

На правах рукописи

СУМЕДИ ИЛЬЯ РАМОНОВИЧ

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ УЗЛОВЫМИ
ОБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Родоман Григорий Владимирович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Александров Юрий Константинович**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра хирургических болезней, заведующий

доктор медицинских наук, профессор **Долидзе Давид Джонович**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра хирургии хирургического факультета, профессор

доктор медицинских наук **Исаев Павел Анатольевич**
Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; отделение опухолей головы и шеи, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор  **Хашукоева Асият Зульчифовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) среди эндокринных нарушений находятся на 2-м месте по распространенности после сахарного диабета. Ведущее место в тиреоидной патологии занимает узловой зоб, выявляющийся у 4–7% людей, проживающих в регионах с нормальной йодной обеспеченностью, и у 30% – в регионах йодного дефицита. Конечным этапом прогрессирования йоддефицитного зоба является развитие функциональной автономии (ФА), а осложняющий автономию тиреотоксикоз способствует тяжелым изменениям систем организма, особенно сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы (ЦНС), и значительно ухудшает качество жизни.

Помимо узлового пролиферирующего зоба и узловых форм тиреоидитов широко распространены неоплазии ЩЖ – как доброкачественные, так и злокачественные. Точность их предоперационной диагностики существенным образом влияет на выбор объема оперативного вмешательства, исход заболевания и необходимость пожизненного лечения пациента (Долидзе Д. Д., 2019). Однако существующие в настоящее время методы дооперационной и интраоперационной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узловых образований ЩЖ необходимой точностью не обладают (Melillo R. M., 2012; Xing M., 2013). Особенно высокой является частота гипердиагностики рака при доброкачественных новообразованиях ЩЖ. Срочное интраоперационное гистологическое исследование также не способно кардинально улучшить ситуацию (Ghossein R., 2009).

Все это обуславливает необходимость поиска новых методов дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ. Перспективным подходом является включение в комплекс обследования метода определения активности протеасом, подтвердившего свою значимость при верификации неоплазий.

Внедрение новых технологий в хирургию узлового зоба не устранило высокую вероятность операционных осложнений, в том числе риск развития

гипопаратиреоза и травмы возвратного нерва, которые могут вести к инвалидизации больных. У пациентов пожилого и старческого возраста хирургическое вмешательство сопряжено с высоким анестезиологическим риском не только из-за сопутствующей патологии, но и в связи с кардиальными осложнениями тиреотоксикоза (Долидзе Д. Д., 2018; Романчишен А. Ф., 2009; Barczyński M., 2013). При этом нехирургические методы, к которым относятся медикаментозная терапия и радиоiodтерапия, часто приводят к нежелательным побочным эффектам и не всегда обладают достаточной эффективностью (Фомин Д. К., 2016).

Отдельной проблемой является в настоящее время лечение рецидивного узлового зоба, риск развития которого обусловлен как выполнением нерадикальных вмешательств на ЩЖ и неадекватной последующей медикаментозной терапией, так и неблагоприятной экологической обстановкой (Цуркан А. Ю., 2013; Barczynski M., 2010; Gharib H., 2010; Hu Z. Y., 2017). После повторных вмешательств на ЩЖ осложнения развиваются много чаще, чем после впервые выполненных операций, так как в послеоперационной зоне всегда присутствуют нарушения анатомии и рубцово-спаечные изменения (Александров Ю. К., 2019; Бельцевич Д. Г., 2016; Padur A., 2016). Частота повреждения возвратного нерва при вмешательствах на рецидивном зобе по данным отдельных исследований достигает 22% (Меньков А. В., 2011; Wang D. S., 2016).

Вышесказанное обосновывает необходимость применения других методов лечения неопухолевых образований щитовидной железы, в том числе и рецидивных. Необходима стандартизация подхода к использованию малоинвазивных чрезкожных вмешательств, таких как склеротерапия или радиочастотная и лазерная абляция (ЛТА), а также их комбинации (Александров Ю. К., 2020; Слепцов И. В., 2012; Kim J., 2018; Lee J., 2020). Эти технологии локального воздействия на патологический очаг обеспечивают его устранение при сохранении функции щитовидной железы и сопровождаются низким риском осложнений (Веревкина Н. А., 2014; Петров В. Г., 2013; Hamburger J. L., 2009).

Наиболее изучена склеротерапия узлового зоба с применением этанола (Барсуков А. Н., 2006; Sandrock D., 2003), недостатком которой является выраженная болезненность процедур и неоднозначные результаты лечения пациентов с ФА. Сейчас имеется большой выбор других склерозантов, но их применение на ЩЖ пока недостаточно изучено. Возможность эффективного применения малоинвазивных методов при рецидивном зобе практически не исследована.

Таким образом, до настоящего времени четко не определены показания, эффективность и персонализированный подход к проведению малоинвазивных чрезкожных вмешательств с сохранением функции щитовидной железы.

Степень разработанности научной темы

Несмотря на накопленный опыт по диагностике и лечению пациентов с неопухолевыми узловыми образованиями ЩЖ, в том числе с использованием малоинвазивных технологий (Петров В. Г., 2013; Слепцов И. В., 2012; Щеголев А. А., 2008; Cesareo R., 2017; Deandrea M., 2019), некоторые важные вопросы до настоящего времени остаются нерешенными. К ним относятся сложности дифференциации с неоплазиями ЩЖ, ведущие к ошибкам предоперационной диагностики и неправильному выбору тактики лечения, что может иметь серьезные последствия для больного. Остается высоким риск осложнений при операциях на щитовидной железе, особенно при рецидивном зобе, и, при этом, доказательных исследований и общепринятых рекомендаций по проведению малоинвазивных методов лечения недостаточно.

Поиск и внедрение дополнительных методов дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ и создание алгоритма лечения с учетом преимуществ каждого из малоинвазивных методов в конкретных клинических ситуациях, в том числе при рецидивном зобе, определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы путем повышения точности

дифференциальной диагностики и создания алгоритма применения малоинвазивных хирургических методик.

Задачи исследования

1. Провести анализ структуры и причин типичных диагностических ошибок и оценить перспективы повышения точности дифференциальной диагностики неопухолевых узловых образований и неоплазий щитовидной железы с использованием диагностического комплекса, включающего новый метод определения активности протеасом.

2. Изучить эффективность и безопасность склеротерапии с использованием различных склерозантов при лечении неопухолевых узловых образований щитовидной железы и разработать тактику ее применения в определенных клинических ситуациях.

3. Изучить эффективность и безопасность лазерной термической абляции при лечении неопухолевых узловых образований щитовидной железы и разработать тактику ее применения в определенных клинических ситуациях.

4. Изучить эффективность и безопасность малоинвазивного хирургического лечения пациентов с рецидивным узловым зобом.

5. Выполнить сравнительный анализ результатов использования малоинвазивных методик и традиционных оперативных вмешательств при лечении пациентов с неопухолевыми узловыми образованиями щитовидной железы.

6. Разработать алгоритм лечения пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы.

Научная новизна

В настоящей работе впервые для применения в рутинной клинической практике предложен метод улучшения точности дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ, основанный на определении активности протеасом и обладающий высокой чувствительностью и специфичностью.

Впервые предложен лечебный алгоритм, учитывающий преимущества разных малоинвазивных методов в конкретных клинических ситуациях.

На основе сравнительной оценки результатов использования различных склерозантов – этанола и полидоканола, доказано, что и по эффективности, и по переносимости склеротерапии полидоканол имеет значимые преимущества.

Установлено, что по безопасности склеротерапия полидоканолом существенно превосходит традиционное оперативное лечение. Она сопровождается очень низким риском осложнений, но при этом обеспечивает достоверный регресс узловых образований и полное излечение функциональной автономии.

На основе сравнительной оценки результатов склеротерапии и ЛТА доказано, что лазерная абляция уступает склеротерапии по эффективности лечения. Однако ее применение при небольших размерах и определенной локализации узловых образований обладает преимуществами по сравнению с оперативным лечением и этаноловой склеротерапией.

Доказано, что склеротерапия полидоканолом может служить методом выбора лечения больного с доброкачественным узловым зобом, в том числе при рецидиве заболевания, в последнем случае она также высоко эффективна, хорошо переносится пациентами и не сопровождается значимым риском осложнений. Склеротерапия полидоканолом во всех случаях обеспечивает редукцию рецидивных узлов и устранение, при их наличии, гормональных нарушений и симптомов компрессии органов шеи. При этом виде лечения отсутствуют анестезиологические риски и значительно снижаются специфические риски повреждения гортанного нерва и развития гипопаратиреоза. В то же время, традиционное хирургическое лечение рецидивов узлового зоба вследствие рубцово-спаечных изменений в зоне вмешательства сопровождается высокой частотой осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложен способ увеличения точности дифференциальной диагностики неопухолевых узловых образований и неоплазий ЩЖ с использованием диагностического комплекса, включающего метод определения активности протеасом (получен патент на изобретение «Способ интраоперационной

диагностики рака щитовидной железы»). По сравнению с традиционным комплексом (УЗИ + ТПАБ) его использование повышает точность диагностики с 64% до 97%, а чувствительность, наиболее низкую при диагностике доброкачественных заболеваний ЩЖ, – с 31% до 100%. Внедрение нового подхода к диагностике природы узловых образований ЩЖ позволит осуществлять более обоснованный выбор объема планируемого оперативного вмешательства, что необходимо для снижения частоты операционных осложнений и последующих затрат на их лечение и выплаты пособий.

Доказано преимущество склеротерапии с использованием полидоканола в качестве склерозанта при лечении пациентов с доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ. Склеротерапия полидоканолом позволяет устранить гормональные нарушения и начальные признаки компрессии органов шеи во всех случаях их наличия, добиться уменьшения узлов (в среднем с $2,46 \pm 0,25$ см до $0,90 \pm 0,13$ см) и у достаточно большой части больных (33,3%) – их полной редукции. Манипуляции хорошо переносятся пациентами и выполняются амбулаторно.

По результатам исследования разработаны оптимальные режимы применения склеротерапии, ЛТА и оперативного лечения и алгоритм выбора тактики лечения в определенных клинических ситуациях. Предложенный алгоритм лечения пациентов с доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ, в том числе, с рецидивными узлами, основан на широком применении малоинвазивных методик и ограничении применения традиционной операции, сопровождающейся анестезиологическими рисками и специфическим риском повреждения гортанного нерва и гипопаратиреоза.

Методология и методы исследования

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 клинических базах ГБУЗ ГКБ № 24 и № 13 ДЗМ в период с 2008 по 2020 гг.

Дизайн: проспективное клиническое открытое нерандомизированное исследование. Набор пациентов осуществляли с использованием критериев включения и исключения в соответствии с задачами исследования. Всего обследовано и пролечено 255 пациентов с различными узловыми образованиями ЩЖ. В ходе проведенного исследования были изучены и проанализированы эффективность дифференциальной диагностики природы узловых образований и результаты лечения с использованием различных малоинвазивных чрескожных методик и традиционного оперативного вмешательства. Использовались клинические (опрос, осмотр и клиническая оценка состояния), лабораторные (определение уровня ТТГ, тиреоидных гормонов, кальцитонина) и инструментальные методы обследования (УЗИ ЩЖ, ТПАБ с цитологическим исследованием, сцинтиграфия), при оперативном лечении выполнялся необходимый предоперационный минимум. Для определения активности протеасом в тканях ЩЖ вырезали образцы узловых образований и экстранодулярных тканей на расстоянии 3–4 см от узла. Материал исследовали в лаборатории биохимии процессов онтогенеза института биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН (заместитель директора по научной работе – доктор биологических наук Шарова Н. П.).

Анализ результатов проводился с применением методов математической статистики. Все исследования были проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Положения, выносимые на защиту

1. Частые ошибки в выборе необходимого объема оперативного вмешательства при узловом зобе связаны с недостаточной точностью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы, составляющей 64,3%. Наибольший процент ошибок связан с гипердиагностикой рака щитовидной железы (37,5% случаев с окончательным доброкачественным диагнозом).

