

На правах рукописи

Успенская Анна Алексеевна

**Традиционные и малоинвазивные методы хирургического
лечения узлового токсического зоба**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14.01.17 – хирургия

Москва

2014

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Бубнов Александр Николаевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Эндокринологического научного центра Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Бельцевич Дмитрий Германович

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России

Кузьмичев Александр Сергеевич

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «24» декабря 2014 г. в час. на заседании диссертационного совета Д 208.123.01 при ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ по адресу 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИУВ ФГБУ Д «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65.

Автореферат разослан «19» ноября 2014 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Сергей Анатольевич Матвеев

Актуальность проблемы

Интенсивное развитие поликлинического звена при одновременном сокращении количества коек в стационарах, отмечающееся в настоящее время в нашей стране и за рубежом, диктует необходимость разработки и внедрения в практику малоинвазивных методов диагностики и хирургического лечения заболеваний. Эти методы должны, обеспечивать возможность амбулаторного лечения пациентов или уменьшать длительность стационарного этапа, быть малотравматичными, доступными и относительно малозатратными. В то же время по качеству они должны быть сравнимы с методами, используемыми в стационарах. Именно к такой категории заболеваний относятся автономно функционирующие узлы щитовидной железы, и использование при них малоинвазивных методов является перспективным.

Автономно функционирующие узлы (АФУ) щитовидной железы, наличие которых сопровождается возникновением клинического или субклинического тиреотоксикоза (т.н. токсические или претоксические аденомы), в регионах эндемического йоддефицита и среди пожилых людей являются наиболее частой причиной гипертиреозидизма [Davis A.B., 2010]. Так, узловый токсический зоб (УТЗ) является причиной гипертиреозидизма у 15-30% пациентов в США. В других странах в йоддефицитных регионах УТЗ является причиной возникновения гипертиреозидизма примерно у половины пациентов, у 10% из которых он вызван существованием одиночного узла. [Abraham-Nordling M, 2008]. В России автономно функционирующие узлы щитовидной железы составляют около 8-13% среди всей патологии, сопровождающейся синдромом тиреотоксикоза [Калинин А.П., 2004].

Исследования последних лет показали, что основной причиной повышенной функциональной активности аденом являются мутации генов, кодирующих рецепторы к тиреотропному гормону [Parma J. et al, 2009, Furher D. 1997, Калинин А.П., 2004]. Более частое возникновение очагов функциональной автономии в щитовидной железе отмечается у лиц, проживающих в йоддефицитных регионах, поскольку недостаточное поступление йода с пищей ведет к снижению уровня свободного тироксина, что, в свою очередь, приводит к гиперплазии клеток тиреоидного эпителия для компенсации возникшего дефицита [Krohn K., 2005].

Для диагностики зоба с автономией узлов используют, в основном, сканирование щитовидной железы. Эта методика требует наличия специальной аппаратуры, и поэтому мало применима при обследовании больных в небольших стационарах отдаленных районов. Кроме того, это исследование невозможно применить у пациенток при беременности или в период кормления грудью, поэтому необходимо изучение

возможности использования более доступных и безопасных диагностических методов, в частности, доплеровских методов сонографии [Белобородов В.А. 1996].

Хотя для лечения АФУ используется радиоактивный йод [Ramsey I., 1972, Ferrari C., 1996, Iagaru A., 2005], методом выбора остается хирургический. Объем операции зависит от количества, размера и расположения узлов в щитовидной железе и может варьировать от резекции части доли до тиреоидэктомии. Преимуществами хирургического лечения являются полное удаление пораженной зоны, невысокая частота рецидивов. Гистологическое исследование послеоперационного материала позволяет однозначно установить морфологический характер узла. Недостатками же являются: во-первых, возможность возникновения послеоперационных осложнений, которые могут существенно снизить качество жизни больных. Во-вторых, высокая вероятность пожизненного приема заместительной гормональной терапии после обширных резекций, и, в-третьих, следует учитывать, что большая часть пациентов с узловым токсическим зобом - женщины, для которых косметический дефект в виде рубца является немаловажным отрицательным фактором [Бубнов А.Н., 2005].

Широкое внедрение тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы [Загребина Н.И., 2000, Degirmenci B., 2007] в последние десятилетия позволило повысить надежность дооперационной дифференциальной диагностики, что дало возможность использовать для лечения АФУ малоинвазивные методы. При этих методах, выполняемых под контролем сонографии, устранение функциональной активности узла производится физическими методами или химическими агентами в пределах границ узла без удаления неизменной паренхимы железы и выполнения кожного разреза.

Из химических методов наиболее часто в настоящее время применяется этаноловая склеротерапия [Барсуков А.Н., 1998, Климченков А.П., 2001, Александров Ю.К., 2005, Angelini F., 2006], из физических - используют лазериндуцированную интерстициальную термотерапию [Pacella C.M., 2004] и радиочастотную деструкцию [Слепцов И.В. и др. 2007, Baek J.H., 2009, Ha E.J., 2011, Nuh J.Y., 2012, Успенская А.А. и др. 2014].

Однако до настоящего времени не проводилось сравнительного изучения традиционного и малоинвазивных методов хирургического лечения автономно функционирующих узлов щитовидной железы, не разработаны показания и противопоказания к применению того или другого метода и возможность последовательного их применения.

Поэтому и было предпринято данное исследование, основной целью которого являлось:

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения автономно функционирующих узлов щитовидной железы за счет совершенствования их диагностики и разработки рациональной тактики использования традиционного и малоинвазивных методов.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие основные задачи:

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и морфологические особенности АФУ щитовидной железы у жителей Северо-Запада России с узловым зобом.

2. Оценить возможность выявления АФУ с помощью цветового и энергетического (ЦДК и ЭДК) при проведении первичного обследования пациентов с узловым зобом и необходимость выполнения им тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ).

3. Провести сравнительное изучение результатов лечения АФУ при использовании традиционного оперативного вмешательства и малоинвазивных методов – этаноловой и радиочастотной деструкции.

