На правах рукописи

Рябченко
Евгений Викторович

Персонализированный подход к лечению рака щитовидной железы при наличии аутоиммунного тиреоидита

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2026

Работа выполнена на кафедре эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор **Алиев Вячеслав Афандиевич**

Официальные оппоненты:

Ильин Алексей Амурович - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-детский онколог, врач ультразвуковой диагностики отделение опухолей головы и шеи, консультативно-поликлиническое отделение с дневным стационаром МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Барышев Александр Геннадиевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Енгибарян Марина Александровна - доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86).

Защита состоится «___» _____ 2027 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.026, при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (адрес:117198 г. Москва ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300026.

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент **Епифанова Майя Владимировна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Рак щитовидной железы (РЩЖ) – наиболее распространенное эндокринное злокачественное новообразование. В мире ежегодно регистрируется все большее количество новых случаев этой опухоли, преимущественно у женщин (Комарова Е.В. и др., 2024; Mauri G. et al., 2021; Sung H. et al., 2021), ежегодно регистрируются 567 233 новых случаев РЩЖ и 41 071 связанных с ним летальных исходов (Багаева В.Т., Таугазова Л.А., 2023; Bray F. et al., 2018). Несмотря на значительный рост заболеваемости РЩЖ, уровень смертности при этом неуклонно снижается, главным образом благодаря совершенствованию методов диагностики и лечения этой опухоли (Cao J. et al., 2025; Sun K. et al., 2025).

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) входит в число наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний (по различным оценкам им страдает около 5 % населения земного шара) (Hu X. et al., 2022; Chen C. et al., 2025). В настоящее время широкий интерес специалистов вызывает сочетание злокачественного поражения ткани щитовидной железы (ЩЖ) и АИТ. Данные о частоте подобного сочетания варьируют, сообщают об уровнях от 0,3 до 38 % (Хачатрян А.Р. и др., 2021; Silva de Morais N. et al., 2019; Báez Berríos A.I. et al., 2025). Ряд исследователей считают, что эти заболевания могут характеризоваться патогенетической взаимообусловленностью (Трошина Е.А., 2023; Keefe G. et al., 2022; Park S.K. et al., 2024). Дискутируется положение о том, что возникновение новообразования может развиваться в ответ на наличие тиреоидита Хашимото (ТХ) либо ТХ является обязательным условием злокачественного поражения ЩЖ (Шмидт С.С. и др., 2021; Perampalam S. et al., 2024). При этом в настоящее время отсутствует единое мнение об оптимальной хирургической тактике при опухолевых образованиях ЩЖ при наличии АИТ, что свидетельствует об актуальности проведения исследования по совершенствованию методов диагностики и лечения пациентов с подобной сочетанной патологией.

Степень разработанности темы исследования. На данный момент нерешенным остается вопрос о степени агрессивности патологического процесса при одновременном наличии АИТ и РЩЖ. Ряд авторов отмечают, что ТХ является «предопухолевым» патологическим состоянием, которое может легко эволюционировать до неоплазии (De Leo S. et al., 2023; Park S.K. et al., 2024; Donnici A. et al., 2024). Известно, что опухолевые клетки способны активировать иммунную систему, в частности врожденный иммунный ответ, изменения которого могут приводить к развитию аутоиммунных процессов, приводящих в свою очередь к сдвигам механизмов антинеопластического иммунного ответа (Batool S. et al., 2022; Fang D. et al., 2025).

Нерешенным остается также вопрос о гипотетической взаимосвязи патогенеза Болезни Грейвса (БГ) и РЩЖ: развивается ли злокачественное новообразование независимо от патологии ЩЖ или опухоль возникает как вторичное заболевание на фоне БГ (Graceffa G. et al., 2019; Donnici A. et al., 2024).

Общепризнанно, что оперативное вмешательство на аутоиммунно-измененном органе представляет большой риск, в значительной мере обусловленный рядом

технических сложностей, в частности, проблемами визуализации и выделения возвратного гортанного нерва (ВГН), а также трудностями визуализации околощитовидных желез, особенностями кровоснабжения данного участка. Последнее может стать причиной появления одностороннего или двустороннего пареза или паралича гортани (Легенькая Е.Д. и др., 2023; Cho I. et al., 2017). При первичном хирургическом вмешательстве при АИТ частота травматизации ЩЖ составляет 0,5-23 % (Li C. et al., 2023). В случае повторного хирургического вмешательства этот риск возрастает до 62 %. Вышеуказанные показатели обусловлены существованием неспецифического воспалительного перипроцесса в окружающих железу тканях (Комарова Е.В. и др., 2024; Pani F. et al., 2022). По этой причине практически невозможно осуществить визуализацию и выделение из области оперативного вмешательства ВГН и околощитовидных желез на стороне поражения. Из-за нарушения функции нерва при одностороннем парезе могут развиться изменения голоса и возникнуть нарушения дыхания. При двустороннем парезе ВГН нарушаются функции дыхания и глотания, что может потребовать выполнения трахеостомии (Ветшев П.С. и др., 2016). Сложности профилактики повреждений ВГН обоснованно являются предметом внимания специалистов.

В целом на сегодняшний день в отечественной медицине отсутствует единое мнение об оптимальной хирургической тактике при опухолевых образованиях ЩЖ в сочетании с АИТ (Рагимова Р.Р., 2022; Chen X.Y. et al., 2024). Остается нерешенным вопрос выбора оптимального метода хирургического лечения при сочетании обсуждаемых патологий ЩЖ, сроков его проведения и объема. Разработка концепции лечения РЩЖ на фоне АИТ должна базироваться на современных представлениях о патобиохимических, иммунологических и молекулярно-генетических механизмах патогенеза опухолей этих заболеваний. Внедрение в клиническую практику системы ведения данной категории пациентов, а также апробация этой системы в реальной клинической практике, позволят наметить пути снижения смертности и частоты осложнений у пациентов с опухолями щитовидной железы на фоне аутоиммунной патологии.

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных раком щитовидной железы при наличии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы на основании разработки и внедрения алгоритмов персонализированного подхода к выбору лечебной тактики.

Задачи исследования:

1. Определить диагностические характеристики цитологического, патогистологического и молекулярно-генетического методов исследования узловых образований щитовидной железы у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.
2. Оценить характеристики риска развития рака щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса.
3. Изучить особенности и определить прогностические факторы метастазирования высокодифференцированного рака щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите в регионарные лимфатические узлы.

4. Определить значимость уровня антител к тиреопероксидазе в качестве фактора прогноза мультифокальной карциномы щитовидной железы и метастазирования у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

5. Оценить частоту осложнений и рецидивов злокачественных новообразований щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита в зависимости от объема оперативного вмешательства.

6. На основании выявленных отличий характеристик рака щитовидной железы при наличии и отсутствии признаков аутоиммунных заболеваний разработать алгоритм диагностики и определения тактики ведения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы и болезни Грейвса.

7. Разработать алгоритмы выбора тактики хирургического лечения и определения оптимального объема операции при узловых образованиях щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Научная новизна исследования. Разработан научно обоснованный подход к лечению рака щитовидной железы при наличии её аутоиммунного поражения с определением диагностических характеристик применения цитологического, гистологического и молекулярно-генетического методов исследований ткани щитовидной железы у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

Впервые определен риск развития рака щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса на фоне аутоиммунного тиреоидита с вариантом перехода ее в гипертиреоидную форму.

Впервые выявлены прогностические факторы метастазирования в регионарные лимфатические узлы высокодифференцированного рака щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите, разработана номограмма оценки риска лимфогенного метастазирования при раке на фоне АИТ.

Определены частота осложнений и прогностические факторы риска рецидива рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита в зависимости от гистологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли и объема оперативного вмешательства.

Впервые разработаны «Способ определения лечебной тактики при дифференцированном раке щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и узлообразованием» (патент на изобретение RU 2522388 C1), «Способ дооперационного определения объема хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы» (патент на изобретение RU 2709140 C1), «Способ хирургического лечения рака щитовидной железы при тиреотоксикозе» (патент на изобретение RU 2751971 C1).

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость исследования обоснована возможностью на основании полученных данных расширить представления о патогенезе рака щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. Практическая ценность работы заключается в том, что на основании выполненных исследований:

— установлена частота взаимосвязи аутоиммунного тиреоидита с другими, в

том числе с опухолевыми образованиями щитовидной железы;

— определены диагностические характеристики применения различных методов исследования (цитологического, гистологического и молекулярно-генетического) тканей узлов щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита;

— разработаны предложения по оптимизации объема оперативного вмешательства при дифференцированном раке щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом;

— определены факторы риска рецидива опухоли при органосохраняющих операциях на щитовидной железе у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом;

— разработана и обоснована программа «маршрутизации» пациентов с раком щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Методология и методы исследования. Научное исследование выполнено в общем дизайне ретроспективно-проспективного наблюдательного когортного исследования. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения этапов работы для ретроспективной оценки и проспективного анализа, подобраны группы сравнения и определен объем обследования пациентов. Объектом исследования являлись пациенты с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса, предметом исследования – причины возникновения, закономерности развития, особенности диагностики и клинического течения при сочетании заболеваний ЩЖ – рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита. В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные, анкетные, статистические методы исследования. Все исследования проведены с учетом действующих на период их проведения нормативных документов, регламентирующих стандарты и порядок оказания медицинской помощи, клинических рекомендаций с обоснованным расширением объема исследования с целью подтверждения рабочей научной гипотезы.

Положения, выносимые на защиту

1. По результатам гистологического исследования злокачественных узловых образований щитовидной железы установлено преобладание высокодифференцированных форм, отличающихся минимальной агрессивностью течения. Высокая частота карцином в структуре узловых образований щитовидной железы обусловлена совершенствованием лечебной тактики и более строгим определением показаний к операции.

2. Цитологическое и срочное гистологическое исследование не являются надежными и взаимодополняющими методами, позволяющими в полной мере определить тактику хирургического лечения и объем оперативного вмешательства при узловых образованиях щитовидной железы, в том числе на фоне аутоиммунного тиреоидита. Внедрение в клиническую практику тонкоигольной аспирационной биопсии и молекулярно-генетического тестирования (определения мутации V600E в гене BRAF) позволяет существенно повысить качество диагностики и расширить возможности дифференцированного подхода к ведению данной категории пациентов.

3. Значимыми факторами прогноза метастазирования папиллярного рака щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите являются: возраст пациента 45 лет и

старше, размер опухоли > 1 см, наличие тиреоидита Хашимото, сниженный относительно референтных значений уровень антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови. Аутоиммунный тиреоидит является значимым независимым фактором метастазирования в латеральные лимфоузлы при папиллярном раке щитовидной железы. Значимыми предикторами рака щитовидной железы при болезни Грейвса являются: наличие узлов в железе, сниженные уровни антител к рецепторам тиреотропного гормона и к тиреопероксидазе.

4. Значимыми факторами развития рецидива при хирургическом лечении пациентов с папиллярным раком щитовидной железы и аутоиммунным тиреоидитом являются: более молодой возраст пациента, мультифокальная опухоль, метастазирование в шейные лимфоузлы. Определение уровня антител к тиреоидной пероксидазе позволяет прогнозировать риск возникновения мультифокальной папиллярной карциномы щитовидной железы, а также риск метастазирования в латеральные лимфоузлы у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы на фоне тиреоидита Хашимото.

5. Программу «маршрутизации» пациентов с раком щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита следует дополнить разработанными алгоритмами, предусматривающими углубленное предоперационное обследование пациентов (в том числе с учетом их гормонального фона и молекулярно-генетического исследования), что позволит определять необходимость предварительного наблюдения, выбор дальнейшей тактики лечения злокачественных новообразований щитовидной железы, определения оптимального объема операции, послеоперационного наблюдения, проведения заместительной или супрессивной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования обеспечивается адекватным объемом клинического материала, репрезентативностью комплексного, многоуровневого обследования пациентов, адекватностью полученных результатов поставленной цели и задачам исследования, использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

Результаты работы представлены, доложены и обсуждены на: 14 Международном тиреоидологическом конгрессе (Париж, 2010); конгрессе Европейской тиреоидологической ассоциации (Краков, 2011); 36 Европейском тиреодологическом конгрессе (Пиза, 2012); 37 Европейском тиреодологическом конгрессе (Лейден, 2013); Всероссийском конгрессе с международным участием «Хирургия - XXI век: соединяя традиции и инновации» (Москва, 2016); VII Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2016); Международном научном форуме «Современные технологии в эндокринологии, эндокринной хирургии и радиологии, организация и проведение» (Санкт-Петербург, 2016); III Всероссийском эндокринологическом конгрессе (Москва, 2017); конгрессе Европейской тиреоидологической ассоциации (Белград, 2017); V Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2018); VII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2019); Кавказской школе эндокринологов (Ереван, 2019); Национальном хирургическом конгрессе (Москва, 2022); IX съезде хирургов России

(Москва, 2023); I Кубанском конгрессе хирургов (Москва, 2024); III Конференции по эндокринологии и аутоиммунным эндокринным заболеваниям (Москва, 2024).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, в частности, п.1 (Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)), п.3 (Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний), п.10 (Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов).

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационной работы внедрены в систему подготовки научно-педагогических кадров на кафедре эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, а также в практическую деятельность специалистов хирургического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Краснодар и Межтерриториального центра эндокринной хирургии.

Личное участие автора в получении научных результатов. Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы: проведён сбор и анализ литературы по теме диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, определены объем и методы исследования, выполнено планирование, организация, клиническое обследование пациентов, включенных в работу, организован сбор и хранение материала, проведена постаналитическая интерпретация результатов анализа, обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Доля участия автора в получении и накоплении результатов – 100 %, в выполнении лабораторных и инструментальных исследований – 40 %, в проведении аналитического и статистического этапов исследований – 100 %.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 36 печатных работ, в том числе 22 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, получено 4 патента на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 4 глав с описанием полученных результатов, обсуждением результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Общий объем диссертации изложен на 255 страницах, включает 63 рисунка и 31 таблицу. Список литературы включает 359 источников, в том числе 60 отечественных и 299 иностранных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Организация и этапы исследования (дизайн работы). На базе ГБУЗ ККБ №2 МЗ КК Межтерриториальный центр эндокринной хирургии (г. Краснодар) проведено исследование, в рамках которого были обследованы и прооперированы 637 пациентов из 1500 проходивших лечение и обследование в плановом порядке с раком щитовидной железы и аутоиммунными тиреопатиями щитовидной железы, в том числе 516 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ и 121 пациент с болезнью Грейвса, обратившиеся в центр в период с 2012 по 2024 гг. (Рисунок 1).

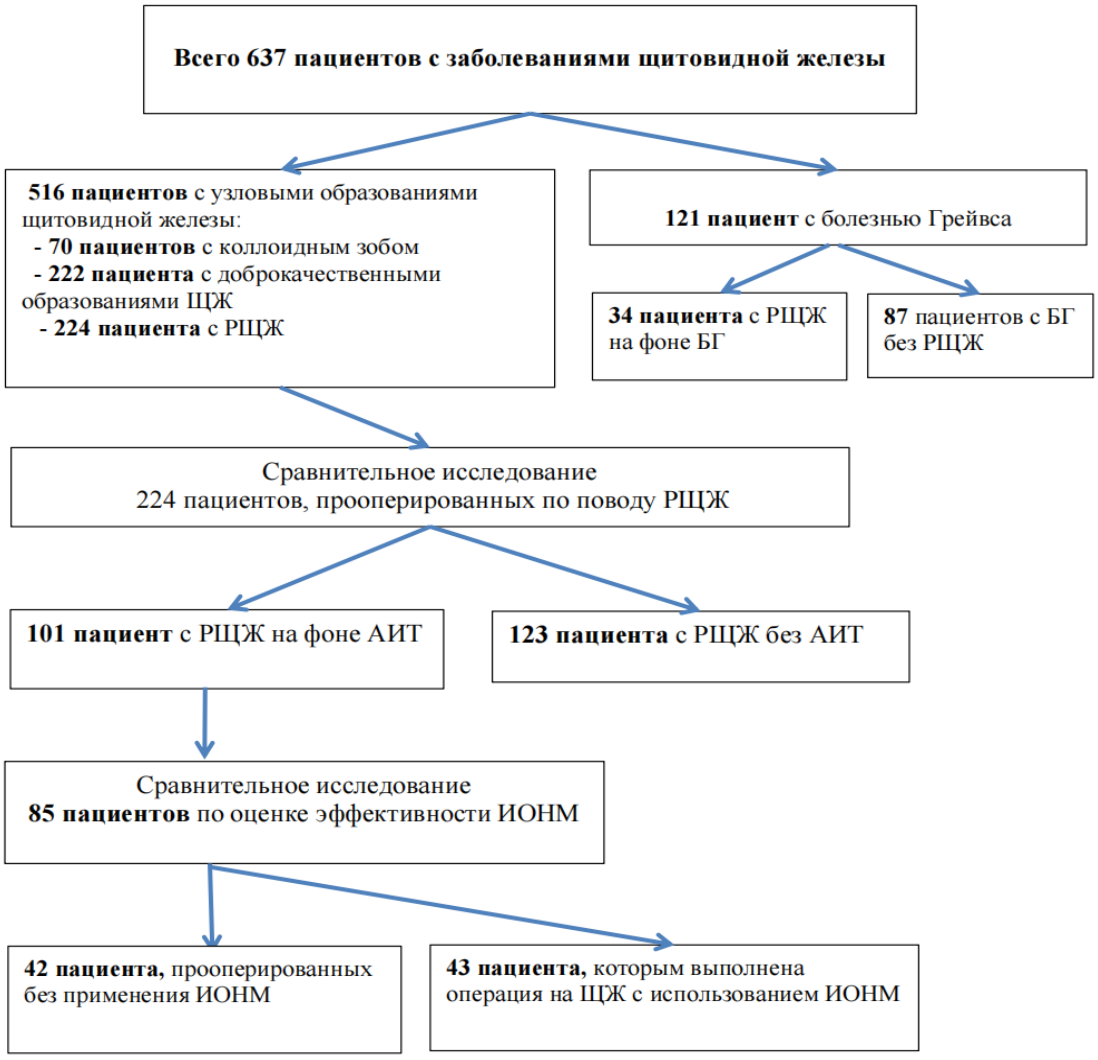


Рисунок 1 – Организация и этапы исследования (дизайн работы)

Критериями включения пациентов в исследование были:
- возраст старше 18;
- рак щитовидной железы, в том числе в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом;
- подтвержденная болезнь Грейвса, в том числе в сочетании с РЩЖ;
- добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- признаки генетически обусловленной и врожденной патологии;
- подтвержденный анапластический и низкодифференцированный РЩЖ;
- наличие тяжелой сопутствующей патологии на момент обследования пациента;
- наличие психических заболеваний;
- хронический алкоголизм и наркомания.