2. Отношение значения ХТП-активности протеасом в центре узлового

образования к значению в отдаленных тканях щитовидной железы достоверно различается при доброкачественных и злокачественных процессах, что позволяет использовать метод определения активности протеасом в дифференциальной диагностике, повышая ее точность до 96,7% и обеспечивая более высокую клиническую и экономическую эффективность лечения больных с узловым зобом.

3. Все малоинвазивные хирургические методы лечения узлового зоба характеризуются низким риском осложнений. Однако при расположении узла по задней поверхности щитовидной железы в ходе использования некоторых технологий деструкции узлов имеется риск повреждения гортанного нерва. В этих случаях, а также при наличии выраженных симптомов компрессии органов шеи показано оперативное лечение. В остальных случаях неопухолевых узловых образований ЩЖ преимуществом обладают малоинвазивные методы деструкции узлов.

4. Наилучшие результаты лечения демонстрирует метод склеротерапии с использованием в качестве склерозанта полидоканола. По сравнению с этаноловой склеротерапией и лазерной аблацией, он обладает наиболее высокой эффективностью и переносимостью процедур. Склеротерапия полидоканолом может служить основным методом лечения больных с доброкачественным узловым зобом.

5. В качестве альтернативного малоинвазивного метода при размере узла, не превышающем 3 см, может использоваться ЛТА.

6. Этаноловая склеротерапия переносится больными гораздо хуже, сопровождается риском угнетения «целевой» доли ЩЖ, и недостаточно эффективна при декомпенсированной функциональной автономии.

7. Проведение склеротерапии сопровождается достоверным уменьшением размеров узловых образований щитовидной железы, причем использование в качестве склерозанта полидоканола у трети пациентов обеспечивает полную редукцию узлов.

8. Эффективность склеротерапии полидоканолом не зависит от наличия в

анамнезе операции на щитовидной железе и также высока при рецидивном зобе. Ее применение позволяет избежать высокого риска осложнений, характерного для оперативного лечения этой категории больных.

Степень достоверности результатов работы

Достоверность результатов исследования подтверждается оптимальным количеством пациентов, включенных в исследование, использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам, применением методов статистического анализа. Различия считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация работы

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на научно-практической конференции поликлинических хирургов Москвы и Московской области «Проблемы амбулаторной хирургии» (2008); на 8-й конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения – 2012» (Санкт-Петербург, 20 апреля 2012 г.); на I Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 27–29 мая 2013 г.); на 10-й конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения – 2014» (Санкт-Петербург, 25 апреля 2014 г.).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, сотрудников хирургической службы ГБУЗ ГKB № 24 ДЗМ и ГKB № 13 ДЗМ (протокол № 4 от 21 декабря 2022 года).

Личное участие автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, постановке цели и задач исследования, подготовке к публикации печатных работ по теме научной работы и непосредственно самой диссертации.

Диссертант лично осуществлял планирование и организацию исследований, лечение пациентов, сбор клинического материала, статистическую обработку результатов и оформление диссертации.

Автор непосредственно производил систематизацию информации, создал электронную базу данных, лично обработал полученные результаты, провел анализ структуры и причин диагностических ошибок. С целью повышения точности дифференциальной диагностики неоплазий разработал способ дифференциальной диагностики образований щитовидной железы, изучил эффективность и безопасность различных малоинвазивных хирургических методов лечения и разработал алгоритм лечения пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы

Диссертант сформулировал научные положения, выводы и практические рекомендации.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует пунктам 2 и 4 паспорта научной специальности 3.1.9. «Хирургия»: п. 2 – разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний; п. 4 – экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику хирургических отделений Государственных бюджетных учреждений здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы» и «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы».

Результаты диссертационной работы используются в материалах для обучения студентов, ординаторов и аспирантов кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, из них 11 печатных работ – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Выдан патент на изобретение № 2521239 от 29.04.2014.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 225 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы. Текст содержит 64 таблицы и 83 рисунка. Указатель литературы содержит 310 источников, из них 128 отечественных и 182 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствии с задачами исследования было набрано 3 группы больных. Всего обследовано и пролечено 255 пациентов в возрасте от 19 до 86 лет с различными узловыми образованиями ЩЖ.

Первая группа состояла из 100 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ различной природы, направленных в клинику для оперативного лечения.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) выявление узлового образования щитовидной железы при УЗИ;
- 2) наличие показаний к оперативному лечению;
- 3) отсутствие противопоказаний для оперативного лечения;
- 4) согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- 1) отсутствие у больного узловых образований ЩЖ (диффузный зоб);
- 2) отсутствие показаний к оперативному лечению;
- 3) наличие противопоказаний к оперативному лечению;

4) отказ пациента участвовать в исследовании.

На результатах обследования пациентов первой группы (Таблицы 1 и 2) был выполнен анализ структуры и причин типичных диагностических ошибок (подгруппа 1А) и сравнительная оценка точности дифференциальной диагностики неопухолевых узловых образований и неоплазий ЩЖ с использованием стандартного диагностического комплекса и комплекса, включающего новый метод определения активности протеасом (подгруппа 1Б). Диагноз верифицировали после операции по результатам гистологического исследования.

Таблица 1 – Характеристика пациентов 1А группы

Критерии	С окончательным доброкачественным диагнозом	С окончательным злокачественным диагнозом	Итого
Количество пациентов (n)	32	38	70
Возраст (лет)	от 23 до 66, в среднем 54,1 ±2,3	от 19 до 83, в среднем 54,5±1,9	от 19 до 83 54,3±1,5
Женский/мужской пол	100%/0%	82%/18%	90%/10%
Единичные/множественные узлы ЩЖ	14 (44%)/18(56%)	16 (42%) / 22 (58%)	43%/57%
Максимальный линейный размер опухоли (см)	от 1 до 6,6; в среднем 2,7±0,3	от 1,2 до 5; в среднем 2,4±0,2	от 1 до 6,6; 2,5±0,1

Таблица 2 – Характеристика пациентов 1Б группы

Критерии	С окончательным доброкачественным диагнозом	С окончательным злокачественным диагнозом	Итого
Количество пациентов (n)	15	15	30
Возраст (лет)	от 36 до 66 в среднем 55,1±2,9	от 30 до 83 в среднем 52,7±3,7	от 30 до 83 в среднем 53,9±2,3
Женский/мужской пол	93%/7%	93%/7%	93%/7%
Единичные/множественные узлы ЩЖ	4 (27%)/11(73%)	7(47%)/8(53%)	37%/63%
Максимальный линейный размер опухоли (см)	от 1 до 6; в среднем 2,7±0,3	от 1,5 до 3,8 в среднем 2,4±0,3	от 1 до 6 в среднем 2,5±0,2

Вторая группа пациентов была набрана для проведения сравнительного анализа эффективности и безопасности малоинвазивных методик и традиционных

оперативных вмешательств, и определения показаний и противопоказаний к применению склеротерапии, ЛТА и оперативного лечения нерезидивных доброкачественных узловых образований ЩЖ. Первоначальный выбор – операция или малоинвазивное лечение, осуществлялся с учетом клинической ситуации. Основной причиной выставленных пациентам показаний к оперативному вмешательству было наличие крупных и/или множественных узлов. При выборе малоинвазивного лечения пациенты случайным образом распределялись по его вариантам – склеротерапии 96%-м этанолом (подгруппа 2А), 3%-м полидоканолом (2Б) и ЛТА (2В). В подгруппе 2Г пациентам проводилось оперативное лечение.

Критерии включения пациентов во 2-ю группу исследования:

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 40,0–50,0% от предыдущего объема за год, и/или развитие ФА, и/или появление начальных признаков компрессии органов шеи – жалобы на дискомфорт при глотании, ощущение дискомфорта в области ЩЖ в положении лежа на спине, охриплость голоса, покашливание (для подгруппы 2Г – наличие любых признаков компрессии органов шеи). Диагноз функциональной автономии подтверждался выявлением при сцинтиграфии «горячих» узлов щитовидной железы.
4. Цитологическая картина коллоидного или коллоидно-кистозного зоба или тиреоидита (Bethesda II).
5. Уровень кальцитонина менее 2 пмоль/л.
6. Согласие пациента на участие в исследовании и применение данного вида лечения.

Критерии исключения из исследования:

1. Отсутствие узловых образований при УЗИ (диффузный зоб).
2. Бессимптомные узлы без значимого роста и гормональных нарушений.
3. Операции на ЩЖ в анамнезе.

4. УЗИ-картина, подозрительная на злокачественность узлового образования ЩЖ.

5. Уровень кальцитонина более 2 пмоль/л.

6. Обнаружение опухолевых клеток при цитологическом исследовании материала (Bethesda IV–VI).

6. Наличие симптомов значительной компрессии органов шеи – нарушение глотания твердой пищи, одышка, признаки сдавления магистральных сосудов (кроме подгруппы 2Г).

7. Индивидуальная непереносимость склерозанта.

8. Отказ пациента от участия в исследовании или от применения данного вида лечения.

Дополнительным критерием исключения для пациентов с ФА в подгруппах малоинвазивного лечения (2А–2В) являлось наличие диссеминированной ФА ЩЖ (диффузное распределение РФП на сканограмме).

В исследование эффективности и безопасности склеротерапии 96%-м этанолом было включено 25 больных. При УЗИ у 19 пациентов визуализировался один узел, у 6 пациентов – множественные узлы. Всего деструкции было подвергнуто 31 образование размерами в среднем $2,3 \pm 0,1$ см (1–3,7 см). В 24,0% случаев размер узловых образований превышал 3 см.

В исследование эффективности и безопасности склеротерапии 3%-м полидоканолом было включено 30 больных. При УЗИ у 12 пациентов визуализировался один узел, у 18 пациентов – множественные узлы в обеих долях ЩЖ. Всего деструкции было подвергнуто 48 узлов размерами в среднем $2,5 \pm 0,3$ см (0,5–7,4 см), в 27% случаев размеры превышали 3 см.

ЛТА была использована при лечении 23 больных. При УЗИ у 17 пациентов визуализировался один узел, у 6 пациентов – множественные узлы в обеих долях ЩЖ. Всего аблации было подвергнуто 31 образование размерами в среднем $2,4 \pm 0,2$ см (1,5–4,0 см). В 1 случае после процедуры ЛТА произошло развитие пареза гортанного нерва, в дальнейшем сеансы лазеротермии этой пациентке не проводились. Исследование закончили 22 пациента этой группы.

Хирургическое лечение было проведено у 27 пациентов. Линейный размер узлов варьировал от 1,5 до 5,3 см, в среднем составляя $2,9 \pm 0,2$ см, у 37% он был более 3 см. Объем операции в 19% случаев включал гемитиреоидэктомию, в 81% – тиреоидэктомию. Среднее время операции составило 98 ± 5 минут (60–160 минут), средний койко-день $7,4 \pm 0,3$ суток (4–12 суток).

Особенности всех 4 подгрупп пациентов с нерецидивным узловым зобом суммированы в Таблице 3. Группы не имели значимых различий по демографическим показателям и цитологическому диагнозу. Во всех группах с малоинвазивным лечением размеры образований и доля случаев с множественными узлами также не имели достоверных различий. В группе оперативного лечения эти показатели были больше, и чаще встречалась мультифокальная автономия (Таблица 3). Оперативное лечение закономерно чаще становилось методом выбора у пациентов с крупными узловыми образованиями и мультифокальной функциональной автономией (МФА).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика групп больных

Группа	Возраст (лет)	Пол женский	Размер узлов (мм)	Морфология	Показания к лечению	Множественные узлы
2А группа – склеротерапия этанолом нерецидивных узлов (25)	$58,3 \pm 1,8$	96%	От 10 до 37 $22,8 \pm 1,3$. Более 30 – 24%	Bethesda II: Коллоидный зоб 84%, киста 16%	ФА 92%, рост узлов 8%	36%
2Б группа – склеротерапия полидоканолом нерецидивных узлов (30)	$53,6 \pm 2,5$	93%	От 5 до 74 $24,6 \pm 2,5$. Более 30 – 27%	Bethesda II: Коллоидный зоб 90%, киста 10%	ФА 47%, сдавление органов 13%, рост узлов 40% *	60%
2В группа – лазерная абляция нерецидивных узлов (23)	$59,8 \pm 2,9$	96%	От 15 до 40 $23,4 \pm 1,6$. Более 30 – 26%	Bethesda II: Коллоидный зоб 100%	ФА 100%	26%
2Г группа – оперативное лечение нерецидивного зоба (27)	$56,1 \pm 1,2$	85%	От 15 до 53, $30 \pm 2,1$. Более 30 – 37% *	Bethesda II: Коллоидный зоб 100%	ФА 100%, в том числе +сдавление органов 15%	81% *
<i>Примечание</i> – * отмечены достоверные различия с другими группами ($P < 0,05$)						

Третья группа пациентов ($n = 50$) была набрана для оценки возможностей малоинвазивного (подгруппа 3А) и оперативного (подгруппа 3Б) лечения рецидивного узлового зоба. Предварительный анализ результатов лечения

нерецидивного зоба показал преимущество использования склеротерапии с полидоканолом в качестве склерозанта, поэтому для лечения рецидивного зоба был выбран именно этот метод.