4. Разработать показания и противопоказания для использования каждого из указанных методов и алгоритм их применения

Научная новизна

Впервые на большом материале изучена распространенность и некоторые морфологические характеристики АФУ у жителей Северо-Запада России, имеющих узловую трансформацию щитовидной железы, и показано, что АФУ, сопровождающиеся симптомами тиреотоксикоза, составляют 3,6% от общего количества больных с узловым зобом. Установлено, что тиреотоксикоз возникает при размере такого узла не менее 2 см. Проведено цитологическое и гистологическое исследование более 250 АФУ и установлено отсутствие злокачественного характера автономных узлов среди обследованных, что делает проведение ТАБ в этой группе больных не обязательным.

Показано, что включение доплеровских методов сонографии ЭДК и ЦДК в схему обследования больных с узловым зобом позволяет осуществлять выявление узлового токсического зоба специалистами при первичном обследовании пациента.

Впервые проведенное сравнительное изучение эффективности лечения больных с АФУ традиционным и малоинвазивными методами показало, что традиционное хирургическое лечение АФУ, несмотря на высокую эффективность, значительно уступает малоинвазивным в отношении безопасности, косметического результата и экономической эффективности.

Практическая значимость полученных результатов

Предложен алгоритм обследования пациентов с узлами щитовидной железы, включающий использование доплерографии и исключающий применение ТАБ при выявлении АФУ.

Разработаны критерии для выявления АФУ при использовании ЭДК и ЦДК.

Определены показания и противопоказания к применению традиционных и малоинвазивных методов хирургического лечения.

Разработан алгоритм хирургического лечения больных с АФУ, предусматривающий использование как традиционного, так и малоинвазивных методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с автономно функционирующими узлами, сопровождающимися возникновением тиреотоксикоза, составляют около 3,6% всех больных с узлами щитовидной железы, размер таких узлов не менее 2 см и злокачественные опухоли среди них являются казуистической редкостью, поэтому ТАБ не является обязательным методом исследования.

2. Использование доплерографии при обследовании больных с узлами щитовидной железы позволяет осуществлять первичное выявление АФУ и может быть рекомендовано для включения в диагностический алгоритм.

3. Сравнительное изучение результатов традиционного хирургического лечения и малоинвазивных вмешательств у пациентов с АФУ свидетельствует, что применение МИВ у определенных категорий больных является менее опасным методом, обеспечивает лучший функциональный и косметический результат и позволяет значительно снизить стоимость лечения.

4. Радиочастотная абляция АФУ по сравнению с этаноловой деструкцией позволяет добиться ликвидации тиреотоксикоза в более короткий срок, однако, применение ее ограничено размерами и положением узла. При мононодозном зобе методом выбора является малоинвазивный метод лечения.

5.

Апробация результатов исследования

Результаты работы доложены на II съезде амбулаторных хирургов РФ (Санкт-Петербург, 2007), на международном научном симпозиуме «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии» (Санкт-Петербург, 2008), на заседании Хирургического общества Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург, сентябрь 2008 г.), на Всероссийском форуме «Пироговская хирургическая неделя» (Санкт-Петербург, 2010).

Реализация результатов исследования

Полученные результаты исследований используются при обучении слушателей Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова, хирургов и эндокринологов, интернов, клинических ординаторов и студентов старших курсов медицинского факультета СПбГУ. Разработанные в результате исследования методы используются в диагностике и лечении больных с заболеваниями щитовидной железы в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ.

Публикации

По теме исследования опубликовано 15 научных работ, из них 8 в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 3 патента на изобретение и 1 на полезную модель.

Структура диссертации

Работа изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав и списка литературы. Работа содержит 10 рисунков, 21 таблицу, 2 схемы. Указатель литературы содержит 121 источник, из них 27 -отечественных и 96 - зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект и методы исследования

Встречаемость автономно функционирующих узлов щитовидной железы в Северо-Западном регионе оценивали на основании результатов обследования 2200

взрослых жителей различных районов Ленинградской области. Данное исследование проводилось в рамках работы по изучению распространенности заболеваний щитовидной железы в 2003 - 2012 годах.

Характер и результаты традиционных оперативных вмешательств у пациентов с диагнозом «узловой токсический зоб» изучали в группе из 157 пациентов, находившихся на стационарном лечении в Северо-Западном Региональном эндокринологическом центре (Санкт-Петербургский клинический комплекс НМХЦ им Н.И. Пирогова) в 1995 – 2012 годах. Среди них с диагнозом мононодозный токсический зоб было 93 человека (82 женщины и 11 мужчин). Возраст пациентов от 25 до 75 лет, средний возраст составил $49,4 \pm 13,4$ лет. С диагнозом полинодозный токсический зоб - 64 пациента, среди них 60 женщин, 4 мужчин. Возраст пациентов составил от 22 до 74 лет, средний возраст $56,2 \pm 11,9$ лет ($p > 0,1$).

Результаты применения малоинвазивных методов (радиочастотной деструкции и этаноловой склеротерапии узлов щитовидной железы) были изучены в группе из 96 пациентов.

Этаноловая склеротерапия была выполнена 45 пациентам с АФУ. Средний возраст пациентов составил $50,4 \pm 15,3$ года. Мужчин из них было 11% (5 человек).

Радиочастотная деструкция была произведена 51 пациенту. Средний возраст пациентов составил $58,4 \pm 14,7$ лет. Мужчин из них было 15,7% (8 человек).

При проведении диссертационного исследования были использованы следующие методы:

1. Физикальное обследование больного, выполнявшееся в соответствии с методикой осмотра пациентов с заболеваниями щитовидной железы.

2. Лабораторное исследование, включавшее общеклинические и биохимические анализы, исследование уровня тиреоидных гормонов, тиреотропного гормона гипофиза, титра антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), и антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ), сцинтиграфию щитовидной железы с ^{123}I и $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

3. УЗИ области шеи с цветным и энергетическим доплеровским картированием на аппаратах BK Medical MiniFocus1420, BK Medical ProFocus 2202 и Aloka SSD-3500.