В **качестве критериев** исключения пациентов из исследования рассматривали отказ от участия в данном исследовании по различным причинам.

На **первом этапе** работы был проведен ретроспективный анализ результатов диагностики заболеваний ЩЖ у 516 пациентов, оперированных по поводу узлового эутиреоидного зоба (Рисунок 2).

Оценивали демографические данные, результаты предоперационного УЗИ ЩЖ, ТАБ, лабораторные показатели, в том числе результаты послеоперационного гистологического исследования. Сопоставляли данные ТАБ и послеоперационного гистологического исследования. На основании полученных результатов были рассчитаны диагностические характеристики методов: чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность. Для расчёта показателей применяли стандартные формулы:

Чувствительность (Sensitivity) = TP / (TP + FN) x100% (2.1)

Специфичность (Specificity) = TN / (TN + FP) x100% (2.2)

Положительная прогностическая ценность (PPV) = TP / (TP + FP) x100% (2.3)

Отрицательная прогностическая ценность (NPV) = TN / (TN + FN) x100% (2.4),

где TP - истинно положительные результаты, FN - ложноотрицательные результаты, TN - истинно отрицательные результаты, FP -ложноположительные результаты.

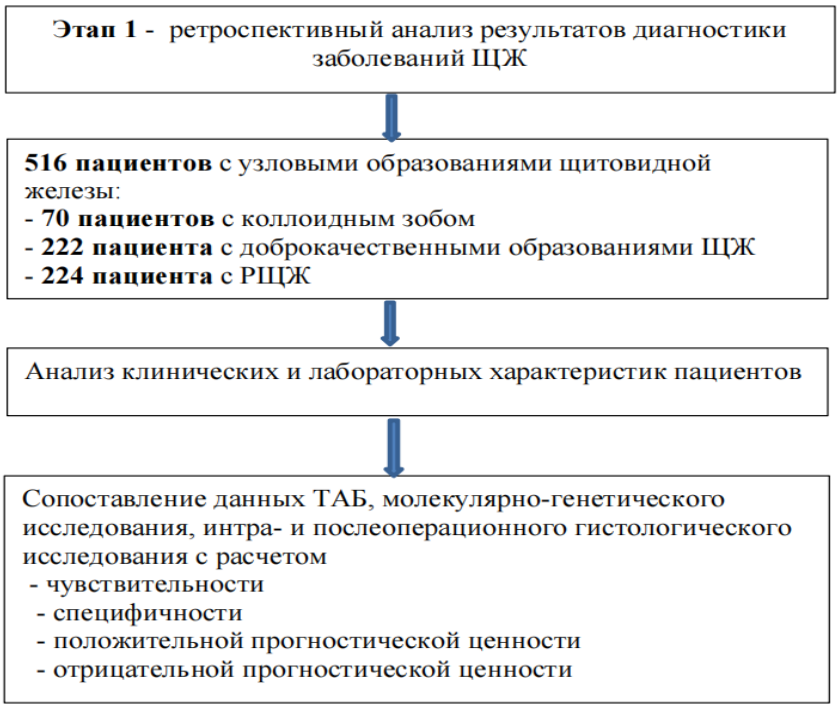


Рисунок 2 – Дизайн этапа 1 исследования

Второй этап исследования был посвящен оценке результатов хирургического лечения 224 пациентов с РЩЖ, в том числе 101 пациента с РЩЖ на фоне АИТ и 123 пациентов с РЩЖ без признаков АИТ. Также выполнена сравнительная оценка результатов обследования и лечения 121 пациента с БГ с РЩЖ и без. На данном этапе исследования из 101 пациента с РЩЖ на фоне АИТ 85 пациентам был выполнен сравнительный анализ применения ИОНМ и без него при выполнении ТЭ. Дизайн второго этапа исследования представлен на Рисунке 3.

В рамках ретроспективной части исследования был выполнен анализ хирургической активности и были представлены сведения об общем количестве оперативных вмешательств, выполненных по поводу узловых образований ЩЖ.

Было проведено сопоставление количества выполненных оперативных вмешательств с частотой послеоперационных осложнений. Также определяли частоту метастазирования РЩЖ в центральные (ЦЛУ) и латеральные лимфоузлы (ЛЛУ) шеи при сочетании опухоли с АИТ, определяли необходимость удаления клетчатки этой зоны при хирургическом лечении РЩЖ.

В рамках проспективной части исследования были проанализированы результаты хирургического лечения 224 пациентов, которым выполнялись оперативные вмешательства, в том числе 101 пациент с РЩЖ на фоне АИТ и 123 пациента с отсутствием признаков аутоиммунного поражения ЩЖ.

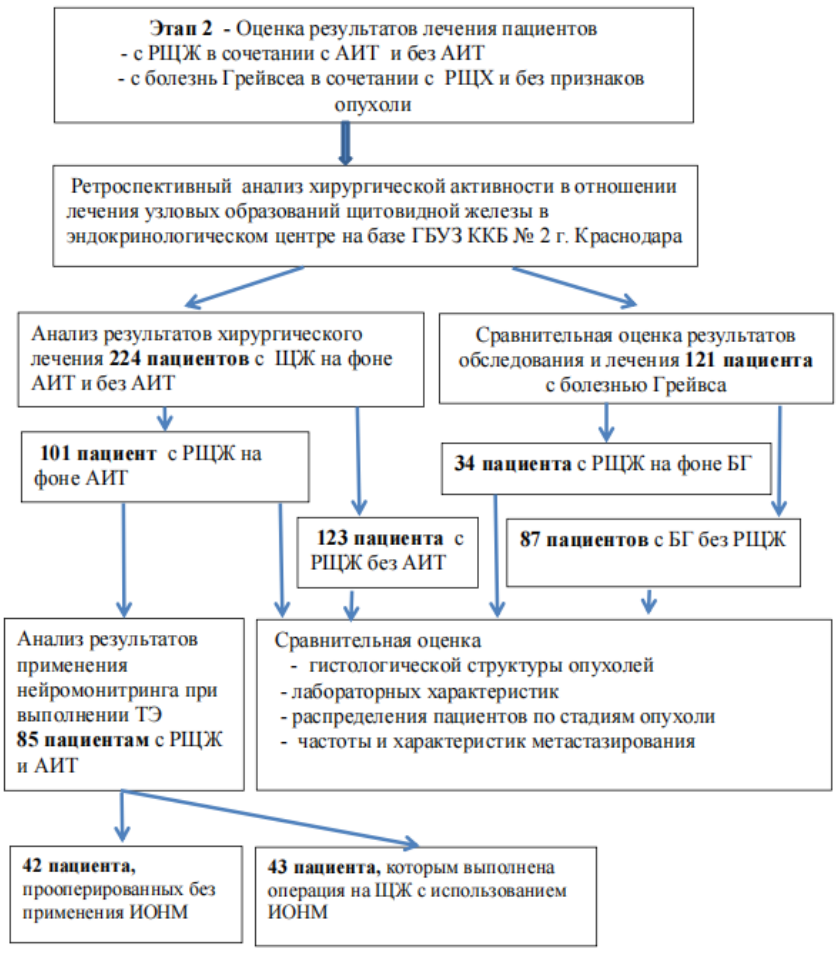


Рисунок 3 – Дизайн этапа 2 исследования

На **третьем этапе** исследования проводили оценку клинико-патологических характеристик пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы (ПКЩЖ) на фоне ТХ и без патологии ЩЖ с определением факторов риска метастазирования в ЦЛУ и ЛЛУ при РЩЖ (Рисунок 4).

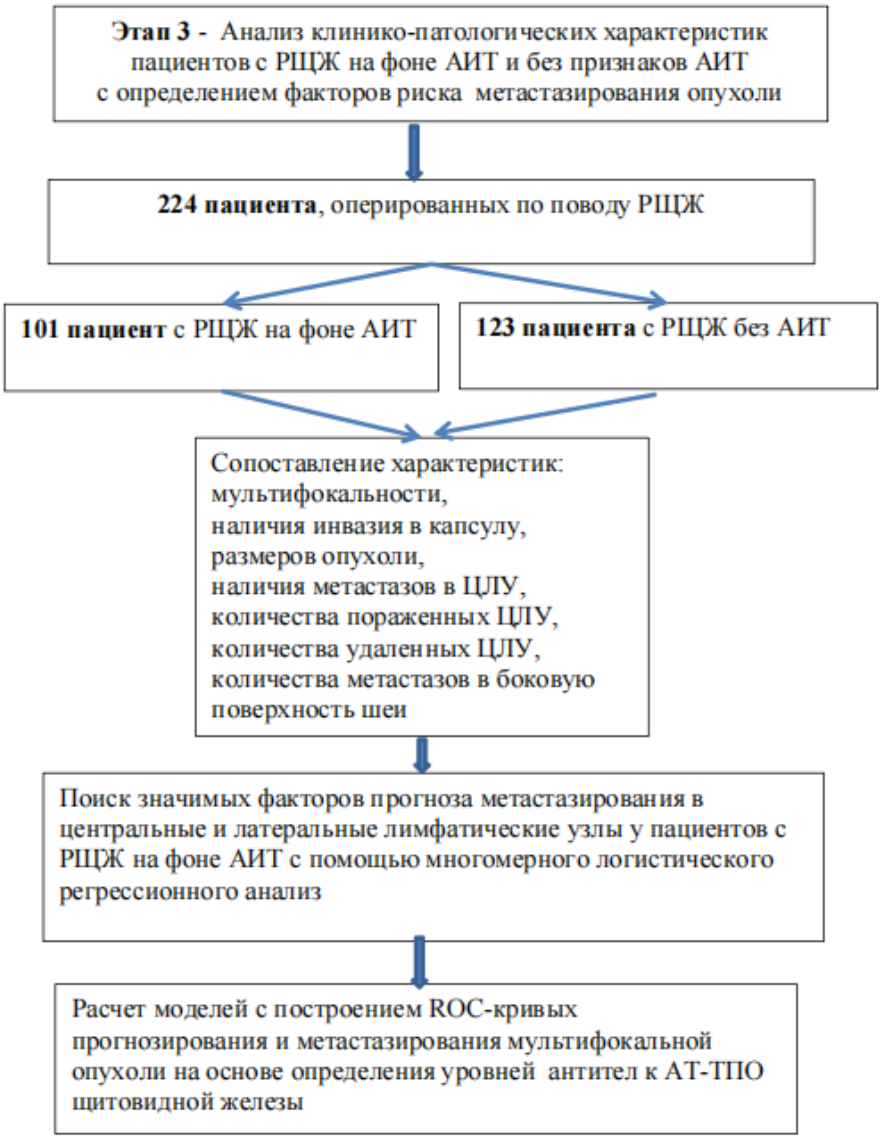


Рисунок 4 – Дизайн этапа 3 исследования

Был произведен анализ данных 224 пациентов Межтерриториального центра эндокринной хирургии г. Краснодара, которым проводилось лечение по поводу РЩЖ в период с 2012 по 2024 гг. Пациентам выполнялась тиреоидэктомия с центральной (ЦЛЭ) и латеральной (ЛЛЭ) лимфаденэктомией шеи. Из 224 пациентов с РЩЖ у 101 наблюдался ТХ (45,1 %) и у 123 пациентов ТХ отсутствовал (54,9 %). При обследовании пациентов до операции осуществлялась в частности оценка уровней гормонов ЩЖ, сывороточного тиреоглобулина и АТ-ТПО, УЗИ ЩЖ, молекулярно-генетическое исследование, компьютерная томография (КТ) шеи, ТАБ под УЗИ- контролем. Количественная оценка характеристик использовалась для изучения возможностей прогнозирования

мультифокальной папиллярной карциномы ЩЖ и метастазов (Mts) в ЦЛУ с использованием многомерной модели.

В заключение был проведен поиск значимых факторов прогноза метастазирования ЦЛУ и ЛЛУ у пациентов с РЩЖ с помощью многомерного логистического регрессионного анализа.

На основании расчетов были построены ROC-кривые прогнозирования и метастазирования мультифокальной опухоли на основе определения уровней АТ-ТПО ЩЖ для прогнозирования возникновения мультифокальной ПКЩЖ, а также получены графики рабочих характеристик для прогнозирования Mts в ЦЛУ у пациентов с РЩЖ на фоне ТХ.

На **заключительном этапе работы** был проведен анализ факторов риска развития рецидива РЩЖ на фоне АИТ при различных вариантах хирургического лечения опухоли (Рисунок 5).

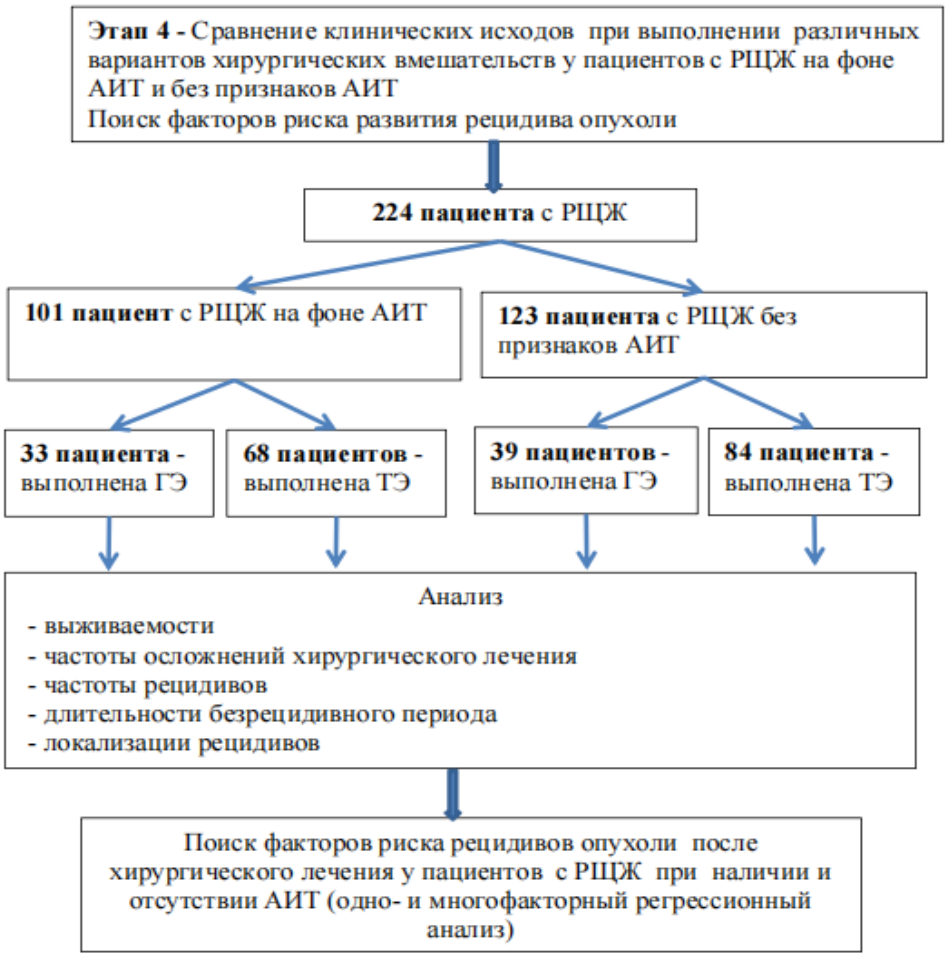


Рисунок 5 – Дизайн этапа 4 исследования

Были проанализированы характеристики пациентов (возраст, пол, размер первичной опухоли, наличие экстратиреоидной инвазии (ЭИ), мультифокальная форма опухоли и метастазирование в VI зону клетчатки шеи – (pN1a), на основании сопоставления которых пациенты были разделены на группы в зависимости от выполнения гемитиреоидэктомии (ГЭ) и тиреоидэктомии (ТЭ). Проведено сравнение

клинических исходов пациентов с РЩЖ в зависимости от объема хирургического вмешательства.

В зависимости от результатов ТАБ были сопоставлены послеоперационные результаты с определением факторов риска рецидива заболевания. Оценивали клинические исходы и частоту осложнений хирургического лечения пациентов с РЩЖ в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства, а также длительность безрецидивного периода выживания.

