

Министерство образования Российской Федерации

Санкт-Петербургский государственный университет

Медицинский факультет

На правах рукописи

**Успенская Анна Алексеевна**

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

Специальность 14.01.27 – «Хирургия»

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор. А.Н. Бубнов

Санкт-Петербург

2014

<b>Оглавление</b>	
<b>Список используемых сокращений.....</b>	<b>4</b>
<b>Введение .....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 1. Малоинвазивные и традиционные хирургические вмешательства в лечении узлового токсического зоба (обзор литературы).....</b>	<b>12</b>
1.1 Эпидемиология узлового токсического зоба.....	12
1.2 Этиология формирования автономности.....	14
1.3 Клиническая картина узлового токсического зоба.....	16
1.3.1 Жалобы пациентов.....	16
1.3.2 Физикальное обследование.....	17
1.4 Диагностика УТЗ.....	18
1.5 Методы лечения узлового токсического зоба.....	19
1.5.1 Оперативное лечение.....	20
1.5.2 Малоинвазивные методы лечения узловых образований щитовидной железы.....	21
<b>Глава 2. Материалы и методы.....</b>	<b>33</b>
<b>Глава 3. Распространенность, особенности морфологии, клиники и диагностики АФУ.....</b>	<b>43</b>
<b>Глава 4. Хирургическое лечение АФУ щитовидной железы.....</b>	<b>57</b>
<b>4.1 Традиционные методы хирургического лечения АФУ.....</b>	<b>57</b>
4.1.1 Результаты сонографии оперированных пациентов.....	57
4.1.2 Сцинтиграфия.....	58
4.1.3 Результаты цитологическое исследование АФУ.....	60
4.1.4 Специальная предоперационная подготовка больных с тиреотоксикозом.....	61
4.1.5. Характер оперативного вмешательства.....	62
4.1.6 Осложнения после оперативного вмешательства.....	64
4.1.7 Тиреоидный статус пациентов с АФУ после оперативного вмешательства.....	66
<b>4.2 Малоинвазивные методы деструкции АФУ щитовидной железы. ....</b>	<b>69</b>
4.2.1 Клинико-лабораторная характеристика больных группы.....	69
4.2.1.1. Жалобы пациентов.....	69
4.2.1.2. Симптомы и признаки.....	70
4.2.1.3. Тиреоидный статус пациентов:.....	70
4.2.2 Химическая (этаноловая) деструкция АФУ.....	71
4.2.3 Изменение тиреоидного статуса под влиянием ЭС.....	72
4.2.4.Влияние склеротерапии этанолом на изменение размеров узла.....	73
4.2.5. Оценка переносимости этаноловой склеротерапии.....	74
4.2.6.Осложнения при проведении ЭС.....	75
4.3 Радиочастотная деструкция АФУ.....	76
4.3.1. Методика проведения радиочастотной абляции.....	77
4.3.2. Изменение тиреоидного статуса под влиянием РЧА.....	81
4.3.3. Изменение поглощения РФП после проведения РЧА.....	84
4.3.4. Осложнения после проведения РЧА АФУ.....	84

<b>Глава 5. Обсуждение полученных результатов. Сравнительная оценка традиционных и малоинвазивных оперативных вмешательств.....</b>	<b>86</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>99</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>100</b>
<b>Список используемой литературы .....</b>	<b>102</b>

## **Список используемых сокращений**

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АМФ – аденозин монофосфат

цАМФ – циклический аденозин монофосфат

АФУ - автономно функционирующие узлы

ВЩА – верхняя щитовидная артерия

ДТЗ – диффузный токсический зоб

УТЗ – узловой (одноузловой) токсический зоб

РЧА – радиочастотная абляция

ПТЗ – полинодозный токсический зоб

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТТГ – тиреотропный гормон

Т3 - трийодтиронин

Т4 – тетраiodтиронин (тироксин)

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

УТЗ – узловой токсический зоб

ЩЖ – щитовидная железа

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование

ЭС – этаноловая склеротерапия

## **Введение**

### **Актуальность проблемы.**

Автономно функционирующие узлы (АФУ), 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 узловым токсическим зобом 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 основная причина повышенной функциональной активности аденом заключается в мутациях генов, кодирующих рецепторы к тиреотропному гормону [Parma et al, 2009, Furher 1997, Russo D. 1996, Калинин А.П. 2004]. Отмечается более частое возникновение очагов функциональной автономии в щитовидной железе у лиц, проживающих в регионах, характеризующихся йоддефицитом, поскольку недостаточное поступление йода с пищей ведет к снижению уровня свободного тироксина, что приводит к гиперплазии клеток тиреоидного эпителия для компенсации возникшего дефицита [K. Krohn, 2005].

Для диагностики зоба с автономией узлов используют, в основном, сканирование щитовидной железы с различными радиофармпрепаратами. 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 необходим поиск других, более доступных и безопасных диагностических методов [Белобородов В.А. 1996].

Хотя некоторые исследователи используют для лечения АФУ 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, безусловно, являются полное удаление пораженной зоны, быстрая нормализация тиреоидного статуса, невысокая частота рецидивов. Гистологическое исследование послеоперационного материала позволяет однозначно установить морфологический характер опухоли. Недостатками являются – во-первых, возможность возникновения послеоперационных осложнений, которые могут существенно снизить качество жизни больных. Хотя постоянная форма послеоперационного гипопаратиреоза и парез возвратного гортанного нерва встречаются относительно не часто, но затраты на компенсацию и реабилитацию таких пациентов могут быть значительными. Во-вторых, высокая вероятность пожизненного приема заместительной гормональной терапии после обширных резекций, В-третьих, следует учитывать, что большая часть пациентов с узловым токсическим зобом женщины, для которых косметический дефект на шее в виде рубца является не маловажным отрицательным фактором [Бубнов А.Н., 2004].

Широкое внедрение тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы [Загребина Н.И., 2000, Degirmenci B., 2007], в последние десятилетия позволило повысить надежность дооперационной дифференциальной диагностики узловых образований, что дало возможность использовать для лечения АФУ малоинвазивные методы. При этих методах, выполняемых под контролем сонографии, устранение патологического очага

происходит физическими 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. 2000, Климченков А.П., 2001, Bennedbask F.N., 1999, Bartos M., 2000, Larijani B., 2002 Angelini F., 2006]. Из физических – для лечения АФУ используют лазериндуцированную интерстициальную термотерапию [Pacella C.M., 2004] и радиочастотную деструкцию [Baek J.H., 2009, Ha E.J., 2011 Huh 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**

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.

Предложена и апробирована методика двухэтапной этаноловой склеротерапии АФУ щитовидной железы с кистозным компонентом.

Разработана и апробирована методика комбинированного применения радиочастотной деструкции и склеротерапии этанолом.

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.

### **Апробация работы.**

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

### **Внедрение результатов работы**

Полученные результаты клинических исследований используются при обучении слушателей МАПО, хирургов и эндокринологов, интернов, клинических ординаторов и студентов старших курсов медицинского факультета СПбГУ. Разработанные в результате исследования методы используются в диагностических алгоритмах обследования и лечения больных с узловыми образованиями щитовидной железы в ФГБУ СПКК НМХЦ им. Н.И. Пирогова.

### **Публикации.**

По теме исследования опубликовано 15 научных работ. Из них 8 в журналах, рекомендуемых ВАК.

## **Глава 1. Малоинвазивные и традиционные хирургические вмешательства в лечении узлового токсического зоба (обзор литературы)**

Узловым токсическим зобом называют щитовидную железу, содержащую автономно функционирующие узлы, что приводит к возникновению гипертиреоза и возникновению синдрома тиреотоксикоза. Узловой токсический зоб был впервые описан Пламмером в 1913 г [H. S. Plummer, 1913]. К нему относят, как одиночный гиперфункционирующий узел в железе (токсическая аденома), так и множественные гиперфункционирующие узлы (полинодозный токсический зоб).

### ***1.1 Эпидемиология узлового токсического зоба***

Наличие УТЗ является второй по частоте причиной гипертиреоза в странах Запада после болезни Грейвса. Среди пожилых людей и в регионах эндемического йоддефицита УТЗ является наиболее частой причиной гипертиреозидизма [Davis A.B., 2010].

Узловой токсический зоб 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].

Узловой зоб крайне широко распространен в популяции. Среди женщин он встречается примерно в десять раз чаще, чем у мужчин, причем общая распространенность по некоторым данным достигает 1,5 млрд человек [Delange F., 2000]. Частота узлового зоба составляет 19% среди женщин молодого возраста и достигает 50-60% среди женщин старше 50 лет. Распространение визуализирующих методик исследования, в частности

ультразвукового метода, в последние десятилетия увеличили выявляемость и диагностируемость узлов среди населения. Большая часть узлов не вызывает каких-либо жалоб у пациентов, не проявляется клинически или лабораторно и, соответственно, не требует лечебных мероприятий. Однако, чрезвычайно велики затраты на динамическое наблюдение таких пациентов, регулярный контроль за состоянием тиреоидного статуса и изменением размеров узлов [Бубнов А.Н., 2005].

Узлы, выявляемые пальпацией, встречаются приблизительно у 5% женщин и 1% мужчин в регионах с достаточной обеспеченностью населения йодом. При УЗИ узлы в щитовидной железе выявляются у 19-67% лиц при случайной выборке. В России, большинство регионов которой относятся к зоне умеренного и легкого йоддефицита, узлы выявляются до 10% населения [Дедов И.И. с соавт 2003, 2005, Александров Ю.К., 2002], до 11,8% по данным Сошниковой Н.В. 2008, а по некоторым данным до 50% населения [Wahl R. A., 1998]. С возрастом отмечается увеличение частоты узлового зоба [Бубнов А.Н., 2002, Бубнов А.Н., 2004].

Определенная часть узлового зоба протекает с гипертиреозом - то есть стойким повышением уровня тиреоидных гормонов в организме и развитием синдрома тиреотоксикоза. Встречаемость тиреотоксикоза в популяции достаточно высока. Повышенный уровень гормонов щитовидной железы может определяться, в частности, различными причинами, как то аутоиммунные изменения в организме (развитие болезни Грейвса), передозировка препаратов тиреоидных гормонов, развитием функциональной автономии узлов щитовидной железы. Основным фактором развития тиреотоксикоза является йододефицит. Известно, что в йододефицитных регионах встречаемость токсического узлового зоба повышена и смещена в сторону более старшей возрастной группы.

## ***1.2 Этиология формирования автономности.***

Функциональная автономия в щитовидной железе наиболее часто связывается с йодной недостаточностью. Описано несколько путей развития, но тонкие молекулярные механизмы еще недостаточно изучены.

Последовательность событий, ведущая к развитию функциональной автономности:

- недостаточное поступление йода с пищей ведет к снижению уровня свободного тироксина. Это приводит к гиперплазии клеток тиреоидного эпителия для компенсации возникшего дефицита [K. Krohn, 2005].

- повышенная репликативная активность тироцитов приводит к повышению вероятности точковых мутаций в гене рецептора ТТГ. Повышение активности рецептора к ТТГ может провоцировать выработку аутокринных факторов, вызывающих дальнейший рост и клональную пролиферацию. Различные клоны клеток дают в дальнейшем многоузловой зоб.

Исследования последних лет показали, что основная причина повышенной функциональной активности аденом заключается в мутациях генов, кодирующих рецепторы к тиреотропному гормону. Автономно функционирующие узлы могут приводить к возникновению тиреотоксикоза у 10% больных, который, обычно возникает, когда узел становится больше, чем 2,5см. [Lado-Abeal J., 2008]. Соматическая точковая мутация, активирующая выработку рецептора к ТТГ, впервые была описана Parma J. et al (2009) в функционирующих аденомах. Другой описанный механизм сводится к мутации в гене, кодирующем G-белок, участвующий в активировании аденилатциклазы и накоплении циклической АМФ. К настоящему времени известно 26 различных мутаций в 19 различных участках рецептора ТТГ [Калинин А.П., 2004]. В различных исследованиях встречаемость мутации гена рТТГ в токсических узлах составляет от 8 до 82%, а мутации Gсальфа 8-75% [Furher D., 1997, Russo D., 1996]. Обе этих мутации приводят к постоянной активации каскада цАМФ. После снижения

влияния на рецепторы к ТТГ тиреотропного гормона (как результат увеличения объема щитовидной железы). Клетки с нарушенным каскадом цАМФ продолжают пролиферацию, поскольку не связаны с ингибирующей ролью ТТГ. Эти участки могут кооперироваться в солитарные токсические узлы или в многоузловой токсический зоб. Недавние исследования показали, что в автономно функционирующих узлах, не экспрессирующих мутантный ген рецептора ТТГ, увеличивается выработка подавляющего опухолевый рост p53 связанного белка, и специфически усиливается p53-связанный апоптоз клеток [Samuels-Lev Y., 2001]. Известно, что герминогенная мутация гена рецептора ТТГ вызывает развитие аутосомно-доминантного неаутоиммунного гипертиреозидизма [Dupress L. 1994]. Исследования показали, что мутации гена рецептора ТТГ выявляются только в горячих узлах, тогда как рост холодных узлов обусловлен другими точковыми соматическими мутациями, такими как *ras* [Tonacchera M. 1998, 1999]. Большинство ученых придерживаются мнения, что молекулярные механизмы развития одно- и многоузлового токсического зоба одинаковы [Dumont, 1992].

Важную роль в формировании токсического зоба относят и к йодному дефициту. При условии недостатка йода функционально автономные участки играют адаптационную роль, обеспечивая средне-физиологическую концентрацию тиреоидных гормонов. При увеличении поступления йода в организм и большом объеме функционально автономных тканей, содержание гормонов, особенно Т3, резко возрастает, что приводит к тиреотоксикозу.

Секреция ТТГ гипофизом регулируется по принципу отрицательной обратной связи и зависит от концентрации тиреоидных гормонов в крови. В ткани гипофиза единственным тиреоидным гормоном, способным связываться с ядерным рецептором и регулировать выработку ТТГ, является трийодтиронин. Состояние, возникающее вследствие избирательной гиперсекреции Т3 щитовидной железой, называется Т3-тиреотоксикоз. При

этом уровень тироксина длительно сохраняться в пределах нормы. Причиной Т3-тиреотоксикоза в 45-50% случаев является функциональная автономия.

Развитие автономно функционирующего узла занимает 3-8 лет. У пациентов с автономно функционирующими участками в ткани железы, при повышенном длительном употреблении йодидов, в сыворотке крови повышается концентрация общего и свободного трийодтиронина, пропорционально объему функционирующей ткани. Превышение нормальных значений этих показателей проявляется, если объем функционирующей ткани составляет не меньше 4-6 мл, что условно соответствует диаметру аденомы 2-2,5 см [Калинин А.П., 2004].

### **1.3 Клиническая картина узлового токсического зоба.**

#### **1.3.1 Жалобы пациентов.**

Большинство пациентов с узловым токсическим зобом предъявляют целый спектр жалоб, связанных с тиреотоксикозом – плохая переносимость жары, учащенное сердцебиение, тремор, снижение массы тела, чувство голода, частый стул [Ramsey I., 1972].

Для пациентов старшей возрастной характерны следующие особенности клинической картины: [Iglesias P., 2008, Kasagi K, 2009].

- наиболее частым клиническим симптомом является потеря веса
- у пожилых пациентов чаще встречаются запоры и анорексия, а не частый стул, что более характерно для молодых пациентов,
- практически у всех пациентов – имеют место одышка и тахикардия
- тремор также может быть, однако, необходимо проводить дифференциальную диагностику со старческим тремором,

У большинства больных кардиальные симптомы (сердцебиение, снижение переносимости нагрузок, одышка, похожие на стенокардию боли в грудной клетке, периферические отеки, застойная сердечная недостаточность) в клинической картине тиреотоксикоза являются



преобладающими. У пациентов с длительным анамнезом тиреотоксикоза и стойкой тахисистолической фибрилляцией предсердий могут развиваться симптомы как левожелудочковой (одышка при нагрузках, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка), так и правожелудочковой недостаточности (растяжение шейных вен, увеличение печени, отеки нижних конечностей) [Валдина Е.А., 1993, Тавровская Т.В., 2009].

Вторая группа симптомов связана с развитием обструктивного синдрома, то есть сдавлением органов шеи зобом большого объема. Большой загрудинный зоб может вызывать дисфагию, одышку или стридор. Очень редко такой зоб может требовать экстренного хирургического вмешательства. [Rios A., 2010].

Вовлечение в процесс возвратного гортанного или верхнего гортанного нерва может вызывать осиплость или изменение голоса.

Большая часть пациентов не имеет клинической симптоматики или предъявляет только минимальное количество жалоб, в таких случаях тиреотоксикоз выявляют при скрининговых обследованиях. Наиболее частой бывает выявление субклинического тиреотоксикоза как лабораторной находки – подавленный уровень ТТГ и нормальный уровень свободного тироксина [Валдина Е.А., 1993].

### **1.3.2 Физикальное обследование.**

Клинические симптомы узлового токсического зоба существенно менее заметны по сравнению с болезнью Грейвса. Может наблюдаться несколько расширенная глазная щель, тахикардия, влажная, гладкая кожа, мышечная слабость, оживленность глубоких сухожильных рефлексов.

Размер щитовидной железы может быть различным. Большой узловой загрудинный зоб может не определяться обычными физикальными методами.

Обычно встречается либо крупный доминантный узел, либо несколько разных по размеру узлов. В маленькой железе нередко множественный

характер узлов выявляется только при ультразвуковом исследовании [Бубнов А.Н., 2004].

При обследовании может выявляться осиплость голоса или смещение трахеи.

Механическая обструкция может приводить к развитию синдрома верхней полой вены, проявляющемся, в основном, расширением подкожных вен шеи и лица.

Классические признаки болезни Грейвса (офтальмопатия, претибиальная микседема, артропатия) не встречаются [Валдина Е.А., 1993].

#### ***1.4 Диагностика УТЗ***

В настоящее время «золотым стандартом» морфологической диагностики в тиреологии является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), проводимая под ультрасонографическим контролем [Александров Ю.К. с соавт., 2000; Барсуков А.Н. с соавт., 2000; Загребина Н.И. с соавт., 2000; Angelini F. et al., 1996; Bartos M. et al., 2000]. По данным указанных авторов, ТАБ позволяет с точностью до 96% дифференцировать доброкачественные поражения ЩЖ от злокачественных при обследовании больного. Из всех заболеваний ЩЖ, проявляющихся узлами, только 35-50% имеют опухолевую природу [Белобородов В.А., 1996; Ровойой А.А. и соавт., 1997; Романчишен А.Ф., Романчишена Е.С., 1992; Matovinovic J., 1983]. При этом рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет 5-14% от всей узловой патологии ЩЖ [Брейдо И.С., 1985; Воронежский И.Б., 1987; Валдина Е.А., 1993; Романчишен А.Ф., 1992; Elliot G.L., 1991; Mazzaferri E.I., 1993; Pelizzo M.R. et al. 1997; Belfiore A. et al., 1992].

Таким образом, в среднем лишь 1/20 всех узлов щитовидной железы имеют злокачественный характер. Остальные узлы либо являются доброкачественным опухолями (аденомами), либо имеют неопухолевую природу.

Доброкачественные узлы по строению разделяются на солидные узлы и узлы с кистозной трансформацией. По функциональной активности узлы могут быть разделены на нефункционирующие, функционирующие и автономно функционирующие.

Эти морфо-функциональные характеристики узлов имеют важное значение, поскольку являются определяющими при установлении показаний к оперативному лечению и выборе метода внутритканевой деструкции.

Особенно перспективными для выполнения внутритканевых деструкций являются гиперфункционирующие узлы. По данным Guiffrida D.с соавт.1995, 5% узлов относятся к гиперфункционирующим (т.н. «горячим»), поскольку они концентрируют 99m-Tc или 131-I в больших количествах, чем остальная ткань щитовидной железы, подавляя функцию других отделов железы (Miller J.M.et al., 1965). «Горячий» узел, иногда, называют также «автономно функционирующей аденомой щитовидной железы» или «солитарным токсическим узлом» [Guiffrida D. et al., 1995].

Гиперфункционирующие узлы крайне редко имеют злокачественную природу [Mann 1996, Nishida 2007, Bitterman 2006].