Критериями включения в 3-ю группу исследования явились:

1. 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 ФА, и/или появление начальных признаков компрессии органов шеи (жалобы на дискомфорт при глотании, ощущение дискомфорта в области ЩЖ в положении лежа на спине, охриплость голоса, покашливание) для подгруппы склеротерапии (3А) и любые признаки компрессии для группы оперативного лечения (3Б). Обнаружение «горячих» узлов при сцинтиграфии щитовидной железы подтверждало диагноз функциональной автономии.

3. Цитологическая картина коллоидного или коллоидно-кистозного зоба или картина тиреоидита (Bethesda II).

4. Уровень кальцитонина менее 2 пмоль/л.

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

Критерии исключения пациента с рецидивным узловым образованием:

1. Бессимптомное наличие узлов без их значимого роста и гормональных нарушений у пациента, ранее оперированного на ЩЖ.

2. Наличие УЗИ-картины злокачественного образования.

3. Уровень кальцитонина более 2 пмоль/л.

4. Обнаружение при цитологическом исследовании опухолевых клеток (Bethesda IV–VI).

5. Только для подгруппы склеротерапии (3А) – наличие признаков выраженного сдавления 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 данного вида лечения.

Дополнительным критерием исключения для группы 3Б являлось наличие противопоказаний к выполнению хирургического вмешательства.

В 3А подгруппе (30 пациентов) проводилась склеротерапия полидоканолом. Длительность заболевания после операции на ЩЖ у большинства пациентов не превышала 10 лет, но в нескольких случаях достигала 20 лет. У 18 больных были выявлены узлы в тиреоидных остатках с двух сторон, у 12 – с одной. Всего склеротерапии было подвергнуто 48 узлов, линейный размер которых в среднем составлял $2,4 \pm 0,1$ см (1–6,4 см). Все узловые образования имели размеры не менее 1 см, из них 19% – более 3 см.

В 3Б подгруппе (20 пациентов) всем больным выполнена экстирпация тиреоидных остатков. Первоначально в данную группу планировалось включить 30 пациентов с рецидивным зобом, однако предварительный анализ результатов оперативного лечения выявил достоверно и значительно более высокую частоту осложнений, чем в группе склеротерапии. В связи с этим по этическим соображениям в группу 3Б в дальнейшем включали только пациентов с симптомами выраженной компрессии органов шеи, такими как нарушение глотания твердой пищи, одышка, признаки сдавления магистральных сосудов шеи, у которых невозможно применение склеротерапии из-за длительности этого вида лечения. Длительность заболевания у большинства пациентов не превышала 10 лет, но в отдельных случаях достигала 26 лет. У 18 были выявлены узлы в тиреоидных остатках с двух сторон, у 2 пациентов – с одной. Размер узлов в среднем составлял $3,5 \pm 0,3$ см (1–8,2 см), в 66% случаев превышая 3 см, объем тиреоидных остатков – $43,2 \pm 2,5$ см³ (25 до 63 см³). При цитологическом исследовании в 90,0% случаев был выявлен коллоидный зоб и в 10,0% – тиреоидит. Однако послеоперационное гистологическое заключение показало наличие в семи случаях тиреоидита, и в одном – аденомы на фоне коллоидного зоба. Всем пациентам была выполнена экстирпация тиреоидных остатков. Особенности трех сравниваемых далее групп суммированы в Таблице 4.

Имеющиеся различия явились ожидаемым следствием различий нозологий (рецидив – отсутствие рецидива) и тактики лечения (более агрессивный метод использовался преимущественно при невозможности применения менее агрессивного). В подгруппе 2Б с нерецидивным зобом был закономерно меньше возраст пациентов, реже встречался компрессионный синдром, и существенно чаще показанием к лечению являлось развитие ФА. В подгруппе 3Б, где применялось оперативное лечение, основным показанием к лечению явилось наличие признаков сдавления органов шеи, при этом узловые образования и тиреоидные остатки чаще имели большие размеры.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика больных 3А, 3Б и 2Б подгрупп

Группа	Возраст (лет)	Пол ж/м	Размер узлов (мм)	Исходный объем ЩЖ / остатка ЩЖ (см ³)	Морфология	Показания к лечению
3А группа – склеротерапия рецидивного зоба (30)	67,2±1,0	93,3%/6,7%	От 10 до 64 23,6±1,4. Более 30 – 19%	От 8,5 до 46,7. 22,6±1,7	Bethesda II: Коллоидный зоб 83%, киста 13%, тиреоидит 3%	ФА 10%, сдавление органов 23%, рост узлов 67%
2Б группа – склеротерапия нерецидивного зоба (30)	53,6±2,5*	93,3%/6,7%	От 5 до 74 24,6±2,5. Более 30 – 27%	От 10 до 88. 29,4±4,6.	Bethesda II: Коллоидный зоб 90%, киста 10%	ФА 47%, сдавление органов 13%, рост узлов 40%*
3Б группа – оперативное лечение рецидивного зоба (20)	65,7±1,7	95%/5%	От 10 до 82, 35±2,6. Более 30 – 66%*	От 25 до 63. 43,2±2,5*	Bethesda II: Коллоидный зоб 60% +аденома 5%, тиреоидит 35%	ФА+ рост узлов 15%, сдавление органов 60%, только рост узлов 25%*
<i>Примечание</i> – * – отмечены достоверные различия с группой исследования ($P < 0,05$)						

Оперативное лечение проводилось в соответствии с актуальными на момент исследования клиническими рекомендациями. При дооперационно диагностированном раке ЩЖ выполняли тиреоидэктомию с лимфаденэктомией, если диагноз был сомнительным или диагностировалась аденома ЩЖ или фолликулярная опухоль – тиреоидэктомию. После тиреоидэктомии назначали заместительную гормональную терапию под контролем ТТГ. Пациентам с узловым зобом неопухолевой природы в большинстве случаев выполняли тиреоидэктомию, реже – гемитиреоидэктомию.

В качестве склерозантов использовали 96%-й этиловый спирт и

полидоканол (этоксисклерол) 3%-й. Необходимый объем препарата определяли из расчета 1 мл на 1 см³ ткани узла. Под контролем УЗИ производили пункцию образования и вводили склерозант, при наличии кистозного компонента сначала аспирировав содержимое кисты. В ткань узла вводили 1 мл при максимальном линейном размере узла до 2 см, и 2 мл – при размере до 4 см, в один участок узла – не более 1 мл склерозанта. Склерозант всегда вводили в узел мультицентрически.

Полидоканол (этоксисклерол, международное название – лауромакрогол 400) в 3%-й концентрации был выбран в исследовании в качестве склерозанта по нескольким причинам. Этот препарат показал себя эффективным и безопасным склерозантом во многих областях медицины, в том числе, при склерозировании кист паренхиматозных органов.

По механизму действия полидоканол является детергентом, при внутритканевом введении он вызывает рубцевание паравазальной клетчатки. Анестезирующий эффект является сильным преимуществом полидоканола перед этанолом. Методика выполнения склеротерапии полидоканолом была полностью аналогична методике введения этанола, как и расчет количества вводимого препарата.

Склеротерапию проводили четырьмя курсами, после каждого из которых следовал перерыв 3 месяца (Таблица 5).

Все сеансы склеротерапии проводились амбулаторно.

Таблица 5 – Схема сеансов склеротерапии

Курсы лечения	Содержание курса	
Первый курс лечения	5 сеансов склерозирования с частотой один в неделю	
Период наблюдения	3 месяца	В конце периода наблюдения обследование и оценка данных обследования
Второй курс лечения	5 сеансов склерозирования с частотой один в неделю	
Период наблюдения	3 месяца	В конце периода наблюдения обследование и оценка данных обследования
Третий курс лечения	5 сеансов склерозирования с частотой один в неделю	
Период наблюдения	3 месяца	В конце периода наблюдения обследование и оценка данных обследования
Четвертый курс лечения	5 сеансов склерозирования с частотой один в неделю	
Период наблюдения	Не менее 3 месяцев	В конце периода наблюдения обследование и окончательная оценка эффективности лечения
<i>Примечание</i> – Всего проведено 20 сеансов склерозирующего лечения каждому из пациентов. Общий срок наблюдения пациентов составил 16–20 месяцев.		

Для лазерной аблации узлов ЩЖ применяли лазерный хирургический аппарат «МИЛОН ЛАХТА», длина волны 810 Нм, мощность 4,5 Вт и волоконно-оптический катетер с прямым выходом излучения SMA Q/Q 200/230 WF, который вводили через иглу. Предварительно программировали длительность и интервал импульсно-периодического излучения мощностью 2,8 Вт. Время воздействия зависело от объема узлового образования. Пункцию узлового образования иглой 21G выполняли без местной анестезии под контролем УЗИ, через иглу проводили световод диаметром 200 мкм, контролировали, что расстояние от световода до трахеи и сосудистого пучка превышает 2 см, и запускали процедуру.

Количество сеансов зависело от эффективности лечения. Ограничение их числа определялось наличием риска повреждения функционально-важных структур шеи и его возможным повышением при повторных тепловых воздействиях на ткани в области шеи. Из-за потенциального риска теплового воздействия более 9 процедур одному больному не выполняли.

Первый курс ЛТА всегда включал 3 сеанса, проводимых с интервалом в неделю. Через 3 месяца после первого сеанса выполняли оценку эффективности

лечения, при достижении эффекта лечение заканчивали. При отсутствии эффекта проводили еще 3 сеанса с кратностью 1 раз в 7 дней. Через 6 месяцев после первого сеанса выполняли оценку эффективности лечения, при достижении эффекта лечение заканчивали. При отсутствии эффекта пациентам производили последние 3 сеанса с кратностью 1 раз в 7 дней. Время лечения пациентов варьировало от 1 до 7 месяцев, количество сеансов ЛТА – от 3 до 9, а период наблюдения всех больных составил 1,5 года. На последнем визите (18 месяцев от момента первого сеанса) была произведена окончательная оценка эффективности лечения.

Все сеансы ЛТА проводились амбулаторно.

Эффективность малоинвазивного лечения больных с неопухолевыми узловыми образованиями ЩЖ оценивали по нескольким критериям:

1) устранение ФА при ее исходном наличии (признаки при сцинтиграфии – исчезновение зоны гипераккумуляции РФП и восстановление функциональной активности ранее подавленной ткани щитовидной железы, выравнивание накопления РФП в автономной и контрлатеральной долях);

2) при исходном наличии гормональных нарушений – нормализация ТТГ и тиреоидных гормонов;

3) при исходном наличии признаков компрессии органов шеи – купирование всех симптомов;

4) регресс узловых образований – уменьшение размеров узла, подвергаемого воздействию, и общего объема тиреоидной ткани.

Дополнительно оценивали динамику исчезновения жалоб и эффективность терапии сопутствующих заболеваний.

При анализе результатов использовали методы математической статистики. Для сравнения количественных признаков в нескольких группах использовали дисперсионный анализ и процедуру множественного сравнения с применением критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, при исследовании качественных признаков – непараметрический критерий χ^2 , коэффициент корреляции вычисляли по методу Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов предоперационной диагностики (Таблица 6, Рисунок 1) показал, что если в диагностике рака ЩЖ чувствительность стандартного метода (УЗИ + ТПАБ) достигала 92,1%, то в диагностике аденом ЩЖ – лишь 31,3%, точность диагностики составила 64,3%, что совпадает с данными других исследований (Cooper D. S., 2009). Зависимость чувствительности метода от природы узловых образований и существующая у хирургов онкологическая настороженность привели к тому, что ошибки в выборе объема операции обычно заключались в его превышении, а не в недостаточности, что сопровождается увеличением риска повреждения гортанного нерва и развития гипопаратиреоза.