4. Тонкоигольную биопсию узлов ЩЖ (ТАБ), которую выполняли под обязательным сонографическим контролем из всех узлов размером более 1 см. Взятие

материала осуществляли не менее чем из двух точек, расположенных в центре и по периферии узла.

5. Морфологические методы, включающие цитологическое исследование клеточного аспирата после ТАБ и гистологическое исследования препарата удаленной ткани щитовидной железы после традиционного оперативного вмешательства. Исследование проводилось заведующим лабораторией морфологических исследований СПКК НМХЦ им. Н.И.Пирогова к.м.н. Воробьевым С.Л.

6. Этаноловую склеротерапию производили без обезболивания, под контролем УЗИ, пунктируя узел иглой диаметром 21G или 19G. В солидный узел этанол вводился мозаично, смещая иглу, не более 0,1-0,2 мл в одну точку, пропитывая весь объем узла. При наличии в ткани узла кистозного компонента производили аспирацию кистозного содержимого, вводили в полость кисты 95% этанол в количестве, равном 75% от объема аспирированной жидкости. После экспозиции в течение 1 минуты эвакуировали этанол и вводили в полость кисты новую порцию 95% этанола с последующей реаспирацией через 1 минуту. Такие циклы введения в полость кисты этанола и его аспирации повторяли 2-5 раз.

7. Для проведения радиочастотной абляции узлов ЩЖ применяли ультразвуковой аппарат «В-К Medical Minifocus 1420» с линейным датчиком 12 мГц, радиочастотный генератор «1500X RITA Medical» Под внутривенным наркозом и сонографическим контролем проводили пункцию узла электродом RITA Medical StarBurst SDE 2.0 или StarBurst 5.0. Под непрерывным сонографическим контролем осуществляли раскрытие проводников до достижения необходимого размера очага абляции в зависимости от размера узла. Использовали мощность 150 Вт, целевую температуру 105 градусов Цельсия, время воздействия 3 минуты.

8. Все данные были внесены в электронные таблицы Microsoft Excel. Анализ и статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакетов Statsoft Statistica 8.0. Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения, процентом отношении, а также в относительных величинах. Для установления достоверности различий в группах при распределении близком к нормальному использовался критерий Стьюдента.

Результаты исследования

Распространенность АФУ среди взрослых жителей региона.

Различные заболевания щитовидной железы при осмотре населения выездной диагностической бригадой были выявлены у 39% взрослых жителей, в дальнейшем

характер их был уточнен при обследовании в диагностическом отделении СПКК НМХЦ им. Н.И. Пирогова.

Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Распространенность заболеваний щитовидной железы и частота встречаемости различных видов тиреоидной патологии среди жителей Северо-Запада.

Всего	Патология не выявлена	Узловой эутиреоидный зоб	ДТЗ	УТЗ и ПТЗ	АИТ	Злок. опухоли	Недиф. опухоли
2200	1343	656	30	24	121	6	20
100%	61,0%	29,8%	1,4%	1,1%	5,5%	0,3%	0,9%

Таким образом, узловой токсический зоб, причиной возникновения тиреотоксикоза при котором являлись автономно функционирующие узлы щитовидной железы, был диагностирован у 24 человек, что составляет 1.1% от общего числа обследованных жителей. Среди общего числа больных узловым зобом (656 человек) узловой токсический зоб выявлен в 3,6% случаев. Из них, одноузловой токсический зоб был выявлен у 7 пациентов, и у 17 имелся полинодозный токсический зоб. Как видно из представленных данных, автономно функционирующие узлы являлись второй, после диффузного токсического зоба причиной возникновения тиреотоксикоза у жителей нашего региона.

Размеры автономно функционирующих узлов у больных с УТЗ

Поскольку автономно функционирующие узлы щитовидной железы начинают представлять интерес для клинициста лишь после того, когда они становятся причиной возникновения тиреотоксикоза, был определен минимальный объем АФУ, наличие которого сопровождалось клинико-лабораторной картиной тиреотоксикоза.

Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Размеры токсических узлов среди обследованных пациентов.

Размер узла	Меньше 2см	2-3 см	3-4 см	Больше 4 см
Количество пациентов (N=24)	0	5 (21%)	12 (50%)	7 (29%)

Результаты свидетельствуют, что ни у одного из пациентов с узловым токсическим зобом, обусловленным наличием АФУ, размер узла не был мене 2 см, что позволяет

сократить объем обследования пациента при таких размерах узла, в частности, исключив обязательное определение уровня ТТГ.

Морфологическое заключение при АФУ

Поскольку в настоящее время тонкоигольная аспирационная биопсия является обязательным этапом обследования больного с узлом в щитовидной железе, а заключение цитолога обычно определяет дальнейшую лечебную тактику, было проведено сравнительное изучение результатов дооперационного заключения цитолога и послеоперационного гистологического диагноза (табл. 3).

Таблица 3. Цитологические заключения у пациентов с АФУ.

Коллоидный зоб		Фолликулярная опухоль		Неинформативное заключение	
УТЗ	ПТЗ	УТЗ	ПТЗ	УТЗ	ПТЗ
67 (42,2%)	56 (35,3%)	25 (16%)	8 (5%)	1 (0,5%)	0

Как видно из таблицы, ни у одного пациента не был установлен злокачественный характер узла, 21% пациентов после выполнения ТАБ имели неопределенный цитологический диагноз – фолликулярная опухоль, что в дальнейшем значительно ограничивало для них выбор методов лечения и требовало обязательного оперативного вмешательства в объеме гемитиреоидэктомии.

Результаты гистологического исследования удаленных при выполнении оперативного вмешательства препаратов щитовидных желез представлены в таблице 4.

Таблица 4. Гистологические заключения у пациентов с АФУ.