Сравнивали результаты лечения после выполненной ГЭ и ТЭ, сопоставляли полученные данные с индивидуальными характеристиками пациентов: полом, возрастом, размерами первичной опухоли, степенью ЭИ, мультифокальностью и наличием метастазирования опухоли в центральную (VI) зону шеи (pN1a). Безрецидивный период определяли как временной интервал между первоначальным вмешательством и выявлением структурного персистирующего/рецидивирующего заболевания.

Методы исследования. На этапе включения пациентов в исследование проводили сбор жалоб, анамнеза. Не выявлено существенных различий по длительности существования узлов в ЩЖ в зависимости как от наличия сопутствующего аутоиммунного процесса, так и от степени его выраженности. Пальпацию ЩЖ выполняли по стандартной методике. Оценивали наличие пальпируемых узловых образований в железе, размеры и их плотность, спаянность с окружающими тканями. Особое внимание уделяли наличию регионарных лимфатических узлов, их количеству, размерам и плотности.

Определение гормонального тиреоидного фона больных осуществляли путем измерения концентраций гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ, АТ-ТПО), в сыворотке крови пациентов иммуноферментным методом. Исследования производили в лаборатории 2-й Краевой клинической больницы с помощью стандартных тест-наборов.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы и лимфоузлов шеи производили на аппарате УЗИ с высокой разрешающей способностью. (Hitachi EUB 7000 HV с линейным преобразователем 6–13 МГц).

Рентгеновскую КТ проводили на четырехспиральном томографе «GELight Speed RT4». МРТ проводили на МР-томографе напряжённостью магнитного поля 1,5 Тл «MagnetomEssenza» (Siemens, Германия).

ТАБ узловых образований ЩЖ выполняли под контролем УЗИ. При наличии нескольких узлов в ЩЖ пунктировали образования с УЗИ-признаками злокачественности, а при идентичности ультразвуковой картины по возможности осуществляли пункцию всех узлов, характеристики которых согласно классификации TIRADS соответствовали III и выше. Цитологическое исследование аспирата проводили в лаборатории 2-й Краевой клинической больницы.

Молекулярно-генетическое исследование. Для молекулярно-генетического исследования было использовано 122 цитологических образца, полученных при проведении ТАБ узлов ЩЖ. Для всех этих образцов также было получено гистологическое заключение. По типам опухолей распределение было следующее: неопухолевые образования (benign) – 24 образца, фолликулярная аденома (ФА) – 61,

фолликулярный рак (ФР) – 10, гюртлеклеточный рак (Hürthle cell carcinoma, HTC) – 3, папиллярный рак (ПР) – 17, фолликулярный вариант папиллярного рака (ФВПР) – 7.

Использован метод классификации, описанный Titov S.E. et al. (2019). Предложенный классификатор делит все цитологические образцы на следующие группы:

– доброкачественные (benign), включающие доброкачественные образования (goiter) и фолликулярные опухоли без маркеров злокачественности;

– злокачественные, которые в свою очередь делятся на: папиллярный рак, медуллярный рак, В-клеточный рак, фолликулярные опухоли с маркерами злокачественности (ФО-МЗ). Анапластический и низкодифференцированные карциномы не определяются данным классификатором как отдельные типы, но определяются как злокачественные.

Выделение РНК из материала цитологических препаратов проводили по методике, предложенной Titov S.E. et al. (2016): высушенный цитологический препарат смывали в пробирку тремя порциями лизирующего буфера по 200 мкл каждая. Концентрацию тотальной РНК в образце определяли с помощью флуориметра Qubit (Invitrogen, USA) и набора реагентов Qubit RNA HS Assay Kit. Измеренная концентрация РНК находилась в диапазоне 3,3–47,4 нг/мкл (в среднем 15,2 нг/мкл).

Проводили оценку относительных уровней экспрессии гена HMGA2 (нормализация на ген домашнего хозяйства PGK1), miR-146b, -221, -375 (нормализация на геометрическое среднее содержания miR-29b, -23a, -197), соотношения митохондриальной и ядерной ДНК, а также определение соматической мутации V600E в гене BRAF.

Методы лечения пациентов, включенных в исследование. В зависимости от результатов цитологического исследования и молекулярно-генетического исследования определяли тактику хирургического лечения после проведения предоперационной подготовки с учетом функциональной активности ЩЖ. Операцией выбора при верифицированном РЩЖ в зависимости от TNM классификации, а также от степени агрессивности опухоли была экстрафасциальная ТЭ или ГЭ, а также в зависимости от регионарного метастазирования определяли необходимость удаления клетчатки шеи с пораженными лимфоузлами. В сочетании с АИТ формировались узлы доброкачественной и злокачественной природы, при этом до настоящего времени неясно, является АИТ фактором риска развития рака ЩЖ или это реакция ткани на опухоль. При доброкачественных или сомнительных цитологических данных (фолликулярная и гюртлеклеточная неоплазия) у пациентов с поражением одной доли и BRAF(-) диагностики выполняли экстрафасциальную ГЭ (с удалением перешейка щитовидной железы) со срочным интраоперационным гистологическим исследованием. Хирургическое вмешательство при АИТ проводили только при наличии абсолютных показаний, к которым относили:

- большие размеры зоба со сдавлением жизненно важных органов;
- быстрый рост зоба (риск наличия РЩЖ);
- редкие болезненные формы зоба, не поддающиеся консервативной терапии.

Во всех случаях при хирургическом вмешательстве на ЩЖ и лимфатическом

аппарате шеи проводили интраоперационную визуализацию возвратных гортанных нервов и паращитовидных желез. В зависимости от результатов гистологического исследования определяли дальнейшую тактику ведения больных и наблюдение в послеоперационном периоде. Составляли дальнейший алгоритм ведения в случае рецидива заболевания.

Нейромониторинг при выполнении операции. При хирургическом вмешательстве применялся нейромонитор C2 (Inomed, Germany). Также использовались электроды на эндотрахеальную трубку. Использовалась эндотрахеальная трубка среднего размера – около 7 и 8 мм в зависимости от конституции и телосложения пациента. Биполярный игольчатый и вильчатый зонды использовались для стимулирования нервов гортани. Для анестезиологического пособия применялись деполяризующие миорелаксанты ультракороткого временного интервала. При выполнении операции фиксировали данные с максимальным отклонением данных с оценкой в милливольтах (мВ), а также период реполяризации электромиографического сигнала (ЭМС) с n.vagus в миллисекундах (мс). При мониторинговом расчёте колебаний учитывали разницу от высшей точки вершины положительной первичной аберрации волны до нижнего уровня при обратной стадии полярности. Во время деполяризации определяли интервал времени импульсного ответа с периода возбуждения нерва до регистрации сигнала.

Гистологическое исследование проводили по стандартному методу на парафиновых срезах с окраской гематоксилином и эозином. Срочное гистологическое исследование узловых образований ЩЖ и регионарных лимфатических узлов выполняли также по стандартному методу на основе получения замороженных срезов без фиксации, окрашенных гематоксилином. Окончательный диагноз был поставлен на основании данных гистологического заключения.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ STATISTICA for Windows 10,0. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также для частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. При распределении признака, отличном от нормального, для описания материала исследования использовали медиану (Me) и показатели интерквартильного размаха, результаты представляли в виде Me (Q_1; Q_3). Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат). Для оценки различий значений количественных показателей в группах после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Поиск взаимосвязей показателей, характеризующих результаты хирургического лечения и факторы риска, у обследуемых пациентов, проводили с помощью корреляционного анализа, рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена. Проводили поиск значимых факторов прогноза метастазирования в ЦЛУ и ЛЛУ с помощью многофакторного логистического

регрессионного анализа, для каждого фактора рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Для прогноза риска метастазирования проводили ROC-анализ в программе Med.Calc statistical software с построением ROC-кривых в программе PAST4. Также проводили оценку клинических исходов лечения пациентов с РЩЖ в зависимости от факторов риска с помощью одно- и многомерного регрессионного анализа.

Анализ эффективности диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы в сочетании с аутоиммунными тиреопатиями. Настоящее исследование представляет результаты ретроспективного анализа лечебно-диагностической тактики у 516 пациентов с узловым и многоузловым эутиреоидным зобом, получивших хирургическое лечение в отделении эндокринной хирургии ГБУЗ ККБ № 2. Гендерно-возрастная характеристика группы: 439 женщин (85,1 %) и 77 мужчин (14,9 %) в возрасте 19–71 года. Цитологический материал, полученный при ТАБ, делили на три категории. Диагностический алгоритм включал тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) с последующей категоризацией цитологического материала (3 категории) и верификацию данных гистологическим исследованием. Преобладающая часть узловых образований имела диаметр свыше 1,0 см. Детализация цитологических находок приведена в Таблице 1.

Таблица 1 – Результаты тонкоигольной аспирационной биопсии у пациентов с узловым и многоузловым зобом

Цитологическая картина	Пациенты с патологией ЩЖ (n=516)	
	Абс.	%
Доброкачественные изменения (Bethesda II)	362	70,2
Изменения, подозрительные на злокачественные изменения (Bethesda III, IV)	98	18,9
Злокачественные изменения, рак ЩЖ (Bethesda V, VI)	56	10,9

Злокачественные изменения, выявленные у 56 (10,9 %) пациентов, были расценены как абсолютные показания к выполнению хирургического вмешательства. Выбор объема оперативного вмешательства на щитовидной железе со злокачественными изменениями осуществлялся с учетом морфологической структуры, распространенности патологического процесса в железе, ее функции и необходимости соблюдения принципов радикальности.

В последнюю группу вошли пациенты с цитологическим диагнозом «фолликулярная опухоль» - 21 пациент с фолликулярными и гюртклеточными опухолями ЩЖ. Выделение данной когорты было обусловлено ограниченными возможностями ТАБ в диагностике ряда новообразований ЩЖ. Распределение пациентов с фолликулярной опухолью по результатам выполненного в дальнейшем гистологического исследования

представлено на Рисунке 6.

В дальнейшем по результатам гистологического исследования наиболее часто был поставлен диагноз фолликулярная аденома - в 10 случаях (47,6 %), фолликулярный рак был выявлен у 3 (14,3 %) пациентов, фолликулярный вариант папиллярного рака - в 2 случаях (9,5 %). Отмечено по одному случаю (4,8 %) папиллярного рака и токсической аденомы, по 2 случая (9,5 %) коллоидного зоба и аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием.

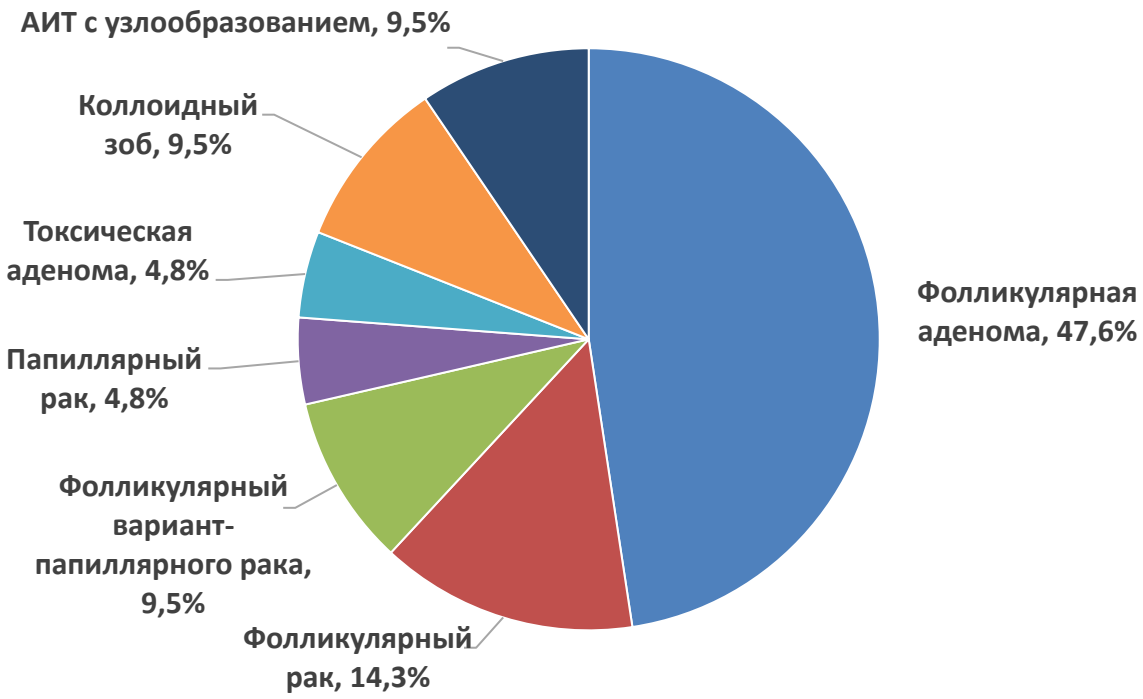


Рисунок 6 – Гистологические заключения у больных с цитологическим диагнозом «фолликулярная опухоль»

Анализ результатов гистологического исследования удаленной ткани ЩЖ у пациентов с узловым эутиреоидным зобом показал, что коллоидный зоб наблюдался в 70 случаях (13,6 %), доброкачественные опухоли отмечены у 272 обследованных (52,7 %), злокачественные опухоли - в 174 случаях (33,7 %). При этом у 153 пациентов из всей выборки имели место признаки АИТ.

Как видно, максимальной была группа пациентов с доброкачественными изменениями ткани железы. Эта группа включала многочисленные варианты доброкачественной гиперплазии, тиреоидиты, некоторые были представлены гипертрофической формой АИТ.

В общей структуре оперированных больных преобладали опухоли ЩЖ – 84,5 % случаев, в том числе у 272 пациентов (51,7 %) доброкачественные опухоли, у 174 пациентов (32,8 %) - злокачественные новообразования. Доброкачественные неопухолевые узловые образования были лишь у 15,5 % пациентов, в том числе - у 70 пациентов (12,6 %) - коллоидный зоб, у 15 больных (2,9 %) - АИТ без сочетания с опухолями и признаками иных заболеваний ЩЖ. АИТ в сочетании с коллоидным зобом

был выявлен у 10 пациентов (15,4 %), с доброкачественными опухолями - в 27 случаях (10,1 %) и у 101 пациента (59,8 %) - в сочетании со злокачественными опухолями ЩЖ.

Фолликулярный рак был выявлен в 12 случаях (11,9 %), фолликулярный вариант-папиллярного рака - у 20 (19,8 %) пациентов, папиллярный рак - в 64 случаях (63,4 %), медуллярный рак - у 5 больных (4,9 %).

По результатам анализа молекулярно-генетических характеристик 122 образцов узлов ЩЖ с неопределенным цитологическим заключением (Bethesda III или Bethesda IV), 85 образцов были классифицированы как ДО, в том числе 61 образец был отнесен к ФА. Из 37 образцов с карциномами 7 были отнесены к ФВПР, 17 – к ПР, 10 – к ФР и три образца были отнесены к гюртлеклеточному раку.

Таким образом, в выборке цитологических препаратов Bethesda III+Bethesda IV по данным послеоперационной гистологии было отнесено 69,7 % образцов к доброкачественным опухолям и образованиям и 30,3 % образцов – к злокачественным опухолям. Существенных различий по этому показателю между группами Bethesda III и Bethesda IV выявлено не было: в качестве злокачественных были квалифицированы 4 образца с результатом цитологического исследования Bethesda III – 30,8 %, и 33 образца (30,3 %) с оценкой Bethesda IV. Результаты молекулярного и послеоперационного гистологического исследований ткани узлов ЩЖ представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Результаты молекулярного и гистологического исследований ткани узлов

Гистологический диагноз	Гистологический тип		Результат молекулярно-генетического исследования	
	Абс.	%	Абс.	%
ДО	83	68,0	24	19,7
ФА	-	-	61	50,0
ФР	-	-	10	8,2
ФО-МЗ	14	11,5	-	-
ФВПР	-	-	7	5,7
ПР	21	17,2	17	13,9
МР	1	0,8	-	-
В-кл рак	3	2,5	3	2,5
Всего	122	100	122	100

Было установлено, что из 37 образцов, отнесенных к злокачественным по данным гистологии, по данным молекулярного тестирования к злокачественным было отнесено 33 образца, т.е. рак выявлялся в 89 % случаев. Из 4 ложноотрицательных образцов: 2 – относились к ПР и 2 – к ФР. Из 85 образцов, которые были подтверждены гистологией как доброкачественные было отнесено 79 образцов, т.е. точность при определении составила 93 %. Из 6 ложноположительных по молекулярному диагнозу образцов, 5 – относились к ФА по результатам гистологического исследования и один – к ДО (Таблица 3).

Таким образом, применение молекулярно-генетического метода исследования позволяет довольно точно определять злокачественные опухоли в образцах, относящихся

к Bethesda III и Bethesda IV.

Таблица 3 – Сравнение молекулярной и гистологической классификаций узлов щитовидной железы

Результат молекулярного теста	Гистологический тип						
	ДО	ФА	ФР	ФВПР	ПР	МР	В-кл рак
ДО	23	56	2*	0	2*	0	0
ПР	1*	2*	2	4	12	0	0
ФО-МЗ	0	3*	5	3	3	0	0
МР	0	0	1	0	0	0	0
В-кл рак	0	0	0	0	0	0	3

Примечание: * – не совпадающие доброкачественные/злокачественные результаты

Оценка частоты выявления мутации V600E в гене BRAF в зависимости от морфологической формы РЩЖ и сочетания с АИТ показала, что чаще всего эта мутация выявлялась у пациентов с папиллярным раком – в 38 случаях (59,4 %) в группе пациентов с АИТ, статистически значимо чаще, чем в группе больных без признаков аутоиммунного поражения ЩЖ – 19 (16,4 %) случаев ($p < 0,001$) (Таблица 4). При фолликулярном-варианте папиллярного рака отмечено 6 случаев выявления этой мутации – 6 у 20 пациентов (30 %) с АИТ и у одного из 7 пациентов с ФПР без признаков АИТ (16,3%), статистически значимых различий при этом выявлено не было ($p = 0,263$).