### ***1.5 Методы лечения узлового токсического зоба***

Хотя некоторые исследователи используют для лечения АФУ радиоактивный йод [Ramsey I., 1972, Ferrari C., 1996, Iagaru A.. 2005] методом выбора остается хирургический.

В настоящее время хирургические методы лечения токсических узлов щитовидной железы можно разделить на две основные группы:

Оперативное лечение (резекция щитовидной железы с различным объемом удаляемой ткани);

Малоинвазивные методики (различные методы склеротерапии или деструкции узлов).

### 1.5.1 Оперативное лечение

Оперативное вмешательство до сих пор остается наиболее часто используемым методом лечения узлов ЩЖ. В отношении доброкачественных узлов ЩЖ необходимость обязательного оперативного лечения в настоящее время не является бесспорной [Герасимов Г.А. с соавт., 1996; Mazzaferri E. I. et al., 1993; Giuffrida D. et al., 1995; Hurley D.L. et al., 1996; Gharib H., 1997].

Кроме основного преимущества – полного удаления патологического очага, оперативное вмешательство имеет и существенный недостаток – возможность возникновения серьезных послеоперационных осложнений даже у соматически здорового человека [Валдина Е.А., 1993; Павлов А.В., 1997; Пампутис Н.П. и соавт., 1990; Плешков В.Г., 1997; Kaup R.S. et al., 1995; Rolla A.R., 1995].

Оперативные вмешательства на щитовидной железе с использованием видеотехники.

Видеоассистированные операции на щитовидной железе получили широкое распространение в последние годы. Они с успехом выполняются в нашей стране и за рубежом при лечении пациентов с доброкачественными узлами, диффузным токсическим зобом, дифференцированными злокачественными опухолями [Maeda S. et al. 2002; Shimizu K et al. 2003; Трунин Е.М. и др. 2008]. Количество их в некоторых центрах уже достигает тысячи и более [Lombardi S.P. 2008, Miccoli P., 2011]. Хирурги, регулярно их выполняющие, затрачивают в среднем 41 минуту на тиреоидэктомию и 32 минуты на лобэктомию. При этом количество послеоперационных парезов гортанных нервов составляет 1.2% и гипопаратиреозов - 3.6%, а время пребывания в стационаре – 1 сутки. Soylu L. (2008) считает, что выполнение оперативного вмешательства с использованием видеотехники облегчает идентификацию гортанных нервов, что делает операцию более безопасной.

Невозможность консервативной медикаментозной терапии с одной стороны, и недостатки оперативного метода лечения с другой стороны (возможность развития послеоперационных осложнений, невозможность оперативного лечения у больных с тяжелой сопутствующей патологией) привели к необходимости разработки малоинвазивных методов лечения доброкачественных образований щитовидной железы.

### **1.5.2 Малоинвазивные методы лечения узловых образований щитовидной железы**

В последние годы при лечении различных заболеваний щитовидной железы все чаще используются малоинвазивные чрескожные вмешательства, позволяющие устранить патологический очаг в результате непосредственного воздействия на него физических (лазер, переменный ток высокой частоты) и химических (склеротерапия этанолом, тетрациклином, доксициклином) факторов, сохраняя при этом основную массу гормонопродуцирующей ткани щитовидной железы [Александров Ю.К. и соавт., 2005, De Bernardi, 2014].

Все методы малоинвазивного лечения узловых образований щитовидной железы можно разделить на две группы: использующие химические факторы (этанол, тетрациклин, тромбовар и др.) и использующие физические факторы (лазерное излучение, диатермокоагуляция, замораживание).

#### **1.5.2.1 Химические методы склеротерапии узлов щитовидной железы**

По данным Ф.Зауербруха (1930), внутритканевые деструкции узлов с помощью химических веществ первыми начали использовать, по-видимому, Люкке и Лутон, выполнявшие т.н. «паренхиматозные инъекции» йода (1867г), эрготина (1877г.), мышьяка (1882г.) Однако отсутствие методов визуализации обеспечивавших точность введения препарата и возможность контролировать его распространение в ткани узла привели к возникновению

многочисленных осложнений, что и явилось причиной того, что метод был оставлен.

Возрождение инъекционного метода лечения заболеваний щитовидной железы связано с именем L.Livraghi (Италия), который в начале 90-х годов сообщил об успешном использовании инъекций этанола под сонографическим контролем для лечения автономно функционирующих узлов ЩЖ.

Многочисленные попытки были предприняты с целью найти более эффективное вещество, которое можно было бы использовать для этой цели. Пользуясь возможностями визуализации, предоставляемых сонографией, врачи стали применять различные склерозирующие агенты для лечения узлов щитовидной железы: тетрациклин [Hegedus L. et al., 1988; Rajatanavian R. et al., 1994; Ryan W.G. et al., 1982; Solbiati L. et al., 1985], гидрокси-полиетокси-додекан [Porenta M., Fettich J.J., 1985; Zbranca E. et al., 1996], тромбовар [Андреева М.Б. и соавт., 1999], фибриновая клейковина [Sandrock D. et al., 1993], ОК-432 - препарат, полученного на основе низковирулентного штамма пирогенного стрептококка [Chang H.S. et al., 1998]. Однако полученные данные были крайне противоречивы, а результаты лечения были весьма нестабильны. Именно это послужило причиной отказа от использования всех перечисленных средств для проведения склеротерапии узловых образований щитовидной железы. В настоящее время единственным химическим веществом, широко используемым для склеротерапии узлов ЩЖ, является этанол [Andjelković Z., 2011].

В последующие годы склеротерапия узлов этанолом получила широкое распространение во всем мире. Кроме многочисленных публикаций итальянских авторов [Di Lelio et al. 1995г., Angelini F. 1995г.] и др. сообщения об успешном использовании метода были представлены из Дании Bennedbaek FN et al. (1998), Польши Bartos M et al. (1999, 2000), Mincheva L. 1997 (Болгария), и других стран.

В России первые сообщения о введения этанола для лечения узловых образований ЩЖ под контролем УЗИ были опубликованы Бубновым А.Н. с соавт.(1996, 1997). Методика получила очень широкое распространение в нашей стране и за рубежом - Селиверстов О.В. и др. 2001; Monzani F. et al. 2000. Некоторые отечественные клиники представили свой более чем 10-летний опыт этанолдеструкции, обобщающий результаты лечения более чем 1000 пациентов (Барсуков А.Н. и др. 2008; Селиверстов О.В. и др. 2008) (Агаев Р.А. и др. 2008; Галкин В.Н. и др. 2008; Ким И.В. и др. 2008, Monzani F. et al. 2008).

#### 1.5.2.1.1 Методики проведения этаноловой склеротерапии для кистозных узлов.

Для проведения склеротерапии большинство авторов использует этанол в высокой концентрации – Monzani F. (2000) и Mincheva L. (1997) сообщили об использовании 95% этанола, Bartos M. et al. (2000) - 96%, Bennedbask F.N. et al. (1998) - 98%. При этом количество вводимого этанола в различных наблюдениях изменяется в достаточно широких пределах. Наименьшее количество этанола, среди доступных источников, использовали Mincheva L. et al. (1997), которые вводили 0,63 мл этанола на 1,0 см<sup>3</sup> узла. Большинство среди остальных авторов пользовались правилом, изложенным Nakada K. et al. (1996) – вводить этанол до тех пор, пока объем вводимого спирта не начинает превышать объем узла. Однако некоторые авторы использовали и большие количества этанола, так Климченков А.П. (2001) вводил 1 мл 96% этанола в узлы размером 1-2 см, 2 мл 96% этанола – в узлы диаметром 2-3 см, 3 мл 96% этанола – в узлы диаметром более 3 см; Lippi (1996) вводил 1,5 мл этанола на 1,0 мл объема узла, а Angelini (1996) – 1,6 мл. Общее количество вводимого спирта на 1 инъекцию составило по данным Lippi F. et al. (1996) от 1,0 до 8,0 мл.

Количество инъекций в течение 1 курса лечения составило 5 у Климченкова А.П. (2001), от 3 до 14 у Angelini F. (1996) - в среднем - 6, от 2 до 12 у Lippi F. (1996) - в среднем 4, от 4 до 11 (в среднем - 7) у Tarantino (2000). При этом общее количество вводимого спирта у последнего достигало 108 мл.

Количество курсов составило у Климченкова А.П. (2001) 3-4; у Bartos (2000), Di Lelio A. et al. (1995) - 1-2; у Angelini F. et al. (1996) и Cerbone G. et al. (1999) - 2-3; у Mincheva L. et al. (1997) - 4-6.

Определение требуемого количества инъекций в течение одного курса и количества курсов склеротерапии основывалось на данных клинического обследования, исследования уровня тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза, а также на данных сцинтиграфии и сонографии.

При наличии в узле кистозной полости сначала выполняли аспирацию содержимого [Zingrello M. et al., 1996], а затем – введение спирта. Все авторы осуществляли инъекции этанола только после сонографического контроля.

1.5.2.1.2 Методики проведения этаноловой склеротерапии для автономно функционирующих узлов.

Авторы, применившие этаноловую склеротерапию для лечения автономно функционирующих узлов, при оценке результатов основной упор делают на устранение симптомов тиреотоксикоза, достижение стойкого эутиреоза и подавление функции участка тиреоидной ткани, не поддающегося регулируемому воздействию ТТГ.

Результаты разных групп исследователей при использовании этаноловой свидетельствуют о том, что инъекции этанола в ткань гиперфункционирующего узла являются эффективным методом устранения тиреотоксикоза [Александров Ю.К., 2000, Климченков А.П., 2001, Angelini F., 1996, Bennedbank F.N., 1999].



Большинство исследователей отмечают увеличение числа излеченных больных с АФУ при повторных курсах этанол-деструкции через определенный промежуток времени после неуспешного первого. Так, Mincheva L. et al. (1997) получили хороший результат у 14 из 20 человек после 1 курса и у 16 из 20 пациентов после 2-х курсов деструкции. Monzani F. et al. (1997) успешно применили этанол-деструкцию не только для лечения солитарных АФУ, но и у больных с полинодозным токсическим зобом, достигнув успеха у 88,2% пациентов. При этом авторы показали, что при наличии у больного тиреотоксикоза введение этанола может осуществляться одновременно с проведением анти тиреоидной терапии.

#### 1.5.2.1.3 Осложнения этаноловой склеротерапии.

Побочные эффекты при проведении склеротерапии описываются обычно как невыраженные и преходящие. Наиболее подробно эти симптомы описаны и классифицированы в работе Di Lelio A. et al. (1995), который выделял такие осложнения, как боль в месте инъекции, боль с иррадиацией, подъем температуры, транзиторная дисфония (парез возвратного нерва), затруднения при глотании, локальная гематома, обширная гематома шеи, появление клинических симптомов тиреотоксикоза, транзиторный гипотиреоз, формирование анти тиреоидных антител.

В различных публикациях частота появления тех или иных симптомов значительно варьирует. Так локальная болезненность в месте инъекции, по данным разных авторов, наиболее распространенный признак. Частота его возникновения колеблется от 8% до 70—90% наблюдений [Benedbask F.N. et al., 1999; Di Lelio A. et al., 1995; Lippi F. et al., 1996]. Кратковременный подъем температуры после выполнения склеротерапии отмечался у 1—10% пациентов, а по отдельным сообщениям он достигал 22% случаев [Caraccio N. et al., 2002; Di Lelio A. et al., 1995; Livarghi T. et al., 1988]. Обычно температура повышалась через 12—24 часа после введения этанола, достигая субфебрильных цифр. Чаще всего продолжительность подъема

температуры не превышала суток. Однако в ряде случаев повышение температуры сохранялось в течение 3 — 5 дней [Барсуков А.Н. и соавт., 1997; Zingrello M. et al., 1998].

Парез возвратного нерва является достаточно редким осложнением. Продолжительность нарушения подвижности голосовой связки различна и колеблется от нескольких минут до нескольких месяцев. Наиболее часто оно отмечалось при лечении автономно-функционирующих узлов. Так, в работах Lippi F. et al. (1996), Martino E. et al. (1992) и Di Lelio A. et al. (1995) возникновение осиплости голоса имело место у 3,9%, 5% и 6% пациентов соответственно. По данным обзора литературы [Shumm-Draeger P.M., 1998] в среднем данное осложнение при лечении автономно функционирующих узлов отмечается в 3,9% наблюдений, что значительно выше чем при проведении склеротерапии кист и нетоксических солидных узлов. При данном виде патологии лишь в отдельных исследованиях сообщалось о парезе возвратного нерва, развившемся после введения этанола [Барсуков А.Н., Коноплев О.А., 1998; Ветшев П.С. и соавт., 2002; Младенцев П.И. и соавт., 2002; Плешков В.Г. и соавт., 1999; Zingrello M. et al., 1998]. Однако Bartos M. et al (1999) сообщают о развитии пареза возвратного нерва у 5% пациентов после склеротерапии и возникновении сочетанного пареза возвратного нерва и синдрома Горнера у 2,5%. В большинстве же работ это осложнение отсутствовало вообще [Antonelli A. et al., 1994; Bennedbask F.N., Hegedus L., 1995; Goletti O. et al., 1994; Monzani F. et al., 1994; Rozman V. et al., 1989; Verde G. et al., 1994; Yasuda K. et al., 1992]. При этом следует отметить, что ни одного случая развития паралича возвратного нерва после выполнения склеротерапии узловых образований ЩЖ в литературе не описано.

Ряд исследователей отмечал возникновение симптомов тиреотоксикоза после проведения склеротерапии [Сейтуханов М.Л. и соавт., 2002; Bennedbask F.N., Hegedus L., 1999; Di Lelio A. et al., 1995; Lippi F. et al., 1996; Papini E. et al., 1993]. В одном исследовании явления тиреотоксикоза

развились у 38% пациентов, получавших лечение по поводу автономнофункционирующих узлов [Monzani F. et al., 1992]. Описан один случай развития тиреотоксического криза после введения этанола [Lagalla R. et al., 1991]. В среднем, симптомы тиреотоксикоза выявляются у 1,1% больных, которым проводилось лечение автономнофункционирующих узлов [Shumm-Draeger P.M., 1998]. Несмотря на тот факт, что уровень тиреоидных гормонов после введения этанола у большинства пациентов повышается, клинические признаки тиреотоксикоза были отмечены лишь в группах больных с пре- и токсическими узлами ЩЖ. И хотя Kobayashi K. et al. (1992) описал несколько случаев развития тиреотоксикоза после аспирации жидкого содержимого из кист, в литературе отсутствуют работы, в которых бы сообщалось о развитии тиреотоксикоза у больных с кистами или нетоксическими узлами после выполнения им склеротерапии.

Повышение уровня антитиреоидных антител описывается у 0—1% пациентов [Di Lelio A. et al., 1995; Papini E. et al., 1993]. Транзиторный гипотиреоз отмечался в 0—3% случаев [Di Lelio A. et al., 1995; Golletti O. et al., 1992; Livraghi T. et al., 1990; Livraghi T. et al., 1994; Martino E. et al., 1992; Mazzeo S. et al., 1993; Monzani F. et al., 1992; Pacella C.M. et al., 1995; Papini E. et al., 1993; Paracchi A. et al., 1992]. Гематомы возникают в 1,8% случаев, однако обширные кровоизлияния развиваются крайне редко [Ferrari C. et al., 1996]. К казуистически редким осложнениям следует отнести тромбоз ягулярной вены на стороне проведения процедуры, который был описан только в двух работах [Angelini F. et al., 1992; Lippi F. et al., 1996].

Кроме того ряд авторов в работах, посвященных лечению автономно функционирующих узловых образований, сообщает о снижении уровня своб.Т4 через 1 месяц и повышении уровня ТТГ через 3 месяца после выполнения склеротерапии (Cerbone G. et al., 1999; Livraghi T. et al., 1994; Paracchi A. et al., 1992).

## 1.5.2.2 Радиочастотная абляция узлов щитовидной железы

### 1.5.2.2.1 Методика выполнения РЧА.

Методика РЧА начала внедряться в клиническую практику лишь в последние годы, поэтому достоверных сведений о преимуществах и недостатках различных систем для проведения этой процедуры в настоящее время еще не получено. Все производители систем для РЧА в качестве основной своей задачи считают решение проблемы обугливания тканей вокруг активного электрода, которое значительно уменьшает размер формирующегося очага аблации ткани. Так, компания RITA Medical Systems (США) предлагает для проведения РЧА иглы с выдвигающимися игольчатыми электродами, позволяющими увеличить площадь активного электрода и уменьшить плотность тока на его поверхности. Игольчатый электрод состоит из внешней иглы (14-15G), которая является вместилищем для 7-9 убирающихся изогнутых электродов различной длины. Когда электроды выдвинуты, диаметр расхождения электродов может достигать 5 см. Четыре игольчатых электрода являются полыми и содержат в своих концах термопары для измерения температуры в окружающих тканях. В качестве источника энергии используют генераторы переменного тока мощностью 50 или 150 W, работающие на частоте 460 kHz. Для выполнения аблации один или два заземленных плоских электродов большой площади фиксируют на спине или бедре пациента. Конец иглы с убранными электродами вводят в зону, деструкцию которой предполагается выполнить. Частично выдвигают электроды, включают генератор, работа которого регулируется в соответствии с автоматически заданной программой. Обычным алгоритмом аблации является начало работы генератора на мощности 25 W и постепенного доведения ее до пиковой в течение 30-120 секунд. Программа осуществляет мониторинг температуры на концах выдвижных электродов и поддерживает пиковую мощность до тех пор пока температура в тканях не начинает превышать заданные параметры (обычно

между 95 и 105 С). Хирург наблюдает за показаниями дисплея и, когда заданная температура достигнута, выдвигает электроды на необходимую длину. После полного развертывания электродов, программа поддерживает температуру в структуре-мишени, регулируя мощность. По мере обезвоживания тканей, количество энергии, необходимое для поддержания температуры, снижается. Если после завершения цикла абляции показатели температуры с выдвинутых электродов превышают 50°C в течение 1 минуты, это является свидетельством успешного выполнения процедуры [Huh J.Y., 2012, Fuller C.W., 2014].

В клинике РЧА обычно проводится под местной анестезией в сочетании с использованием седативных препаратов [Pitton M.V. et al., 2003, Fuller C.W., 2014]. В литературе встречается мнение, что иногда пациенты не могут переносить вмешательство под местной анестезией и тогда показано использование общего обезболивания, как правило, короткого внутривенного наркоза [Chakravorty N. et al., 2006].

Для наведения иглы и контроля за проведением РЧА чаще всего используется сонография, хотя применяются также КТ и МРТ [Rossi S. et al., 1996; Solbiati L. et al., 1997; Lencioni R. et al., 1998; Francica G., Marone G., 1999; Kainuma O. et al., 1999; Livraghi T. et al., 1999; Livraghi T. et al., 2000]. Однако, несмотря на то, что процесс абляции и дает эхогенный эффект, точно оценить размеры очага поражения не представляется возможным [Gurney G.M. et al., 1999]. К сожалению, подавляющее большинство исследователей приводит данные о динамике изменения сонографической картины в очаге РЧА, локализуемом в ткани печени, поскольку методика наиболее активно применяется для деструкции именно образований, локализуемых в печени.

1.5.2.2.3 Отбор больных, обезболивание, методы наведения и контроля проведения РЧА, оценка эффективности.

Авторы не упоминают об общих противопоказаниях для проведения РЧА, однако обращают внимание на необходимость тщательной оценки технической возможности выполнения процедуры и сопряженных с ней опасностей. Так McGahan J.P. et al. (2001), Dodd J.D (2000), Miyabayashi C. et al. (2005) призывают с осторожностью относиться к структурам-мишеням, расположенным в непосредственной близости от крупных сосудов и полых органов, сообщая об имевших место их термических поражениях. Поэтому при дооперационном обследовании они рекомендуют использовать не только сонографию, но и КТ и МРТ для уточнения пространственного положения объекта деструкции. Кроме того, отмечается, что абляция образований, находящихся в непосредственной близости от крупных сосудов более трудна технически, поскольку интенсивный кровоток постоянно охлаждает ткани и препятствует соблюдению алгоритма проведения РЧА [Fuller C.W., 2014].