	Фолликулярная аденома	Фолликулярная В-клеточная аденома	Диффузно-узловой коллоидный зоб	Узловой зоб на фоне АИТ
N=157	24 (15,3%)	18 (11,5%)	87 (55,4%)	28 (17,8%)

Среди пациентов, оперированных в Северо-Западном региональном эндокринологическом центре, результаты морфологического строения АФУ, изученные в рамках данной работы, ни в одном случае не выявили злокачественного процесса.

Это, в сочетании с нашим предыдущим опытом, а также данными литературы о казуистической редкости злокачественного характера АФУ, ставит под вопрос

целесообразность обязательного выполнения ТАБ пациентам с автономно функционирующими узлами щитовидной железы.

Диагностика АФУ

Сцинтиграфические особенности АФУ: Сцинтиграфия с радиофармпрепаратом (РФП) является классическим методом выявления АФУ и используется в качестве эталонного при проведении данной работы.

При узловом токсическом зобе на сцинтиграмме определялось накопление РФП в узле и подавление функции контралатеральной доли разной степени выраженности.

Многоузловой токсический зоб по сцинтиграфической картине возможно разделить на две группы: первая группа (62%) включает в себя многоузловой зоб с доминантным узлом большого или относительно большого размера и несколькими узлами значительно меньшего размера. При сцинтиграфическом исследовании в таком случае отмечается максимальное накопление РФП в доминантном узле, тогда как минорные узлы либо вообще не накапливают РФП, либо накапливают его в незначительном количестве. Вторая группа (38%) включает в себя многоузловой зоб с АФУ различного размера, в основном без выраженного доминантного по размеру узла. При сцинтиграфии все узлы накапливают РФП, «холодных» участков в щитовидной железе не наблюдается.

Использование сонографии для выявления АФУ.

Сцинтиграфия для выявления АФУ имеет ряд ограничений (в частности не может быть применена у беременных женщин) и может быть использована только в условиях крупных стационаров, имеющих отделения радиоизотопной диагностики, в то время как первичная диагностика пациентов с заболеваниями щитовидной железы часто проводится в небольших больницах отдаленных районов и даже по месту жительства пациентов. Поэтому в данной работе была проведена сравнительная оценка возможности использования методы ультразвуковой доплерографии и определение скоростных показателей кровотока по верхним щитовидным артериям, для дифференциальной диагностики АФУ с нетоксическими узлами. Исследование выполнено выездной диагностической бригадой на мобильном диагностическом комплексе.

Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Скоростные показатели кровотока в верхней щитовидной артерии у пациентов с АФУ (N=52).

Показатель	Доля с АФУ	Доля без узла	p (<0,05)	Норма
Vps см/с	33,5 ± 17	21,3 ± 10,9	0,0051	16,8
Ved см/с	12,27 ± 8,4	6,5 ± 4,2	0,0036	7,0

Сравнивали систолическую (Vps) и диастолическую (Ved) скорость кровотока в верхней щитовидной артерии в доле с АФУ и в доле без узла.

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что в доле без узла скорость кровотока в верхней щитовидной артерии (ВЩА) достоверно ниже, чем скорость кровотока в доле с АФУ.

Особенности васкуляризации АФУ, выявленные при доплеровском картировании, представлены в таблице 6.

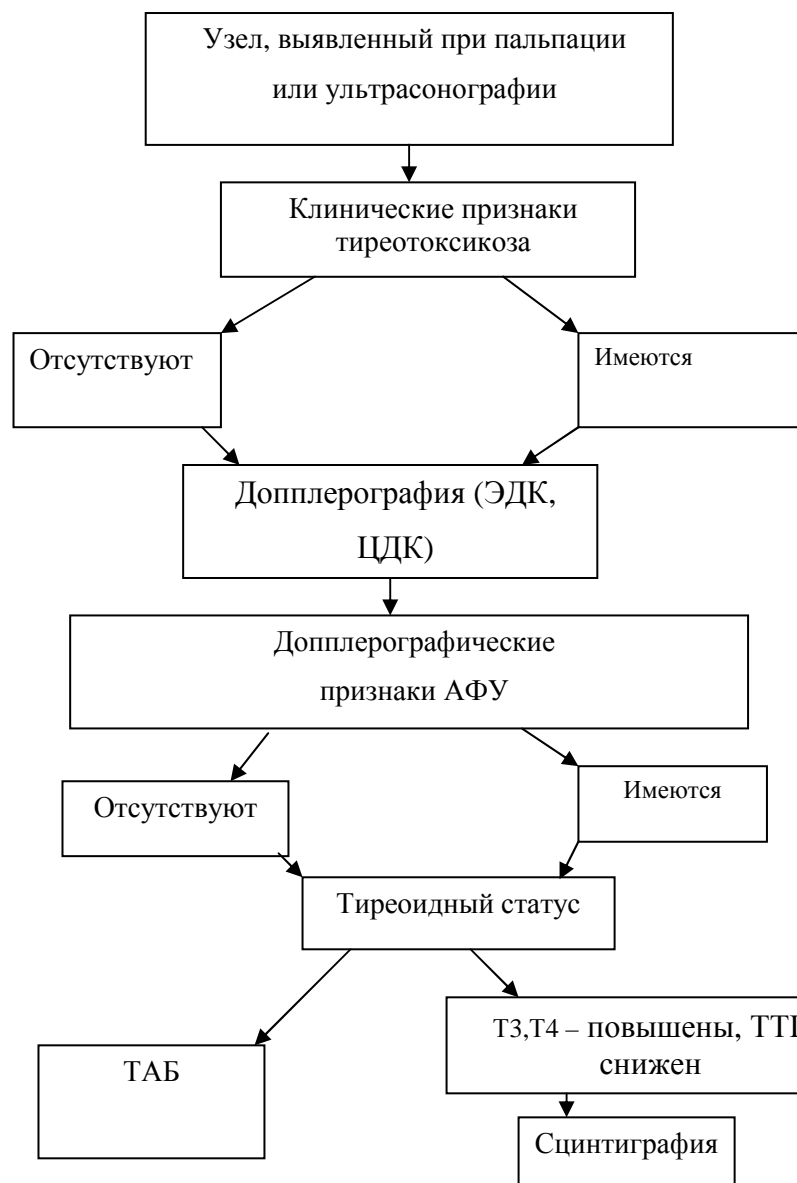
Таблица 6. Характер васкуляризации узлов при ЦДК и ЭДК.

