

На правах рукописи

Бондаренко Екатерина Владимировна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ КИСТОЗНОЙ ФОРМЫ
ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Специальность 14.03.02 – Патологическая анатомия
14.01.17 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Казанцева Ирина Александровна**

доктор медицинских наук

Бритвин Тимур Альбертович

Официальные оппоненты:

Мозеров Сергей Алексеевич

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии Обнинского института атомной энергетики – филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Александров Юрий Константинович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в __ часов на заседании диссертационного совета (Д 001.004.01) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» по адресу: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» и на сайте www.morfolhum.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук

Косырева Анна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По объединенным данным изучения распространенности рака щитовидной железы (ЩЖ) в мире необходимо отметить, что продолжается его неуклонный рост (Ferlay J. et al., 2018; Randolph G. W., 2003). В Российской Федерации злокачественные опухоли ЩЖ составляют 4,4% от всех первично зарегистрированных онкологических заболеваний (Бельцевич Д. Г. и др., 2017; Каприн А. Д. и др., 2018). До 80% среди всех злокачественных образований ЩЖ составляет папиллярный рак (ПР) (Потемкин В. В., 2013; Lloyd R. V. et al., 2017; Nikiforov Y. E. et al., 2012). 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, веретеночлесточный, светлоклеточный и уортин-подобный (Lloyd R. V. et al., 2017).

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

Среди значительного числа вариантов ПР в классификации отсутствует кистозный. Лишь в 2014 году в монографии Mody D. R. он был выделен в отдельный подтип (Mody D. R. et al., 2014). Это связано, с одной стороны, с крайне редкой встречаемостью, с другой – с 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 (УЗИ), 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 неблагоприятии узла, так как нет выделения кистозной формы ПР (Kwak J. Y., 2011; Russ G. et al., 2017). Основу составляет комплексное УЗИ, 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 (Peng Y., Zhou W. et al., 2017; Rosário P. W. et al., 2010; Russ G. et al., 2011).

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 (Bonavita J. A. et al., 2009; Natabu H. et al., 1991; Kim D. W. et al., 2010; Lin J. D., Huang B. Y., 1998; Smith-Bindman R. et al., 2013). Научные публикации, посвященные анализу групп одиночных доброкачественных кистозных образований ЩЖ, многочисленны, однако в них отсутствует проведение дифференциальной диагностики с кистозной формой ПР (Гольбрайх В. А. и др., 2010; Мкртумян А. М. и др., 2012; Потемкин В. В., 2013; Sofferman R. A. et al., 2012; Takehara T. et al., 2019).

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 (Rosai J., 2011; Boerner S. L., 2010). Он отсутствует и в классификации Всемирной организации здравоохранения (Lloyd R. V. et al. 2017).

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

Задачи исследования:

1. Представить сравнительную патоморфологическую характеристику солидного и кистозного компонентов кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы и сопоставить ее 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

Представлена комплексная клинико-морфологическая оценка кистозной формы ПР ЩЖ, в сравнении с другими кистозными одиночными образованиями.

Установлен иммунофенотип кистозной формы в сравнении с классическим вариантом ПР.

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

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

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 капсулы позволяет заподозрить кистозную форму ПР.

При наличии большого объема 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 на изобретение № 2686848 от 6 мая 2019 г.).

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

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. Выявлены 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, гипэхогенная структура, толстая гиперэхогенная кистозная капсула, однородное гипэхогенное 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 – одноузловой кистозный коллоидный зуб, «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 – при сборе, изучении и анализе современной литературы по данной проблеме.

Личное участие автора заключалось в изучении ретроспективных клинических и инструментальных данных, а также проведении их статистической обработки, в самостоятельном морфологическом исследовании препаратов – цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований опухолей кистозной формы ПР ЩЖ, одноузловой кистозного коллоидного зуба, «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 – патенты на изобретения, 1 – публикация в журнале, цитируемом в Scopus, 1 – монография.

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.