Таблица 6 – Чувствительность и специфичность стандартной (ТПАБ + УЗИ) диагностики ЩЖ

Критерии	Диагностика рака ЩЖ	Диагностика доброкачественных заболеваний ЩЖ
Чувствительность	92,1%	31,3%
Специфичность	74,1%	83,0%
Точность метода	64,3%	

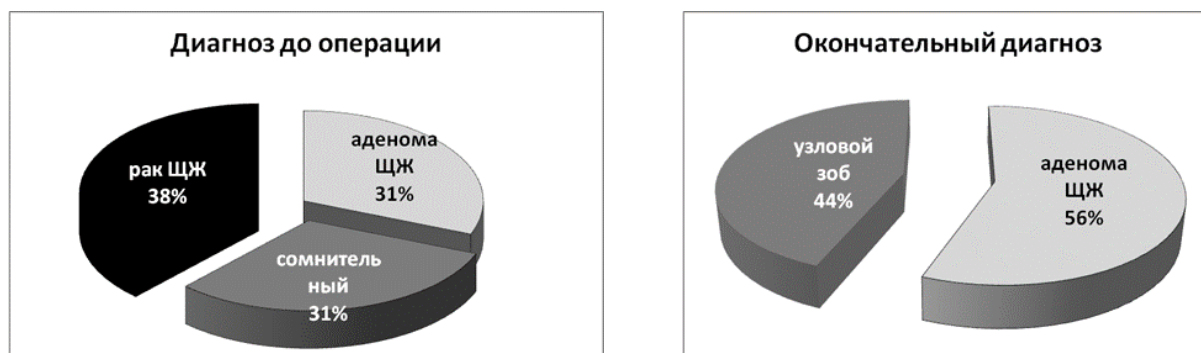


Рисунок 1 – Частота расхождений предварительного и окончательного диагноза у пациентов с доброкачественным узловым зобом

Недостаточная чувствительность метода УЗИ + ТПАБ обусловила необходимость поиска дополнительных методик, включение которых в комплекс обследования повышает точность дифференциальной диагностики. Была исследована возможность использования в этом качестве метода определения ХТП-активности протеасом в тканях ЩЖ.

Наше исследование показало, что точную дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ обеспечивает вычисление отношения значения активности протеасом в центре узла к значению в экстранодулярной ткани (λ).

При доброкачественных заболеваниях ЩЖ (аденомы, аденоматозная гиперплазия, узловой коллоидный зоб, тиреоидиты) значения этого отношения в среднем составили $1,55 \pm 0,20$, при злокачественных они были достоверно выше, в среднем на $5,79 \pm 1,22$, составляя $7,34 \pm 1,22$ (ДИ 3,17–8,41; $P < 0,0001$).

Значительное повышение активности протеасом в центре узла оказалось характерно не только для рака, но и для узлов ЩЖ на фоне тиреоидита, однако в экстранодулярной ткани такое повышение происходило только при тиреоидитах. Поэтому отношение активности протеасом в центре узла к активности в отдаленной ткани ЩЖ различается при злокачественных и любых доброкачественных заболеваниях ЩЖ, включая тиреоидит (Рисунок 2).

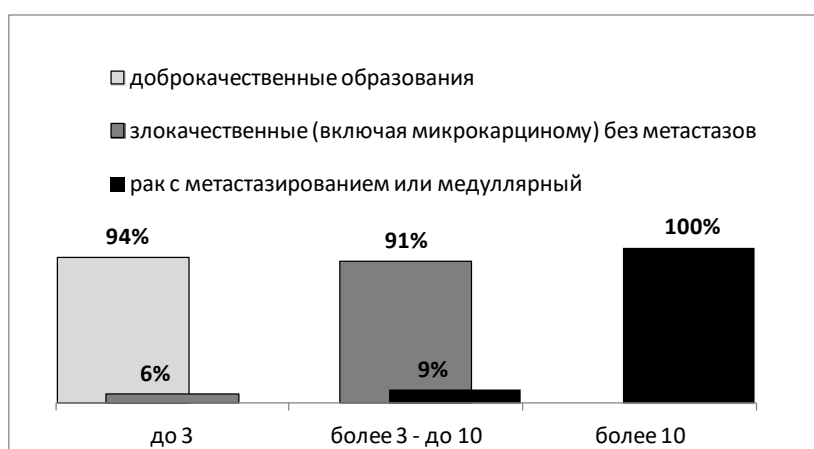


Рисунок 2 – Вероятность наличия доброкачественной или злокачественной патологии ЩЖ при определенном значении λ

Определение значения λ не только позволяет дифференцировать от доброкачественных заболеваний ЩЖ (λ менее 3) все стадии рака, кроме микрокарциномы (λ более 3), но и несет сведения о высоковероятном метастазировании в регионарные лимфоузлы (λ более 10). При использовании данного критерия доброкачественного/злокачественного диагноза чувствительность метода составляет 93,3% в выявлении рака ЩЖ и 100% в

выявлении аденом ЩЖ, специфичность – 100% и 93,8%. Использование теста определения активности протеасом повышает точность дифференциальной диагностики в полтора раза – с 64,3% до 96,7% (Таблица 7).

Таблица 7 – Чувствительность и специфичность метода определения λ в дифференциальной диагностике

Критерии	Диагностика рака ЩЖ – λ более 3	Диагностика доброкачественных заболеваний ЩЖ λ менее 3
Чувствительность	93,3%	100%
Специфичность	100%	93,8%
Точность метода	96,7%	

Внедрение метода определения активности протеасом в практическую деятельность даст хирургам инструмент определения необходимого объема оперативного вмешательства. В хирургии щитовидной железы это, прежде всего, путь снижения частоты осложнений, сокращения времени вмешательств и общих сроков лечения и соответственного повышения экономической эффективности лечения за счет устранения затрат на заместительную терапию после операции, лечение осложнений и выплат пособий по нетрудоспособности.

При отсутствии в процессе обследования подозрений на рак ЩЖ применение каких-либо инвазивных методов лечения, по современным представлениям, требуется только в следующих случаях: наличие функциональной автономии ЩЖ или компрессии органов шеи узловыми образованиями и значимый рост узлов, обуславливающий риск их развития. Наличие выраженных симптомов компрессии, как правило, обуславливает необходимость оперативного вмешательства, так как малоинвазивное лечение является длительным. В их отсутствие могут применяться малоинвазивные органосохраняющие методики под ультразвуковой навигацией, характеризующиеся низким риском осложнений. В настоящее время четкие показания к их использованию не разработаны. В РФ при узловом зобе чаще всего выполняется оперативное вмешательство, хотя у пациентов, страдающих этой патологией, оно ассоциировано с высоким риском из-за возрастной

коморбидности и проявлений тиреотоксикоза.

Было выполнено сравнительное исследование эффективности и безопасности следующих методов лечения больных с неопухолевыми узловыми образованиями ЩЖ: традиционная хирургическая операция, лазерная термическая абляция, склеротерапия с использованием разных склерозантов – этанола и полидоканола. Оценивали эффективность и переносимость процедур и частоту осложнений при их выполнении.

Проведенный анализ показал, что из рассмотренных малоинвазивных методик максимальной эффективностью характеризуется склеротерапия полидоканолом, а минимальной – ЛТА. В свою очередь, склеротерапия полидоканолом и ЛТА характеризуются хорошей переносимостью процедур, а склеротерапия этанолом, обладая промежуточной между ними эффективностью, характеризуется болезненностью процедур и опасностью угнетения склерозируемой доли.

Если склеротерапия полидоканолом приводила к исчезновению горячих узлов у всех пациентов, склеротерапия этанолом – у большинства, то лазеротермия – только у 59,1% больных ($P = 0,003$, Рисунок 3).

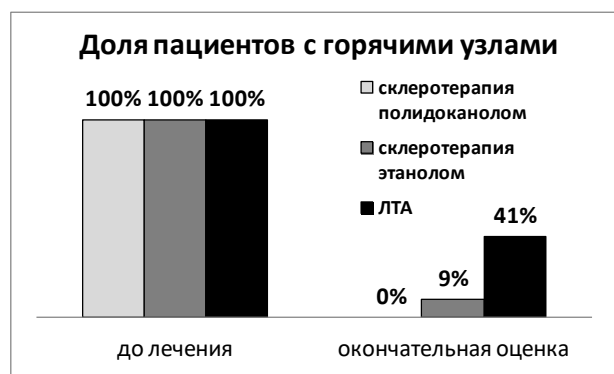


Рисунок 3 – Доля больных, имеющих «горячие» узлы, среди пациентов с исходной функциональной автономией

Но при использовании склеротерапии этанолом возможно сильное повреждение доли, в которой расположен целевой узел, с ее угнетением и, как следствие, неустойчивость гормональной компенсации и появление новых функционально активных узлов в другой доле ЩЖ с рецидивом ФА (Таблица 8).

Таблица 8 – Риск угнетения активности доли ЩЖ при применении малоинвазивных методов у пациентов с ФА

Метод	Угнетение доли ЩЖ, подвергаемой воздействию	Р
Склеротерапия этанолом	26% (полное угнетение – 9%, риск рецидива ФА вследствие появления новых горячих узлов – 4%)	0,005
Склеротерапия полидоканолом	0%	
ЛТА	0%	

При применении склеротерапии полидоканолом и лазерной абляции достигнутая гормональная компенсация всегда была устойчивой, однако применение ЛТА не позволило достичь нормализации ТТГ у четверти пациентов с исходным снижением ТТГ (Рисунок 4) и нормализации Т4 у всех пациентов с исходным повышением Т4 (различия групп по нормализации Т4 достоверны, критерий χ^2 , $P = 0,02$).

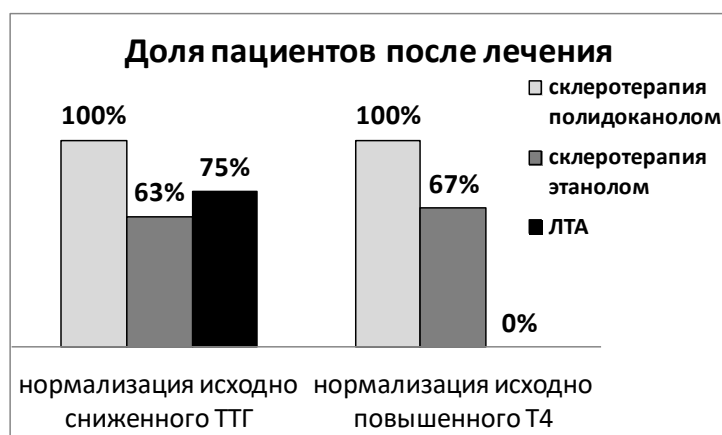


Рисунок 4 – Эффективность гормональной компенсации у пациентов с ФА

После окончания лечения были отмечены: положительная динамика ЭКГ, улучшение самочувствия пациентов и повышение эффективности сопутствующей терапии при применении всех малоинвазивных методов лечения, исключая случаи лечения больных с исходным тиреотоксикозом с использованием склеротерапии этанолом.

В итоге после завершения склеротерапии полидоканолом излечение ФА было достигнуто в 100% случаев, тогда как при склеротерапии этанолом – в 83%, причем в случаях исходного эутиреоза – в 93%, но при исходном тиреотоксикозе

– лишь в 63%. Эффективность ЛТА по отношению к излечению ФА составила всего 59% и не зависела от исходного гормонального статуса (различия групп достоверны, $P=0,01$).

Во всех случаях исходного наличия симптомов компрессии органов шеи имело место их полное купирование, независимо от метода малоинвазивного лечения.

Размеры визуализируемых при УЗИ узлов в процессе малоинвазивного лечения достоверно уменьшались. При ЛТА их уменьшение было почти в 2 раза менее значительным, чем при склеротерапии (Рисунок 5, Таблица 9).