Характер васкуляризации узла	Аваскуляризация	Периодулярная	Смешанная
АФУ	0 (0%)	11 (21%)	41 (79%)
Узловой нетоксический зоб	11 (36,7 %)	14 (46,7) %	4 (13,3 %)

Здесь также видны существенные различия в типе васкуляризации ткани узла у больных с АФУ и нормофункционирующими узлами. У больных с АФУ ни разу не был выявлен аваскулярный тип ангиоархитектоники. Отмечается значительно меньшее число пациентов с периодулярным типом васкуляризации.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать следующий алгоритм обследования больного с АФУ щитовидной железы, который отличается от существующего введением в него доплерографии и ограничением использования сцинтиграфии и ТАБ.

Схема 1. Алгоритм обследования больного с АФУ щитовидной железы



Результаты традиционных хирургических вмешательств у пациентов с АФУ.

Объем оперативного вмешательства у больных с АФУ в зависимости от формы зоба представлен в таблице 7.

Таблица 7. Объем оперативного вмешательства у больных с АФУ

Объем оперативного вмешательства	Форма зоба	
	мононодозный	полинодозный
Резекция перешейка	2 (2%)	0
Резекция доли железы	31 (33%)	0
Гемитиреоидэктомия	60 (65%)	1 (1,5%)
Субтотальная резекция	0	39 (60,5%)
Тиреоидэктомия	0	24 (38%)

Объем оперативного вмешательства при многоузловом токсическом зобе зависел от расположения, количества узлов и от данных цитологического исследования. Если узлы были с обеих сторон и с одной из них по результатам ТАБ была фолликулярная опухоль (11%), то эта доля удалялась полностью, а другая, если там были доброкачественные узлы и оставалась визуально неизменная ткань железы, либо резецировалась частично, либо полностью удалялась. Если все крупные узлы по результатам биопсии были доброкачественными, то методика выполнения оперативного вмешательства была индивидуальной и направлена на максимальное сохранение неизменной ткани. Так, если узлы занимали практически всю железу, то выполняли тиреоидэктомию или субтотальную резекцию щитовидной железы с оставлением остатков в области одного из полюсов или по задней пластинке доли, или же резекцию обеих долей с оставлением остатков справа и слева.

Осложнения после оперативных вмешательств у пациентов с АФУ представлены в таблице 8.

Таблица 8. Послеоперационные осложнения у больных с АФУ.

	УТЗ (N=93)	ПТЗ (N=64)
Послеоперационное кровотечение	0	1(0.6%)
Нагноение послеоперационной раны	2	1(1.9%)
Транзиторная гипокальциемия	0	9 (14%)
Постоянный гипопаратиреоз	0	3 (4,5%)
Транзиторный парез возвратного гортанного нерва	6 (6%)	5 (8%)
Постоянный парез возвратного гортанного нерва	2 (2%)	2 (3%)

Тиреоидный статус больных после выполнения им оперативного вмешательства представлен в таблице 9.

Таблица 9. Тиреоидный статус пациентов с АФУ после оперативного вмешательства.

Эутиреоз без приема левотироксина		Гипотиреоз		Рецидив тиреотоксикоза после лечения	
УТЗ	ПТЗ	УТЗ	ПТЗ	УТЗ	ПТЗ
87 (94%)	9 (14%)	6 (6%)	54 (85%)	0	1 (1,5%)

Всем пациентам с нарушением тиреоидного статуса после тиреоидэктомии или большого объема резекции щитовидной железы рекомендовали заместительную терапию препаратами левотироксина.

Малоинвазивные методы лечения АФУ.

Этаноловая склеротерапии АФУ.

Изменение тиреоидного статуса пациентов в различные сроки после проведения ЭС представлены в таблице 10.

Таблица 10. Тиреоидный статус пациентов до и после проведения ЭС.

	До лечения	Через 2 месяца после лечения	Через 6 месяцев после лечения	Через 2 года после лечения
Манифестный тиреотоксикоз	10 (22%)	2 (4,4%)	3 (6,7%)	4 (9%)
Субклинический тиреотоксикоз	35 (78%)	19 (20%)	15 (33,3%)	17 (38%)
Эутиреоз	0	34 (75,6%)	27 (60%)	24 (53%)

Возникновение рецидива заболевания связано с тем, что этанол распространяется в узле мозаично, и нет возможности разрушить все клетки АФУ. Из оставшихся клеток могут формироваться новые участки автономии. Пациенты с рецидивом манифестного тиреотоксикоза в дальнейшем были оперированы.

В группе больных с полинодозным токсическим зобом представлены пациенты, имевшие несколько узлов в щитовидной железе, но автономно функционирующим среди них (по данным сцинтиграфии) был лишь один. На первых этапах работы мы пытались проводить этаноловую склеротерапию пациентам с несколькими АФУ, разрушая доминантный узел, однако через короткий промежуток времени возникал рецидив тиреотоксикоза, по-видимому, за счет активизации других АФУ, оставшихся интактными. Поэтому эту методику при полинодозном токсическом зобе было решено не рекомендовать.

Влияние проведенной ЭС на изменение размеров узла по данным ультразвукового исследования представлено в таблице 11.

Таблица 11. Изменение объема узлов после выполнения ЭС.