Основное содержание работы

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в патологоанатомическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и основана на данных обследования и лечения 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, находившихся на лечении в Научном клиническом центре открытого акционерного общества «Российские железные дороги» 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-диагностический центр «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 одноузловым кистозным коллоидным зобом были отобраны из 200 больных с различными видами одно- и многоузлового зоба, 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 щитовидной железы			
Злокачественные		Доброкачественные	
Патология	Кол-во пациентов	Патология	Кол-во пациентов
Кистозная форма папиллярного рака	29	Одноузловой кистозный коллоидный зоб	50
		Киста	17
		Гематома	8
		Абсцесс	6

*Примечание: ввиду небольшого числа клинических наблюдений редкие заболевания щитовидной железы представлены абсолютными значениями

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, цветное 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 длины и диаметра: наружный диаметр 0,8 мм (21G), длиной 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 проведены методом объемного сканирования с толщиной среза 4 мм с последующей мультипланарной реконструкцией 0,1 мм. Матрица сканирования 512 × 512 пикселей. Оценены мягкие ткани: мышцы шеи, связки, крупные сосуды, ЩЖ, лимфатические узлы шеи, а также костные структуры: позвоночник, нижняя челюсть, первые ребра.

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 (10×), а затем под большим увеличением (40×, 60×, 100×). Методика срочного окрашивания мазков во время операции проводилась по Н. Г. Алексееву (1957).

Гистологический метод. В 90% случаях фиксация послеоперационного материала проводилась с хранением при различных температурных режимах в 10% буферном формалине. В 10% наблюдениях фиксацию осуществляли в приборе-контейнере (патент на изобретение № 2686848 от 6 мая 2019 г.) и соблюдением температурного режима 36,4–36,6 °С (патент на изобретение № 2867251 от 08 мая 2019 г.).

Вырезку проводили через 24–72 часа после операции. 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.

Иммуногистохимический 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 ЦЖ согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения 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, температур)
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

Статистический метод. Статистический анализ проводили в программе “Statistica12.0” (StatSoft USA). В ходе анализа ультразвуковых признаков кистозной формы ПР и одноузловых кистозных коллоидных зобов 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 формой ПР и одноузловым кистозным коллоидным зобом проводили с помощью точного критерия Фишера. Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Основная группа включала 29 (10%) больных с кистозной формой папиллярного рака. В дополнительную группу, сходную с кистозной формой ПР ЦЖ по ряду клинических, диагностических и морфологических признаков, включили 50 (25%) пациентов с одноузловым кистозным

коллоидным 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 щитовидной железы. Нами установлено, что у всех пациентов были явления дистиреоза. У 92% больных был выявлен тиреотоксикоз с повышением тиреотропного гормона до 7–9 мкМЕ/мл, у 8% – гипертиреоз 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 ЩЖ определяли округлое подвижное образование. При обследовании в 66% случаев тиреотропный 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, посвященных клиническим проявлениям кистозной формы ПР

ЩЖ. Описанная клиническая картина одноузлового кистозного коллоидного зоба совпадает с данными многих авторов (Гольбрайх В. А. и др., 2010; Потемкин В. В., 2013; Трошина Е. А., 2012). При этом они не описывают такие жалобы, как неприятные ощущения при ношении облегчающей 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 (Lemke J. et al., 2017; Tsukahara K. et al., 2016). Особое внимание при диагностике абсцесса отведено покраснению в зоне образования вплоть до синюшного оттенка, что не было столь выражено в исследуемой группе (Chenguir M. et al., 2016, Singh G. et al., 2019). Следует отметить, что имеющиеся публикации по рассматриваемым заболеваниям ЩЖ носят описательный характер и не содержат сопоставления их клинических проявлений.

Таким образом, нами на основании сравнения различных проявлений одиночных кистозных образований ЩЖ выявлено, что по клиническому течению с кистозной формой папиллярного рака 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. 4).

Таблица 4

Ультразвуковые критерии кистозной формы папиллярного рака и одноузлового кистозного коллоидного зоба (ОККЗ) щитовидной железы*

	Визуализация одиночного кистозного образования	Поражение только одной доли или перешейка	Толщина капсулы узла ≥ 2 мм	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 ≥ 2 мм, 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 кистозной полости в 15% наблюдений 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 (Гольбрайх В. А. и др., 2010; Трошина Е. А., 2012; Фадеев В. В. и др., 2006). Применение данного метода при онкологических заболеваниях ЩЖ освещается только при распространенном раке и его рецидиве (Фомин Д. К. и др., 2011). 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 (Тимофеева Л. А., 2012; Saeedan M. B. et al., 2016).

