Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

На правах рукописи

БОНДАРЕНКО ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ КИСТОЗНОЙ ФОРМЫ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Специальности 14.03.02 - патологическая анатомия

14.01.17 - хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н., профессор И.А. Казанцева

д.м.н. Т.А. Бритвин

Москва – 2019

Оглавление

Введение…….……...…..3

Глава 1. Обзор литературы…….……11

Глава 2. Материалы и методы исследования…….……..26

Глава 3. Результаты исследования……37

3.1 Прогностические возможности современного диагностического комплексного исследования, тактика хирургического лечения, особенности цитологического и патоморфологического исследований при кистозной форме папиллярного рака ЩЖ …… 33

3.2. Одноузловой коллоидный кистозный зоб - наиболее часто встречающееся доброкачественное кистозное образование щитовидной железы…….…..….. 78

3.3. Редкие кистозные доброкачественные образования щитовидной железы……..……..…... 99

Глава 4. Обсуждение полученных результатов……..……..…115

Выводы…… 127

Практические рекомендации…….....….. 129

Список сокращений…….……...131

Список литературы…….....…... 132

Введение

Актуальность темы исследования

По объединенным данным изучения распространенности рака щитовидной железы (ЩЖ) в мире необходимо отметить, что продолжается его неуклонный рост (70,76). В Российской Федерации злокачественные опухоли ЩЖ составляют 4,4 % от всех первично зарегистрированных онкологических заболеваний (4, 16). До 80% среди всех злокачественных образований щитовидной железы составляет папиллярный рак (ПР) (27,105,117). К наиболее часто встречающимся вариантам ПР ЩЖ относятся: папиллярная карцинома, фолликулярный вариант ПР, инкапсулированный, микрокарцинома диаметром до 1 см, онкоцитарный и вариант из столбчатых клеток. Значительно реже диагностируются диффузно-склерозирующий, вариант из высоких клеток, криброзно-морулярный, рак из клеток типа «сапожных гвоздей», папиллярная карцинома с фиброматозом, солидно-трабекулярный, веретеноклеточный, светлоклеточный и уортин-подобный (105).

Особую разновидность рака ЩЖ представляет рак с кистообразованием. Первая научная публикация, посвящённая кистозной полости в узле ПР, относится к 1981 году. Автор рассматривает наличие кистозной полости в злокачественной опухоли как особенность ее роста (6).

Среди значительного числа вариантов ПР в классификации отсутствует кистозный. Лишь в 2014 году в монографии Mody D. R. он был выделен в отдельный подтип (109). Это связано с одной стороны с крайне редкой встречаемостью, с другой – отсутствием широкого применения различных типов малоинвазивных способов лечения.

Назревшая необходимость оценки особенностей клинических проявлений данного подтипа ПР ЩЖ в сравнении с другими сходными кистозными заболеваниями ЩЖ, уточнения диагностических возможностей различных

инструментальных исследований, определения критериев распределения по стадиям TNM и как следствие разработки рекомендации по объемам хирургического вмешательства - определила актуальность выбора данной темы в качестве диссертационного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Алгоритм современной инструментальной диагностики, независимо от варианта ПР, разработан и широко применяется для лечения. Основу составляет комплексное ультразвуковое исследование, позволяющее максимально объективно выявить и оценить имеющиеся изменения в ЩЖ. Существующие критерии, объединенные в систему оценки Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS), не обеспечивают полного представления о неблагополучии узла, так как нет выделения кистозной формы ПР (96,132). Основу составляет комплексное ультразвуковое исследование, позволяющее максимально объективно выявить и оценить имеющиеся изменения в ЩЖ. Ультразвуковые признаки, устанавливаемые при различных морфологических вариантах ПР, как показывает проведенный нами анализ научной литературы, сходны (125,131,133).

Наибольшее число публикаций связано с описанием выявляемых ультразвуковых признаков при кистозной форме ПР. Введено ультразвуковое название «кальцинированный узелок в кисте», которое помогает сформировать понятие «неблагоприятный узел в ЩЖ». Необходимость проведения пункционной биопсии только констатируется, однако отсутствуют специальные исследования различных методик в зависимости от соотношения кистозного и солидного компонентов опухоли (57,82,91,104,143). Научные публикации, посвященные анализу групп одиночных доброкачественных кистозных образований ЩЖ, многочисленные, однако в них отсутствует проведение дифференциальной диагностики с кистозной формой ПР (10,24.27,144,146).

В литературе констатируют присутствие ПР в солидном компоненте опухоли, не определяя наличие возможных иных форм рака. Недостаточное внимание уделяется характеристике и расположению комплексов

злокачественных клеток в кистозной части опухоли (55,130). Также он отсутствует в классификации ВОЗ (105).

Цель исследования - выявить клинико-морфологические особенности кистозной формы папиллярного рака как самостоятельной хирургической патологии щитовидной железы.

Реализация поставленной цели обуславливает необходимость решения ряда конкретных задач.

Задачи:

1. Представить сравнительную патоморфологическую характеристику солидного и кистозного компонентов кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы и сопоставить её с классическим вариантом.

2. Охарактеризовать иммунофенотип кистозной формы папиллярной формы папиллярного рака щитовидной железы и доказать необходимость использования специфической панели антител при дифференциальной диагностике с другими одиночными кистозными образованиями.

3. Определить дополнительные параметры распределения кистозной формы папиллярного рака по системе pTNM с учетом его двухкомпонентной структуры.

4. Обосновать объем операции с учетом особенностей морфологической структуры кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы и определения стадийности по системе TNM.

5. Провести сравнительное изучение клинических и ультразвуковых признаков кистозной формы папиллярного рака и одиночных доброкачественных кистозных образований щитовидной железы.

6. Установить оптимальные методики аспирационной пункции тонкой иглой при кистозной форме папиллярного рака щитовидной железы.

Теоретической и методологической базой диссертационного исследования являются научные работы и методические разработки отечественных и зарубежных авторов, посвященные клиническим проявлениям, инструментальной и морфологической диагностике, лечению кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы и других одиночных кистозных доброкачественных заболеваний (одноузловому кистозному коллоидному зобу, «простой» кисте, абсцессу).

Информационной базой исследования являлись научные статьи в рецензируемых журналах, монографии, атласы, материалы отечественных и международных симпозиумов, конференций, съездов, соответствующие научной тематике.

Диссертация соответствует паспорту научных специальностей: 14.03.02 «Патологическая анатомия» согласно пунктам 2,3,5 и 14.01.17 «Хирургия» согласно пунктам 2,5.

Научная новизна

Впервые представлена комплексная клинико-морфологическая оценка кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы в сравнении с классической формой папиллярного рака и с другими кистозными одиночными образованиями. Морфологически кистозная форма представлена сочетанием классического и фолликулярного вариантов с характерными ядерными признаками. В кистозной форме папиллярного рака опухолевая ткань выявляется как в тканевом компоненте, так и в фиброзной стенке кисты. В окружающей опухоль ткани определяется выраженный лимфоцитарный инфильтрат. В 80% рост опухоли в стенке кисты имел вид «замурованных» комплексов атипичных клеток. В 15% стенка кистозной формы была выстлана однорядным опухолевым эпителием.

Установлен иммунофенотип кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы, аналогичный фенотипу классического варианта папиллярного рака, служащий информативным диагностическим маркером опухоли и проявляющийся экспрессией СК-19, GAL-3, фокально – тиреоглобулина, ядерно – TTF-1 и PAX-8, слабо – HBME-1.

Определена тактика хирургического вмешательства в зависимости от особенностей морфологической структуры кистозной формы ПР и размеров узла.

Определена роль ультразвукового исследования в диагностики кистозной формы ПР и обосновано проведение двухэтапной пункции тонкой иглой.

Впервые проанализированы результаты пункции при разных методиках её проведения.

Теоретическая и практическая значимость

Наличие одиночного кистозного образования ЩЖ требует тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования больного с целью исключения кистозной формы ПР.

Ультразвуковая характеристика кистозного образования ЩЖ с наличием одиночного пристеночного тканевого компонента и патологически извитых сосудов в стенке широкой однородной капсуле говорит о необходимости дальнейшего обследования пациента с целью исключение кистозной формы ПР.

При наличии большого объёма жидкостного компонента в кистозном образовании ЩЖ аспирационную пункцию тонкой иглой необходимо проводить в два этапа: вначале эвакуация жидкостного содержимого, затем – прицельная пункция тканевого компонента.

Цитологическое исследование следует включать на предоперационном этапе для выбора адекватного хирургического метода лечения.

Для сохранения структуры кистозных образований ЩЖ на этапе преаналитической подготовки рекомендуется использование прибора-контейнера (патент № 2686848).

При макро- и микроскопическом исследовании необходимо изучение тканевого компонента для постановки диагноза кистозной формы ПР и субтотальное исследование стенки кисты для определения стадии заболевания.

Рекомендуется в целях диагностики кистозной формы, использовать панель иммуногистохимических маркеров, аналогичную для классического варианта ПР.

Методология и методы исследования

Методологически работа построена на принципах системного анализа комплекса полученных данных. В исследовании применены клинический, инструментальный, морфологический и статистический методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Выявленные морфологические особенности кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы, которые характеризуются сочетанием фолликулярного и классического вариантов папиллярного рака в тканевом компоненте опухоли, присутствием очагов аналогичного строения в широкой фиброзной стенке кистозной полости, множественными извитыми сосудами, наличием лимфоцитарного инфильтрата по периферии узла.

2. Ультразвуковая диагностика позволяет выявить кистозную форму папиллярного рака щитовидной железы за счет таких характерных признаков, как наличие одиночного солидного образования на стенке кистозной полости, неровный контур, присутствие микрокальцинатов, гипоэхогенная структура, толстая гиперэхогенная кистозная капсула, однородное гипоэхогенное содержимое кистозной полости.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством и репрезентативной выборкой групп больных, у которых были изучены и проанализированы клинические проявления кистозной формы ПР и других доброкачественных кистозных одиночных образований – одноузлового кистозного коллоидного зоба, «простая» киста, гематома, абсцесс. Использование современных высокоинформативных методов диагностики позволило провести дифференциальную диагностику между группами со злокачественными и доброкачественными кистозными поражениями. Проведено изучение морфологических особенностей кистозной формы ПР ЩЖ с применением для хранения и транспортировки изобретенного прибора-контейнера, что позволяет оптимально сохранить кистозную структуру новообразований.

Результаты исследования проанализированы адекватными методами – сборе, изучении и анализе современной литературы по данной проблеме.

Личное участие автора заключалось в изучении ретроспективных клинических и инструментальных данных, а также их статистической обработкой, в самостоятельном морфологическом исследовании препаратов - цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований опухолей кистозной формы ПР ЩЖ, одноузлового кистозного коллоидного зоба, «простой» кисты, гематомы, абсцесса.

Внедрение полученных результатов в практику. Результаты исследования внедрены в работу патологоанатомического отделения, отделения хирургической эндокринологии и операционного блока ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Апробация диссертации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXV Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии («Калининские чтения») (Самара, 2015), XXVII Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии («Калининские чтения») (Судак, 2017),

Межведомственной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ведомственной медицины» (Москва, 2017), XXX конгрессе Европейского общества патологов (Бильбао, 2018), XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2018).

Публикации. Материалы диссертации отражены в 17 печатных работах, 4 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 3 патента на изобретения, 1 в журнале, цитируемом в Scopus, 1 – монографии.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 44 отечественных и 107 зарубежных источников. Диссертация содержит 8 таблиц и 73 рисунка.

Глава 1. Обзор литературы

Кистозная форма папиллярного рака: история, эпидемиология

По данным научных исследований, проведенных в 185 странах, заболеваемость раком ЩЖ составляет 567,2 впервые выявленных случая на 100 тыс. населения (70,76). В мировой статистике указаны сведенья о продолжающемся росте этих цифр во многих странах с высоким уровнем жизни. Такую тенденцию ученые связывают со значительным улучшением ранней диагностики в последние десятилетия (70,136).

В Российской Федерации злокачественные опухоли ЩЖ занимают 4,4 % от всех первично зарегистрированных онкологических заболеваний (8,30,33). В последние годы отмечается рост заболеваемости, и на 10 тыс. населения приходится 109 случаев первично выявленного рака ЩЖ. Эта цифра практически в 1,5 раза больше статистических показателей десятилетней давности (11).

К наиболее часто выявляемому типу злокачественного поражения ЩЖ относится ПР, который имеет достаточно благоприятное течение при своевременном и правильном лечении (1,87). По данным различных авторов частота его встречаемости среди злокачественных опухолей ЩЖ колеблется в переделах от 65% до 93% (27,105,117,126). В ЩЖ также могут выявляться более редкие формы рака: фолликулярный, медуллярный, недифференцированный, злокачественная лимфома, Гюртлеклеточная саркома (117).

ПР характеризуется большим разнообразием вариантов своего строения. К наиболее часто встречаемым относятся: папиллярная карцинома, фолликулярный вариант, инкапсулированный, микрокарцинома, вариант из столбчатых клеток и онкоцитарный (105). К наиболее редким - диффузно-склерозирующий, рак из высоких клеток, криброзно-морулярный, из клеток типа «сапожных гвоздей», папиллярная карцинома с фиброматозом, солидно-трабекулярный, веретеноклеточный, светлоклеточный и уортин-подобный (51). Важно подчеркнуть, что при всем разнообразие вариантов ПР, кистозная форма не

внесена в Международную классификацию. Отмечено, что при фолликулярном варианте ПР, который сам по себе встречается нечасто, можно обнаружить кистозные изменения. При классическом ПР такие изменения встречаются редко и сопровождаются рядом диагностических и морфологических сложностей при постановке правильного диагноза (105).

Впервые на возможное присутствие одиночной крупной кистозной полости в узле ПР указала ленинградский патоморфолог Бомаш Н.Ю., которая относит наличие кистозной полости в злокачественной опухоли к особенностям ее роста и подчеркивает лишь необходимость срочной интраоперационной гистологической диагностики для выбора оптимального объема операции, так как на дооперационном этапе установить диагноз затруднительно. При этом автор не рассматривает наличие кистозной полости как вариант или подтип ПР, а лишь достаточно подробно описывает различные типы кистозных включений (6).

Через четыре года в публикациях, посвящённых дооперационной диагностике ПР, хирургами и морфологами стал использоваться термин «кистозная папиллярная карцинома» (82,114). При этом основной причиной выделения отдельно данной формы поражения ЩЖ явились сложности дооперационной диагностики.

Впервые кистозный вариант ПР выделен в отдельный подтип лишь в 2014 году в монографии «Mody D. R. (ed.). Diagnostic Pathology: Cytopathology. – Amirsys Publishing, Incorporated» (109).

Таким образом, кистозная форма ПР прошла достаточно длительный путь до момента выделения в отдельный морфологический вариант. Безусловно, одной из основных причин столь позднего выделения является редкость встречаемости. Chan и соавторы провели наиболее прицельное исследование 55 больных с ПР и установили, что лишь у 5% отмечается наличие кистозной полости в морфологической структуре опухоли (62). В среднем, частота встречаемости кистозной формы ПР, по данным различных публикаций, колеблется от 2% до 14% (3,43,48,60).

Современные возможности диагностики кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы

Анализ научных публикаций показал, что клинические проявления кистозной формы ПР не получили должного освещения (5,80,82,94). Наиболее вероятно, это могло быть обусловлено достаточно длительным отсутствием кистозного варианта ПР как самостоятельного заболевания в клинических и морфологических классификациях.

Наиболее полное описание в литературе отведено визуализирующим методам диагностики данного заболевания. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является основным рекомендованным методом диагностики ПР ЩЖ (18).

К основным ультразвуковым критериям неблагополучия выявляемого узла исследователи относят: гипоэхогенность структуры, отсутствие выраженной капсулы, расположение узла рядом или в перешейке, замещение наружного контура капсулы ЩЖ частью узла, микрокальцинаты, превышение высоты узла над его поперечником, неоднородный (хаотичный) сосудистый рисунок. (23,96,113). Кроме этого, имеется публикация, в которой авторы считают, что поперечник узла более 2 см можно рассматривать как один из критериев злокачественности (143). Важно отметить, что васкуляризацию узла некоторые авторы не относят к его неблагополучию и только указывают в сочетании с другими ультразвуковыми признаками (111).

Проанализированные в ходе исследования научные публикации по вопросам УЗИ кистозной формы ПР можно распределить по трем группам.

К первой группе относятся работы, посвящённые выявленным с помощью УЗИ особенностям тканевого (солидного) компонента (23,50,53). Авторы указывают, что как правило, в кистозной полости определяется одиночное солидное образование (57). Оно располагается эксцентрично на стенке полости ближе к перешейку. Выявляемые размеры образования в поперечнике вариабельны от 10 до 30 мм. Структура тканевого компонента различна: от

ровных контуров и однородной гипоэхогенной структуры до фестончатых изрезанных краев с неоднородной внутренней структурой с наличием мелких гипоэхогенных включений (58). В этой связи Hatabu H. и соавт, даже предложили термин «кальцифицированный узелок в кисте» в котором была отражена основная особенность кистозной формы ПР - наличие множественных мелких гиперэхогенных очагов в ткане узелка, расположенного на стенке кисты (82).

Вторая группа – публикации, содержащие анализ анатомических объемных и структурных взаимоотношений между тканевой и жидкостной частями при кистозной форме ПР (88,91,104). Lee MJ единственные отмечают, что если тканевой компонент в кистозном узле ЩЖ занимает больше половины объема, то это, как правило, свидетельствует о неблагополучии узла (100). Другие исследователи обращают внимание на наличии острого угла между тканевым и жидкостным компонентами опухоли как признак ее неблагополучия (143). Существует так же мнение, что жидкостное образование с одиночным тканевым компонентом в поперечнике свыше 4 см можно считать злокачественным (139).

Третья группа включает публикации, авторы которых анализируют роль различных энергетических режимов, влияющих на анализ и оценку ультразвукового «портрета» кистозной формы ПР ЩЖ. Исследователи отмечают, что наличие патологических извитых сосудов является прямым признаком неблагополучия узла (62,125). Другие авторы придерживаются противоположного мнения - отсутствие каких-либо сосудов есть признак неблагополучия узла ЩЖ (23,38,50,57).

Обширный ретроспективный анализ данных ультразвукового исследования при диагностике заболеваний ЩЖ в 2009 году привел к разработке и попытке широкого внедрения в клиническую практику ультразвуковой классификации выявленного образования в ЩЖ - Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS). В основу TIRADS положены основные ультразвуковые критерии неблагополучия узла, выявленного в ЩЖ (132,133). В течение последующих лет предложенная классификация подверглась множественным изменениям и

корректировкам. Это определялось выявлением и анализом дополнительных ультразвуковых признаков образования. До сегодняшнего дня ультразвуковая классификация TIRADS не получила должного практического распространения среди специалистов ультразвуковой диагностики. При этом различные авторы относят кистозные узлы в четкой капсуле с тканевым компонентом к TR2-TR4 (125). Таким образом, представленные ультразвуковые признаки кистозной формы ПР не могут во всех случаях сопоставляться с критериями классификации TIRADS.

Иные визуализирующие методы диагностики для верификации кистозной формы ПР используются достаточно редко. Так применение компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) описаны лишь в применении при больших размерах кистозного узла (35,36). Использование различных видов сцинтиграфии (двухфазной сцинтиграфии с технецием-технетрилом, радиоактивным йодом) и применение позитронно-эмисионной томографии (ПЭТ) описано лишь при распространённом классическом ПР или медуллярном раке ЩЖ для визуализации рецидива заболевания и выявления метастатического поражения лимфатических узлов (15,37,42,71,148).

Патоморфологическая диагностика кистозной формы папиллярного рака

Патоморфологическая диагностика кистозной формы ПР начинается с проведения аспирационной пункции тонкой иглой (АПТИ), которая входит в клинические рекомендации Российской Федерации (18).

АПТИ в большинстве публикаций описывается вместе с УЗИ, что определяется необходимостью ее проведения под постоянным визуальным контролем за продвижением иглы в ткани ЩЖ (53,59,67,84,85). Мнение о том, что пункцию узла ЩЖ (независимо от его размеров) можно проводить вслепую, не выдерживает критики и может рассматриваться как изжившая себя методика.

Большинство авторов устанавливают лишь показания к пункции, уделяя недостаточное внимание методикам ее проведения (28,33,52,116,119). По мнению

большинства, показаниями к проведению АПТИ является наличие в ЩЖ узла в диаметре от 1 см и выше (98). Wendo и соавт. единственные указали на то, что если кистозная часть составляет ≥50% узла, то проведение пункции должно быть прицельно в тканевой компонент или в стенку кисты (102). Иных рекомендаций по проведению диагностических пункций одиночных узлов с тем или иным объемом жидкостного компонента не обнаружено. Необходимо отметить, что авторы расценивают кистозный компонент как единственную и основную причину получения неинформативного материала (74,77,89). В литературе отсутствуют указания на необходимость повторной пункции в случаях получения неинформативного материала, и лишь отмечено, что такая пункция позволяет уточнить диагноз в 60% наблюдений (78,106,137). При доброкачественных процессах или сомнительных результатах авторы рекомендуют проведение повторной пункции только через 2-4 года (118,119). Показания для АПТИ при наличии множества узлов в ЩЖ достаточно противоречивы и не имеют должной систематизации (12,135,151).

Отсутствуют единые правила участия в осуществлении АПТИ одним или двумя врачами (врача ультразвуковой диагностики, наводящего датчик и врача хирурга, проводящего пункцию). При этом еще в 1989 году Hall и соавторы доказали, что большинство ложно отрицательных результатов связано с получением недостаточно информативного материала ввиду проведения пункции одном врачом. Рекомендовано осуществлять пункцию двумя врачами совместно с врачом-цитологом (79). Однако, данная рекомендация не получила должного внимания специалистов.

Ряд публикаций рассматривает вопросы использования для пункции игл различного диаметра и длины, как с мандреном, так и без него (52,59). Возможность применения специальных игл эхо - типа при АПТИ узлов ЩЖ не нашла отражения в выявленных научных статьях. Предлагаются лишь методики проведения перпендикулярной или параллельной пункции, определяющие взаимоотношение между вертикалью иглы и боковой поверхностью датчика (52).

В литературе, посвящённой цитологической диагностике ПР, можно отметить следующую особенность. Ряд авторов выделяют кистозную форму ПР как отдельный морфологический вариант, другие же рассматривают данные изменения в рамках особенности роста ПР (28,43,75). Некоторые исследователи считают, что только для кистозной формы ПР характерно наличие мезотелиально-подобных и гемофагоцитарных клеток, которые не встречаются при иных кистозных поражения ЩЖ (110).

Во многих публикациях особое внимание уделено трудностях цитологической диагностики кистозной формы ПР. Шапиро и соавт. считают, что мазок при данной форме ПР малоклеточен и схож с мазком, полученном при зобе с кистозными изменениями. Об этом свидетельствует наличие многочисленных макрофагов, гемоседерина, кристаллов холестерина, фрагментов разрушенных клеток и ядер. В таком случае установить правильный диагноз возможно только при обнаружении единичных сосочкоподобных структур с ядерными изменениями характерными, для ПР и/или псаммомных телец (44). Имеются исследования, что при кистозной форме ПР наиболее часто встречаются фолликулярные клетки с ядерными признаками, характерными для ПР, при этом они не формируют групп и редко строят сосочкоподобные структуры (60,109).

Считается, что быстрое накопление жидкости в кистозной полости после ее аспирации также может свидетельствовать о неблагополучии узла (90). При этом цвет эвакуированной жидкости не имеет диагностического значения. Хмельницкий О.К. указывает, что ядра в кистозной форме ПР в отличии от ядер доброкачественного образования не имеют признаков дегенеративно-дистрофических изменений и именно при этом варианте чаще всего можно обнаружить псаммомные тельца (43).

Некоторые авторы заостряют внимание на проведение срочной интраоперационной цитологической диагностики (44), отмечая только трудности при инкапсулированных карциномах (9).

При проведении корреляционных цито-гистологических работ многие авторы отмечают ошибочные результаты цитологического исследования, связанные с недостаточной информативностью материала, полученного при аспирации жидкости из кистозной полости (3,107,131). Получаемый материал для цитологического исследования характеризуется недостатком эпителия при высоком уровне содержания белкового материала, макрофагов и иных компонентов (55).

Выделение кистозной формы ПР как отдельного варианта можно встретить и в работах, посвящённых гистологическому исследованию (48,80,109). Однако, большинство авторов рассматривают образование кистозной полости всего лишь как признак дальнейшего прогрессирования ПР (6). При этом только упоминается, что в процессе увеличения размеров опухоли возможность образования кистозной полости повышается (130).

Авторы отмечают, что тканевой компонент имеет строение, аналогичное классическому ПР (55). Некоторые из них указывают, что наличие кистозной полости чаще наблюдается при фолликулярном варианте ПР (92,117). При этом работ, посвященных возможному смешанному строению опухоли, выявить не удалось.

Особое место в гистологической диагностике кистозной формы ПР отводится строению кистозной полости (43,117). Описывается, что она как правило представлена грубой фиброзной тканью, внутренняя выстилка которой не на всем протяжении представлена однорядными опухолевыми клетками (6). При этом встречаются и псевдо-доброкачественные участки, покрытые однослойным плоским эпителием (130).

Доброкачественные одиночные кистозные неоплазии щитовидной железы

Одиночные узлы в ЩЖ достаточно распространены и в 15-25% случаев являются кистозными или частично кистозными (54,65,68). При этом

недостаточно четко сформирована группа доброкачественных одиночных кистозных образований ЩЖ. Так, например, Желонкина Н.А. в 2007 году в своем диссертационном исследовании резюмировала, что к доброкачественным одиночным кистозным образованиям ЩЖ можно отнести брахиогенную и срединную кисту шеи и включила ее в группу для проведения дифференциальной диагностики с кистозной формой ПР (14). Это представляется совершенно нецелесообразным как с анатомической, так и морфологической точки зрения.

Наиболее встречающимися одиночными кистозными образованиями в ЩЖ, требующими проведения дифференциальной диагностики с кистозной формой ПР, следует считать: одноузловой коллоидный кистозный зоб (ОККЗ), простую кисту, гематому и абсцесс.

Необходимо констатировать, что число публикаций, представляющих и анализирующих различные клинические проявления доброкачественных кистозных поражений ЩЖ крайне мало. Отмечают, что клинически одноузловой коллоидный кистозный зоб характеризуется наличием внешне небольшой деформации шеи. Больного беспокоят чувство «кома» при глотании. При пальпации выявляется мягкотканое плоское, иногда овальное образование различных размеров, пальпируемое по боковой поверхности шеи. При глотании данное образование смещается вместе с трахеей (10,27,30,33,39).

В результате анализа литературы, клинические признаки гипотиреоза отмечаются приблизительно у 60 % больных с ОККЗ и характеризуются достаточно латентным длительным течением с достаточно небольшим повышением тиреотропного гормона в пределах 6 - 8 мкМЕ/мл (норма 0,27-4,2). Интересно отметить, что в 90 % наблюдений у этих больных отмечаются нормальные показатели уровня трийодтиронина и тироксина. У остальных 10% эти показатели ниже уровня нормы (24,27,39).

Кистозные изменения в узлах ЩЖ при серошкальном УЗИ авторы относят к доброкачественным изменениям (58). По результатам исследования для ОККЗ, как и для кистозной формы ПР, характерно наличие одиночного образования с

жидкостным компонентом. Однако жидкостной компонент располагается по центру зобного узла и зачастую имеет неправильною, иногда звездчатую форму. Тканевой компонент расположен на всех стенках образования, имеет нечеткие рваные контуры и занимает большую часть объема опухоли, отличается неоднородностью. Некоторые авторы указывают на наличие крупных кальцинатов. Особенностей строения сосудов в ОККЗ как таковых нет, ученые говорят лишь о возможном их присутствии при больших объемах образования (10,23,39,73,144).

Отдельное внимание в публикациях удаляется методикам проведения АПТИ при ОККЗ, направленной на получение адекватного цитологического материала с наименьшим количеством крови (22,53,66). При этом в них нет указаний на количественное соотношение кистозного и тканевого компонентов.

В некоторых публикациях при больших размерах ОККЗ, превышающего в поперечнике 6-10 см., расположенного частично или полностью загрудинно, авторы рекомендуют проведение КТ или МРТ как альтернативного УЗИ метода исследования (10,134). Кроме этого, эти методики позволяют четко провести дифференциальную диагностику между узловым образованием ЩЖ и близлежащими органами шеи и верхнего переднего средостенье (крупными сосудами, трахеи и пищевода) (36).

Имеются работы, освещающие роль и возможности сцинтиграфического исследования при различных вариантах ОККЗ. В них описываются типы накопления радиофармацевтического препарата в узле: «холодный», «теплый» или «горячий» узел. Как правило, в публикациях отмечается, что при наличии значительного кистозного компонента в ОККЗ на сцинтиграмме визуализируется как «холодный» или «теплый» узел на фоне участков неоднородного накопления радиофармацевтического препарата (10,39,41).

«Простая» киста ЩЖ у взрослых не нашла должного описания в литературе. Ультразвуковые характеристики данной патологии представлены в одной публикации. Характерным считают наличие четкой достаточно однородной

гиперэхогенной капсулы толщиной не менее 2 мм. Форма кисты округлая или овальная с гипоэхогенным однородным содержимым (146).

Несколько научных работ посвящены эхинококковой кисте ЩЖ. Клинические проявления данного заболевания характеризовались резким повышением температуры выше 38С, наличием болезненного образования в одной из долей ЩЖ. При этом покраснения или инфильтрации кожи не отмечались. Особенностью УЗИ у данных больных являлось наличие многокамерной кисты с гиперэхогенной широкой стенкой и неоднородным гетерогенным внутренним содержимым (2,7,46,69).

Удалось выявить публикации, посвящённые клиническим проявлениям и диагностике гематомы ЩЖ. Авторы отмечали резкое начало заболевания, которое было связано с тупой травмой шеи. При осмотре в одной из долей ЩЖ определяли ограниченную припухлость, вызывающую болезненные ощущения, усиливающиеся при повороте головы в противоположную от локации процесса сторону (101,149). Гематома при УЗИ характеризовалась наличием в одной из долей ЩЖ гипоэхогенного, слегка неоднородного образования округлой формы с практически полным отсутствием капсулы, что резко отличает данное заболевание от иных одиночных кистозных неоплазий (103,149).

Клинические проявления абсцесса достаточно схожи с эхинококковой кистой – высокий подъем температуры, резкая болезненность на шее в зоне припухлости. При этом отмечали наличие плотного болезненного инфильтрата (в зоне абсцесса) с покраснением вплоть до синюшного оттенка над ним. Зачастую на шее пальпировали увеличенные, резко болезненные лимфатические узлы (61,64,73,140,141).

Ультразвуковая характеристика абсцесса ЩЖ включала визуализацию образования овальной формы и обязательное наличие толстой (до 6-8 мм) гетерогенной неоднородной капсулы с достаточно нечёткими наружными и внутренними контурами. Содержимое, как правило, было гетерогенным с включением гиперэхогенных нитей фибрина (64).

Гистологическая интерпретация кистозных поражений ЩЖ не составляет труда и представлена во многих руководствах и статьях (43,120,121,130,151). Единственное исключение - «простая» киста ЩЖ. В анализируемой литературе данная патология не получила должного освящения, что может быть связано с отсутствием хирургического лечения в данной группе больных.

Хирургическое лечение одиночных кистозных неоплазий щитовидной железы

Результатом широкого использования различных вариантов пункции узловых образований ЩЖ с использование УЗИ, позволяющего в режиме реального времени визуально наблюдать за кончиком иглы явилась разработка и внедрение малоинвазивных методов лечения. Это подразумевает сочетание двух манипуляций: пункции как первого этапа (с целью постановки цитологического диагноза в результате исследования полученного пунктата) и введение в кистозную полость какого-либо облитерирующего раствора или использование иных видов энергии, приводящих к «выжиганию» стенки полости. На сегодняшний день для мало инвазивного лечения кистозных доброкачественных образований ЩЖ используются следующие растворы: этиловый спирт, смесь этилового спирта с глицерином, смесь этилового спирта с глицерином и формалином (26,33,54,150). В меньшей степени применяются облучение полости лазером (лазер индуцируемая терапия), радиочастотная термодеструкция (абляция) (33,52). Характерной особенностью использования малоинвазивных вмешательств является то обстоятельство, что при наличии солидного образования в ЩЖ с той или иной степенью функциональной активности (вплоть до токсической аденомы) необходимость проведения первичной АПТИ с обязательным цитологическим исследованием полученного материала не обсуждается (127). Из этой группы выделяются и не подвергаются различным видам облитерации лишь образования, которые в цитологической классификации Betesda относятся к III-VI группам. Наиболее сложной по определению принадлежности к соответствующей группе Betesda, с учетом анализа имеющихся

публикаций, можно считать группу с одиночным кистозным образованием ЩЖ. Ряд исследователей, выявив кистозное образование не осуществляют первичную пункцию с диагностической целью, а предлагают сразу же проводить аспирацию содержимого с его облитерацией (20,33). Именно к этой группе могут относиться пациенты с кистозной формой ПР ЩЖ.

Хирургическое лечение кистозной формы ПР имеет ряд особенностей. Ввиду отсутствия указанной патологии как отдельного варианта ПР, зачастую показанием к операции служит появившийся синдром компрессии, вызванный ростом большого жидкостного образования (30,33). С другой стороны, проведённая адекватная АПТИ и цитологическая верификации кистозной формы ПР предопределяют необходимость хирургического вмешательства. Однако, значительные размеры жидкостной составляющей узла (4 см и более) и зачастую малые размеры тканевого компонента в узле (от 6 мм в поперечнике) не позволяют хирургу четко ответить на следующий вопрос: к какой стадии TNM следует отнести то или иное образование ЩЖ (если увеличение лимфатических узлов по данным УЗИ не установлено). Для большинства исследователей ПР ЩЖ, имеющего солидную структуру, разделение по классификации TNM и соответствующий объем операции достаточно ясны и отражены в большом числе публикаций (30,76,121,130). При этом до сегодняшнего дня, при анализе ряда публикаций, отмечается следующая тенденция. Ряд ведущих западных специалистов в хирургии ПР ЩЖ придерживаются принципа органосберегающих операций при размерах солидной опухоли до 2 см (T1NxMx). В таких клинических случаях операцией выбора считают проведение гемитиреоидэктомии с истмусэктомией (76,95,98,121). Превентивное удаление претрахеальных лимфатических узлов на стороне поражения опухоли, как правило, не проводится. Среди отечественных хирургов-эндокринологов есть те, кто солидарен с тенденцией проведения органосохраняющих операций (4,8,13,19) и те, кто придерживаются более радикальной хирургической тактики. Не зависимо от степени TNM всем пациентам рекомендуют выполнение тиреоидэктомии (33).

Хирургическое лечение узлового зоба необходимо менее чем в 50% случаев (30,39,63,130). Основным показанием для операции является наличие прогрессирующего синдрома компрессии и крайне редко неблагоприятный цитологический диагноз. Ученые введут дискуссии по объёму необходимого хирургического лечения. Некоторые придерживаются точки зрения, что органосохраняющие операции при данном заболевании не целесообразны и приводят к быстрому рецидиву. К операциям выбора они относят выполнение предельно-субтотальной резекции ЩЖ или тиреоидэтомии (10). Другие же считают, что отсутствие выраженных функциональных нарушений расположенной вне узла ткани ЩЖ позволяет проводить гемитиреоидэктомию с последующим наблюдением за больным (21,30,39).

Киста ЩЖ подлежит обязательному хирургическому лечению в случаях поражения эхинококкозом. Объем вмешательства при этом зависит от размера затронутой процессом ткани. В литературе указывается на необходимость удаления лишь паразитарной кисты и обработку операционной зоны (7). «Простые» кисты ЩЖ, как правило подлежат малоинвазивному методу лечения (52).

Хирургическое лечение гематомы проводится в рамках экстренной хирургии. При этом нет указаний на выбор объема оперативного вмешательства.

При абсцессе лечение заключается в черезкожном дренировании и санации полости. Ряд авторов указывают на возможность проведения открытого хирургического лечения различного объема, когда причиной абсцесса является туберкулез, верифицированный бактериологическими методом, а также продолжающееся неконтролируемое распространение гнойного процесса, которое может быть опасным для жизни (64,140,141).

Таким образом, представленные научные публикации, по всесторонней оценке, кистозной формы ПР позволяют констатировать, что, не смотря на существенное количество печатных работ по многим аспектам, данная проблема не имеет достаточной научно-практической разработки. Не получили должного

освещения клинические проявления кистозной формы ПР и его отличие от иных кистозных доброкачественных образований ЩЖ. Ультразвуковые признаки кистозной формы ПР представлены достаточно разнообразно в большом числе публикаций, однако недостаточно систематизированы. Отсутствуют научно-практические разработки по внедрению наиболее эффективных методик пункций в этой группе больных. Данный вариант ПР не учитывается при разделении по стадиям TNM. Множественные упоминания о присутствии кистозной полости при ПР без общей формулировки диагноза ставят в тупик различных специалистов. Отсутствуют разработки по мультидисциплинарному подходу к проблеме диагностики и лечения кистозной формы ПР ЩЖ, в которой нуждаются специалисты различных направлений клинической медицины – эндокринологи, хирурги, онкологи.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Работа выполнена в патологоанатомическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и основана на ретроспективном анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных, а также результатов цитологического и гистологического исследований обследованных и пролеченных 110 больных с различными кистозными одиночными образованиями в ЩЖ. Общая группа сформирована из двух подгрупп: первая - больные с одиночным злокачественным кистозным образованием ЩЖ, вторая – больные с одиночным доброкачественным образованием ЩЖ. Первая подгруппа состояла из 29 пациентов с кистозной формой ПР ЩЖ. Группа сформирована в результате анализа результатов обследования и хирургического лечения 280 больных ПР ЩЖ. 19 больных с кистозной формой ПР были отобраны из группы 170 больных с ПР ЩЖ, находившийся на лечении в Научном клиническом центре ОАО РЖД с 1990 по 2011 годы. 8 больных с кистозной формой ПР ЩЖ выбраны из группы 75 пациентов с ПР ЩЖ, находившихся на лечении в ООО Медико-диагностическом центре «Олимп» с 2010 по 2018 годы. 2 пациента с кистозной формой ПР ЩЖ выделены из 35 больных с ПР, обследованных и оперированных с 2016 по 2018 годы в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Подгруппа из 81 пациента с одноузловым доброкачественным образованием ЩЖ сформирована следующим образом. 50 больных с ОККЗ были отобраны из 200 больных с одно- и многоузловым зобом, находившихся на лечении в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с 2016 по 2019 годы. Другая группа из 31 пациента с одиночным доброкачественным образованием ЩЖ, включающая 17 больных с «простой» кистой ЩЖ, 8 - с гематомой, 6 - с абсцессом была сформирована в результате отбора всех установленных одиночных наблюдений из трех клиник и не выделялась из каких-либо нозологических групп (табл. 1). Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 1

Распределение пациентов с одиночным кистозным образованием щитовидной железы*

Кистозное (жидкостное) одиночное образование ЩЖ			
Злокачественные		Доброкачественные	
Патология	Количество пациентов	Патология	Количество пациентов
Кистозная форма папиллярного рака	29	Одноузловой коллоидный кистозный зоб	50
		Киста	17
		Гематома	8
		Абсцесс	6

*Примечание: ввиду небольшого числа клинических наблюдений редкие заболевания щитовидной железы представлены цифровыми значениями без процентных соотношений

Таблица 2

Распределение больных по полу и возрасту

	До 30 лет	30-45 лет	46-60 лет	Старше 60	Итого
Женщины	2	18	58	20	98
Мужчины	1	9	9	-	12

Лабораторные исследования. Всем 110 пациентам с кистозными образованиями в ЩЖ провели стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее общий и биохимический анализ крови, коагулограмму,

исследование крови на ВИЧ, сифилис, гепатит (В, С). У 96 больных было проведено исследование тиреотропного гормона (0,27-4,2 мкМе/мл), трийодтиронина (2,38-4.37 пг/мл), тироксина (0,80-2,10 нг/дл).

В исследование были включены и проанализированы результаты следующих инструментальных методов.

Ультразвуковое исследование проведено на аппаратах различного класса: Sonoline-SL2, Acuson-X3000 (фирма “Siemens”, Германия), Viamo, Aplio-MX, Aplio-5000 (фирма “Toshiba”, Япония). Для исследования использованы линейные датчики 5 и 7,5 мГц. Осуществлялся осмотр ЩЖ и близлежащих органов и тканей: прещитовидных мышц, сонных артерий, внутренних яремных вен, пищевода и трахеи. После завершения серошкального УЗИ, в зависимости от класса аппарата, проведена оценка следующих энергетических режимов: энергетический доплер, цветовое доплеровское картирование, улучшенный динамический поток.

Аспирационная пункция тонкой иглой проведена обязательно под ультразвуковым контролем за ходом иглы. Использованы датчики 5 и 7,5 МГц. Выполнено два типа пункции: в 70% случаях пункцию осуществлял хирург, владеющий основами УЗИ, другим пациентам пункцию проводили врач-ультразвуковой диагностики и хирург. Для пункции применены иглы с мандреном различной длинны и диаметра: наружный диаметр 0,8 мм (21G), длиною 40 мм или 100 мм.

Сцинтиграфия осуществлена с помощью планарной гамма камеры «MEDIZO», Венгрия. Для исследования был использован радиофармпрепарат технеций пертехнетат. Функциональную анатомию ЩЖ оценивали по индексу захвата радиофармпрепарата.

Данные компьютерной томографии получены на 128-срезовом томографе «Somatom definition” фирмы “Siemens”, Германия. Для болюсного введения рентген контраста использован автоматический шприц фирмы “Ulrich”, Германия.

Срезы шеи проводены методом объемного сканирования с толщиной среза 4 мм с последующей мульти планарной реконструкцией 0,1 мм. Матрица сканирования 512 х 512 пикселей. Оценены мягкие ткани: мышцы шеи, связки, крупные сосуды, ЩЖ, лимфатические узлы шеи, а также костные структуры: позвоночник, нижняя челюсть, первые рёбра.