	До лечения	Через 2 месяца после лечения	Через 6 месяцев после лечения	Через 2 года после лечения
Кистозные узлы	10,35±5,23 мл	3,45±2,23 мл*	3,15±2,12 мл*	3,02±2,06 мл
Солидные узлы	3,27±3,15 мл	1,59±1,45 мл*	1,39±1,10 мл*	1,25±1,01 мл*

(*p<0,05).

Достоверное уменьшение размеров узлов отмечается при любом их строении уже через 2 месяца после деструкции, однако, уменьшение узлов с кистозным компонентом было гораздо более значительным, чем солидных.

При проведении этаноловой деструкции АФУ местное обезболивание не использовали, поскольку пациенты хорошо переносили процедуру.

Осложнения, связанные с проведением этаноловой склеротерапии, представлены в таблице 12.

Таблица 12. Осложнения, возникшие после проведения этаноловой склеротерапии.

Осложнения	Группа кистозных узлов	Группа солидных узлов
Повышение температуры выше 37°C	12 (80%)	26 (87%)
Возникновение местного кровоизлияния	1 (7%)	2 (7%)

Все неприятные симптомы и возникшие осложнения проходили самостоятельно в течение периода от 1-2 часов до 1 недели. Повреждения возвратного гортанного нерва в данной группе больных не отмечены, что можно связать как с применяемой методикой проведения процедуры, так и значительным (более 10 лет) опытом клиники.

Радиочастотная деструкция АФУ.

Изменение тиреоидного статуса пациентов в различные сроки после проведения РЧА представлены в таблице 13.

Таблица 13. Изменение тиреоидного статуса пациентов после проведения РЧА.

Тиреоидный статус	До лечения	Через 2 месяца	Через 6 месяцев после лечения	Через 2 года после лечения
Манифестный тиреотоксикоз	40 (78%)	4 (8%)	5 (10%)	6 (12%)
Субклинический тиреотоксикоз	11 (22%)	5 (10%)	3 (6%)	2 (4%)
Эутиреоз	0	42 (82%)	43 (84%)	43 (84%)

Как видно из представленных данных, при обследовании через 2 месяца тиреотоксикоз отсутствовал у 82% пациентов, к 6 месяцам число больных в состоянии эутиреоза составляло 43(84%), у 8 больных (16%) возник рецидив тиреотоксикоза: манифестный у 5, и субклинический - у 3 пациентов. Через 2 года наблюдения количество лиц, находящихся в эутиреоидном состоянии, осталось прежним. Несколько выросло число больных с манифестным тиреотоксикозом за счет прогрессирования течения субклинического. Причина рецидива в данном случае - недостаточно полная деструкция активно функционирующей ткани при проведении абляции. Нормализация тиреоидного статуса после РЧА статистически достоверна ($p < 0,05$).

Осложнения, отмеченные при проведении РЧА, представлены в табл. 14.

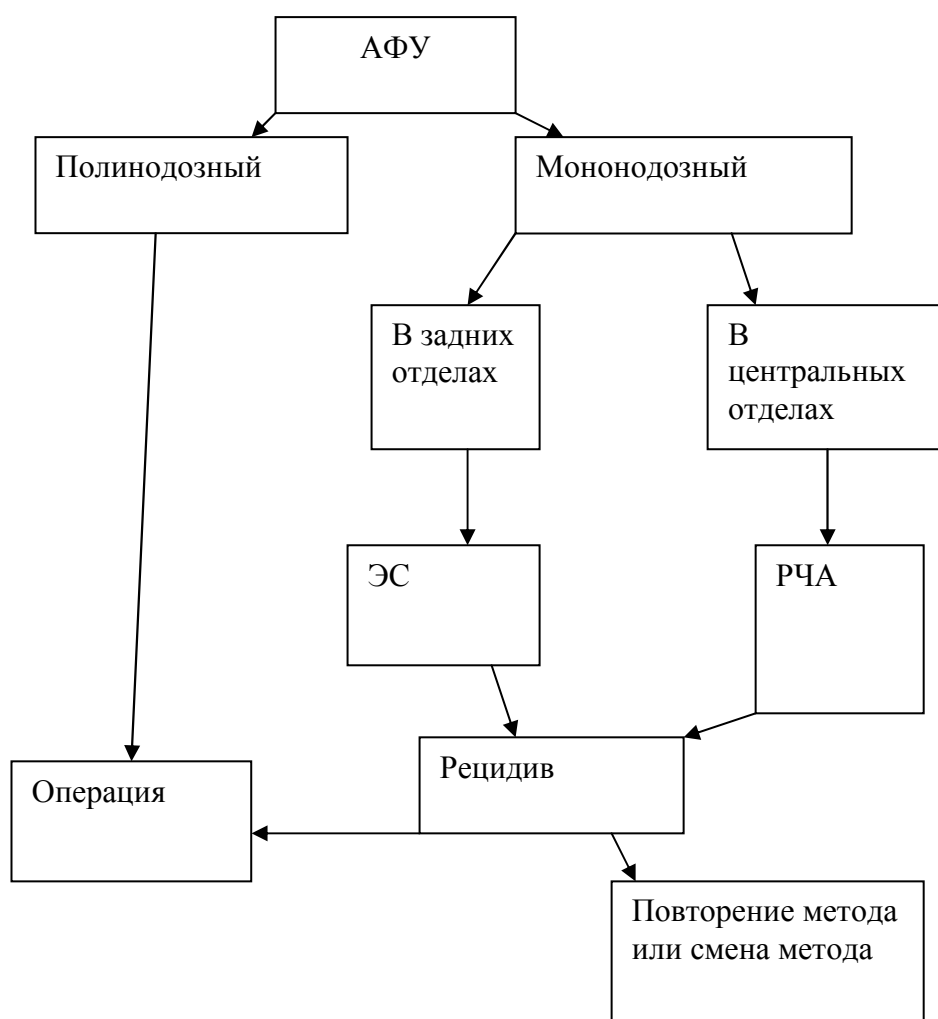
Таблица 14. Осложнения при проведении РЧА.