Что касается обезболивания при проведении РЧА, то использование седативных препаратов в сочетании с местной анестезией 1% лидокаином в большинстве случаев оказывается достаточным для ее выполнения [Pitton M.V. et al. 2003]. Однако, отмечается, что иногда пациенты не могут переносить вмешательство под местной анестезией и тогда показано использование общего обезболивание, как правило, короткого внутривенного наркоза. Так, Chakravarty et al. 2006 сообщили, что им пришлось перейти к общему обезболиванию у 16 из 24 больных, которым выполнялась РЧА из-за жалоб пациентов на сильные боли, возникшие при выполнении процедуры.

Для наведения иглы и контроля за проведением РЧА чаще всего используется сонография, хотя применяются также КТ и МРТ. Однако, отмечается, что хотя процесс абляции и дает эхогенный эффект, точно оценить размеры очага поражения не представляется возможным.

Для определения эффективности проведенной абляции предлагается оценивать в динамике в различные сроки после проведения РЧА изменения

размеров очага деструкции с помощью УЗИ или КТ, интенсивности кровотока в нем, используя доплерографию. После аблации гормонально активных образований, проводить в динамике определение содержания гормонов и после РЧА [Fuller C.W., 2014].

#### 1.5.2.2.4 Эффективность проведения РЧА.

При определении эффективности радиочастотной деструкции автономно функционирующих узлов щитовидной железы оцениваются два основных показателя – купирование тиреотоксикоза (нормализация тиреоидного статуса) и уровень уменьшения объема узла. По данным Jeong W.K. 2008 до 28% узлов небольшого размера исчезают после проведения РЧА. Минимальное уменьшение объема узла составило 12,5%. По данным Baek J.H., 2009 уменьшение размера узла начинается с момента деструкции и продолжается в течение первого года после процедуры. При наличии больших узлов в щитовидной железе с явлениями компрессии органов шеи РЧА может применяться также для уменьшения компрессионного синдрома [Deandrea M., 2008].

Эффективность РЧА для купирования синдрома тиреотоксикоза различна у различных авторов. Так Deandrea M. (2008) сообщает, что у 24% пациентов из 23 вошедших в исследуемую группу тиреоидный статус полностью нормализован, у остальных уровень тиреоидных гормонов уменьшился. По данным Spiezia S. (2009) у 100% пациентов с претоксическими аденомами и у 53% пациентов с токсическими аденомами отмечалась стойкая нормализация тиреоидного статуса в течение не менее 2 лет наблюдения.

Некоторые группы авторов используют РЧА при неэффективности предыдущих сеансов этаноловой склеротерапии в группах пациентов, для которых нецелесообразно применение традиционных хирургических методов лечения [Lee J.H., 2010, Jang S.W., 2011].

#### 1.5.2.2.5 Осложнения при проведении РЧА.

Большинство осложнений, которые могут встречаться при проведении РЧА, являются преходящими и купируются самостоятельно без применения лечебных средств и без отдаленных последствий [На Е.Л., 2011]. После РЧА могут встречаться болевой синдром, гематомы, кожные ожоги, изменения голоса, симптомы транзиторного тиреотоксикоза, гипотиреоз, отек шеи, повышение температуры. Если РЧА выполняется без общей анестезии, то и риск наркоза отсутствует, что позволяет применять этот метод у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и у лиц пожилого возраста [Spiezia S., 2007, Fuller C.W., 2014].



## **Глава 2. Материалы и методы.**

### **2.1 Материалы исследования.**

Распространенность тиреоидной патологии в Северо-Западном регионе оценивалась на основании исследования 2200 пациентов в различных районах Ленинградской области с 2003 по 2012 года в рамках работы мобильного диагностического комплекса «Тиробус» по оценке заболеваемости щитовидной железы.

Оперативные вмешательства, радиочастотная деструкция и этаноловая склеротерапия узлов щитовидной железы проводилась на пациентах, госпитализированных или пролеченных амбулаторно в Северо-Западном Региональном эндокринологическом центре (Санкт-Петербургский клинический комплекс НМХЦ им Н.И. Пирогова) с диагнозами узловой токсической зоб и многоузловой токсической зоб в 1995 – 2012 годах.

В группу прооперированных пациентов вошли пациенты, пролеченные в Северо-Западном региональном эндокринологическом центре с 1995 по 2012 года с диагнозами узловой токсической зоб и многоузловой токсической зоб.

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

С 2005 по 2012 года в Северо-Западном региональном эндокринологическом центре 45 пациентам выполнена этаноловая склеротерапия пациентам с диагнозами узловой токсической зоб и многоузловой токсической зоб. Средний возраст пациентов составил  $50,4 \pm 15,3$  года. Мужчин из них было 11% (5 человек).

С 2006 по 2012 года в Северо-Западном региональном эндокринологическом центре радиочастотная деструкция выполнена 51 пациенту с диагнозами узловой токсической зоб и многоузловой токсической зоб.

зоб. Средний возраст пациентов составил  $58,4 \pm 14,7$  лет. Мужчин из них было 15,7% (8 человек).

## 2.2 Методы исследования.

Клинический этап обследования больного включал:

1. физикальное обследование,
2. лабораторная диагностика, включавшее общеклинические и биохимические анализы, исследование уровня тиреоидных гормонов (св. Т3, св.Т4), тиреотропного гормона гипофиза, титра АТ к ТГ, АТ к ТПО, АТ к рецептору ТТГ,
3. УЗИ области шеи с цветным и энергетическим доплеровским картированием;
4. тонкоигольная биопсия узлов ЩЖ;
5. сцинтиграфия ЩЖ.

Определение биохимических показателей, уровня гормонов, антител

Определение уровня тиреоидных гормонов, ТТГ, титра антитиреоидных антител проводили в клинической лаборатории ФГУ «СЗОМЦ Росздрава» с использованием автоматизированной системы Abbott Architect, выполняющей хемиллюминисцентный иммуноанализ на микрочастицах (ХИАМ). Биохимические исследования проводили с применением автоматического анализатора Olympus AU640. Клинические исследования – с использованием автоматического анализатора Bayer Advia 2120.

## Сонография щитовидной железы

Ультразвуковое сканирование ЩЖ проводили при помощи линейных датчиков частотой 8-12 МГц на аппаратах ВК Medical MiniFocus1420, ВК Medical ProFocus 2202 и Aloka SSD-3500 в режиме серой шкалы, в режимах цветового и энергетического доплеровских.

Оценку сонограммы ЩЖ производили по следующим параметрам.

1. Расположение и особенности конфигурации щитовидной железы. (типичное или частично загрудинное, отсутствие доли, дополнительные дольки.)

2. Размеры и объем щитовидной железы. С целью проведения дальнейшего расчета объема доли щитовидной железы, производили измерение в трех проекциях. Определяли длину доли (см), ширину доли (см) и толщину доли (см). Объем доли щитовидной железы рассчитывали по формуле:  
Длина доли (см) x ширина доли (см) x толщина доли (см) x 0,479 = объем доли, где 0,479 – коэффициент эллипсоидности [Валдина Е.А., 1993].

3. Контуры щитовидной железы (ровные, неровные).

4. Эхогенность (нормальная, пониженная).

5. Эхоструктура (однородная, неоднородная).

6. Оценка окружающих тканей щитовидной железы.

7. Оценка зон регионарного лимфооттока.

8. Степень васкуляризации ткани щитовидной железы (нормальная, повышенная).

Оценка узловых образований осуществлялась по следующим критериям:

1. Количество узловых образований.

2. Расположение узла относительно краев, полюсов железы, относительно других узлов.

3. Форма образования; контуры образования (четкие, нечеткие); эхогенность узла (гипоэхогенный, изоэхогенный, гиперэхогенный, анэхогенный); видимая капсула узла (ободок halo); эхоструктура (однородная, неоднородная).

4. Вариант васкуляризации узлового образования (аваскулярный, перинодулярный, интранодулярный, смешанный).

5. Всем пациентам с узловыми образованиями ЩЖ 1 см и более проводили тонкоигольную аспирационную биопсию.

Тонкоигольная аспирационная биопсия узлов щитовидной железы (ТАБ).

ТАБ проводили в положении больного на спине с валиком под лопатками. Процедуру выполняли без анестезии. Для забора материала использовали пункционные иглы 21G и шприц емкостью 10 мл. Тонкоигольную аспирационную биопсию выполняли под ультразвуковым контролем в режиме «свободной руки». Для эхографического контроля использовали аппараты ВК Medical MiniFocus1420, ВК Medical ProFocus 2202 с линейным датчиком 12 МГц. ТАБ проводили из всех узлов, размером более 1 см, и из узлов менее 1 см при наличии особых параметров (подозрительные на злокачественность признаки при УЗИ – сниженная эхогенность узла, отсутствие четких контуров, микрокальцинаты; отягощенного наследственного или лучевого анамнеза). Взятие материала осуществляли не менее чем из двух точек, расположенных в центре и по периферии узла. Изготовленные мазки фиксировались и окрашивались по Папаниколау и Май-Грюнвальду-Гимзе.

#### Сцинтиграфия щитовидной железы

Сцинтиграфию щитовидной железы проводилась с использованием пертехнетата  $Tc^{99m}$ . По уровню накопления препарата образования в ЩЖ подразделяли на "горячие", "теплые" и "холодные". "Горячие" образования накапливают препарат активнее, чем нормальная ткань железы, и на сцинтиграммах (сканограммах) выглядят более яркими. В "холодных" образованиях накопление препарата снижено или отсутствует. Накопление препарата в «теплых» образованиях не отличается от окружающей узлы ткани щитовидной железы.

## Методики проведения внутритканевой деструкции

### *Этаноловая склеротерапия узлов щитовидной железы*

Этаноловую склеротерапию проводили в положении лежа на спине с запрокинутой назад головой, аналогичной процедуре проведения ТАБ. Переднюю поверхность шеи обрабатывали антисептиком (70% этанол). Местное обезболивание области инъекции не проводили. Под контролем УЗИ проводилась пункция узла иглой диаметром 21G или 19G.

При наличии в ткани узла кистозного компонента применялся следующий вариант выполнения склеротерапии: производили аспирацию кистозного содержимого с помощью шприца объемом 10 мл. Вводили в полость кисты 95% этанол в количестве, равном 75% от объема аспирированной жидкости. Пункционную иглу не извлекали. 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, до получения при аспирации чистого прозрачного этанола без хлопьев фибрина и примеси кистозного содержимого. В конце процедуры кистозная полость полностью опорожнялась, после чего пункционная игла извлекалась;

При невозможности аспирации кистозного содержимого (наличии в полости кисты густого коллоида) в полость кисты мозаично вводили 0,5–1 мл этанола. При последующих сеансах деструкции густой коллоид разжижался и легче подвергался аспирации, после чего в полость кисты вновь вводили 0,5-1 мл этанола. В этих случаях применяли более толстые иглы (19G и 18G) для облегчения процесса аспирации. К 3-4 сеансу склеротерапии полость кисты полностью опорожнялась при пункции и далее склеротерапия проводилась по методике, описанной выше для кистозно-трансформированных узлов.

Склеротерапию солидных узлов проводили с использованием следующего метода: выполняли пункцию узла иглой 21G под контролем

УЗИ, первоначально игла проводилась до нижней части капсулы узла. Производили мозаичную инстилляцию этанола в ткань узла, смещая иглу сначала в горизонтальной, а затем в косой плоскости, постоянно вводя не более 0,1 мл в каждую точку узла. Введение этанола прекращали при появлении болевых ощущений у пациента либо при введении этанола в объеме, равном объему узлового образования;

После окончания введения этанола в ткань солидного узла пункционная игла не удалялась в течение 1 минуты для равномерного распределения этанола в ткани узла и исключения обратного его поступления через пункционное отверстие в капсуле узла. Возможность удаления пункционной иглы определялась следующим тестом: после введения всего объема этанола прекращалось давление на поршень шприца. Игла извлекалась только тогда, когда прекращение давления на поршень переставало приводить к обратному ходу поршня и поступлению в шприц введенного ранее этанола. Обычно через 1 - 1,5 минуты после введения этанола он распределялся по объему узла, и прекращение давления на поршень больше не приводило к появлению обратного тока этанола. Перед извлечением иглы удаляли остатки нераспределившегося в ткани узла этанола с целью профилактики вытекания этанола за капсулу узла после извлечения иглы и возникновения у пациента болевого синдрома.

После проведения процедуры место инъекции закрывали асептической наклейкой и прикладывали холод на 15-20 минут.

#### *Радиочастотная абляция узлов ЩЖ*

Для проведения вмешательства применялся ультразвуковой аппарат «В-К Medical Minifocus 1420» с линейным датчиком 12 мГц, радиочастотный генератор «1500X RITA Medical» с активный электрод «Starburst RITA Medical», содержащий от трех до пяти игольчатых термодатчиков и пассивные электроды высокой площади, накладываемые на бедра пациента.

Под внутривенным наркозом и сонографическим контролем проводили пункцию узла электродом RITA Medical StarBurst SDE 2.0 или StarBurst 5.0. Таким образом, чтобы игла достигла капсулы узла. На экране УЗ сканера в режиме серой шкалы игла определяется как линейное гиперэхогенное образование, совпадающее с выбранной траекторией. Производили прокол капсулы узла. Если капсула узла плотная, и узел соскальзывает с острия электрода и не поддается пункции, пальцевым прижатием через кожу фиксировали узел и повторяли попытку. При использовании электрода StarBurst SDE 2.0, игла под сонографическим контролем проводится через узел до противоположного от места пункции полюса узла, не доходя 2-3 мм до капсулы. При использовании электрода StarBurst 5.0, его острие продвигают только на 3-4 мм вглубь узла от места пункции капсулы. Указанное различие в методике размещения электродов обусловлено различиями в устройстве их рабочей части. Проводники электрода StarBurst SDE 2.0 образуют сферу вокруг иглы, поэтому острие иглы будет находиться на дальнем от места пункции участке периферии сферы очага деструкции. Иглы типа StarBurst 5.0 имеют больший диаметр раскрытия проводников, а острие иглы является центром веерообразно расходящихся вперед и в стороны проводников, поэтому глубина проникновения иглы в узел при пункции должна быть не более 3-4 мм.



Рис. 1. Строение рабочей части электрода StarBurst SDE 2.0

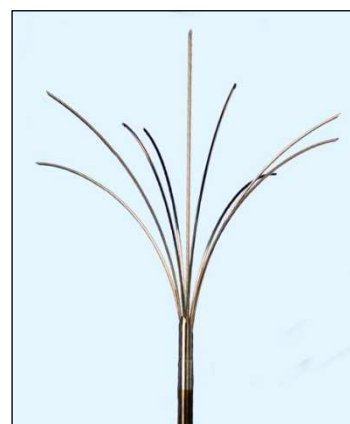


Рис. 2. Строение рабочей части электрода StarBurst 5.0

Под непрерывным сонографическим контролем осуществляли раскрытие проводников до достижения необходимого размера очага абляции в зависимости от размера узла.

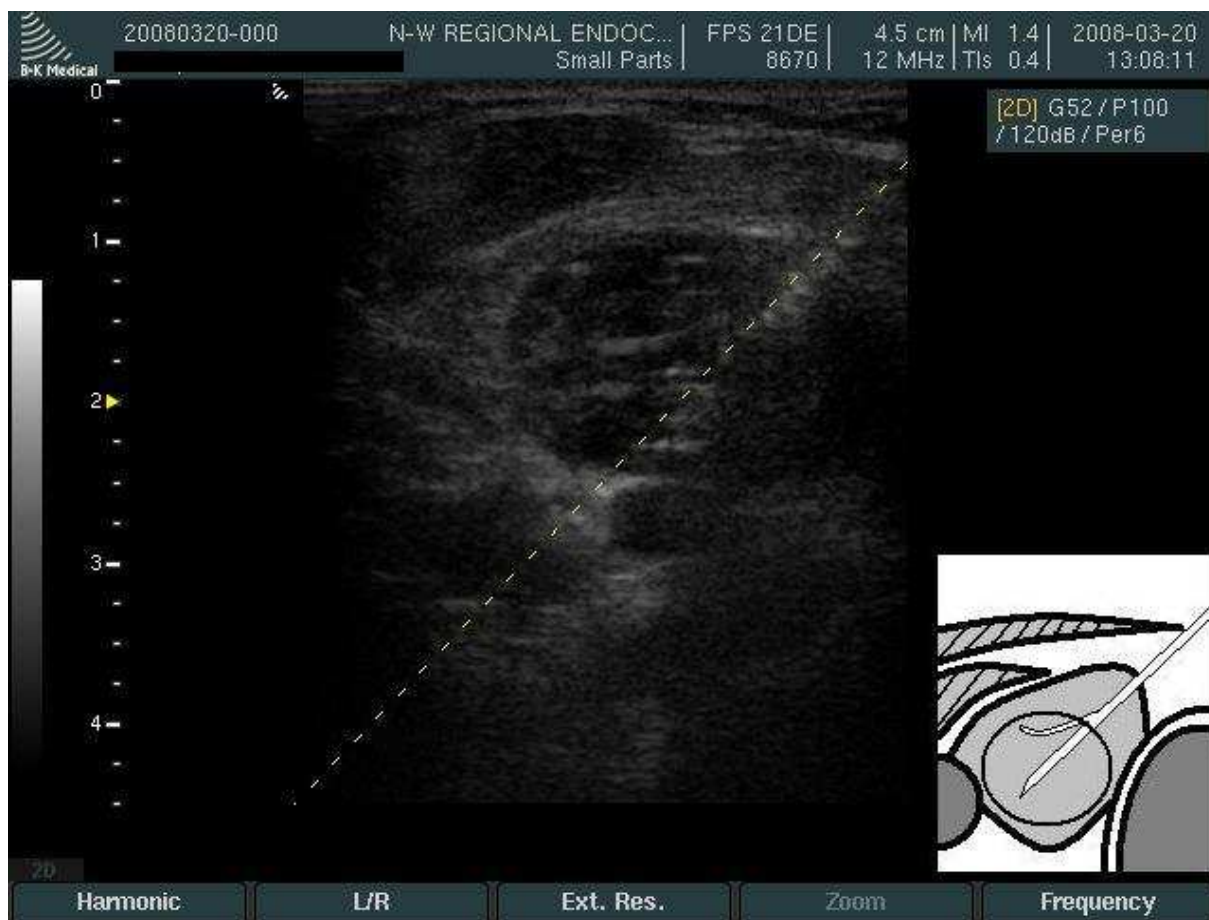


Рисунок 3. Узел пунктирован, электроды раскрыты.

После окончания раскрытия проводников, ультразвуковой датчик и электрод надежно фиксировали в одном положении. Рабочий этап РЧА включал разогрев ткани узла, достижение целевой температуры и поддержание целевой температуры в узле. Использовали мощность 150 Вт, целевую температуру 105 градусов, время воздействия 3 минуты. По достижении целевой температуры, радиочастотный генератор переходит в режим поддержания целевой температуры в течение заданного времени. После проведения РЧА возвращали проводники в пункционную иглу и извлекали ее. При необходимости повторяли процедуру со смещением ультразвукового датчика для максимальной абляции всей массы узла. После



извлечения иглы на место прокола кожи накладывали асептическую наклейку.

### *Комбинированное применение радиочастотной абляции и этаноловой склеротерапии*

У одной из групп пациентов проводили комбинированную деструкцию с использованием РЧА и ЭС. При этом центральную часть узла подвергали радиочастотному воздействию, сохраняя не менее 5 мм жизнеспособной ткани узла вдоль его капсулы. После окончания радиочастотного воздействия вводили в периферические отделы узла 95% этанол с многократным смещением пункционной иглы до полного пропитывания ткани узла этанолом. В одну точку вводили не более 0,1 мл этанола. Прекращали введение этанола при возникновении УЗ-признаков пропитывания этанолом всех периферических участков узла.

В случаях, когда в общей солидной массе узла имелись небольшие кистозные полости, проводилась аспирация жидкостного содержимого кист с применением 10 мл шприца и иглы 21G и однократное промывание полости 95% этанолом, с последующим проведением радиочастотной абляции.

Проведение традиционных хирургических вмешательств на щитовидной железе.