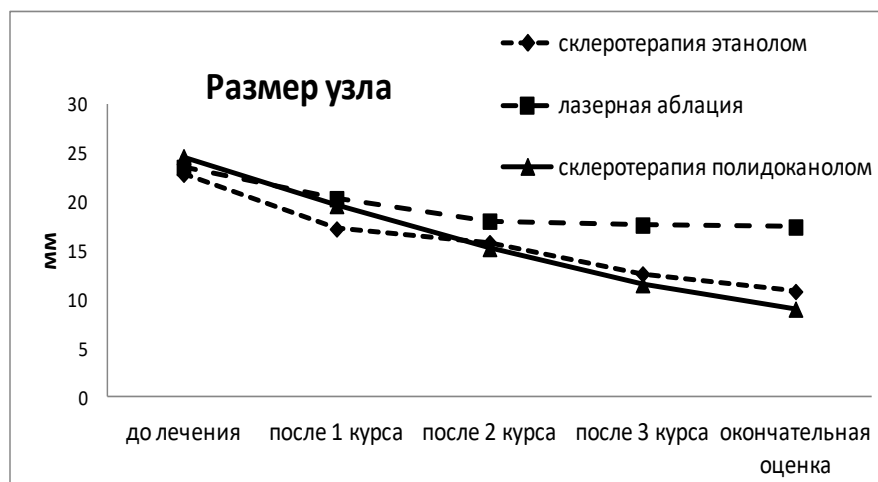


Рисунок 5. Динамика размеров узловых образований в процессе лечения

Таблица 9 – Сравнение эффективности редукции узловых образований

Метод лечения	Средние размеры узлов		Уменьшение размеров узлов после лечения
	исходно	после лечения	
Этанол	2,28±0,13 см	1,08±0,13 см	1,20±0,14 см, $P < 0,001$, ДИ 0,78–1,54 см
Полидоканол	2,46±0,25 см	0,90±0,13 см	1,56±0,29 см, $P < 0,001$, ДИ 0,99–2,14 см
Лазер	2,34±0,16 см	1,74±0,20 см	0,60±0,09 см, $P < 0,001$, ДИ 0,41–0,79 см*

Примечание – * – дисперсионный анализ показывает наличие достоверных различий групп (РОДЮ1), процедура множественных сравнений – отличие группы ЛТА от обеих групп склеротерапии ($P < 0,05$)

Полная редукция узлов зафиксирована только при склеротерапии – у 33,3% пациентов при использовании полидоканола и у 16,0% при использовании этанола. При лазеротермии полной редукции узловых образований не

зарегистрировано ни в одном случае (Рисунок 6, критерий χ^2 , $P = 0,008$).

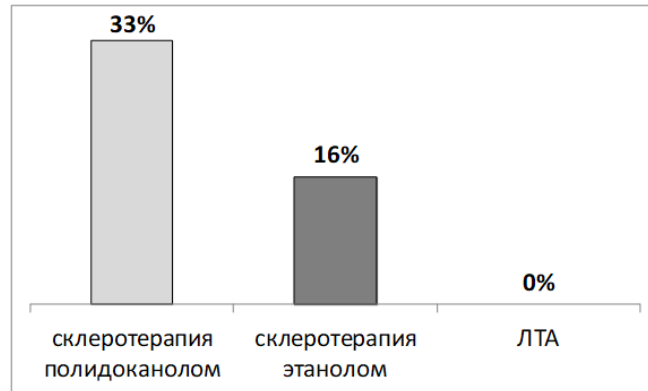


Рисунок 6 – Полная редукция узлов при применении разных методов

Оценка, выполненная после окончания лечения с применением разработанных критериев, показала его эффективность у всех включенных в группу пациентов при склеротерапии полидоканолом, у 80,0% больных при склеротерапии этанолом и всего у 59,1% при лазерной термической абляции узлов (Рисунок 7, критерий χ^2 , $P = 0,001$).

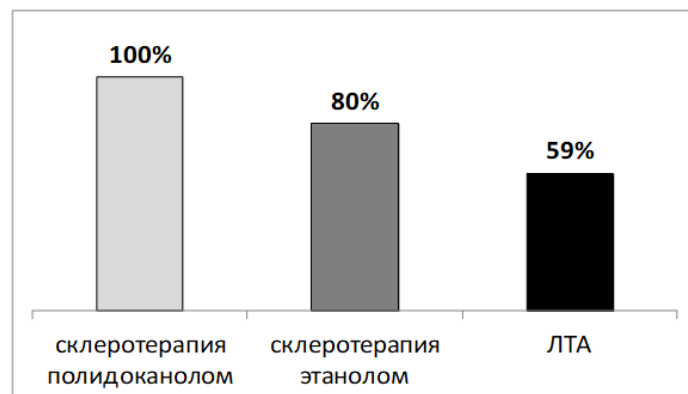


Рисунок 7 – Окончательная оценка эффективности лечения

При этом низкая эффективность ЛТА имела место не во всех случаях, а только при размерах узлов более 3 см. Эффективность лазерной абляции крупных узлов оказалась неприемлемо низка – 16,7%. Результаты склеротерапии не зависели от размеров целевых образований, но склерозирование этанолом было низко эффективным в случаях наличия множественных автономно функционирующих узлов и при декомпенсации ФА (Рисунок 8).

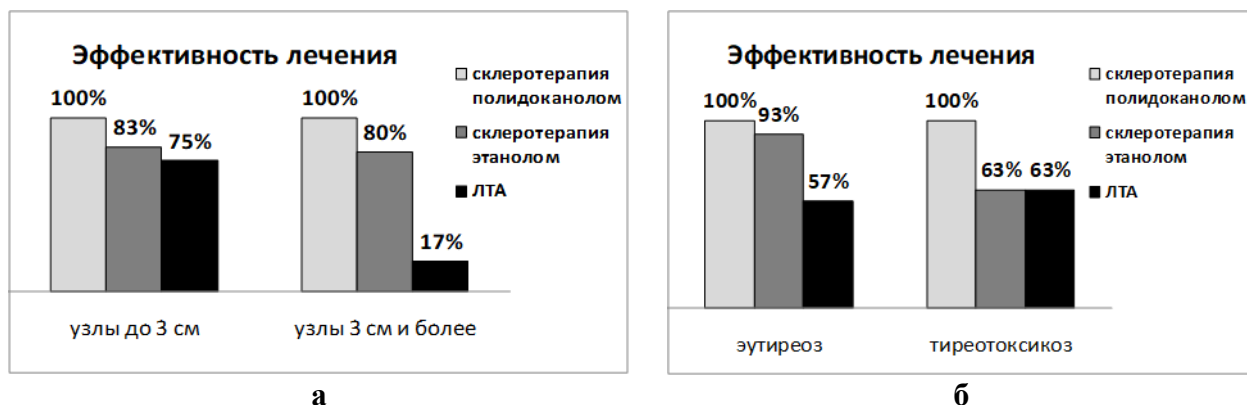


Рисунок 8 – Эффективность лечения в зависимости: **а** – от размеров узлов, **б** – от исходного гормонального статуса пациентов

Наглядно эффективность изученных методов представлена на диаграммах на Рисунках 9–11.



Рисунок 9 – Окончательная оценка эффективности:
а – склеротерапии полидоканолом,
б – склеротерапии этанолом,
в – ЛТА

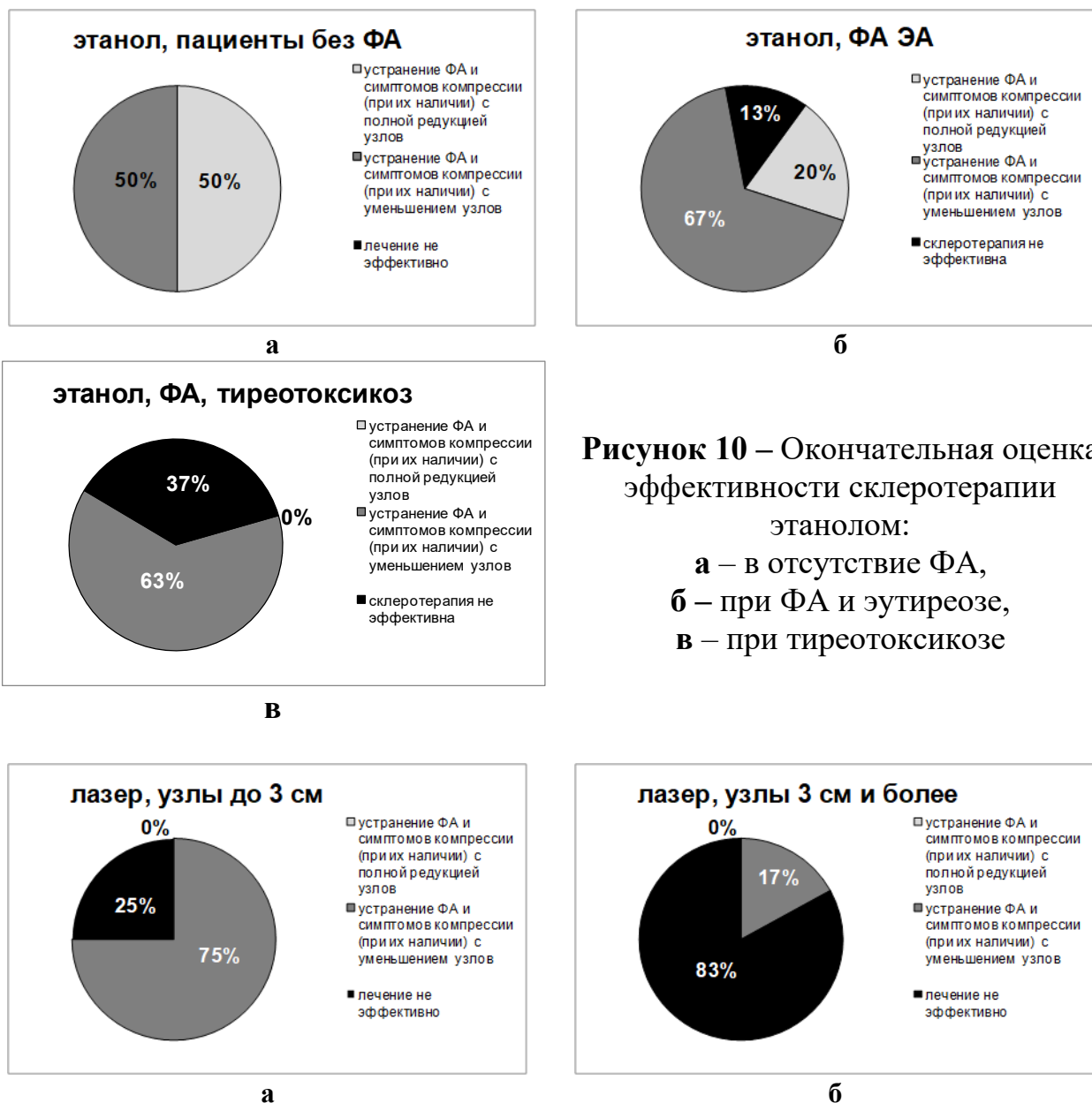


Рисунок 10 – Окончательная оценка эффективности склеротерапии этанолом:

а – в отсутствие ФА,
б – при ФА и эутиреозе,
в – при тиреотоксикозе

Рисунок 11 – Окончательная оценка эффективности ЛТА: а – при исходных размерах узлов менее 3 см, б – при исходных размерах узлов 3 см и более

Склеротерапия этанолом обладает промежуточной эффективностью, более высокой, чем лазеротермия, при деструкции крупных узлов, но существенно уступающей эффективности склеротерапии полидоканолом. Кроме того, она является болезненной процедурой – оценка интенсивности болей составила в среднем 6,7 баллов по ВАШ (при склеротерапии полидоканолом – 1,5, при ЛТА – 2,9, $P < 0,001$, Рисунок 12).