Осложнения	Количество пациентов (N=51)
Транзиторный парез n. laryngeus recurrens	2 (4%)
Постоянный парез n. laryngeus recurrens	1 (2%)
Транзиторный синдром Горнера	1 (2%)
Ожог кожи в месте введения электрода	2 (4%)

Таким образом, метод радиочастотной абляции АФУ показал себя как относительно безопасный, надежный способ устранения тиреотоксикоза у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, или не желающих появления косметического дефекта на шее в виде шрама.

Как показывают представленные результаты проведенного исследования, как традиционный, так и малоинвазивные хирургические методы лечения АФУ имеют свои преимущества и недостатки. Наиболее эффективный метод – традиционное оперативное вмешательство, одновременно является наиболее опасным и дорогостоящим и дает наихудшие косметические результаты. Поэтому, наиболее целесообразной представляется индивидуализация применяемых методов, предусматривающая комбинированное их использование. С этой целью предлагается алгоритм лечения пациента с выявленным АФУ, при котором для полинодозных АФУ методом выбора является традиционное оперативное вмешательство, для одноузловых лечение следует начинать с применения одного из методов внутритканевой деструкции в зависимости от локализации АФУ, и лишь в случае неудачи производить оперативное вмешательство.

Схема 2. Алгоритм лечения больного с АФУ



Выводы

1. Автономно функционирующие узлы щитовидной железы имеют значительное распространение в нашем регионе и диагностированы при скриннинговом обследовании у 1,1% взрослых жителей Северо-Запада России и составляют 3,6% среди всех узлов. Размер АФУ, вызывающего клинико-лабораторную картину тиреотоксикоза, всегда превышал 2 см, злокачественные опухоли при морфологическом исследовании удаленных АФУ не были выявлены.

2. Допплеровские методы сонографии (ЭДК и ЦДК) позволяют с высокой долей вероятности заподозрить у больного наличие АФУ при первичном обследовании пациента. Тонкоигольная аспирационная биопсия не является обязательным этапом обследования больных с АФУ.

3. Традиционное оперативное вмешательство является наиболее эффективным методом лечения пациентов с АФУ, однако, и наиболее опасным и дающим наихудший косметический результат.

4. Термическая абляция с помощью РЧА более эффективна по сравнению с этаноловой деструкцией, но и более опасна при локализации узла вблизи гортанных нервов и крупных сосудов. При локализация узла вблизи структур, повреждение которых чревато опасными осложнениями, рекомендуется использование этаноловой склеротерапии, в остальных случаях предпочтительнее применение РЧА.

5. При расположении узла в зонах, где в результате повреждения окружающих структур (гортанных нервов, крупных сосудов) могут развиваться опасные осложнения, следует предпочесть менее эффективную, но и значительно менее опасную химическую деструкцию этанолом.

6. Из-за неизбежного рецидива тиреотоксикоза, традиционное оперативное вмешательство следует применять, как первый этап, лишь у больных с несколькими АФУ.

Практические рекомендации

1. При выявлении у пациента узла в щитовидной железе размером более 2 см, необходимо провести сравнительную оценку кровотока в долях железы и определить характер васкуляризации ткани узла с помощью ЭДК и ЦДК.

2. Если выявлена значительная разница в скорости кровотока с ускорением его в доле с узлом и смешанный тип васкуляризации ткани узла, следует исследовать уровень продукции гормонов щитовидной железы и ТТГ, даже при отсутствии клинических признаков тиреотоксикоза.

3. При выявлении повышения содержания Т3 и Т4 и/или снижения уровня ТТГ необходимо направить больного на сцинтиграфию. Если сцинтиграфия подтверждает наличие автономно функционирующего узла, то выполнение ТАБ не является обязательным.

4. При полинодозном токсическом зобе в качестве метода выбора следует выполнить традиционное оперативное вмешательство с полным удалением всех гиперфункционирующих узлов. Если произведено удаление значительной части тиреоидной паренхимы, необходимо наблюдение за этими пациентами, поскольку высока вероятность развития гипотиреоза.

5. При одиночном АФУ выбор метода лечения должен основываться на комплексной оценке общего состояния больного, размерах и положении узла, а также его предпочтениях и экономических возможностях.

6. У больных пожилого возраста, отягощенных многочисленными сопутствующими заболеваниями, а также настаивающих на идеальном косметическом результате, методом выбора является внутритканевая деструкция узла с помощью химического или термического методов.

7. При локализации узла в центральных или передних отделах железы следует применить более эффективную и требующую значительно меньшего времени РЧА узла.

Публикации по теме диссертации в изданиях, рекомендуемых ВАК:

1. *Федотов Ю.Н.* Организация диагностики и лечебной помощи пациентам с заболеваниями щитовидной железы в регионе / Ю.Н. Федотов, А.Н. Бубнов, Р.А. Черников, В.Ф. Русаков, И.В. Слепцов, И.К. Чинчук, Е.В. Быченкова, А.А. Семенов, Н.И. Тимофеева А.А. Успенская. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – №1. – С. 8-13.

2. *Федотов Ю.Н.* Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике заболеваний щитовидной железы. Корреляция между заключением цитолога и гистолога, технические аспекты / Ю.Н. Федотов, С.Л. Воробьев, Р.А. Черников, Н.И. Тимофеева, А.А. Семенов, И.В. Слепцов, А.А. Успенская, А.А. Абдулхаликов, А.Н. Бубнов, И.К. Чинчук. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – №4. – С. 28-33

3. *Федотов Ю.Н.* Организация тиреоидологической службы в Северо-Западном Федеральном округе / Ю.Н. Федотов, И.В. Слепцов, А.А. Семенов, А.А. Успенская, А.А. Абдулхаликов, А.Н. Бубнов, И.К. Чинчук, Р.А. Черников, Е.В. Быченкова, Ю.В. Карелина, А.А. Семенов. // Вестник Санкт-Петербургского университета. – Серия 11. – Медицина. – Вып. 4. – 2009. – С. 293-296.