Цитологический метод. При пункции чаще была получена жидкость разной степени прозрачности, цвета и густоты. Ее центрифугировали, из осадка приготавливали тонкие мазки на предметных стеклах. Мазки высушивали на воздухе, окрашивали азур-эозиновыми смесями (по Паппенгейму) и исследовали под микроскопом, сначала под малым (10х), а затем под большим увеличением (40х, 60х, 100х), Методика срочного окрашивания мазков во время операции проводилась по Н.Г. Алексееву (1957).

Гистологический метод. На основании Приказа Министерства здравоохранения РФ от 24.03.2016г. №170н «О Правилах проведения патологоанатомических исследований» устанавливаются следующие стандартные меры хранения биопсийно-операционных материалов для прижизненного патологоанатомического исследования: удаленный материал подлежит погружению и консервации в 10% буферном растворе нейтрального формалина и маркировке с учетом клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи (29).

Пальцев М.А. и соавт. в руководстве по стандартным технологическим процедурам при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала указывают на необходимость соблюдения ряда правил при хранении материала. Необходимо помещать операционный материал в формалин как можно быстрее после его удаления во время хирургического вмешательства. Крайне важно избегать воздействия на операционный материал иных химических агентов, кроме формалина. Контейнеры с материалом должны храниться при температуре не ниже 4 ˚С. (25).

При этом отсутствуют регламентация длительности нахождения операционного материала в 10% растворе буферного формалина и указания оптимальных температурных режимов, позволяющих максимально сохранить первичную архитектонику удаленной ЩЖ с опухолью.

На сегодняшний день в большинстве лечебных учреждений используется следующая методика хранения операционного материала. Удаленная во время операции ЩЖ (кроме случаев проведения срочного интраоперационного гистологического исследования) некоторое время (до 1 часа) находится в тазу с иными (салфетки, шарики и т.д.) использованными во время операции одноразовыми предметами. Затем удаленная ЩЖ погружается в контейнер и заливается 10% раствором формалина (температура раствора формалина соответствует температуре в операционной – около +20 ˚С). Контейнер перемещается в предоперационную или помещение, расположенное рядом. В этом помещение контейнер с операционным материалом при температуре около +20 ˚С находится от 12 до 24 часов. Затем контейнера с операционным материалом переносятся в патологоанатомическое отделение, расположенное в отдельном здании. Перенос как правило осуществляется по улице при соответствующей температуре воздуха. Таким образом, операционный материал за определенный период времени подвергается воздействию разный градиентов температуры, что не может не сказываться на качестве получаемого для морфологического исследования операционного материала.

При разработке устройства использован стандартный термоконтейнер для хранения биологических проб, изготовленный из жаростойкого ультрачистого полипропилена. Толщина стенок контейнера 20 мм. Размеры: длина -350 мм, ширина – 200 мм, высота – 300 мм. Изнутри контейнер был разделен на две равные половины с помощью перегородки, изготовленной из жаростойкого теплоизолирующего материала пенополиуретана толщиной 20 мм. Такой же материал использован для крышки отсека (с целью его герметизации), где располагаются контейнеры с операционным материалом.

В первом отсеке были расположены: блок питания, состоящий из портативного литиевого аккумулятора емкостью 8 А/Ч (длительность непрерывной работы в заряженном состоянии не менее 3 лет), стабилизатора напряжения, переключателя между аккумулятором, сетевой вилкой и позицией полного выключения устройства, портативного терморегулятора, устанавливающего температуру с градиентом перепада 0,2 ˚С.

Во втором отсеке располагались: термодатчик, лампочка мощностью 24 Вт, защищенная стальной решеткой с целью предупреждения ожога руки во время помещения в отсек контейнеров с операционным материалом. На специальных резиновых фиксаторах на стенках во втором отсеке помещалось до 6 контейнеров объемом 150 мл каждый с операционным материалом Рис.1,2,3). Вес устройства без контейнеров составил 6,2 кг.

Патент на изобретение № 2686848 от 06 мая 2019 года.

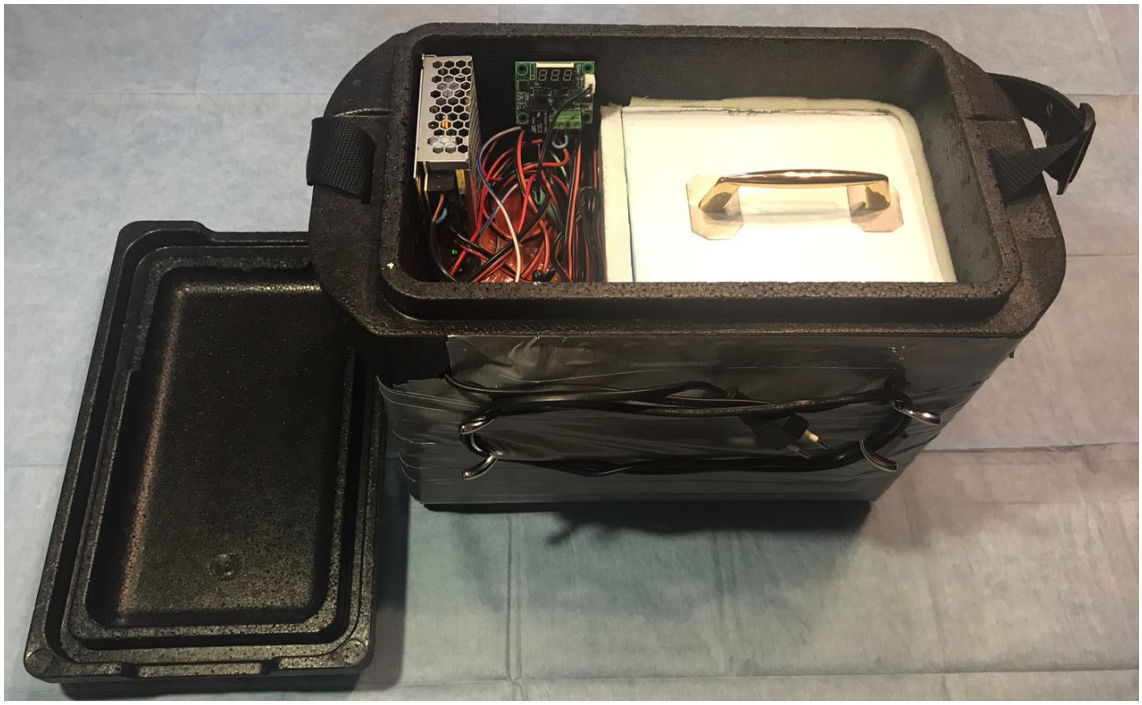

Рис 1.Фото общего вида устройства (прибора-контейнера).

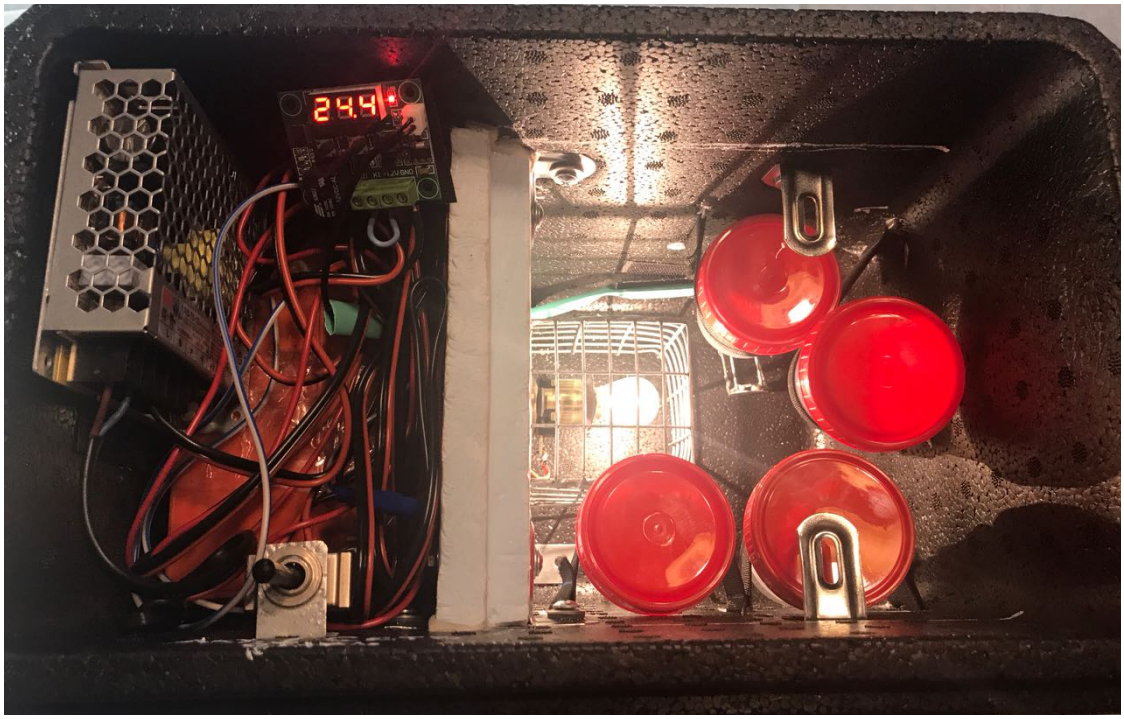

Рис 2. Фото внутреннего устройства обоих отсеков прибора-контейнера.

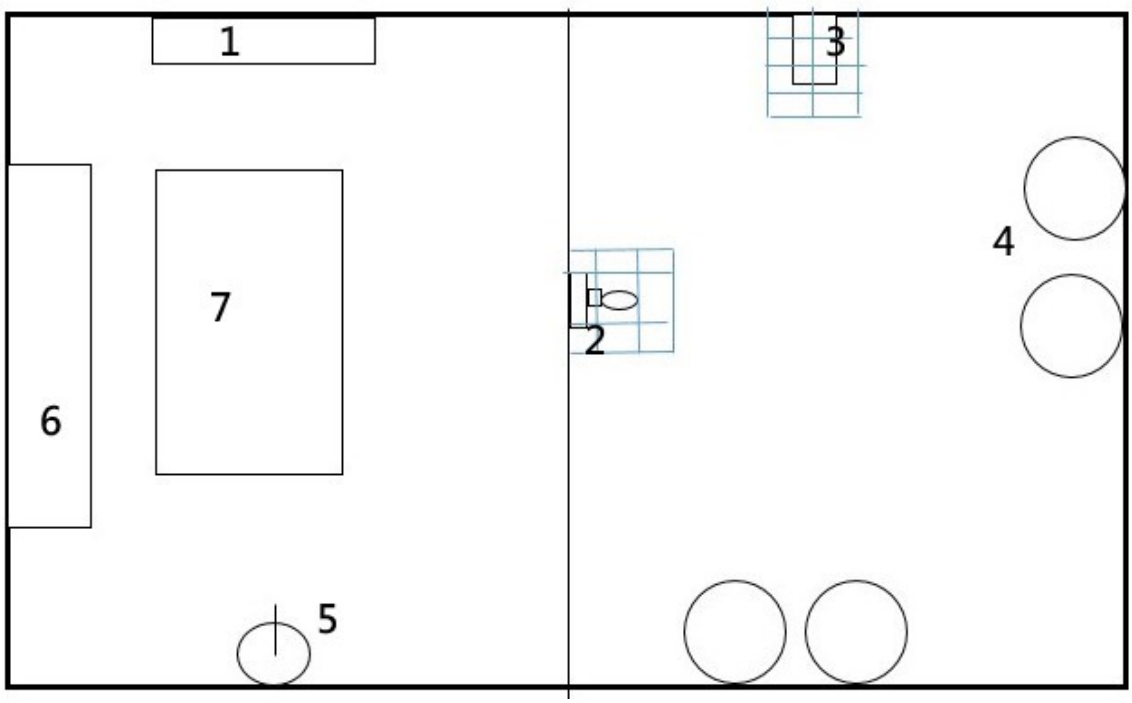

Рис 3. Схема устройства для фиксации и транспортировки операционного материала ЩЖ:

1 – терморегулятор.

2 - тепловой элемент (лампа накаливания).

3- термодатчик.

4 - фиксирующие элементы и ёмкости для контейнеров.

5- переключатель (сеть – отключение - аккумулятор).

6 - стабилизатор напряжения.

7 - аккумулятор.

На основании анализа имеющихся в литературе методик (31) был разработан и применен следующий способ хранения операционного материала.

Приблизительно за 30-40 минут до окончания завершающего этапа удаления пораженной части или всей ЩЖ включается устройство (в сеть или автономно от аккумулятора) и в него помещается необходимое число контейнеров с 10% раствором формалина при температуре 36,4-36,6 ˚С. За 30-40

минут формалин достигает температуры 36,4-36,6 ˚С. Удаленная часть ЩЖ сразу же или в пределах (желательно) 5 минут помещается в контейнер с формалином и сразу же возвращается в рабочий отсек устройства. Отсек закрывается герметичной крышкой с целью поддержания постоянного градиента температуры. Нахождение в контейнере не лимитировано, однако в среднем время от момента помещения операционного материала до извлечения с целью гистологического исследования составило от 16 до 24 часов и не повлияло на характер морфологических изменений ткани ЩЖ.

С целью оценки эффективности работы предложенного устройства в соответствующем температурном режиме у 10 больных проведено следующее исследование. Удаленную во время операции пораженную ЩЖ разделяли на две части (все больные оперированы в объеме тиреоидэктомии по поводу многоузлового зоба). Одну часть помещали в устройство, вторую сохраняли по общепринятой методике. Проведенное гистологическое исследование показало, что материал, сохраненный в устройстве при постоянной заданной температуре, позволяет формировать более тонкие срезы, лучше фиксируется краями на стекле и при микроскопическом исследовании обладает меньшими проявлениями аутолиза и деструкции.

Предложенное устройство применили при хранении и транспортировки у 10 больных, оперированных с 2015 по 2018 гг. по поводу кистозной формы ПР ЩЖ.

Патент на изобретение № 2867251 от 08 мая 2019 г.

В описываемых клинических наблюдениях фиксация материала проводилась по общепринятой методике с хранением при различных температурных режимах, что было обусловлено сбором материал более чем за 20 лет.

Гистологическую проводку осуществляли в вакуумном аппарате стандартным методом изопропила и этанола. Материал заливали в блоки гомогенизированного парафина толщиной 5 мм. Гистологические срезы

(толщиной 4-5 мкм) готовили непосредственно перед окрашиванием гематоксилином и эозином, и проведением иммуногистохимической реакции. Монтирование проводили на положительно заряженные стекла с высушиванием в соответствии с рекомендациями производителя. Полученные срезы депарафинировали и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Имунногистохимический метод. Иммуногистохимическое окрашивание проводили автоматизированным методом с помощью иммуногистостейнера Ventana BenchMark Ultra с депарафинизацией и демаскировкой в аппарате. Использованная панель антител является рекомендованной к применению в диагностике злокачественных образований ЩЖ согласно рекомендациям ВОЗ 2017 года. В таблице 3 представлены антитела, их клоны и производители, а также использованные для реакции протоколы, включающие условия демаскировки и инкубации антител. Во всех случаях использовали стандартизированную систему детекции с бензидиновой меткой и непрямым методом выявления ultraVIEWDAB без дополнительного усиления сигнала.

Таблица 3

Перечень использованных для иммуногистохимического окрашивания антител и параметров протоколов

№	Антитело	Клон	Производитель	Разведение	Демаскировка (буфер, время)	Инкубация (время, температура)
1	Cytokeratin 19	A53.-B\A2.26	Cell Marque	1:100	CC1 – 64 мин.	32 мин. 37 °C
2	Galectin-3	9C4	Cell Marque	1:100	CC1 – 64 мин.	32 мин. 37 °C
3	HBME-1 (mesotelial cell)	HBME-1	Cell Marque	1:100	CC1 – 64 мин.	32 мин. 37 °C
4	PAX-8	EP298	Cell Marque	1:100	CC1 – 64 мин.	32 мин. 37 °C

5	Thyroglobulin	2H11+ 6E1	Cell Marque	1:100	CC1 – 64 мин.	32 мин. 37 °C
6	TTF-1	8G7G3\1	Cell Marque	1:100	CC1 – 64 мин.	32 мин. 37 °C

Иллюстративный материал для работы и публикаций был получен с помощью гистологического сканера Olympus VS120 (Япония) и камер фирмы Leica (Германия).

Статистический метод. Статистический анализ проводили в программе «Statistica12.0» (StatSoft USA). В ходе анализа ультразвуковых признаков кистозной формой ПР и ОККЗ был проведен абсолютный и относительный (%) расчет частоты встречаемости тех или иных признаков у выбранных групп пациентов. Сравнение качественных признаков ультразвуковых и морфологических данных у пациентов с кистозной формы ПР и ОКЗ проводили с помощью точного критерия Фишера. Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты исследования

3.1 Прогностические возможности современного диагностического комплексного исследования, тактика хирургического лечения, особенности цитологического и патоморфологического исследований при кистозной форме папиллярного рака ЩЖ

Основу ретроспективного анализа составила группа из 29 (10%) больных с кистозной формой ПР, сформированная из 280 пациентов с ПР ЩЖ, которые были обследованы и оперированы в ряде клиник г. Москва за период с 1990 по 2018 гг.

Проведенный анализ клинических проявлений у пациентов с кистозной формой ПР показал, что основной жалобой у большинства больных было появление пальпируемого образования на боковой поверхности шеи в области ЩЖ. Необходимо отметить, что образование появлялось достаточно быстро (в течение 6 месяцев), но в динамике увеличивалось медленно (не более чем 3 мм. в год). Пальпируя самостоятельно образование, 98% (27/29) пациентов отмечали, что оно было достаточно подвижным и безболезненным. Чувства кома при глотании отмечалось только у 7% (2/29). Таким образом, суммируя клинические проявления, можно констатировать, что отсутствие серьезных жалоб предопределяло обращение пациентов к врачу на поздних сроках (время от выявления образования на шее до обращения к эндокринологу в группе составило от 2 до 5 лет). Это же и предопределило согласие двух (7%) больных на неоднократное малоинвазивное лечение, заключающееся в пункции с аспирацией и облитерации спиртом выявленного псевдокистозного узла. Эти больные не считали угрозой для жизни наличие «какой-то кисты» на шее, а врачи не предполагали возможности такого поражения, как кистозная форма ПР.

Все 29 пациентов первично для консультации обратились к врачу-эндокринологу. Все показатели гормонов ЩЖ находились в пределах рефернсных значений (Т3, Т4, ТТГ).

При пальпации врач-эндокринолог выявлял одиночный узел различных размеров с четкой круглой поверхностью, подвижный. Увеличения лимфатических узлов ни в одном случае отмечено не было.

Первичное инструментальное исследование у пациентов было различным – 21 больному проведено комплексное УЗИ, 7 – сцинтиграфия, 1 (из-за больших размеров узла) - КТ.

Анализ проведенных исследований показал, что наиболее точным и доступным методом исследования является УЗИ, однако необходимо дать оценку и другим использованным инструментальным методам.

Сцинтиграфия как первичный инструментальный метод диагностики была проведена у 7 больных с узлами от 1,5 до 3 см в поперечнике (т.есть поперечник узла находился в пределах или превышал границы поперечника доли ЩЖ). Анализ полученных результатов сцинтиграфии у всех больных выявил «холодный» узел в ЩЖ, который занимал большую часть доли или всю долю ЩЖ (рис. 4).

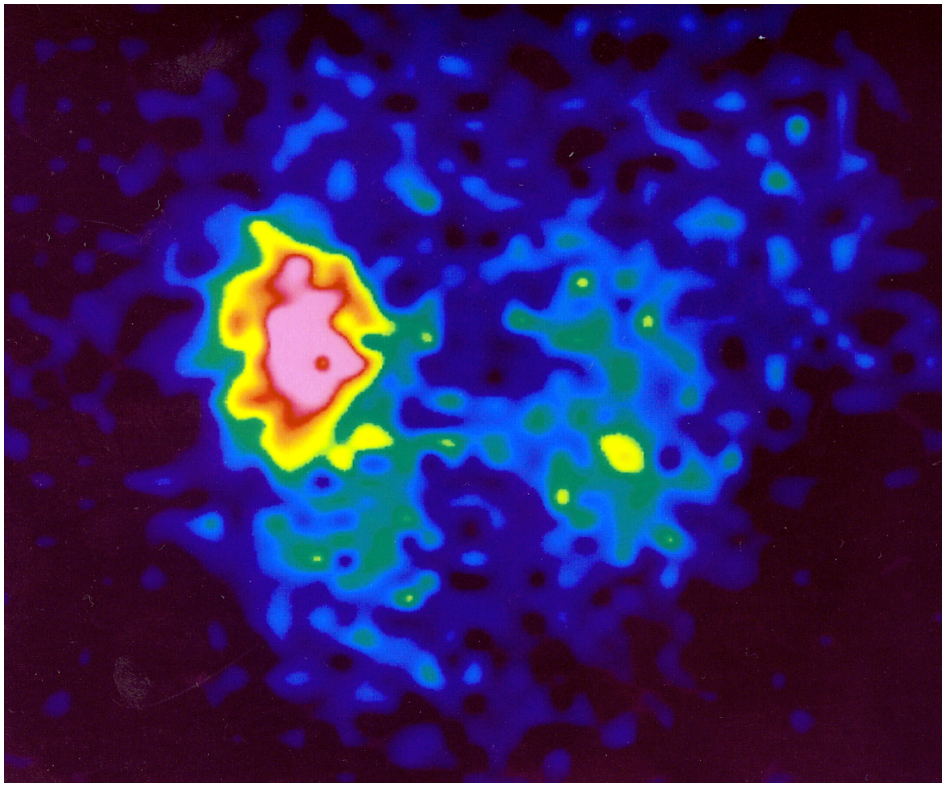

Рис. 4. Сцинтиграмма при кистозной форме ПР ЩЖ – наличие «холодного» узла в левой доле ЩЖ.

КТ с непрямой ангиографией и 3D реконструкцией изображения была проведена у одного больного при наличии у него по данным УЗИ больших размеров (более 3 см) образования неясного генеза в правой доле ЩЖ (рис. 5). Необходимо отметить, что у этого больного КТ в качестве первичного инструментального исследования была выбрана не как наиболее информативный метод диагностики, а как исследование, входящее в стоимость имеющейся медицинской страховки пациента.

Однако, проведенная КТ не выявила небольшое образование на стенке кисты, а определила всего лишь наличие больших размеров жидкостного образования на боковой поверхности правой доли ЩЖ (рис. 6). Безусловно, на основании одиночного наблюдения сложно оценивать диагностические возможности КТ при кистозной форме ПР ЩЖ. Однако, к использованию дорогостоящих исследований (таких как КТ, МРТ, ПЭТ) в диагностическом алгоритме обследования пациента с предполагаемой кистозной формой ПР ЩЖ необходимо подходить взвешенно.

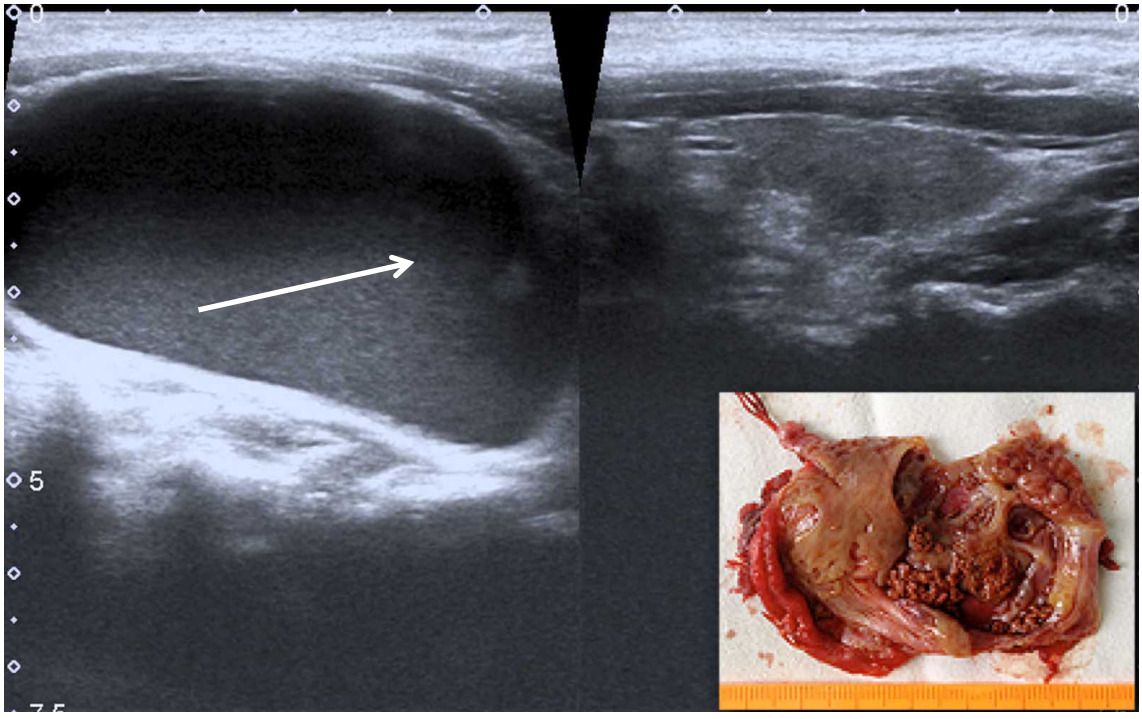

Рис. 5. Ультрасонограмма и макропрепарат узла кистозной формы ПР больших размеров. Стрелкой указан тканевой компонент опухоли.

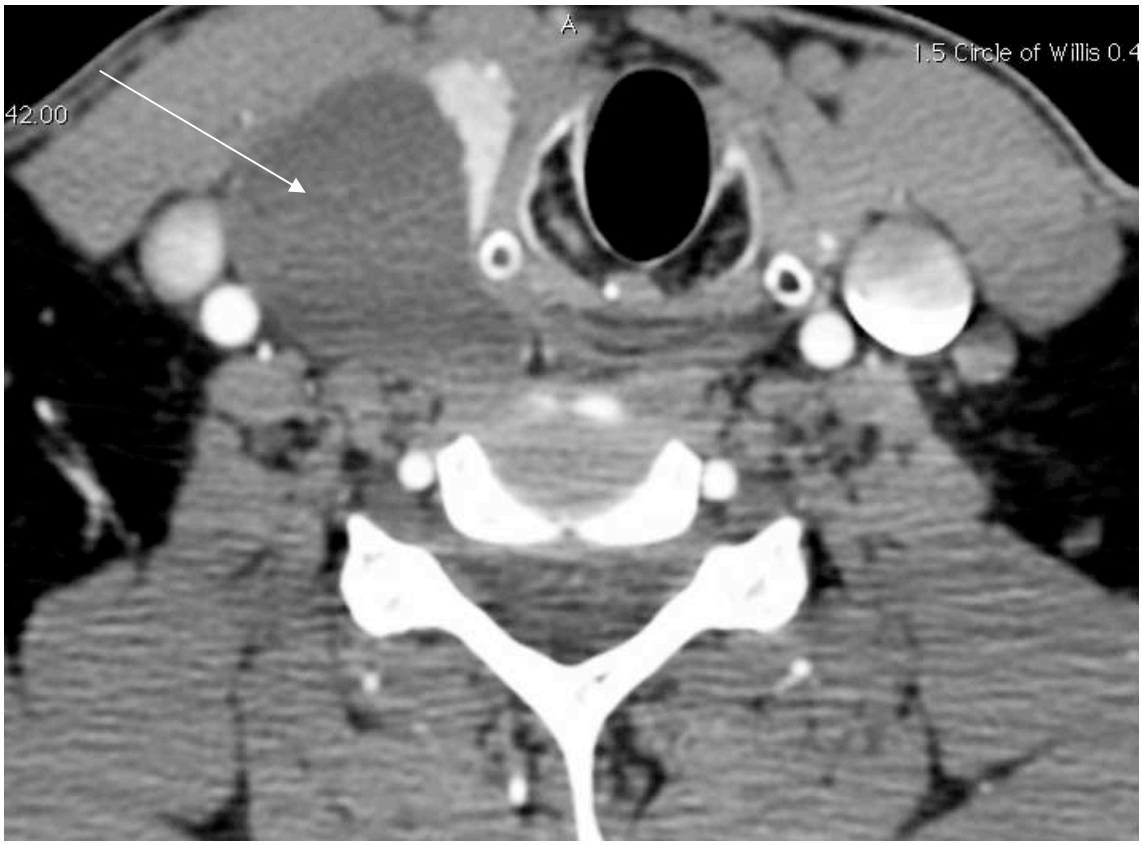

Рис. 6. Рентгенограмма КТ при кистозной форме ПР правой доли ЩЖ (указано стрелкой).

Основным инструментальным методом первичной диагностики у 29 больных с кистозной формой ПР явилось комплексное УЗИ. У 21 больного УЗИ было первичным методом визуализации патологического процесса, у 8 его проводили после сцинтиграфии и КТ.

Комплексное УЗИ выполняли на ультразвуковых аппаратах различного диагностического класса; оно состояло из серошкального исследования и проведения энергетического исследования, включающего в зависимости от уровня аппарата использование: энергетического допплера, цветового доплеровского картирования или улучшенного динамического потока. После оценки результатов устанавливали показания к той или иной методике пункции узла ЩЖ.

Во время проведения серошкального УЗИ в режиме реального времени оценивали выявленное образование. Узел имел округлую или реже овальную форму. Объем образования от 5,2 до 26 $см^3$, поперечник от 12 до 43 мм.

Образование было представлено двумя компонентами: однородным гипоэхогенным (жидкостным) и гипер- или гетерогенным (тканевым). У 5 больных образование располагалось в перешейке, у 24 в одной из долей ЩЖ. При серошкальном УЗИ для кистозной формы ПР ЩЖ характерно наличие гиперэхогенной капсулы толщиной 2-3 мм. Капсула кистозной полости имела ровную однородную эхоструктуру без дополнительных включений. Жидкостной компонент практически во всех наблюдениях был представлен гипоэхогенным однородным содержимым без дополнительных гиперэхогенных включений (рис. 7).

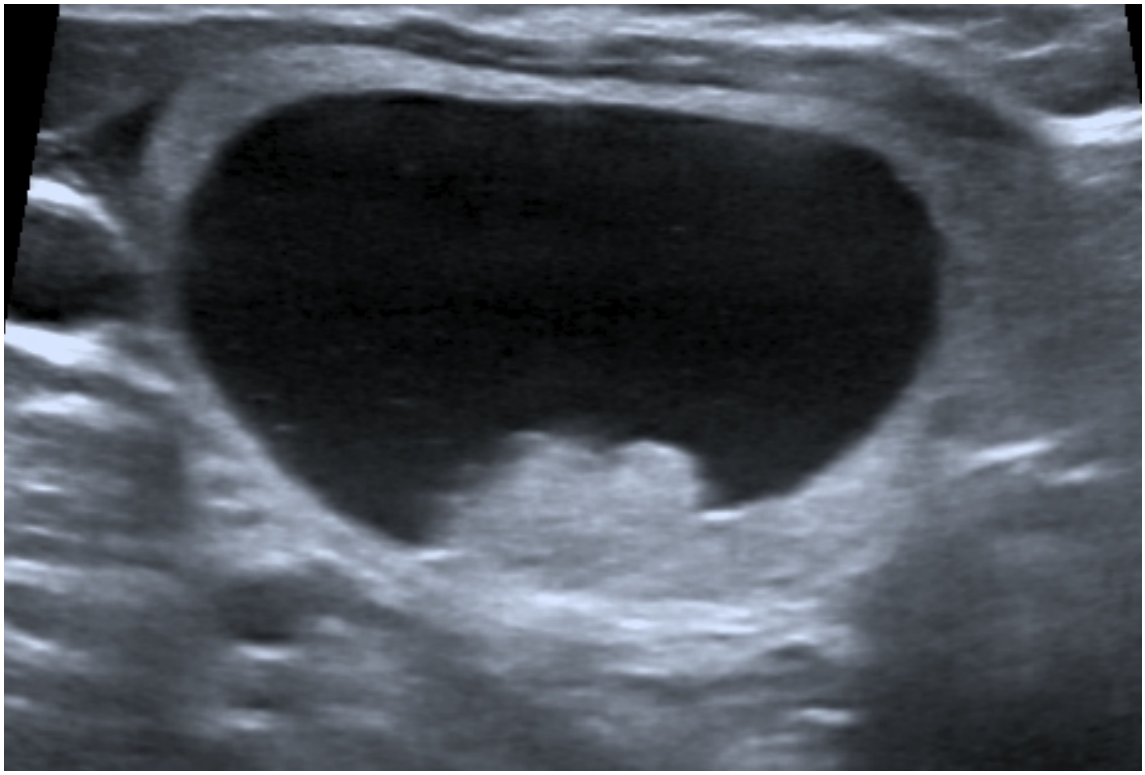

Рис. 7. Ультрасонограмма кистозной формы ПР ЩЖ со значительным жидкостным однородным гипоэхогенным компонентом.

Тканевой компонент узла представлен гипер- или гетерогенной структурой в поперечнике от 8 до 32 мм (табл. 4). Чем меньше размер образования, тем более однородной гипоэхогенной была его внутренняя структура (рис. 8). В образованиях, тканевой компонент которых составлял большую часть объема, как правило, визуализировали небольшие гипоэхогенные участки (то есть внутренняя

эхоструктура становилась гетерогенной, неоднородной), в двух - случаях множественные микрокальцинаты (рис. 9).

Таблица 4

Ультразвуковая структура при различных поперечниках тканевого компонента при кистозной форме ПР ЩЖ

Эхоструктура	Поперечник тканевого компонента образования			
	8-12 мм	13-17мм	21-25 мм	>26 мм
Гипоэхогенная	5	10	1	2
Гетерогенная	-	-	4	8

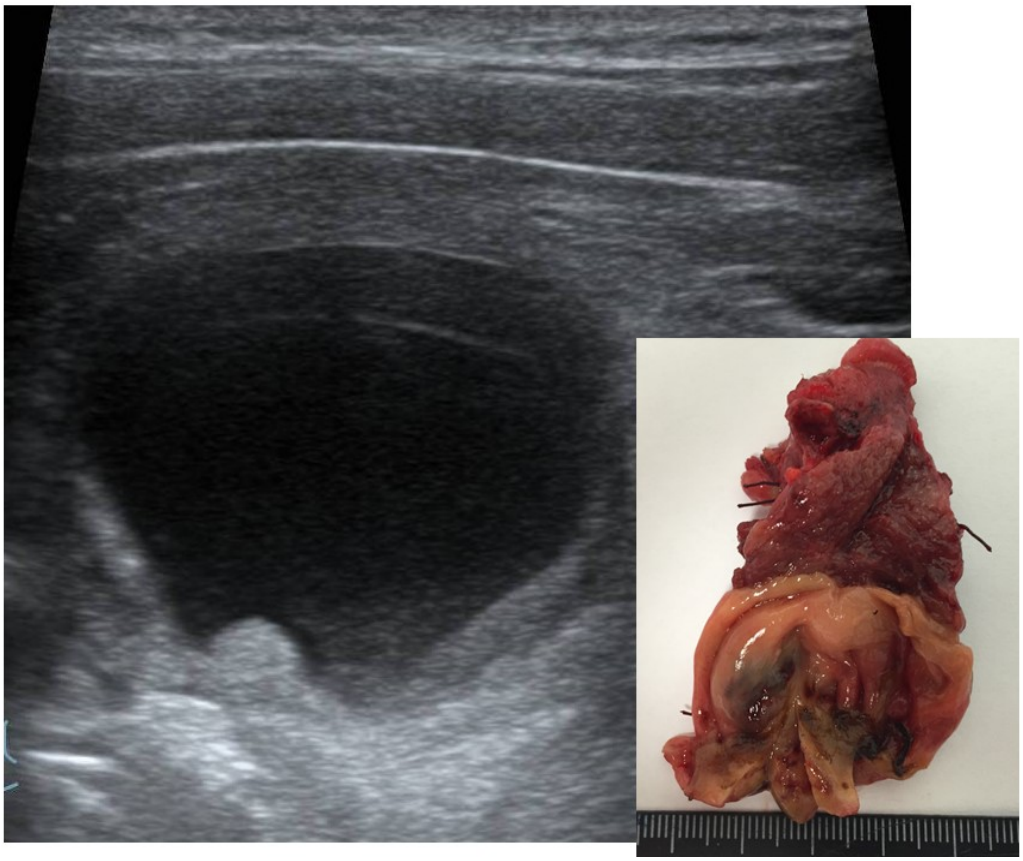

Рис. 8. Ультрасонограмма кистозной формы ПР с однородным пристеночным тканевым компонентом. Макропрепарат удаленной опухоли с долей ЩЖ.

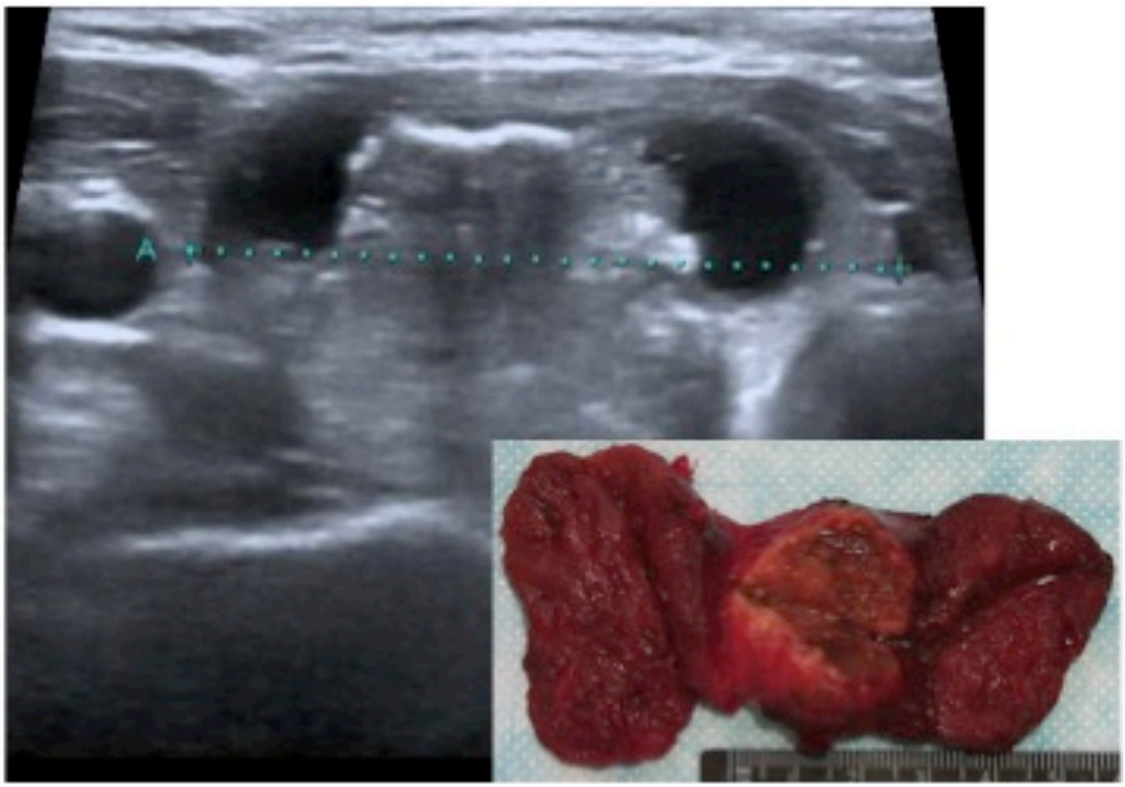

Рис. 9. Ультрасонограмма кистозной формы ПР с множественными мелкими кальцинатами по периферии солидного компонента опухоли. Макропрепарат удаленной опухоли ЩЖ.

При небольшом размере (8-15 мм в поперечнике) тканевого компонента его поверхность была как правило овально-ровной, при больших размерах выявляли участки узурации поверхности. Анализ большинства УЗИ больных с кистозной формой ПР показал, что тканевой компонент узла располагался рядом или в зоне трахеи, что можно считать важным признаком неблагополучия выявленного образования (рис. 10).

Рис. 10. Ультрасонограмма кистозной формы ПР с расположением солидного компонента опухоли в зоне трахеи. Макропрепарат удаленной опухоли.

При использовании различных энергетических режимов (энергетический допплер, цветовое доплеровское картирование, улучшенный динамический поток) оценивали кровоток в тканевом компоненте узлового образования и его кистозной части. В солидной части узла выявляли как правило несколько извитые, как бы «обрубленные» сосуды различного калибра от 0,4 до 0,8 мм (рис. 11). В зоне кистозной части образования сосудистый рисунок был обеднен. В оставшейся ткани доли ЩЖ кровоток не имел каких-либо особенностей.

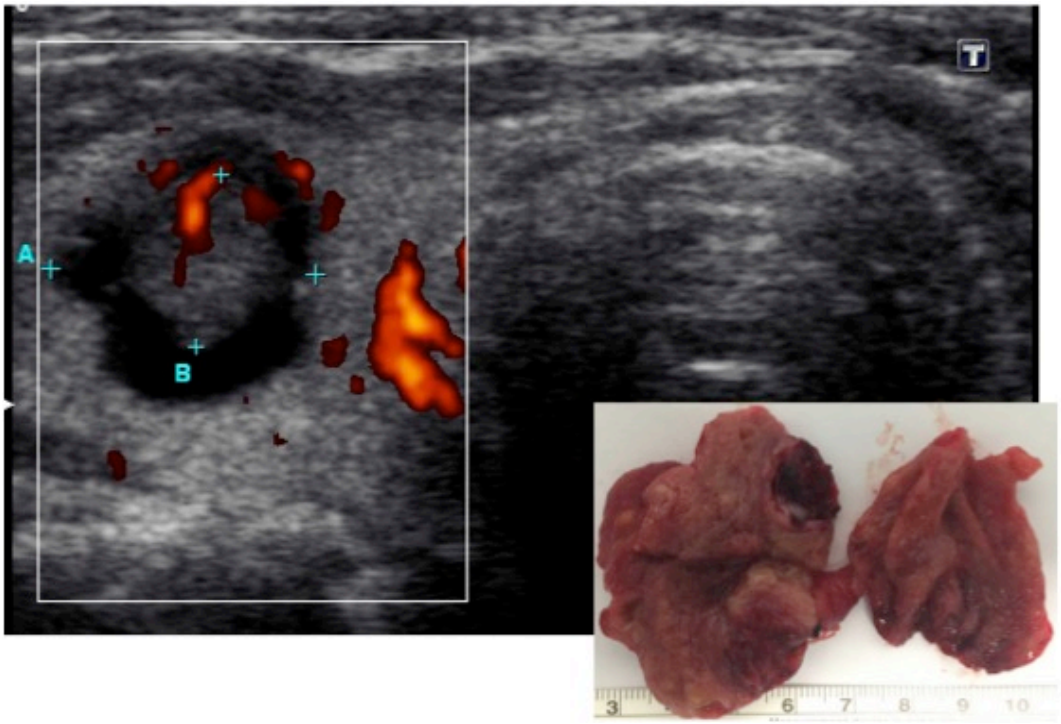

Рис. 11. Ультрасонограмма кистозной формы ПР в режиме цветового доплеровского картирования. Макропрепарат удаленной ЩЖ с опухолью.