Таблица 4 – Частота выявления мутации V600E в гене BRAF у пациентов с различными морфологическими формами рака щитовидной железы в сочетании с АИТ

Морфологические формы рака щитовидной железы	Частота обнаружения мутации V600E в гене BRAF в разных типах опухолей				p
	Пациенты с признаками АИТ (n=101)		Пациенты без признаков АИТ (n=123)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Папиллярный рак	**38 из 64**	**59,4**	**19 из 116**	**16,4**	**<0,001**
Фолликулярный вариант папиллярного рака	6 из 20	30,0	1 из 7	16,7	0,263
Всего случаев выявления мутации	**44**	**43,6**	**20**	**16,3**	**<0,001**

Всего в группе пациентов с РЩЖ на фоне АИТ было отмечено 44 случая (43,6 %) выявления этой мутации, тогда как в группе больных без признаков АИТ мутация V600E в гене BRAF наблюдалась значительно реже ($p < 0,001$) - в 20 случаях (16,3 %).

Полученная частота выявления мутации V600E в гене BRAF при наличии аутоиммунного тиреоидита превышает приводимые в литературе значения. Это расхождение объясняется прежде всего различием критериев верификации тиреоидита: в настоящем исследовании диагноз устанавливался морфологически, тогда как в цитируемых работах — преимущественно по клинико-серологическим признакам. Кроме

того, при расчёте по всей когорте знаменатель контрольной группы включал фолликулярные формы, при которых данная мутация практически не встречается; при сравнении в пределах папиллярной карциномы частота составила 59,4 % против 16,4 %. Полученные данные следует рассматривать не как опровержение защитной гипотезы, а как указание на неоднородность механизмов канцерогенеза в группе с аутоиммунным поражением железы.

В целом анализ результатов планового гистологического исследования злокачественных узловых образований ЩЖ показал, что среди них преобладают высокодифференцированные формы, отличающиеся наименьшей агрессивностью течения. Результаты оценки диагностических характеристик цитологического, гистологического и молекулярно-генетического исследований при узловых образованиях ЩЖ представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Диагностические характеристики применения методов исследования щитовидной железы

Характеристики	Цитологическое исследование (%)	Гистологическое исследование (%)	Молекулярно-генетическое (%) (Bethesda III+IV)
Чувствительность	75,0	52,0	89,2
Специфичность	95,9	100	92,9
Диагностическая ценность	88,0	81,0	91,1
Положительная прогностическая ценность	89,0	100	84,6
Отрицательная прогностическая ценность	98,3	81,4	95,2

В то же время сопоставление данных ТАБ с результатами срочного гистологического исследования тканей, удаленных во время операции, показало, что данный метод характеризуется более низкой чувствительностью и специфичностью при диагностике природы очаговых поражений ЩЖ. Вышеприведенные результаты подтверждают взаимодополняющую роль цитологического, гистологического и молекулярно-генетического методов в диагностике заболеваний ЩЖ: первый более эффективен для скрининга и исключения патологии, второй и третий – для окончательной верификации диагноза.

Таким образом, показано, что применение интраоперационного морфологического исследования при III и IV категории цитологического заключения не является обязательным, так как обладает низкой чувствительностью в диагностике РЩЖ, а при V и VI категории не показано. Современные технологии позволяют получить результаты планового исследования в сроки, когда повторное вмешательство может быть осуществлено вне формирования рубцового процесса.

Результаты центральной лимфаденэктомии при раке щитовидной железы. В период с 2012 по 2024 гг. в отделении эндокринной хирургии ГБУЗ ККБ № 2 Краснодара

оперативные вмешательства на ЩЖ с ЦЛА при первичном РЩЖ были выполнены 224 пациентам (194 женщины и 30 мужчин).

Оценивали частоту метастазирования РЩЖ в центральную группу лимфоузлов шеи и необходимость удаления клетчатки этой зоны. Операцией выбора при верифицированном РЩЖ в зависимости от размера узла и степени агрессивности опухоли была экстрафасциальная ТЭ. При доброкачественных или сомнительных (фолликулярная и гюртлеклеточная неоплазия) цитологических данных у пациентов с монолобарным поражением выполнялась экстрафасциальная гемитиреоидэктомия со срочным интраоперационным гистологическим исследованием.

Во всех случаях хирургические вмешательства на ЩЖ и лимфатическом аппарате шеи проводились с интраоперационной визуализацией ВГН и паращитовидных желез. По результатам диагностики РЩЖ и объему оперативного вмешательства пациенты разделены на 4 группы:

- группа 1 – 192 (85,7 %) пациента с цитологически верифицированным РЩЖ, у которых на основании дооперационного УЗИ лимфоузлов II–VI зон шеи было исключено метастазирование в регионарные лимфоузлы. Этим пациентам выполнена экстрафасциальная ТЭ с профилактической ЦЛА;

- группа 2 – 15 (6,6 %) пациентов с благополучным результатом цитологического исследования, у которых запланированный объем вмешательства (ГЭ) был расширен до ТЭ с профилактической ЦЛА после срочного гистологического исследования, по результатам которого интраоперационно был верифицирован РЩЖ;

- группа 3 – 5 (2,3 %) пациентов с благополучными результатами предоперационного цитологического и интраоперационного срочного гистологического исследований. Этим больным выполнена экстрафасциальная ГЭ с удалением перешейка ЩЖ. РЩЖ диагностирован после получения окончательного результата гистологического исследования. В этих случаях тотальная ТЭ с профилактической ЦЛА была произведена в качестве второго этапа хирургического лечения;

- группа 4 – 12 (5,3 %) пациентов с регионарным метастазированием в лимфоузлы II–V уровня (стадия pT1–4aN1b), верифицированным до операции цитологически. Этим больным выполнялась экстрафасциальная ТЭ в сочетании с ЦЛА (VI уровень) и фасциально-футлярной лимфадендэктомией (II–V уровень).

Оценку результатов лечения проводили по данным окончательного гистологического исследования, при этом учитывали гистологическую структуру, размер опухоли (стадия РЩЖ по TNM 8-й редакции) и наличие регионарных метастазов (Таблица 6).

Установлено, что в группах исследования преобладали пациенты с высокодифференцированной папиллярной карциномой. Частота обнаружения фолликулярного РЩЖ была в 2 раза ниже среднестатистических показателей, что, по-видимому, было обусловлено сложностями дооперационной цитологической и интраоперационной срочной гистологической диагностики этой патологии.

Оценка стадии опухолевого процесса в ЩЖ по критерию T (классификация TNM 8-й редакции, UICC, 2017) показала, что РЩЖ был представлен преимущественно

опухолями диаметром от 1 до 4 см (T1b–T2), не распространяющимися за пределы ЩЖ. У 37 (16,5 %) больных было выявлено внутриорганное метастазирование в контралатеральную долю (mpT1b3), не установленное до гистологического исследования. У 26 из них был диагностирован папиллярный, у 11 пациентов – фолликулярный рак.

Таблица 6 – Гистологическая структура РЩЖ у пациентов, которым проводилось хирургическое лечение по поводу узловой патологии ЩЖ, абс. (%)

Морфологический тип РЩЖ	Группы пациентов				Вся выборка (n=224)
	1 (n=192)	2 (n=15)	3 (n=5)	4 (n=12)	
Папиллярный, n (%)	154 (80,2)	12(80,0)	5 (100,0)	9 (75,0)	180 (80,4)
Фолликулярный, n (%)	36 (18,8)	3(20,0)	-	2 (16,7)	41 (18,3)
Медуллярный, n (%)	2 (1,0)	-	-	-	2 (0,9)
Низкодифференцированный, n (%)	-	-	-	1 (8,3)	1 (0,4)

В группе 1 по данным заключительного гистологического исследования папиллярный, фолликулярный и медуллярный РЩЖ выявлен соответственно в 154 (80,2 %), 36 (18,8 %), 2 (1 %) случаях. Эти наблюдения оказались наиболее информативными для оценки частоты регионарного метастазирования.

При папиллярном РЩЖ регионарные метастазы обнаружены у 53 (34,4 %) больных, при фолликулярном – у 3 (8,3 %). В 2 случаях медуллярного РЩЖ признаков регионарного метастазирования выявлено не было.

Частота выявления регионарных метастазов VI зоны шеи после ТЭ с ЦЛА представлена на Рисунке 7. У 15 пациентов 2 группы, у которых решение о расширении объема оперативного вмешательства до тотальной ТЭ с профилактической ЦЛА было принято после срочного интраоперационного гистологическом исследования, был диагностирован папиллярный РЩЖ. Метастазы в лимфатические узлы VI зоны шеи выявлены у 3 (20 %) из них.

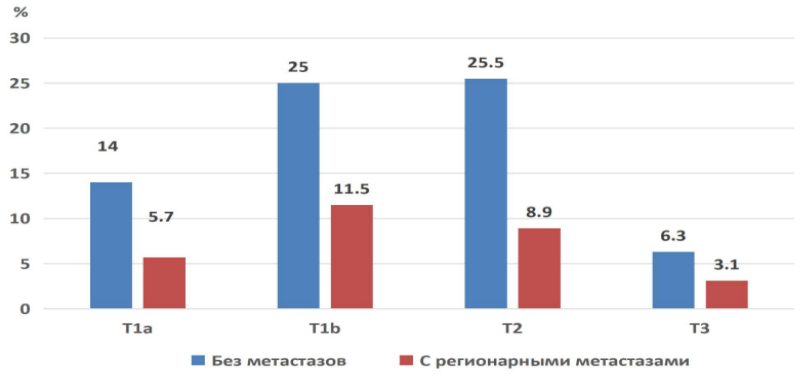


Рисунок 7 – Частота выявления регионарных метастазов VI зоны шеи после тиреоидэктомии с ЦЛА в зависимости от наличия регионарных метастазов

У 5 пациентов 3-й группы, перенесших ранее ГЭ, тотальная ТЭ с

профилактической ЦЛА выполнялась в качестве второго этапа хирургического лечения. У всех этих пациентов был диагностирован папиллярный рак. Регионарных метастазов в этих случаях обнаружено не было.

У 10 из 12 пациентов 4-й группы с РЩЖ (pT2–4; N1b) с цитологически подтвержденным метастазированием в лимфоузлы II–V зон шеи были обнаружены метастазы и во все группы лимфоузлов, включая VI зону шеи. В 3 из этих наблюдений метастазы VI зоны шеи были двусторонними.

Таким образом, частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы шеи при высокодифференцированном РЩЖ относительно высока, достигает 36,1 % при папиллярной и 12,2 % при фолликулярной карциноме и не зависит от размера опухоли. Частота внутриорганного метастазирования составляет соответственно 14,4 и 26,8 %.

Современные ультразвуковые и цитологические методы диагностики при РЩЖ позволяют выявить внутриорганное и регионарное метастазирование в основной лимфатический коллектор – VI зону клетчатки шеи на дооперационном этапе, при этом применяется радикальная хирургическая тактика с удалением пораженной доли и центрального лимфатического коллектора шеи при цитологическом подтверждении метастазирования.

Результаты проведенного исследования показали, что методом выбора хирургического лечения высокодифференцированного РЩЖ в зависимости от размеров и цитологической характеристики опухоли должна быть ГЭ- или ТЭ с выполнением ипсилатеральной или билатеральной ЦЛА в зависимости от подтверждения метастазирования в центральную зону.

Результаты хирургического лечения опухолей щитовидной железы в сочетании с АИТ. Проанализированы результаты хирургического лечения 101 пациента, у которых злокачественные опухоли ЩЖ сочетались с АИТ, в том числе 86 женщин (85,1 %) и 15 мужчин (14,9 %). Наличие АИТ усложняло процесс дооперационной диагностики. Средний возраст больных составил 44,4 ± 6,2 года, старше 45 лет было 40 (48,8 %) пациентов. Все пациенты до направления наблюдались эндокринологом с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит». Длительность анамнеза заболевания и соответственно наблюдения больных эндокринологами с момента первого обращения до операции составила от 1 мес до 8 лет, в среднем - 34±12 мес.

Выбор объема операций осуществлялся не только по онкологическим показаниям, но с учетом имеющегося сопутствующего тиреоидита.

Результаты проведенного исследования позволили определить сходство и различия РЩЖ на фоне АИТ и без признаков аутоиммунной патологии, связанные с патогенезом, клиникой, диагностикой и лечением заболевания:

- на фоне АИТ чаще выявляется папиллярный рак (60,9 %), реже - фолликулярный рак (21,9 %), рак из В-клеток (около 4,8 %), в отдельных случаях - низкодифференцированный рак, лимфома щитовидной железы и плазмоцитома;

- отличие морфологических характеристик проявляется в наличии большого количества микрокарцином (опухолей размером менее 1 см), мультифокальных форм при РЩЖ на фоне АИТ по сравнению с РЩЖ без аутоиммунной патологии;

- сопутствующий аутоиммунный тиреоидит не модифицирует ультразвуковые признаки злокачественного узла щитовидной железы, однако существенно влияет на процесс его диагностики;

- типичные для АИТ диффузные изменения – гипоэхогенность, неоднородность структуры и формирование псевдоузлов – создают неблагоприятный «ультразвуковой фон». Это затрудняет обнаружение опухолевого очага и оценку его характеристик, несмотря на наличие стандартных признаков злокачественности.

Общие особенности РЩЖ:

- типы опухолей: включает папиллярный, фолликулярный, медуллярный, анапластический и другие виды рака, каждый из которых имеет свои особенности;

- факторы риска: недостаток йода, ионизирующее излучение, генетическая предрасположенность, гиперплазия ткани органа на фоне хронического недостатка йода;

- диагностика: для подтверждения диагноза используются цитологическое исследование пунктатов ЩЖ на дооперационном этапе и плановое патологоанатомическое исследование операционного материала – на послеоперационном;

- лечение включает хирургическое вмешательство, применение радиоактивного йода, гормональную терапию, химиотерапию, лучевую и таргетную терапию. Выбор тактики зависит от типа злокачественной опухоли, стадии заболевания и общего состояния пациента.

Таким образом, ключевым отличием РЩЖ на фоне АИТ является не морфология узла, а фоновые изменения паренхимы, которые маскируют опухолевый процесс и повышают риск диагностических ошибок при изолированном использовании ультразвукового метода. На Рисунке 8 представлена структура предварительного диагноза, с которым пациенты были направлены на оперативное лечение.

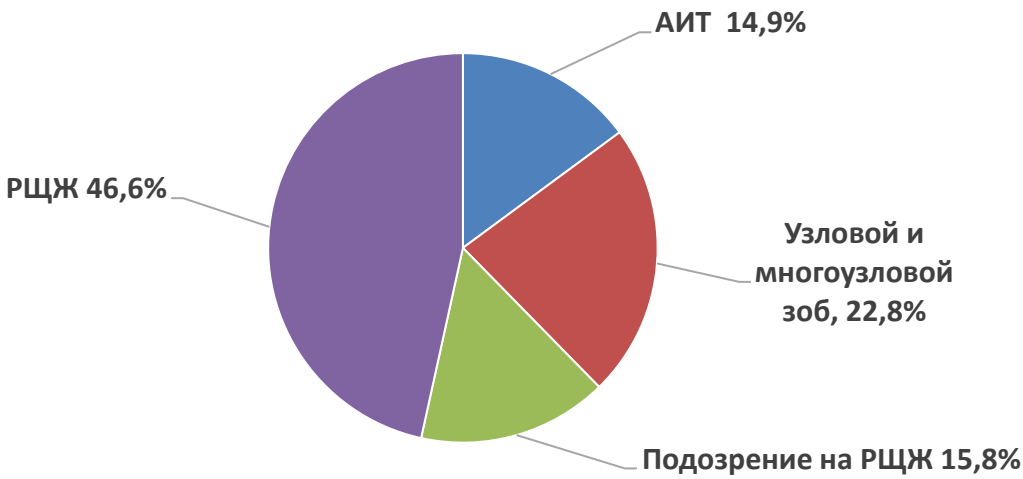


Рисунок 8 – Предварительный диагноз у пациентов с сочетанием опухолей ЩЖ и АИТ (n = 101)

При дообследовании в стационаре при повторных ТАБ дооперационно диагноз рака был верифицирован в 47 (46,5 %) случаях, интраоперационно на основании срочного

гистологического исследования диагноз рака дополнительно верифицирован еще в 30 случаях. Таким образом суммарная до- и интраоперационная диагностика злокачественных новообразований на фоне АИТ оказалась правильной в 77 (76,2 %) наблюдениях. У 24 (23,8 %) пациентов окончательный диагноз был поставлен только после планового гистологического исследования.

Злокачественные опухоли ЩЖ на фоне АИТ были представлены папиллярным раком в 41 (40,6 %) случаях, фолликулярным – в 28 (27,7 %), фолликулярным вариантом папиллярного рака – в 27 (26,7 %), раком из В-клеток – в одном случае (1 %), недифференцированным раком – в одном (1 %), лимфомой щитовидной железы – в одном (1 %) и медуллярным раком – в 2 (2 %) случаях. В 11 (10,1 %) наблюдениях рак имел мультифокальный характер, в 15 (14,9 %) случаях отмечено поражение обеих долей.