При выполнении стандартной операции пациент находится в положении лежа на спине с опущенным головным концом стола и поднятым подбородком или с валиком под плечами. Кожный разрез выполнялся параллельно ключицам на 1,5-2 см выше вырезки рукоятки грудины в лежачем положении больного, длиной 6-9 см. Продольно рассекалась подкожная клетчатка, поверхностная фасция и подкожная мышца. Далее короткие мышцы шеи разводились в стороны без пересечения. Щитовидная железа выделялась от окружающих тканей и фасций. Выделяли и лигировали верхние щитовидные артерии, перевязывалась боковая вена Кохера. Визуализировали верхняя и нижние околощитовидные железы и

возвратные гортанные нервы у места входа в гортань. Выделяли и лигировали нижние щитовидные артерии. Субфасциально удалялась щитовидная железа или доля щитовидной железы в зависимости от выбранного объема оперативного вмешательства. Рана послойно ушивалась и дренировалась силиконовым дренажом Блейка с активной аспирацией.

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

### **Глава 3. Распространенность, особенности морфологии, клиники и диагностики АФУ.**

В данной главе представлен анализ результатов обследования населения выездными бригадами Северо-западного окружного медицинского центра, работавшими с 2003г по 2012 г в г.С-Петербурге и районах Ленинградской и Новгородской областей. Исследование проводили с использованием мобильного диагностического комплекса «Тиробус», в рамках которого производили физикальное обследование, сонографию щитовидной железы с использованием доплеровских методов, пункцию выявленных узловых образований ЩЖ и забор крови для дальнейшего определения уровня тиреоидных гормонов, ТТГ и антитиреоидных антител. Отбор жителей для исследования производили методом случайной выборки.

#### ***3.1 Распространенность узлового токсического зоба среди взрослых жителей Северо-запада России***

Результаты обследования 2200 взрослых жителей Северо-запада представлены в табл. 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	<b>УТЗ и ПТЗ</b>	АИТ	Злок. опухоли	Недиф. опухоли
2200	1343	656	30	<b>24</b>	121	6	20
100%	61,0%	29,8%	1,4%	<b>1,1%</b>	5,5%	0,3%	0,9%

Как видно из приведенных данных, при осмотре населения выездной диагностической бригадой патология щитовидной железы была выявлена у 47,8% взрослых жителей, в дальнейшем характер ее был уточнен при углубленном обследовании в Северо-Западном центре.

Что же касается узлового токсического зоба, то мононодозный зоб был выявлен у 7 пациентов, а 17 имели полинодозный токсический зоб. Таким образом, этим заболеванием страдали 24 человека, что составляет 1.1% от общего числа обследованных жителей. Узловой токсический зоб является второй, после диффузного токсического зоба причиной возникновения тиреотоксикоза у жителей данного региона.

### **3.2 Морфологические особенности АФУ.**

#### 3.2.1 Форма, размеры и макроскопическое строение АФУ

Данные характеристики АФУ приведены на основании результатов сонографического исследования щитовидной железы больных с АФУ, оперированных в отделении эндокринной хирургии СЗОМЦ (табл.3).

Таблица 2. Сонографические признаки АФУ.

n=93

Эхоэмиотические признаки	Частота	%
<i>Форма образования</i>		
Овальная	66	71
Округлая	21	23
Неправильная	6	6
<i>Границы</i>		
Ровные	62	67
Неровные	31	33
<i>Контуры</i>		
Четкие	79	85
локально-нечеткие	10	11
Нечеткие	4	4

<i>Эхогенность узла</i>		
Гипоэхогенный	50	54
Изоэхогенный	43	46
Анэхогенный	0	0
<i>Ободок отграничения</i>		
Гипоэхогенный	62	67
Гиперэхогенный	4	4
Отсутствует	27	29
<i>Эхоструктура</i>		
Однородная	18	19
Неоднородная	48	52
С кистозными включениями	27	29
<i>Кальцинаты</i>		
Есть	9	10
Нет	84	90
<i>Капсула ЩЖ</i>		
Сохранена	93	100
Прерывистая	0	0

Как видно из приведенных данных, АФУ по УЗ-характеристикам представляли собой в 94% случаев образование округлой или овальной формы, в большинстве случаев, четкими контурами и ровными границами. Они были гипо- или изоэхогенными, в 71% случаев имели ободок отграничения. Строение узлов было тканым у 71% пациентов, а у 29%

имелись кистозные включения, кальцинаты выявлялись у 10% пациентов. Капсула щитовидной железы всегда была сохранена.

Минимальный размер АФУ при ультразвуковом исследовании составил 2 см в максимальном поперечнике, или 2,5 мл по объему. Максимальный размер пролеченного узла составил до 12 см в максимальном поперечнике и до 350 мл по объему. Средний объем щитовидной железы по данным УЗИ составил  $39 \pm 21,29$  см<sup>3</sup>. Приведенные результаты свидетельствуют о двух вещах: во первых – узлы размером меньше 2см не приводят к возникновению токсикоза, во вторых - отсутствуют какие либо патогномоничные макроскопические признаки, позволяющие отличить их от нормо- или гипофункционирующих узлов и, на их основе, говорить о наличие у пациента именно АФУ.

### 3.2.2 Цитологическая характеристика АФУ

Всем пациентам с АФУ была произведена тонкоигольная аспирационная биопсия доминантных узлов в каждой доле при полинодозном зобе или единственного узла при мононодозном. Результаты цитологического исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3. Цитологические заключения у пациентов с АФУ

Коллоидный зоб		Фолликулярная опухоль		Неинформативно	
УТЗ	ПТЗ	УТЗ	ПТЗ	УТЗ	ПТЗ
67	56	25	8	1	0
72%	87.5%	27%	12.5%	1%	0

По результатам цитологического исследования 72% пациентам с диагнозом мононодозный токсический зоб был поставлен цитологический диагноз – картина коллоидного узла. У 27% пациентов с диагнозом мононодозный токсический зоб при цитологическом исследовании была выявлена фолликулярная опухоль. Поскольку у них был определен онкологический диагноз, им было произведено традиционное оперативное лечение, вне зависимости от степени тиреотоксикоза. У одного пациента

после трех повторных биопсий с интервалом в один месяц заключение оставалось неинформативным. По всей видимости, это может быть связано с усиленной васкуляризацией узла при формировании функциональной автономии, что являлось причиной наличия большого количества крови в аспирате из ткани узла и затрудняло постановку цитологического диагноза. В данном случае неинформативный результат тонкоигольной биопсии был расценен как дополнительное показание к оперативному лечению.

При многоузловом токсическом зобе 87,5% пациентов был поставлен диагноз – цитологическая картина коллоидного зоба. Фолликулярных опухолей было несколько меньше – 12,5%. У одного пациента один из узлов располагался по задней поверхности правой доли щитовидной железы, имел гипоехогенную однородную структуру при сонографическом исследовании и при тонкоигольной аспирационной биопсии морфологи поставили подозрение на аденому околощитовидной железы. Было выполнено исследование смыва с иглы при тонкоигольной биопсии на паратгормон, который оказался значительно повышен, что подтвердило сочетанный диагноз – многоузловой токсический зоб и аденома околощитовидной железы. Впоследствии пациенту была выполнена операция по удалению щитовидной железы и аденомы околощитовидной железы. Таким образом, около 1/4 пациентов после выполнения им ТАБ имеют неопределенный цитологический диагноз – фолликулярная опухоль, что в дальнейшем значительно ограничивает для них выбор методов лечения и ставит под вопрос целесообразность выполнения ТАБ.

### 3.2.3. Гистологическое строение АФУ

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

Таблица 4. Распределение пациентов с АФУ по морфологическим признакам.

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

Как видно из таблицы наиболее частым гистологическим заключением являлось: диффузно-узловой коллоидный зоб, такое заключение было поставлено 73.2% пациентов, при этом, проявления базедовификации отмечались в 37% случаев. Фолликулярные аденомы макро- и микрофолликулярного строения встречались в 26,8% случаев, причем в 11,5% случаев они происходили из В-клеток щитовидной железы. У 28 пациентов при морфологическом исследовании выявлялась выраженная лимфоцитарная инфильтрация ткани, что позволило говорить о развитии аутоиммунного процесса на фоне формирования АФУ.

Следует особенно подчеркнуть, что среди выполненных в Северо-Западном региональном эндокринологическом центре 157 операций при АФУ, ни в одном случае в гиперфункционирующем узле щитовидной железы не выявлен злокачественный процесс. В двух случаях при операциях при полинодозных токсических зобах выявлены папиллярные микрокарциномы до 3 мм, которые явились случайными находками и никак себя не проявили при дальнейшем наблюдении пациентов.

### ***3.3 Клиническая картина узлового токсического зоба.***

Клиническая картина при узловом токсическом зобе в значительной степени зависела от выраженности и длительности тиреотоксикоза. При субклиническом тиреотоксикозе, когда был снижен только уровень ТТГ, а



продукция гормонов щитовидной железы еще не изменена, клинические проявления были минимальными.

*Результаты физикального обследования пациентов*

Основные жалобы пациентов с узловым токсическим зобом представлены в табл. 5 в порядке убывания частоты

Таблица 5. Жалобы при токсическом узловом зобе.

Жалобы	Форма зоба	
	Монодозный	Полидозный
Учащенное сердцебиение	87 (94%)	61 (95%)
Раздражительность, возбудимость	82 (88%)	49 (76%)
Повышенная потливость, чувство жара	69 (74%)	51 (80%)
Слабость, повышенная утомляемость	61 (65%)	46 (72%)
Косметический дефект	60 (64%)	46 (72%)
Потеря веса	51 (55%)	41 (64%)
Затруднение при глотании	33 (36%)	26 (41%)
Запоры	4 (4%)	2 (3%)
Частый стул	2 (2%)	1 (1,5%)

Как видно из представленной таблицы жалобы больных с АФУ не отличались от таковых у больных с тиреотоксикозом, обусловленным другими причинами. Отсутствуют также и существенные различия в группах пациентов с монодозным и полидозным зобом.

Наиболее часто встречающейся жалобой являлась тахикардия (в 95% случаев в группе полинодозного токсического зоба в 94% случаев в группе мононодозного токсического зоба). В группе пациентов с токсическими аденомами, особенно в молодом возрасте, тахикардия нередко была единственной жалобой.

Следующими по частоте были неспецифические жалобы общего характера: повышенная утомляемость и слабость встречались в 65% и 72% соответственно, часто пациенты жаловались на связанное с этим нарушение работоспособности.

Достаточно частой жалобой была потеря веса (55% и 64% соответственно), именно это, иногда, приводило к обращению к специалисту.

Нередко больные жаловались на повышенную потливость и чувство жара (74% и 80% соответственно), наиболее часто они проявлялись у пациентов старшего возраста, хотя также встречались и у лиц молодого возраста. Жалобы косметического характера были одними из ведущих у 64% и 72% пациентов соответственно, при этом нередко наличие узла в щитовидной железе пациентами самостоятельно выявлялось задолго до установки диагноза, но не расценивалось как серьезное заболевание и не являлось поводом для обращения к врачу. Обычно такая ситуация была характерна для пациентов старшего возраста, тогда как для молодых беспокойство о форме шеи было более важным, и диагноз устанавливался до возникновения жалоб общего характера.

Пациенты молодого возраста, в 4% случаев жалоб не предъявляли, в этих случаях тиретоксикоз был выявлен при случайном обращении к кардиологу.

У пациентов старшего возраста с сопутствующей патологией развивающаяся тиретоксическая миокардиодистрофия приводила к развитию различных нарушений ритма (32% и 30% соответственно), в том числе экстрасистолии, пароксизмальной и постоянной формам фибрилляции

предсердий. Купирование тиреотоксикоза в дальнейшем приводило к улучшению клинических проявлений нарушения ритма.

Нередким симптомом также являлась одышка, нарушение толерантности к физическим нагрузкам (34% и 38% соответственно), а также при усугублении ситуации и при отсутствии своевременного лечения у пациентов пожилого возраста тиреотоксикоз приводил к усилению проявлений сердечной недостаточности, периферическим отекам и так далее.

У пациентов с некомпенсированной или плохо компенсированной гипертонической болезнью на фоне тиреотоксикоза отмечались эпизоды повышения артериального давления, плохо поддающегося медикаментозной терапией (12% и 18% соответственно).

Такой симптом как тремор рук встречался достаточно часто (14% и 18% соответственно), более часто у пожилых пациентов, но не всегда его легко отличить от эссенциального тремора.

Симптомы, связанные с нарушением работы пищеварительной системы, встречались относительно редко. Возможно, это связано с тем, что сами по себе они не вызывали беспокойство у пациентов, а поскольку анамнез собирался ретроспективно, то уже и не вспоминались, как значимые.

Наличие образования на передней поверхности шеи отмечали 64% пациентов с мононодозным и 72% с полинодозным, при этом нередко наличие узла в щитовидной железе пациентами самостоятельно выявлялось задолго до установки диагноза, но не расценивалось как серьезное заболевание и не являлось поводом для обращения к врачу. Обычно такая ситуация была характерна для пациентов старшего возраста, тогда как для молодых беспокойство о косметической составляющей более важно, и диагноз устанавливался до возникновения жалоб общего характера.

Косметический дефект на шее не проявлялся при частично загрудинном расположении узлов, что более часто встречалось в группе лиц старшего возраста и при полинодозном токсическом зобе. Нарушения глотания,

покашливания, поперхивания, связанные с симптомами сдавления и девиации органов шеи встречались в 36% и 40% соответственно.

### **3.4 Дифференциальная диагностика АФУ щитовидной железы**

Как видно из представленного выше, ни данные клинического обследования больного, ни результаты сонографии в режиме серой шкалы не позволяют, большинству случаев, отличить АФУ от обычного изо- или гипофункционирующего узла, поэтому нами было предпринято изучение клинической значимости особенностей кровоснабжения доли щитовидной железы, содержащей АФУ и ткани узла с использованием доплеровских методов.

#### 3.4.1. Доплеровские методики сонографии в диагностике АФУ

##### 3.4.1.1 Скорость кровотока в доле железы, содержащей АФУ

Исследование было выполнено в группе из 52 пациентов, с АФУ, сопровождавшимися возникновением клинического или субклинического тиреотоксикоза. Характер узла был подтвержден результатами гормональных исследований и сцинтиграфии.

Полученные результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6. 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 ней данные свидетельствуют, что в доле без узла скорость кровотока в ВЩА практически одинакова с таковой в нормальной щитовидной железе, то в ВЩА доли, где находился узел, скорость кровотока статистически достоверно увеличена по сравнению с контрлатеральной долей. Так систолическая скорость кровотока в доле с узлом составляла 33,5 ±

17 см/с против  $21,3 \pm 10,9$  см/с для другой доли. Диастолическая скорость кровотока составила  $12,27 \pm 8,4$  см/с против  $6,5 \pm 4,2$  см/с.

Сравнение оценки показателей скорости кровотока по ВЩА между пациентами с АФУ и нормофункционирующим узлом дало аналогичные результаты. Имелась статистически достоверная разница в скорости кровотока между этими группами больных. ( $33,5 \pm 17$  см/с и  $19,3 \pm 9,2$  см/с соответственно). Таким образом, определение скорости кровотока в ВЩА представляется ценным тестом для диагностики между нормофункционирующими и гиперфункционирующими узлами.

#### 3.4.1.2. Васкуляризация ткани АФУ щитовидной железы.

Результаты, полученные при сравнительном изучении характера васкуляризации ткани АФУ и нормофункционирующих узлов при ЦДК и ЭДК представлены в табл. 7.

Таблица 7. Характер васкуляризации узлов при ЦДК и ЭДК.

Характер васкуляризации узла	Аваскуляризация	Перинодулярная	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 значительное уменьшение количества пациентов с перинодулярным типом васкуляризации с 46,7 % до 11 %.

Скорость кровотока в ВЩА у больных после проведения им анти тиреоидной терапии и устранения тиреотоксикоза практически не менялась. Так систолическая скорость кровотока у больных с тиреотоксикозом, была  $33,6 \pm 20,4$  см/с, а после устранения тиреотоксикоза

осталась на уровне  $33,4 \pm 10,3$  см/с. Диастолическая скорость у пациентов в состоянии тиреотоксикоза находилась в пределах  $13,6 \pm 10,3$  см/с, а после лечения тиреостатиками, снизилась лишь до  $10,5 \pm 4,9$  см/с.

### 3.4.2 Сцинтиграфические особенности АФУ.

Сцинтиграфия является дефинитивным методом при проведении дифференциальной диагностики АФУ от других видов узлов ЩЖ. Она выполнялась всем пациентам с подозрением на наличие АФУ с изотопом технеция  $^{99m}$ , либо с  $^{123}\text{I}$ . Полученные результаты позволили выявить следующие особенности в характере накопления РФП тканью железы у данной категории больных.

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

При относительно небольших размерах узлов (до 3 см) в 40% случаев сохранялась остаточное функционирование во второй доле (рис. 4). Также остаточное накопление РФП в ткани вне узла наблюдалось в случаях узлов большего размера, при незначительном повышении уровня тиреоидных гормонов или имел место субклинический тиреотоксикоз..

У больных с узлами больших размеров РФП накапливался только в самом узле, оставшаяся ткань железы препарат не накапливала (рис. 5).

Рис. 4 АФУ с накоплением РФП  
в контралатеральной доле

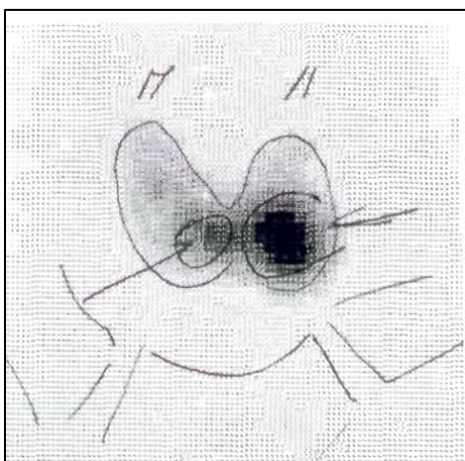
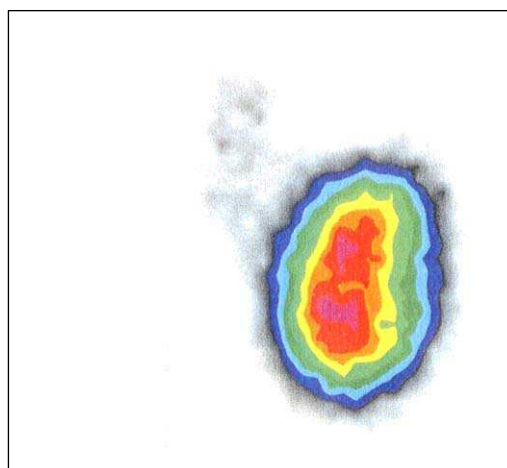


Рис. 5 Токсическая аденома



Типичная сцинтиграфическая картина «токсической аденомы» наблюдалась в 74% случаев всех наблюдений. По-видимому, это связано с динамикой возникновения АФУ или преобразования нетоксического узлового зоба в токсический на фоне дефицита алиментарного йода при возникновении мутаций в клетках узла, приводящих к функциональной автономии.

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, по количеству от 1 до 12 узлов, по размеру каждый узел в 3-4 раза меньше доминантного узла по объему. 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. То есть такая сцинтиграфическая картина может рассматриваться как токсическая аденома щитовидной железы плюс мелкие нетоксические узлы. По-видимому, данная картина характерна при начальном этапе формирования функциональной автономии и в дальнейшем, при росте остальных узлов, естественная эволюция зоба приведет к формированию классической картины многоузлового токсического зоба.

Вторая группа (38%) включает в себя многоузловой зоб с АФУ различного размера, в основном без выраженного доминантного по размеру узла. Количество узлов может варьировать от 3 до 14. При сцинтиграфии все узлы накапливают РФП, «холодных» участков в щитовидной железе не наблюдается. Такая сцинтиграфическая картина наблюдается в основном у пациентов старшей возрастной группы, обычно при длительном анамнезе зоба.

Следовательно, сцинтиграфическое исследование позволяет не только подтвердить наличие АФУ, но и ориентировочно оценить возможность загрудинного расположения зуба и необходимость проведения уточняющего обследования. Кроме того сцинтиграфия может помочь в определении рациональной тактики лечения и выборе традиционного или малоинвазивного метода.