По результатам комплексной УЗИ больные были разделены на несколько групп по соотношению жидкостного и тканевого компонентов образования. Данное деление было проведено с целью оптимизации методик проведения аспирационной пункционной биопсии.

В первую группу включили 16 (55%) больных, у которых жидкостной компонент узла составил не менее ¾ объема (рис. 12).

Вторая группа была представлена 7 (24%) пациентами, у которых жидкостной компонент составил около ½ объема образования (рис. 13).

В третью группу включили 6 (20%) пациентов, у которых жидкостной компонент опухоли визуализировали лишь в виде серповидной полоски по периферии тканевого компонента (рис. 14).

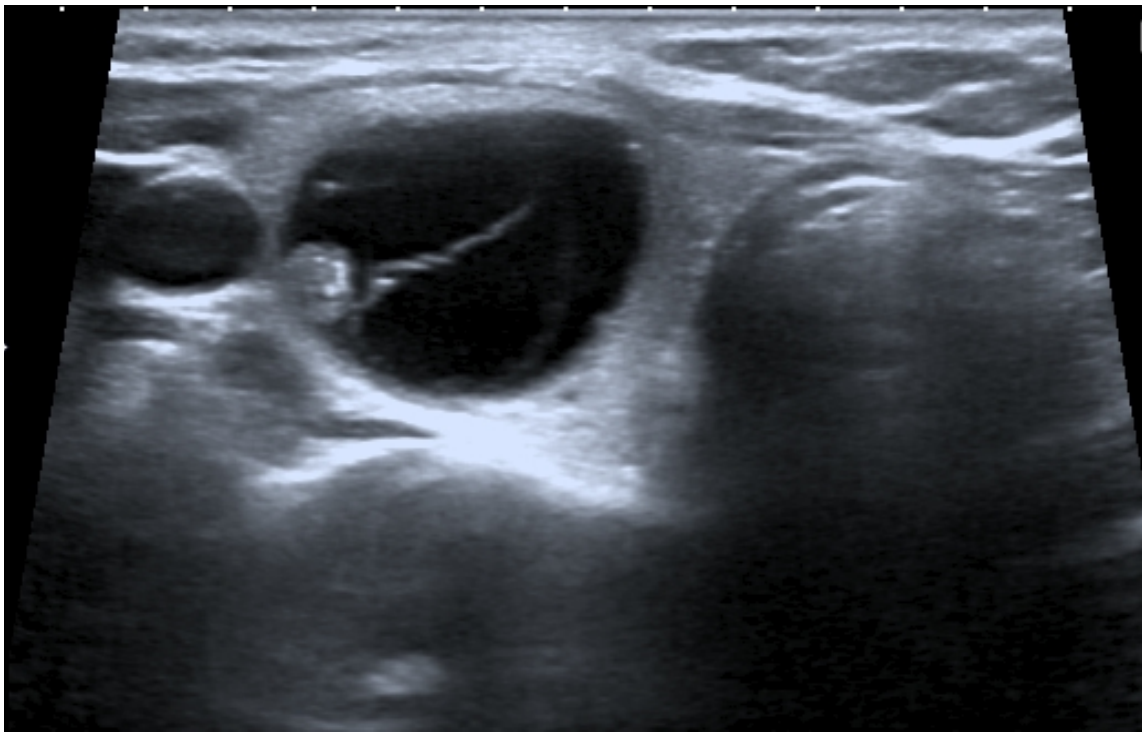

Рис. 12. Ультрасонограмма кистозной формы ПР с кистозным компонентом, занимающим более ¾ опухоли.

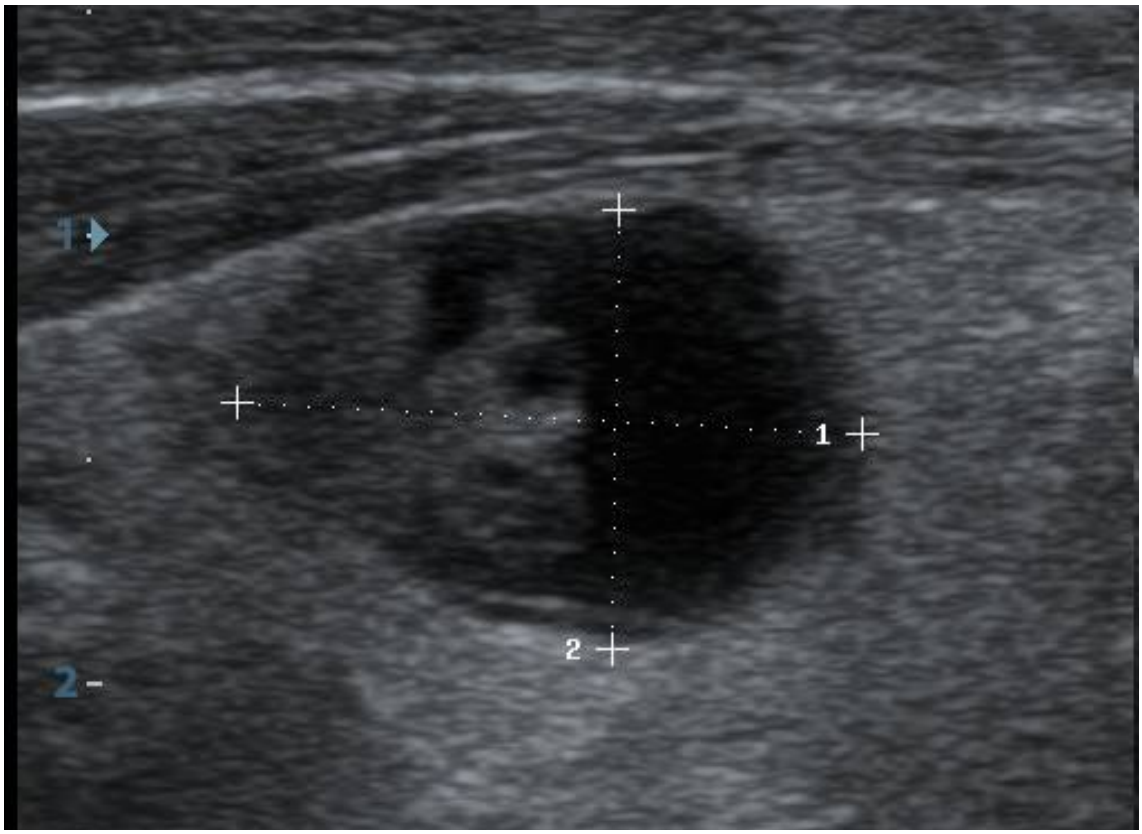

Рис. 13. Ультрасонограмма кистозной формы ПР с кистозным компонентом, занимающим около ½ опухоли.

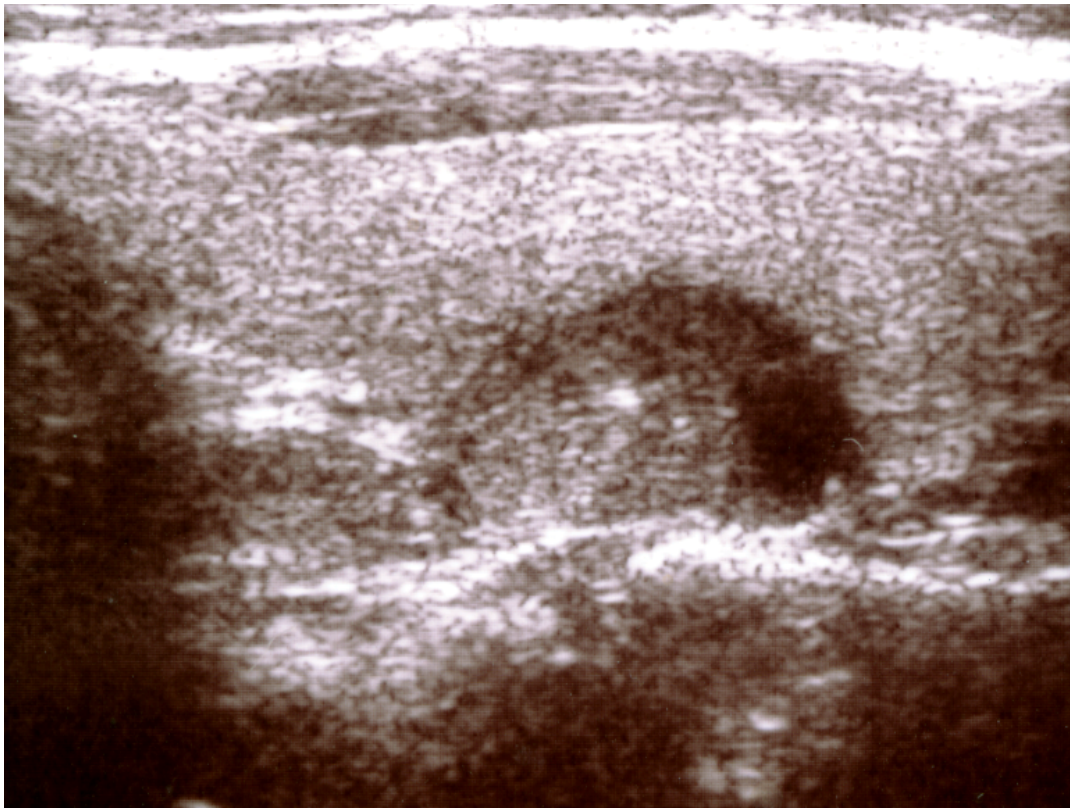

Рис. 14. Ультрасонограмма кистозной формы ПР с кистозным компонентом, представленным в виде серповидной полоски.

АПТИ была проведена всем пациентам. В первой группе применяли методику двойной пункции.

На первом этапе под контролем УЗИ пунктировали жидкостную часть образования и по возможности осуществляли его полную аспирацию (рис. 15). Для аспирации применяли иглы без мандрена. Объем полученной жидкости колебался от 3 до 12 мл.

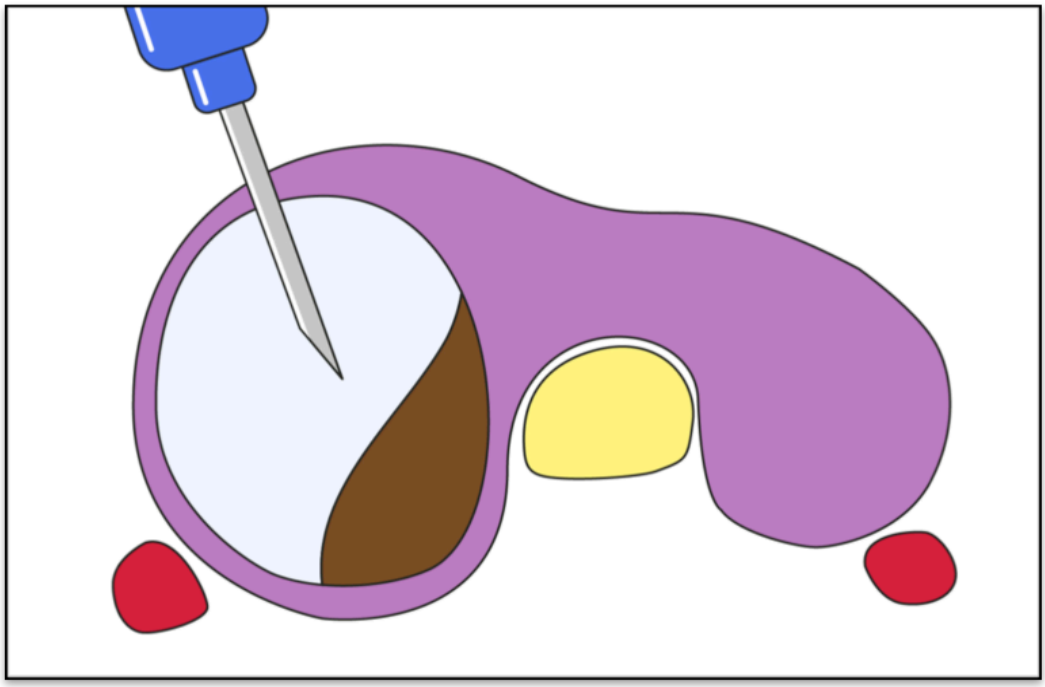

Рис. 15. Схема проведения первой АПТИ при объеме кистозного компонента опухоли более ¾.

Цвет жидкости как правило соломенно-желтый. Жидкость прозрачная, без дополнительных примесей. Полученную жидкость подвергали центрофугированию. Из полученного осадка приготавливали тонкие мазки на предметных стеклах, высушивали на воздухе, окрашивали азур-эозиновыми смесями (по Паппенгейму) и исследовали их микроскопически, сначала под малым (10х), а потом под большим увеличением (40х, 60х, 100х).

В 98% наблюдений был представлен большим числом макрофагов округлой формы, содержащих в цитоплазме вакуоли и обломки разрушенных клеток: ядер и цитоплазмы. Зачастую обнаруживали небольшое число эритроцитов. Фон состоял из белковой жидкости бледно-розового цвета (рис. 16).

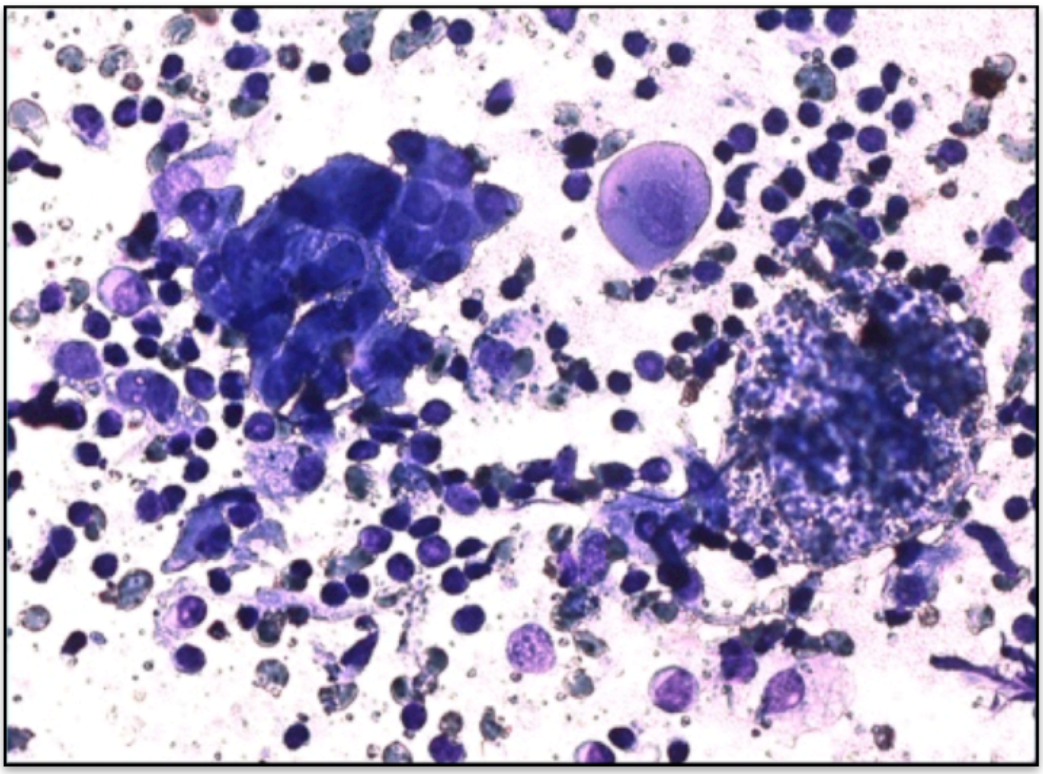

Рис. 16. Цитологический препарат. Цитограмма кистозной формы папиллярного рака. Среди многочисленных эритроцитов определяется сосочкоподобный комплекс клеток опухоли. Азур-эозин ув. 20.

Особое внимание обращали на наличие эпителиальных элементов. Выявляли разрозненные клетки фолликулярного эпителия, небольшие группы клеток эпителия с неровными краями и фолликулы, изредка единичные более крупные скопления и пласты из эпителиальных клеток (рис. 17). Клетки в скоплениях и пластах располагались очень компактно, по существу, были тесно прижаты друг к другу, а кое-где были нагромождены. Клетки чаще были с резкими дистрофическими изменениями: неровность контуров ядра и цитоплазмы, очень многочисленные дегенеративные вакуоли разного размера в ядрах и цитоплазме (гипервакуолизированные клетки), нечеткость структуры хроматина.

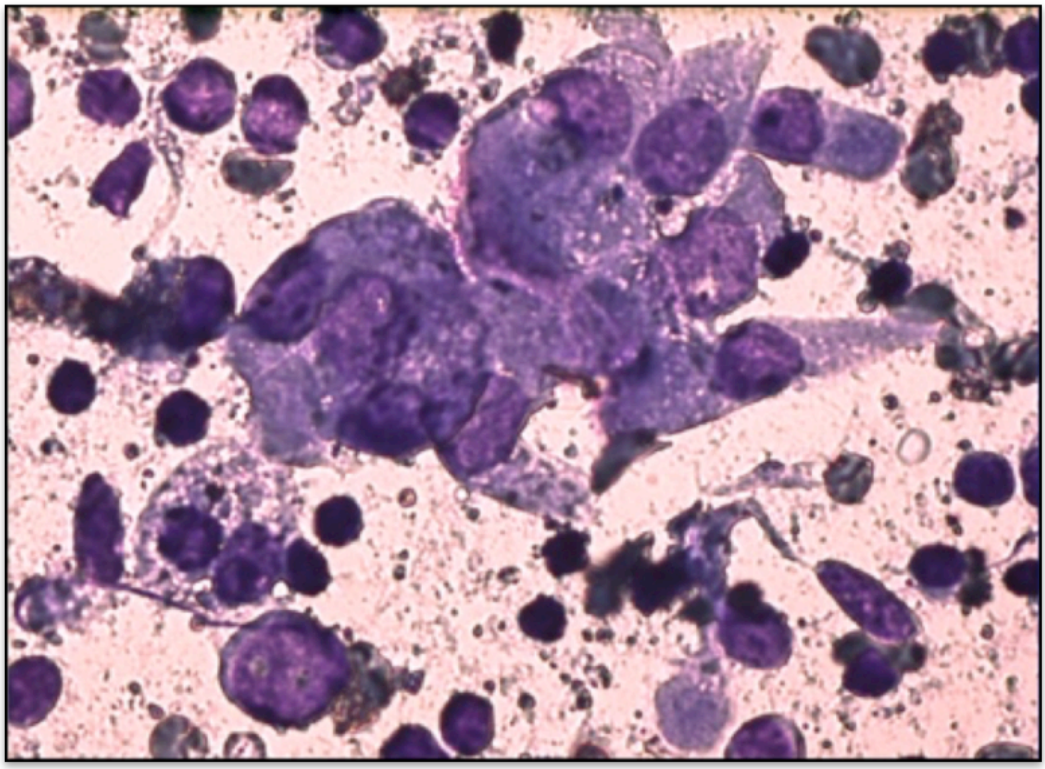

Рис.17. Цитологический препарат. Цитограмма кистозной формы ПР. Многоклеточный мазок с нагромождёнными друг на друга сосочкоподобными комплексами клеток опухоли. Азур-эозин ув. 40.

В ряде случаев удавалось найти единичные внутриядерные цитоплазматические включения (рис.18) и единичные псаммомные тельца.

Диагноз становился более ясным, когда удавалось обнаружить редкие сосочковые структуры. В 3 (10%) случаях были найдены характерные для ПР сосочки (по одному сосочку) с фиброваскулярным стержнем (рис.19).

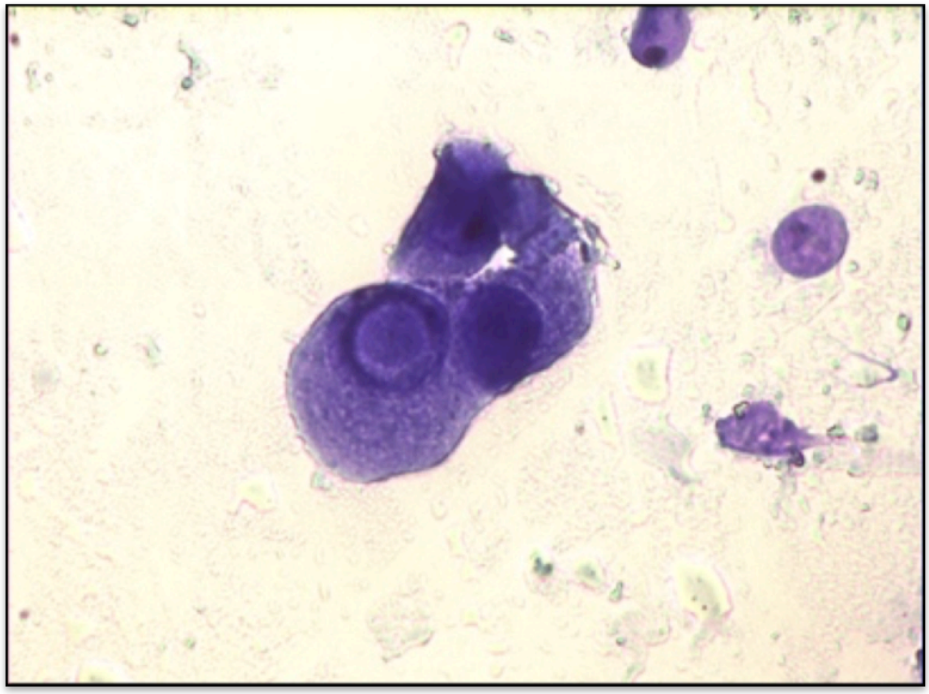

Рис. 18. Цитологический препарат. Цитограмма кистозной формы папиллярного рака с характерным цитоплазматическим включением в малоклеточном мазке. Азур-эозин ув. 40.

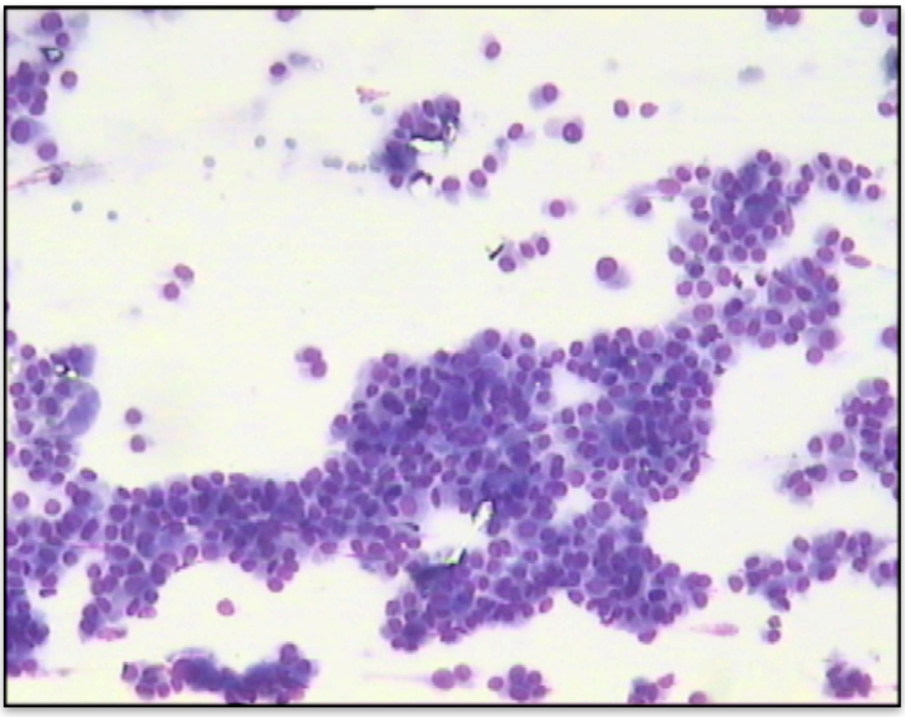

Рис. 19. Цитологический препарат. Цитограмма кистозной формы ПР. Определяется крупный сосочек с характерным для ПР фиброваскулярным стержнем. Азур-эозин ув. 20.

Многие элементы, необходимые для установления диагноза ПР, в этом материале не были обнаружены (гигантские многоядерные клетки, округлые участки плотного коллоида с четко очерченными краями, борозды ядер, гипохромная структура хроматина «притертые стекла»).

Вторую пункцию в этой группе проводили обязательно, используя иглу с мандреном (длиною до 100 мм) из другой точки прицельно в тканевой компонент вне области кистозной части образования (рис. 20). Удаляли мандрен и несколько раз перемещали иглу в опухоли, не совершая аспирационных движений шприцем, что обеспечивало необходимое количество материала для дальнейшего цитологического исследования.

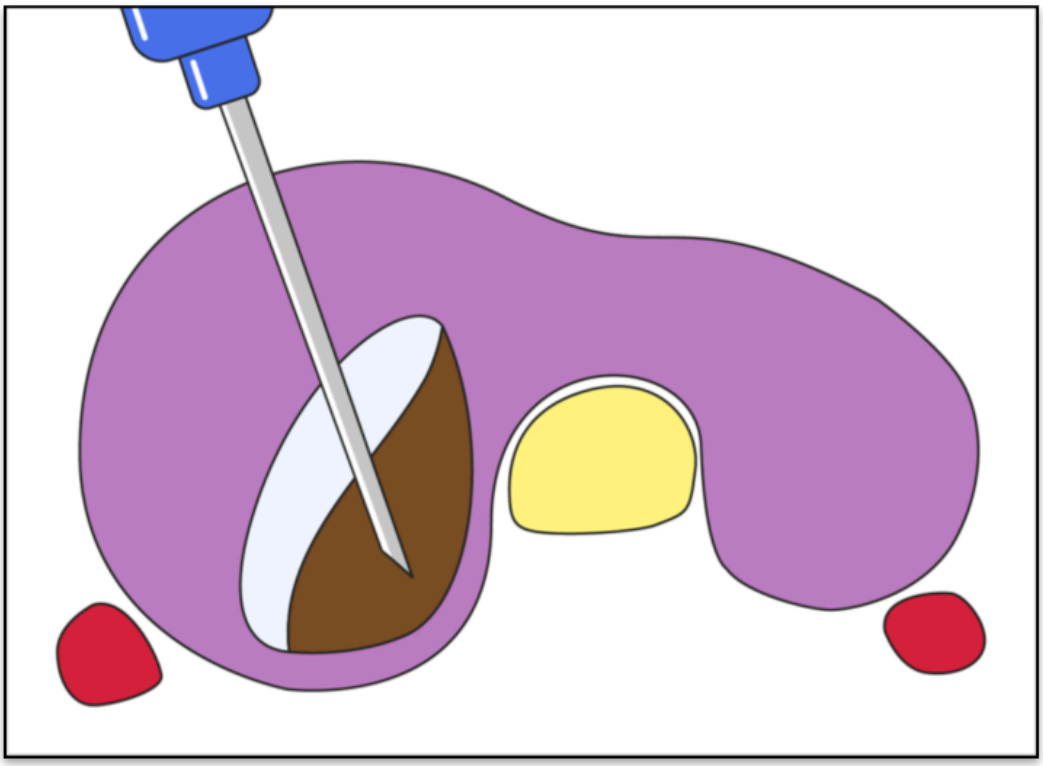

Рис. 20. Схема второй АПТИ при кистозной форме ПР с ранее аспирированной большей части жидкостного компонента.

В случаях, когда поперечник солидного компонента опухоли бы мал и не превышал 10-15 мм. были отмечены сложности проведения пункции. При наличии значительного объема кистозного компонента и пристеночного

образования пунктирование осуществляли иглой с мандреном из противоположной пристеночному образованию стороны. Проходили через жидкостной компонент и пытались войти в солидное образование на стенке (рис. 21). Удаляли мандрен и выполняли несколько движений иглой без аспираций.

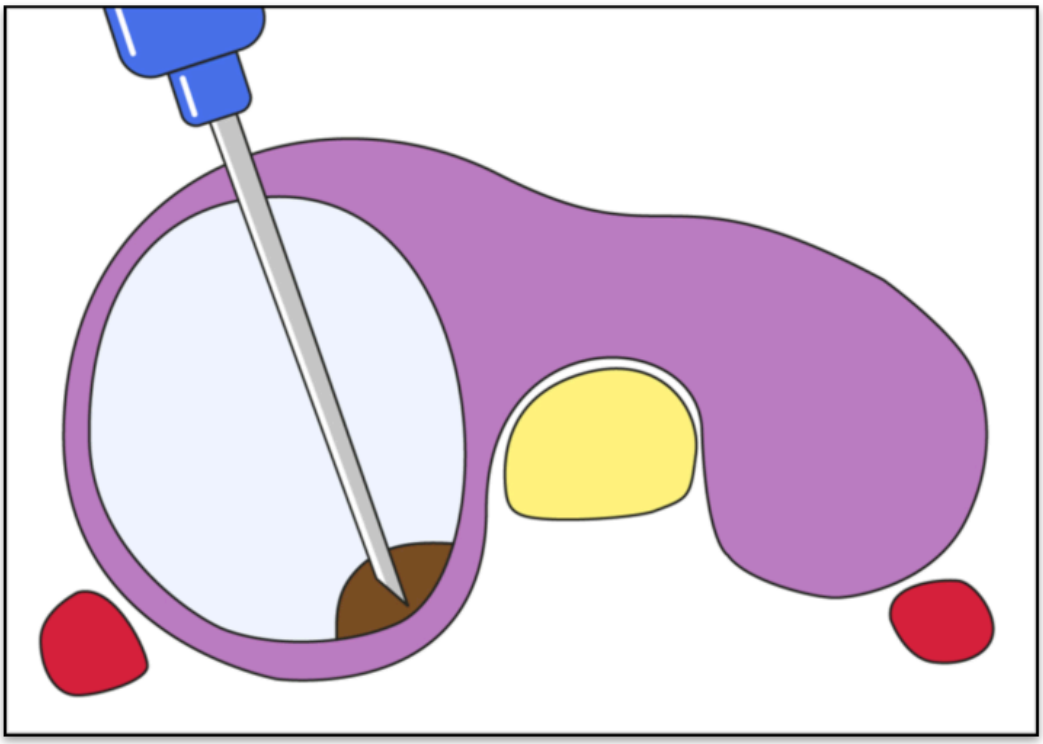

Рис. 21. Схема методики АПТИ при малых размерах тканевого компонента опухоли.

Производили приготовление мазков и их окрашивание с последующей оценкой материала. При прохождении пункционной иглы во все участки тканевого компонента мазки были многоклеточными. Клетки расположены в виде истинных сосочков со специфическими для ПР ядерными изменениями и однослойных пластов. Иногда клетки образуют завитки - плоские концентрические образования, в каждом по 50-150 клеток опухоли. На периферии таких скоплений клетки часто имеют овоидную форму и ориентированы перпендикулярно к радиусу данного «завитка», характерные только для классического ПР, из-за своей формы, именуемые «колесами телеги».

Кроме истинных сосочков в мазках были видны сосочкоподобные фрагменты, чаще округлой формы с гладкими краями, но без фиброваскулярного стержня (рис. 22).

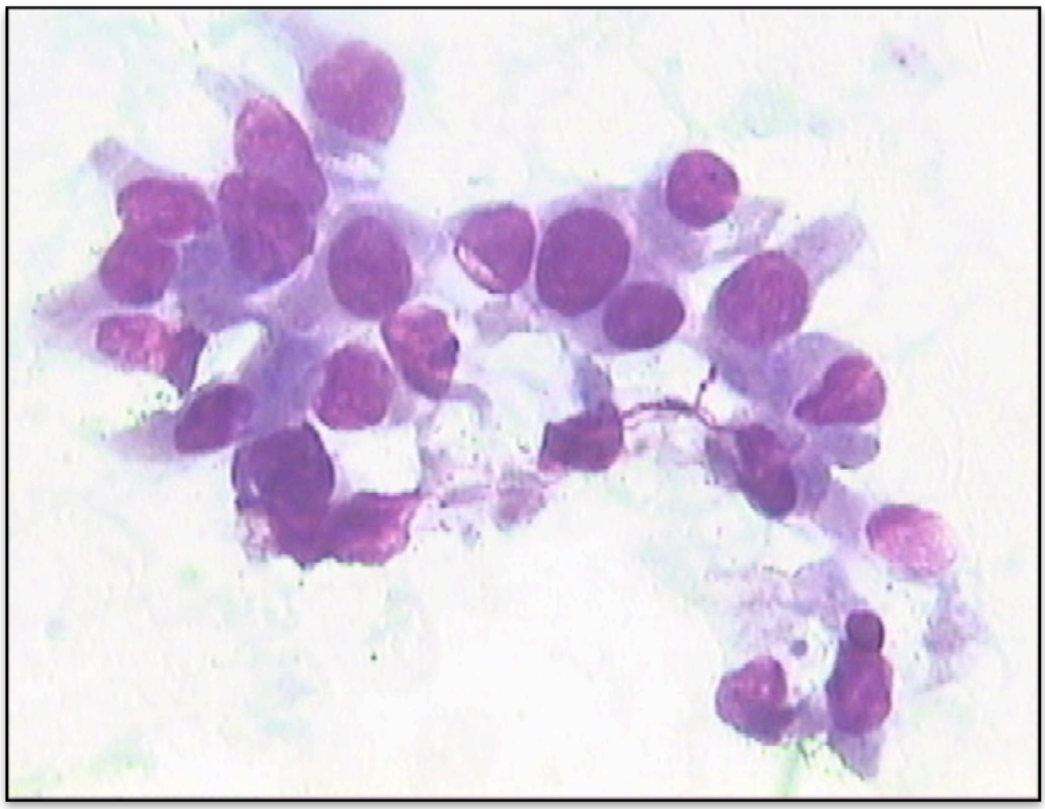

Рис. 22. Цитологический препарат. Цитограмма кистозной формы ПР. Сосочкоподобная структура без фиброваскулярного стержня. Азур-эозин ув. 20.

В 3% наблюдений обнаруживали псаммомные тельца, многоядерные гигантские клетки, которые могут быть весьма крупными, насчитывать от нескольких до множества ядер (рис. 23).

Псаммомные тельца могут быть изолированными и связанными с клетками. Для ПР ЩЖ характерны связанные псаммомные тельца.

При приведенной цитологической картине диагностировать ПР относительно просто, учитывая комплекс цитологических признаков. На основании одного любого приведенного признака устанавливать такой диагноз нельзя.

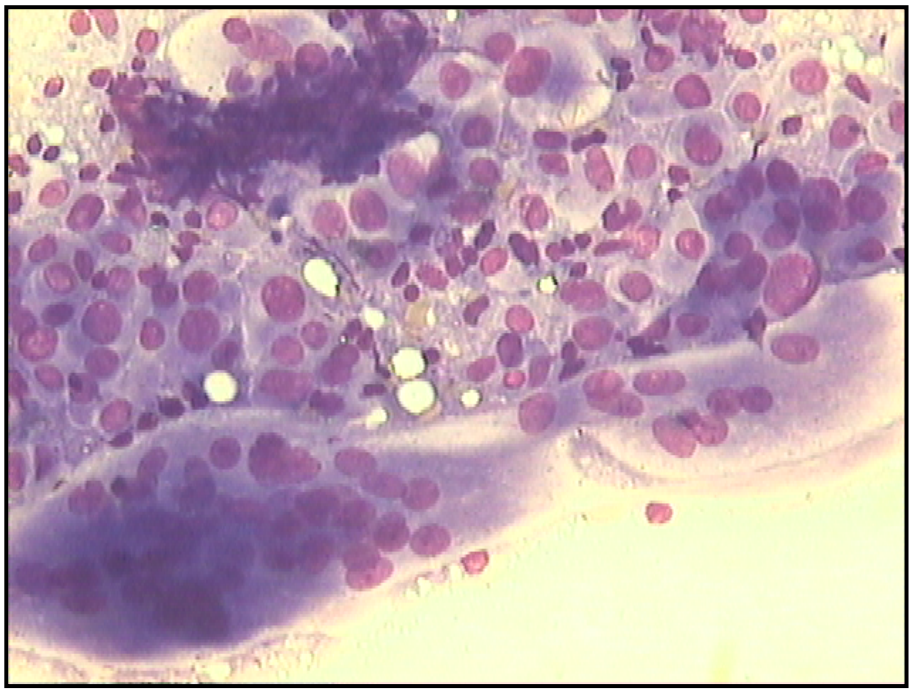

Рис. 23. Цитограмма кистозной формы ПР с наличием гигантских многоядерных клеток.

В третьей группе больных осуществляли одну пункцию, которую проводили вне серповидного жидкостного компонента в гипер- или гетерогенный участок ткани образования (рис. 24). При этом цитологическая картина была идентичная второй пункции двух предыдущих групп (рис. 25).

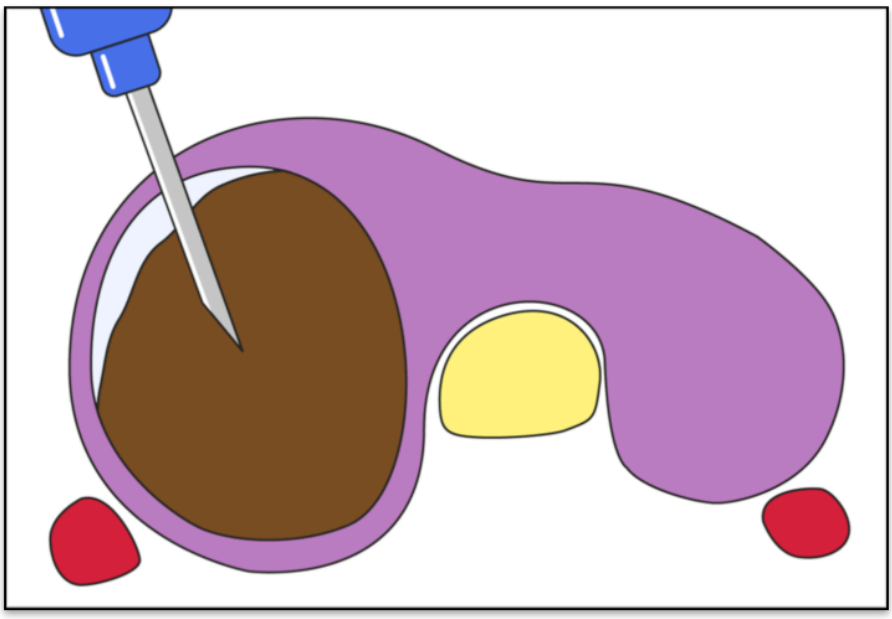

Рис. 24. Схема АПТИ при кистозной форме ПР со значительным объемом тканевого компонента опухоли.

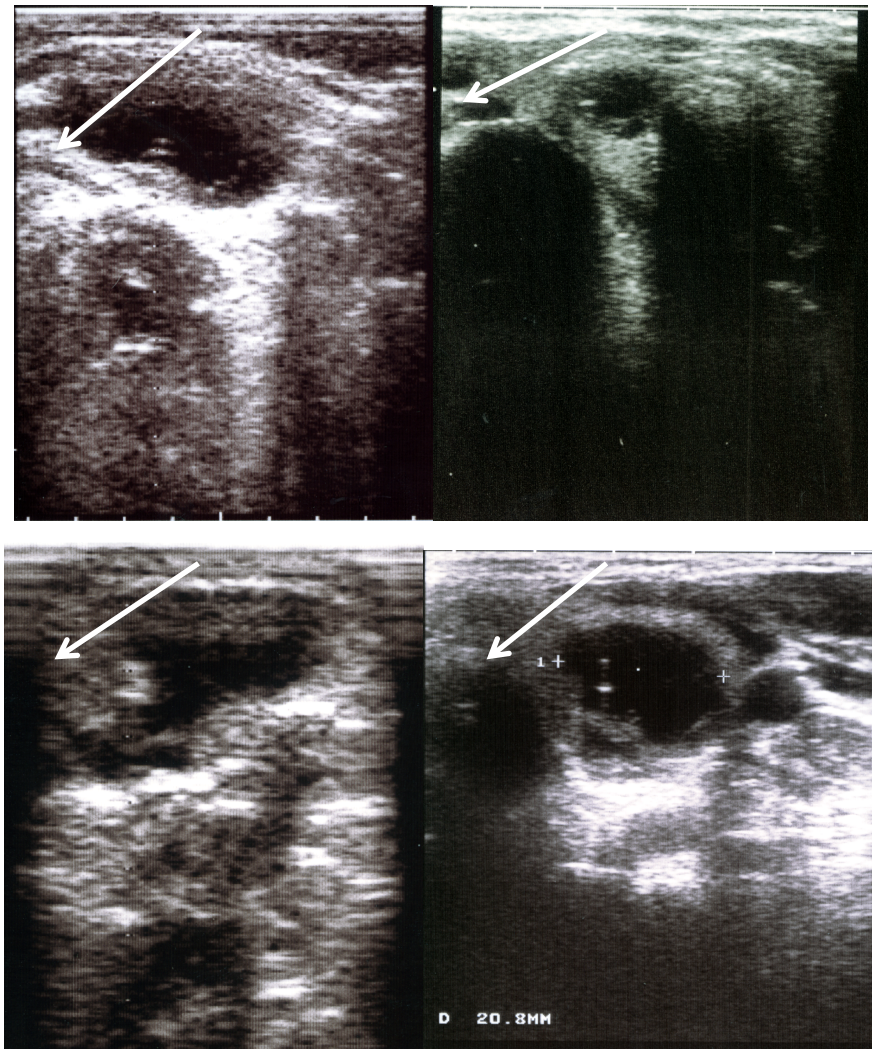

Рис. 25. Ультрасонограммы различных этапов проведения АПТИ при кистозной форме ПР ЩЖ. Кончик иглы отмечен стрелкой.