Результаты выявления узловых образований и хирургического лечения пациентов с болезнью Грейвса. Произведен анализ данных 121 пациента с БГ (90 (74,4 %) женщин и 31 - мужчина (25,6 %)), которым выполнялась ТЭ в центре эндокринной хирургии г. Краснодара. Части больных после ТЭ была произведена центральная лимфодиссекция VI зоны. Диагноз РЩЖ был подтвержден результатами патологоанатомического исследования.

Диагноз БГ был поставлен на основании типичных симптомов и лабораторных данных, которые включали повышение уровней Т3 и Т4, снижение уровня ТТГ, диффузное накопление фармпрепарата при сцинтиграфии ЩЖ.

При предоперационном УЗИ щитовидной железы узлы были выявлены у 62 (51,2 %) пациентов, у других 59 больных (48,8 %) БГ узлы в ШЖ не обнаружены.

Основными показаниями к операции БГ были длительная терапия антитиреоидными препаратами с развитием побочных эффектов на фоне длительного приема тиреостатиков (n = 65, 53,3 %), тяжелая офтальмопатия (n = 39, 32,0 %), подозрение на злокачественное новообразование при ТАБ ЩЖ (n = 13, 10,7 %) или зоб с компрессией органов шеи (n =5; 4,0 %).

Доли узлов в железе размером менее 1 см и более 1 см составили 14,5 % и 85,5 % соответственно. РЩЖ был подтвержден после операции у 34 (28,1 %) пациентов. Частота РЩЖ была достоверно выше у пациентов с узлами по сравнению соответствующим показателем в группе пациентов без узлов (38 % против 16 %; p = 0,009). Узлы при РЩЖ были выявлены статистически значимо чаще – в 70,6 % случаев, чем у пациентов без РЩЖ, где значение этого показателя составило 43,7 %).

Сравнение лабораторных показателей с наличием и отсутствием РЩЖ показало, что медианы концентраций ТТГ, Т3 и Т4 в этих группах статистически значимо не различались.

В то же время выявлены статистически значимые различия уровней антител к рТТГ: 30 (11,9–300) и 51 (11,2–675) Ед/л, соответственно в группах РЩЖ+ и РЩЖ- (p= 0,002). Также у пациентов с РЩЖ+ уровень антител к ТПО были достоверно ниже такового в группе РЩЖ-, значения показателя составили соответственно 53,7 (0,3–1719) и 159 (0,4–3385) ЕД/мл (p = 0,004).

У 21 из 34 пациентов с РЩЖ (61,8 %) размер опухоли был менее 10 мм в диаметре

(микрокарцинома). Из 32 случаев ПРЩЖ у 28 пациентов новообразование было представлено классическим вариантом, у 2 больных – фолликулярным раком, у одного – онкоцитарным и одного – столбчатоклеточным вариантом опухоли. Поражение лимфатических узлов наблюдалось у 3 (9 %) из 34 пациентов. Из них в 5 случаях была выявлена экстратиреодная инвазия (15 %), отмечено 2 случая с лимфоваскулярной инвазией (6 %) и 19 случаев с капсульной инвазией (56 %).

При оценке характеристики опухоли было отмечено, что наиболее часто отмечались мультифокальные поражения, соответственно у 4 (40 %) и 9 (37,5 %) пациентов без узлов и с узлами (Таблица 7). В этих группах часто отмечалась также инвазия опухоли в капсулу - в 5 (50 %) и 14 (58,3 %) случаях, соответственно.

В целом результаты проведенного исследования свидетельствовали, что тщательная оценка всех узловых образований ЩЖ у пациентов с БГ имеет важное значение, так как у большинства прооперированных этих пациентов РЩЖ был обнаружен случайно, даже при отсутствии узлов. Установлена более высокая частота выявления РЩЖ у пациентов после тиреоидэктомии с БГ, что определяет дальнейшую тактику ведения и наблюдения после оперативного вмешательства.

Таблица 7 – Характеристики опухоли у пациентов, которым выполнялись хирургические вмешательства по поводу узловых образований ЩЖ, абс. (%)

Характеристики опухоли	Вся выборка (n = 34)	Пациенты без узлов в ЩЖ (n = 10)	Пациенты с узлами в ЩЖ (n = 24)
Мультифокальные поражения	13 (38,2)	4 (40,0)	9 (37,5)
Метастазы в л/узлы	3 (8,8)	–	3 (12,5)
Экстратиреоидная инвазия	5 (14,7)	–	5 (20,8)
Сосудистая инвазия	2 (5,9)	–	2 (8,3)
Инвазия в капсулу	19 (55,9)	5 (50,0)	14 (58,3)

Поиск значимых факторов выявления рака щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса показал, что наличие узлов в ЩЖ (ОШ = 3,00, 95% ДИ: 1,32–7,25; p = 0,012), более низкие уровни (относительно референтных значений) АТ к рецепторам ТТГ и АТ-ТПО в сыворотке крови могут быть рассмотрены в качестве независимых предикторов РЩЖ у прооперированных больных с БГ: значения ОШ составили соответственно 1,41 (95% ДИ: 1,08–2,02; p = 0,034) и 2,68 (95% ДИ: 1,35–4,28; p < 0,001) (Таблица 8).

Таблица 8 - Предикторы рака щитовидной железы при БГ

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
Наличие узла	**3,00 (1,32–7,25)**	**0,012**
Низкий уровень АТ к рТТГ	**1,41 (1,08–2,02)**	**0,034**
Низкий уровень АТ к ТПО	**2,68 (1,35–4,28)**	**<0,001**

Следующий этап работы был посвящен **анализу результатов хирургического лечения РЩЖ в сочетании с АИТ с применением нейромониторинга и определения** потенциальных рисков осложнений после хирургического вмешательства на аутоиммунно измененном органе. Выполнены оперативные вмешательства 85 пациентам из вышеуказанной когорты (101 пациент с РЩЖ при наличии признаков АИТ). Все пациенты были разделены на 2 группы:

группа 1 (сравнения) - 42 пациента, которым производилось стандартное оперативное вмешательство без применения ИОНМ;

группа 2 (основная) - 43 пациента, оперированных с использованием методики ИОНМ.

Всем больным выполняли 2 типа операций: ТЭ и ТЭ с ЦЛА, распределение пациентов по вариантам вмешательства представлено в Таблице 9.

Таблица 9 – Распределение пациентов по вариантам хирургических вмешательств на щитовидной железе, абс. (%)

Вариант вмешательства	Группа 1 (сравнения) Без ИОНМ (n=42)	Группа 2 (основная) ИОНМ (n=43)
Тиреоидэктомия	13 (31,0%)	14 (32,6%)
Тиреоидэктомия с ЦЛА	29 (69,0%)	29 (67,4%)

Интраоперационный мониторинг ВГН проводился при выполнении оперативного вмешательства всем пациентам основной группы. При получении ЭМС показатели определяли в соответствии с условным делением тела на две стороны. Оценка частоты колебаний показала отсутствие статистически значимых межгрупповых различий, значения показателя составили 1,67±1,27 и 1,68±1,01 (p = 0,254).

В соответствии с использованным протоколом нейромониторинга регистрировали показатели амплитуды и латентности. Было отмечено снижение уровня амплитуды сигнала с нерва в положении V2 при сравнении значения показателя с соответствующим значением V1 (p = 0,055) (Рисунок 9). По показателю R2 также не выявлено статистически значимых отличий по сравнению с величиной параметра R1 (p = 0,993).

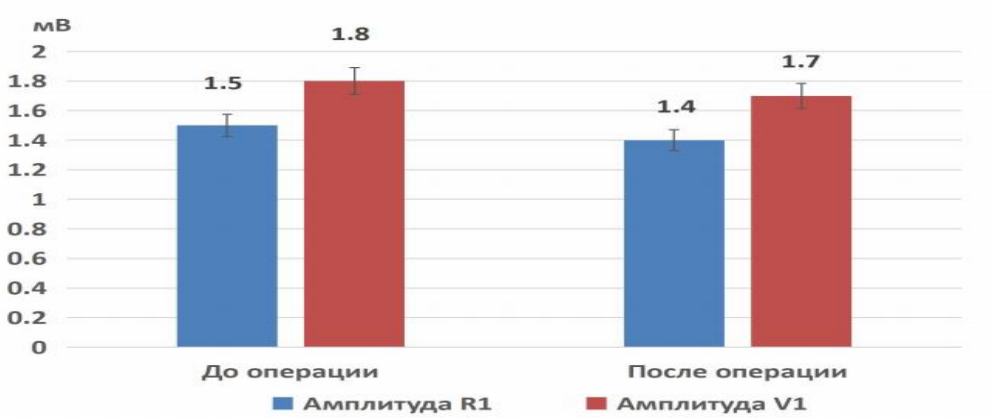


Рисунок 9 – Динамика показателя амплитуды сигнала при выполнении операции на щитовидной железе

С учетом латентности показателей V2 и V1 было выявлено статистически значимое увеличение их значений к концу вмешательства (p = 0,029) относительно исходных значений. В то же время сравнение показателей не показало достоверных различий величин параметров V2 и V1 (p = 0,853). Полученные данные свидетельствовали об изменении проводимости нервов гортани после проведения хирургического вмешательства.

Интраоперационное использование нейромониторинга ВГН способствовало статистически значимому снижению длительности поиска этого нерва во время выполнения вмешательства: в контрольной группе время поиска составило 9,2±0,8 мин, тогда как в основной группе значение показателя было статистически значимо меньше – 3,1±0,7 мин (p < 0,05).

Изучение факторов риска метастазирования рака щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите. На следующем этапе работы был выполнен анализ данных 224 пациентов Межтерриториального центра эндокринной хирургии г. Краснодара, которым проводилось хирургическое лечение – ТЭ с двусторонней центральной лимфаденэктомией шеи. Из 224 пациентов с РЩЖ у 101 наблюдался ТХ (45,1 %) и у 123 пациентов признаки ТХ отсутствовали (54,9 %). Характеристика пациентов представлена в Таблице 10.

ТЭ с двусторонней ЦЛЭ была выбрана в качестве вмешательства на основании следующих факторов: наличие подозрения на РЩЖ размером более 1 см с контралатеральными узлами ЩЖ или без них, подозрение на рак при наличии узлов ЩЖ размером менее 1 см с узлами в контралатеральной доле размером более 0,5 см и мультифокальным опухолевым РЩЖ или двусторонним РЩЖ и BRAF- мутации.

Таблица 10 – Пациенты, включенные в исследование по выявлению факторов риска метастазирования РЩЖ

Показатели	Пациенты с РЩЖ (n=224)
Возраст пациентов, Me (Q_{25};Q_{75})	43,9 (15-79)
≥45, абс. (%)	106 (47,3 %)
<45, абс. (%)	118 (52,7 %)
Пол, М/Ж, абс. (%)	56/168 (25,0 %/ 75,0 %)
Мультифокальная опухоль, абс. (%)	68 (30,4 %)
РЩЖ на фоне ТХ, абс. (%)	101 (45,1 %)*
Инвазия в капсулу, абс. (%)	77 (34,4 %)
Размер опухоли, см, Me (Q_{25};Q_{75})	1,07 (0,05-5,50)
Метастазы в ЦЛУ, абс. (%)	107 (47,8 %)
Количество удаленных ЦЛУ, Me (Q_{25};Q_{75})	5,43 (0-25)
Количество пораженных ЛУ при ЦЛЭMe (Q_{25};Q_{75})	1,53 (0-16)
Метастазы в боковую поверхность шеи, абс. (%)	16 (7,1 %)
Количество удаленных боковых лимфоузлов, Me (Q_{25};Q_{75})	16,6 (1-58)
Количество метастатических лимфоузлов, Me (Q_{25};Q_{75})	4,7 (1-15)

Боковая лимфодиссекция была выполнена 16 пациентам после УЗИ, КТ шеи и ТАБ, что

было обусловлено риском потенциального метастазирования в ЛЛУ.

Характеристики пациентов были использованы для изучения возможностей прогнозирования мультифокальной ПКЩЖ и метастазирования в ЦЛУ на основании многомерного моделирования. Для выявления независимых прогностических предикторов ЦЛУ использовали метод бинарной логистической регрессии и определены четыре переменные: уровень АТ-ТПО, возраст пациента, размер опухоли на момент постановки диагноза и мультифокальность опухоли.

Затем был проведен логистический регрессионный анализ многомерной модели для оценки возможности прогнозирования возникновения опухоли и ее метастазирования у пациентов с АИТ. Прогностическую ценность созданной модели оценивали путем расчета площади под кривой. Mts в ЦЛУ были гистологически подтверждены у 107 пациентов (47,8 %), а Mts в ЛЛУ были у 16 пациентов (7,1 %).

По сравнению с пациентами с РЩЖ без АИТ у пациентов с опухолью на фоне АИТ была отмечена тенденция к мультифокальному росту опухоли (46,6 % против 21,6 %, $p < 0,001$) и инвазией в капсулу узла (43,3 % против 29,2 %, $p < 0,001$). Однако при этом не было выявлено статистически значимых различий по возрасту (< 45 против ≥ 45 лет, $p = 0,333$), в зависимости от размеров опухоли (≤ 1 против > 1 см, $p = 0,238$) или уровня ТТГ в сыворотке крови ($p = 0,068$).

Оценка количества метастазов в ЦЛУ и латеральные лимфоузлы шеи (ЛЛУ) показала, что метастазы (в ЦЛУ и ЛЛУ) были выявлены у 37,6 % (38 из 101) пациентов с РЩЖ с ТХ, в то время как в группе пациентов без ТХ значение этого показателя было статистически значимо выше - метастазы были выявлены у 54,5 % (67 из 123) больных ($p = 0,015$).

В группе пациентов с ТХ доля лиц старше 45 лет составила 45,1 %, тогда как в группе больных без ТХ доля пациентов этой возрастной группы была статистически значимо больше (48,8 %) ($p = 0,033$). Оценка размеров опухоли показала, что в группе пациентов с ТХ доля пациентов с опухолью менее 1 см составила 61,4 % (62 пациента), тогда как в группе пациентов без ТХ значение этого показателя было несколько выше – 65,8 % (81 человек), однако выявленные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,238$).

Сравнение концентраций ТТГ в плазме крови пациентов показало, что у больных с ТХ значение этого показателя составило 2,95±1,54 ммоль/л, в то время как у пациентов без ТХ уровень этого гормона был ниже – 2,20±1,35 ммоль/л. Однако выявленные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,068$).

Доля пациентов с мультифокальной опухолью в группе пациентов с ТХ более чем в 2 раза превышала соответствующее значение в группе без ТХ, значения показателя составили соответственно 46,5 % (47 пациентов) и 21,1 % (26 человек) ($p < 0,001$). Частота инвазии опухоли в капсулу железы составила 42,6 % (43 случая) среди пациентов с ТХ, в то время как среди больных без ТХ – достоверно меньше – 29,3 % (36 пациентов) ($p < 0,001$).

Сравнение количества удаленных метастатических ЦЛУ показало, что в группе пациентов с ТХ значение этого показателя составило 1,87±0,16, в группе без ТХ значение

показателя было статистически значимо ниже – 1,35±0,27 (p < 0,001). Количество удаленных ЛЛУ было значительно выше как в группе пациентов с ТХ, так и среди больных без ТХ, составив соответственно 19,3±2,8 и 13,8±1,6, при этом межгрупповых различий выявлено не было (p = 0,455).

Количество удаленных ЦЛУ составило в группе пациентов с ТХ – 5,85±1,32, у пациентов без ТХ статистически значимо не отличалось и составило 6,59±2,53 (p = 0,809). Количество удаленных ЛЛУ составило в группе пациентов с тиреоидитом – 22,1±3,4, у пациентов без ТХ величина данного показателя была достоверно ниже – 12,5±2,2 (p = 0,007).