Публикации, посвященные различным ультразвуковым признакам кистозной формы ПР, многочисленны (Bakhshaei M. et al., 2008; Bonavita J. A. et al., 2009; Smith-Bindman R. et al., 2013). Однако большинство исследований рассматривают один или два наиболее характерных признака, не пытаясь объединить их в одну группу (Kim J. Y. et al., 2014; Kim D. W. et al., 2010). В литературе, рассматривающей пункционную биопсию, констатируется лишь необходимость проведения пункции и ее результативность (Пранаб Дей, 2014; Baskin Sr H. J. et al., 2013; Orija I. et al., 2007). Выявлена только одна публикация, в которой рассматривается возможность проведения различных типов пункции в зависимости от взаимоотношений между жидкостной и солидной частью узла (Li W. et al., 2017). Низкая информативность пункционного материала из кистозной полости подтверждена и в литературе (Шапиро Н. А., 2003; Ha E. J. et al., 2018).

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 позволили нам определить кистозный коллоидный зоб как нозологию, нуждающуюся в дифференциальной диагностике с кистозной формой ПР.

Лечение. В исследуемой нами группе всем пациентам с кистозной формой ПР 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 – T1, что позволило проведение органосохраняющей операции, при большем размере – T2–T3, 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 одноузловом кистозном коллоидном зобе в 68% случаях была также проведена 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 часто показанием к операции служит появившийся синдром компрессии, вызванный ростом большого жидкостного образования (Слепцов И. В., 2014). При анализе литературы отмечается много противоречивых мнений по поводу выбора объема операции. Ряд ведущих специалистов в хирургии придерживаются принципа органосохраняющих операций при размерах солидной опухоли до 2 см (T1NxMx) (Бельцевич Д. Г. и др., 2017; Kuba S. et al., 2017; Lamartina L. et al., 2018). Но встречаются рекомендации, в которых, независимо от степени TNM, всем пациентам рекомендуют выполнение тиреоидэктомии (Слепцов И. В., 2014). 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 (Макаров И. В., 2018; Романчишен А. Ф., 2009). До сих пор не решен вопрос по объему необходимого хирургического лечения. Некоторые придерживаются точки зрения, что органосохраняющие операции при данном заболевании не целесообразны и приводят к быстрому рецидиву. (Гольбрайх В. А. и др., 2010). Другие же считают, что отсутствие выраженных функциональных нарушений расположенной вне узла ткани ЩЖ позволяет проводить гемитиреоидэктомию с последующим наблюдением за больным (Rosai J. et al., 2011).

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 которого определялся участок рыхлой сосочкового вида ткани, выпирающей 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 (рис. 1). 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 T1, а 21 – к стадии T2 и более.