Таким образом, на основании учета данных клинического, ультразвукового и цитологического исследования у 9 пациентов первой группы, 4-х второй и всех больных третьей группы в предоперационном периоде удалось установить диагноз кистозного варианта ПР или предположить ПР. В этих случаях хирург шел на операцию с «открытыми глазами», заранее планируя ее объем. Информативность цитологического исследования составила 65% (табл. 5).

Таблица 5

Информативность цитологической диагностика кистозной формы ПР ЩЖ

Цитологический диагноз	Число больных
Утвердительный	19
Описательный	8
Неинформативный материал	2

При оценке результатов цитологического исследования важно отметить, что при анализе получаемой цитологической картины учитывали совокупность клинических данных о больном: длительность заболевания, характеристику узла при пальпации. Оценивали результаты гормонального исследования. Наибольшую значимость имели данные комплексного УЗИ: размеры и расположение тканевого компонента, его структура, наличие микрокальцинатов. Цитологу излагали методику проведенной пункции(ий). Все вышеперечисленное безусловно влияло на результаты цитологического заключения.

В связи с вышеизложенным, можно констатировать, что для таких сложных форм как кистозная форма ПР ЩЖ желательно проведение срочного цитологического исследования сразу после пункции. Это позволяет комплексно оценить и совместить клинические и ультразвуковые данные, и сразу же повторить пункцию в случае ее не информативности. Однако, к сожалению, в российской клинической цитологии срочное цитологическое исследование не находит широкого применения и используется крайне редко.

Всем 29 больным проведено хирургическое лечение открытым методом.

В 21 (72%) случае выполнили тиреоидэктомию, в 8 – гемитиреоидэктомию. При выполнении всех операций на стороне опухоли проводили превентивное удаление 3-6 пре и паратрахеальных лимфатических узлов.

Тиреоидэктомию проводили больным, у которых общий поперечник узла превышал 2 см. Иными словами это были опухоли по классификации больше Т2.

И, хотя тканевой компонент узла в поперечнике был различен – от 8 мм до 35 мм, последующее морфологическое исследование выявило в 90% определенные особенности кистозной формы ПР. Кроме разрастания рака в солидной части опухоли в различных отделах стенки кисты выявляли комплексы раковых клеток. Поэтому злокачественными определяли не только тканевой компонент и его размеры, а весь поперечник кистозного образования.

Операцию выполняли из типичного полуовального разреза по нижней складке шеи от 5 до 8 см, в зависимости от поперечника узла. При размере узла до 2 см тупым и острым путем разделяли группы прещитовидных мышц и вывихивали узел с долей ЩЖ в рану. При больших размерах узла пересекали группы прещитовидных мышц на стороне поражения. После выделения опухоли обязательно проводили выделение и визуализацию возвратного гортанного нерва и по возможности околощитовидных желез. Выделение возвратного гортанного нерва было крайне затруднено у двух пациентов, которые ранее перенесли несколько попыток облитерации так называемой «кисты щитовидной железы». Возвратный нерв был впаян по задней поверхности образования, что требовало его выделения практически острым путем. В остальном тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия не имела каких-либо особенностей. На стороне поражения удалялось несколько пре- и паратрахеальных лимфатических узлов, которые отправлялись для срочного или планового цитологического и гистологического исследования. Операцию завершали дренированием и ушиванием раны наглухо.

Чтобы избежать ошибки дооперационной диагностики 12 больным при наличии предположения о злокачественном поражении во время операции проводили дополнительное срочное интраоперационное цитологическое исследование как опухоли, так и лимфатических узлов.

В зависимости от размера узла цитолог получал для исследования долю ЩЖ с опухолью или всю ЩЖ с образованием и удаленные лимфатические узлы.

Цитолог проводил разрез предполагаемой опухоли и осуществлял соскоб с поверхности разреза в месте как тканевого, так и кистозного компонента.

Соскобы размещали в виде мазков на предметных стеклах. При этом визуально оценивали наличие, количество и размеры кистозных участков. Кистозная жидкость из этих участков растекалась и не могла быть исследована микроскопически. Со стенок крупных кист (15-30 мм) проводили соскобы острым скальпелем и приготавливали мазки, аналогичные таковым из солидных участков.

Как правило, в мазке обнаруживали все необходимые для установления цитологического диагноза компоненты: сосочки из фолликулярных клеток опухоли, пласты из фолликулярных клеток с обязательными участками нагромождения клеток и ядер, разрозненные фолликулярные клетки. В редких полях зрения находили псевдовключения в ядрах, борозды ядер, гигантские многоядерные клетки, участки коллоида с четкими контурами (рис. 26), изредка псаммомные тельца. Всегда было много макрофагальных клеток. При такой цитологической картине (рис. 27,28) диагноз ПР считали подтвержденным.

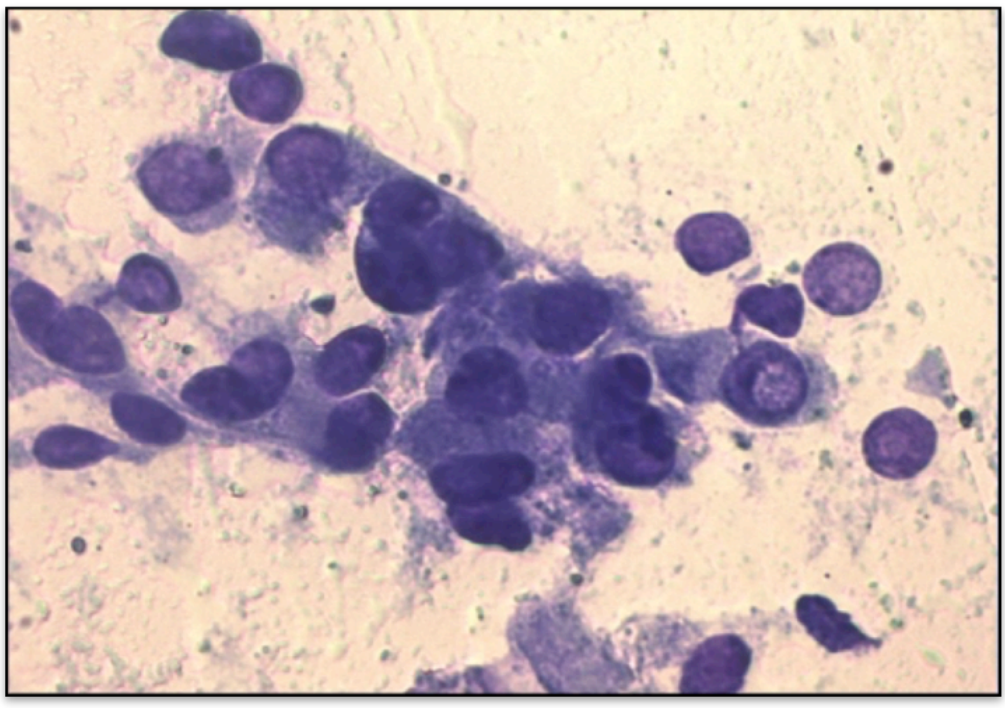

Рис. 26. Цитологический препарат. Цитограмма кистозной формы ПР. Сосочкоподобная структура без фиброваскулярного стержня. Азур-эозин ув. 40.

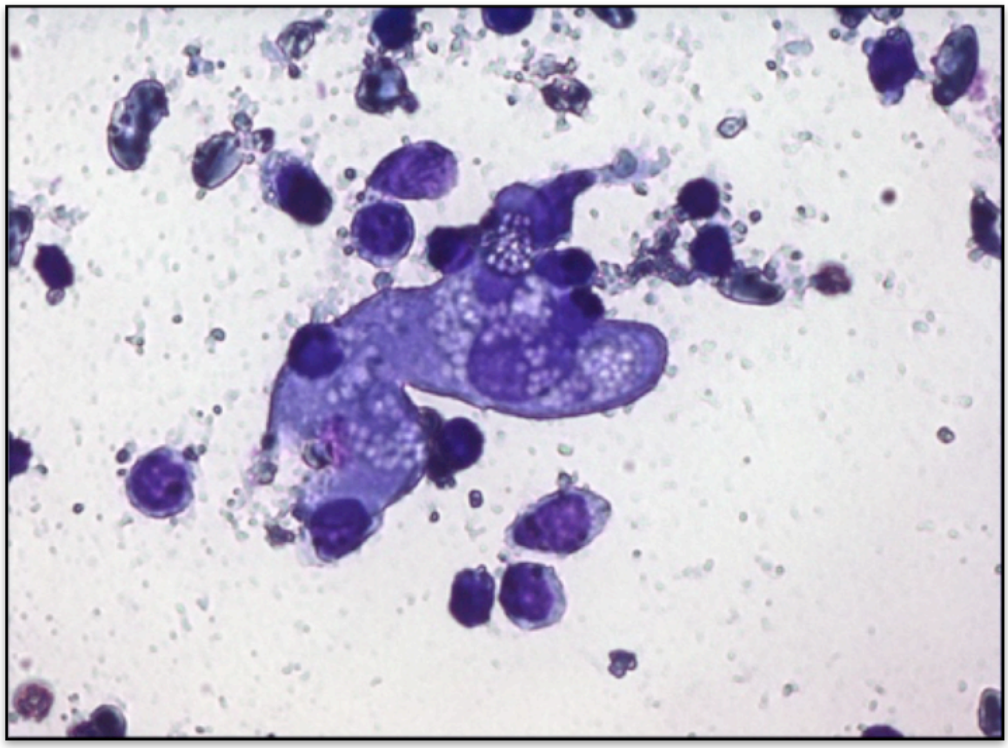

Рис. 27. Цитологический препарат. Цитограмма кистозной формы ПР. Сосочкоподобная структура с характерными для ПР ядерными признаками. Азур-эозин ув. 40.

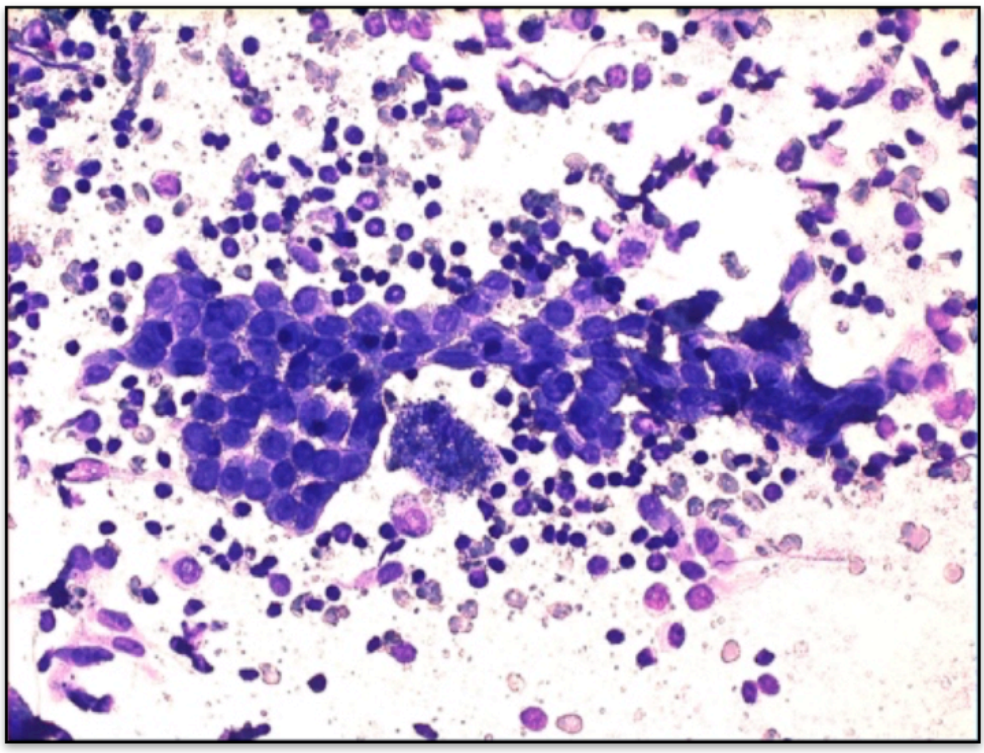

Рис .28. Цитологический препарат. Цитограмма кистозной формы ПР. Определяется крупный сосочек с характерным для ПР фиброваскулярным стержнем. Азур-эозин ув. 20.

При цитологическом исследовании удаленных лимфатических узлов ни в одном случае метастатическое поражение не выявлено.

Срочное гистологическое исследование при данном поражении не применяли в связи с особенностями его методики. Капсула узла и тканевой компонент имеют различную плотность, что значительно усложняет необходимую заморозку при изготовлении срезов.

При проведении послеоперационного гистологического исследования, не зависимо от выбранного объема хирургического лечения, важна правильная маркировка долей ЩЖ и всех удаленных лимфатических узлов с обозначением их групп.

При кистозной форме ПР визуально в 60% наблюдений отмечали нарушение архитектоники железы, что зависело от размера образования. При больших размерах на поверхности одной из долей визуализировали выступающий плотный участок без макроскопических признаков выхода за пределы органа. На разрезе в одной из долей определяли узел в поперечнике от 10 до 45 мм. Большая или меньшая часть узла была представлена кистозной полостью, заполненной жидким желтым и/или бурым содержимым, в 40% случаев с «оторванными» частями опухолевого узла (рис. 29). Стенка кисты была представлена широкой плотной тканью в 30% случаев с участками костной плотности, с бледной, серо-розового цвета выстилкой на внутренней поверхности (рис. 30). На одном из полюсов кистозной полости находили участок достаточно рыхлой ткани сосочкового вида, выпирающий острой частью во внутренне пространство кисты (рис. 31). Достоверных признаков инвазии капсулы узла ни в одном случае выявлено не было. Окружающая узел ткань ЩЖ была мелкоячеистая, розово-коричневого цвета.

Рис. 29. Кистозная форма ПР. Операционный материал до фиксации формалином. Вид опухоли на разрезе.

Рис. 30. Кистозная форма ПР. Операционный материал после фиксации формалином. Вид опухоли на разрезе.

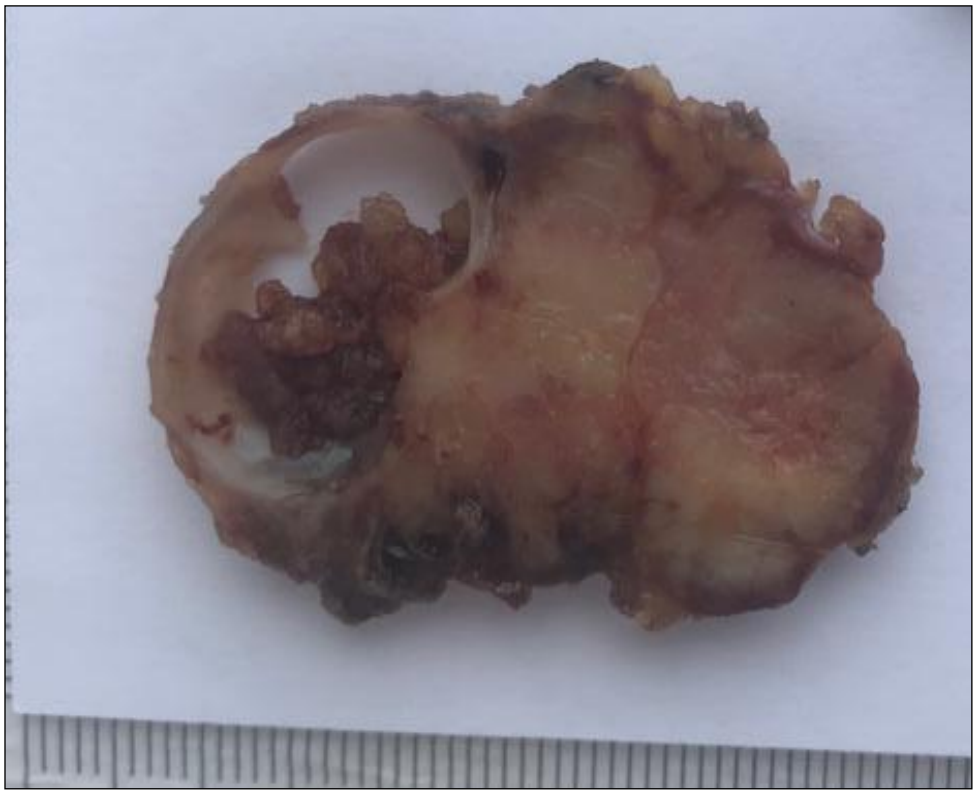

Рис. 31. Кистозная форма ПР. Операционный материал после фиксации формалином. Вид опухоли на разрезе.

Поля для дальнейшего исследования выбирали исходя из необходимости изучения взаимосвязей узла и окружающей ткани ЩЖ. В приоритете были участки капсулы узла в местах прилежания к сохранной ткани ЩЖ. Если тканевой компонент находился на противоположной от нормальной ткани стенке, то его забор производили полностью отдельно при этом сохраняя стенку образования. Стенка кистозной полости вне солидного компонента так же подлежала исследованию по всей окружности узла. Особо пристально изучали участки хрящевой (костной) плотности. Ткань ЩЖ на удалении и противоположную долю брали в шахматном порядке без повторов фрагментов. Количество взятого материала зависело от размера удаленной ЩЖ и в среднем составляло 10 кусков.

Ткани жирового вида, прилежащие к ЩЖ, описывали, устанавливали их размер. Отдельно представленные к исследованию мягко эластичные овоидные

узлы максимальным размером до 6 мм. забирали для дальнейшего исследования полностью без повторов фрагментов.

Полученный материал заливали в блоки гомогенизированного парафина толщиной 5 мм. Гистологические срезы толщиной 4-5 мкм готовили непосредственно перед окрашиванием гематоксилином и эозином.

Микроскопически определяли кистозный узел, на одной из стенок которого определяли участок разрастания ПР (рис. 32). Как правило, кистозная форма ПР структурно представляла собой сочетание фолликулярного и классического вариантов ПР. Структурной особенностью кистозной формы ПР являлось то, что в непосредственной близости друг к другу располагались различные структуры: микро-нормофолликулярные и папиллярные. Иногда встречали солидные поля опухоли. При этом наблюдали сосочки с резко отечной стромой (рис. 33).

Классический вариант был представлен сосочковыми структурами, имеющими фиброваскулярный стержень, выстланный клетками опухоли кубической или цилиндрической формы со слабо эозинофильной цитоплазмой. При фолликулярном варианте выявляли фолликулы различного размера (рис. 34).

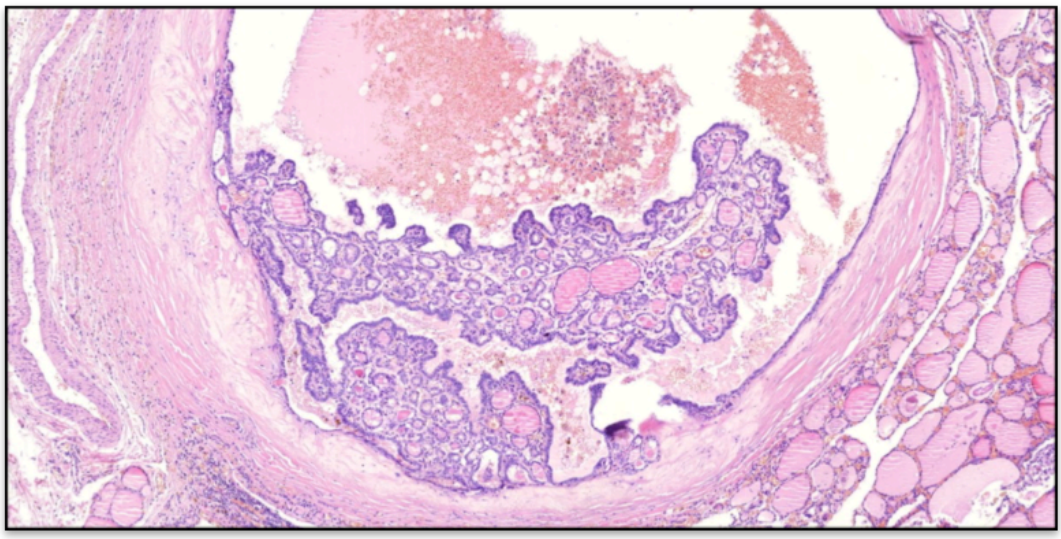

Рис. 32. Гистологический препарат. Микроскопическое строение кистозной формы ПР. Определяется кистозный узел с широкой фиброзной капсулой и участком опухоли на одной из стенок. Окраска гемотоксилином и эозином, ув. 40.

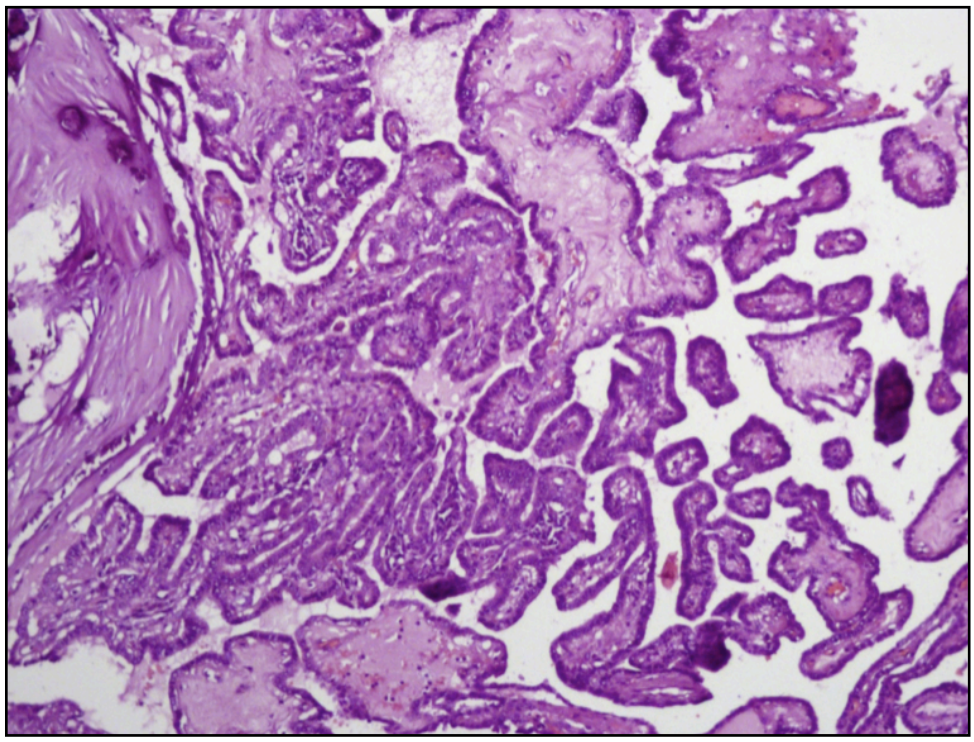

Рис. 33. Гистологический препарат. Микроскопическое строение тканевого компонента опухоли. Определяются папиллярные структуры, часть из которых с резким отеком стромы. Участок фиброза с псаммомным тельцем. Окраска гемотоксилином и эозином, ув. 100.

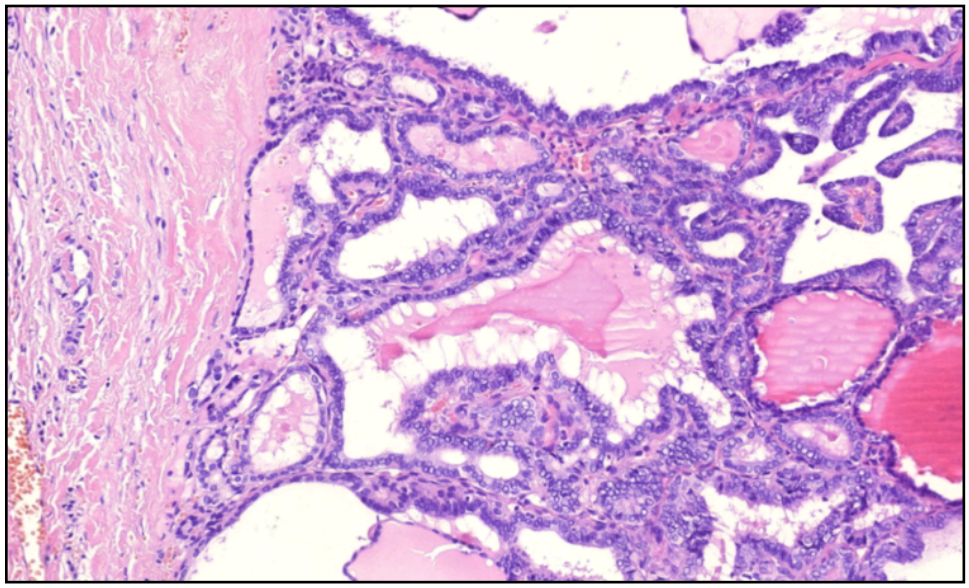

Рис. 34 Гистологический препарат. Микроскопическое строение тканевого компонента опухоли. Чередование фолликулярных и папиллярных структур опухоли в одном поле зрения. Окраска гемотоксилином и эозином, ув. 200.

Все варианты ПР характеризовались типичными ядерными изменениями, такими как увеличение ядер с изменением их формы: овальная, удлиненная, ассиметричная (100%). Они отличались от ядер ткани, окружающих опухоль. Отмечали тесное расположение ядер, наслаивание их друг на друга (98%). Наблюдали гипохромию с равномерной порошкообразной структурой хроматина, что создавало вид «притертых стекол» (90%). Выявляли наличие ядерных борозд (типа «кофейные зерна»). Визуализировали псевдовключения (внутриядерные инвагинации) в виде неправильной формы структурированной области внутри ядра. В 40% наблюдений было отмечено наличие сосочков с выраженным отёком стромы (рис. 35). Так же можно было обнаружить многоядерные гигантские клетки (30%).

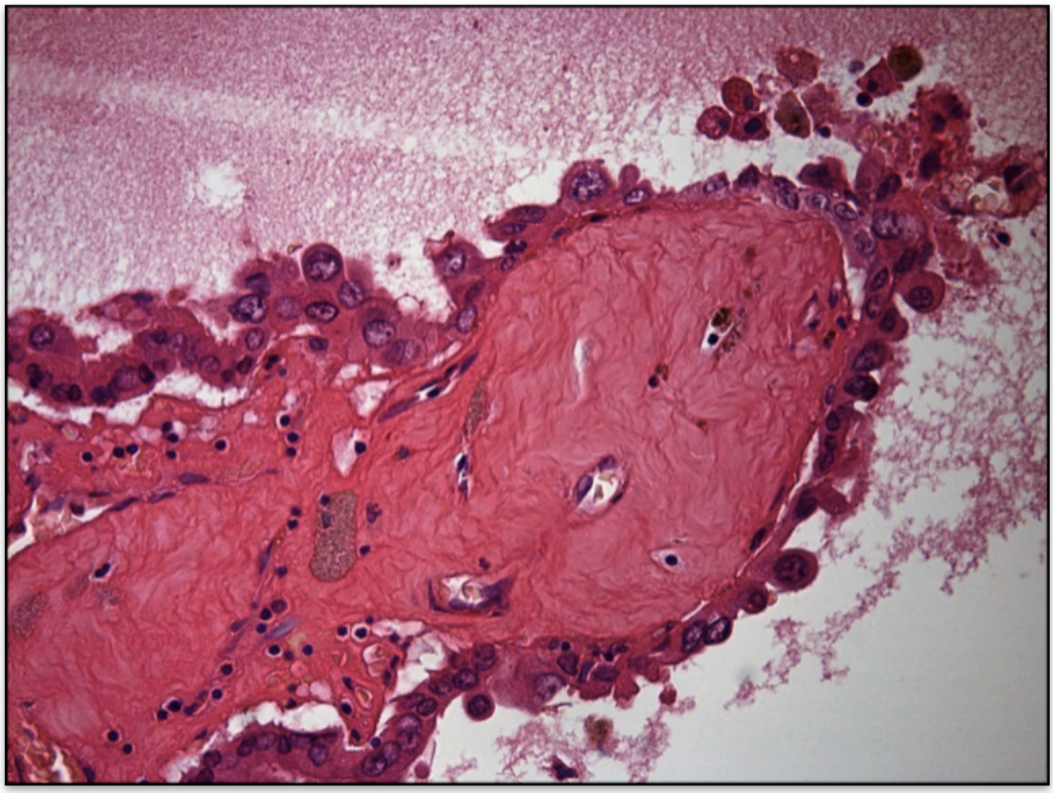

Рис. 35. Гистологический препарат. Микроскопическое строение тканевого компонента опухоли. Резко отечный сосочек с фиброзным стержнем и ядерными изменениями, характерными для ПР. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.

При кистозной форме ПР ЩЖ стенку кистозной полости исследовали наиболее тщательно. Она представлена широкой грубой гиалинизораванной

фиброзной тканью, на которой можно в 15% наблюдений можно обнаружить выстилку одноядерного опухолевого эпителия. В полости находили слущенные опухолевые клетки, эритроциты, фрагменты волокнистой ткани со вторичными дегенеративно-дистрофическими изменениями (рис. 36). В непосредственной близости к капсуле нередко отмечали лимфоцитарную инфильтрацию, являющуюся косвенным признаком при ПР (рис. 37,38). При больших размерах узла в стенке выявляли псаммомные тельца, замурованные комплексы ПР, что определяло дальнейшее распределение по стадиям pTNM.

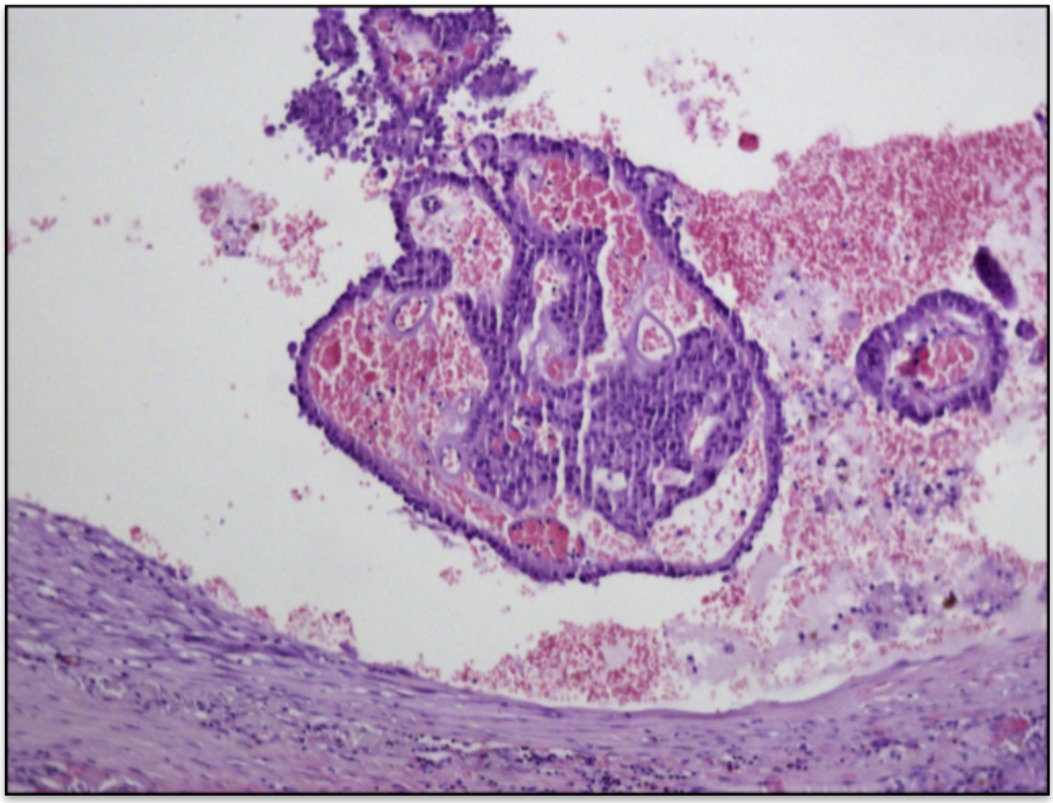

Рис. 36. Гистологический препарат. Микроскопическое строение стенки кистозной полости. Отмечается фиброзная капсула с элементами ПР фолликулярного варианта и эритроциты в просвете кистозной полости. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

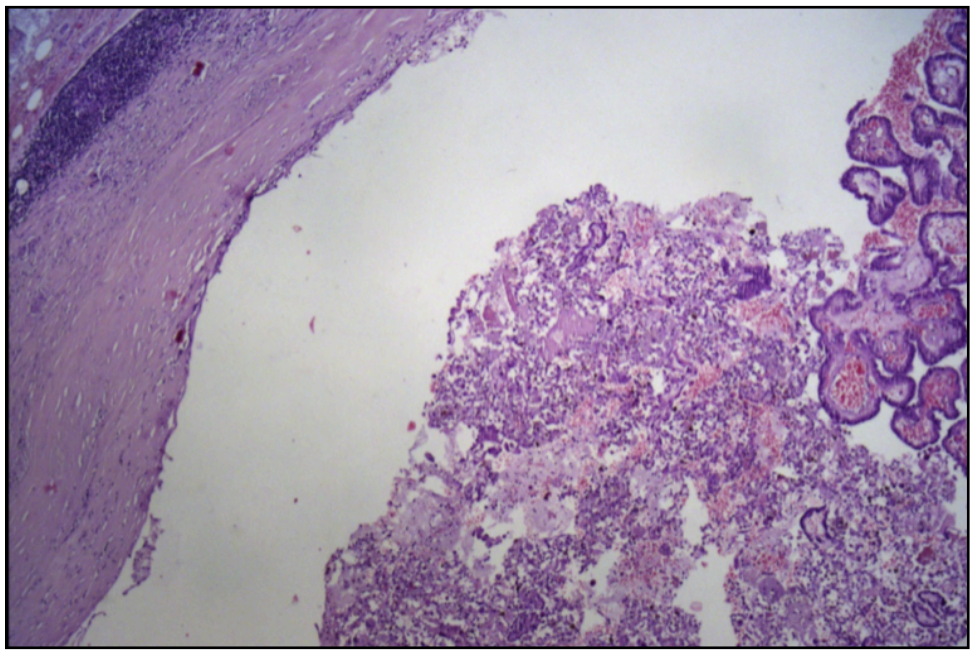

Рис. 37. Гистологический препарат. Микроскопическое строение стенки кистозной полости. Отмечается лимфоцитарный инфильтрат в непосредственной близости к фиброзной капсуле образования. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40.

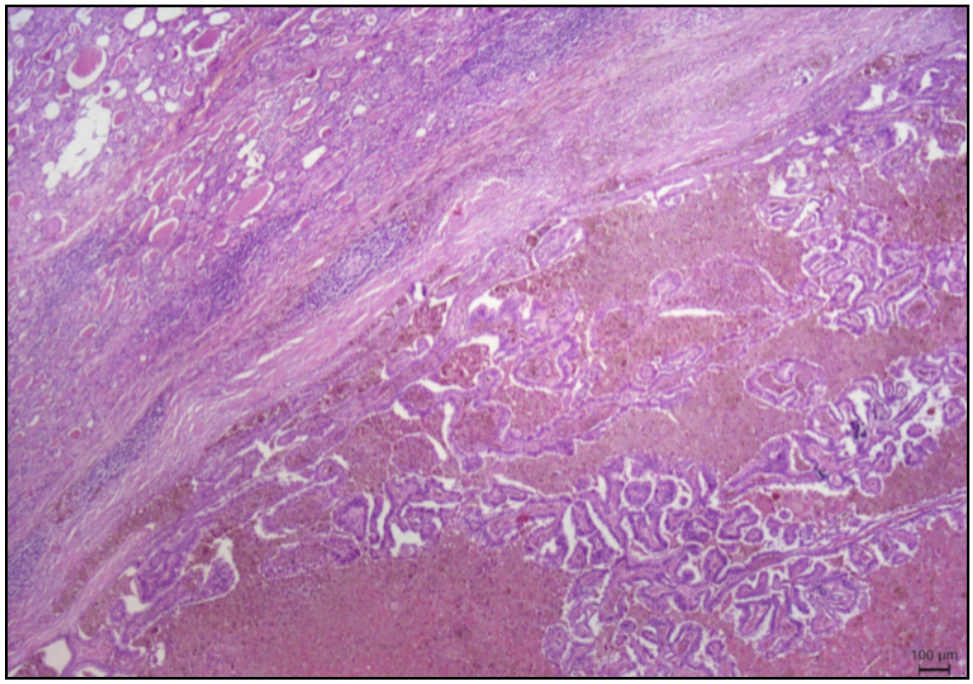

Рис. 38. Гистологический препарат. Микроскопическое исследование кистозной формы ПР. Кистозный узел с фиброзной капсулы в просвете которого определяются многочисленные структуры ПР с кровоизлияниями различной степени давности. Окружающая ткань нормо- микрофолликулярного строения с лимфоцитарной инфильтрацией. Окраска гемотоксилином и эозином, ув. 40.

В 75% наблюдений псаммомные тельца находили в ткани опухоли (рис. 39). Иногда (27%), при опухоли большого размера, их можно было обнаружить и в фиброзной капсуле образования. Важно отметить, что при этом псаммомные тельца были замурованы в фиброзной капсуле опухоли без распространения в окружающей ткани ЩЖ. Это свидетельствовало об ограниченности злокачественного процесса. Псаммомные тельца как в ткани опухоли, так и в капсуле узла были представлены сферическими кальцификатами, что отличало их от вторичных дегенеративных изменений.

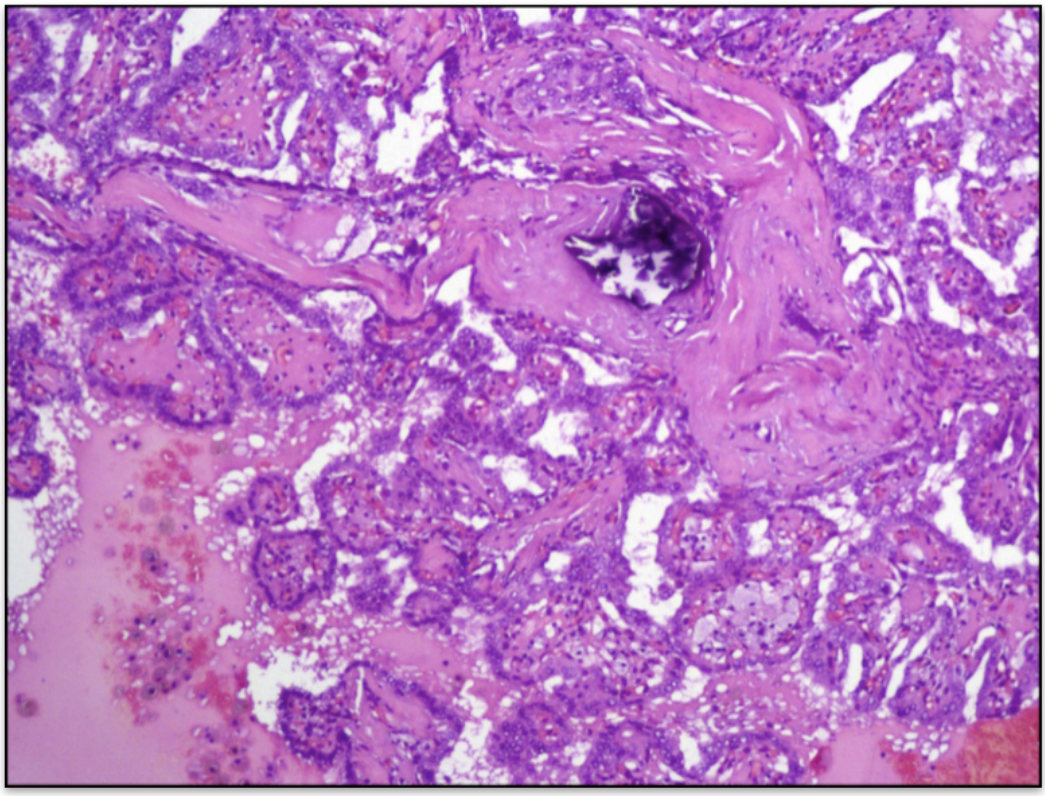

Рис. 39. Гистологический препарат. Микроскопическое строение кистозной формы ПР. Отмечаются участки фолликулярного и папиллярного строения с фиброзом и замурованным в него псамоммным тельцем (окраска гематоксилином и эозином, ув.100).

Внутри опухоли идентифицировали множественные сосуды. Их просвет характеризовался различным диаметром и формой. За счет многообразия форм, дающих извитой рисунок, сосуды резко отличались от нормальных сосудов тиреоидной ткани (рис. 40). Выявляли резкое расширение сосудов капсулы

опухолевого узла. В исследованных многочисленных сосудах опухоли не выявляли истинной сосудистой инвазии, что является прогностическим благоприятным фактором течения злокачественной опухоли.