## **Глава 4. Хирургическое лечение АФУ щитовидной железы.**

### **4.1 Традиционные методы хирургического лечения АФУ**

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 одноузловой 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. Результаты физикального обследования пациентов представлены в главе 3.

#### **4.1.1 Результаты сонографии оперированных пациентов**

Обязательным исследованием при подозрении на поражение щитовидной железы было ультразвуковое исследование.

Ультразвуковая картина одноузлового зоба: поражение левой доли встречалось в 47% случаев, правой доли 53%. Размеры узлов составляли от 2,5 до 10 см, средний размер составил  $43,2 \pm 18,1$  мм. Структура контралатеральной доли была однородна в 30% случаев, в 70% случаев умеренно или выраженно неоднородна, истинные узловые образования не лоцировались. В 40% отмечалось частичное, разной степени выраженности опущение нижнего полюса узла за верхний край ключицы. Объем щитовидной железы обычно был увеличен за счет большого размера узла, при узлах до 3,5 см объем щитовидной железы находился на верхней границе нормы (до 18 мл для женщин и до 25 мл для мужчин). Все узлы имели четкие сонографические контуры в виде ободка halo, структура узлов в 85% была неоднородной, с кистозными полостями (несколькими или одной, разных

размеров) в 35% и макрокальцинатами в 22%. При узлах крупных размеров отмечалось смещение сосудов шейного пучка латерально и трахеи в противоположную сторону. При признаках компрессии обязательно выполняли рентгенография шейного отдела с контрастированием пищевода барием или компьютерная томография шеи и верхнего средостения. Ультразвуковых признаков поражения лимфатических узлов шеи ни в одном случае выявлено не было.

Ультразвуковая картина полинодозного зоба. В 10% случаев поражение носило односторонний характер – то есть несколько узлов разного размера располагались в одной доле, тогда как во второй доле были только диффузные изменения структуры без признаков истинного узлообразования. В 90% узлы располагались в обеих долях, при этом достаточно часто – в 54% случаев в одной из долей располагался узел наибольшего размера – доминантный, а остальные узлы, располагающиеся в той же доле, либо в перешейке или в противоположной, были значительно меньше по размеру. Средний размер (максимальная длина) доминантного узла при ПТЗ составил  $42,2 \pm 21,5$  мм. В 74% случаев узлы большую часть объема щитовидной железы, оставляя не затронутой минимальную часть паренхимы, обычно около одного из полюсов. По структуре узлы значимо не отличались от узлов в группе УТЗ – у всех был разной степени выраженности ободок halo, кистозная дегенерация в узлах встречалась несколько реже – в 28% случаев, макрокальцинаты наоборот несколько чаще – до 30% случаев, особенно у пациентов старшей возрастной группы. При ПТЗ чаще, по сравнению с группой УТЗ встречались сонографические признаки компрессии и девиации органов шеи. Изменения лимфатических узлов так же не было выявлено.

#### **4.1.2 Сцинтиграфия**

Всем пациентам выполняли сцинтиграфическое исследование щитовидной железы с изотопом технеция  $^{99m}$ , либо с  $^{123}\text{I}$ . У пациентов с одноузловым токсическим зобом на сцинтиграмме определялась картина

захвата РФП автономно функционирующим узлом и, в разной степени, подавления поглощения его контралатеральной долей. При относительно небольших размерах узлов (до 3 см) в 40% случаев сохранялась сниженное поглощение РФП второй долей. При узлах крупных размерах РФП накапливался только в самом узле, оставшаяся ткань железы препарат не накапливала. Типичная сцинтиграфическая картина «токсической аденомы» наблюдалась в 74% случаев всех наблюдений. Также остаточное накопление РФП в ткани вне узла наблюдалось в случаях узлов большого размера, когда уровень тиреоидных гормонов был повышен незначительно, или наблюдалась картина субклинического тиреотоксикоза. По-видимому, это связано с этиологией преобразования нетоксического узлового зоба в токсический на фоне дефицита алиментарного йода при возникновении мутаций в клетках узла, приводящих к функциональной автономии.

Многоузловой токсический зоб по сцинтиграфической картине можно 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, по количеству от 1 до 12 узлов, по размеру каждый узел в 3-4 раза меньше доминантного узла по объему. 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. То есть такая сцинтиграфическая картина может рассматриваться как токсическая аденома щитовидной железы плюс мелкие нетоксические узлы. По-видимому, данная картина характерна при начальном этапе формирования функциональной автономии и в дальнейшем, при росте остальных узлов, естественная эволюция зоба приведет к формированию классической картины многоузлового токсического зоба.

Вторая группа (38%) включает в себя многоузловой зоб с узлами различного размера, в основном без выраженного доминантного по размеру узла. Количество узлов варьируется от 3 до 14. При сцинтиграфии все узлы

накапливают РФП, «холодных» участков в щитовидной железе не наблюдается. Такая скintiграфическая картина наблюдается в основном у пациентов старшей возрастной группы, обычно при длительном анамнезе зоба.

#### **4.1.3 Результаты цитологическое исследование АФУ**

Всем оперированным больным была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием аспириата доминантных узлов в каждой доле или единственного узла при мононодозном токсическом зобе.

По результатам цитологического исследования 72% пациентов с диагнозом узловой токсический зоб имели диагноз – цитологическая картина коллоидного узла, что соответствует данным литературы.

Цитологическая картина фолликулярной опухоли была выявлена у 27% пациентов с диагнозом узловой токсический зоб, что явилось дополнительным показанием к оперативному лечению. У одного пациента после трех повторных биопсий с интервалом в один месяц не было получено информативное заключение. По всей видимости, это могло быть связано с усиленной васкуляризацией узла при формировании функциональной автономии и забором большого количества крови при аспирации. В данном случае неинформативный результат тонкоигольной биопсии был расценен как дополнительное показание к оперативному лечению.

При многоузловом токсическом зобе 87,5% пациентов имели заключение: цитологическая картина коллоидного узла. Фолликулярных опухолей было несколько меньше– 12,5%,. У одного пациента один из узлов располагался по задней поверхности правой доли щитовидной железы, имел гипоэхогенную однородную структуру при сонографическом исследовании и при тонкоигольной аспирационной биопсии морфологи поставили подозрение на аденому околощитовидной железы. Было выполнено исследование смыва с иглы при тонкоигольной биопсии на паратгормон,

который оказался значительно повышен, что подтвердило сочетанный диагноз – многоузловой токсический зоб и аденома околощитовидной железы. Впоследствии пациенту была выполнена операция по удалению щитовидной железы и аденомы околощитовидной железы.

#### **4.1.4 Специальная предоперационная подготовка больных с тиреотоксикозом**

Пациенты с манифестным тиреотоксикозом перед оперативным лечением обязательно получали терапию тиреостатиками, и операция проводилась только при нормализации уровня свободных гормонов щитовидной железы. Наиболее часто назначаемыми препаратами были тирозол и мерказолил, дозировка которых зависела от длительности приема перед оперативным лечением. В случаях, когда после установления диагноза планировали оперативное лечение в ближайшие сроки, пациенты получали высокие дозы препарата (20-30 мг в сутки) до нормализации тиреоидного статуса, которая достигалась обычно в течение 1-3 месяцев в зависимости от выраженности тиреотоксикоза. Если пациенту диагноз был поставлен в ЛПУ задолго до рекомендации оперативного лечения и срок приема тиреостатиков был от 6 месяцев до 5 лет, в таком случае пациент получал поддерживающую дозу препарата (обычно 5-10 мг в сутки), на фоне которой сохранялся эутиреоз. Пропилтиоурацил был назначен в двух случаях, что было связано с развитием у пациентов аллергической реакции на препараты тиомазола. У 8% пациентов, получавших тиреостатики, отмечалось незначительное повышение уровня печеночных трансаминаз, нормализовавшихся при назначении гепатопротекторов и сохранявшимся нормальным после выполнения оперативного вмешательства и отмены тиреостатиков.

У 24% пациентов наблюдался субклинический тиреотоксикоз на момент выявления заболевания и такие пациенты не получали тиреостатическую терапию до операции.

#### 4.1.5. Характер оперативного вмешательства

Объем оперативного вмешательства у больных с АФУ в зависимости от формы зоба представлен в таблице 8.

Таблица 8. Объем оперативного вмешательства у больных с АФУ.

Объем оперативного вмешательства	Форма зоба	
	одноузловой	многоузловой
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 мононодозном токсическом зобе зависел от размеров узла, расположения узла в доле и результата цитологического исследования. Если оставшаяся ткань щитовидной железы была не изменена, то с целью сохранения функции железы она не удалялась. Пациентам, у которых по результатам тонкоигольной аспирационной биопсии единственного узла в щитовидной железе был установлен диагноз фолликулярная опухоль (27%) выполняли гемитиреоидэктомию, согласно рекомендациям по лечению неоплазий неопределенной степени злокачественности. При доброкачественном характере узла, по данным цитологического исследования, объем операции выбирали индивидуально. Если узел в щитовидной железе был большого размера (более 4-5 см), занимал всю долю, либо ее центральные отделы, то выполняли гемитиреоидэктомию. Резекцию перешейка проводили, чтобы избежать в будущем разрастания в этом месте ткани железы, что может привести к выраженному косметическому дефекту даже при сравнительно небольшом увеличении объема ткани. Таких пациентов было 38%. Если узел был в нижнем полюсе доли, либо при оперативном вмешательстве выявлялась визуально неизменная ткань, которую можно оставить в области верхнего

полюса доли, либо в области задней пластинки, то выполнялась резекция доли щитовидной железы. Таких пациентов было 33%. У двух пациентов узлы располагались в области перешейка, что позволило выполнить резекцию перешейка без резекции ткани долей.

Объем оперативного вмешательства при многоузловом токсическом зобе зависел от расположения, количества узлов и от данных цитологического исследования. В одном случае (1,5%) несколько узлов располагались в одной доле и по ТАБ было заключение – цитологическая картина фолликулярной опухоли. В этом случае была выполнена гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка. Если узлы были с обеих сторон и с одной из них по 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 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 (в 38%) случаев, или субтотальную резекцию щитовидной железы с оставлением остатков в области одного из полюсов или по задней пластинки доли (в 34%), или же резекцию обеих долей с оставлением остатков справа и слева в 4% случаев, а также гемитиреоидэктомию с резекцией медиальных отделов другой доли в 10% случаев, гемитиреоидэктомию с одной из сторон в 1,5% случаев, когда все узлы располагались в одной доле. В 6% случаев в контралатеральной доле располагались мелкие узлы менее 1 см, которые не накапливали РФП при сцинтиграфическом исследовании. В этих случаях по желанию пациентов с органосохраняющей целью выполнена гемитиреоидэктомия с оставлением мелких узлов в другой доле.

#### 4.1.6 Осложнения после оперативного вмешательства

Осложнения после оперативных вмешательств у пациентов с АФУ представлены в таблице 9.

Таблица 9. Общие послеоперационные осложнения у больных с АФУ.

	УТЗ	ПТЗ
Послеоперационное кровотечение	0	1(0.6%)
Нагноение послеоперационной раны	2	1(1.9%)

Количество осложнений общего характера к которым относятся послеоперационные кровотечения и гнойные осложнения соответствует таковому для оперативных вмешательств на щитовидной железе, приводимому в литературе. Эти осложнения встречаются достаточно редко при аккуратном выполнении оперативного вмешательства и тщательного соблюдения правил асептики и антисептики. В группе полинодозных токсических зобов встретился один случай послеоперационного кровотечения, развившегося в течение 3 часов после оперативного вмешательства, потребовавшего повторной операции и лигирования сосуда. Нагноение послеоперационной раны в этой группе встретилось у одного пациента, что потребовало частичного разведения краев раны и открытого ведения. После разрешения гнойного процесса косметический дефект был не выражен.

В группе узловых токсических зобов послеоперационного кровотечения выявлено не было, что соответствует низкой частоте таких осложнений и небольшой группе пациентов для достоверной оценки. Нагноение послеоперационной раны в этой группе пациентов, встретилось у двух человек. Выраженных отличий между двумя группами выявлено не было.



Специфические осложнения, характерные лишь для операций на щитовидной железе представлены в таблице 10.

Для мониторинга этих осложнений всем пациентам после операции определяли уровень ионизированного кальция крови и выполняли прямую эндоскопическую ларингоскопию для оценки подвижности голосовых связок.

Таблица 10. Специфические послеоперационные осложнения у больных с АФУ.

	УТЗ	ПТЗ
Транзиторная гипокальциемия	0	9 (14%)
Постоянный гипопаратиреоз	0	3 (4,5%)
Транзиторный парез мышц гортани	6 (6%)	5 (8%)
Постоянный парез мышц гортани	2 (2%)	2 (3%)

В группе пациентов с узловым токсическим зобом не встречалось транзиторных и постоянных форм гипокальциемии, поскольку оперативное вмешательство было односторонним и функция околощитовидных железы с контралатеральной стороны была достаточной для выработки необходимого количества паратгормона даже в случае повреждения желез на стороне операции. В группе полинодозных токсических зобов транзиторная гипокальциемия, связанная с отеком околощитовидных желез, наблюдалась у 9 пациентов (14%). Снижение уровня ионизированного кальция было различным – от 1,05 ммоль/л до 0,89 ммоль/л, в трех случаях снижение носило только лабораторные характер и не вызывало симптомы. В остальных случаях проводилась терапия пероральными препаратами кальция и витамина Д в течение от 3 недель до 3 месяцев, в зависимости от уровня

кальция крови. У 3 пациентов (4,5%) уровень ионизированного кальция крови не нормализовался в течение длительного времени без приема препаратов кальция и витамина Д. Развитие этих осложнений наблюдалось в группе пациентов, которым выполнялась тиреоидэктомия или субтотальная резекция щитовидной железы, и было связано с либо случайным удалением околощитовидных желез во время операции, либо к нарушению кровоснабжения околощитовидных желез, которое приводит к некрозу функционирующей ткани.

Транзиторный парез возвратного гортанного нерва встречался у 6 пациентов (6%) в группе УТЗ и у 5 пациентов (8%) в группе ПТЗ. Двусторонний парез возвратного гортанного нерва не встречался ни в одной из групп. В данном случае, парез, по-видимому, связан с отеком ткани в месте входа нерва в гортань и разрешался в срок от 3 дней до 6 месяцев на фоне проводимой противоотечной терапии. Постоянный парез возвратного гортанного нерва встречался у двух пациентов в каждой из рассматриваемых групп. Голосовые функции у таких пациентов частично восстанавливаются после проведения фонотерапевтических упражнений. Следует отметить, что переход к обязательной интраоперационной визуализации возвратного гортанного нерва уменьшил вероятность повреждения нерва по сравнению с техникой «избегания нерва».

#### **4.1.7 Тиреоидный статус пациентов с АФУ после оперативного вмешательства**

Тиреоидный статус больных после выполнения им оперативного вмешательства представлен в таблице 11.

Таблица 11. Тиреоидный статус пациентов с АФУ после оперативного вмешательства.

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

Послеоперационный гипотиреоз в группе больных с УТЗ где объем оперативного вмешательства не был больше гемитиреоидэктомии

развивался у 6 человек (6%) и связан, по-видимому, с одновременным развитием аутоиммунного процесса в оставшейся ткани щитовидной железы, поскольку, или недостаточной функциональной активностью оставшейся доли

В группе пациентов с полинодозным токсическим зобом послеоперационный гипотиреоз развивался у подавляющего числа пациентов (85%), что связано с большим объемом резекции (субтотальная резекция щитовидной железы или тиреоидэктомия). Среди пациентов, которым выполнялась субтотальная резекция щитовидной железы по Николаеву, в 6 случаев из 7, наблюдалось эутиреоидное состояние без приема препаратов левотироксина. В случаях, когда выполнялась гемитиреоидэктомия (6%), также сохранялся эутиреоз. Всем пациентам с большим объемом резекции щитовидной железы после операции рекомендовалась заместительная терапия препаратами левотироксина. При контроле в отдаленном послеоперационном периоде у 10 пациентов (16%) тиреоидный статус не был нормализован. Это было связано чаще всего с низкой комплаентностью пациентов, нежеланием регулярно наблюдаться и контролировать уровень тиреоидных гормонов, а также с недостаточной доступностью эндокринологов амбулаторного звена, особенно в сельских районах.

Следовательно, хирургическое лечение не приводит к получению хороших функциональных результатов при невозможности четкого контроля и коррекции тиреоидного статуса на послеоперационном этапе.

Определенная часть послеоперационных жалоб относится к местным проявлениям послеоперационного рубца, так на подтянутость рубца и дискомфорт при глотании жалуются 15% пациентов. Косметические результаты оперативного вмешательства представлены в таблице 12.

Таблица 12. Косметические результаты оперативного вмешательства.

	УТЗ	ПТЗ
Спаянность рубца с короткими мышцами шеи	25 (26,5%)	19 (30%)
Дискомфорт при глотании	12 (13%)	10 (15,5%)
Гипертрофический характер рубца	14 (15%)	10 (15,5%)
Грубая келоидная трансформация	3 (3%)	2 (3%)
Размер рубца	5-11 см	5-12 см

При визуальном осмотре у 26,% пациентов группы УТЗ и 30% пациентов группы ПТЗ отмечается подпаянность горизонтального кожного рубца к коротких мышцам шеи, визуализируемая при глотании. При этом пациенты не ощущают дискомфорта и не чувствуют рубец на шее. 13% пациентов группы УТЗ и 15,5% пациентов группы ПТЗ ощущают дискомфорт при глотании, связанный с подпаянностью рубца, но эти симптомы не носят выраженный характер и не требуют хирургической коррекции. Умеренная гипертрофия рубцовой ткани на всем протяжении рубца или на его части отмечается у 15% и 15,5% пациентов соответственно. У 3% пациентов каждой группы отмечается развитие грубой келоидной

деформации рубца, что, видимо, связано с индивидуальной особенностью пациентов, поскольку и другие рубцы у них имеют келоидный характер.

Таким образом, традиционное хирургическое лечение позволяет надежно избавить пациента от тиреотоксикоза, связанного с наличием АФУ, однако, не исключены осложнения, связанные с его выполнением, а также нарушения функционального статуса и не всегда удается достигнуть хорошего косметического результата.

## **4.2 Малоинвазивные методы деструкции АФУ щитовидной железы.**

При выполнении данного раздела исследования были изучены результаты химической и термической деструкции АФУ щитовидной железы. Вмешательства были выполнены 96 пациентам в отделении эндокринной хирургии в период с 2006 по 2012гг. Основным показанием для применения этих методов было наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, особенно у больных пожилого и старческого возраста, когда оперативное вмешательство под общим обезболиванием представлялось опасным. У части больных показанием было настойчивое желание пациентов, чтобы проведенное вмешательство не сопровождалось появлением послеоперационного рубца и отказ их в связи с этим от традиционного оперативного вмешательства.

### **4.2.1 Клинико-лабораторная характеристика больных группы**

#### **4.2.1.1. Жалобы пациентов**

Поскольку значительная часть пациентов имела тяжелые заболевания не связанные с патологией щитовидной железы, то именно они и преобладали при опросе больных данной группы. Видимо, поэтому у 55% пациентов специфических жалоб связанных с наличием тиреотоксикоза не было, 45% предъявляли жалобы на тахикардию, 38% пациентов отмечали повышенную

возбудимость, раздражительность, эмоциональную лабильность, 31% пациентов предъявляли жалобы на косметический недостаток, связанный с наличием узла на шее. Учитывая, что для деструкции отбирали больных со сравнительно небольшим объемом узла не было жалоб на компрессию органов шеи, и различия в группах пациентов с мононодозным и полинодозным зобом также отсутствовали.

#### **4.2.1.2. Симптомы и признаки**

Симптомы, выявленные у пациентов с АФУ в данной группе принципиально не отличались от таковых у больных, которым было произведено традиционное оперативное вмешательство

Нарушения сердечного ритма были диагностированы у 32%, одышка у 18%, проявления сердечной недостаточности у 18%, повышение артериального давления у 40%, тремор у 44% пациентов. На нарушение глотания предъявляли жалобы 28% и образование на передней поверхности шеи визуализировалось у 76% больных, которым была произведена деструкция АФУ щитовидной железы.