Сравнение количества удаленных метастатических лимфатических узлов папиллярного рака щитовидной железы у пациентов с мультифокальной ПКЩЖ в зависимости от наличия ТХ показало, что в группе пациентов с мультифокальной опухолью значение данного показателя было на уровне - 1,53±0,43, в группе пациентов без ТХ было статистически значимо выше 2,01±0,26 (p = 0,014). Количество удаленных метастатистических ЛЛУ составило в группе пациентов с ТХ – 8,14±1,37, у пациентов без ТХ – 4,31±0,52 и было статистически значимо ниже (p = 0,013). Оценка факторов риска, связанных с метастазированием опухоли в ЦЛУ при МПКЩЖ, показала, что ТХ был значимым фактором более низкой частоты выявления Mts в ЦЛУ при МПКЩЖ (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение характеристик метастазов в шейные лимфатические узлы мультифокальной папиллярной карциномы щитовидной железы в зависимости от наличия тиреоидита Хашимото

Метастазы МПРЩЖ	ТХ (n=101)	Без ТХ (n=123)	p
Количество удаленных ЦЛУ, M±m	5,85±5,14	6,59±5,53	0,809
Количество метастатических удаленных ЦЛУ, M±m	1,53±2,85	2,01±2,06	**0,014***
Количество ЦЛУ, абс. (%)	46 (35,7%)	76 (72,4%)	**<0,001***
Количество удаленных ЛЛУ M±m	22,1±13,7	12,5±9,28	0,422
Количество метастатических ЛЛУ, M±m	8,14±6,47	4,3±7,5	0,655
Количество ЛЛУ, абс. (%)	13/14 (92,9%)	8/10 (80,0%)	0,350

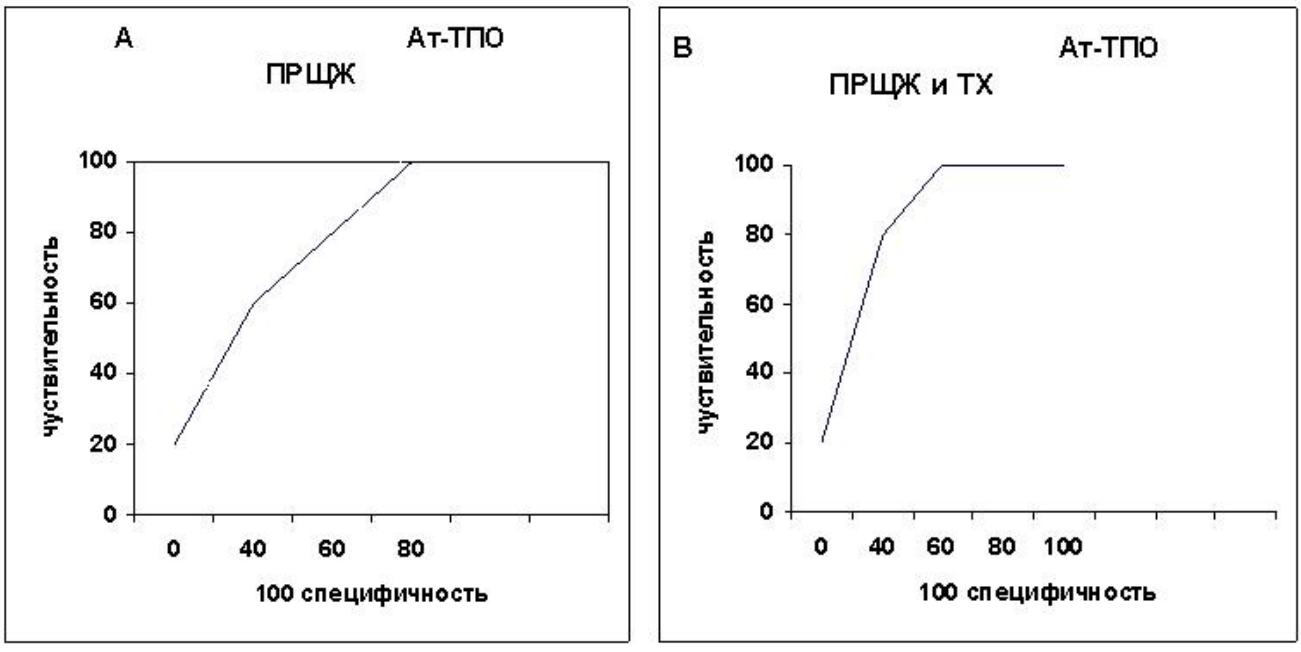
Поиск значимых факторов риска метастазирования РЩЖ в ЦЛУ и ЛЛУ показал, что для наличия метастазов в ЦЛУ значимыми факторами прогноза являются: возраст пациента старше 45 лет (ОШ=2,050; 95% ДИ: 1,504-2,793; p < 0,001); размер опухоли более 1 см (ОШ=2,708; 95% ДИ: 1,831-4,006; p < 0,001) и сниженный (относительно референтных значений) уровень АТ-ТПО в плазме крови (ОШ = 2,672; 95% ДИ: 1,192-

3,956; p < 0,001). При этом наличие признаков ТХ не является значимым фактором метастазирования в ЦЛУ у пациентов с РЩЖ (ОШ=0,679; 95% ДИ: 0,148-3,124; p = 0,619).

Установлено, что для риска метастазирования в ЛЛУ значимыми фактором является наличие инвазии в капсулу (ОШ=7,539; 95% ДИ: 2,913-62,269; p = 0,046), сниженный уровень АТ-ТПО в плазме крови (ОШ=1,874; 95% ДИ: 1,123-3,451; p < 0,001) и наличие ТХ (ОШ=2,227; 95% ДИ: 1,148-3,406; p < 0,001).

В то же время значимыми факторами риска возникновения метастазов в ЦЛУ у пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы с тиреоидитом Хашимото являются – сниженный уровень АТ-ТПО (ОШ=1,93; 95% ДИ: 1,17-3,56; p < 0,001), возраст моложе 45 лет (ОШ=2,19; 95% ДИ: 1,35-4,19; p = 0,023), размер опухоли более 1 см (ОШ=3,238; 95% ДИ: 1,989-5,272; p < 0,001) и наличие мультифокальной опухоли (ОШ=4,286; 95% ДИ: 1,992-9,222; p < 0,001).

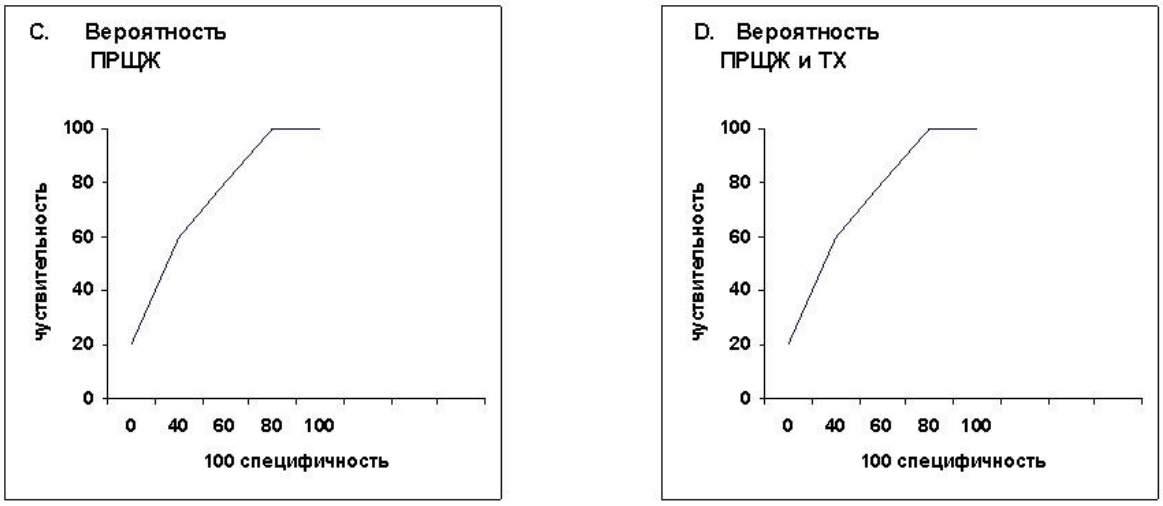
На основании результатов расчетов были построены ROC-кривые прогнозирования возникновения и метастазирования мультифокальной опухоли на основании оценки уровня антител к АТ-ТПО ЩЖ (Рисунок 10А и В). Характеристики модели: AUC=0,811; SE=0,018, SE=0,0278; z-statistic=13,017; чувствительность – 63,49 %; специфичность – 72,84 % (95% ДИ: 0,701-0,765; p < 0,001).



A **B**

Рисунок 10 – ROC-кривые уровней АТ-ТПО для прогнозирования мультифокальной папиллярной карциномы щитовидной железы (А и В)

Также были получены и проанализированы графики рабочих характеристик для прогнозирования Mts в ЛЛУ как у пациентов с РЩЖ, так и у пациентов с РЩЖ на фоне ТХ (Рисунок 11 А и В). Характеристики модели: ППК=0,811; SE=0,0278; z-statistic=11,2; чувствительность – 64,08 %; специфичность – 86,21 % (95% ДИ: 0,760-0,855; p < 0,001).



A **B**

Рисунок 11 – ROC-кривые прогнозирования метастазирования в ЛЛУ как у пациентов с РЩЖ, так и у пациентов с РЩЖ на фоне ТХ (А и В)

На следующем этапе работы было проведено сравнение клинических исходов хирургического лечения в зависимости от возникновения опухоли на фоне ТХ и объема хирургического вмешательства. ГЭ была выполнена 72 (32,1 %) пациентам, в том числе 33 (45,8 %) больным с РЩЖ на фоне тиреоидита (группа 1 ТХ+) и 39 (54,2 %) пациентам с опухолью без АИТ (группа 2 ТХ-).

ТЭ была произведена 152 пациентам (67,9 %), в том числе 68 (44,7 %) больным с РЩЖ группы ТХ+ и 84 (55,2 %) пациентам группы ТХ-. Статистически значимых различий по вышеприведенным показателям отмечено не было.

Пациентам после ТЭ в 132 (86,8 %) случаях была произведена абляция остатков ткани ЩЖ со средней дозой 2,8 ГБк (1,1–5,6 ГБк). При анализе факторов, влияющих на результаты лечения, учитывали такие факторы риска, как возраст, пол пациентов, размер первичной опухоли, мультифокальная форма опухоли и метастазирование в VI зону клетчатки шеи (pN1a).

Объем хирургического вмешательства определяли согласно клиническим рекомендациям и степенью распространённостью патологического процесса. Плановая профилактическая ипсилатеральная лимфаденэктомия центральной зоны ЛУ выполнялась после ГЭ, профилактическая ипсилатеральная или двусторонняя лимфаденэктомия – после ТЭ. Боковую шейную лимфодиссекцию с последующим назначением радиойодтерапии в послеоперационном периоде выполняли в том случае, если метастатическое поражение ЛУ было подтверждено до операции или обнаружено во время нее. Рецидив РЩЖ диагностировали на основании данных цитологического исследования и УЗИ. Безрецидивный период определяли как временной интервал между первоначальным вмешательством и выявлением структурного персистирующего/рецидивирующего заболевания.

Медиана размера первичной опухоли у пациентов, которым выполнена ГЭ, была статистически значимо ниже, чем у пациентов, перенесших ТЭ (0,6 см против 0,7 см; $p < 0,001$). Частота выявления экстратиреоидной инвазии в группе пациентов, которым

выполнялась ГЭ, составила 33,3 % (24 случая), в то время как в группе больных, которым была проведена ТЭ, значение данного показателя было статистически значимо выше – 48,7 % (74 случаев) (p = 0,031).

Оценка частоты послеоперационных осложнений в группах пациентов в зависимости от варианта выполненного вмешательства показала отсутствие достоверных различий по частоте развития кровотечения/гематомы и пареза гортанного нерва (Таблица 12). В то же время в группе пациентов, которым выполнялась ГЭ, не было случаев гипопаратиреоза, тогда как в группе ТЭ было 9 (5,9 %) подобных осложнений (p = 0,036). Общая частота осложнений в группе, где была произведена ТЭ, была статистически значимо выше, чем в группе пациентов, которым была произведена ГЭ, - соответственно – 16 (10,5 %) и 2 (2,8 %) случаев (p = 0,047).

В течение 5 лет наблюдения случаев летального исхода, вызванного онкологическим заболеванием, зафиксировано не было в обеих группах пациентов.

Анализ частоты рецидивов РЩЖ, развившихся за время 10-летнего периода наблюдения, показал, что у 3 (4,2 %) пациентов группы ГЭ и у 2 (1,3 %) пациентов группы ТЭ были диагностированы рецидивы. Таким образом, в группе пациентов, которым выполнялась ТЭ, частота рецидивов была несколько выше ниже, чем у пациентов, которым была произведена ГЭ, однако выявленные различия не достигали статистической значимости (p = 0,178). Различий по частоте развития рецидивов в зависимости от наличия или отсутствия АИТ при РЩЖ отмечено не было.

Таблица 12 – Частота осложнений при выполнении различных вариантов вмешательств, абс. (%)

Показатель	Варианты вмешательства		p
	ГЭ (n=72)	ТЭ (n=152)	
Кровотечение	1 (1,4 %)	3 (2,0 %)	0,758
Гиопаратиреоз	-	9 (5,9 %)	**0,036**
Парез ВГН	1 (1,4 %)	4 (2,6 %)	0,865
Всего	2 (2,8%)	16 (10,5 %)	**0,047**

Медиана продолжительности безрецидивного периода была определена как интервал между первой операцией и выявлением структурного персистирующего/рецидивирующего заболевания. Значение этого показателя у пациентов, которым выполнялась ГЭ, составило 4,4 (2,3-6,2) года, тогда как медиана продолжительности безрецидивного периода в группе пациентов, которым выполнялась ТЭ, составила 5,7 (3,7–7,8) лет, однако выявленные различия не достигали статистической значимости (p = 0,104). Сравнение длительности безрецидивного периода после хирургического лечения РЩЖ показало, что у больных с ТХ, которым выполнялась ГЭ, величина этого параметра была на уровне 4,6 (2,5-6,6) года, у пациентов без тиреоидита значение показателя составило 4,1 (2,0-5,9) года (p > 0,05) (Рисунок 12).

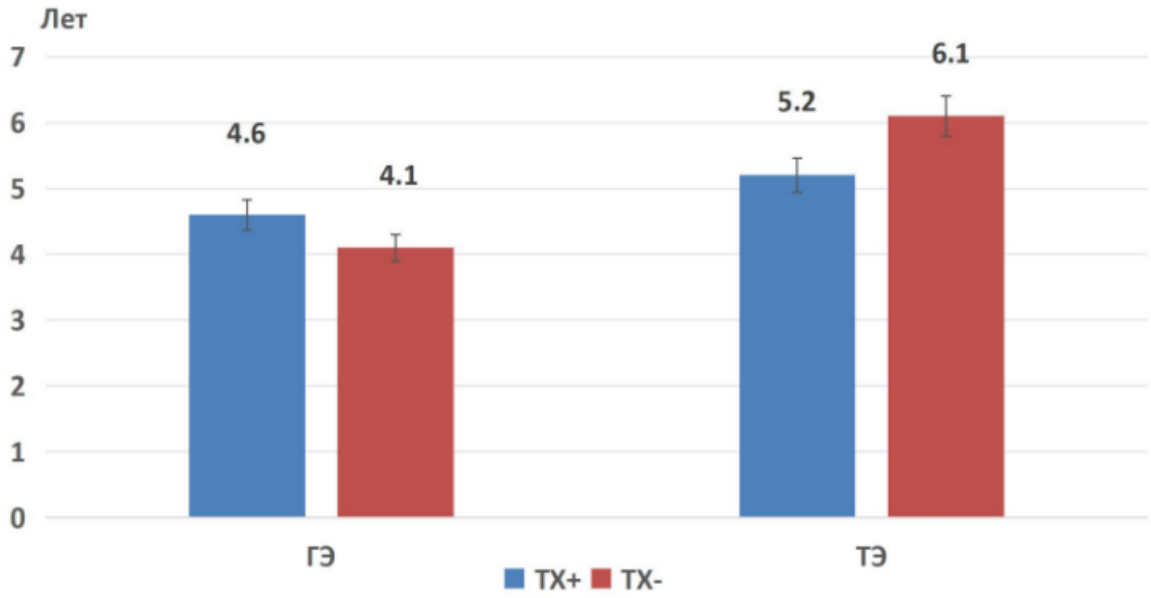


Рисунок 12 – Продолжительность безрецидивного периода в зависимости от наличия тиреоидита и выполнения различных вариантов вмешательств

У пациентов с ТХ, которым была произведена ТЭ, медиана продолжительности безрецидивного периода составила 5,3 (3,1-7,2) года, тогда как для больных с РЩЖ без признаков тиреоидита величина этого показателя была несколько выше – 6,1 (3,6-8,2) года, при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p = 0,223$). В группе ТЭ у одного пациента был диагностирован рецидив в операционном ложе, у второго пациента рецидив был выявлен в латеральной группе шейных ЛУ. После подтверждения рецидива была выполнена ТЭ или боковая лимфодиссекция шеи.

Результаты поиска факторов риска рецидивов опухоли после хирургического лечения у пациентов с РЩЖ при наличии и отсутствии ТХ. Клинические исходы у пациентов с ПКЩЖ оценивали по каждому фактору риска. По результатам одномерного анализа не было отмечено достоверных различий по частоте рецидивов при выполнении различных объемов хирургического вмешательства, а также при размерах первичной опухоли менее 0,5 см и наличии ЭИ. В то же время было установлено, что существенную роль в возникновении рецидивов опухоли играют возраст пациентов моложе 45 лет, размер опухоли более 0,5 см, мультифокальность опухоли, наличие метастазов в лимфоузлы шеи, сниженный уровень АТ-ТПО. Наличие признаков АИТ, напротив, было отрицательно связано с риском различия рецидива РЩЖ. Многофакторный регрессионный анализ позволил выявить значимые факторы риска развития рецидива опухоли после проведения хирургического лечения РЩЖ. Как видно из Таблицы 13, независимыми факторами этого риска у пациентов с ПКЩЖ явились возраст пациентов моложе 45 лет (ОШ=1,79; 95% ДИ: 1,08-2,34; $p = 0,032$), размер опухоли >0,5 см (ОШ=2,44; 95% ДИ: 1,33-3,97; $p < 0,001$), наличие мультифокальной опухоли (ОШ=3,26; 95% ДИ: 1,47-6,14; $p < 0,001$), сниженный (относительно референтных значений) уровень АТ-ТПО (ОШ=2,13; 95% ДИ: 1,27–4,15; $p < 0,001$), отсутствие признаков АИТ (ОШ=1,88; 95% ДИ: 1,13-3,42; $p = 0,018$).