4. *Слепцов И.В.* Внутритканевая деструкция узлов щитовидной железы (сравнительная характеристика / И.В. Слепцов, Ю.Н. Федотов, В. В. Дмитриченко, А.А. Успенская, А.А. Абдулхаликов, А.Н. Бубнов, А.А. Семенов, И.К. Чинчук, Р.А. Черников // Вестник Санкт-Петербургского университета – Серия 11. – Медицина. – Вып. 4. – 2009. – С. 201-206.

5. *Успенская А.А.* Ультразвуковая доплерография как метод диагностики при токсическом зобе / Успенская А.А., И.К.Чинчук, И.В.Слепцов, Р.А. Черников, А.Н.

Бубнов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – Серия 11. – Медицина. – Вып. 4. – 2011.

6. *Слепцов И.В.* Возможности метода внутритканевой деструкции при узловом токсическом зобе у пациентов старшей возрастной группы / Слепцов И.В., Черников Р.А., Макарьин В.А., Успенская А.А., Тимофеева Н.И., Чинчук И.К., Одинцов В.А., Федоров Е.А., Новокшенов К.Ю., Карелина Ю.В., Семенов А.А. // Естественные и технические науки. – Москва, 2011. № 6, - С. 181-185.

7. *Слепцов И.В.* Радиочастотная абляция как метод купирования послеоперационного рецидивного тиреотоксикоза при болезни Грейвса / Слепцов И.В., Черников Р.А., Макарьин В.А., Успенская А.А., Тимофеева Н.И., Чинчук И.К., Одинцов В.А., Федоров Е.А., Новокшенов К.Ю., Карелина Ю.В., Семенов А.А. // Естественные и технические науки. – Москва, 2011. № 6, - С. 185-190.

8. *Успенская А.А.* Автономно функционирующие узлы щитовидной железы (эпидемиология, клиника, диагностика) / Успенская А.А., Черников Р.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В., Семенов А.А., Чинчук И.К., Макарьин В.А., Куляш А.Г., Тимофеева Н.И., Новокшенов К.Ю., Карелина Ю.В., Федоров Е.А., Федотов Ю.Н., Бубнов А.Н. // Вестник Санкт-Петербургского университета. – Серия 11. – Медицина. – Вып. 2. – 2014, С. 75-83.

Публикации по теме диссертации в других изданиях:

1. *Слепцов И.В.* Применение методов внутритканевой деструкции при узловом токсическом зобе у пациентов старшей возрастной группы / И.В.Слепцов, Р.А.Черников, А.А.Успенская, Н.И.Тимофеева, И.К.Чинчук, А.А.Семенов, Ю.Н.Федотов, В.В.Дмитриченко, А.Н.Бубнов. // Материалы II съезда амбулаторных хирургов РФ. – СПб, 2007. – С.212.

2. *Слепцов И.В.* Методика склеротерапии кистозно-трансформированных узлов щитовидной железы с множественным промыванием полости кисты этанолом / И.В.Слепцов, Р.А.Черников, А.А.Успенская, Н.И.Тимофеева, И.К.Чинчук, А.А.Семенов, Ю.Н.Федотов, В.В.Дмитриченко, А.Н.Бубнов // Материалы II съезда амбулаторных хирургов РФ. – СПб, 2007. – С.213.

3. *Чинчук И.К.* Ультразвуковые эффекты при радиочастотной абляции узлов щитовидной железы / И.К. Чинчук, И.В. Слепцов, А.Н. Бубнов, Р.А. Черников, Ю.Н. Федотов, А.А. Семенов, В.А. Макарьин, Ю.В. Карелина, А.А. Успенская // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2009. – приложение 1 (25). – С. 785.

4. *Слепцов И.В.* Патент на изобретение 2402359 RU C1. Способ комбинированной деструкции доброкачественных солидных узлов щитовидной железы / Слепцов И.В., Бубнов А.Н., Черников Р.А., Тимофеева Н.И., Федотов Ю.Н., Семенов А.А., Чинчук И.К., Макарьин В.А., Успенская А.А. (Россия). – №2009130054. – Приоритет 06.08.2009; опубл. 27.10.2010.
5. *Слепцов И.В.* Патент на полезную модель 109398 RU U1. Комплекс для тонкоигольной пункционной биопсии под ультразвуковым контролем / Слепцов И.В., Одинцов В.А., Черников Р.А., Успенская А.А., Шумакович И.С., Новокшенов К.Ю. (Россия). – №2009130055. – Приоритет 02.03.2011; опубл. 20.10.2011.
6. *Слепцов И.В.* Патент на изобретение 2426565 RU C2. Способ комбинированной деструкции доброкачественных солидных узлов щитовидной железы / Слепцов И.В., Бубнов А.Н., Черников Р.А., Тимофеева Н.И., Федотов Ю.Н., Семенов А.А., Чинчук И.К., Макарьин В.А., Успенская А.А. (Россия). – №2009130055. – Приоритет 06.08.2009; опубл. 20.08.2011.
7. *Слепцов И.В.* Патент на изобретение 2394505 RU C1. Способ резекции щитовидной железы с интраоперационной фотодинамической визуализацией околощитовидных желез / Слепцов И.В., Бубнов А.Н., Черников Р.А., Семенов А.А., Чинчук И.К., Макарьин В.А., Успенская А.А., Карелина Ю.В., Тимофеева Н.И. (Россия). – №2009107618. – Приоритет 04.03.2009; опубл. 20.07.2010.

Список используемых сокращений

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АФУ – автономно функционирующие узлы

ДТЗ – диффузный токсический зоб

ПТЗ – полинодозный токсический зоб

РЧА – радиочастотная абляция

СПКК НМХЦ им. Н.И. Пирогова – Санкт-Петербургский клинический комплекс ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТТГ – тиреотропный гормон

УТЗ – узловый (одноузловой) токсический зоб

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование

ЭС – этаноловая склеротерапия