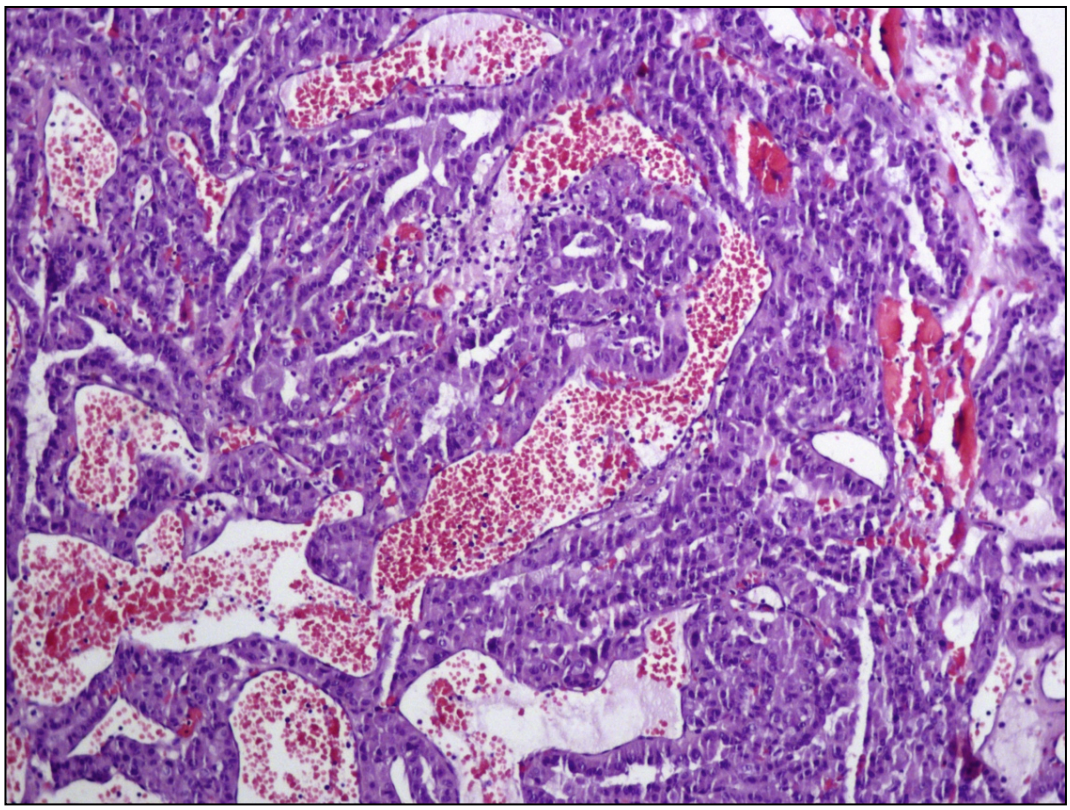

Рис. 40. Гистологический препарат. Микроскопическое строение кистозной формы ПР. Множественные извитые сосуды в тканевом компоненте опухоли (окраска гематоксилином и эозином, ув.100).

Во всех 29 клинических наблюдениях были исследованы удаленные пре-и паратрахельные лимфатические узлы (от 3 до 6). При плановом гистологическом исследовании всех удаленных лимфатических узлов метастатического поражение не выявлено. В ряде случаев в них отмечали выраженный гистиоцитоз и гиперплазию с увеличением размера до 10 мм.

Анализируя результаты проведенного гистологического исследования важно констатировать, что в 80% наблюдений встречающиеся «замурованные» в капсуле узла комплексы ПР имели идентичное строение с основной опухолевой массой (рис. 41). Данный вывод указывает на то, что pTNM необходимо

проводить исходя из общего размера узла, включая как тканевой, так и кистозный компоненты. В связи с вышеизложенным исследованные 29 случаев кистозной формы ПР ЩЖ были распределены по pTNM классификации следующим образом: 8 больных – pT1bN0; 14 больных – pT2N0; 7 больных – pT3N0. Распредение проводили при ретроспективном исследовании, согласно классификации TNM 8-го пересмотра.

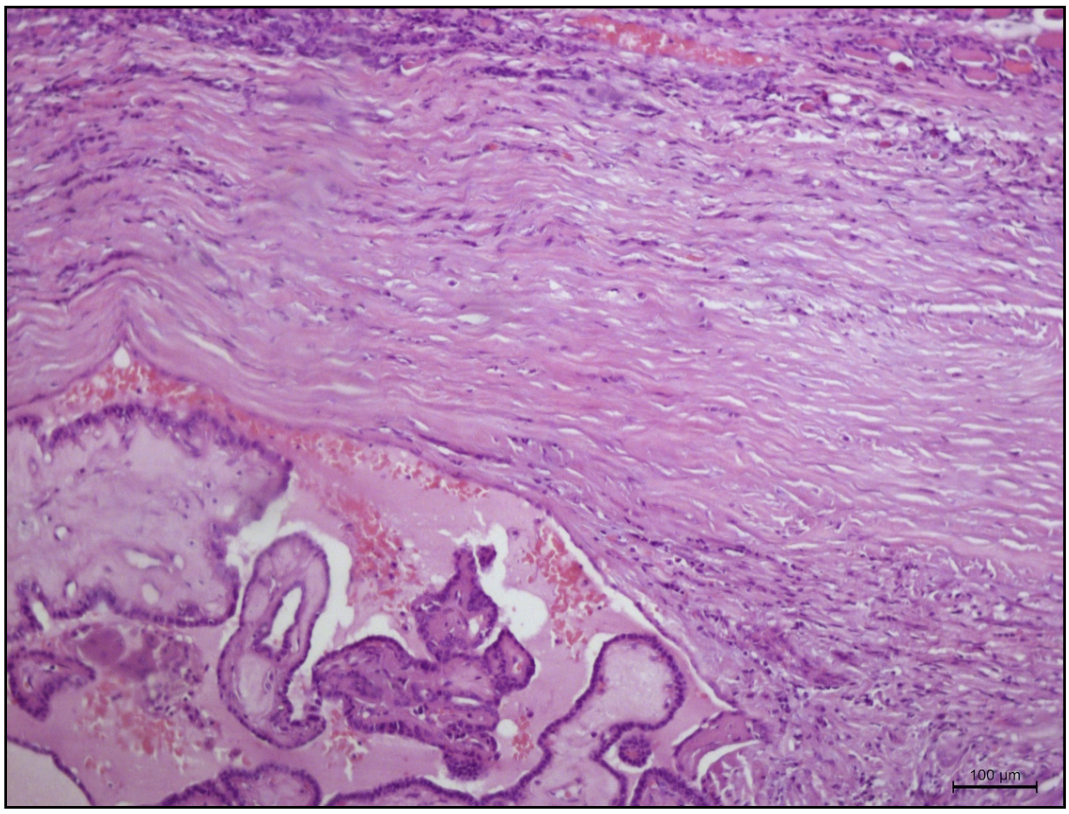

Рис. 41. Гистологический препарат. Микроскопическое строение кистозной формы ПР. Участок опухоли, «замурованный» в фиброзной капсуле. Окраска гематоксилином и эозином, ув.100.

Для иммуногистохимической диагностики использовали стандартный набор антител специфичных для ПР ЩЖ. При этом результаты были такими же как при классическом варианте ПР (рис. 42-47).

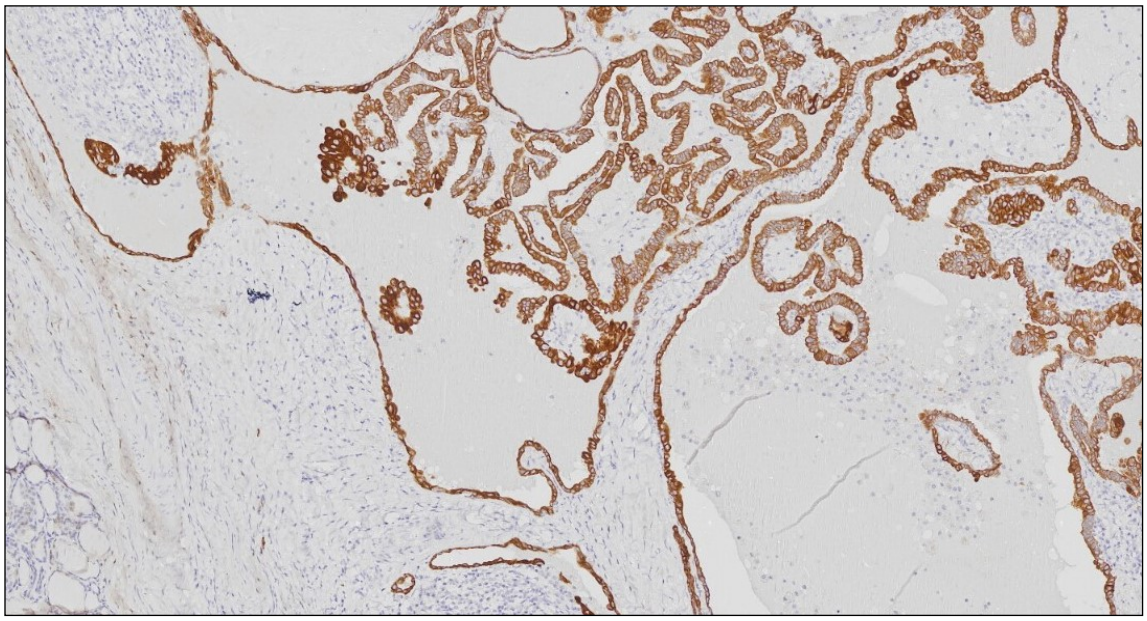

Рис. 42. Гистологический препарат. Экспрессия СК19 в опухоли. Иммуногистохимический метод, ув. 100.

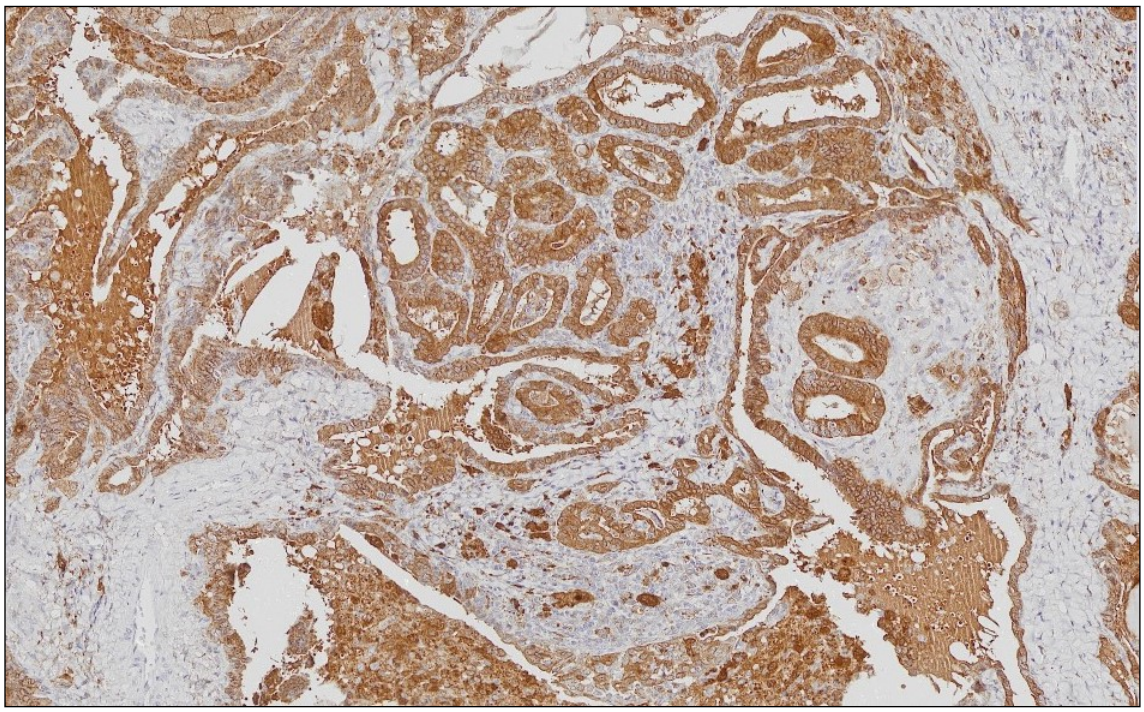

Рис. 43. Гистологический препарат. Цитоплазматическая и ядерная экспрессия. GAL-3 в опухоли. Иммуногистохимический метод, ув. 200.

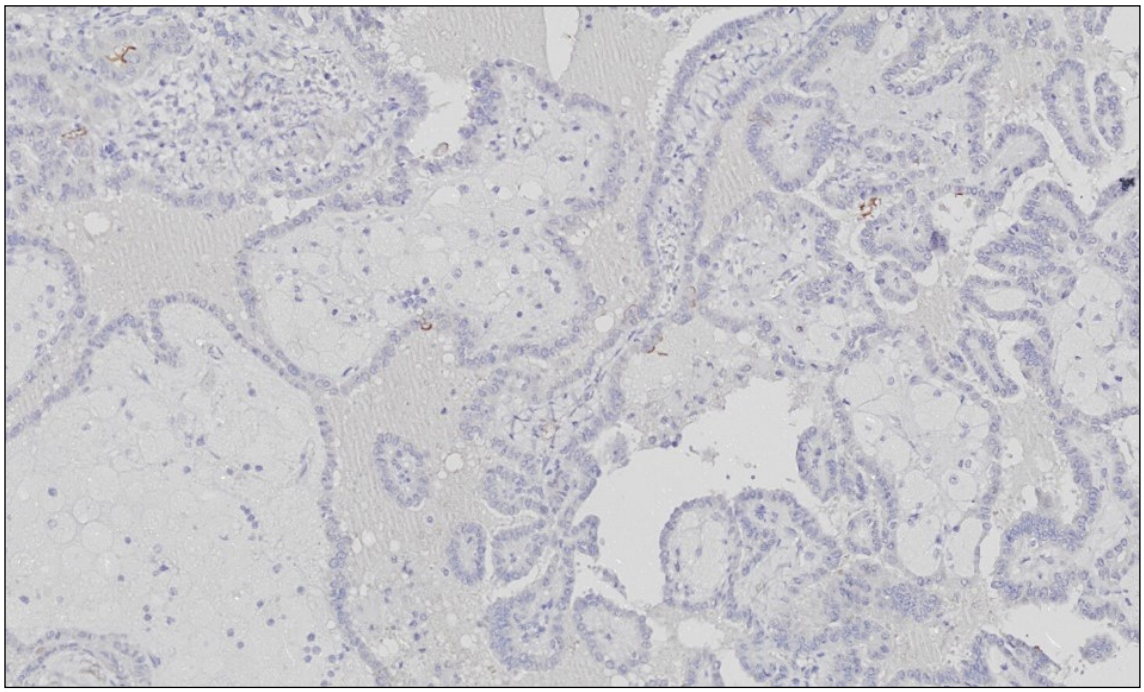

Рис. 44. Гистологический препарат. Слабая экспрессия HBME-1. Иммуногистохимический метод, ув. 200.

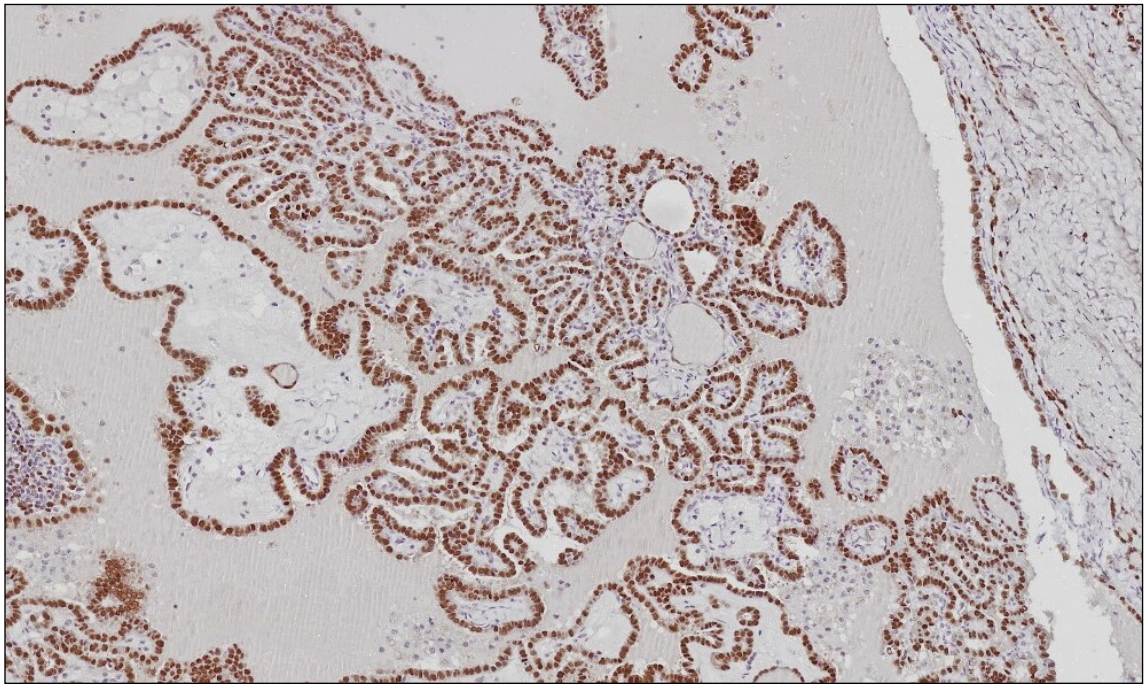

Рис. 45. Гистологический препарат. Ядерная экспрессия PAX8 в опухоли. Иммуногистохимический метод, ув. 200.

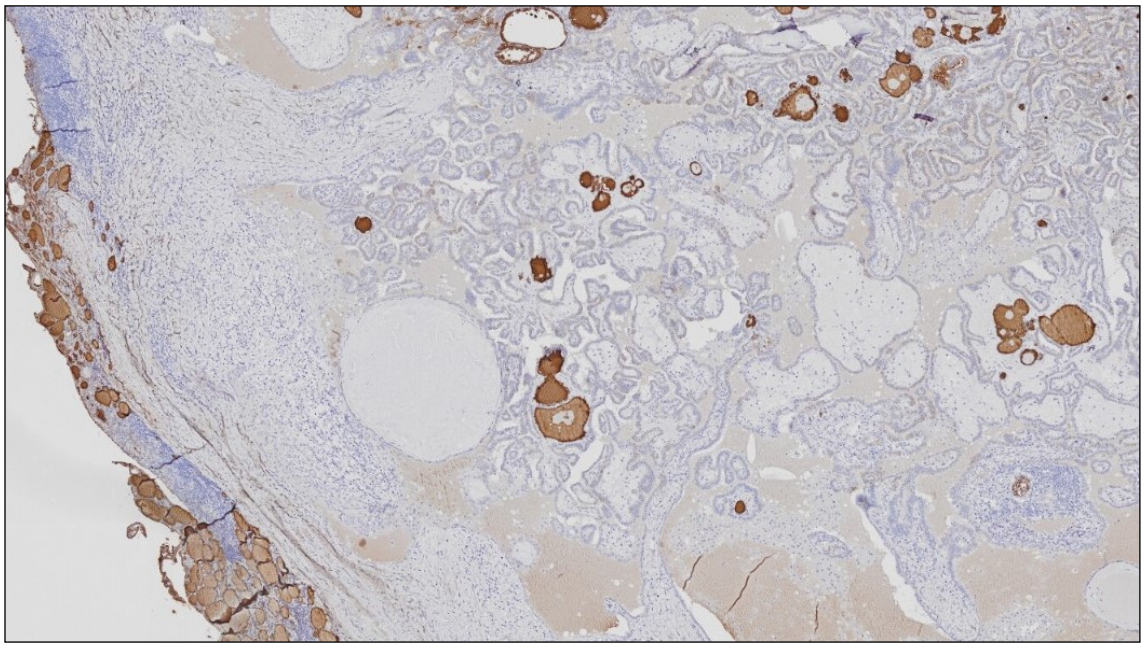

Рис. 46. Гистологический препарат. Фокальная экспрессия Тиреоглобулина в опухоли. Иммуногистохимический метод, ув. 100.

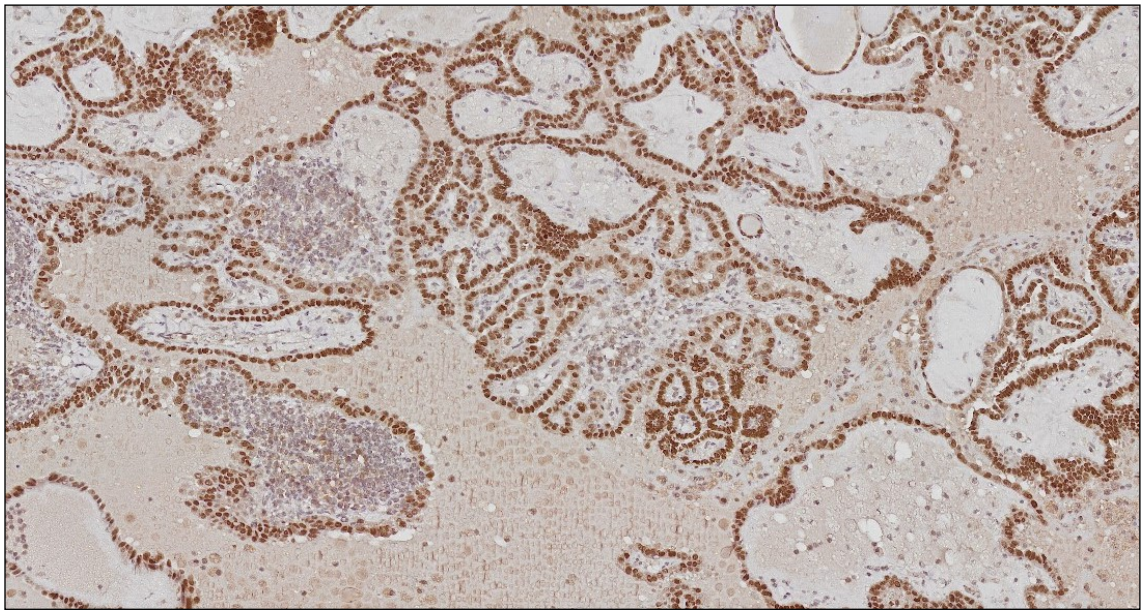

Рис. 47. Гистологический препарат. Ядерная экспрессия TTF-1 в опухоли. Иммуногистохимический метод, ув. 200.

Таким образом, анализируя вышеизложенное, можно отметить ряд важных моментов. В настоящее время, имеющиеся возможности диагностических исследований, основными из которых являются комплексное УЗИ и АПТИ, позволяют диагностировать у 65% обследованных кистозный вариант ПР ЩЖ.

Анализ результативности проведения диагностического комплекса, который включал: сцинтиграфию, УЗИ, АПТИ, КТ позволяет констатировать следующие моменты. Сцинтиграфия при кистозной форме ПР ЩЖ выявляет лишь «холодный» узел в зоне образования, что может наблюдаться при кисте, коллоидном зобе и других доброкачественных образованиях ЩЖ. КТ является достаточно информативным методам топической диагностики при распознавании кистозной формы ПР, однако оно не нашло широкого применения. Можно утверждать, что серошкальное УЗИ составляет основу для предположения о наличии неблагополучного узла в ткани ЩЖ. Проведенный тщательный анализ исследований УЗИ при кистозной форме ПР ЩЖ позволяет представить следующие отличительные признаки неблагополучия узла:

- образование включает два компонента: кистозный и солидный (тканевой);
- солидный компонент узла, как правило, расположен рядом или в зоне трахеи;
- в солидном компоненте узла имеются патологически измененные обрубленные сосуды;
- в солидном компоненте узла по периферии часто выявляются микрокальцианты, а в центре - мелкие гипоэхогенные включения;
- кистозная часть узла имеет достаточно однородную широкую гиперэхогенную капсулу;
- содержимое кистозного компонента образования, как правило, однородное.

Выявляемая совокупность ультразвуковых признаков позволяет сформировать группу пациентов с неблагополучными узлами, которые могут

быть ПР ЩЖ. Это позволяет более точно проводить пункцию в данной группе больных, а также исключить проведение у этих пациентов так называемых малоинвазивных операций – облитерации узлов.

В зависимости от объема кистозного компонента и размеров тканевой части опухоли выработаны несколько методик проведения АПТИ, которые позволяют получить максимально информативный материал для цитологического исследования и постановки правильного диагноза.

При цитологическом исследовании материала, получаемого при аспирации жидкостного компонента, как правило, результат был недостаточно информативным. В ряде случаев удавалось обнаружить группы клеток с ядерными изменениями, характерными для ПР, и псаммомные тельца. Чаще всего необходимые для установления диагноза элементы отсутствовали, что указывало на необходимость проведения второй пункции.

При пункции тканевого компонента материал был многоклеточным с наличием клеток ПР и иных признаков, характерных для этого поражения, что позволяло установить точный диагноз на дооперационном этапе. Предоперационный диагноз кистозной формы был установлен у 19 (65%) из 29 больных. Оставшиеся 10 больных были оперированы ввиду наличия эхографически неблагополучного узла в ЩЖ.

Результаты планового гистологического исследования показали, что у большинства пациентов с кистозной формой ПР ЩЖ раковые клетки обнаружены как в тканевой части опухоли, так и в стенке кистозной полости образования. Поэтому распределение пациентов по стадии TNM в предоперационном периоде проводили с учетом всего поперечника образования: 8 больных были отнесены к стадии Т1, а 21 больной к стадии Т2 и более.

Все больные оперированы: 8 проведена гемитиреоидэтомия, 21 – тиреоидэктомия. При проведении операций на стороне расположения узла проводили взятие 3-6 пре- и паратрахеальных лимфатических узлов. Та же было обязательным выделение и визуализация возвратного гортанного нерва и паращитовидных желез. Особенность операции была отмечена у 2-х пациентов,

которым ранее проводились неоднократные облитерации кистозной полости. В этих случаях визуализировали впаянный по задней поверхности возвратный гортанный нерв, требующий выделения острым путем.

При плановом гистологическом исследование выявили следующие особенности кистозной формы ПР ЩЖ. Тканевой компонент был представлен ПР смешанного строения – классического, фолликулярного варианта с участками солидного строения. Имелись участки из сосочков с резко отечной стромой. Во всех случаях в ткани опухоли определяли множественные патологические сосуды без признаков инвазии. Стенка кистозной полости всегда была представлена грубой фиброзной тканью с участками утолщения. В ряде наблюдений отмечали наличие замурованных комплексов ПР, идентичных по строению тканевому компоненту.

Псаммомные тельца можно было обнаружить как в ткани самой опухоли, так и в капсуле тканевого компонента. В окружающей ткани в непосредственной близости к капсуле узла отмечали выраженный лимфоцитарный инфильтрат. Роста опухоли за пределами капсулы узла и псаммомных телец не обнаружено. Во всех удаленных лимфатических узлах метастазы ПР не выявлены. То есть представленные по совокупности результаты гистологического исследования позволяют констатировать, что кистозная форма ПР ЩЖ может быть отнесена к злокачественным опухолям ЩЖ с благоприятным исходом (при условии проведения адекватной операции). Необходимость назначения дополнительной радиойодтерапии у пациентов с кистозной формой ПР ЩЖ при стадии выше pT1a (при отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов) требует отдельного изучения.

Глава 3.2. Одноузловой коллоидный кистозный зоб - наиболее часто встречающееся доброкачественное кистозное образование щитовидной железы

Группа из 50 (25%) пациентов с ОККЗ была сформирована из 200 клинических наблюдений больных, обследованных и оперированных в период с 2015 по 2019 гг. Основным критерием отбора, являлось наличие одиночного кистозного узла в ЩЖ.

Необходимо отметить, что основной особенностью ОККЗ является то, что его нельзя считать ограниченным процессом в ЩЖ. Как подтверждают многочисленные исследования, тем или иным изменениям подвержена вся ткань органа. Как правило, в ЩЖ, пораженной зобом, выявляют несколько узлов различных по своим размерам, структуре и расположению. Это и предопределило сложность отбора при формировании группы пациентов с ОККЗ.

Клинические проявления заболевания у больных ОККЗ отличались от изменений у пациентов с кистозной формой ПР ЩЖ. В основном, ОККЗ наблюдали у пациентов старшей возрастной группы (табл. 6).

Таблица 6

Распределение больных с ОККЗ по возрасту

Возраст	Кол-во наблюдений
< 30	-
31-35	1
36-50	19
51-65	26
> 65	4

Проведенный ретроспективный анализ показал, что время от вероятного начала заболевания до первичного обращения к врачу составляло не менее 10 лет, что значительно отличалось от пациентов с кистозной формой ПР ЩЖ. За эти

годы пациенты неоднократно проходили поликлиническое обследование, получали те или иные рекомендации. Интересен тот факт, что 28 пациентам неоднократно предлагалось хирургическое лечение, от которого они воздерживались ввиду отсутствия значительных жалоб. И лишь появившиеся и медленно усиливающиеся признаки синдрома компрессии предопределили необходимость обращения к хирургу-эндокринологу за помощью.

У всех 50 пациентов с ОККЗ клинически отмечали наличие выраженного синдрома компрессии, что практически не наблюдали у больных с кистозной формой ПР ЩЖ. Их беспокоил дискомфорт на шее, проявляющийся в чувстве «кома» при глотании (78%), першением в горле, невозможностью (или затруднением) ношения облегающей шею одежды (рис. 48).

Рис.48. Внешний вид больной с гигантский правосторонним ОККЗ.

Больные отмечали затрудненность дыхания, которое усиливалось при острых респираторных заболеваниях (38%). В 10% случаев пациенты предъявляли жалобы на простреливающие боли в зоне узла ЩЖ и уха, усиливающиеся при повороте голову в противоположную сторону.

Таким образом можно констатировать, что клинические проявления при ОККЗ более длительны по анамнезу, многообразны и значительно отличаются от клинических симптомов при кистозной форме ПР ЩЖ.

При пальпации ЩЖ выявляли овальное или частично плоское (но не округлое как при кистозной форме ПР) образование на шее, умеренно подвижное, но не спаянное с окружающей клетчаткой или трахеей. Кроме выявления узла в одной из долей, при пальпации отмечали некоторое увеличение и пастозность перешейка и второй доли ЩЖ. Дополнительных образований не пальпировали. У 16 больных (32%) при наличии ярко выраженного синдрома компрессии, отсутствовал пальпируемый крупный узел на шее. Отмечали лишь умеренное увеличение обеих долей и перешейка. Еще одним клиническим проявлением течения ОККЗ являлось наличие гормонального дистиреоза, который выявлен у всех 50 пациентов. У 46 больных (92%) отмечены клинические проявления недостаточности функции ЩЖ: увеличение веса, сухость кожных покровов, выпадение волос, снижение тембра голоса. При проведении лабораторного гормонального обследования уровень тиреотропного гормона колебался от 7 до 9 мкМе/мл, а также отмечено снижение уровня трийодтиронина и тироксина. У 25 человек из этой группы (54%) наблюдали повышение уровня антител к тиреоглобулину и тиреопироксидазе. При дальнейшем обследовании у 12 пациентов (26%) выявили повышение уровня тиреоглобулина, что являлось следствием деструкции в узле ЩЖ. У 4-х (8%) из 50 больных отмечены клинические проявления гипертиреоза (ТТГ 0,01-0,1 мкМе/мл). При этом наблюдали в основном лишь стойкое снижение веса и небольшую тахикардию. Интересно отметить, что длительность заболевания у этой группы больных превышала 10 лет. Исследование гормонального профиля выявило снижение уровня тиреотропного гормона до 0,1 мкМе/мл с небольшим повышением уровней свободного трийодтиронина и тироксина. Данной группе больных проведена щадящая (не более 15 мг тирозола в сутки), однако достаточно длительная (до 4 месяцев) тиреостатическая терапия. Необходимо отметить, что 41 пациент длительно (до 10 лет) принимали постоянную заместительную

терапию – 50 или 74 мкг эутирокса или L-тироксина. При этом большинство этих больных не проводило регулярный (1 раз в 6-8 месяцев) лабораторный контроль за уровнем тиреоидных гормонов и как следствие у многих прогрессировал гипотиреоз и продолжался (вероятнее всего) рост узла в ЩЖ.

Комплекс проведенных первичных инструментальных исследований у пациентов с ОККЗ был несколько отличен от алгоритма обследования больных с кистозной формой ПР ЩЖ. Необходимо также отметить, что по длительности совокупного обследования пациенты данной группы значительно отличались от больных с кистозной формой ПР. Зачастую пациентам с ОККЗ назначали какое-либо одно из инструментальных исследований (например, сцинтиграфию или УЗИ или даже КТ). На его основании формировался клинический диагноз, и при необходимости назначали медикаментозное лечение. При нарастании клинических симптомов гипотиреоза или компрессии через несколько лет проводили еще какое-либо диагностическое исследование с коррекцией терапии.

Так у 22 (44%) пациентов первичным методом инструментальной диагностики явилась сцинтиграфия. Остальным 28 (56%) больным первичным методом диагностики было проведено УЗИ.

При сцинтиграфическом исследовании устанавливали наличие на стороне поражения «холодного» или «теплого» узла с размытыми контурами. При этом контуры остальной части ЩЖ вне узла зачастую были нечёткими, размытыми, что подтверждало наличие изменений во всей ЩЖ (рис. 49). Необходимо отметить, что сцинтиграфическое исследование у больных с клиническими проявлениями тиреотоксикоза не выявили соответствующей данному заболеванию сцинтиграфической картины и были схожи со сцинтиграммами других пациентов с ОККЗ.

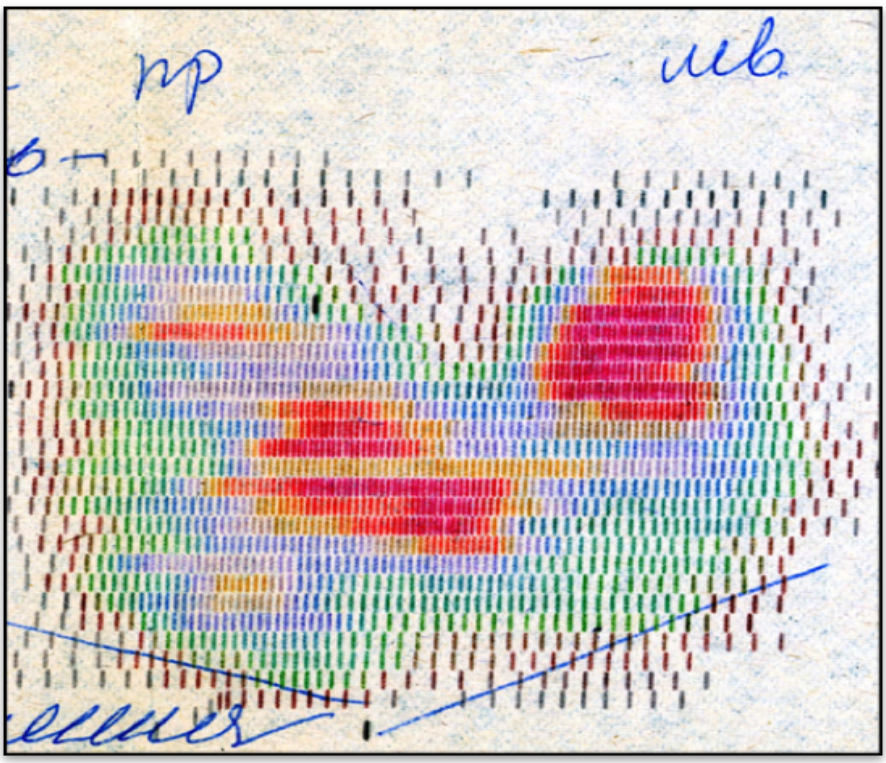

Рис. 49. Сцинтиграмма с йод-131 при ОККЗ.

Как и при кистозной форме ПР ЩЖ основным методом инструментальной диагностики являлось комплексное УЗИ, которое выявило ряд существенных отличий. При серошкальном УЗИ визуализировали узловое образование в поперечнике от 20 до 60 мм, расположенное в одной из долей ЩЖ. Отмечали небольшое (3-4 мм) расширение перешейка и его неоднородную структуру. Вторая доля ЩЖ могла быть несколько увеличена или иметь нормальные размеры. При этом, ее структура была несколько гетерогенной и могла содержать расширенные до 2-3 мм фолликулы. Во всех 50 наблюдениях наружный контур выявляемого образования был достаточно четкий, но в отличие от кистозной формы ПР не обладал значительной толщиной. Узел в большинстве наблюдений был овальный или представлял собой совокупность как-бы сливающихся нескольких узлов без разделяющей их капсулы. В отличие от кистозной формы ПР ЩЖ тканевой компонент узла, как правило, распределялся по всей окружности, а не был расположен в одном месте. Структура тканевого компонента была всегда гетерогенной, неоднородной и могла включать мелкие гипоэхогенные образования, а также крупные (2-3 мм в поперечнике) кальцинаты.

Жидкостной компонент узла практически всегда располагался по центру и имел вид неправильной фигуры (многоугольника), что отличает его жидкостного компонента при кистозной форме ПР. В жидкостном компоненте при ОККЗ зачастую визуализировали геперэхогенные включения различных размеров (рис. 50,51).

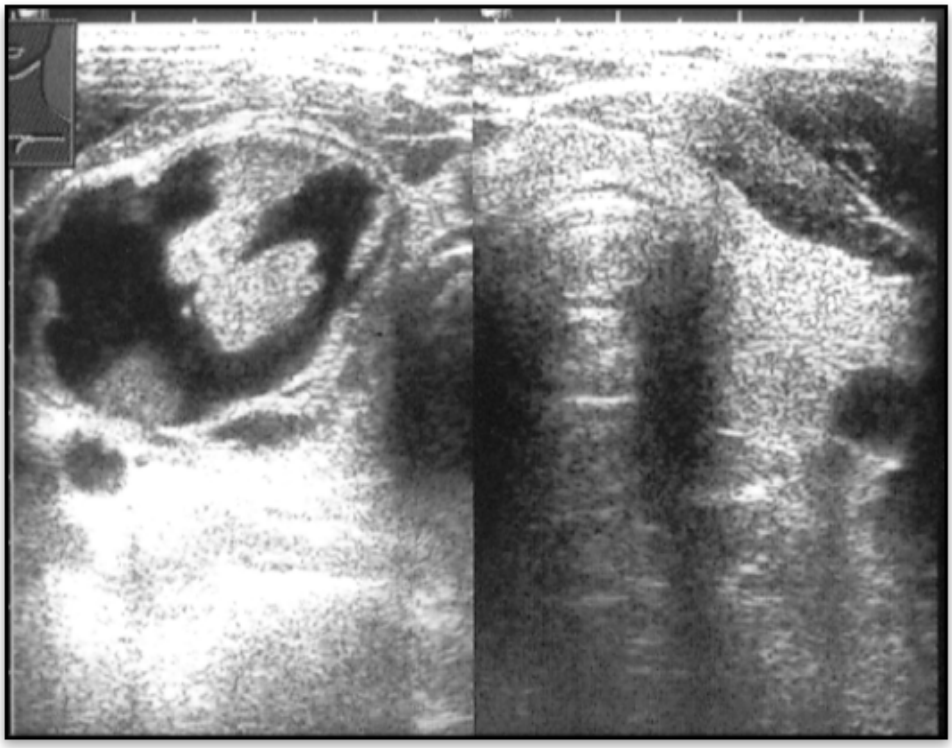

Рис. 50. Ультрасонограмма правостороннего ОККЗ.

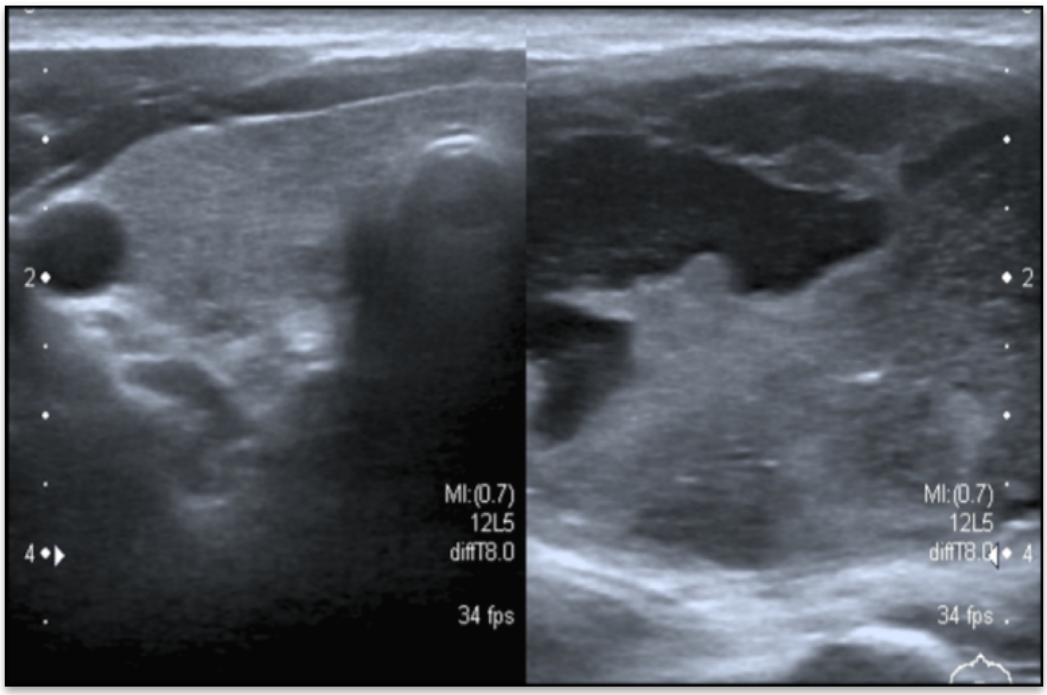

Рис. 51. Ультрасонограмма гигантского частично загрудинного левостороннего ОККЗ.

При использовании различных энергетических режимов было отмечено, что в отличие от кистозной формы ПР сосудов в тканевом компоненте ОККЗ визуализировали достаточно мало. Отсутствовала их извитость. Сосуды были удлиненными, с участками бакаловидного расширения. У 30 (60%) из 50 больных сосуды в тканевом компоненте не выявлены. Анализ результатов применения энергетических режимов при УЗИ оставшейся части ЩЖ также установил некоторые отличия от структуры железы при кистозной форме ПР. Сосудистый рисунок в ткани при ОККЗ был более обедненным и неоднородным.

В отличие от кистозной формы ПР у 18 из 50 больных с ОККЗ УЗИ не обладало должной информативности. Наличие загрудинного компонента и возможно допустимая глубина проникновения ультразвукового сигнала не позволили установить истинные размеры узла и оценить его взаимоотношения с близлежащими анатомическими структурами, что послужило показанием для проведения КТ (рис. 52).