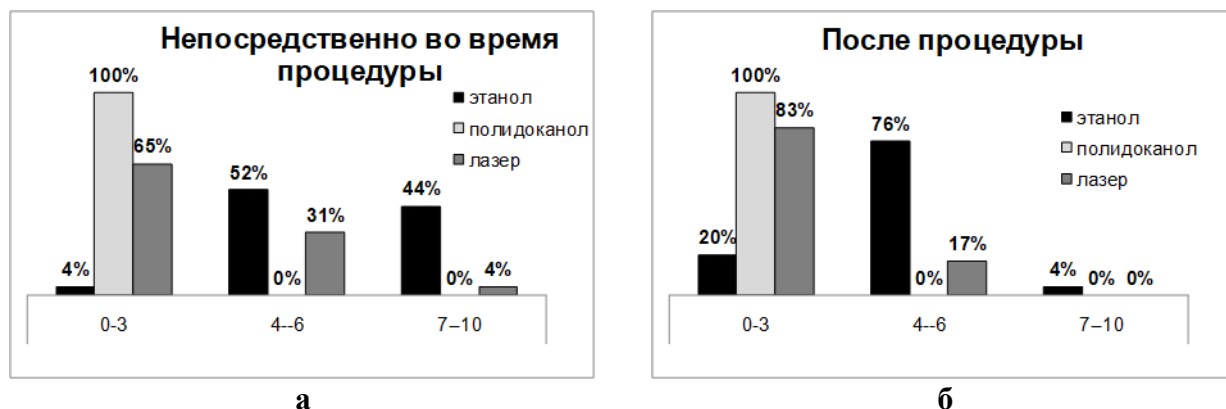


Рисунок 12 – Переносимость малоинвазивного лечения

Частота осложнений была практически одинакова при применении разных малоинвазивных методик (0,9% при склеротерапии этанолом, 0,8% при склеротерапии полидоканолом и 1,4% при ЛТА) (Таблица 10). Структура осложнений включала в основном небольшие гематомы и местный отек шеи, но при лазеротермии в одном случае было зафиксировано повреждение гортанного нерва. Это произошло при локализации автономного узлового образования по задней поверхности железы, вероятно, из-за близости расположения гортанного нерва к зоне термического повреждения. Возможное экстранодулярное распространение этанола поднимает вопрос и о потенциальном риске этаноловой склеротерапии при данной локализации узлов. Возможно, такое расположение образований ЩЖ должно являться противопоказанием к применению и этого метода.

Таблица 10 – Безопасность и переносимость малоинвазивных методов

Критерии	Склеротерапия этанолом	Склеротерапия полидоканолом	Лазеротермия
Переносимость (баллы по ВАШ)	плохая (6,7±0,7)	очень хорошая (1,5±0,1)	хорошая (2,9±0,1)
Частота осложнений	0,9%	0,8%	1,4%
Гематомы, местный отек	0,9%	0,8%	0,7%
Парез возвратного гортанного нерва	0%	0%	0,7%
Гипотиреоз	0%	0%	0%
Частота серьезных осложнений	0%	0%	0,7%

На Рисунке 13 изученные малоинвазивные методики расположены в ряд по возрастанию эффективности лечения и переносимости процедур.



Рисунок 13 – Ряды возрастания эффективности и переносимости разных малоинвазивных методик

Наиболее эффективной является склеротерапия полидоканолом, а наименее эффективной – лазерная абляция. При этом склеротерапия полидоканолом и ЛТА характеризуются хорошей переносимостью процедур, а склеротерапия этанолом, обладая промежуточной эффективностью, характеризуется болезненностью процедур и риском угнетения склерозируемой доли и рецидива ФА. Лазерная абляция узлов ЩЖ обладает рядом преимуществ по сравнению со склеротерапией этанолом, но ее выбор в качестве метода лечения ограничивает величина образований, которые необходимо подвергнуть деструкции (размеры не должны превышать 3 см).

Анализ результатов оперативного лечения показал, что различные осложнения в раннем послеоперационном периоде были зафиксированы у 37,0% пациентов: наиболее часто – транзиторный гипопаратиреоз (у 25,9%), редко – повреждение гортанного нерва (у 3,7%) и различные неспецифические осложнения (Рисунок 14). Общая частота осложнений оперативного лечения была намного выше частоты осложнений малоинвазивных методик, в среднем составлявшей $0,97 \pm 0,30\%$ (ДИ 34,95–44,54%, $P < 0,001$). Частота повреждения гортанного нерва при малоинвазивном лечении была ниже, чем при оперативном, на $3,62 \pm 0,86\%$ (ДИ 1,94–5,30%, $P < 0,001$), частота неспецифических осложнений – на $10,22 \pm 2,21\%$ (ДИ 5,88–14,56%, $P < 0,001$).

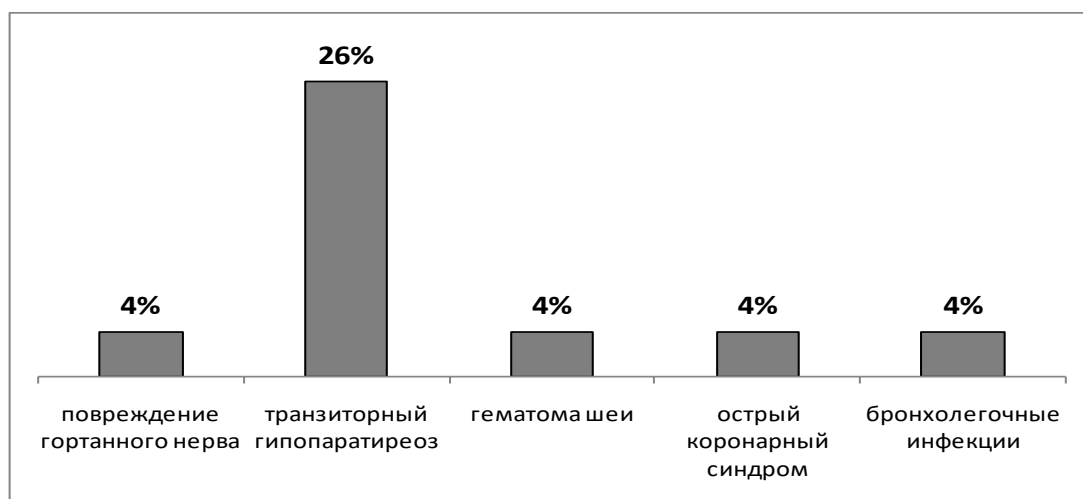


Рисунок 14 – Частота осложнений оперативных вмешательств

Все больные, оперированные в радикальном объеме, в дальнейшем нуждались в заместительной медикаментозной терапии. Гемитиреоидэктомия, выполненная в ряде случаев при мультифокальной функциональной автономией (УФА), не сопровождалась специфическими осложнениями, но имела очень высокую частоту рецидивов ФА – через 1,5 года в 40,0% случаев у пациентов появились активные узловые образования в сохраненной доле ЩЖ. При этом частота рецидивов ФА после склеротерапии этанолом составила всего 4,0%, а при лазерной абляции и склеротерапии полидоканолом – 0%.

Особые проблемы представляет лечение рецидивного узлового зоба. Тяжелые сопутствующие заболевания у пациентов этой возрастной группы и сложности вмешательства на рубцово-измененных тканях обуславливают высокий риск традиционного оперативного лечения. Частота травмирования возвратного гортанного нерва при вмешательствах на оперированной щитовидной железе по литературным данным достигает 22%.

Применение малоинвазивных методик дает возможность не только избежать осложнений, но и сохранить функцию ЩЖ. И склеротерапия, и методы абляции успешно применяются у пациентов с неоперированной ЩЖ, но деструкция рецидивных узлов пока мало изучена. Для склеротерапии этанолом 96%-м характерна не только плохая переносимость, но и низкая эффективность при склерозировании длительно существующих рецидивных узлов. В настоящем исследовании в качестве метода лечения была выбрана склеротерапия

полидоканолом, показавшая наиболее высокую эффективность и безопасность при лечении рецидивного узлового зоба.

Исследование продемонстрировало, что при рецидивном узловом зобе склеротерапия полидоканолом переносится пациентами хорошо и несет низкий риск осложнений. Интенсивность болей во всех случаях не превышала 3 баллов и в среднем составила $1,56 \pm 0,11$ баллов, а частота осложнений была такой же, как и при склерозировании рецидивных узлов – $0,8 \pm 0,3\%$. Развивались только гематомы в месте инъекции и отек шеи на стороне введения препарата по типу местной аллергической реакции.

В ходе склеротерапии между объемом тиреоидных остатков и размерами склерозируемых узлов наблюдалась сильная положительная линейная корреляция (коэффициент 0,75), что косвенно свидетельствует об отсутствии экстранодулярного воздействия склерозанта – тиреоидная ткань уменьшалась в основном за счет редукции узлов. После окончания курсов склерозирования объем тиреоидных остатков снизился почти вдвое (на $9,6 \pm 1,5$ мл, $P < 0,001$), размер узлов сократился в 3,7 раз (на $17,2 \pm 1,3$ мм, $P < 0,001$). Процесс уменьшения постепенно замедлялся к концу лечения.

После второго курса склеротерапии произошла полная редукция 6,3% узлов, после третьего – 18,8% узлов и перестали выявляться образования более 30 мм (исходно встречались у каждого пятого), после последнего курса зафиксирована полная редукция 29,2% узлов, а максимальный размер узла составил 20 мм (при исходном размере 64 мм). При этом эффективность склерозирования полидоканолом не зависела от размеров целевых узловых образований.

Устранение ФА с исчезновением функциональной активности узлов, подтвержденном при сцинтиграфии, и нормализацией гормонов произошло во всех имевшихся случаях, как и купирование имевшихся начальных признаков компрессии органов шеи. В исходе применения склеротерапии никто из пациентов не имел показаний к оперативному лечению рецидивного узлового зоба.

До проведения данного исследования мы предполагали, что

эффективность малоинвазивного лечения будет снижаться при рецидивах из-за склеротических процессов в тканях. Однако оказалось, что результаты деструкции образований ЩЖ, а также риски осложнений и переносимость манипуляции склерозирования, не зависели от того, была ли ЩЖ ранее оперирована. Склеротерапия полидоканолом обеспечивала сходное уменьшение объема тиреоидной ткани (почти вдвое) и линейных размеров узлов (примерно в 3 раза) при нерецидивном и рецидивном зобе (Рисунок 15). Полное исчезновение узла имело место в 29,2% случаев при рецидивном, и в 33,3% случаев при нерецидивном зобе, различия также не достоверны.

Динамика нормализации значений ТТГ и исчезновения горячих узлов также не имели различий (Рисунок 16). Излечение ФА, подтвержденное при сцинтиграфии, и исчезновение симптомов компрессии органов шеи крупными узловыми образованиями происходило при склеротерапии полидоканолом во всех случаях, независимо от наличия в анамнезе операции на ЩЖ. Переносимость процедур была одинаково хорошей, а частота осложнений – одинаково низкой (0,8%). Серьезных осложнений не развивалось. При этом эффективность склерозирования не зависела от исходных размеров узлов, максимальный линейный размер которых у пациентов превышал 6 см.