Таблица 13 – Результаты поиска значимых факторов риска рецидива папиллярной карциномы щитовидной железы (регрессионный анализ)

Показатели	ОШ	95%ДИ	p
ТЭ	0,78	0,42-1,12	0,215
Средний возраст	0,95	0,93-0,98	0,176
Возраст <45 лет	**1,79**	**1,08-2,34**	**0,032**
Размер опухоли >0,5 см	**2,44**	**1,33-3,97**	**<0,001**
Экстратиреоидная инвазия	1,15	0,79-1,43	0,156
Мультифокальная опухоль	**3,26**	**1,47-6,14**	**<0,001**
Сниженный уровень АТ-ТПО	**2,13**	**1,27–4,15**	**<0,001**
Отсутствие признаков АИТ	**1,88**	**1,13-3,42**	**0,018**

Полученные данные свидетельствуют, что гемитиреоидэктомия является оптимальным хирургическим вмешательством в случае, когда в предоперационном периоде не выявлено поражение обеих долей ЩЖ и ЭИ в окружающие ткани. Установлено, что после выполнения ГЭ большинство рецидивов наблюдалось в контралатеральной доле ЩЖ. Таким образом, пациентам с ПКЩЖ, которым показано выполнение ГЭ, следует проводить тщательное послеоперационное наблюдение исследования в связи с высоким риском развития рецидива в контралатеральной доле железы.

На основании полученных данных нами была рассчитана количественная модель прогнозирования метастазов в ЦЛУ (N1), на основании которой разработана соответствующая номограмма. Представленная номограмма позволяет рассчитывать индивидуальный уровень риска метастазирования РЩЖ на фоне ТХ и осуществлять выбор тактики хирургического лечения и послеоперационного ведения пациента.

При разработке модели оценки риска лимфогенного метастазирования при раке ЩЖ с АИТ определенным характеристикам пациента и опухоли были присвоены количественные значения в баллах:

— **возраст:** < 30 лет - 25 баллов, 30-44 года - 15 баллов, 45-54 года - 8 баллов, 55-65 лет - 3 балла, ≥ 65 лет - 0 баллов;

— **максимальный диаметр узла в щитовидной железе:** ≤ 5 мм - 0 баллов, 6-10 мм - 5 баллов, 11-20 мм - 12 баллов, 21-40 мм - 22 балла, > 40 мм - 35 баллов, инвазия капсулы - 50 баллов;

— **концентрация АТ-ТПО:** < 34 МЕ/мл (норма) +15 баллов, 34-100 МЕ/мл +12 баллов, 101-500 МЕ/мл +5 баллов, 501-1000 МЕ/мл 0 баллов, > 1000 МЕ/мл -8 баллов;

— **концентрация ТТГ:** < 0,5 мМЕ/л - 8 баллов; 0,5-2,5 мМЕ/л - 0 баллов, 2,6-10 мМЕ/л - 3 балла, > 10 мМЕ/л - 12 баллов;

— **УЗИ-признаки:** гипоэхогенность - 8 баллов; микрокальцинаты (псаммомные тельца) - 15 баллов, неровные/размытые границы - 10 баллов, форма «выше, чем шире» (taller-than-wide) - 12 баллов, центральная васкуляризация (III-IV) - 7 баллов, нарушение капсулы ЩЖ - 25 баллов;

— **результаты цитологического исследования (Bethesda):** I-II

(неинформативно/доброкачественное) - 0 баллов, III (атипия, AUS/FLUS) - 5 баллов, IV (фолликулярная неоплазия) - 8 баллов, V (подозрение на малигнизацию) - 18 баллов, VI (малигнизация) - 22 балла.

— **результаты BRAF** мутации – 2 балла.

На следующем этапе производится подсчет суммы баллов по каждой шкале:

Возраст + размер опухоли + уровень АТ-ТПО + уровень ТТГ + оценка по данным УЗИ + оценка по данным цитологического исследования + результаты BRAF мутации.

Полученные данные позволяют оценить риск метастазирования по шкале, представленной в Таблице 14.

На основании этих данных осуществляется выработка тактика лечения:

При очень низком риске метастазирования: активное наблюдение (если микрокарцинома <1 см + возраст >60); гемитиреоидэктомия БЕЗ лимфодиссекции; интраоперационно: визуальная оценка лимфоузлов VI уровня; мониторинг: УЗИ + ТГ каждые 12 месяцев.

Таблица 14 – Шкала оценки риска метастазирования РЩЖ на фоне АИТ

Количество баллов	Квалификация риска N1	Уровень риска, %
< 20 баллов	Очень низкий	<5%
20-40 баллов	Низкий	5 - 15 %
41-70 баллов	Умеренный	15 - 35 %
71-100 баллов	Высокий	35 - 55 %
> 100 баллов	Очень высокий	>55 %

При низком риске: гемитиреоидэктомия (если узел <2 см, односторонний) или тотальная тиреоидэктомия (при двусторонних узлах >2 см); профилактическая ЦЛЭ не показана (низкий выход); удаление только визуально подозрительных лимфоузлов; мониторинг: УЗИ каждые 6 месяцев первый год.

При умеренном риске: тотальная тиреоидэктомия **(обязательно);** профилактическая центральная лимфодиссекция (ЦЛЭ, уровень VI); при интраоперационном обнаружении метастазов расширить до боковой ЛЛЭ (II-V уровни); рассмотреть возможность адъювантной РЙТ 30-50 мКи (при pN1a); мониторинг: УЗИ + ТГ каждые 6 месяцев 2 года.

При высоком риске: тотальная тиреоидэктомия + ЦЛЭ; боковая лимфодиссекция (II-V) при клинически позитивных лимфоузлах; предоперационное УЗИ шеи + КТ (оценка боковых зон); адъювантная РЙТ 50-100 мКи (высокая вероятность); супрессивная терапия L-T4 (ТТГ <0.1 мМЕ/л); мониторинг: УЗИ + ТГ каждые 3-6 месяцев.

При очень высоком риске: тотальная тиреоидэктомия + расширенная лимфодиссекция; ЦЛЭ (уровень VI) (обязательно); боковая ЛЛЭ (II-V) с обеих сторон (при N1b); предоперационная КТ/МРТ шеи и средостения; резекция прилежащих структур при инвазии (трахея, пищевод); адъювантная РЙТ 100-150 мКи **(обязательно);** агрессивная супрессия ТТГ (<0.1 мМЕ/л) пожизненно; мониторинг: УЗИ + ТГ каждые 3

месяца, ПЭТ-КТ при рецидиве.

При использовании вышеописанного алгоритма необходимо учитывать, что:

— пациенты с высоким титром АТ-ТПО (>1000 МЕ/мл) имеют лучший прогноз, о-видимому, это обусловлено тем, что что хроническая лимфоцитарная инфильтрация создает «иммунный барьер», что способствует меньшей агрессивности опухоли на фоне АИТ, чем РЩЖ без АИТ;

— у пациентов моложе <30 лет часто наблюдается высокая агрессивность опухоли даже при малых размеров узлов, что обусловливает целесообразность выполнения более радикальной операции;

— микрокальцинаты представляют собой наиболее специфичный УЗИ-признак папиллярного РЩЖ (специфичность 90%), при их наличии автоматически сумма баллов увеличивается на 15;

— интраоперационная оценка: если при ревизии в ходе выполнения операции обнаружены явные метастазы в лимфоузлы необходимо расширить объем до ЦЛЭ или ЛЛЭ независимо от уровня предоперационной оценки.

Ограничения использования этой шкалы: не применима при медуллярном/анапластическом РЩЖ.

Сопоставление предложенной нами номограммы со шкалами ATA и MACIS показало следующие основные отличия.

Шкала MACIS (Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size), разработанная в клинике Mayo в 1993 г. как прогностическая модель для оценки смертности при папиллярном и фолликулярном РЩЖ представляет формулу, учитывающую возраст пациентов, размер опухоли, наличие местной инвазии и отдаленных метастазов. Однако эта шкала не позволяет прогнозировать развитие рецидива РЩЖ. Данная шкала игнорирует наличие фоновой патологии ШЖ, не учитывает показатели иммунного статуса или выраженность воспаления в тканях железы.

Шкала ATA 2015 – категориальная шкала, позволяющая оценить риск рецидива (структурный или биохимический), разделяя уровни риска на низкий (1-3 %), промежуточный (3-20 %) и высокий (> 20 %) на основе гистологических характеристик опухоли, статуса лимфоузлов и наличия отдаленных метастазов. Использование данного подхода не дает возможность осуществления количественной оценки риска.

В то же время предложенная нами номограмма интегрирует наличие ряда клинико-патологических факторов, результаты оценки молекулярных маркеров (BRAF) и иммунологические показатели (АТ-ТПО, клинический АИТ), что позволяет осуществлять количественную оценку риска рецидивов опухоли. Еще одним преимуществом разработанной номограммы является интеграция в нее молекулярных маркеров, тогда как в рамках MACIS эти показатели не учтены, а в ATA учитываются частично.

Кроме того, преимущество номограммы учитывает «протективный» эффект АИТ при РЩЖ. Это обусловлено интеграцией АИТ как модификатора риска через отрицательные баллы в разработанную шкалу оценки риска рецидива.

В то же время разработанная нами номограмма системно интегрирует

молекулярные маркеры с дифференцированными весами в зависимости от агрессивности опухоли: наличие BRAF - мутации в гене V600E +2 балла, BRAF V600E присутствует у 45-60 % папиллярных раков и ассоциирован с экстратиреоидной инвазией (ОШ=2,1), лимфогенным метастазированием (ОШ=1,7), рецидивом (ОШ=1,9). Но клинический эффект умеренный – повышение абсолютного риска рецидива примерно на 5-7 %, отсюда вес +2 балла.

Кроме того, использование шкал MACIS и ATA позволяет определить риск однократно после операции на основе интраоперационных данных и по результатам окончательного гистологического исследования, при этом дальнейшая корректировка прогноза не предусмотрена. В то же время, предложенная нами номограмма, позволяет осуществлять пересчет уровня количественной оценки по мере накопления информации на нескольких временных точках: до операции, интраоперационно и после выполнения операции. При этом важнейшим аспектом отличием является возможность принятия решения об объеме операции (тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия) и лимфодиссекции (профилактическая центральная, ипсилатеральная боковая, билатеральная).

Предложенную нами номограмму мы сознательно не заявляем как окончательный клинический инструмент: для этого необходима валидация на независимой когорте, в том числе в другом центре, которая запланирована как направление дальнейшей работы. Номограмма предназначена для структурирования решения, а не для его замены.

Полученные результаты позволили нам разработать ряд алгоритмов, позволяющих осуществлять выбор тактики хирургического лечения РЩЖ при наличии АИТ, тиреотоксикоза.

Сформулирован алгоритм предоперационного обследования и выбора тактики лечения данной категории пациентов (Рисунок 13).

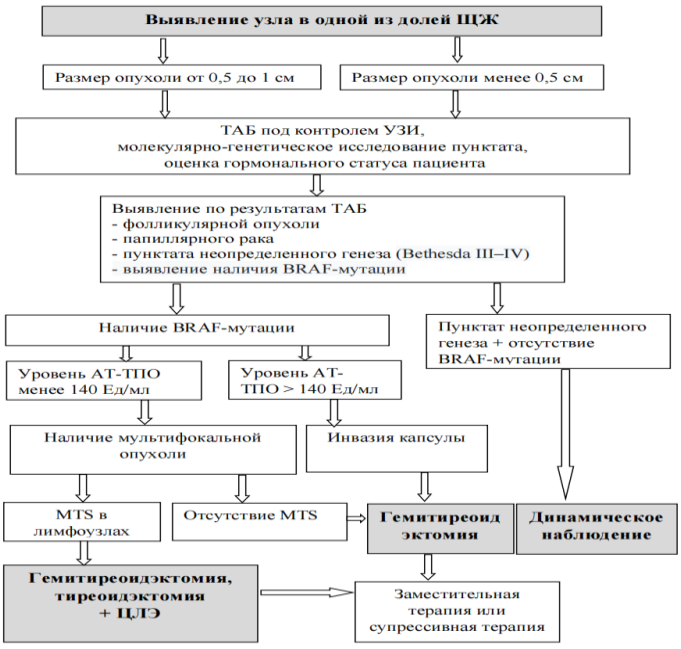


Рисунок 13 – Алгоритм дооперационного определения тактики лечения при выявлении узла в одной из долей щитовидной железы у пациента с АИТ

Прогностическое значение этого признака определяется тем, что BRAF-позитивные опухоли при АИТ демонстрируют:

— более высокую частоту экстратиреоидной инвазии – до 35 % vs 18 % при BRAF-негативных;

— лимфогенное метастазирование: BRAF+ увеличивает риск метастазов N1 в 2,1 раза;

— мультифокальность: мутация V600E в гене BRAF ассоциирована с многоузловым поражением (47 % vs 28 %, $p < 0,05$).

Сформулирован также алгоритм дооперационного определения объема хирургического лечения высокодифференцированного РЩЖ с узлообразованием (Рисунок 14). При АИТ с узлообразованием BRAF-тестирование позволяет решать ряд задач:

— предоперационная диагностика: дифференциация доброкачественных узлов от злокачественных при неопределенной цитологии (Bethesda III–IV);

— прогностическая стратификация: наличие мутации V600E в гене BRAF ассоциировано с агрессивным течением заболевания;

— планирование объема операции: влияние на выбор между гемитиреоидэктомией и тиреоидэктомией + лимфодиссекция.

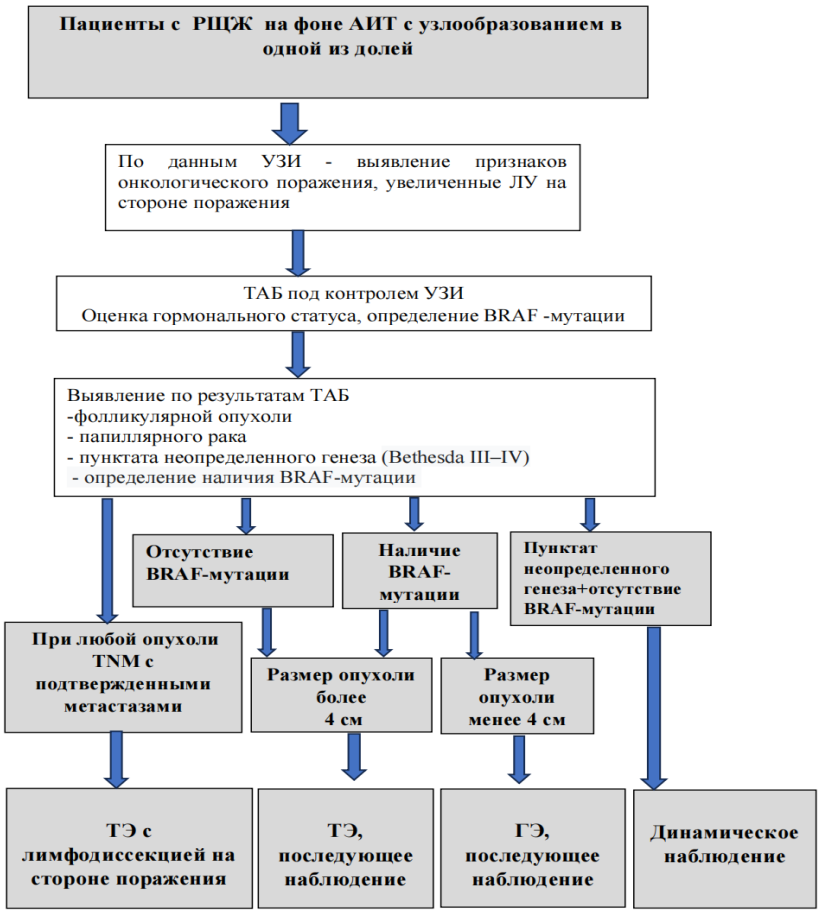


Рисунок 14 – Алгоритм выбора лечебной тактики при дифференцированном РЩЖ в сочетании с АИТ с узлообразованием

Также разработан алгоритм хирургического лечения пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от наличия узлов в ЩЖ (Рисунок 15). Следует учитывать, что при болезни Грейвса ситуация осложняется следующими факторами:

— наличием воспалительных изменений паренхимы, которые могут быть квалифицирован как клеточная атипия;

— гиперплазия фолликулярного эпителия, обусловливающая сложность интерпретации результатов гистологического исследования;

— риск ложноположительных цитологических заключений.

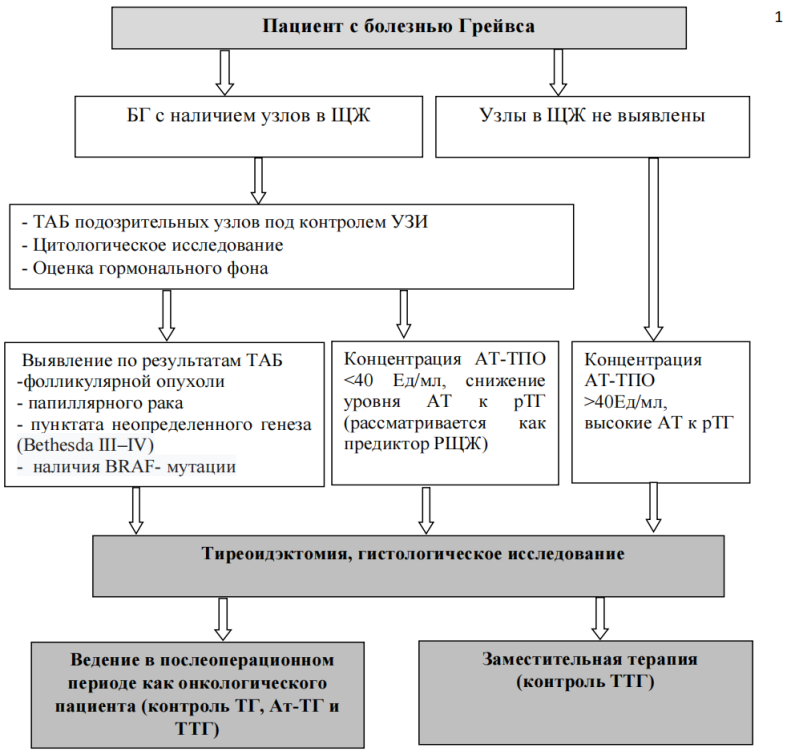


Рисунок 15 – Алгоритм выбора тактики лечения РЩЖ при болезни Грейвса

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам проведенного исследования охарактеризованы особенности клинических проявлений злокачественных новообразований ЩЖ при наличии АИТ и отсутствии аутоиммунного поражения железы, с разработкой и обоснованием программы «маршрутизации» пациентов с РЩЖ на фоне АИТ, в частности с обоснованием необходимости углубленного пред- и послеоперационного обследования и наблюдения данного контингента больных. Разработаны предложения об оптимизации объема оперативного вмешательства при дифференцированном РЩЖ в сочетании с АИТ.