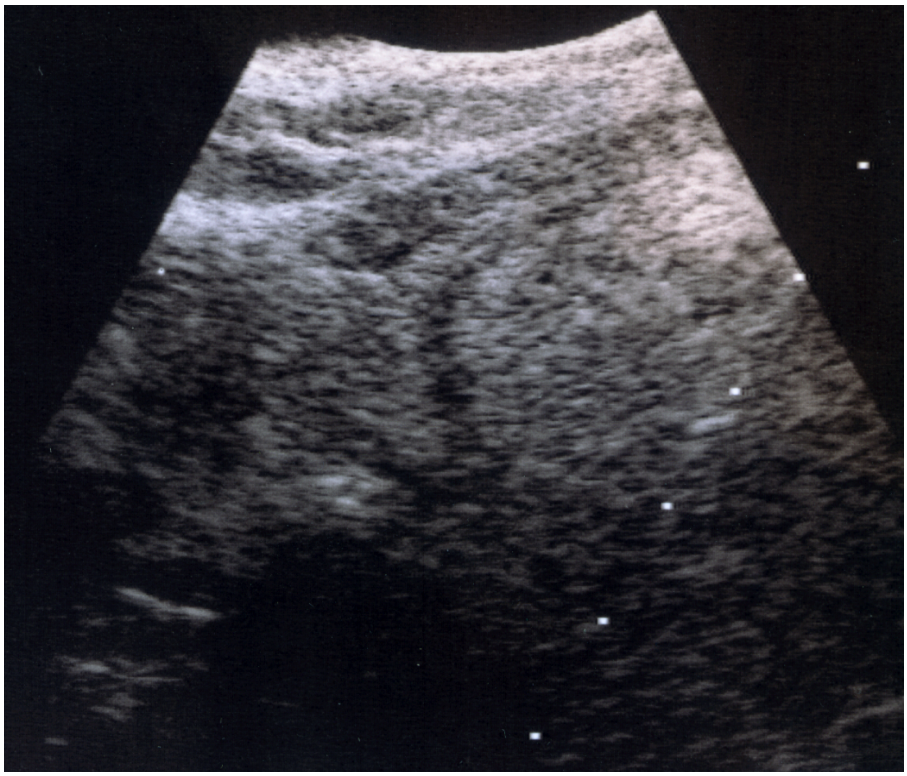

Рис. 52. Ультрасонограмма неинформативного УЗИ при левостороннем частично загрудинным гигантском ОККЗ. Исследование проведено конвекстным датчиком 3,5 мГц.

При КТ визуализировали частично загрудинно расположенное образование, которое в поперечнике достигало 60 мм и более, а по глубине до 80 мм. Как правило выявляемый узел не смещал органы верхнего переднего средостения, а располагался частично в зоне плевральных полостей (рис. 53). Внутренняя структура узла была неоднородной. В центре образования выявляли одиночную жидкостную полость неправильной формы с плотностью до 60 единиц Хаунсвилда. КТ у этих больных обязательно сочетали с непрямой ангиографией и 3D реконструкцией изображения. Это позволяло не только адекватно выявить и оценить образование, но и его взаимоотношение с близлежащими крупными сосудами (сонной артерией, внутренней яремной веной, дугой аорты) и органами (трахеей, пищеводом). Данная информация имела важное значение при планировании метода хирургического лечения.

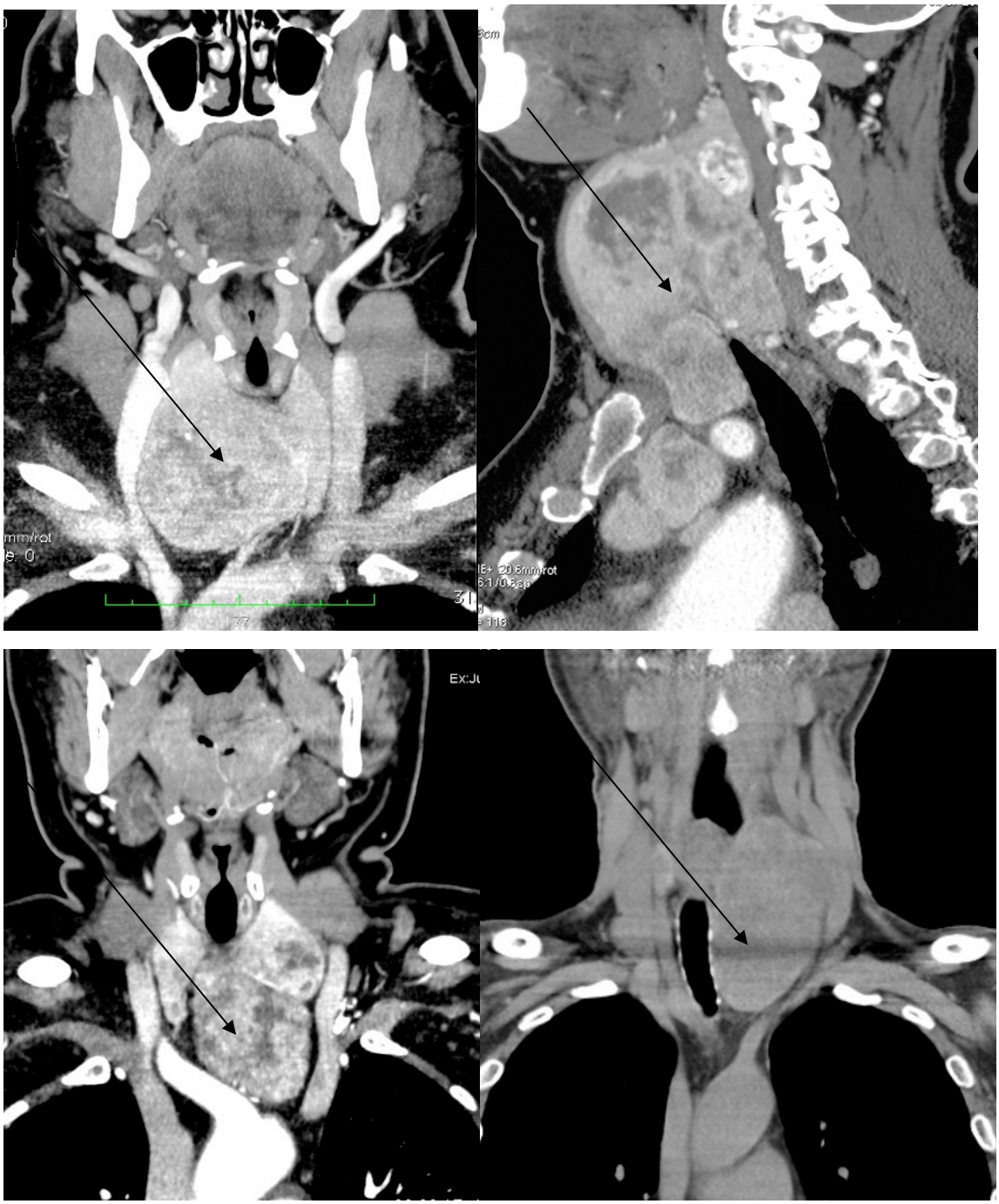

Рис. 53. Рентгенограммы различных КТ при гигантских загрудинных ОККЗ (указано стрелками).

Таким образом, КТ можно считать конкурентным методом инструментальной диагностики с УЗИ при больших размерах ОККЗ и его частично загрудинном расположении.

Наиболее спорными при комплексной оценке ОККЗ являются показания для проведения АПТИ. У всех 50 больных с ОККЗ были четкие показания для

проведения плановой операции, которые определялись наличием выраженного нарастающего синдрома компрессии. Объем операции также был ясен – от гемитиреоидэктомии до тиреоидэктомии. Однако, современная, несколько упрощенная концепция отношения врачей к узловому образованию в ЩЖ такова, что всем 50 больным было проведена пункционная биопсия.

Проведение АПТИ при ОККЗ не имело каких-либо особенностей в отличие от таковой при кистозной форме ПР ЩЖ. Пункцию осуществляли вне жидкостного компонента (как правило, по периферии образования) в тех зонах, которые визуализировались как эхографически неблагоприятные (гипоэхогенные размытые участки, участки с наличием микро или крупных кальцинатов).

При цитологическом исследовании в мазках обнаруживали мелкие клетки фолликулярного эпителия. Фолликулярные клетки расположены главным образом в однослойных пластах, внутри которых распределяются равномерно, напоминая этим «пчелиные соты». Встречали так же макрофолликулярные структуры. Иногда фолликулярные клетки образуют изолированные трехмерные шары/сферы разной величины и микрофрагменты ткани.

Клетки Гюртле (онкоциты), если таковые имеются, образуют уплощенные пласты и/или располагаются разрозненно. Наличие микрофолликулов возможно, однако их доля в общей популяции фолликулярных клеток невелика.

Фолликулярные клетки обладают нежной цитоплазмой, ее количество скудное или умеренное. Иногда в цитоплазме можно видеть зеленовато-черные гранулы, липофуцсцина или гемосидерина. Ядра фолликулярных клеток округлые, либо овальные, с равномерно-зернистым хроматином. По размеру ядро примерно равно эритроциту, то есть его диаметр составляет 7-10 мкм. Встречали пикнотичные ядра.

Возможно возникновение плотных скоплений и нагромождений ядер друг на друга. В отдельных случаях заметен анизонуклеоз, но без сколько-нибудь значительной гипохромии ядер или неровностей ядерной мембраны. Небольшие пласты фолликулярных клеток, в которых не наблюдается нагромождение ядер

или атипия, не следует оценивать как опухолевые микрофолликулы (рис. 54). В 10% случаев удается увидеть сосочковую гиперплазию (рис. 55).

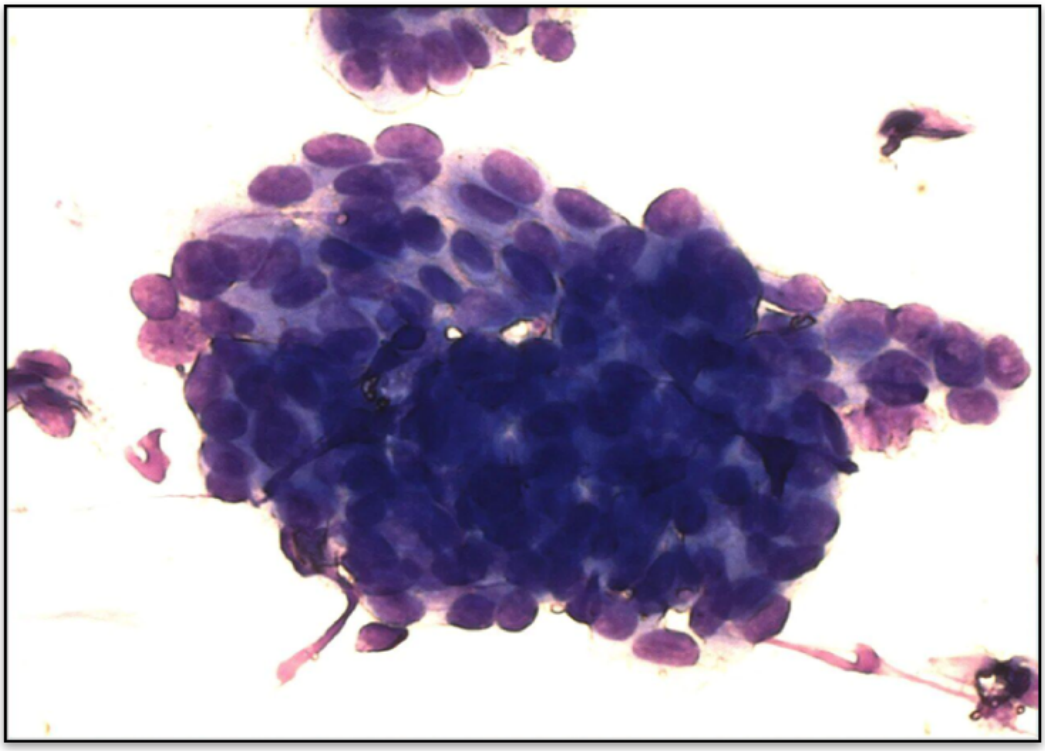

Рис. 54. Цитологический препарат. Пласт гиперплазированных клеток фолликулярного эпителия без ядерной атипии. Азур-эозин. ув.20х.

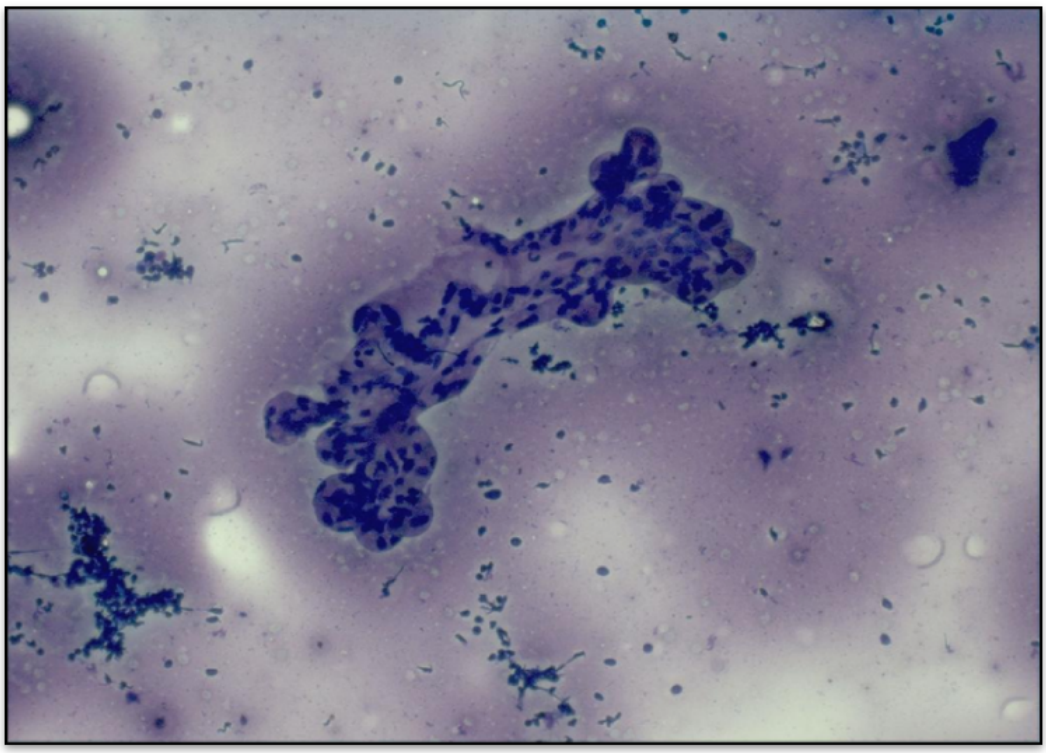

Рис. 55. Цитологический препарат. Гиперхромия ядер с образованием псевдососочковой структуры. Азур-эозин ув. 20х.

В сочетании с обильным коллоидом фолликулярные клетки нередко выглядят сморщенными, веретенообразными и дегенерированными. Наличие макрофагов – обыденное явление. Они могли содержать пигмент гемосидерин. Важно отметить наличие полигональных кристаллов холестерина, гигантских многоядерных клеток инородных тел.

При макроскопическом исследовании коллоид густой, блестящий, желтоватого или золотистого цвета (напоминает оттенком мед или лак). По консистенции коллоид может быть как жидким, так и плотным. Жидкий водянистый коллоид нередко формирует перекрывающую поле зрения «тонкую мембрану», имеющую вид целлофановой пленки. Частые складки и морщины этой «пленки» придают препарату вид садовой дорожки, вымощенной камнями неправильной формы, либо плетеной проволочной сетки, либо мозайки. В других случаях жидкий коллоид образует «лакуны».

У всех пациентов на дооперационном этапе был подтвержден диагноз ОККЗ.

В отличие от кистозной формы ПР ЩЖ показанием для хирургического лечения у 50 пациентов ОККЗ, как было изложено выше, являлось наличие выраженного синдрома компрессии. Были проведены операции следующего объема. У 34 (68%)- гемитиреоидэтомия, у 14 (28%) -тиреоидэтомия и у 2-х в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями-субтотальная резекция доли ЩЖ. Необходимо отметить, что при наличии морфологических изменений во всей ЩЖ можно расценивать гемитиреоидэктомию как не совсем адекватную операцию.

Особенности операции отмечали у пациентов с частично загрудинным зобом, когда узел превышал в поперечнике 60 мм. Это требовало выполнения значительного кожного разреза, пересечения групп прещитовидных мышц на стороне поражения, тщательного выделения узлового образования из зоны крупных шейных сосудов. Выделение возвратного гортанного нерва, как правило, в таких ситуациях проводили после «вывихивания» узла на переднюю поверхность шеи.

При макроскопическом исследовании железа всегда была увеличена с изменением формы одной из долей, архитектоника которой была нарушена за счет мягко-эластичного узла, не выходящего за пределы органа (рис. 56,57). На разрезе определяли узел, отделенный от ткани железы тонкой капсулой, розово-коричневого цвета, диаметром от 2 до 6,5 см. В центре узла находили кистозную полость или щель, заполненную желтым или буро-коричневым содержимым. Стенка кистозной полости невыраженная, как правило, бледная, серо-коричневого цвета, с участками коричневых и бурых наложений. Тканевой компонент представлен мелкоячеистой тканью бледно-коричневого и/или розового цвета, не значительно отличающейся от ткани, окружающей узел. Нередко при больших размерах узел был пестрого вида за счет чередования бурого, желтого и светло-коричневого цветов с участками хрящевой плотности (рис. 58,59). Стенка такого узла была утолщена с участками хрящевой и костной плотности в 47% наблюдений. Кистозная полость четко визуализировалась или имела собственные стенки; иногда просто расщеплена и окружена тканевым компонентом.

Рис. 56. Макропрепарат ОККЗ. Операционный материал.

Рис. 57. Макропрепарат ОККЗ. Операционный материал.

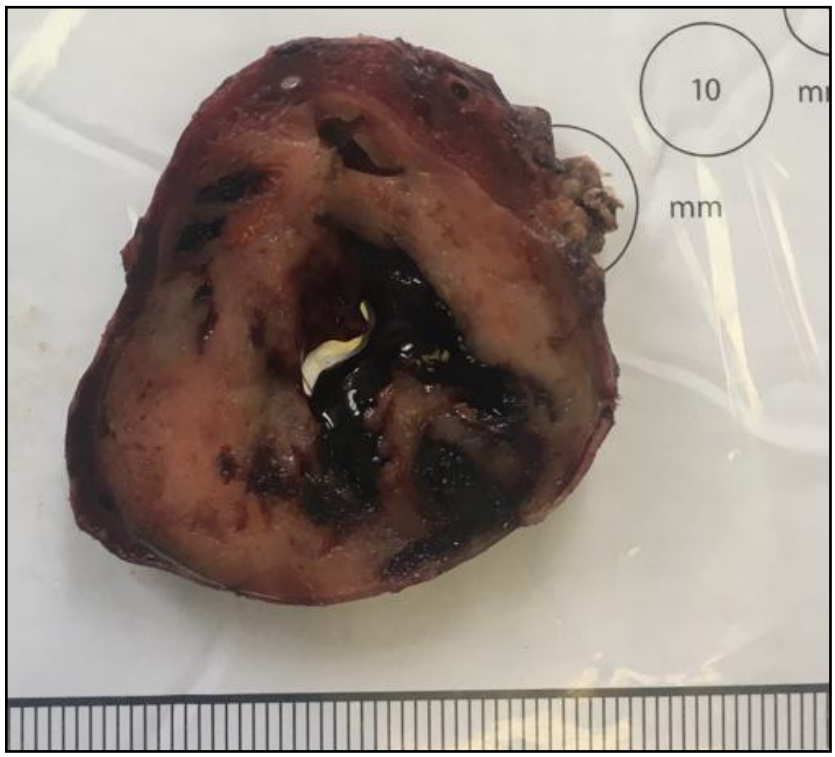

Рис. 58. ОККЗ. Вид на разрезе. В центре узла определяется полость без четкой капсулы, заполненная бурого цвета содержимым. Операционный материал.

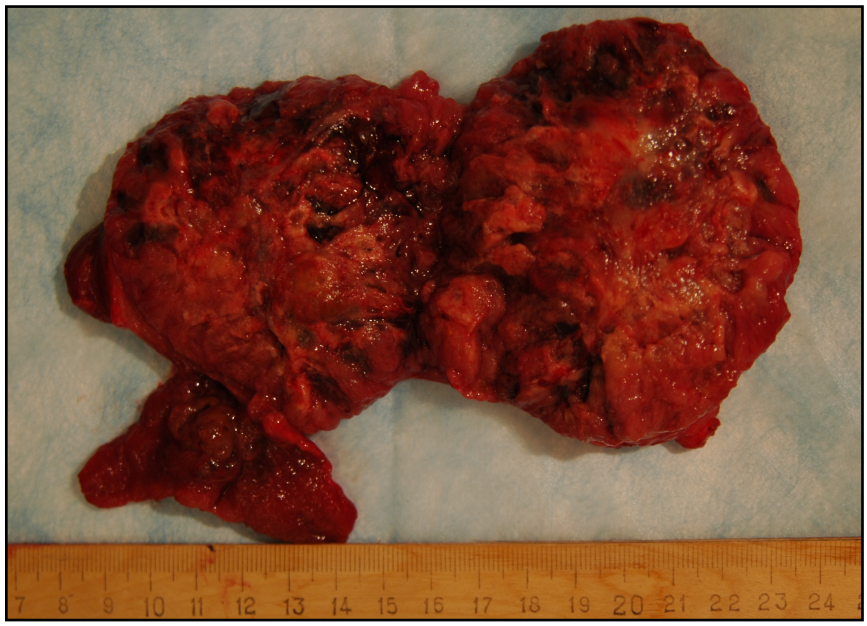

Рис. 59. ОККЗ. Вид на разрезе. В узле определяется многокамерная полость без четкой капсулы.

Окружающая ткань ЩЖ тоже имела различное строение. В ряде случаев она была мелкоячеистая, коричневого цвета. В других случаях ткань была дольчатой, можно было видеть множественные мелкие кисты, диаметром до 20 мм, заполненные коллоидного вида или бурым содержимым. Так же можно было наблюдать просовидные очаги бедно-коричневого цвета.

Для дальнейшего гистологического исследования брали ткань узла во всех неоднородных участках (особенно из участков хрящевой или костной плотности). Так же исследовали отношение капсулы узла к окружающей ткани. Для этого брали узел на границе с нормальной тканью доли. Стенку кистозной полости, если она четко визуализируется, исследовали полностью.

При микроскопическом исследовании в одной из долей ЩЖ определяли узел, «не оттесняющий» окружающую ткань, строение которого было вариабельным (рис. 60).

Микроскопически узел мог быть микро-нормо-макрофолликулярного строения с кистозной трансформацией части фолликулов (90%), выраженными морфологическими признаками повышенной функциональной активности (67%), которые требовали к себе особого внимания. Папиллярная гиперплазия была представлена сосочковыми структурами различного размера без признаков ядерной атипии (43%) (рис.61).

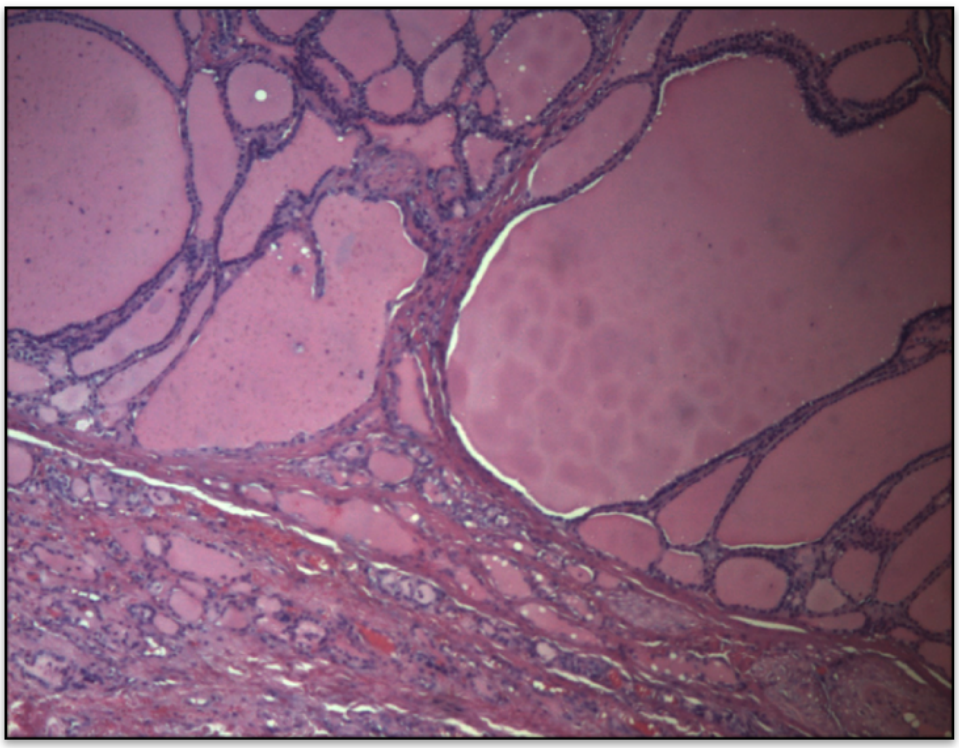

Рис. 60. Гистологический препарат. Микроскопическое строение ОККЗ. Граница узла и окружающей ткани без формирования четкой капсулы. Окраска гематоксилином и эозином, ув.10х.

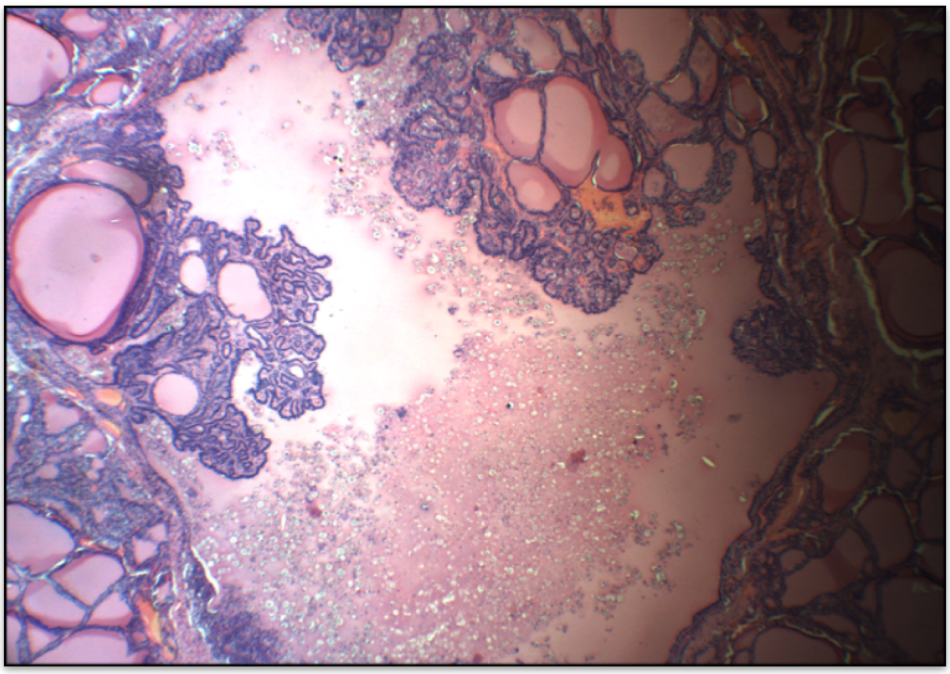

Рис. 61. Гистологический препарат. Микроскопическое строение ОККЗ. Выраженная папиллярная гиперплазия без ядерной атипии в просвете кистозной полости. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 10х.

Резорбция коллоида, подушки Сандерсона представлены в макрофолликулярных структурах (рис. 62). Так же можно найти очаги онкоцитарной гиперплазии (клеток Гюртле), формирующие очаги аденоматоза в тканевой части образования (рис. 63). При больших размерах узла и долгом течении заболевания отмечали кровоизлияния различной степени давности и вторичные дегенеративно-дистрофические изменения, включающие фиброз, отек стромы, кальцификаты (70%). Вышеописанная полость микроскопически могла как не визуализироваться, так и представлять собой истинную кистозную полость, стенки которой представлены фиброзной тканью. Иногда отмечали участки, выстланные тиреоидным эпителием. Содержимое кистозной полости могло быть представлено кровоизлияниями различной степени давности (42%), коллоидом с участками папиллярной гиперплазии эпителия в просветах без ядерной атипии, характерной для ПР.

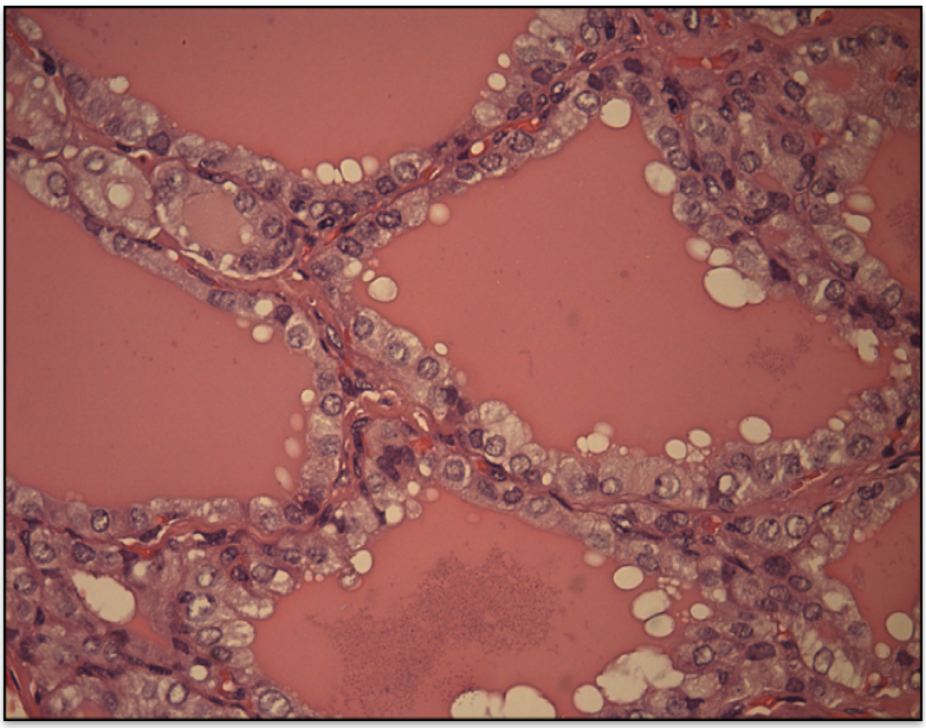

Рис. 62. Гистологический препарат. Микроскопическое строение ОККЗ. Резорбция коллоида в макрофолликулах. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40х.

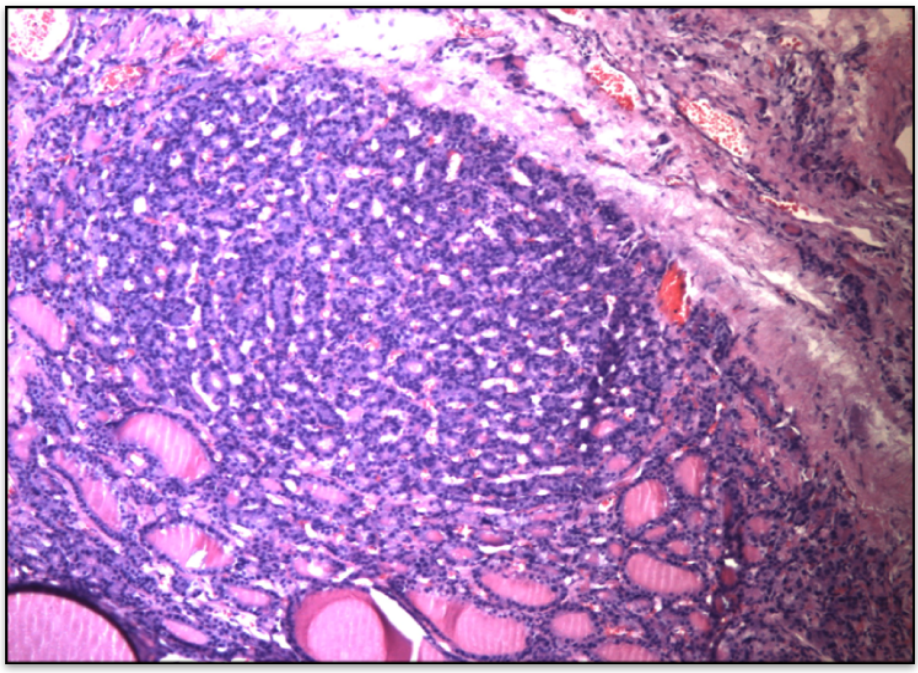

Рис.63. Гистологический препарат. Микроскопическое строение ОККЗ. Участок аденоматоза. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40

В ряде случаев узел был представлен тиреоидной тканью микро-нормофолликулярного строения, неотличимой от окружающей ткани доли ЩЖ (20%).

В окружающей ткани наблюдали изменения, свидетельствующие о тотальном поражении ЩЖ: фолликулярную гиперплазию, тенденцию к образованию узлов, наличие кистозно расширенных фолликулов, которые макроскопически определялись как мелкие кисты. В ряде случаев отмечали очаговую лимфоцитарную инфильтрацию, участки фиброза и кровоизлияния различной степени давности.

Таким образом, представленные данные по комплексной оценке клинических, диагностических и морфологических особенностей при выявлении ОККЗ указывают на большое количество отличий его от кистозной формы ПР ЩЖ.

Сравнивая клинические проявления ОККЗ и кистозной формы ПР, можно констатировать, что для него характерен более длительный период заболевания. За время наблюдения, минимального обследования и лечения у пациентов

нарастает основной клинический симптом – синдром компрессии, что не характерно для больных с кистозной формой ПР. При оценке визуальных изменений на шее необходимо отметить, что при ОККЗ обнаруживают увеличение в виде овального или слегка плоского узла в одной из долей, а также некоторое диффузное увеличение перешейка и остальной доли ЩЖ. При кистозной форме ПР пальпируется четий округлый, легкоподвижный одиночный узел на шее без увеличения остальной ткани органа.

Характерны выраженные различия в гормональном статусе при ОККЗ и ПР. У всех пациентов с кистозной формой ПР отсутствовали изменения в гормональном статусе ЩЖ, а с ОККЗ выявлены изменения были значительными (гипо- или гипертиреоз). Необходимо заметить, что наличие гипертиреоза у больных с ОКЗ сопровождалось незначительными клиническими проявлениями, однако требующими длительной медикаментозной терапии.

Отмечены существенные различия и в инструментальной диагностике. Результаты сцинтиграфического исследования при ОККЗ также отличались от такового при кистозной форме ПР ЩЖ. Выявляли наличие «холодного» или «теплого» узла, между тем при кистозной форме ПР имел место только «холодный» узел. Различной была оценка ткани, окружающей образование ЩЖ - неоднородное накопление радиофарм-препарата, тогда как при кистозной форме ПР накопление было равномерным.

В отличии от кистозной формы ПР ЩЖ при ОККЗ часто может быть применена КТ как основной инструментальный метод визуализации, оценки структуры и взаимоотношений ОККЗ.

Ультразвуковыми отличиями ОККЗ от кистозной формы ПР можно считать: наличие тонкой капсулы, овальную форму узла, иногда приобретающую псевдобугристость. Основными ультразвуковыми отличиями являются распределение тканевого компонента по всем стенкам узла и расположение жидкостного компонента по центру. Жидкостной компонент, как правило, имел неправильную форму, включающую достаточное количество дополнительных мелких гиперэхоегнных образований.

При цитологическом исследовании пунктата в мазках обнаруживали множество элементов, таких как клетки фолликулярного эпителия, макрофолликулярные структуры, однослойные солидные пласты эпителиальных клеток, небольшие группы из оксифильных клеток Гюртле, полигональные кристаллы холестерина, гигантские многоядерные клетки инородных тел, коллоид. Результаты пункции подтверждали диагноз ОККЗ.

Однако, показанием для операции служил выраженный синдром компрессии. Объем хирургического вмешательства колебался от субтотальной резекции доли до тиреоидэктомии. При этом необходимо отметить, что, если адекватно проанализировать результаты последующего морфологического исследования удаленной части ЩЖ, можно констатировать, что наиболее правильным объемом операции при ОККЗ является тиреоидэктомия.

При плановом гистологическом исследовании определяли узел с возможным наличием кистозной полости. В ряде случаев она была представлена лишь расщелиной в центре узла. Тканевой компонент узла имел достаточно пеструю картину, но при этом не оттеснял окружающую ткань. Важно констатировать, что во всех случаях были выявлены морфологические изменения в ткани, окружающей узел ЩЖ. Выявляемые папиллярные образования не имели признаков атипии и инвазии, что значительно отличает их от таковых при кистозной форме ПР ЩЖ.

Глава 3.3. Редкие кистозные доброкачественные образования щитовидной железы

Формирование и анализ данной группы крайне редко встречающихся кистозных образований ЩЖ в отдельную главу было обусловлено тем, что они имеют ряд сходных клинических и ультразвуковых признаков, которые могут наблюдаться при кистозной формы ПР ЩЖ. К ним можно отнести: «простую» кисту ЩЖ, одиночные гематому и абсцесс.

«Простая» киста ЩЖ представлена 17 клиническими наблюдениями, которые отобраны из большого числа больных за период с 1990 по 2018гг. В большинстве случаев «простой» кисты ЩЖ следует считать развывшиеся дисэмбриональные нарушения в ткани ЩЖ, которые приводят к формированию кисты. Однако существуют и иные мнения: киста — это заключительный этап длительного формирования ОККЗ, киста есть следствие трансформации гематомы.

Клиническая картина «простой кисты» имеет наибольшее количество сходных признаков с кистозной формой ПР ЩЖ. На шее, как и при кистозной форме ПР, выявляли округлое, относительно подвижное образование с четкими контурами. Поверхность образования достаточно ровная. При превышении в поперечнике 2 см у 8 больных отмечено наличие синдрома компрессии, основным проявлением которого являлась жалоба на наличие чувства «кома» в горле. 15 из 17 пациентов самостоятельно первично определили у себя наличие образования. Проведение гормонального обследования у 6 больных выявило наличие гипотиреоза со снижением тиреотропного гормона до 7 мкМЕ/мл. При этом повышения уровня антител к тиреоглобулину и тиреоипероксидазе не отмечено.

Первичным диагностическим исследованием у 5 (29%) больных являлась сцинтиграфия ЩЖ. Как и при кистозной форме ПР, выявляли «холодный» узел на стороне поражения. Необходимо отметить, что сцинтиграфия была проведена у пациентов с поперечником узла превышающем 20 мм.

Комплексное УЗИ выявило у 15 (88,2%) из 17 больных наличие округлого образования в поперечнике от 20 до 70 мм с четкими однородными наружными

контурами, толстой гиперэхогенной однородной капсулой в поперечнике 2-3 мм. Содержимое образования всегда было достаточно однородным гипо- или анэхогенным (рис. 64).

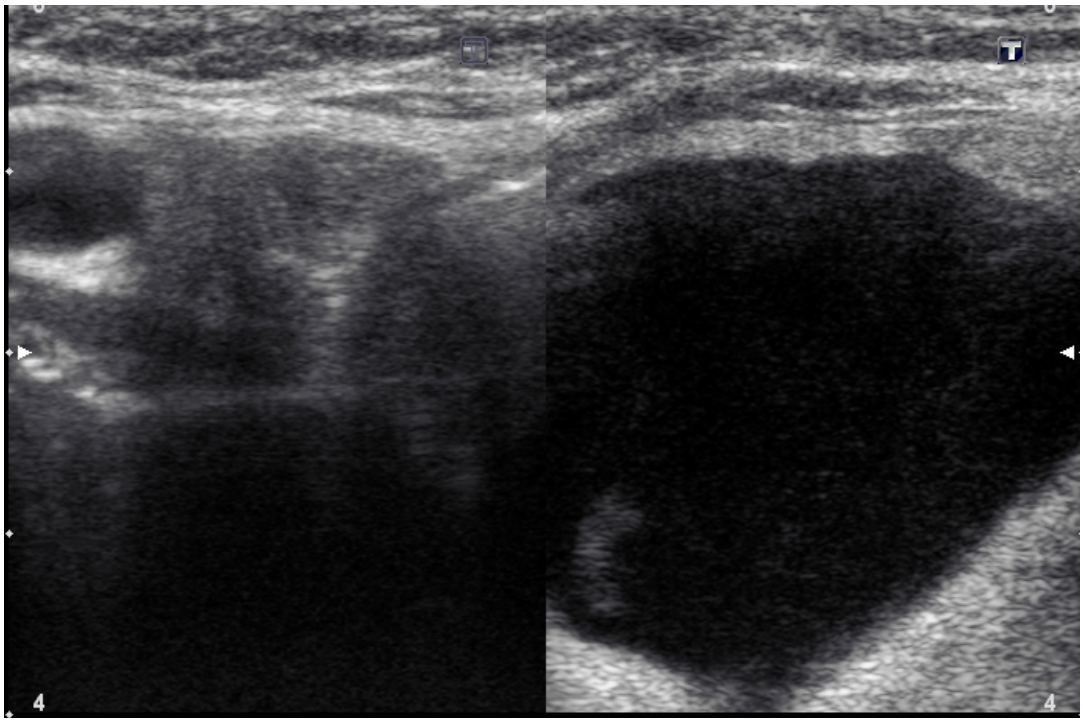

Рис. 64. Ультрасонограмма крупной «простой» кисты левой доли ЩЖ.

Дополнительные включения выявлены лишь у пациентов, которым ранее осуществляли попытки облитерации кистозного образования. Ни в одном из 17 наблюдений дополнительное образование на стенке выявлено не было, что является одним из основных отличий «простой» кисты от кистозной формы ПР ЩЖ. Проведение энергетических режимов при комплексном УЗИ во всех 17 случаях показало полное отсутствие кровотока в стенке кистозного образования. Кровоток в оставшейся части ЩЖ был схож с кровотоком при кистозной форме ПР. Пункция данного образования включала как этап диагностики, так и лечения.

В отличие от кистозной формы ПР, необходимости попадания в тканевой компонент образования, ввиду его отсутствия, не было. Поэтому пункция имела свои особенности. Пунктировали в наиболее близкой к коже точке и проводили иглу максимально к противоположному краю кистозного образования. Проводили максимальную аспирацию содержимого. Жидкостной компонент, как правило,

был представлен желтоватой прозрачной жидкостью. Проводили центрифугирование и цитологическое исследование полученного осадка.