#### **4.2.1.3. Тиреоидный статус пациентов:**

Большая часть пациентов этой группы (78%) имела субклинический тиреотоксикоз – подавление уровня ТТГ при нормальных свободных тиреоидных гормонах. У 18% пациентов (8) отмечалось повышение только уровня свободного трийодтиронина, и у 2 пациентов отмечался манифестный тиреотоксикоз с повышением уровня обоих свободных гормонов. Все пациенты с манифестным тиреотоксикозом принимали тиреостатики в дозе 5-10 мг в сутки до нормализации тиреоидного статуса.

Для проведения деструкции отбирались пациенты с доброкачественными узлами по результатам цитологического заключения, но одному пациенту РЧА выполнена при цитологическом диагнозе фолликулярная опухоль, поскольку традиционное хирургическое лечение этому пациенту противопоказано в связи с тяжелой сопутствующей

патологией, а, как уже было отмечено, по нашим наблюдениям и данным литературы, при токсических аденомах казуистически редко встречаются злокачественные опухоли. После проведения РЧА пациент находится под постоянным наблюдением, признаков развития опухолевого процесса не обнаружено.

#### **4.2.2 Химическая (этаноловая) деструкция АФУ**

Для проведения этого метода деструкции использовали 96 этанол, наиболее широко применяемое в настоящее время для этой цели вещество, введение которого приводит к склерозу ткани узла и утраты им функциональной активности.

Всего этаноловая склеротерапия была выполнена 45 пациентам с диагнозом: АФУ щитовидной железы, тиреотоксикоз.

Среди них с диагнозом мононодозный токсический зоб было 39 больных, среди них 34 женщины и 5 мужчин (7:1). С диагнозом полинодозный токсический зоб оперировано 6 пациентов, среди них 5 женщин и 1 мужчина.

Средний возраст составил  $50,4 \pm 15,3$  лет.

Необходимо отметить, что 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, эта методика была нами оставлена. Клинический пример одной из таких неудачных попыток приведен далее в данной главе.

По ультразвуковым характеристикам 34% (15) всех узлов имели смешанный характер, то есть кистозная полость в узле занимала от 50% до 80% объема узла. Остальные узлы имели солидное строение, у всех узлов прослеживался четкий ободок halo.

#### 4.2.3 Изменение тиреоидного статуса под влиянием ЭС

Основной целью проведения этаноловой склеротерапии АФУ щитовидной железы является подавление функции узлов и устранение вызванного их появлением тиреотоксикоза. Изменение тиреоидного статуса пациентов в различные сроки после проведения ЭС представлены в таблице 13.

Таблица 13. Тиреоидный статус пациентов после проведения ЭС.

Срок после ЭС Результат	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%)

Из таблицы видно, что устранение тиреотоксикоза было достигнуто у 75,6% пациентов, к 6 месяцам число больных в эутиреозе уменьшилось до 60%, у трети больных возник рецидив субклинического а у 3(6.7%) манифестного тиреотоксикоза. К 2 годам после лечения эутиреоз был отмечен у 24(53%) больных и незначительно возросло число пациентов с тиреотоксикозом. 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. Также нежелательно вводить этанол близко к внешнему контуру узла, расположенного у капсулы железы, поскольку это может привести к проникновению его за пределы узла и развитию болевого синдрома и других, более серьезных осложнений.

Пациенты, с рецидивом манифестного тиреотоксикоза в дальнейшем были оперированы.

#### **4.2.4. Влияние склеротерапии этанолом на изменение размеров узла**

Хотя уменьшение объема узла и не является основной целью при проведении этанол-деструкции АФУ, однако, этот фактор имеет существенное значение при оценке косметического результата вмешательства.

Средний объем кистозных узлов при выполнении ЭС составил  $10,35 \pm 5,23$  мл. Средний объем солидных узлов, подвергавшихся ЭС, составил  $3,27 \pm 3,15$  мл. Минимальный размер узла, имевшего признаки токсической аденомы, составил 20 мм по наибольшему длиннику или 2,8 мл по объему.

Максимальный объем узла, при котором успешно проведена ЭС, составил 13,9 мл – у пациентки с выраженной сопутствующей патологией (оперированная тетрада Фалло).

Для оценки эффективности проведенной ЭС использовали данные ультразвукового исследования. Полученные результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14. Изменение объема узлов в различные сроки после выполнения ЭС

	До лечения	Через 2 месяца	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).

Как и следовало ожидать объем узлов с кистозной трансформацией после проведения этаноловой склеротерапии уменьшался значительно больше чем солидных за счет исчезновения жидкостного компонента. В течение первого полугодия после лечения средний объем узла в этой группе уменьшался примерно в три раза (с 10.35 мл до 3.15 мл). Эта тенденция продолжала сохраняться и в последующие годы.

Объем солидных узлов в те же сроки уменьшался значительно меньше, примерно в 2 раза, поскольку это происходило за счет образования фиброзной ткани. В дальнейшем, до двух лет после лечения происходило незначительное уменьшение объема узла, хотя, в некоторых случаях при возникновении рецидива отмечалось незначительное увеличение объема.

#### **4.2.5. Оценка переносимости этаноловой склеротерапии**

При проведении этанол деструкции АФУ местное обезболивание не использовали. Жалобы, предъявляемые пациентами, представлены в таблице 15:

Таблица 15. Жалобы пациентов при выполнении этаноловой склеротерапии

Жалоба	Группа кистозных узлов	Группа солидных узлов
Чувство «распирания» в зоне введения спирта	13 (87%)	25 (83%)
Чувство жжения при введении спирта	5 (33%)	27 (90%)
Чувство жара	12 (80%)	26 (87%)

Из таблицы следует, что в группе солидных узлов более часто встречались жалобы на жжение при введении спирта, чем в группе кистозных узлов. Это связано с тем, что в этой группе заведомо вводится относительно больший объем этанола в ткань узла, из-за более высокого давления в узле часть спирта устремляется в наружу в межмышечное пространство и подкожную клетчатку по пути наименьшего сопротивления, то есть вдоль иглы. При этом ряд пациентов отмечали иррадиацию болей в нижнюю челюсть и ухо по ходу чувствительных нервов. Эти симптомы проходили через 5-10 минут по окончании процедуры.

#### **4.2.6. Осложнения при проведении ЭС**

Осложнения, имевшие место у пациентов и связанные с проведением этаноловой склеротерапии представлены в таблице 16.

Таблица 16. Осложнения, возникшие после проведения этаноловой склеротерапии.

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

Температурная реакция, отмечающаяся у большинства пациентов, появлялась на 3-4 день от начала проведения курса деструкций и была связана с развитием асептического воспаления внутри узла.

Возникновение местного кровоизлияния происходило из-за повреждения подкожных вен пункционной иглой. Оно проходило без специфического лечения в течение 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.

В заключение приводим одно из клинических наблюдений неэффективной этанол-деструкции доминантного АФУ при наличие нескольких АФУ у пациента из-за быстрого возникновения рецидива тиреотоксикоза, связанного с активизацией других АФУ

#### **4.3 Радиочастотная деструкция АФУ.**

С 2006 по 2012 года в Северо-Западном региональном эндокринологическом центре радиочастотная деструкция выполнена 51 пациенту с диагнозами узловой токсической зоб и многоузловой токсической зоб. Среди них с диагнозом мононодозный токсический зоб было 33 больных, из них 26 женщины и 7 мужчин (79% и 81% соответственно). С

диагнозом полинодозный токсический зоб оперировано 18 пациентов, среди них 17 женщин и 1 мужчина (94% и 6%).

Средний возраст пациентов составил  $58,4 \pm 14,7$  лет.

Также как и в предыдущем разделе в группе, больных с полинодозным токсическим зобом здесь представлены пациенты, имевшие несколько узлов в щитовидной железе, но автономно функционирующим среди них (по данным сцинтиграфии) был лишь один.

В группу для проведения РЧА отбирали пациентов как с солидным так и смешанным характером узла по данным ультразвукового исследования

Для проведения РЧА отбирались пациенты с большим размером узлов, по сравнению с ЭС. Средний объем узла составил  $11,6 \pm 10,2$  мл (от 1,5 до 49,6 мл). Сцинтиграфия, выполненная пациентам в ходе обследования перед лечением, показала наличие токсической аденомы у 39 (76%) пациентов, претоксической аденомы (узла с неполным подавлением захвата изотопа остальной тканью ЩЖ) – у 12 (24%) пациентов.

У подавляющего большинства этих пациентов имевшиеся АФУ щитовидной железы, были причиной манифестного тиреотоксикоза. В связи с этим перед выполнением РЧА этим пациентам назначали тиреостатики с целью устранения тиреотоксикоза, прием тиреостатиков отменяли после проведения РЧА.

#### **4.3.1. Методика проведения радиочастотной абляции**

В этом разделе описана методика проведения радиочастотной абляции различных типов АФУ, использовавшая при проведении данного исследования и применяемая в нашей клинике в настоящее время.

Радиочастотная деструкция узлов щитовидной железы проводилась под сонографическим наведением и контролем и состояла из следующих этапов

1. Пункция узла электродом. При проведении ее на экране монитора определяли положение иглы и соответствие выбранному направлению. На

экране УЗ-сканера в режиме серой шкалы игла определялась как линейное гиперэхогенное образование (рис.6).

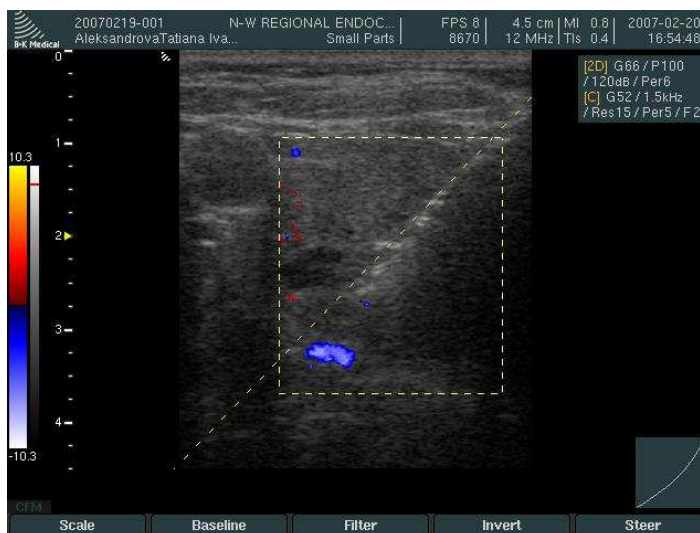


Рис. 6. Пункция узла электродом для РЧА

2. Раскрытие термоэлектродов для достижения необходимого размера очага абляции. Осуществляется под сонографическим контролем так, чтобы плоскость положения УЗ-датчика максимально совпадала с плоскостью движения иглы, что позволяет при выдвигении проводников контролировать их положение в тканях щитовидной железы. Из 3-5 проводников возможна четкая визуализация лишь одного, находящегося в плоскости локации датчика, который на экране УЗ-прибора выглядит как дугообразное, гиперэхогенное образование с четкой акустической тенью, отходящее от траектории хода иглы электрода под углом 45-60 градусов и имеющее меньшую толщину по сравнению с иглой. О расположении остальных проводников можно судить, интерпретируя данные о видимом проводнике, зная какое положение они должны занять относительно видимого электрода, возможную глубину их проникновения в ткани. (рис. 7). Для надежной визуализации основного сосудисто-нервного пучка шеи на данном этапе используются ЦДК и ЭДК. После окончания раскрытия проводников УЗ-датчик и игла электрода надежно фиксируются в одном положении.

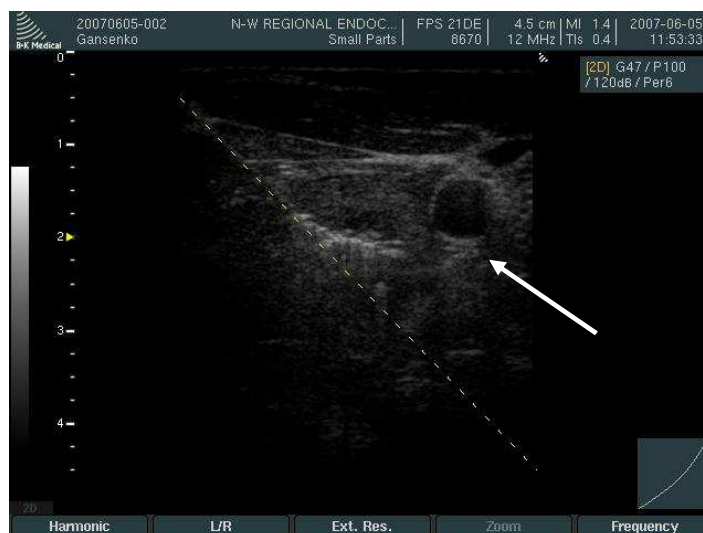


Рис. 7. Вид проводника, выдвинутого до капсулы узла (электрод StarBurst SDE 2.0)

3. Разогрев ткани узла, достижение целевой температуры и ее поддержание. Контроль за температурой осуществляется с помощью микродатчиков, расположенных на концах проводников, которые передают сведения о температуре в зоне деструкции в управляющий компьютер радиочастотного генератора. По достижении целевой температуры система автоматически переходит в режим поддержания температуры в течение заданного времени. По мере достижения целевой температуры, которая в

Рис. 8. Образование гиперэхогенной зоны вапоризации



нашем исследовании составляла 105 С, в зоне деструкции визуализируются гиперэхогенные включения, которые постепенно сливаются в очертания зоны деструкции. (рис 8). Этот этап отражает процесс

вапоризации (кипение межклеточной жидкости с образованием микропузырьков газа).

Пузырьки газа видны в виде мелких гиперэхогенных структур, неравномерно распространяющихся по зоне деструкции.

При использовании режимов доплеровских картирований видно окрашивание зоны вапоризации, связанное с эффектом реверберации от микропузырьков вскипающей жидкости (рис 9).

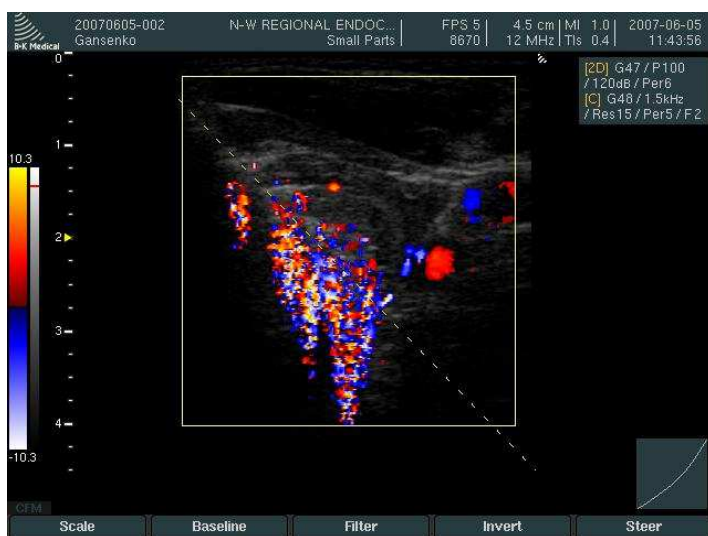


Рис. 9. Окрашивание акустической тени и зоны вапоризации при ЦДК

5. Завершение радиочастотной абляции. После прекращения подачи энергии гиперэхогенная зона вапоризации сохраняется еще в течение 2-3 минут, что дает возможность дифференцировать жизнеспособную ткань узла от некротизированной и планировать следующее место размещения электрода в ткани узла. При складывании проводников и удалении иглы происходит исчезновение их теней с экрана сканера. Сонографическая картина после окончания РЧА выглядела следующим образом: контуры железы были размыты, в некоторых отделах гиперэхогенны. Размеры узла, подвергнутого деструкции обычно были несколько увеличены по сравнению с размерами до проведения РЧА. Капсула узла была утолщена, содержала гиперэхогенные включения, контуры ее размыты. При использовании



доплеровского картирования в области проведения абляции отмечалась зона аваскуляризации.

#### **4.3.2. Изменение тиреоидного статуса под влиянием РЧА**

Основной целью проведения РЧА, также как и этаноловой склеротерапии, АФУ щитовидной железы было подавление функции узлов и устранение вызванного их появлением тиреотоксикоза. Изменение тиреоидного статуса пациентов в различные сроки после проведения РЧА представлены в таблице 16.

Таблица 16. Изменение тиреоидного статуса пациентов после проведения РЧА.

	До лечения	Через 2месяца	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 эутиреозе 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 утяжеления течения субклинического. Причина рецидива в данном случае недостаточно радикальная абляция активно

функционирующей ткани при проведении абляции. Дальнейшая судьба больных с рецидивом манифестного тиреотоксикоза: трем пациентам, у которых лечение оказалось неэффективным через 6-12 месяцев выполнена хирургическая резекция щитовидной железы без технических трудностей. Одному пациенту выполнена повторная РЧА, после которой достигнут стойкий эутиреоз. Одна пациентка продолжает принимать тиреостатики в связи с пожилым возрастом, тяжелой сопутствующей патологией и невозможностью проведения каких-либо инвазивных процедур. Один пациент направлен на лечение радиоактивным йодом.

Результаты изучения динамика продукции тиреоидных гормонов и ТТГ в различные сроки после проведения РЧА представлены в табл.18.

Таблица 17. Изменение уровня тиреоидных гормонов и ТТГ в различные сроки после радиочастотной абляции АФУ

Показатель Срок	Т3 св. N=2,6-5,6 пмоль/мл		Т4 св. N=9-19		ТТГ N=0,35-4,9	
	Среднее	Размах значений	Среднее	Размах значений	Среднее	Размах значений
До РЧА	3,8	2,4-4,9	14,9	12-19	2,2	0,40-3,9
1 сутки	6,9	3,8-16,3	24,9	15-59	2,0	0,01-1,6
10 суток	5,7	4,7- 6,8	19,4	13-20	0,2	0,01-2,2
1 месяц	4,9	3,1-6,2	14,4	9-20	0,3	0,01-1,8
3 месяца	4,9	2,6-11,2	13,8	7-25	0,4	0,001-0,6
6 месяц	4,8	4,1-5,7	15,5	11-18	2,1	0,30-1,8
1 год	4,7	4,6-4,8	12,7	10-19	2,3	0,40-3,5
1,5 года	3,9	2,5-5,6,	13,1	11-17	1,9	0,50-3,1
2 года	2,9	2,7-5,1	14,6	12-16	2,8	1,90-4,3

Большинство пациентов было оперировано в состоянии медикаментозного эутиреоза, и средняя продукция трийодтиронина до РЧА находилась в пределах нормальных значений (2,4-5,6 пмоль/л). После выполнения РЧА у большинства больных отмечалось увеличение уровня

свободной фракции Т3 в крови, у некоторых превышавшее 10,0 пмоль/л. Нормализация уровня Т3 происходила чаще всего в течение первых двух недель после РЧА, однако в ряде случаев уровень Т3 св. сохранялся повышенным в течение 1 месяца.

Изменение уровня свободной фракции Т4 в крови после аблации протекало аналогично динамике изменения уровня Т3 св. и также характеризовалось возрастанием уровня тироксина после проведения РЧА с 9-19 пмоль/л до 15-59 пмоль/л в течение первой недели и постепенного снижения его до нормальных значений в течение двух-четырех недель. Продукция ТТГ в первый месяц после выполнения РЧА снижалась с 0,4-3,9 мкМЕ/мл до 0,01-1,6 мкМЕ/мл, однако восстановление ее происходило гораздо медленнее, чем тиреоидных гормонов и заканчивалось у всех оперированных больных лишь к 2-9 месяцам после аблации.

Повышение уровня тиреоидных гормонов в ближайшие сроки после выполнения РЧА связано с развитием деструктивного тиреотоксикоза – массивного выброса гормонов при разрушении ткани узла. Было отмечено, что случаи повышения уровня Т3 св. и Т4 св. отмечались более часто у пациентов с крупными узлами ЩЖ (размером 4 см и более). Одномоментная деструкция данных образований приводит к некрозу сразу большого объема ткани узла и поступлению тиреоидных гормонов в системный кровоток. Отмечено также, что случаи возникновения транзиторного тиреотоксикоза в первые недели после РЧА отмечались более часто у пациентов, находившихся в состоянии субклинического тиреотоксикоза в момент лечения. В связи с этим в настоящее время пациенты направляются на проведение РЧА автономно функционирующих узлов ЩЖ только в состоянии медикаментозного эутиреоза или гипотиреоза. У пациентов, имеющих значительные размеры узлов, для профилактики возникновения симптомов тиреотоксикоза после проведения РЧА могут использоваться β-адреноблокаторы.