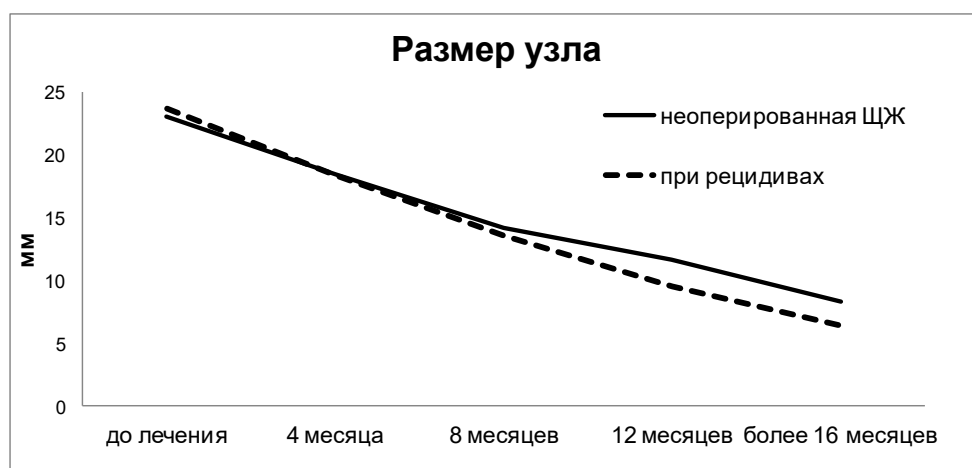


Рисунок 15 – Динамика размера узлов ЩЖ в процессе лечения

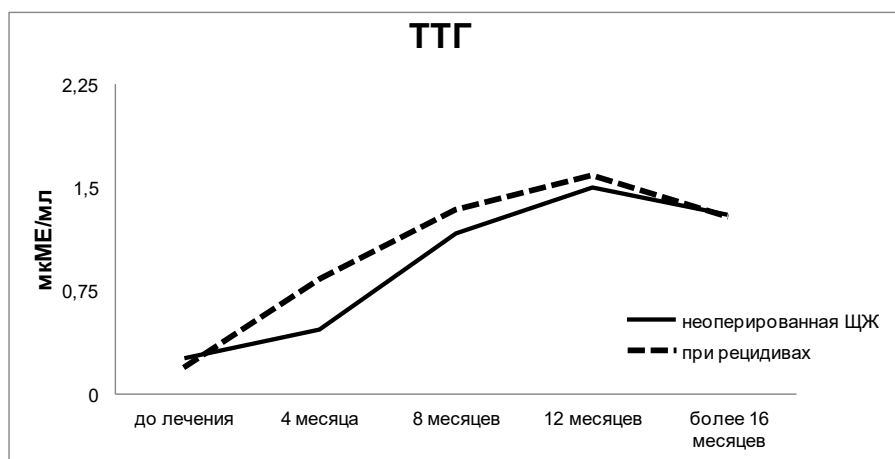


Рисунок 16 – Изменение уровня ТТГ у пациентов с исходно сниженными значениями ТТГ

Исследование показало значительные преимущества склеротерапии полидоканолом перед оперативным лечением именно при рецидивном зобе. После экстирпации тиреоидных остатков гипопаратиреоз развивался у 45% пациентов, травма гортанного нерва – у каждого пятого (Рисунок 17). По сравнению со склеротерапией риск специфических осложнений при оперативных вмешательствах был выше $55 \pm 12\%$ (95%-й ДИ разницы 32–78%, $P < 0,001$), при этом осложнения часто носили серьезный характер и требовали длительного лечения. Если выраженность болей после склеротерапии не превышала 3 баллов и в среднем составила $1,55 \pm 0,14$ баллов, то после традиционного хирургического вмешательства она варьировала от 2 до 7, в среднем составляя $4,20 \pm 0,34$ баллов ($P < 0,001$).

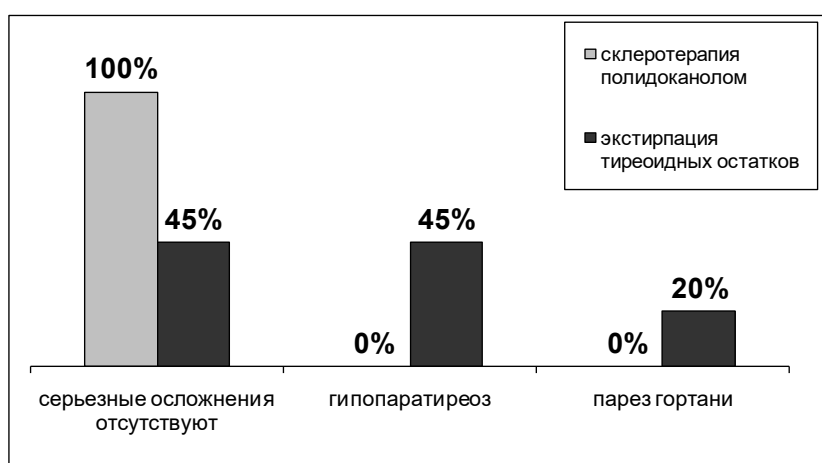


Рисунок 17 – Частота специфических осложнений после экстирпации тиреоидных остатков

Суммируя преимущества склеротерапии полидоканолом перед операцией при рецидивном зобе следует перечислить отсутствие противопоказаний к лечению и анестезиологических рисков, значимого риска развития гипопаратиреоза и пареза гортани, необходимости длительного наблюдения за больным, а также безболезненность процедуры и возможность амбулаторного лечения.

Проведение 4 курсов склеротерапии полидоканолом при лечении узлового зоба, и нерецидивного и рецидивного, является наиболее целесообразным. Более короткие схемы не обеспечат редукцию всех крупных симптомных образований, а более длинные не целесообразны по ряду причин. Во-первых, купирование ФА и симптомов компрессии происходит раньше. Во-вторых, возможно потенцирование повреждающего действия склерозанта со временем (выявлена тенденция к снижению ТТГ и транзиторному ростом Т3, Т4). В-третьих, скорость редукции узлов к четвертому курсу склеротерапии падает. Вероятно, усиление воспалительных и/или склеротических процессов в ткани ЩЖ препятствует целенаправленному действию препарата при последующих введениях.

По результатам проведенного исследования были разработаны алгоритмы лечения пациентов с узловым зобом (Рисунки 18–20). Хирургическое лечение показано пациентам с опухолевой патологией, с наличием функциональной автономии и/или симптомов компрессии органов шеи, а также со значимым ростом узлов, обуславливающим риск их развития. При этом у пациентов с узловым зобом без выраженных симптомов компрессии органов шеи и в отсутствие подозрений на неоплазию методом выбора служат малоинвазивные технологии.



Рисунок 18 – Алгоритм установления показаний к малоинвазивным хирургическим методам лечения

Склеротерапия полидоканолом является высокобезопасной и наиболее эффективной из малоинвазивных хирургических методик. Она обеспечивает ликвидацию ФА и компрессии, а в большинстве случаев – и редукцию узлов, но при этом является манипуляцией, сохраняющей орган и его функцию, и лишена специфических и неспецифических рисков оперативного метода лечения. Дополнительным преимуществом является безболезненность процедуры склерозирования полидоканолом.

Единственным противопоказанием к применению склеротерапии полидоканолом у пациента с доброкачественным узловым зобом без выраженных симптомов компрессии органов шеи является индивидуальная непереносимость препарата. А единственным недостатком – длительность времени лечения из-за необходимости большого количества процедур.

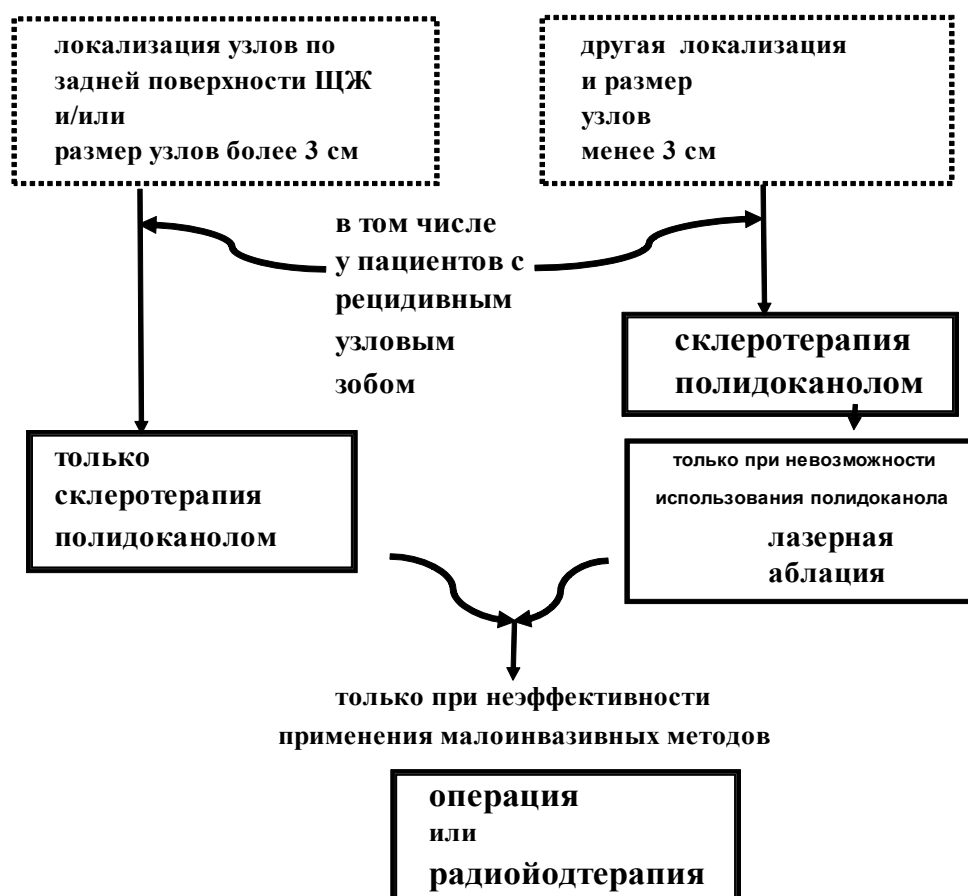


Рисунок 19 – Выбор метода лечения пациентов с узловым зобом без выраженных симптомов компрессии органов шеи и в отсутствие подозрений на неоплазию (с учетом его эффективности и возможных осложнений)

Использование этанола обладает меньшей эффективностью (у пациентов с тиреотоксикозом – недостаточной), сопровождается болевым синдромом и риском угнетения функции склерозируемой доли и появления автономных очагов в контрлатеральной доле ЩЖ, и поэтому не может служить альтернативой использованию полидоканола. Лазерная абляция узлов характеризуется малоблезненностью процедуры и отсутствием риска повреждения доли, но эффективна лишь при небольших размерах узлов. ЛТА может быть рекомендована только для деструкции узлов величиной менее 3 см, расположенных не по задней поверхности ЩЖ, при непереносимости полидоканола.

В связи с риском осложнений, особенно высоким при рецидивном зобе, необходимостью стационарного лечения, мониторинга и обезболивания в раннем послеоперационном периоде, а также последующей пожизненной

потребности в заместительной терапии, оперативное лечение больным с узловым зобом, в том числе, рецидивным, без выраженных признаков компрессии и подозрений на неоплазию следует рекомендовать только при неэффективности склеротерапии полидоканолом.

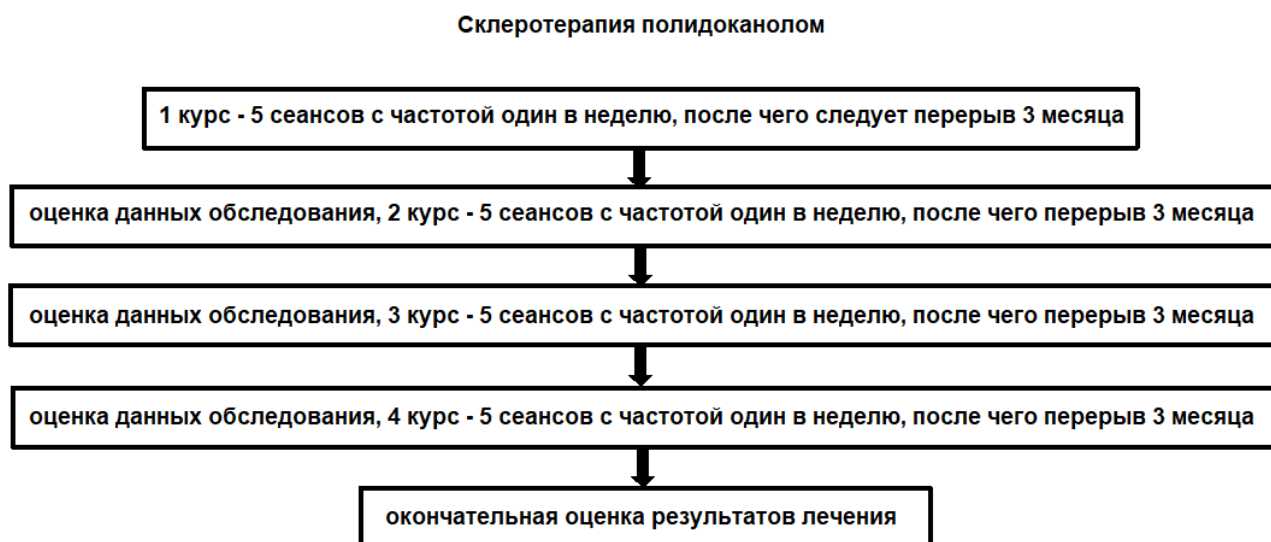


Рисунок 20 – Схема проведения склеротерапии полидоканолом

Таким образом, проведенное исследование показало необходимость ограничения показаний к оперативному лечению узлового зоба и преимущество склеротерапии полидоканолом среди изученных малоинвазивных методов лечения. Перспективы улучшения результатов лечения пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы связаны с широким внедрением в практику дополнительных методов дифференциальной диагностики и дальнейшим развитием малоинвазивных хирургических методик.