При анализе стекол отмечали в первую очередь отсутствие большого количества каких-либо клеток. В мазках обнаружены жидкий, изредка густой коллоид, макрофаги с обильной бледной цитоплазмой и гипохромными ядрами, а также более или менее выраженные остатки фолликулярного эпителия в виде однослойных групп и фрагментов мелких округлых клеток (обычно не более 20-25) с темными ядрами, часто с выраженными дистрофическими изменениями (рис. 65).

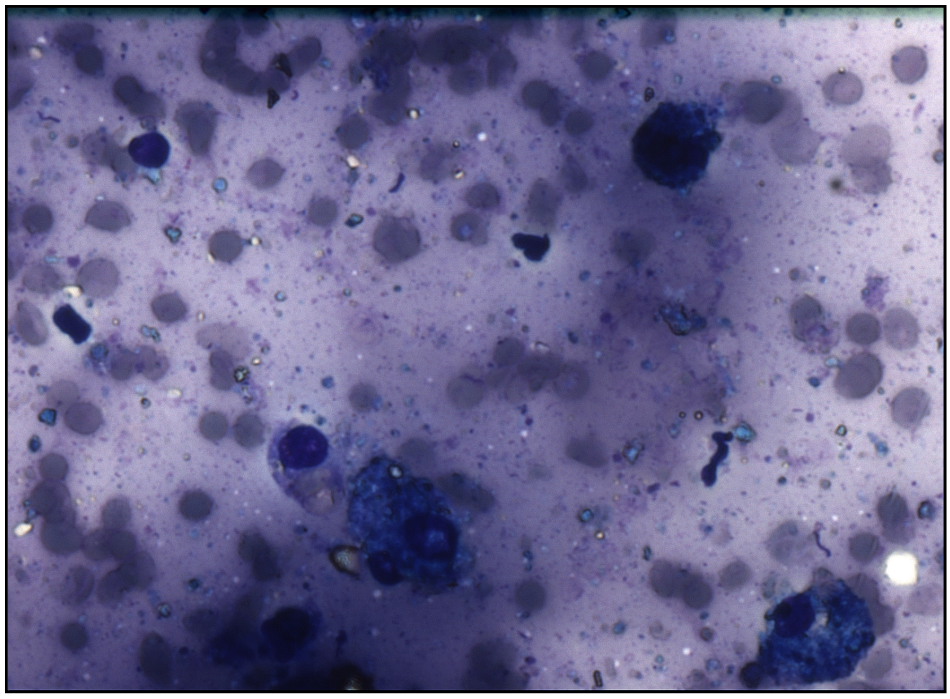

Рис. 65. Цитограмма пунктата «простой» кисты ЩЖ.

Если в мазках обнаружены зрелые клетки плоского эпителия или безъядерные чешуйки, то данная киста практически неотличима от бранхиогенной кисты (рис. 66).

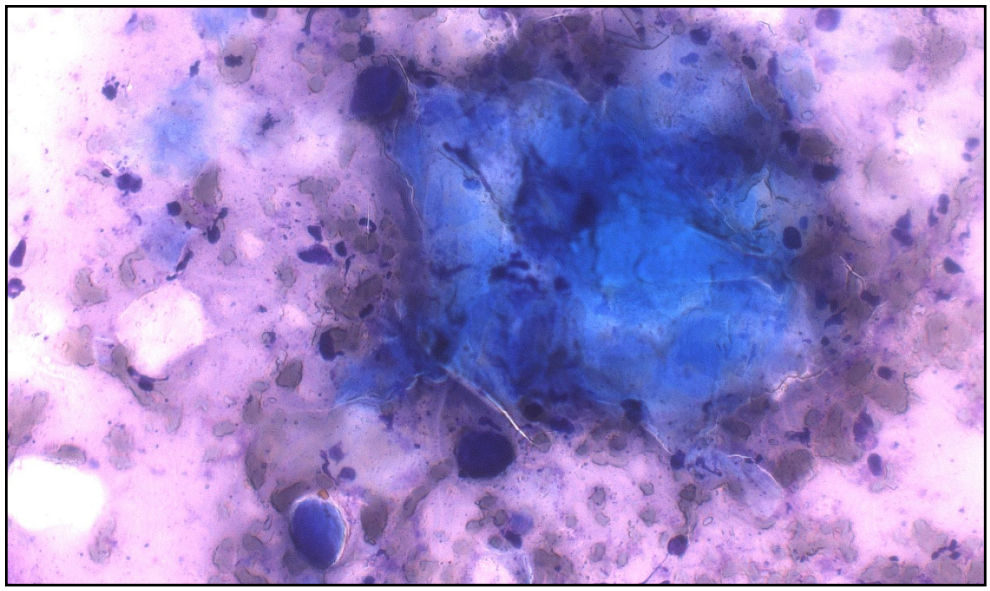

Рис. 66. Цитологический препарат. Киста щитовидной железы типа бранхиогенной кисты. Скопление чешуек плоского эпителия и несколько клеток фолликулярного эпителия. Азур-эозин ув. 20х.

При этом необходимо помнить, что передаваемая цитологу информация не только о структуре пунктированного образования, но и о месте его расположения позволяли легко отличить бранхиогенную кисту (всегда располагающуюся вне любого из отделов ЩЖ) от «простой» кисты ЩЖ.

На основании полученной совокупности клинических, ультразвуковых и цитологических данных формировался диагноз «простой» кисты ЩЖ. В последующем это предопределило лечебную тактику у этой группы больных. У 16 больных была проведена повторная пункция и облитерация образования. После первичной пункции больным проводили повторное УЗИ не ранее чем через 2 месяца (с целью максимального повторного накопления жидкости в полости кист ЩЖ). Проведение облитерации определяли в зависимости от поперечника (диаметра). У 9 больных с кистой в поперечнике до 30 мм. повторно

пунктировали кисту и пытались полностью аспирировать содержимое, которое не превышало в объеме 5-7 мл. Не удаляя иглы из полости кисты, вводили в нее 0.1 мл 96%-ого раствора этилового спирта. Желательно через 1-2 минуты удалить введенный спирт, однако провести это достаточно сложно, поэтому иглу удаляли из кистозного образования без аспирации. Контрольное ультразвуковое исследование осуществляли через 3 и 6 месяцев. У всех пациентов отмечали уменьшение кистозной полости более чем в 2 раза.

У 7 больных кистозное образование превышало в поперечнике 30 мм, что предопределяло применение несколько иной методики облитерации. При первой пункции, которая была направлена на установление диагноза кисты, удаляли от 15 до 55 мл содержимого. Повторный осмотр осуществляли не ранее, чем через 2 месяца. Если при УЗИ сохранялся прежний поперечник, проводили повторную пункцию и аспирацию содержимого, не вводя в полость 96% спирт (т.к. количество спирта, необходимого для облитерации, должно составлять не менее 1/10 от объема удаленной жидкости). И лишь при последующих осмотрах удаляя 5-7 мл жидкостного содержимого кисты, вводили в полость 0.1-0.2 мл 96%-ого спирта для облитерации (рис. 67).

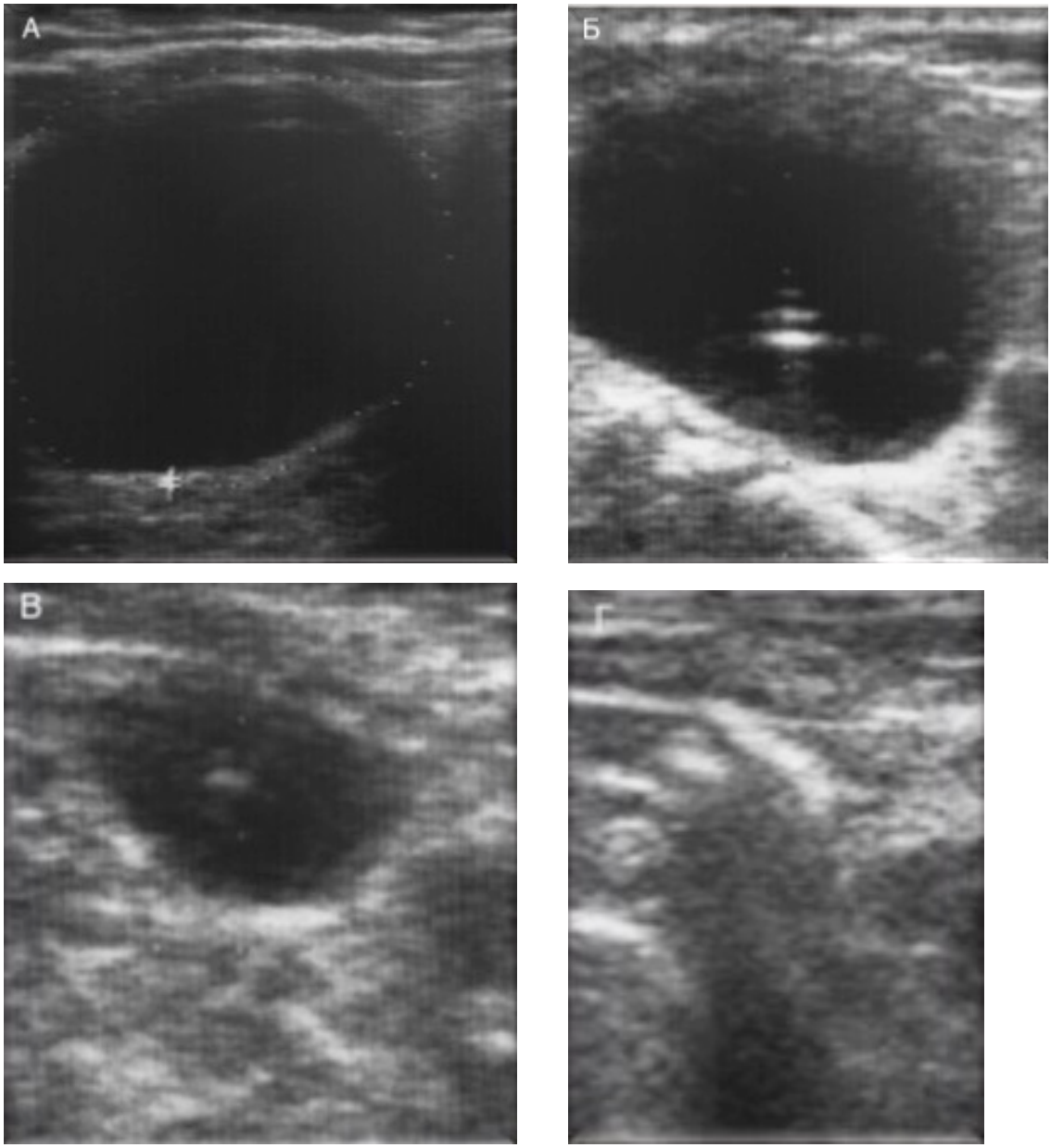

Рис. 67. Ультраграммы последовательных этапов пункции и облитерации этанолом крупной «простой» кисты левой доли ЩЖ. Общий вид простой кисты левой доли ЩЖ (А). Этап пункции кисты (Б). Этап аспирации (В). Этап введения этанола в остаточную полость кисты (Г).

У одной из 17 больных при наличии синдрома компрессии выявили кистозное образование 4,5 см в поперечнике. Ей была проведена плановая операция в объеме экономной резекции доли с кистой. Показанием для операции

явился отказ больной от диагностической пункции, наличие выраженной канцерофобии.

Макроскопически удалённая доля была овоидной формы, мягко-эластичной консистенции. При пальпации определялось жидкое содержимое. На разрезе в удалённой доле определили кистозную полость, субтотально замещающую долю. Содержимое было представлено желтой жидкостью без тканевых элементов. При этом стенки полости были розово-коричневого цвета, гладкие, блестящие. Дополнительных образований на стенке выявлено не было. Окружающая ткань представлена узким ободком розово-коричневого цвета (рис. 68).

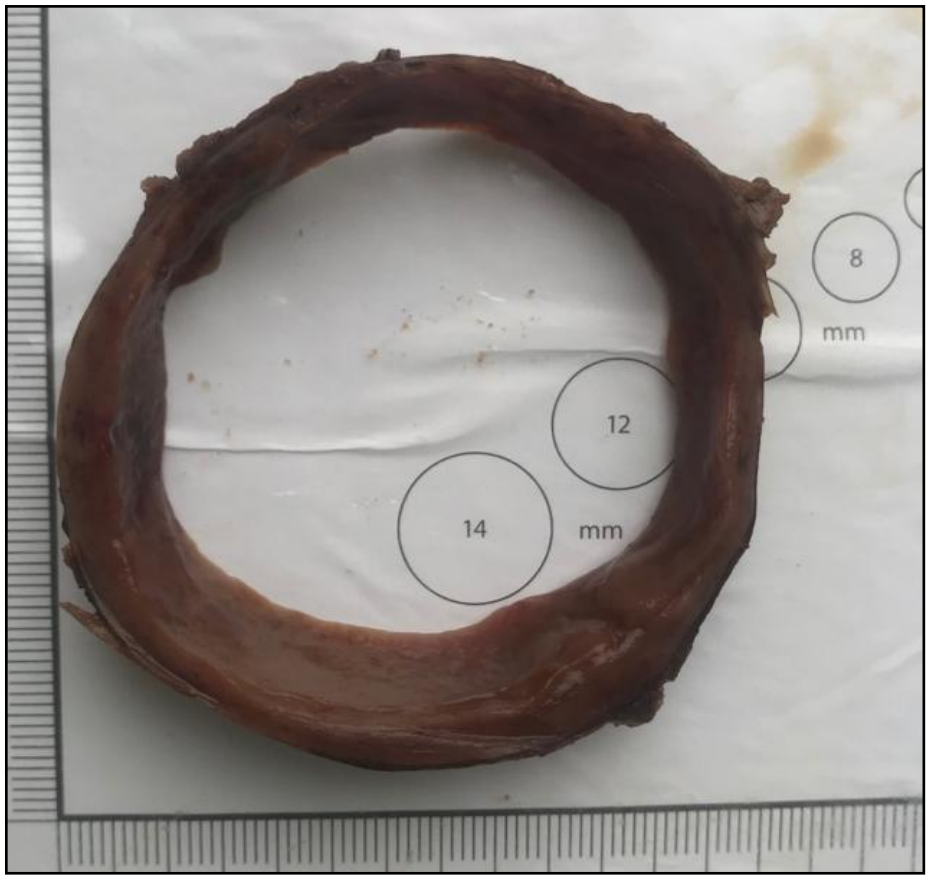

Рис. 68. Макропрепарат «простой» кисты ЩЖ. Операционный материал, вид на разрезе.

При гистологическом исследовании стенка кистозной полости сохранилась только на малом участке и была представлена тонкой фиброзной тканью. Ткань

доли была «отдавлена», микро-нормофолликулярного строения с признаками оксифильноклеточной гиперплазии (рис. 69).

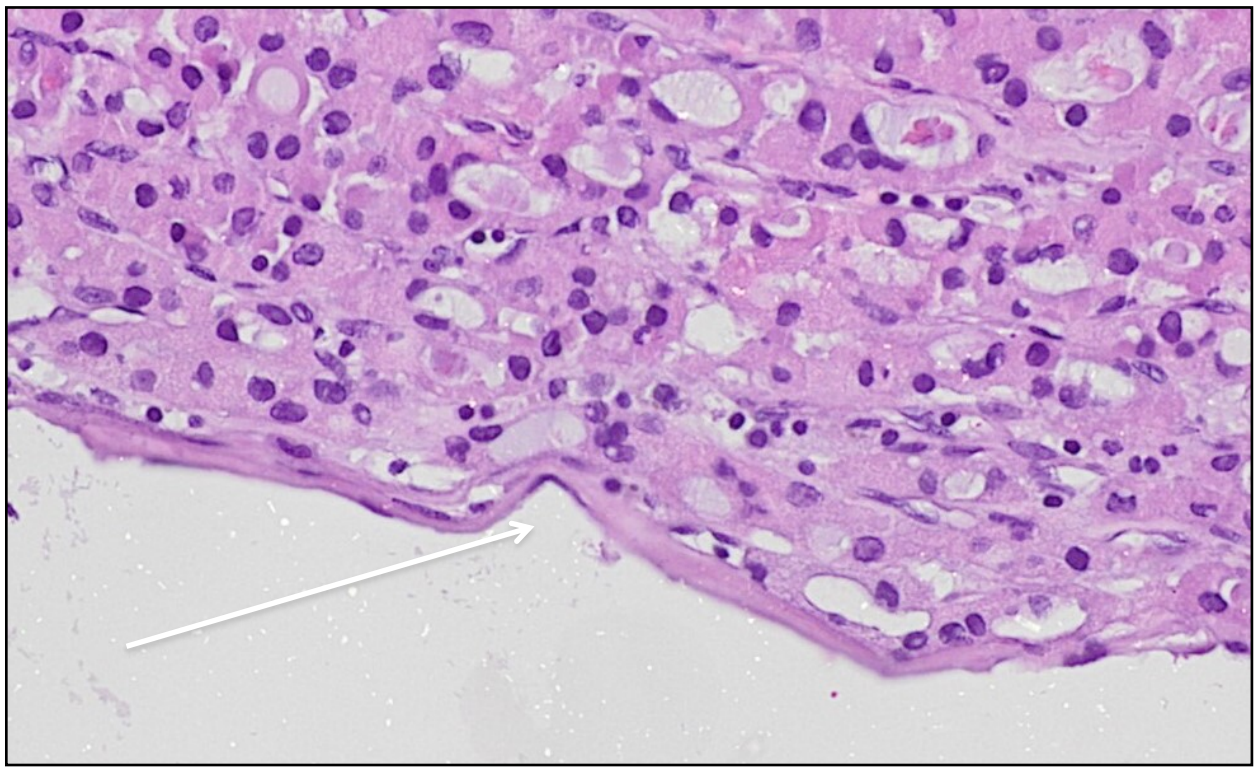

Рис.69. Гистологический препарат. Микроскопическое строение «простой» кисты ЩЖ. Определяется участок сохранной капсулы, представленной тонкой фиброзной тканью (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином, ув.100.

Выявлено 8 пациентов с гематомой ЩЖ, из данных анамнеза в 75% наблюдений уставлена причина ее возникновения (таб.7).

Таблица 7

Причины возникновения гематомы в ЩЖ

Причина	Число больных
Попытка повешенья	3
Удар ребром ладони	1
Удар дубинкой по шее	1
Укол шипом растения	1
Не установлена	2

Основной жалобой пациентов являлось появление внезапного чувства «кома» при глотании и достаточно выраженного постоянного болевого синдрома в зоне гематомы. Необходимо отметить, что длительность заболеваний у всей группы больных не превышала 48-72 часа. При пальпации шеи отчетливых признаков наличия образований значительного размера в ЩЖ не отмечено. Пальпировали лишь небольшое увеличение доли. Однако у одного пациента после удара резиновой дубинкой был виден продолговатый красно-фиолетовый след на шее. Гормональное обследование у этой группы больных не проводили.

Первичным диагностическим исследованием у всех 8 пациентов было УЗИ. Во всех случаях выявляли овальное образование. Внутренняя структура была гипо- или анэхогенной, несколько напоминающей структуры мышцы. В отличие от кистозной формы ПР, гематома не имела капсулы. Кистозное образование во всех наблюдениях располагалось в центре доли ЩЖ. Содержимое жидкостной полости было однородным. Поперечник образования колебался от 15 до 25 мм. Использование энергетических режимов УЗИ не выявляло кровотока в полости гематомы (рис. 70).

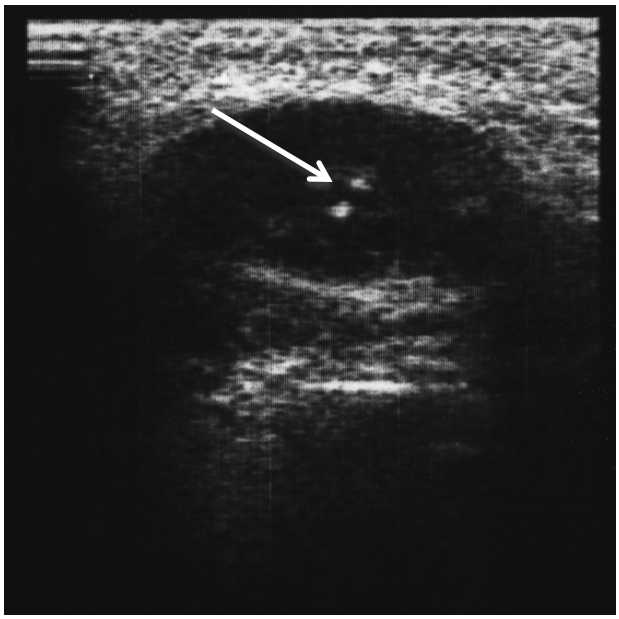

Рис. 70. Ультрасонограмма гематомы правой доли ЩЖ на этапе пункции. Стрелкой указан кончик иглы.

Как показал анализ результатов инструментальных исследований, ведущую роль в диагностике гематомы отводится АПТИ.

АПТИ проводили по центру образования. Во всех случаях получали гемолизированную кровь объемом от 2 до 10 мл, которую отправляли для цитологического исследования. Последующее наблюдение за всеми пациентами позволило выявить следующую особенность. Во всех случаях проведения одной пункции было достаточно для практически полного аспирационного удаления гематомы. Повторный ультразвуковой осмотр проводили через 3-5 дней после первой пункции. Во всех случаях визуализировали остаточную полость не более 2-3 мм поперечнике, которая не требовала дополнительного лечения.

В мазках материала, полученного при пункции, находили элементы разрушенной крови, как правило, лизированные эритроциты, иногда небольшое число сохранившихся эритроцитов (рис. 71).

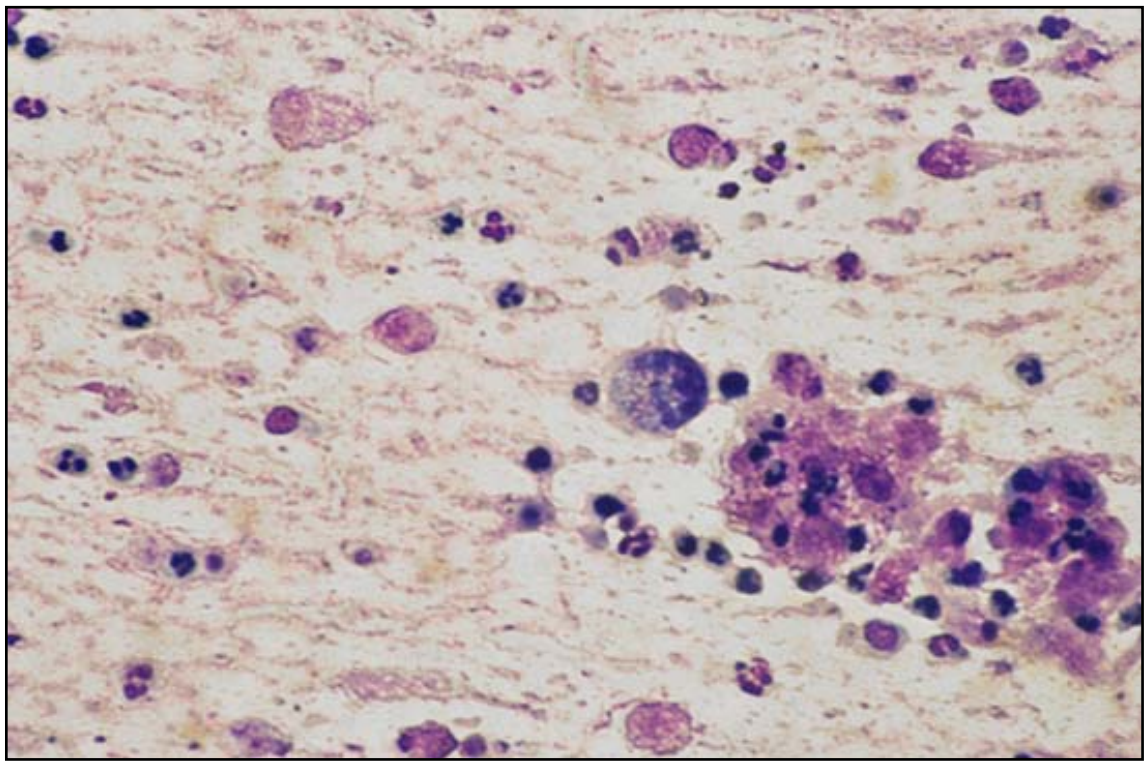

Рис. 71. Цитологический препарат (мазок). Лизированные и единичные сохранившиеся эритроциты. Азур-эозин, ув.. 10.

Хирургическое лечение этих больных не проводили, поэтому представить результаты патоморфологических особенностей не представлялось возможным.

В третью группу включили 6 пациентов с одиночным абсцессом ЩЖ. Важно констатировать, что абсцесс является крайне редким заболеванием ЩЖ. Проведя анализ возможных причин возникновения абсцесса у больных лишь в одном случае, можно предположить, что причиной абсцесса ЩЖ могла стать проведенная ранее экстракция 3 зубов по поводу гнойного процесса. Длительность заболевания от момента возникновения болей до обращения к врачу (трое из шести пациентов для первичного осмотра обратились к врачу-отоларингологу) составила 48 часов. Во всех случаях отмечали достаточно яркую, быстро развивающуюся клиническую картину течения заболевания, характеризующуюся выраженным болевым синдромом на стороне образования и высокой температурой. Визуально отмечали наличие красно-бордового пятна в зоне абсцесса на шее со значительным отеком тканей вблизи образования. Отмечали резкую локальную болезненность в этой зоне при пальпации.

При лабораторном исследовании, которое было проведено больным на амбулаторном этапе обследования, отмечали сдвиг лейкоцитарной формулы влево с повышением лейкоцитов до 20х10^9 (норма 4-9х10^9). Гормональное исследование функции ЩЖ у этих больных не проводили.

Основным инструментальным методом явилось УЗИ. Визуализировали овальное (как и при гематоме) гипоэхогенное образование 20-30 мм в поперечнике. В жидкостном компоненте образования обнаруживали множественные мелкие взведенные, изменяющие свое положении при повороте головы или проглатывании, гиперэхогенные включения – нити фибрина. Выявляли толстую капсулу с неровными, как бы несколько размытыми и узурированными наружными и внутренними контурами. Структура капсулы всегда была гиперэхогенной или гетерогенной. Толщина капсулы от 2 до 6 мм. (рис. 72).

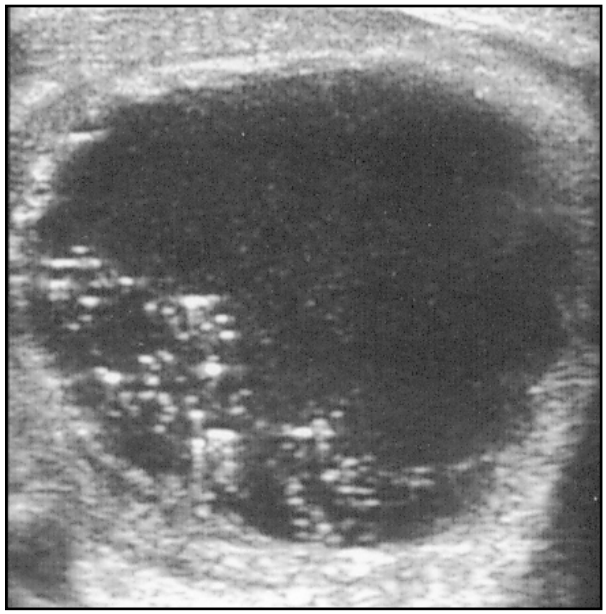

Рис. 72. Ультрасонограмма крупного абсцесса правой доли ЩЖ.

Данные ультразвуковые признаки, включая характер жидкостного компонента, вид капсулы позволяют достаточно просто отличить данное образование от кистозной формы ПР. Необходимо отметить, что ряд жалоб и ультразвуковых признаков могут наблюдаться при быстро растущем

недифференцированном раке ЩЖ, однако в таких опухолях превалирует наличие разнообразных структур без присутствия одиночного жидкостного компонента. При проведении энергетических режимов в некоторых отделах наружной части капсулы абсцесса выявили усиленный дополнительный кровоток.

Всем больным проведена пункция ЩЖ, которая, как и при гематоме являлась составной частью лечения. Особенностью пункции являлось то, что при получении в шприце гноевидного отделяемого серовато-зеленого цвета или зеленого с кровянистыми прожилками дальнейшую аспирацию прекращали. Во всех 6 случаях проводили срочное цитологическое исследование полученного пунктата.

В мазках из полученного при пункции материала обнаруживали элементы гнойного воспаления и фолликулярный эпителий в виде скоплений и разрозненных клеток. В фолликулярных клетках, как правило, отмечали выраженные дистрофические (нечеткость границ цитоплазмы и ядра, вакуоли) или реактивные (увеличение ядра) изменения (рис. 73).

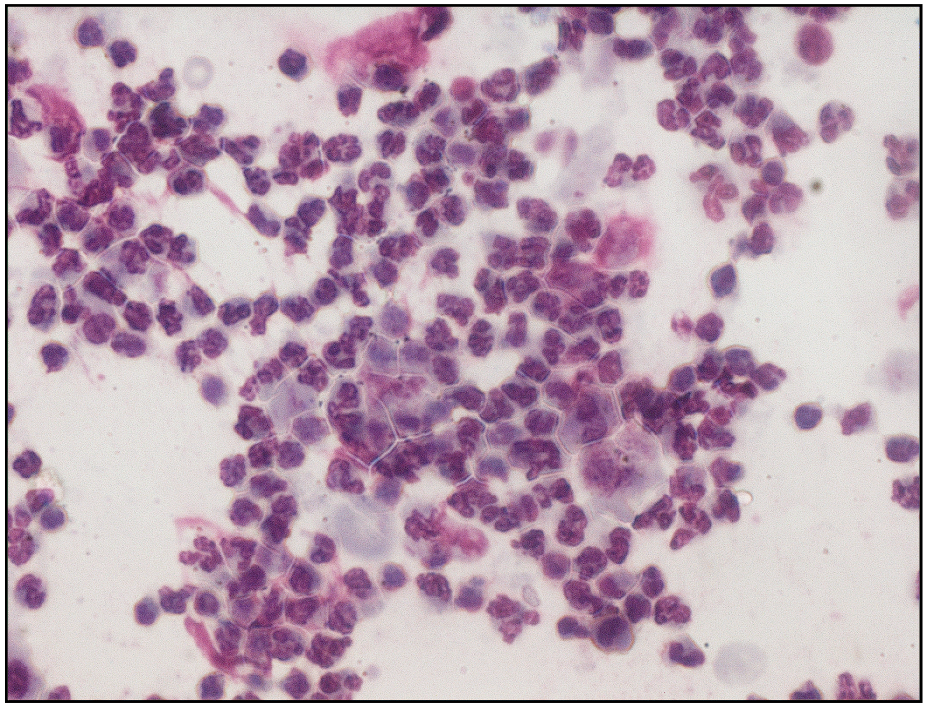

Рис. 73. Цитологический препарат (мазок). Абсцесс щитовидной железы. Большое число нейтрофилов, несколько размытых клеток фолликулярного эпителия. Азур-эозин, ув. 20х.

Получение данных, подтверждающих наличие у пациента абсцесса ЩЖ, являлись показанием для проведения экстренного дренирования абсцесса. С помощью тонкого катетера с иглой (диаметр катетера 1-1,5 мм) под контролем УЗИ повторно пунктировали полость абсцесса. Кончик дренажа пытались установить на противоположной месту пункции стороне абсцесса. Проводили полную аспирацию полости абсцесса с последующим введением в его полость от одного до 3 мл антисептика. Установленный в полость абсцесса катетер фиксировался на коже пациента. Ультразвуковой контроль за расположением катетера и размерами полости абсцесса проводили ежедневно. Дополнительно назначали больным антибиотики широкого спектра действия. В 5 из 6 случаев отделяемого по катетеру из полости абсцесса не было. Дренаж из полости абсцесса удаляли на 3-5 день. Полное выздоровление доказывает правильность проведения малоинвазивных операций при одиночных абсцессах ЩЖ. Лишь у одного больного ввиду неэффективности дренирования была проведена открытая операция - рассечения передней стенки абсцесса с эвакуацией содержимого и проведением наружного дренирования полости.

Отсутствие препаратов для морфологического исследования не позволяет представить характеристику абсцесса ЩЖ.

Таким образом, во вторую группу доброкачественных кистозных образований ЩЖ включены крайне редко встречающиеся неоплазии: «простая» киста, гематома, абсцесс.

Наиболее сложными для проведения дифференциальной диагностики с кистозной формой ПР представляют собой пациенты с «простой» кистой ЩЖ. Как и для кистозной формы ПР, при осмотре пациента с кистой характерно наличие на шее пальпаторно определяемого, подвижного, округлого образования. Как и при кистозной форме ПР, синдром компрессии в большинстве клинических наблюдений отсутствует. При том и другом заболеваниях отсутствуют нарушения профиля тиреоидных гормонов. При проведении сцинтиграфии отмечена схожая клиническая картина при «простой» кисте и кистозной форме ПР: выявляли наличие «холодного» узла на стороне поражения. Ключевым звеном при

инструментальной диагностике являлось УЗИ. Основным отличием «простой» кисты от кистозной формы ПР ЩЖ является отсутствие какие-либо дополнительных тканевых включения по внутренней поверхности образования. При этом при обоих заболеваниях отмечено наличие четкой толстой гиперэхогенной капсулы. Именно неправильная оценка ультразвуковых отличий этих двух заболеваний приводит иногда к ошибке и проведению у больных с кистозной формой ПР неадекватного лечения – попыток облитерации злокачественной опухоли. Адекватно проведенная пункция ЩЖ позволяет провести дифференциальную диагностику между «простой» кистой и кистозной формой ПР ЩЖ.

При гистологическом исследовании для «простой» кисты характерна тонкая фиброзная капсула, которая как бы «отдавливает» окружающую ткань, создавая эффект ее гиперплазии. Тогда как при кистозной форме ПР капсул толстая и в большинстве наблюдений окружена лимфоцитарным инфильтратом без признаков влияния на остаточную ткань доли.

Для гематомы ЩЖ обязательным является наличие в анамнезе того или иного силового воздействия на шею в зоне ЩЖ (удар, сдавление). Быстрое нарастание клинических симптомов предопределяет обращение к врачу в короткие сроки, что не характерно для кистозной формы ПР. Оценить возможности сцинтиграфии у данной группы больных не представилось возможным. При УЗИ для гематомы, в отличие от кистозной формы ПР, характерно практически отсутствие капсулы, овальная форма образования. При пунктировании гематомы всегда получали жидкую кровь, тогда как при кистозной форме ПР - прозрачную желтоватую жидкость. Одиночная пункция и аспирация гематомы, как правило, приводила к выздоровлению пациента. При кистозной форме ПР повторный ультразвуковой осмотр пациента всегда выявлял рецидив накопления кистозного компонента опухоли.

Для абсцесса ЩЖ, в отличие от кистозной формы ПР, характерно развитие быстро нарастающей яркой клинической симптоматики: повышение температуры, быстрое нарастание болевого синдрома, лабораторное подтверждение сдвига

лейкоцитарной формулы. Визуализировали выраженные кожные изменения в зоне абсцесса. При УЗИ отмечали наличие овального гипоэхогенного образования, как и при гематоме или простой кисте. Однако в жидкостном компоненте отмечали множественные гиперэхогенные включения, являющиеся волокнами фибрина. Имелись отличия и в структуре капсулы при этих заболеваниях. Для кистозной формы ПР характерно наличие гиперэхогенной четкой капсулы в поперечнике 2-3 мм с ровной наружной и внутренней поверхностью. При абсцессе визуализировалась толстая неоднородная гиперэхогенная капсула в поперечнике до 6 мм с размытыми внутренними и наружными контурами. Проведение пункции при абсцессе ЩЖ являлось основным этапом диагностики и последующего лечения данного заболевания. Применение адекватного дренирования, в большинстве наблюдений, позволяло предотвратить операции и излечить больного.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Основная группа включала 29 (10%) больных с кистозной формой ПР. В дополнительную группу, сходную с кистозной формой ПР ЩЖ по ряду клинических, диагностических и морфологических признаков, включили 50 (25%) пациентов с одноузловым коллоидным кистозным зобом, 17 пациентов с «простой» кистой ЩЖ, 8 - с гематомой и 6 - с одиночным абсцессом.

Клинико-лабораторные исследования. Проведя анализ выявленных клинических проявлений кистозной формы ПР ЩЖ, нами было установлено, что во всех случаях образование появлялось в течение 6 месяцев и имело очень медленный рост (не более 3 мм в год). При этом только у 7% пациентов были жалобы на ощущение кома при глотании, во всех остальных случаях симптоматика заболевания отсутствовала. По мере увеличения образования 98% пациентов стали пальпаторно отмечать на шее подвижное округлое образование, что становилось причиной обращения к эндокринологу. При исследовании тиреотропного гормона (0,27-4,2 мкМе/мл), трийодтиронина (2,38-4.37 пг/мл), тироксина (0,80-2,10 нг/дл) все показатели были в рамках референсных значений. Такая «стертость» клинической картины привела у 2 пациентов к проведению облитерации. Остальные обратились за квалифицированной помощью в среднем через 3 года.

Все 50 пациентов с одноузловым кистозным коллоидным зобом испытывали синдром компрессии. Основными жалобами при этом были: 78% - чувство «кома» при глотании, 40% - неприятные ощущения при ношении облегающей шею одежды, 38% - першение в горле и затруднение дыхания, 22% - снижение тембра голоса и нарушение дыхания во время сна. Пальпаторно у 68% пациентов определили овальное образование, умеренно подвижное с увеличением другой доли ЩЖ. Нами установлено, что у всех пациентов были явления дистиреоза. У 92 % больных был выявлен тиреотоксикоз с повышением тиреоитропного гормона до 7-9 мкМе/мл, у 8% - гипертиреоиз с понижением тиреотропного гормона до 0,001-0,1 мкМе/мл.

Пациенты с «простой» кистой ЩЖ в 47% случаях предъявляли жалобы на чувство кома в горле. При этом в 88% наблюдениях причиной обращения к врачу стало самостоятельное обнаружение на шее образования. При пальпации в одной из долей определяли округлое подвижное образование. При обследовании в 66% случаев тиреотропнный гормон, трийодтиронин, тироксин находились в пределах нормы.

Клинические проявления гематомы ЩЖ развивались в течение 48-72 часов и основной жалобой у всех 8 пациентов было наличие постоянного болевого синдрома. При сборе анамнеза в 75% у них была установлена причина травмы. Одиночный абсцесс ЩЖ у 6 пациентов сопровождался резкой болезненностью в зоне образования и повышением температуры. Только в одном случае удалось предположить причину заболевания (осложненное лечение зубов). Исследование гормонов в этих двух группах не проводили в связи с остротой и обращением в отделение скорой помощи.

В настоящее время в доступной нам литературе не найдено источников, посвящённых клиническим проявлениям кистозной формы ПР ЩЖ. Описанная клиническая картина одноузлового кистозного коллоидного зоба совпадает с данными многих авторов (10,39,27). При этом они не описывают такие жалобы, как неприятные ощущения при ношении облегающей шею одежды (40%) и снижение тембра голоса с нарушением дыхания во время сна (22%). Проявления гематомы в литературе описаны достаточно широко. Авторы отмечают усиление болевых ощущений при повороте головы в противоположную сторону от образования, чего не отмечалось в анализированных нами клинических случаях (101, 149). Особое внимание при диагностике абсцесса отведено покраснению в зоне образования вплоть до синюшного оттенка, что не было столь выражено в исследуемой группе (64,140). Следует отметить, что имеющиеся публикации по рассматриваемым заболеваниям ЩЖ носят описательный характер и не содержат сопоставления их клинических проявлений.

Такими образом, нами на основании сравнения различных проявлений

одиночных кистозных образований ЩЖ выявлено что по киническому течению с кистозной формой ПР наиболее сходна «простая» киста за счет отсутствия ярких симптомов и изменений уровня гормонов.

Дооперационная диагностика. Анализ возможностей и информативности диагностического комплекса, который может быть использован при верификации кистозных одиночных образований ЩЖ, осуществлялся по результатам таких исследований как сцинтиграфия, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография.

Применение сцинтиграфии у 7% больных с кистозной формой ПР ЩЖ показало «холодный» узел в зоне образования. Такую картину наблюдали у 29% пациентов с «простой» кистой. При одноузловом кистозном коллоидном зобе в 44% выявили «теплый» узел в зоне поражения с размытыми контурами. Компьютерную томографию провели только одному пациенту с кистозной формой ПР при наличии образования более 3 см. Нами отмечено, что данное исследование показало лишь наличие кистозного образования больших размеров без признаков неблагополучия. При этом в 36% данный метод использовался для уточнения взаиморасположения одноузлового кистозного коллоидного зоба с прилежащими анатомическими структурами, что крайне важно для выбора метода проведения операции.

Проведенный нами анализ результатов УЗИ позволил уточнить ультразвуковые признаки неблагополучия узла, которые встречаются при кистозной форме ПР. К ним относится: выявление образования, содержащего кистозный и единичный солидный компонент, располагающийся рядом или в зоне трахеи, тканевой компонент, не имеющий четкой наружной капсулы, достаточно неровный, зачастую в нем визуализируются по наружному контуру микрокальцинаты. При использовании энергетических режимов в солидном компоненте кистозной формы ПР выявляются патологически извитые «обрубленные» сосуды (57%). Кистозная часть узла имеет четкую однородную широкую гиперэхогенную капсулу и гипоэхогенное без дополнительных

включений содержимое (табл.8).