### 4.3.3. Изменение поглощения РФП после проведения РЧА

На сцинтиграммах щитовидной железы, произведенных пациентам после выполнения им РЧА отмечалось полное подавление функции АФУ в 64% случаев. В 24% случаев накопление радиофармпрепарата в проекции узла значительно снижалось, хотя признаки автономной функции части его ткани сохранялись. У большинства больных с токсическими аденомами одновременно отмечалось восстановление активного накопления РФП в контрлатеральной доле ЩЖ. (рис. 10 А и В)

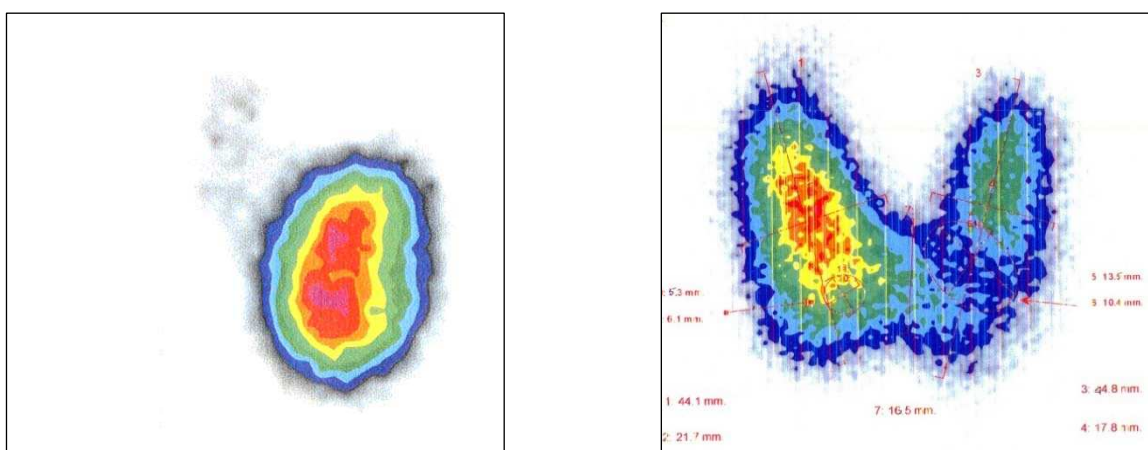


Рис.10 Токсическая аденома левой доли щитовидной железы

А. До проведения РЧА

Б. После РЧА

### 4.3.4. Осложнения после проведения РЧА АФУ

Осложнения, отмеченные при проведении РЧА представлены в табл. 18

Таблица 18. Осложнения при проведении РЧА

Осложнения	Количество пациентов
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%)

Транзиторный парез возвратного гортанного нерва отмечен у двух пациентов. Разрешение пареза произошло у одного пациента через сутки, у другого через неделю после проведения деструкции. Возникновение этого осложнения, по-видимому, связано с тем, что для деструкции были выбраны узлы относительно небольшого размера, расположенные близко к трахее, и проведение процедуры сопровождалось выраженным отеком тканей, что привело к временному сдавлению нерва.

Случай постоянного пареза связан, по-видимому, с прямым нагреванием и разрушением ткани нерва при слишком близком расположении к боковой поверхности трахеи очага деструкции.

Синдром Горнера развился при проведении абляции очень большого узла, значительная часть зоны деструкции лежала непосредственно рядом с симпатическим стволом. Он самостоятельно купировался через ½ года после проведения деструкции.

Ожог кожи вокруг введения электрода возникал в двух случаях, когда узел располагался слишком близко к поверхности кожи у пациентов со слабо выраженной подкожной клетчаткой. Кроме того, это осложнение развилось на начальном этапе внедрения методики. Ожоговый рубец менее 1см, малозаметен.

## **Глава 5. Обсуждение полученных результатов.**

### **Сравнительная оценка традиционных и малоинвазивных оперативных вмешательств.**

Причиной появления АФУ щитовидной железы, обуславливающих развитие узлового токсического зоба в настоящее время большинством исследователей признается возникновение мутаций гена рецептора ТТГ [Furher 1997, Russo D. 1996].

Заболевание довольно широко распространено в различных странах мира. Так, по данным А. В. Davis с соавт, 2010, наличие УТЗ является второй по частоте причиной гипертиреоза в странах Запада после болезни Гревса. Среди пожилых людей и в регионах эндемического йоддефицита УТЗ является наиболее частой причиной гипертиреозидизма. Abraham-Nordling M, 2008 считает узловой токсический зоб причиной гипертиреозидизма у 15-30% пациентов в США. В России автономно функционирующие узлы щитовидной железы составляют около 8-13% среди всей патологии, сопровождающейся синдромом тиреотоксикоза [Калинин А.П., 2004]. Полученные нами, в процессе обследования 2200 взрослых жителей Северо-запада России, результаты свидетельствуют о значительном распространении этого заболевания и в нашем регионе, характеризующемся умеренным йоддефицитом. АФУ с картиной клинического или субклинического тиреотоксикоза были выявлены у 1.1% обследованных лиц. В целом, для популяции цифра относительно небольшая, но при пересчете на численность населения Санкт-Петербурга – 4,7 млн. человек, - в нашем городе должно проживать не менее 50000 человек, страдающих токсическим узловым зобом. А это пациенты, требующие не только динамического наблюдения, но и по большей части, хирургического лечения. АФУ в нашем регионе являлись причиной возникновения тиреотоксикоза у 44% пациентов с синдромом тиреотоксикоза, занимая второе место после болезни Грейвса. Различие с данными А.П.Калинина обусловлено, по-видимому, тем, что обследованные

лиц в нашей работе лица были более старшего возраста. Мононодозный токсический зоб среди обследованных был выявлен у 39%, а полинодозный у 61% от общего количества лиц с АФУ.

Что же касается размеров АФУ, имеющих клиническое значение, то в нашем исследовании среди 255 оперированных больных с АФУ ни разу не встретился узел размером менее 2см, наличие которого сопровождалось бы развитием тиреотоксикоза, что соответствует данным литературы [Калинин А.П., 2004]. Можно предположить, что, несмотря на развитие функциональной автономии, количество клеток в таком узле недостаточно, чтобы продуцировать такое количество гормонов, которое могло бы вызвать возникновение тиреотоксикоза. Из этого следует практически важный вывод о том, что лиц с узлом менее 2см, при отсутствии у них клиники тиреотоксикоза, вряд ли следует направлять на исследование гормонов щитовидной железы и ТТГ. При узлах же размером больше 2см это исследование является обязательным т.к. позволяет подтвердить наличие тиреотоксикоза и определить его клинический или субклинический характер.

Полученные данные показывают, что клиническое течение узлового токсического зоба, особенно у лиц пожилого возраста, зачастую, носит стертый характер, когда ни жалобы больного, ни выявленные симптомы и признаки не дают врачу основания заподозрить данное заболевание. Это требует настороженности и более активного обследования пациента, особенно после выявления у него узла в щитовидной железе.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что ни форма, ни размеры, ни другие морфологические характеристики узла, выявляемые при сонографическом исследовании в режиме «серой шкалы» не могут быть надежными диагностическими признаками того, что данный узел является автономно функционирующим.

В то же время, проведенная работа подтвердила данные других авторов [Russo V., 1993, Fukanuri N., 2004] о высокой диагностической значимости

результатов доплеровских методов сонографии – ЭДК и ЦДК, при проведении дифференциальной диагностики между различными, по характеру функционирования типами узлов. Так скорость кровотока по верхней щитовидной артерии в доле железы с АФУ была достоверно выше, чем в доле с нормофункционирующим узлом - 33.5см/сек при АФУ против 19.3см/сек. Чувствительность и специфичность метода были при этом достаточно высоки (80% и 58% соответственно).

Тип васкуляризации ткани АФУ также значительно отличался от кровоснабжения ткани нормофункционирующего узла – аваскулярный тип который у больных с нетоксическим узлом выявлялся в 36.7% случаев, при АФУ отсутствовал. Отмечалось также значительное уменьшение количества пациентов с перинодулярным типом васкуляризации с 46,7 % до 11 %. Чувствительность данного диагностического признака– 85 %; специфичность – 53,8 %.

Такая достаточно высокая диагностическая значимость в сочетании с относительной простотой, доступностью и дешевизной сонографического обследования позволяет рекомендовать указанные доплеровские методы в схему первичного обследования пациентов с узлами щитовидной железы

Весьма важным вопросом является определение места тонкоигольной аспирационной биопсии в алгоритме обследования больных с автономно функционирующими узлами. Как известно, этот метод рассматривается как «золотой стандарт» диагностики для выявления злокачественного характера узлов и рекомендуется к выполнению всем пациентам, имеющим узел щитовидной железы размером более 1см. Однако, при выполнении данного исследования, нами, одной стороны, не было выявлено ни одного пациента имеющего АФУ злокачественной природы, с другой, 27% больных с мононодозным и 12.5% с полинодозным зобом имели после ТАБ цитологическое заключение о наличии фолликулярной опухоли, что ограничивало выбор метода лечения в дальнейшем.



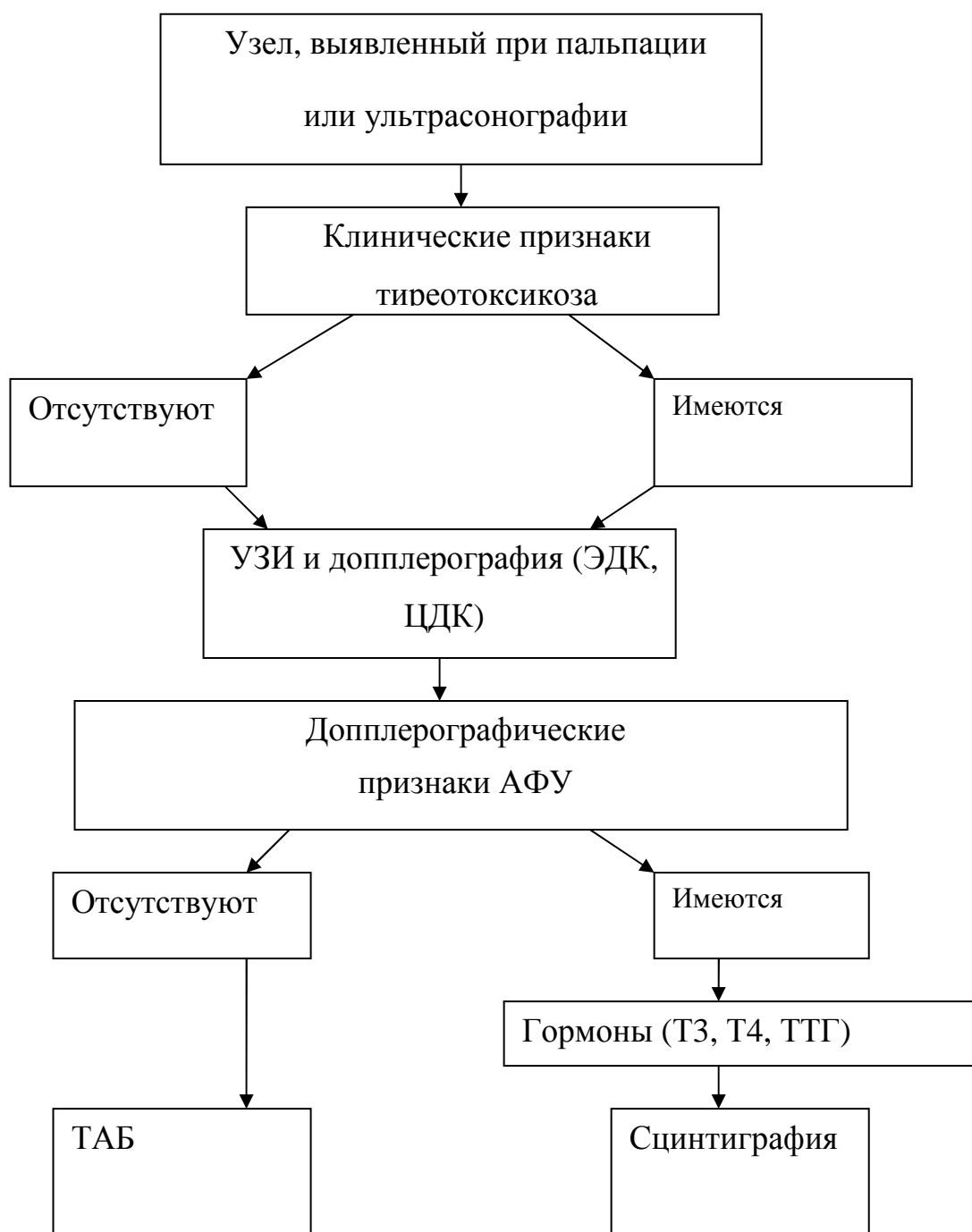
Это соответствует литературным данным [Mann K., 1998] о том, что «горячие» узлы казуистически редко бывают злокачественными.

Последние рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации не советуют производить ТАБ больным с гиперфункционирующими узлами, а рекомендуют сразу рассматривать их как доброкачественные. По-видимому, следует прислушаться к этой рекомендации, поскольку это позволит уменьшить количество больных, требующих выполнения ТАБ, ускорить и удешевить обследование пациента и, кроме того, даст возможность выполнять малоинвазивные вмешательства всем больным с АФУ.

Сцинтиграфия ЩЖ, безусловно, остается важнейшим методом обследования этой группы больных, позволяющим в сочетании с гормональными исследованиями не только установить наличие узлового токсического зоба, но и определить его характер – моно-, или полинодозный. После выполнения малоинвазивного вмешательства сцинтиграфия становится информативным методом контроля его эффективности.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать следующий алгоритм обследования больного с АФУ щитовидной железы.

Схема 1. Алгоритм обследования больного с АФУ щитовидной железы



Предлагаемый алгоритм отличается от существующего двумя особенностями: во-первых, в схему первичного обследования пациента с узлом ЩЖ вводится доплерография, позволяющая выделить группу больных с усиленным кровотоком в доле с узлом и перинодулярным типом васкуляризации паренхимы узла, для которых дальнейшее обследование на

уровень продукции гормонов и скintiграфия является обязательным. Во-вторых, из схемы обследования больных с АФУ исключена ТАБ, ввиду казуистической редкости злокачественного характера АФУ.

Сравнительная оценка традиционных и малоинвазивных вмешательств у больных с АФУ щитовидной железы была проведена в двух группах пациентов, в первой из которых (157 пациентов) были выполнены традиционные оперативные вмешательства, во второй (90 пациентов) – малоинвазивные: химическая деструкция этанолом и термическая радиочастотная абляция. Средний возраст больных в первой группе был 54.7 лет, во второй – 54.9 лет. Пациенты второй группы отличались несколько более тяжелым течением заболевания, количество больных с манифестным тиреотоксикозом в ней было 76%, по сравнению с 56% в первой группе. Учитывая это, сравнение полученных результатов при традиционных и малоинвазивных вмешательствах является вполне корректным.

Об эффективности примененных методов лечения. Поскольку основной целью оперативного вмешательства при АФУ является стойкое устранение тиреотоксикоза, то этот показатель и следует оценивать прежде всего. Полученные результаты представлены в таблице 19. Срок наблюдения за пациентами более двух лет.

Таблица 19. Сравнительная эффективность традиционного и малоинвазивных методов лечения АФУ

Метод	Традиционное оперативное вмешательство	Этаноловая склеротерапия	Радиочастотная абляция
Рецидив тиреотоксикоза	0	47%	16%

Как и следовало ожидать, в отношении эффективности устранения тиреотоксикоза, абсолютно лучшие результаты достигнуты у пациентов после выполнения им традиционного оперативного вмешательства, поскольку минимальным объемом операции являлось удаление доли, содержащей АФУ.

Наименее эффективной оказалась химическая деструкция АФУ этанолом. Через 2 года в эутиреозе находились 53% пациентов. Об аналогичных результатах сообщают и другие исследователи [Janowitz P., 2001]. У 9% пациентов тиреотоксикоз был манифестным и 38% субклиническим.

Термический метод деструкции – радиочастотная абляция позволила достигнуть стойкого устранения тиреотоксикоза у 84% больных. Возникший рецидив тиреотоксикоза был манифестным у 12% пациентов и субклиническим у 4%. Полученные результаты обусловлены следующими факторами.

При этаноловой склеротерапии вводимый в ткань узла склерозант распространяется по пути наименьшего сопротивления, оставляя интактными значительные участки активно функционирующей ткани, масса которых в последующем увеличивается, приводя к рецидиву тиреотоксикоза. Даже в результате нескольких курсов склеротерапии не всегда удается в достаточной мере произвести их разрушение.

Радиочастотная абляция является более эффективным методом деструкции. Полученные нами результаты коррелируют с данными других авторов [Spiezia S., 2009, Baek J.H., 2009, Fuller C.W., 2014]. При достижении соответствующей температуры разрушается вся ткань узла, находящаяся между электродами. Однако, не всегда удается правильно определить границы узла и положение электродов. Кроме того, применение РЧА в непосредственной близости от возвратного нерва может привести к его повреждению. Определенной осторожностью при использовании этого

метода и объясняются, по нашему мнению, те случаи рецидива тиреотоксикоза, которые имели место в данном исследовании.

Кроме эффективности, немаловажное, а, иногда, основное, значение имеет степень опасности применяемого метода и вероятность возникновения осложнений при его применении. Осложнения, отмеченные при различных видах вмешательства в ходе выполнения данной работы представлены в таблице 20.