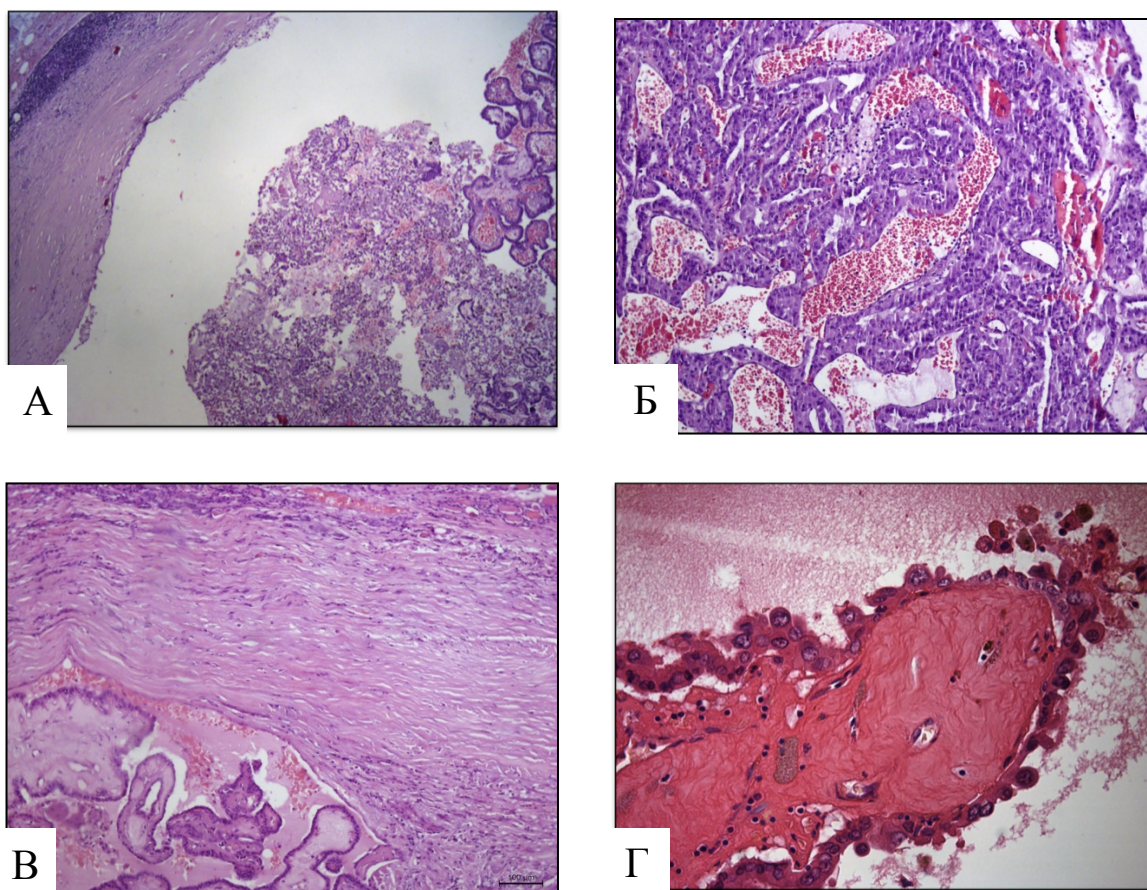


Рис. 1. Патоморфологические особенности кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы: наличие плотного лимфоцитарного инфильтрата по периферии опухоли (А), многочисленные извитые сосуды в тканевом компоненте (Б), опухолевый рост в широкой фиброзной капсуле кистозной полости (В), резко отечный опухолевый сосочек с ядерными изменениями, характерными для папиллярного рака (Г)

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 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 щитовидной железы. 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 определялся 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 (Mody D. R. et al., 2014). Авторы рассматривают образование кистозной полости всего лишь как признак дальнейшего прогрессирования ПР (Бомаш Н. Ю., 1981). При этом только упоминается, что в процессе увеличения размеров опухоли возможность образования кистозной полости повышается (Rosai J. et al., 2011), но 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 (Boerner S. L. et al., 2010), другие считают, что наличие кистозной полости чаще наблюдается при фолликулярном варианте (Kim M. J. et al., 2018; Nikiforov Y. E. et al., 2012). Мы же показали смешанное строение опухоли. Особое место в гистологической диагностике кистозной формы ПР отводится строению кистозной полости (Хмельницкий О. К., 2002; Nikiforov Y. E. et al., 2012). 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 кистозного коллоидного зоба при нашем исследовании совпала с описанной в литературе (Хмельницкий О. К., 2002; Rosai J. et al., 2011). Особенностью лишь можно считать, что нет авторов, делающих акцент на наличии папиллярной гиперплазии. Ее 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 исследования были использованы антитела, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (Lloyd R. V. et al., 2017). По нашим результатам кистозная форма ПР ЩЖ экспрессирует CK-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 (Nikiforov Y. E. et al., 2012). 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.

Заключение

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 от 6 мая 2019 г.) 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. Исползованная 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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

**Статьи в рецензируемых журналах, входящих в Перечень РФ,
в которых должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук
и ученой степени доктора наук:**

1. Демидова, Т. Ю. Болезнь Грейвса в клинической практике терапевта / Т. Ю. Демидова, Т. В. Большакова, **Е. В. Бондаренко** // Терапия. – 2017. – № 5. – С. 49–57.
2. **Бондаренко, Е. В.** Клиническое наблюдение метастатического поражения щитовидной железы у пациентки с раком молочной железы / Е. В. Бондаренко, Л. Е. Гуревич, И. В. Котова // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 4. – С. 379–383.
3. Бритвин, Т. А. Ультразвуковое исследование и аспирационная пункционная биопсия в диагностике кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы / Т. А. Бритвин, **Е. В. Бондаренко**, В. О. Бондаренко, Т. Ю. Демидова // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 2. – С. 120–125.
4. **Бондаренко, Е. В.** Оптимизация фиксации и транспортировки биопсийно-операционного материала щитовидной железы / Е. В. Бондаренко // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – № 3. – С. 64–68.