Таблица 8

Ультразвуковые критерии кистозной формы ПР и одноузлового коллоидного кистозного зоба ЩЖ *

	Визуализация одиночного кистозного образования	Поражение только одной доли или перешейка	Толщина капсулы узла ≥2мм	Жидкостной компонент расположен по центру	Однородный жидкостной компонент	Тканевой компонент только на одной из стенок кистозной полости
ОККЗ	50 (100%)	0	0	50 (100%)	2 (4%)	0
Кистозная форма ПР	29 (100%)	29 (100%)	29 (100%)	0	28 (96,5%)	29 (100%)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

*Случаи визуализации при ультразвуковом исследовании одиночного тканевого образования на стенке кистозной полости, толщина которой ≥2мм, при наличии однородного жидкостного содержимого по совокупности можно считать критериями неблагополучия узла, что часто наблюдается при кистозной форме ПР ЩЖ (точный критерий Фишера)

Нами отмечены трудности проведения пункции при кистозной форме ПР, заключающиеся в невозможности в 60% случаев прицельного забора материала из тканевого компонента. В связи с этим были разработаны и применены различные типы пункции в зависимости от вариантов взаимоотношений кистозного и солидного компонента опухоли (двухэтапная при значительном преобладании жидкостного компонента и одноэтапная при преобладании тканевого). При цитологическом исследовании полученного материала из кистозный полости в 15% наболюдений удавалось обнаружить небольшие группы клеток с ядерными изменениями, характерными для ПР, и псаммомные тельца. При пункции тканевого компонента материал был более многоклеточным, с наличием клеток ПР и иных признаков, характерных для этого поражения, что позволяло установить точный диагноз в 65% случаев.

Наиболее сходен при УЗИ с кистозной формой ПР одноузловой кистозный коллоидный зоб. Однако нами был установлен ряд его отличий, таких как: наличие более тонкой капсулы (35%), преимущественно овальная форма узла, приобретающая «псевдобугристость» в 21% случаев. Основным ультразвуковым отличием можно считать распределение тканевого компонента по всем стенкам узла, а жидкостного преимущественно по центру. Пункционная биопсия была проведена во всех наблюдениях. В 80% случаев в цитологических мазках обнаруживали мелкие, расположенные в однослойных пластах, фолликулярные клетки. Сосочковая гиперплазия выявлялась в 10% случаев, при этом достоверных признаков атипии обнаружено не было, и повторная пункция не проводилась.

При кисте ЩЖ визуализировали одиночное округлое жидкостное образование с толстой гиперэхогенной однородной капсулой. Радикальным отличием от кистозной формы ПР являлось отсутствие дополнительных образований на внутренней стенке. При пункционной биопсии, которая была этапом лечения, в мазках обнаруживали зрелые клетки плоского эпителия и слабовыраженные остатки фолликулярного эпителия.

Гематома ЩЖ отличалась наличием тонкой несформированной капсулы, отсутствием дополнительных образований на внутренней стенке. Жидкостное содержимое гематомы было более гипоэхогенным и незначительно неоднородным. По результатам пункции в мазках определяли лизированные и единичные эритроциты. При абсцессе ЩЖ во всех случаях визуализировали более толстую, крайне неоднородную, как бы «разволокненную» гиперэхогенную по структуре капсулу, на внутренней поверхности которой выявляли множественные, достаточно тонкие псевдоразрастания. В жидкостном компоненте абсцесса идентифицировали множественные гиперэхогенные включения. Отмечали наличие усиленного кровотока по всей периферии образования. Сложность в проведении пункции заключалась в выраженном

болевом синдроме. Цитологическая диагностика выявляла большое число нейтрофилов.

При анализе литературы основные публикации по возможностям сцинтиграфии описаны при одноузловом кистозном коллоидном зобе в случае частично загрудинного расположения (10,39,41). Применение данного метода при онкологических заболеваниях ЩЖ освещаются только при распространённом раке и его рецидиве (42). Так же, как и в нашем исследовании, по данным публикаций, КТ используется при образованиях большого размера, при этом указаний на особенности интерпретации кистозной формы ПР в литературе не содержится (35,36,134).

Публикации, посвящённые различным ультразвуковым признакам кистозной формы ПР, многочисленны (50,57,143). Однако большинство исследований рассматривают один или два наиболее характерных признака, не пытаясь объединить их в одну группу (88,91). В литературе, рассматривающей пункционную биопсию, констатируется лишь необходимость проведения пункции и ее результативность (28,52,119). Выявлена только одна публикация, в которой рассматривается возможность проведения различных типов пункции в зависимости от взаимоотношений между жидкостной и солидной частью узла (102). Низкая информативность пункционного материала из кистозной полости подтверждена и в литературе (44,78).

Таким образом, в отличие от имеющихся научных работ в нашем исследовании акцент был сделан на следующих моментах. При кистозной форме ПР основным методом исследования необходимо считать УЗИ с проведением пункционной биопсии. Характерными ультразвуковыми признаками данного заболевания являются одиночное кистозное образование в четкой однородной широкой гиперэхогенной капсуле с единичным солидным компонентом без четкой наружной капсулы, с узурацией краев, располагающееся рядом или в зоне трахеи. Для данной патологии необходимо учитывать соотношение двух компонентов при проведении пункционной биопсии.

Визуализации при УЗИ широкой капсулы с пристеночным компонентом и возможное определение в цитологических мазках папиллярной гиперплазии, позволило нам определить кистозный коллоидный зоб как нозологию, нуждающуюся в дифференциальную диагностике с кистозной формой ПР.

Лечение. В исследуемой нами группе пациентам с кистозной формой ПР всем было проведено хирургическое лечение: у 8 пациентов была выполнена гемитиреоидэктомия, у 21 – тиреоидэктомия, показаниями к которой были выявленные ультразвуковые признаки неблагополучия узла и данные пункционной биопсии, подтверждающие наличие ПР. Объем определяли исходя из стадии TNM, учитывая максимальный размер опухоли, включая кистозную часть. Таким образом, при максимальном размере до 2 см – Т1, что позволило проведение органосохраняющей операции, при большем размере – Т2-Т3, удаление всей ЩЖ. Особенность операции была отмечена у двух пациентов, которым ранее осуществляли неоднократные попытки облитерации псевдокистозной полости. При этих операциях отмечали наличие выраженных спаек в зоне образования с близлежащими анатомическими структурами (мышцами, внутренней яремной веной). В этих случаях была крайне затруднена визуализация и выделение возвратного гортанного нерва, который был впаян по задней поверхности опухоли. Выделение нерва проводили острым путем.

При одноузловой коллоидном кистозном зобе так же в 68% случаях была произведена гемитиреоидэктомия, в 28% - тиреоидэктомия, в 4% - субтотальная резекция доли ЩЖ. Показаниями служил синдром компрессии. Особенность проведения отмечали только у пациентов с частично загрудинным расположением узла, что требовало увеличения разреза.

В 94% клинических случаев иных одиночных кистозных образований ЩЖ проведение пункции было этапом малоинвазивного метода лечения: при кисте – введения облитерирующего раствора; при гематоме – полной аспирации с постановкой дренажа; при абсцессе – постановки дренажа с промыванием и аспирацией. В одном случае у пациента с «простой» кистой было выполнено

хирургическое лечение в объеме гемитиреоидэктомии по причине отказа от малоинвазивных методов лечения.

При анализе литературы кистозная форма ПР отсутствует как отдельный вариант. В связи с этим зачастую показанием к операции служит появившийся синдром компрессии, вызванный ростом большого жидкостного образования (33). При анализе литературы отмечается много противоречивых мнений по-поводу выбора объема операции. Ряд ведущих специалистов в хирургии придерживаются принципа органосберегающих операций при размерах солидной опухоли до 2 см (T1NxMx) (4, 95,98). Но встречаются рекомендации, в которых не зависимо от степени TNM, всем пациентам рекомендуют выполнение тиреоидэктомии (33). При этом нет указаний как считать размер узла, если в нем присутствует кистозная полость.

Хирургическое лечение узлового зоба, по данным литературы, необходимо менее чем в 50% случаев и показанием, так же как и в наших наблюдениях, является наличие прогрессирующего синдрома компрессии (21,30). До сих пор не решен вопрос по объёму необходимого хирургического лечения. Некоторые придерживаются точки зрения, что органосохраняющие операции при данном заболевании не целесообразны и приводят к быстрому рецидиву (10). Другие же считают, что отсутствие выраженных функциональных нарушений расположенной вне узла ткани ЩЖ позволяет проводить гемитиреоидэктомию с последующим наблюдением за больным (130).

Таким образом, можно сделать заключение, что при любом размере узла кистозной формы ПР показано хирургическое лечение, при этом допускается проведение органосохраняющих операций при размере до 2 см. Необходим тщательный сбор анамнеза заболевания, чтобы исключить применение малоинвазивных вмешательств, которые могут повлиять на ход операции.

Патоморфологическое исследование

При патоморфологическом исследовании нами установлена особенность архитектоники кистозной формы ПР. При макроскопической оценке материала в 60% наблюдений мы отметили нарушение архитектоники железы с явным увеличением пораженной доли. На разрезе определяли одиночное кистозное образование, на одной из стенок которой определялся участок рыхлой сосочкового вида ткани, выпирающее в просвет. Содержимое, как правило, было жидким и только в 40% случаев нами отмечены «оторванные» фрагменты опухоли, находящиеся в полости. Во всех наблюдениях стенка была плотной и широкой, в 30% с участками хрящевой и костной плотности, которые были взяты для обязательного дальнейшего изучения. В ткани, окружающей узел, макроскопические изменения выявлены не были. При микроскопическом исследовании тканевой компонент был представлен сочетанием папиллярных и фолликулярных структур с ядерными признаками характерными для ПР. В 40% были обнаружены участки из сосочков с резко отечной стромой. Во всех случаях в ткани опухоли определяли множественные извитые сосуды без признаков инвазии. Стенка кистозной полости всегда была представлена грубой фиброзной тканью с участками утолщения, в 15% случаев с выстилкой однорядного опухолевого эпителия. В 80% наблюдений в ней отмечали наличие «замурованных» комплексов опухоли аналогичного строения, как и в тканевом компоненте, а в 27% также отмечены псаммомные тельца. В окружающей ткани, в непосредственной близости к капсуле узла, определялся выраженный лимфоцитарный инфильтрат, тогда как иные истинные или косвенные признаки опухолевого распространения отсутствовали, что говорит об ограниченности процесса. Окружающая опухоль ткань была микро-нормофолликулярного строения без образования узлов и признаков гиперплазии тиреоидной ткани. Во всех случаях были изучены прилежащие лимфатические узлы, в которых не было признаков опухолевого роста. Восемь больных были отнесены к стадии Т1, а 21 - к стадии Т2 и более.

При одноузловом кистозном коллоидном зобе макроскопически при тиреоидэктомии было выявлено увеличение не только доли с узлом, но и противоположной. На разрезе определяли узел в неровной фиброзной капсуле с наличием плотных участков в 47% наблюдений. При микроскопическом исследовании особое внимание в 43% случаях определялась выраженная папиллярная гиперплазия, расположенная на стенке кистозной полости. Во всех остальных случаях узел был представлен фолликулами различных размеров. Важным отличием было наличие признаков гиперплазии окружающей узел ткани ЩЖ. Капсула была представлена фиброзной неравномерной тканью без дополнительных клеточных элементов.

Среди наших наблюдений был один случай оперативного лечения «простой» кисты. При макроскопическом исследовании удаленная доля была овоидной формы, на разрезе определятся узел с жидким желтым содержимым в тонкой капсуле с гладкими стенками. При микроскопическом исследовании стенка была представлена тонкой фиброзной тканью без дополнительных включений, которая «отдавливала» окружающую ткань, в которой отмечались участки оксифильноклеточной гиперплазии.

При анализе литературы термин «кистозная форма папиллярного рака» встречается крайне редко (109). Авторы рассматривают образование кистозной полости всего лишь как признак дальнейшего прогрессирования ПР (6). При этом только упоминается, что в процессе увеличения размеров опухоли возможность образования кистозной полости повышается (130), при этом нами такой корреляции отмечено не было. Наличие в стенке кистозной полости опухолевых комплексов не зависело от размера всего образования.

Авторы отмечают, что тканевой компонент имеет строение, аналогичное классическому ПР (55), другие считают, что наличие кистозной полости чаще наблюдается при фолликулярном варианте (92,117). Мы же показали смешанное строение опухоли. Особое место в гистологической диагностике кистозной формы ПР отводится строению кистозной полости (43,117). Однако авторы не

рассматривают наличие опухолевых комплексов в стенке кисты, тогда как, по нашему мнению, это крайне важно для правильного распределения по стадиям pTNM.

Морфологическая характеристика одноузлового коллоидного кистозного зоба при нашем исследовании совпала с описанной в литературе (43,130). Особенностью лишь можно считать, что нет авторов, делающих акцент на наличие папиллярной гиперплазии. Её относят к одному из признаков повышенной функциональной активности тиреоидного эпителия.

Таким образом, проведя морфологическое изучение кистозной формы ПР, можно утверждать, что сформированная кистозная полость с толстой фиброзной капсулой – часть ПР. По результатам проведения планового гистологического исследования было установлено, что у большинства пациентов с кистозной формой ПР ЩЖ раковые клетки представлены как в тканевой части опухоли, так и в стенке кистозной полости образования. Поэтому мы имеем основания считать, что кистообразование происходит в условиях роста злокачественной опухоли. Выявленные морфологические особенности кистозной формы ПР составляют основу при распределении этих больных по стадии pTNM.

При проведении иммуногистохимического исследовании были использованы антитела, рекомендованные Всероссийской Организацией Здравоохранения (105). По нашим результатам кистозная форма ПР ЩЖ экспрессирует СК-19, GAL-3, фокально тиреоглобулин, ядерно TTF-1 и PAX-8, слабо HBME-1. Согласно ведущим специалистам в области тиреоидной патологии данный иммунофенотип характерен для классического и фолликулярного вариантов ПР и является точным диагностическим маркером (117). Данный метод наиболее целесообразно использовать при дифференциальной диагностике с одноузловым кистозным коллоидным зобом, когда в сочетании с вторичными дегенеративными изменениями на стенке кистозного узла определяется выраженная папиллярная гиперплазия тиреоидного эпителия.

Клинико-морфологическое сопоставление при кистозной форме ПР ЩЖ

свидетельствуют о трудностях диагностики данного заболевания, что требует комплексного подхода к этой проблеме. На начальном этапе необходимо тщательное клиническое обследование, включая пальпаторные данные, дополняемое инструментальными методами, в том числе УЗИ, сцинтиграфия, компьютерная томография, а также проведение аспирационной пункции тонкой иглой с цитологической оценкой материала. На преаналитическом этапе исследования для обеспечения структурной сохранности операционного материала рекомендуется использование оригинального прибора-контейнера (патент на изобретение №2686848) с последующим тщательным макроскопическим исследованием тканей ЩЖ с акцентом на кистозный компонент, требующий субтотального исследования. При патоморфологическом анализе необходимо проводить сравнительный анализ опухоли как в солидном, так и кистозном компонентах. Использованная панель антител доказывает принадлежность данной формы рака к часто встречающимся (классическому и фолликулярному) вариантам ПР, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с выраженной папиллярной гиперплазией тиреоидного эпителия в одноузловом кистозном коллоидном зобе.

Выводы

1. Морфологическими особенностями кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы следует считать сочетание фолликулярного и классического вариантов в тканевом компоненте опухоли, присутствие очагов аналогичного строения в широкой фиброзной стенке кистозной полости, множественные извитые сосуды, наличие лимфоцитарного инфильтрата по периферии узла; цитологическое исследование тканевого компонента в кистозном узле на дооперационном этапе позволяет в 65% наблюдений верифицировать кистозную форму папиллярного рака.

2. Иммунофенотип кистозной формы папиллярного рака аналогичен классическому и фолликулярному вариантам, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике выраженной папиллярной гиперплазии в одноузловом кистозном коллоидном зобе.

3. Наличие опухолевых комплексов как в тканевом, так и в кистозном компонентах определяет необходимость учета максимального размера образования при распределении по стадиям pTNM.

4. С учетом выявленных особенностей морфологической структуры кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы при размере узла до 2 см возможно проведение гемитиреоидэктомии, при узлах большего размера операцией выбора следует считать тиреоидэктомию.

5. Наличие одиночного гиперэхогенного пристеночного тканевого компонента с патологическим кровотоком в солитарном гипоэхогенном кистозном образовании щитовидной железы является достоверным ультразвуковым признаком кистозной формы папиллярного рака ($p<0,001$); выбор методики проведения пункционной биопсии определяется соотношением объема тканевого и кистозного компонентов опухоли.

6. Аспирационная пункция тонкой иглой при подозрении на наличие кистозной формы папиллярного рака должна осуществляться непосредственно в тканевом компоненте; при преобладании кистозного компонента требует двухэтапного проведения: в первую пункцию необходимо максимально эвакуировать жидкость и только затем провести прицельную пункцию.

Практические рекомендации

1. Морфологическое изучение структуры кистозной формы ПР ЩЖ определяет необходимость субтотального забора опухоли с целью установления корреляции структуры рака в солидном и кистозном компоненте, выявления замурованных в фиброзной части опухоли комплексов рака.

2. При максимальном размере узла кистозного варианта ПР до 20 мм выставляется стадия pT1, при поперечнике -21-30 мм, стадия pT2, при 31 - 42 мм - стадия pT3.

3. При осмотре и пальпации шеи пациента с одиночным узловым образованием в ЩЖ следует учитывать ряд параметров: размеры и место расположения, особенности его капсулы, подвижность на шее, наличие увеличенных лимфатических узлов.

4. Выявляемые ультразвуковые признаки неблагополучия одиночного кистозного узла в ЩЖ (наличие одиночного солидного образования на стенке кистозной полости, неровный контур, присутствие микрокальцинатов, гипоэхогенная структура, толстая гиперэхогенная кистозная капсула, однородное гипоэхогенное содержимое кистозной полости) предопределяют необходимость проведения АПТИ и цитологического исследования для установления кистозной формы ПР.

5. С учетом сложной архитектоники и зачастую небольших (до 10 мм в поперечнике) размеров тканевого компонента при кистозной форме ПР ЩЖ пунктирование желательно проводить двумя врачами – специалистом по ультразвуковой диагностике (наводящим датчик) и врачом-хирургом (осуществляющим пункцию), используя для пункции иглы с наружным диаметром 0,8 мм и длиною 100 мм с мандреном.

6. Во время проведения операции по поводу кистозной формы ПР ЩЖ больному, у которого ранее предпринимались попытки облитерации опухоли, необходимо помнить о спаечном процессе в зоне возвратного гортанного нерва и при необходимости его выделение следует осуществлять острым путем.

Список сокращений

АПТИ – аспирационная пункция тонкой иглой

ГБУЗ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

КТ – компьютерная томография

МО – Московская область

МОНИКИ – Московский областной научно-исследовательский институт

ОККЗ – одноузловой коллоидный кистозный зоб

ПР – папиллярный рак

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗД – ультразвуковая диагностика

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩЖ – щитовидная железа

TNM – tumor-noduls-metastasis

Список литературы

1. Абдрашитова А. Т. [и др.] Подходы к ранней диагностике рака щитовидной железы. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – №. 3. – С. 139-148.
2. Аладин А.С. [и др.] Эхинококкоз с поражением мягких тканей шеи. Клиническое наблюдение // Опухоли головы и шеи. – 2013. – №1. – С.49.
3. Белобородов В.А. [и др.] Морфологическая верификация рака щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С.60 - 72.
4. Бельцевич Д.Г. [и др.] Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т.11. – №1.
5. Боберь Е.Е. [и др.] Современные возможности диагностики рака щитовидной железы (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 5 (59).
6. Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы - М., Медицина, 1981. 176 с.
7. Бражникова Н.А. [и др.] Хирургическое лечение осложненного эхинококкоза щитовидной железы // Khirurgiia (Mosk). – 2010. – Т. 6. – С. 58.
8. Ванушко В.Э., Цуркан А.Ю. Лечение дифференцированного рака щитовидной железы: состояние проблемы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т.6. – №2.
9. Воскобойник Л. Г. Интраоперационная цитология как дополнительный метод выявления папиллярной карциномы щитовидной железы. // Международный эндокринологический журнал. – 2018. – Т. 14. – №. 1.
10. Гольбрайх В.А. [и др.] Узловой зоб: современные подходы к диагностике и лечению // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1 (33).

11. Григорян Т. Т., Эльгакаева М. А., Абдрашитова А. Т. Медико-социальные аспекты рака щитовидной железы. // Современные исследования в сфере естественных, технических и физико-математических наук. – 2018. – С. 350-354.
12. Губанова А.Б., Фрейнд Г.Г. Значение тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т.31. – №1.
13. Евтушенко А. В. [и др.] Современная тактика хирургического лечения рака щитовидной железы. // European science. – 2018. – №. 4 (36).
14. Желонкина Н.В. Ультразвуковая дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы различной морфологической структуры с кистозным компонентом: дис. … канд. мед. наук, специальности: 14.00.19 и 14.00.15 - Обнинск., 2007. -118с.
15. Захарова С.К. [и др.] Сцинтиграфия щитовидной железы в клинической практике // Врач. – 2005. – №7. – С.38-40.
16. Каприн А.Д, Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 236 с.
17. Катрич А. Н. [и др.] К вопросу о влиянии размеров ракового узла щитовидной железы на его ультразвуковую характеристику и необходимость проведения морфологической оценки. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – Т. 2. – С. 27.
18. Клинические рекомендации Министерство здравоохранения РФ 2017 год «Рак щитовидной железы», 2017. Ссылка активна на 23.08.2019. Доступно по: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_schitovidnoy_zhelezy_pr2018.pdf.
19. Майстренко Н.А. [и др.] Концепция диагностики и лечения хирургических заболеваний щитовидной железы // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. - №3. – С. 163–170.

20. Майстренко Н.А. [и др.] Обоснование минимально-инвазивных вмешательств на щитовидной железе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т.176. - №5. – С.21–28.
21. Макаров И. В. [и др.] Оптимальный подход к хирургическому лечению пациентов с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы. // Избранные вопросы клинической хирургии. – 2018. – С. 141-153.
22. Мизуров Н.А., Осипов В.Ф., Григорьев В.Н. Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике заболеваний щитовидной железы // Здравоохранение Чувашии. – 2011. – № 2. – С.28-31.
23. Митьков В.В., Брюховецкий Ю.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – 1996. - 496 с.
24. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петунина Н.А. Заболевания щитовидной железы // М.: МедФорум. – 2012. – С.45.
25. Пальцев М.А. [и др.] Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала, Руководство, М., 2011 г., 114 с.
26. Петров В.Г., Антонова Е.А., Нелаева А.А. Малоинвазивная хирургия кистозно-коллоидных узлов щитовидной железы // Эндокринная хирургия. – 2013. – № 4.
27. Потемкин В. В. Эндокринология: руководство для врачей // М.: МИА. – 2013, 776 с.
28. Пранаб Дей Аспирационная пункция тонкой иглой. Трактовка результатов и диагностические проблемы /; пер. с англ. под ред. Н. А. Шапиро. — М.: Практическая медицина, 2014. — 224 с.
29. Приказ Минздрава РФ №179н от 24.03.2016 «О Правилах проведения патологоанатомических исследований». Ссылка активна на 13.11.19 Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_196869/
30. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. – СПб, 2009, 647 с.

31. Саркисов Д.С. [и др.] Микроскопическая техника: Руководство, М.: Медицина, 1996, 544 с.
32. Сенча Е. А. [и др.] Применение количественного анализа ультра звукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике очаговых изменений щитовидной железы. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – Т. 2. – С. 12.
33. Слепцов И.В. Узлы щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечении. —М.: Изд-во «Элит», 2014. - 96 с.
34. Соловов В. А., Махонин А. А. Дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы. // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – №. 4 (34).
35. Тимофеева Л.А. Значение ультразвукового исследования, тонкоигольной аспирационной биопсии и двухиндикаторной сцинтиграфии в предоперационной диагностике рака щитовидной железы // Медицинский альманах. – 2012. – №5.
36. Тимофеева Л.А. Комплексное ультразвуковое исследование и магнитнорезонансная томография в диагностике очаговой патологии щитовидной железы // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93. – №3.
37. Тимофеева Л.А. Оценка эффективности метода двухиндикаторной сцинтиграфии в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93. – №3.
38. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н. Комплексная лучевая диагностика узловой патологии щитовидной железы // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2014. – С. 7.
39. Трошина Е.А. Зоб., М., 2012., - 334с.
40. Усовик О.А., Подвязников С.О., Шолохов В.Н. Возможности дооперационной диагностики непальпируемого рака щитовидной железы //Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 4.

41. Фадеев В.В. [и др.] Сцинтиграфия щитовидной железы в диагностике многоузлового эутиреоидного зоба и функциональной автономии щитовидной железы //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т.2. – №1.
42. Фомин Д.К., Тарарухина О.Б., Смирнова Н.К. Двухиндикаторная тиреосцинтиграфия в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2011. – Т. 3. – № 11.
43. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы, Руководство. – СПб: СТИС, 2002.-288с.
44. Шапиро Н.А, Камнева Т.Н. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Цветной атлас. Пособие для врачей. М.,: Репроцентр, 2003, 172с.
45. Abouhashem N. S., Talaat S. M. Diagnostic utility of CK19 and CD56 in the differentiation of thyroid papillary carcinoma from its mimics. // Pathology-Research and Practice. – 2017. – Т. 213. – №. 5. – P. 509-517.
46. Akbulut S., Demircan F., Sogutcu N. Hydatid cyst disease of the thyroid gland: report of two cases //International surgery. – 2015. – Т. 100. – №. 4. – P. 643-647.
47. Alexander E. K. [et al.] Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Т. 87. – №. 11. – P. 4924-4927.
48. Alexander E. K. et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules //Annals of internal medicine. – 2003. – Т. 138. – №. 4. – P. 315-318.
49. Azizi G. [et al.] Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: a prospective study //Thyroid. – 2013. – Т. 23. – №. 6. – P. 734-740.
50. Bakhshaee M. [et al.] Vascular pattern and spectral parameters of power Doppler ultrasound as predictors of malignancy risk in thyroid nodules //The Laryngoscope. – 2008. – Т. 118. – №. 12. – P. 2182-2186.

51. Baloch Z. W., LiVolsi V. A. Special types of thyroid carcinoma. // Histopathology. – 2018. – T. 72. – №. 1. – P. 40-52.
52. Baskin Sr H. J., Duick D. S., Levine R. A. [et al.] Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA. – Springer Science & Business Media, 2013.
53. Bellantone R., Lombardi C.P., Raffaelli M. [et al.] Managment of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy // Thyroid. – 2004. - N1. - P.43-47.
54. Bennedbæk F. N., Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – T. 88. – №. 12. – P. 5773-5777.
55. Boerner S. L., Asa S. L. Biopsy interpretation of the thyroid. – Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
56. Bomeli S. R., LeBeau S. O., Ferris R. L. Evaluation of a thyroid nodule //Otolaryngologic clinics of North America. – 2010. – T. 43. – №. 2. – P. 229-238.
57. Bonavita J. A. [et al.] Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? //American Journal of Roentgenology. – 2009. – T. 193. – №. 1. – P. 207-213.
58. Brito J. P. [et al.] The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – T. 99. – №. 4. – P. 1253-1263.
59. Carmeci C [et al.] Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses //Thyroid. – 1998. – T. 8. – №. 4. – P. 283-289.
60. Castro-Gomez L. [et al.] Cytologic criteria of cystic papillary carcinoma of the thyroid // Acta cytologica – 2003. – T.47. – №4. – P.590-594.
61. Cawich S.O., Hassranah D., Naraynsingh V. Idiopathic thyroid abscess // International journal of surgery case reports. – 2014. – T.5. – №8. – P.484-486.

62. Chan B.K., Desser T.S., McDougall I.R. [et al.] Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma // J Ultrasound Med – 2003. – P.1083-1090.
63. Chen A. Y. et al. American Thyroid Association statement on optimal surgical management of goiter //Thyroid. – 2014. – T. 24. – №. 2. – P. 181-189.
64. Chenguir M. [et al.] Abcès thyroïdien révélant un basedow: à propos d'un cas et revue de la littérature // The Pan African Medical Journal. – 2016. – T. 24.
65. Choi K. U. [et al.] Recommendations for the management of cystic thyroid nodules //ANZ journal of surgery. – 2005. – T. 75. – №. 7. – P. 537-541.
66. Choi Y. S. [et al.] Clinical and ultrasonographic findings affecting nondiagnostic results upon the second fine needle aspiration for thyroid nodules //Annals of surgical oncology. – 2012. – T. 19. – №. 7. – P. 2304-2309.
67. Danese D. et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules //Thyroid. – 1998. – T. 8. – №. 1. – P. 15-21.
68. Durante C. [et al.] The natural history of benign thyroid nodules //Jama. – 2015. – T. 313. – №. 9. – P. 926-935.
69. Eken H. [et al.] A rare case of isolated cystic hydatid of thyroid gland //Medicine. – 2016. – T. 95. – №. 10.
70. Ferlay J. [et al.] Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // International journal of cancer – 2019 – T.144. – №8. – P.1941-1953.
71. Flukes S. [et al.] Positron emission tomography positive thyroid nodules: rate of malignancy and histological features // ANZ journal of surgery. – 2016 – T.86. – №6. – P.487-491.
72. Frates M. C. [et al.] Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – T. 91. – №. 9. – P. 3411-3417.

73. García L. S. [et al.] Thyroid abscess secondary to an oesophageal perforation due to a fish bone // Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003). – 2019.
74. García-Pascual L. [et al.] Complex thyroid nodules with nondiagnostic fine needle aspiration cytology: histopathologic outcomes and comparison of the cytologic variants (cystic vs. acellular) //Endocrine. – 2011. – T. 39. – №. 1. – P. 33-40.
75. Goellner J. R., Johnson D. A. Cytology of cystic papillary carcinoma of the thyroid //Acta cytologica. – 1982. – T.26. – №6. – P.797-808
76. Gregory W. Randolph. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. – USA., Philadelphia - 2003. - 620p.
77. Gul K. [et al.] Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings //Endocrine. – 2009. – T. 36. – №. 3. – P. 464-472.
78. Ha E. J. [et al.] US fine-needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: diagnostic performance of seven society guidelines applied to 2000 thyroid nodules. // Radiology. – 2018. – T. 287. – №. 3. – P. 893-900.
79. Hall T. L. [et al.] Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid //Cancer. – 1989. – T. 63. – №. 4. – P. 718-725.
80. Hammer M., Wortsman J., Folse R. Cancer in cystic lesions of the thyroid //Archives of Surgery. – 1982. – T. 117. – №. 8. – P. 1020-1023.
81. Hamming J. F. [et al.] The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds //Archives of internal medicine. – 1990. – T. 150. – №. 1. – P. 113-116.
82. Hatabu H., Kasagi K., Yamamoto K. [et al.] Cystic papillar carcinoma of the thyroid gland: a new sonographic sing // Clin Radiol – 1991.- P.121-124.
83. Haugen B.R. [et al.] 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid

nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid – 2016. – T.26. – №1. – P.1-133.

84. Henrichsen T.L., Reading C.C., Charboneau J.W. [et al.] Cystic change in thyroid carcinoma: Prevalence and estimated volume in 360 carcinomas // J Clin Ultrasound - 2010 - T.38(7) - P.361-366.
85. Hiromura T. [et al.] Cystic papillary carcinoma of the thyroid--sonographic-pathologic correlation // Nihon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi. Nippon acta radiologica – 1990. – T.50. – №1. – P.40-47.
86. Hoang J. K. [et al.] US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls //Radiographics. – 2007. – T. 27. – №. 3. – P. 847-860.
87. Ito Y. [et al.] Overall survival of papillary thyroid carcinoma patients: a single-institution long-term follow-up of 5897 patients. // World journal of surgery. – 2018. – T. 42. – №. 3. – P. 615-622.
88. Ja Young Kim, Eun-Kyung Kim, Hye Sun Lee [at al.] Convention papillary thyroid carcinoma: effects of cystic changes visible on ultrasonography on disease prognosis» iUltrasonography – 2014 - P.291-297.
89. Kanematsu R. [et al.] Risk of malignancy and clinical outcomes of cyst fluid only nodules in the thyroid based on ultrasound and aspiration cytology. // Diagnostic Cytopathology – 2019. – P.1-5.
90. Keyhani-Rofagha S. [et al.] Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions //Archives of internal medicine. – 1990. – T. 150. – №. 7. – P. 1422-1427.
91. Kim D. W. [et al.] Sonographic differentiation of partially cystic thyroid nodules: a prospective study // American Journal of Neuroradiology. – 2010. – T. 31. – №. 10. – P. 1961-1966.
92. Kim M. J. [et al.] Clinical characteristics of subtypes of follicular variant papillary thyroid carcinoma. // Thyroid. – 2018. – T. 28. – №. 3. – P. 311-318.
93. Ko M. S. [et al.] Collapsing benign cystic nodules of the thyroid gland: sonographic differentiation from papillary thyroid carcinoma // American Journal of Neuroradiology. – 2012. – T. 33. – №. 1. – P. 124-127.

94. Koo J. H. [et al.] Cystic thyroid nodules after aspiration mimicking malignancy: sonographic characteristics // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2010. – T. 29. – №. 10. – P. 1415-1421.

95. Kuba S. [et al.] Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Comparative analysis after propensity score matching: A multicenter study. // International Journal of Surgery. – 2017. – T. 38. – P. 143-148.

96. Kwak J. Y. [et al.] Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk // Radiology. – 2011. – T. 260. – №. 3. – P. 892-899.

97. Kwak J. Y. [et al.] Value of US correlation of a thyroid nodule with initially benign cytologic results // Radiology. – 2009. – T. 254. – №. 1. – P. 292-300.

98. Lamartina L. [et al.] Recent advances in managing differentiated thyroid cancer. // F1000Research. – 2018. – T. 7.

99. Langer J. [et al.] Correlation of findings from iodine 123 scan and ultrasonography in the recommendation for thyroid fine-needle aspiration biopsy //Endocrine Practice. – 2011. – T. 17. – №. 5. – P. 699-706.

100. Lee M. J. [et al.] Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation // Thyroid. – 2009. – T. 19. – №. 4. – P. 341-346.

101. Lemke J. [et al.] Thyroid gland hemorrhage after blunt neck trauma: case report and review of the literature //BMC surgery. – 2017. – T. 17. – №. 1. – P. 115.

102. Li W., Zhu Q., Jiang Y., Zhang Q., Meng Z., Sun J., Li J., Dai Q. Partially cystic thyroid nodules in ultrasound-guided fine needle aspiration: Prevalence of thyroid carcinoma and ultrasound features // Medicine (Baltimore). 2017 - 96(46) - P.121-126.

103. Lin J.D., Hsuen C., Chen J.Y. [et al.] Cystic change in thyroid cancer // ANZ J.Surg – 2007 – P. 450-454.

104. Lin JD, Huang BY. Comparison of the results of diagnosis and treatment between solid and cystic well-differentiated thyroid carcinomas //Thyroid. – 1998. – T. 8. – №. 8. – P. 661-666.
105. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosi J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC). - 2017. - P. 69–95.
106. Malheiros D.C., Canberk S., Poller D.N., Schmitt F. Thyroid FNAC: Causes of false-positive results // Cytopathology. - 2018 - 29(5) - P. 407-417.
107. McGary C. T., Shaw A. Educational Case: Cytology for Staging Neoplasia and Thyroid Neoplasms //Academic pathology. – 2019. – T. 6. – P. 23-74.
108. McHenry C. R., Slusarczyk S. J., Khiyami A. Recommendations for management of cystic thyroid disease //Surgery. – 1999. – T. 126. – №. 6. – P. 1167-1172.
109. Mody D. R. [et al.] Diagnostic Pathology: Cytopathology. – Amirsys Publishing, Incorporated, 2014.
110. Mokhtari M., Kumar P.V., Hayati K. Fine-needle aspiration study of cystic papillary thyroid carcinoma: Rare cytological findings // J Cytol. - 2016 - 33(3) - P. 120-124.
111. Moon H. J. [et al.] Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules //Radiology. – 2012. – T. 262. – №. 3. – P. 1002-1013.
112. Moon H.J. [et al.] Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? // Radiology. – 2010. – T. 255. – №1. – P.260-269.
113. Moon W. J. [et al.] Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study //Radiology. – 2008. – T. 247. – №. 3. – P. 762-770.
114. Muller N., Cooperberg P.L., Suen K.C. [et al.] Needle aspiration biopsy in cystic papillary carcinoma of the thyroid // AJR Am Roentgenol – 1990. – P.251-253.

115. Naik C. [et al.] Synchronous malignancies of thyroglossal duct cyst and thyroid gland. // The National medical journal of India – 2017. – T. 30. – №. 2. – P. 76.
116. Nam-Goong I. S. [et al.] Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings //Clinical endocrinology. – 2004. – T. 60. – №. 1. – P. 21-28.
117. Nikiforov Y. E., Biddinger P. W., Thompson L. D. R. [et al.] Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: a comprehensive guide for practicing thyroid pathology. – Lippincott Williams & Wilkins. - 2012.
118. Nou E. [et al.] Determination of the optimal time interval for repeat evaluation after a benign thyroid nodule aspiration // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – T. 99. – №. 2. – P. 510-516.
119. Orija I. [et al.] Value of repeating a nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy // Endocrine practice. – 2007. – T. 13. – №. 7. – P. 735-742.
120. Orlo H. Clark, American Cancer Society. Endocrine tumors. – PMPH-USA, 2003. - 252p.
121. Orlo H. Clark, Quan-Yang Duh. Textbook of Endocrine Surgery.- Philadelphia- 1997. -688p
122. Park J. M., Choi Y., Kwag H. J. Partially cystic thyroid nodules: ultrasound findings of malignancy // Korean journal of radiology – 2012. – T.13. – №5. – P.530-535.
123. Park J. Y. [et al.] A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma // Thyroid. – 2009. – T. 19. – №11. – P. 1257-1264
124. Patil V.S., Vijayakumar A., Natikar N. Unusual presentation of cystic papillary thyroid carcinoma // Case reports in endocrinology - 2012 - P.1-4.
125. Peng Y., Zhou W., Zhan W.W., Xu S.Y. Ultrasonographic Assessment of Differential Diagnosis Between Degenerating Cystic Thyroid Nodules and

Papillary Thyroid Microcarcinomas // World J.Surg. - 2017 – T.41. - P.2538-2544.

126. Pusztaszeri M. P. [et al.] Papillary thyroid carcinoma, variants, and related tumors. // The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. – Springer, Cham, 2018. – P. 119-156.
127. Radzina M. [et al.] Update on the role of ultrasound guided radiofrequency ablation for thyroid nodule treatment // Int J Surg. - 2017 - T.41. - P. 82-93.
128. Rago T. [et al.] Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – T. 92. – №. 8. – P. 2917-2922.
129. Ren J. [et al.] Degenerating Thyroid Nodules: Ultrasound Diagnosis, Clinical Significance, and Management // Korean journal of radiology – 2019. – T.20. – №6. – P.947-955.
130. Rosai J., Ackermans S. Surgical Pathology // tenth edition, Mosby. 2011 – Vol.1 – P. 1398.
131. Rosário P. W., Purisch S. Ultrasonographic characteristics as a criterion for repeat cytology in benign thyroid nodules //Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. – 2010. – T. 54. – №. 1. – P. 52-55..
132. Russ G. [et al.] European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS // European thyroid journal. – 2017. – T.6. – №5. – P. 225-237
133. Russ G. [et al.] The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid // Journal de radiologie – 2011. – T. 92. – №7-8. – P. 701-713
134. Saeedan M. B. [et al.] Thyroid computed tomography imaging: pictorial review of variable pathologies // Insights into imaging. – 2016. – T. 7. – №4. – P.601-617.
135. Salmaslıoğlu A. [et al.] Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter //World journal of surgery. – 2008. – T. 32. – №. 9. – P. 1948-1952.

136. Sanabria A. [et al.] Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: factors underlying overdiagnosis. // Head & neck. – 2018. – T. 40. – №. 4. – P. 855-866.
137. Sharma C. An analysis of trends of incidence and cytohistological correlation of papillary carcinoma of the thyroid gland with evaluation of discordant cases // Journal of cytology. – 2016. – T. 33. – №. 4. – P. 192-198.
138. Shimura H. [et al.] Distinct diagnostic criteria for ultrasonographic examination of papillary thyroid carcinoma: a multicenter study // Thyroid. – 2005. T.15. - №3. – P.251–258.
139. Shin J. J., Caragacianu D., Randolph G. W. Impact of thyroid nodule size on prevalence and post-test probability of malignancy: a systematic review // The Laryngoscope. – 2015. – T. 125. – №. 1. – P. 263-272.
140. Singh G. [et al.] A case of idiopathic thyroid abscess caused by Escherichia coli // Journal of community hospital internal medicine perspectives. – 2019. – T.9. – №2. – P.159-161.
141. Singh M. K. C., Vijayanathan A. Idiopathic Thyroid Abscess–A Rare Occurrence / /European Endocrinology. – 2019. – T.15. – №1. – P. 42.
142. Sira J., Makura Z. G. G. Differential diagnosis of cystic neck lesions // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. – 2011. – T. 120. – №. 6. – P. 409-413..
143. Smith-Bindman R. [et al.] Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study //JAMA internal medicine. – 2013. – T. 173. – №. 19. – P. 1788-1795.
144. Sofferman R. A., Ahuja A. T. [et al.] Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands.// Springer Science & Business Media. - 2012.
145. Sohn YM, Yoon JH, Moon HJ, Kim EK, Kwak JY. Mixed echoic thyroid nodules on ultrasound: approach to management. // Yonsei Med J. – 2012. – T. 53. - № 4. – P.812–819.

146. Takehara T. [et al.] First case report of thyroid abscess caused by Helicobacter cinaedi presenting with thyroid storm. // BMC infectious diseases. – 2019. – T.19. – №1. – P.166.
147. Tennvall J, Biorklund A, Moller T, Ranstam J, Akerman M. Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up. // Cancer. - 1986. – T.57. - P. 1405–1414.
148. Treglia G. [et al.] Role of positron emission tomography in thyroid and neuroendocrine tumors. //Minerva endocrinologica – 2018. – T.43. – №3. – P. 341-355.
149. Tsukahara K, Sato K, Yumoto T, [et al.] Soft tissue hematoma of the neck due to thyroid rupture with unusual mechanism. // Int J Surg Case Rep. - 2016. – T.26. – P.217–220.
150. Valcavi R, Frasoldati A. 2004 Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. // Endocr Pract. – 2004. – T. 10. – P.269–275.
151. Yang G. C. H., Stern C. M., Messina A. V. Cystic papillary thyroid carcinoma in fine needle aspiration may represent a subset of the encapsulated variant in WHO classification. // Diagnostic cytopathology – 2010. – T.38. – №10. – P.721-726.