Сопоставление собственных результатов исследования и данных литературы позволило нам предложить ряд алгоритмов выбора тактики лечения и количественную модель прогнозирования метастазирования в ЦЛУ (N1), на основании которой разработана номограмма расчета индивидуального уровня риска метастазирования РЩЖ

на фоне ТХ, позволяющая осуществлять выбор тактики хирургического лечения и дальнейшего послеоперационного ведения пациента с определением факторов риска рецидива опухоли. Использование подобной шкалы в рамках диагностического обследования пациентов в онкологических и хирургических центрах, занимающихся проблемами РЩЖ позволит значительно повысить точность диагностики, будет способствовать персонализации ведения пациентов с данной патологией и повышению эффективности прогнозирования результатов предоперационного и послеоперационного ведения, тем самым определяя строгие критерии к операции.

ВЫВОДЫ

1. Значения диагностических характеристик срочного интраоперационного гистологического, цитологического и молекулярно-генетического исследований при узловых образованиях щитовидной железы составляют соответственно: чувствительность 52,0 %, 75,0 % и 89,2 %, специфичность – 100,0 %, 95,9 % и 92,9 %, диагностическая ценность – 81,0 %, 88,0 % и 91,1%, положительная прогностическая ценность – 100 %, 89,0 % и 84,6 %, отрицательная прогностическая ценность – 85,6 %, 98,3 % и 95,2%.

2. Независимыми предикторами возникновения опухоли у пациентов с болезнью Грейвса являются наличие узлов в ЩЖ (ОШ=3,00; p = 0,012), более низкие уровни (относительно референтных значений) АТ к рТГ (ОШ=1,41; p = 0,034) и АТ-ТПО (ОШ=2,68; p < 0,001). При этом в случае снижения концентрации АТ-ТПО ниже 40 Ед/мл и снижение уровня АТ к рТГ ниже 2,02 МЕ/л следует рассматривать в качестве предиктора РЩЖ.

3. Независимыми факторами риска метастазирования папиллярного рака щитовидной железы при АИТ в ЦЛУ являются: возраст ≥45 лет (ОШ=2,050; p < 0,001), размер опухоли >1 см (ОШ=2,708; p < 0,001) и снижение (относительно референтных значений) концентрации АТ-ТПО (ОШ=2,672; p < 0,001). Независимыми факторами для риска метастазирования в ЛЛУ являются: наличие инвазии в капсулу (ОШ=7,539; p = 0,046), снижение (относительно референтных значений) концентрации АТ-ТПО (ОШ=1,874; p < 0,001) и наличие тиреоидита (ОШ=2,227; p < 0,001).

4. Определение уровня АТ-ТПО к ЩЖ позволяет прогнозировать риск возникновения мультифокальной папиллярной карциномы щитовидной железы (характеристики рассчитанной модели прогноза ВПК=0,811; SE=0,018, SE=0,0278; z-statistic=13,017; чувствительность – 63,49 %; специфичность – 72,84 %; 95% ДИ: 0,701-0,865; p < 0,001), а также прогнозировать риск метастазирования в латеральные лимфоузлы у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы на фоне тиреоидита Хашимото (характеристики модели ВПК=0,803; SE=0,0278; z-statistic=11,2; чувствительность – 64,08 %; специфичность – 86,21 %; 95% ДИ: 0,760-0,855; p < 0,001).

5. После выполнения тиреоидэктомии статистически значимо чаще наблюдается возникновение транзиторного гипопаратиреоза (5,9 % против 0; p = 0,036), более высокой является общая частота осложнений (10,5 % против 2,8 %; p = 0,047).

Независимыми факторами риска развития рецидива после хирургического лечения пациентов с папиллярным раком ЩЖ и АИТ являются: возраст < 45 лет (ОШ=1,79; 95% ДИ: 1,08-2,34; p = 0,032), размер опухоли >0,5 см (ОШ=2,44; 95% ДИ: 1,33-3,97; p < 0,001), наличие мультифокальной опухоли (ОШ=3,26; 95% ДИ: 1,47-6,14; p < 0,001), сниженный (относительно референтных значений) уровень АТ-ТПО (ОШ=2,13; 95% ДИ: 1,27–4,15; p < 0,001), отсутствие признаков АИТ (ОШ=1,88; 95% ДИ: 1,13-3,42; p = 0,018).

6. Установленные особенности клинических, инструментальных и лабораторных характеристик пациентов с раком щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита обусловливают необходимость проведения углубленного предоперационного обследования, дальнейшего наблюдения и коррекции тиреотоксикоза у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы. Данные УЗИ, ТАБ, молекулярно-генетического тестирования (определение наличия мутации V600E в гене BRAF) и оценка уровней АТ-ТПО, АТ -рТГ позволяют определить дальнейшую тактику ведения данной категории пациентов.

7. Объём хирургического вмешательства при раке щитовидной железы на фоне АИТ определяется совокупностью признаков распространённости опухоли. При верифицированной опухоли одной доли без экстратиреоидной инвазии и без поражения контралатеральной доли объёмом выбора является гемитиреоидэктомия. Тиреоидэктомия обоснована при мультифокальном росте, макроскопических признаках аутоиммунного тиреоидита с рубцово-спаечным перипроцессом, концентрации антител к тиреопероксидазе ниже 140 Ед/мл, подтверждённом метастазировании в центральную зону и при экстратиреоидном распространении опухоли; при мультифокальной опухоли вмешательство целесообразно выполнять в два этапа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выбор объема хирургического вмешательства при узловых образованиях щитовидной железы должен основываться на морфологической и молекулярно-генетической характеристиках процесса, его распространенности, результатах оценки функционального состояния щитовидной железы и гормонального статуса с соблюдением принципов онкологической и хирургической радикальности.

2. Цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы при узловых образованиях на фоне АИТ, не следует рассматривать как единственный диагностический критерий. В дополнение к этому методу рекомендуется проводить молекулярно-генетическое тестирование (оценка наличия мутации V600E в гене BRAF), определение гормонального фона и концентрации АТ-ТПО.

3. Необходима тщательная оценка всех узловых образований щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса, а также, учитывая показатель АТ к рТГ и цитологические показатели уделять особое внимание лимфатическому коллектору шеи. У пациентов с БГ и снижением АТ-ТПО < 40 Ед/мл даже при отсутствии узлов показано расширенное обследование. Наблюдение в послеоперационном периоде пациентов с

подтвержденным гистологическим диагнозом рак щитовидной железы в сочетании с БГ рекомендовано осуществлять согласно онкологическим стандартам.

4. При раке щитовидной железы на фоне АИТ рекомендуется проводить дифференциальную диагностику с учётом проявлений аутоиммунного компонента. Применение тонкоигольной аспирационной биопсии с ультразвуковым контролем повышает точность диагностики, при этом необходимо учитывать ее снижение при наличии множественных узловых и псевдоузловых образований, связанных с изменением структуры ткани при АИТ.

5. Высокая частота микрокарцином при аутоиммунном тиреоидите является основанием для отказа от экономных резекций щитовидной железы, но не основанием для расширения объёма операции у всех пациентов. При подтверждённом цитологически метастазировании в лимфоузлы VI зоны выполняется тиреоидэктомия с ипси- или билатеральной центральной лимфаденэктомией с использованием номограммы риска лимфогенного метастазирования.

6. Объём операции определяется до вмешательства и уточняется интраоперационно: при локализованной опухоли одной доли — гемитиреоидэктомия, при мультифокальном росте или макроскопических признаках тиреоидита — тиреоидэктомия в два этапа.

7. При выполнении операций по поводу узловых образований щитовидной железы пациентам с АИТ высоким является риск повреждения гортанных нервов, для снижения которого следует использовать интраоперационный нейромониторинг возвратного гортанного нерва.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В индексируемых международных базах данных Web of Science и Scopus

1. Рябченко, Е. В. Диагностика и хирургическое лечение узловых форм зоба / Е. В. Рябченко // Кубанский научный медицинский вестник Кубани. – 2010. – № 10. – С. 162-165. **RSCI**

2. Рябченко, Е. В. Оценка цитологических и гистологических методов диагностики узлового зоба / Е. В. Рябченко // Кубанский научный медицинский вестник Кубани. – 2010. – № 8. – С. 165-166. **RSCI**

3. Рябченко, Е. В. Злокачественная неходжкинская лимфома у пациентки с диагнозом аутоиммунный тиреодит / Е. В. Рябченко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 54-63. **RSCI**

4. Рябченко, Е. В. Аспекты диагностики пациентов с диагнозом "злокачественная неходжкинская лимфома" на фоне аутоиммунного тиреоидита / Е. В. Рябченко // Кубанский научный медицинский вестник Кубани. – 2012. – № 1. – С. 139-141. **RSCI**

5. Рябченко, Е. В. Показания к хирургическому лечению больных с диагнозом "аутоиммунный тиреоидит" с узлообразованием / Е. В. Рябченко, И. Н. Шипкова // Кубанский научный медицинский вестник Кубани. – 2012. – № 1. – С.141-144. **RSCI**

6. Рябченко, Е. В. Особенности хирургического лечения опухолей щитовидной железы на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита / Е. В. Рябченко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 65-68. **RSCI**

7. Катанян, Г. А. Центральная лимфаденэктомия при раке щитовидной железы / Г. А. Катанян, С. И. Кижватов, Е. В. Рябченко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 55-58. **RSCI**

8. Рябченко, Е. В. Опыт выполнения видеоассистированных операций на щитовидной железе / Е. В. Рябченко, Н. В. Дремлюга // Кубанский научный медицинский вестник Кубани. – 2013. – № 4. – С. 91-94. **RSCI**

9. Рябченко, Е. В. Центральная лимфаденэктомия при раке щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом / Е. В. Рябченко // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 6. – С. 89-93. **Scopus**

10. Рябченко, Е. В. Медуллярный рак щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом после перенесенного COVID-19 / Е. В. Рябченко // Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 168-173. **Scopus**

11. Рябченко, Е. В. Ретроспективное сопоставление индивидуальных факторов риска гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии у пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы, возникшей на фоне аутоиммунного тиреоидита / Е. В. Рябченко // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т.12, № 4. – С. 71-80. **Scopus**

12. Рябченко, Е. В. Нейромониторинг возвратных гортанных нервов при операциях по поводу рака щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом / Е. В. Рябченко, В. М. Дурлештер // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 28-31. **RSCI**

13. Рябченко, Е. В. Онкологическая настороженность при болезни Грейвса / Е. В. Рябченко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – № 6. – С. 56-61. **Scopus**

14. Рябченко, Е. В. Редкая форма рака щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита / Е. В. Рябченко // Клиническая практика. – 2023. – Т. 14, № 4. – С. 116-121. **Scopus**

15. Рябченко, Е. В. Индивидуальные факторы риска рецидива после гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии у пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита / Е. В. Рябченко // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 20-26. **Scopus**

16. Рябченко, Е. В. Склерозирующая мукоэпидермальная карцинома карцинома щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита / Е. В. Рябченко // Сибирский онкологический журнал. – 2023. –№4. –С.23–28. **Scopus**

17. Рябченко Е. В. Рак щитовидной железы в сочетании с токсическим зобом // Клиническая и экспериментальная хирургия / Е. В. Рябченко // Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2023. – Т. 11, № 1 (39). – С. 64-69. **Scopus**

18. Рябченко, Е. В. Метастатическое поражение лимфатических узлов при папиллярном раке щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита / Е. В. Рябченко // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2024. – Т. 13, № 3. – С. 27-33. **Scopus**

19. Рябченко, Е. В. Интраоперационная визуализация лимфатических узлов центральной зоны у пациентов после гемитиреоидэктомии с диагнозом папиллярная карцинома щитовидной железы / Е. В. Рябченко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2025. – № 10. – С. 47-55. **Scopus**

В рецензируемых научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК

20. Рябченко, Е. В. Неходжкинская лимфома щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом / Е. В. Рябченко, В. Н. Чернов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 42-56.

21. Рябченко, Е. В. Метастазы в лимфатические узлы при однофокальном и мультифокальном папиллярном раке щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита / Е. В. Рябченко // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 18-27.

22. Рябченко, Е. В. Ретроспективная оценка прогностических предоперационных признаков при метастазах в центральную группу лимфатических узлов при папиллярной карциноме щитовидной железы / Е. В. Рябченко // Креативная хирургия и онкология. – 2025. – Т. 15, № 3. – С. 266-273.

Патенты

23. Патент № 2522388 C1 Российская Федерация. Способ определения лечебной тактики при дифференцированном РЩЖ в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом с узлообразованием № 2013107853/14 : заявл. 21.02.2013 ; опуб. 10.07.2014 Бюл. № 19 / В. Н. Чернов, Е. В. Рябченко; патентообладатели В. Н. Чернов, Е. В. Рябченко – 16 с.

24. Патент № 2709140 C1 Российская Федерация. Способ дооперационного определения объема хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы № 2018143642 : заявл. 10.12.2018 ; опуб. 16.12.2019 Бюл. № 35 / Е. В. Рябченко; патентообладатель Е. В. Рябченко. – 13 с.

25. Патент № 2751971 C1 Российская Федерация. Способ хирургического лечения рака щитовидной железы при тиреотоксикозе № 2020139180 : заявл. 27.11.2020 ; опуб. 21.07.2021 Бюл. № 21 / Е. В. Рябченко; патентообладатель Е. В. Рябченко. – 20 с.

26. Патент № 2833500 C1 Российская Федерация. Способ эндоскопического удаления щитовидной железы при раке щитовидной железы на фоне многоузлового зоба № 2023131501 : заявл. 17.01.2024 ; опуб. 22.01.2025 Бюл. № 3 / Е. В. Рябченко, С. В. Атаманская, П. Ю. Гутковский, Г. А. Дробышевский, Н. В. Дремлюга, Е. А. Полянский, Г. А. Катанян; патентообладатель С. В. Атаманская. – 10 с.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НАЛИЧИИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОДИТА

Рябченко Евгений Викторович
(РОССИЯ)

Персонализированный подход к лечению рака щитовидной железы при наличии аутоиммунного тиреоидита — это индивидуализация терапевтической стратегии с учетом сочетания двух патологий. Представленное диссертационное исследование Рябченко Евгения Викторовича «Персонализированный подход к лечению рака щитовидной железы при наличии аутоиммунного тиреодита» посвящено одному из дискуссионных и динамичных развивающихся направлений онкологии и эндокринологии, так как сочетание РЩЖ и АИТ встречается у 10-30 % пациентов, что требует адаптации стандартных протоколов. Персонализация направлена на улучшение результатов лечения и качества жизни при минимизации осложнений.

Особое место в работе уделяется основным принципам персонализации: индивидуальный выбор объема операции (от гемитиреоидэктомии до тиреоидэктомии, а также операциям на лимфатическом коллекторе шеи), коррекции функции железы и титра антител (анти-ТПО, анти-ТГ), оптимизацию супрессивной терапии левотироксином. Одним из ключевых моментов в работе считается определение титра антител АТ-ТПО, определение антител рецепторов к ТГ, с молекулярно-генетическим исследованием для дальнейшего определения мультифокальности опухоли, прогностической ценности метастазирования в лимфатические узлы шеи. При этом после получения персонализированных данных определялась дальнейшая тактика и алгоритм лечения и ведения пациента.

PERSONALIZED APPROACH TO TREATMENT OF THYROID CANCER IN THE PRESENCE OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Ryabchenko Evgeny Viktorovich
(RUSSIA)

A personalized approach to the treatment of thyroid cancer in the presence of autoimmune thyroiditis is the individualization of the therapeutic strategy, taking into account the combination of two pathologies. The presented dissertation research by Ryabchenko Evgeny Viktorovich, "A personalized approach to the treatment of thyroid cancer in the presence of autoimmune thyroiditis," is dedicated to one of the most controversial and dynamic areas of oncology and endocrinology, as the combination of thyroid cancer and autoimmune thyroiditis occurs in 10-30% of patients, requiring the adaptation of standard protocols. Personalization aims to improve treatment outcomes and quality of life while minimizing complications.

A special place in the work is given to the basic principles of personalization: individual choice of the volume of surgery (from hemi-thyroidectomy to thyroidectomy, as well as operations on the lymphatic collector of the neck), correction of the gland function and titer of antibodies (anti-TPO, anti-TG), optimization of suppressive therapy with levothyroxine. One of the key points in the work is considered to be the determination of the titer of antibodies anti - TPO and the determination of antibodies to TG receptors, with a molecular genetic study in order to further determine the multifocality of the tumor, the prognostic value of metastasis to the lymph nodes of the neck. After receiving personalized data, further treatment and management strategies were determined.