Материалы всероссийских и международных конференций:

1. Шапиро, Н. А. Результаты 25-летнего применения комплексной экспресс-диагностики заболеваний щитовидной железы / Н. А. Шапиро, В. О. Бондаренко, Ю. Н. Богин, **Е. В. Бондаренко** // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XXV Российского симпозиума. – Самара, 2015. – С. 94–97.
2. Бондаренко, В. О. Сочетание диффузного токсического зоба и рака щитовидной железы / В. О. Бондаренко, Т. Ю. Демидова, А. М. Миносян, **Е. В. Бондаренко** // Калининские чтения: материалы XXVII Всероссийского симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов. – Симферополь – Судак, 2017. – С. 27–28.
3. Бондаренко, В. О. Сочетание папиллярного и анапластического рака щитовидной железы. 3 клинических наблюдения / В. О. Бондаренко, Т. А. Бритвин, И. Ю. Замилацкая, **Е. В. Бондаренко** // Калининские чтения: материалы XXVII Всероссийского симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов. – Симферополь – Судак, 2017. – С. 30–32.
4. Бондаренко, В. О. Особенности аспирационной пункции тонкой иглой кистозных образований щитовидной железы / В. О. Бондаренко,

- И. Ю. Замилацкая, **Е. В. Бондаренко** // Калининские чтения: материалы XXVII Всероссийского симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов. – Симферополь – Судак, 2017. – С. 32–35.
5. Демидова, Т. Ю. Диффузно-токсический зоб, осложненный офтальмопатией: операция или радиойодтерапия? / Т. Ю. Демидова, В. О. Бондаренко, С. В. Осипов, **Е. В. Бондаренко** // Актуальные проблемы ведомственной медицины: материалы межведомственной междисциплинарной научно-практической конференции. – Москва, 2017. – С. 9–11.
 6. Демидова, Т. Ю. Аспирационная пункция тонкой иглой и срочное цитологическое исследование в комплексной диагностике кистозной формы папиллярного рака / Т. Ю. Демидова, В. О. Бондаренко, С. В. Осипов, И. Ю. Замилацкая, **Е. В. Бондаренко** // Актуальные проблемы ведомственной медицины: материалы межведомственной междисциплинарной научно-практической конференции. – Москва, 2017. – С. 11–13.
 7. Демидова, Т. Ю. Первичный гиперпаратиреоз и заболевания щитовидной железы / Т. Ю. Демидова, В. О. Бондаренко, С. В. Осипов, А. М. Миносян, **Е. В. Бондаренко** // Актуальные проблемы ведомственной медицины: материалы межведомственной междисциплинарной научно-практической конференции. – Москва, 2017. – С. 13–16.
 8. Осипов, С. В. Значение определения уровня тиреоглобулина в пунктате шейных лимфатических узлов в дифференциальной диагностике генеза лимфаденопатии передней поверхности шеи / С. В. Осипов, И. А. Горшкова, Е. Л. Молозина, О. В. Балакина, Г. М. Кондратова, В. О. Бондаренко, **Е. В. Бондаренко** // Актуальные проблемы ведомственной медицины: материалы межведомственной междисциплинарной научно-практической конференции. – Москва, 2017. – С. 16–18.
 9. **Bondarenko, E.** The case of the four-time attempt of obliteration of the thyroid gland node with ethanol in the unspecified cystous form of the papillary carcinoma / E. Bondarenko, I. Kazanceva // Virchows Archiv. – 2018. – Vol. 473, Suppl. 1. – P. S254.

Монографии:

1. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Цветной атлас: монография / А. Ю. Абросимов, **Е. В. Бондаренко**, Л. Е. Гуревич, И. А. Казанцева, Е. Ф. Лушников, Л. С. Селиванова. – Москва: МК, 2019. – 240 с.

Патенты на изобретение:

1. Патент № 2657417 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.01). Способ прогнозирования риска озлокачествления узловых образований у больных с эндокринологическими заболеваниями: № 2017118511: заявл. 29.05.2017: опубл. 13.06.2018 / Абакумова О. Ю., Балашова Н. В., Кузьмина Д. Р., Куликов Д. А., **Бондаренко Е. В.**; заявитель ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. – 10 с.
2. Патент № 2686848 Российская Федерация, МПК A61J 1/14 (2006.01), B65D 81/38 (2006.01), A01N (2006.01). Устройство для хранения биопсийно-операционного материала щитовидной железы: № 2018124643: заявл. 12.07.2018: опубл. 06.05.2019 / **Бондаренко Е. В.**, Казанцева И. А., Бондаренко В. О.; заявитель ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. – 9 с.
3. Патент № 2687251 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01). Способ хранения биопсийно-операционного материала щитовидной железы: заявл. 12.07.2018: опубл. 08.05.2019 / **Бондаренко Е. В.**, Казанцева И. А., Бондаренко В. О., Бритвин Т. А.; заявитель ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. – 7 с.

Соискатель

Бондаренко Е.В.