ВЫВОДЫ

1. Точность стандартного метода дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ составляет 64%. При этом наиболее высокой является вероятность ложноположительных результатов оценки узлов, подозрительных на рак ЩЖ, что приводит к частому превышению объема операции у пациентов с доброкачественным диагнозом. Включение в диагностический комплекс метода определения активности протеасом позволяет повысить его точность в 1,5 раз. Отношение величины ХТП-активности протеасом в центре узла к

величине активности в экстранодулярной ткани различается при раке и любых доброкачественных заболеваниях щитовидной железы. Критерием злокачественного диагноза является значение более 3.

2. Склеротерапия является безопасным методом лечения больных с неопухолевыми узловыми образованиями щитовидной железы и может использоваться при любых размерах узлов, при этом полидоканол обладает более высокой эффективностью и лучшей переносимостью, чем этанол. Эффективность склерозирования этанолом снижается при наличии тиреотоксической автономии. Кроме этого, этанол может вызывать повреждение и угнетение функции целевой доли, ведущее к образованию новых автономных очагов в контрлатеральной доле щитовидной железы.

3. Эффективность лазерной термической аблации уступает эффективности склеротерапии и является неприемлемо низкой при размерах узловых образований более 3 см. Процедура ЛТА переносится больными лучше, чем склерозирование этанолом, и, за исключением случаев локализации узлов по задней поверхности щитовидной железы, сопровождается низким риском осложнений. У пациентов с узлами размерами не более 3 см ЛТА может служить альтернативой склеротерапии при непереносимости полидоканола.

4. Эффективным и безопасным методом лечения пациентов с рецидивным узловым зобом при любых размерах узлов является склеротерапия полидоканолом. При этом результаты лечения не уступают результатам лечения нерецидивного зоба.

5. При соблюдении показаний малоинвазивные методики эффективно устраняют функциональную автономию и компрессию органов шеи и обеспечивают редукцию узловых образований, сохраняя при этом, в отличие от радикальной операции, функцию щитовидной железы без потребности в заместительной гормональной терапии и сопровождаясь гораздо более низким риском осложнений, особенно при рецидивном узловом зобе.

6. Показания к выполнению традиционной операции при узловом зобе должны быть ограничены. Алгоритм лечения больных с узловым зобом, в том

числе рецидивным, без выраженных признаков компрессии органов шеи и подозрений на неоплазию включает применение малоинвазивных хирургических методик. Преимущество имеет склеротерапия полидоканолом. В ограниченном числе случаев в качестве альтернативы может использоваться лазерная абляция узлов. Оперативное лечение следует рекомендовать только при их неэффективности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для уточнения природы узлового образования щитовидной железы интраоперационно может быть использовано определение активности протеасом в центре узла и в экстранодулярной ткани ЩЖ с вычислением отношения этих значений. Если оно выше 3, диагностируется злокачественный процесс, если ниже 3 – доброкачественный процесс в щитовидной железе. Соответственно полученным результатам уточняется необходимый объем операции.

2. В отсутствие выраженных признаков компрессии органов шеи и подозрения на неоплазию при наличии показаний к хирургическому лечению узлового зоба, в том числе рецидивного, методом выбора является склеротерапия полидоканолом.

3. При размере узлов менее 3 см и локализации узловых образований не по задней поверхности щитовидной железы альтернативой может являться применение лазерной термической абляции.

4. При невозможности применения этих методик, если у пациента отсутствует тиреотоксикоз, возможно применение склеротерапии этанолом. При декомпенсированной функциональной автономии альтернативами служат только хирургическое вмешательство и радиойодтерапия.

5. В процессе проведения малоинвазивного хирургического лечения его следует считать эффективным, если:

- при контрольной сцинтиграфии узел перестал быть горячим;
- регистрируется гормональная компенсация, при этом, если используется склерозирование этанолом, необходимо подтверждение ее сохранения в течение 3 месяцев;

- купированы симптомы компрессии органов шеи;
- размеры узлов уменьшаются.

6. Оценивать перспективы продолжения малоинвазивного лечения как отрицательные следует, если:

- после двух курсов лечения отсутствует полная гормональная компенсация,
- после двух курсов лечения сохраняются симптомы компрессии,
- происходит увеличение узлов на фоне лечения.

7. Продолжать малоинвазивное лечение дольше 1 года не следует, к этому сроку у пациентов либо достигается необходимый эффект, либо становится ясной недостаточная эффективность этого вида лечения, и происходит усиление повреждающего действия склерозанта и замедление скорости редукции узлов.

8. При проведении сеанса склеротерапии склерозант необходимо вводить под УЗ-навигацией мультицентрически, не более 1 мл в один участок узла, в режиме 4 курса по 5 сеансов с частотой один в неделю и последующим периодом наблюдения 3 месяца. Окончательную оценку результатов лечения целесообразно осуществлять не ранее, чем через 3 месяца после последнего курса склеротерапии.

9. Сроки применения ЛТА мощностью излучения – 2,8 Вт, длиной волны – 810 Нм в импульсно-периодическом гипертермическом режиме должны составлять не менее 6 месяцев в режиме 3 сеанса с кратностью 1 раз в неделю каждые 3 месяца.

10. У пациентов с рецидивным доброкачественным зобом показано проведение склеротерапии полидоканолом в таком же режиме, как и у больных с ранее не оперированной ЩЖ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сумеди, И. Р. Внутритканевая деструкция автономных образований щитовидной железы / Г. В. Родоман, И. Р. Сумеди, Т. И. Шалаева [и др.] // Тезисы 9-й научно-практической конференции поликлинических хирургов Москвы и Московской области «Проблемы амбулаторной хирургии» (Москва, 17 дек. 2008 г.). – М., 2008. – С. 260–261.

2. Сумеди, И. Р. Склеротерапия в лечении функциональной автономии щитовидной железы / Н. А. Кузнецов, Г. В. Родоман, И. Р. Сумеди [и др.] // **Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.** – 2010. – № 8. – С. 11–15.

3. Сумеди, И. Р. Склерозирующая терапия у больных с функциональной автономией щитовидной железы / Н. А. Кузнецов, Г. В. Родоман, И. Р. Сумеди [и др.] // **Вестник Российского государственного медицинского университета.** – 2010. – № 2. – С. 22–26.

4. Сумеди, И. Р. Использование различных склерозантов для внутритканевой деструкции автономно функционирующих узловых образований щитовидной железы / И. Р. Сумеди, Т. И. Шалаева, Н. В. Свириденко [и др.] // **Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.** – 2010. – № 2 (72). – С. 104–108.

5. Сумеди, И. Р. Малоинвазивные вмешательства в лечении тиреотоксикоза у больных пожилого возраста при функциональной автономии щитовидной железы / И. Р. Сумеди, Т. И. Шалаева, Н. В. Свириденко, В. А. Чернер // **Клиническая геронтология.** – 2010. – № 9. – С. 65.

6. Сумеди, И. Р. Лазерная гипертермия в профилактике и лечении узлового токсического зоба / Н. А. Кузнецов, Г. В. Родоман, И. Р. Сумеди [и др.] // **Вестник Российского государственного медицинского университета.** – 2011. – № 3. – С. 31–34.

7. Sumedi, I.R. Changes in proteasome pool in human papillary thyroid carcinoma development / N. P. Sharova, T. M. Astakhova, Ya. D. Karpova [et al.] // **Central European Journal of Biology.** – 2011. – Vol. 6, N. 4. – P. 486–496.

8. Сумеди, И. Р. Химотрипсинподобная активность протеасом в развитии карцином молочной и щитовидной желез человека / Т. М. Астахова, Е. Е. Шашова, И. Р. Сумеди [и др.] // Тезисы докладов 8-й конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения – 2012» (Санкт-Петербург, 20 апр. 2012 г.). – СПб., 2012. – С. 24–25.

9. Сумеди, И. Р. Активность протеасом в опухолях щитовидной железы. Перспективы для разработки нового метода интраоперационной диагностики рака / Н. П. Шарова, Т. М. Астахова, И. Р. Сумеди [и др.] // Материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 27–29 мая 2013 г.) // Онкохирургия. – 2013. – Т. 5, спецвыпуск № 5. – С. 78.

10. Сумеди, И. Р. Изменение химотрипсинподобной активности протеасом в развитии карцином молочной и щитовидной желез человека / Е. Е. Шашова, Т. М. Астахова, А. С. Плеханова, Ю. В. Богомякова, Ю. В. Люпина, И. Р. Сумеди [и др.] // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2013. – № 8. – С. 209–211.

11. Сумеди, И. Р. Диагностика рака щитовидной железы: ограничения существующих методов и перспективы будущих разработок / Н. П. Шарова, И. Р. Сумеди, Т. М. Астахова, А. С. Плеханова [и др.] // Известия РАН. Серия биологическая. – 2014. – № 4. – С. 348–354.

12. Сумеди, И. Р. Новые подходы к разработке точного интраоперационного метода диагностики рака щитовидной железы на основании исследования характеристик протеасом / Н. П. Шарова, Т. М. Астахова, И. Р. Сумеди [и др.] // Материалы 10-й конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения – 2014» (Санкт-Петербург, 25 апр. 2014 г.). – СПб., 2014. – С. 98.

13. Сумеди, И. Р. Новый тест дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы / Г. В. Родоман, И. Р. Сумеди, Т. И. Шалаева [и др.] // **Лечебное дело.** – 2015. – № 3. – С. 72–76.

14. Сумеди, И. Р. Метод определения активности протеасом, модифицированный для интраоперационной диагностики неоплазий щитовидной

железы / Г. В. Родоман, И. Р. Сумеди, Т. И. Шалаева [и др.] // Хирург. – 2016. – № 8. – С. 52–57.

15. Сумеди, И. Р. Возможности малоинвазивного хирургического лечения больных с рецидивным узловым зобом / Г. В. Родоман, И. Р. Сумеди, Н. В. Свириденко [и др.] // Хирург. – 2017. – № 9-12 (158). – С. 47–57.

16. Сумеди, И. Р. Современный подход к диагностике и лечению новообразований щитовидной железы / Г. В. Родоман, И. Р. Сумеди, А. С. Плеханова [и др.] // Хирург. – 2017. – № 2. С. 12-29.

17. Сумеди, И. Р. Хирургическое лечение функциональной автономии щитовидной железы / Г. В. Родоман, И. Р. Сумеди, Т. И. Шалаева [и др.] // Хирург. – 2017. – № 7-8 (153). – С. 47–62.

18. Сумеди, И. Р. Склеротерапия как альтернатива операции при лечении больных с рецидивным узловым зобом / Г. В. Родоман, И. Р. Сумеди, Н. В. Свириденко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 5. – С. 87–92.

19. Р Сумеди, И. Р. Результаты склеротерапии при рецидивном и нерецидивном узловом зобе / Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева, И. Р. Сумеди [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 24–30.

20. Сумеди, И. Р. Эффективность и безопасность склеротерапии при рецидивном узловом зобе / Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева, И. Р. Сумеди [и др.] // Хирург. – 2020. – № 9-10 (179). – С. 39–51.

21. Сумеди, И. Р. Подход к определению активности протеасом в малых количествах образцов опухолей щитовидной железы / И. Р. Сумеди, Т. И. Шалаева, А. С. Плеханова [и др.] // Хирург. – 2022. – № 9–10 (191). – С. 41–46.

22. Сумеди, И. Р. Патент № 2521239 Российская Федерация. Способ интраоперационной диагностики рака щитовидной железы: опубл. 26.02.2013 / Астахова Т. М., Шарова Н. П., Сумеди И. Р. [и др.].