Таблица 20. Осложнения, отмеченные при использовании различных методов лечения АФУ

Метод Осложнение	Традиционная операция	Этаноловая склеротерапия	Радиочастотная абляция
П/опер. Кровотечение, потребовавшее повторного вмешательства	3(0.8%)	0	0
Нагноение	7(2.0%)	0	0
Транзиторная гипокальциемия	22(6.1%)	0	0
Постоянный гипопаратиреоз	8(2.2%)	0	0
Транзиторный парез n.recurrens	25(7%)	0	2(4%)
Постоянный парез n.recurrens	7(2.0%)	0	1(2%)
П/опер	0	38(84%)	0

гипертермия			
Местное кровоизлияние	0	3(1.9%)	0
Синдром Горнера	0	0	1(2%)
Местный ожог кожи	0	0	2(4%)

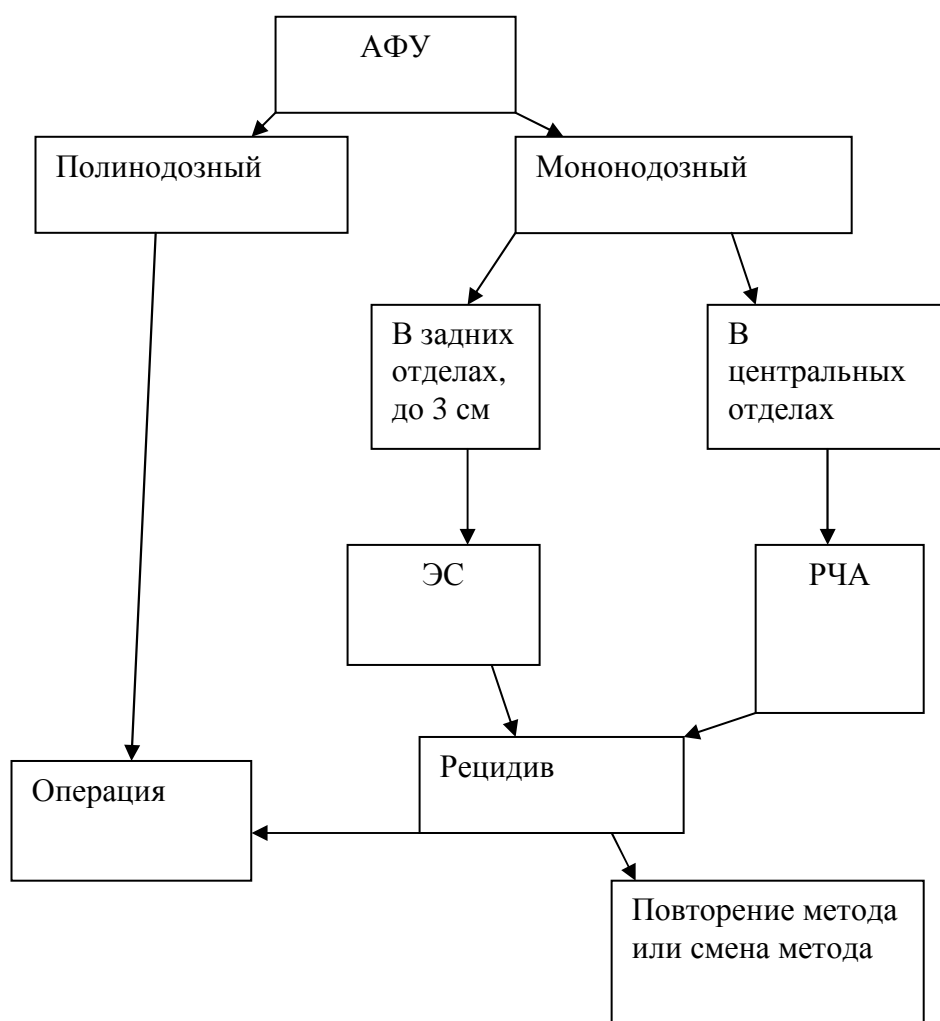
Проводя анализ послеоперационных осложнений, следует отметить, что наиболее эффективный метод лечения АФУ (100% стойких положительных результатов) – традиционное оперативное вмешательство оказывается наиболее опасным, хотя количество осложнений у оперированных нами больных и не превышает показатели специализированных американских хирургических клиник (Стиллман). У этой группы больных отмечены как осложнения общего характера - послеоперационное кровотечение и нагноение операционной раны, так и специфические для хирургических вмешательств на щитовидной железе – транзиторный и постоянный гипопаратиреоз и повреждение нижнего гортанного нерва. Следует учесть также необходимость обязательного проведения у этой категории больных общего обезболивания, что у пожилых пациентов, отягощенных сопутствующими заболеваниями, представляет дополнительную опасность. Наименее эффективный метод ( 53% стойких положительных результатов) – химическая деструкция АФУ с помощью этанола, оказался практически безопасным. За исключением таких осложнений как гипертермия после проведения этаноловой склеротерапии и местное кровоизлияние в мягкие ткани в месте инъекции других осложнений при проведении работы не было отмечено. Хотя, безусловно, продолжительность этого метода, связанная с необходимостью выполнения у ряда больных нескольких инъекций также в определенной степени снижает его ценность.

Промежуточный по эффективности (84% стойких положительных результатов) - термическая деструкция АФУ с помощью радиочастотной абляции, оказался более опасным, нежели этаноловая склеротерапия, хотя и значительно менее опасным, чем традиционное оперативное вмешательств. При использовании РЧА отмечены повреждение нижнего гортанного нерва и симпатического ствола и местный ожог кожи. Однако, эти осложнения были отмечены на этапе освоения метода и, если правильно подходить к отбору больных, не применяя его при узлах, расположенных у трахеи и в задних отделах доли, и строго соблюдать методику выполнения процедуры, то указанных осложнений, по-видимому, можно избежать.

Еще два существенных обстоятельства: косметический результат метода и стоимость лечения больного при его применении. Каким бы хорошим ни был послеоперационный рубец на передней поверхности шеи, у пациентов, особенно молодых женщин, он всегда вызывает определенное психологическое неудобство, поэтому деструкция узла имеет безусловное преимущество в этом отношении.

Учитывая все изложенное выше наиболее целесообразным представляется следующий алгоритм лечения больного с АФУ (Схема 2).

Схема 2. Алгоритм лечения больного с АФУ



При выявлении у пациента АФУ, являющегося причиной тиреотоксикоза, на основе сцинтиграммы определяют характер формирования функциональной автономии.

Если имеется несколько автономно функционирующих узлов, то малоинвазивные вмешательства малоперспективны, поскольку после разрушения одного узла активизируются остальные. В этом случае методом выбора является традиционное оперативное вмешательство.

Если узел одиночный, то следует оценить его расположение. Если узел расположен в задних или заднебоковых отделах доли в непосредственной



близости от проекции гортанных нервов или крупных сосудов, то следует использовать менее опасный метод химической деструкции этанолом.

Если же узел находится в центральных отделах доли, на достаточном удалении от структур, повреждение которых может вызвать опасные осложнения, то следует предпочесть более эффективный метод термической деструкции с помощью РЧА.

При возникновении рецидива после выполнения малоинвазивных вмешательств, то, в зависимости от ситуации, возможны следующие варианты дальнейшей лечебной тактики. Повторное малоинвазивное вмешательство, после сцинтиграфии и определения сохранившейся функционирующей части узла или же традиционное оперативное вмешательство. Как показывает наш опыт, спаечный процесс в зоне деструкции практически отсутствует.

## **Заключение**

Получившие в последние годы широкое распространение визуализирующие методы и прецизионные способы деструкции образований различного характера внутри органов с минимальным повреждением окружающей их паренхимы безусловно являются новым важным направлением развития хирургии. При заболеваниях щитовидной железы прецизионные малоинвазивные вмешательства нашли применение, в частности, при деструкции автономно функционирующих узлов. Результаты данной работы свидетельствуют о возможности эффективного использования как термической, так и химической деструкции АФУ для лечения этой категории пациентов. Сравнение их с традиционным методом оперативного лечения свидетельствует о значительно меньшем количестве осложнений, лучшем косметическом результате и экономических преимуществах при их использовании, хотя и показывает, что полностью заменить существующие методы оперативного лечения они не могут. Поэтому, при внедрении их в клиническую практику, необходимо соблюдать принцип индивидуального

подхода при выборе метода вмешательства у каждого пациента с АФУ, основанного на оценке как его общего состояния, так и локального характера патологических изменений.

## **Выводы**

1. Автономно функционирующие узлы щитовидной железы имеют значительное распространение в нашем регионе и диагностированы при скрининговом 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 локализации 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 меньше времени РЧА узла.

## Список используемой литературы

1. Александров Ю.К., Агамов А.Г., Луппов В.И. Многоузловой зоб и рак щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. - Смоленск, 2002. - С. 7.
2. Александров Ю.К., Могутов М.С., Крюкова Н.А., Сихарулидзе Э.Н. Малоинвазивные хирургические вмешательства при «холодных» узлах щитовидной железы. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. девятого (11) Рос. симп. по хир. эндокр.– Челябинск, 2000. – С. 22-23.
3. Александров Ю.К., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Сенча А.Н. Малоинвазивная хирургия щитовидной железы. – М., 2005. – 287 с.
4. Андреева М.Б., Евменова Т.Д., Хорошко Е.П., Шайдулина О.Г. Собственный опыт склерозирующей терапии кист щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы VIII (X) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Казань, 9-11 сентября 1999. – С. 17-18.
5. Барсуков А.Н., Коноплев О.А. Склерозирующая терапия доброкачественных узлов и кист щитовидной железы // Редкие и труднодиагностируемые заболевания в практике хирурга: Сб. тр., посвящ. 75-летию каф. общей хирургии МГМИ и 170-летию 3-й клинич. Больницы г. Минска им. Е.В. Клумова. – Минск, 1998. – С. 167-168.
6. Барсуков А.Н., Коноплев О.А., Толпыго В.А., Чеботарев Н.В. Склерозирующая терапия доброкачественных новообразований щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. девятого (11) Рос. симп. по хир. эндокр.– Челябинск, 2000. – С. 46-47.
7. Белобородов В.А. Функциональная ультразвуковая доплерография в диагностике узловатых образований щитовидной железы: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Иркутск, 1996. – 23 с.

8. Бубнов А.Н. Тактика обследования и выбор метода лечения при узловом зобе // Материалы III Всероссийского тиреологического конгресса «Диагностика и лечение узлового зоба». - М., 2004. - С. 27.
9. Бубнов А.Н. Кузьмичев А.С., Гринева Е.Н. и др. Заболевания щитовидной железы. - Санкт-Петербург, 2002. - 107с.
10. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. – М.: Медицина, 1993. – 223 с.
11. Воронецкий И.Б., Демидов В.П., Ольшанский О.В. Хирургические аспекты адекватного лечения рака щитовидной железы // 111 Всероссийский съезд онкологов: Тез. докл. – Ростов-на-Дону, 1986. – С. 345-348.
12. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России (лекция) // Пробл. эндокринологии. – 1996. – №1. – С.30-33.
13. Загребина Н.И., Костарева Е.Ю., Курникова И.А., Хлопина М.М. Сравнительная оценка возможностей различных методов пункционной биопсии в диагностике узлового зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. девятого (11) Рос. симп. по хир. эндокр. – Челябинск, 2000. – С. 164-165.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. и соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба // Пробл. Эндокринологии. 2005. Т. 51. N. 5. С. 40–42.
15. Дедов И.И., Трошина Е.А., Юшков П.В., Александрова Г.В. Диагностика и лечение узлового зоба: методические рекомендации. - Петрозаводск, Интел.Тек, - 2003.
16. Под ред. Калинина А.П., Майстренко Н.А., Ветшева П.С. Хирургическая эндокринология, руководство. – Издательский дом «Питер», 2004.
17. Климченков А.П., Кузьмичев А.С. Опыт этаноловой деструкции

тиреоидных узлов // Матер. IV Всерос. конгресса эндокринологов. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 315.

18. Павлов А.В., Александров Ю.К., Доброджгенидзе Т.Р., Миро Т.Л. Морфометрический анализ щитовидной железы при различных объемах ее резекции // Пробл. эндокринологии. – 1997. – Т.43, №1. – С.34-36.

19. Пампутис Н.П., Александров Ю.К., Прибытков Ю.Н. К оперативной тактике при узловом эутиреоидном зобе // Тез. докл. респ. конф. «Актуальные проблемы хирургической эндокринологии». – Москва, 1990. – С.70-71.

20. Плешков В.Г., Тимофеев Ю.И., Барсуков А.Н., Конолев О.А. и соавт. Послеоперационный гипотиреоз // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Матер. шестого (8) Рос. симп. по хир. эндокр. – Саранск, 1997. – С. 223.

21. Ровойой А.А., Сахно В.Д., Федоров А.В. и соавт. Использование цветной доплерографии в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. VI (VIII) Рос. симпозиума по хир. эндокр. – Саранск, 1997. – С. 237-239.

22. Романчишен А.Ф. Клинико-патогенетические варианты новообразований щитовидной железы. – Наука, С.-Петербург, 1992. – 258 с.

23. Романчишен А.Ф., Романчишена Е.С. Хирургическая тактика лечения заболеваний щитовидной железы с онкологических позиций // Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т. 38, №6. – С. 27-29.

24. Селиверстов О.В., Привалов В.А., Демидов А.К., Яйцев С.В. Новые технологии в лечении заболеваний щитовидной железы // Новые технологии в медицине: Тр. междунар. науч.-практич. конф. – Трехгорный, 1998. – С. 102-104.

25. Сошникова Н.В. Распространенность тиреоидной патологии у железнодороджников Западной Сибири. Узловой зоб и ассоциируемые факторы риска. – автореф. дисс. к.м.н., 2008.



26. Т.В.Тавровская, Т.Б.Моргунова, А.В.Тимофеев, Л.Н.Берестенникова. Фибрилляция предсердий и тиреотоксикоз. Вестник аритмологии, № 56, 2009, с. 59-80.
27. Трунин Е.М., Лукина П.В. Критерии оценки адекватности асимметричного минидоступа в хирургии узлового зоба. // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии» стр. -103-106.- СПб. - 2008.
28. Abraham-Nordling M, Törring O, Lantz M, et al. Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003-2005. // Eur J Endocrinol. – Jun 2008;158(6):823-7.
29. Angelini F., Nacamulli D., De Vido D., Peruzi F., Semisa M. Treatment of hot thyroid nodule with percutaneous ethanol injection: indication, complications, and prognostic factors // Radiol. Med. (Torino). – 1996. – Vol.91. – №6. – P. 774-780.
30. Andjelković Z., Kuzmić-Janković S., Pucar D., Tavcar I, Dragović T. Possibilities of nontoxic autonomous thyroid nodules treatment by percutaneous ethanol injection // Vojnosanit Pregl. 2011 Sep;68(9):767-73.
31. Azevedo MF, Casulari LA. Hyperfunctioning thyroid cancer: a five-year follow-up // Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010 Feb;54(1):78-80.
32. Bartos M., Kuzdak K., Kukulsky K., Narebsky J., Pomorsky L. Treatment of solitary toxic thyroid nodules with the use of percutaneous ethanol injections // Wiad. Lek. – 2000. – Vol.53. – №1-2. – P. 22-29.
33. Baek JH, Moon WJ, Kim YS, Lee JH, Lee D. Radiofrequency ablation for the treatment of autonomously functioning thyroid nodules. // World J Surg. 2009 Sep;33(9):1971-7.
34. Baek JH1, Lee JH, Sung JY, Bae JI, Kim KT, Sim J, Baek SM, Kim YS, Shin JH, Park JS, Kim DW, Kim JH, Kim EK, Jung SL, Na DG. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study // Radiology. 2012 Jan;262(1):335-42.

35. Belfiore A., La Rossa G.L., La Porta G.A. et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity // *Am. J. Med.* – 1992. – Vol. 93 – №5. – P. 363-369.
36. Bennedbask F.N., Nielsen L.K., Hegedus L. Effect of percutaneous ethanol injection therapy versus suppressive doses of L-thyroxine on benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial // *Journal Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol.83. – №3. – P.830-835.
37. Bennedbask F.N., Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in benign solitary solid cold thyroid nodules: a randomized trial comparing one injection with three injections // *Thyroid.* – 1999. – Vol.9. – №3. – P.225-233.
38. De Bernardi, Floridi C, Muollo A, Giacchero R, Dionigi GL, Reginelli A, Gatta G, Cantisani V, Grassi R, Brunese L, Carrafiello G. Vascular and interventional radiology radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: literature review. // *Radiol Med.* 2014 Jun 14.
39. Blank W, Müller T, Braun B. Thyroid nodules - how to proceed? // *Praxis (Bern 1994).* 2012 Sep 5;101(18):1167-73.
40. Caraccio N., Goletti O., Lippolis P.V., Casolaro A., Monzani F. Ten years' experience with percutaneous ethanol injection for the treatment of benign thyroid nodules // *International and intra-operative ultrasonography, update: American college of surgeons – Italian national chapter (conference).* – Pisa, 2002. – P.30-33.
41. Cerbone G., Spiezia S., Colao A., Marzullo P., Assanti A.P., Lucci R., Zarrilli S., Sicilliani M., Lombardi G. Percutaneous ethanol injection under Power Doppler ultrasound assistance in the treatment of autonomously functioning thyroid nodules // *J. Endocrinol. Invest.* – 1999. – Vol. 22. – №10. – P.752-758.
42. Chang H.S., Yoon J.H., Chung W.Y., Park C.S. Sclerotherapy with OK-432 for recurrent cystic thyroid nodule // *Yonsei Med. J.* – 1998. – Vol.39. – №4. – P.367-371.

43. Davis A. B. , Ph. R Orlander, A. Kermani, Goiter, Toxic Nodular. Apr 26, 2010.
44. Delange F. Iodine deficiency. In: Draverman L.E., Utiger R.D., Werner & Ingbars the thyroid. // Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia – 2000. – P.295-316.
45. Di Lelio A., Rivolta M., Cfsati M., Capra M. Treatment of autonomous thyroid nodules: value of percutaneous ethanol injection // Am. J. of Roentgenology. – 1995. – Vol.164. – №1. – P.207-213.
46. Giuffrida D., Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules // Am. J. Med. – 1995. – Vol.99. – №6. – P.642-650.
47. Goletti O., Monzani F., Lenziardi M., Lippolis P.V., De Negri F., Caraccio N. et al. Cold thyroid nodules: a new application of percutaneous ethanol injection treatment // J. of Clin. Ultrasound. – 1994. – Vol.22. – P.175-178.
48. Elliot G.L. Thyroid disease in the elderly // Med. Clin. N. Amer. – 1991. – Vol.75. – №1. – P.151-167.
49. Carlo Ferrari, Eugenio Reschini, Alessandra Paracchi, Treatment of the autonomous thyroid nodule: a review. // European Journal of endocrinology, 1996, 135: 383-390.
50. Fukanuri N., Nagahama M., Sugino K., et al. Clinical evaluation of Color Doppler imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular lesions // World J. Surg. 2004. 28. P. 1261 – 1265.
51. Führer D, Holzapfel HP, Wonerow P, Scherbaum WA, Paschke R. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules. // J Clin Endocrinol Metab. 1997 Nov;82(11):3885-91.
52. Gharib H., Mazzaferri E.L. Thyroxine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol.128. – №5. – P.386-394.
53. Deandrea M, Limone P, Basso E, Mormile A, Ragazzoni F, Gamarra E, Spiezia S, Faggiano A, Colao A, Molinari F, Garberoglio R. US-guided

percutaneous radiofrequency thermal ablation for the treatment of solid benign hyperfunctioning or compressive thyroid nodules. // *Ultrasound Med Biol.* 2008 May;34(5):784-91. Epub 2008 Jan 22.

54. Degirmenci B., A. Haktanir, R. Albayrak, M. Acar, D.A. Sahin, O. Sahin, A. Yucel, G. Caliskan, Sonographically guided fine-needle biopsy of thyroid nodules: the effects of nodule characteristics, sampling technique, and needle size on the adequacy of cytological material. // *Clinical Radiology* (2007) 62, 798-803.

55. Di Lelio A., Rivolta M., Cfsati M., Capra M. Treatment of autonomous thyroid nodules: value of percutaneous ethanol injection // *Am. J. of Roentgenology.* – 1995. – Vol.164. – №1. – P.207-213.

56. Fuller CW1, Nguyen SA, Lohia S, Gillespie MB. Radiofrequency ablation for treatment of benign thyroid nodules: systematic review // *Laryngoscope.* 2014 Jan;124(1):346-53.

57. Graf D, Helmich-Kapp B, Graf S, Veit F, Lehmann N, Mann K. Functional activity of autonomous adenoma in Germany // *Dtsch Med Wochenschr.* 2012 Oct;137(41):2089-92.

58. Ha EJ, Baek JH, Lee JH. The efficacy and complications of radiofrequency ablation of thyroid nodules. // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Oct;18(5):310-4.

59. Hegedus L., Hansen J.M., Karstrup S., Torp-Pedersen S., Juul N. Tetracycline for sclerosis of thyroid cysts. A randomized study // *Arch. of Int. Med.* – 1988. – Vol.148. – №5. – P.116-118.

60. Huh JY1, Baek JH, Choi H, Kim JK, Lee JH. Symptomatic benign thyroid nodules: efficacy of additional radiofrequency ablation treatment session--prospective randomized study // *Radiology.* 2012 Jun;263(3):909-16.

61. Hurley D.L., Gharib H. Evaluation and management of multinodular goiter. // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* – 1996. – Vol.29. – №4. – P.527-540.

62. Iagaru A. and McDougall I.R., Treatment of Thyrotoxicosis. // J Nucl Med 2007; 48:379–389.
63. Iglesias P, Muñoz A, Prado F, Guerrero MT, Macías MC, Ridruejo E, Tajada P, Díez JJ. Alterations in thyroid function tests in aged hospitalized patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. // Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jun;70(6):961-7. Epub 2008 Sep 12.
64. Jang SW, Baek JH, Kim JK, Sung JY, Choi H, Lim HK, Park JW, Lee HY, Park S, Lee JH. How to manage the patients with unsatisfactory results after ethanol ablation for thyroid nodules: Role of radiofrequency ablation. // Eur J Radiol. 2011 Mar 7.
65. Janowitz P., Ackmann S. Long-term results of ultrasound-guided ethanol injections in patients with autonomous thyroid nodules and hyperthyroidism // Med. Klin. – 2001. – Vol.96. – №8. – P.451-456.
66. Jeong WK, Baek JH, Rhim H, Kim YS, Kwak MS, Jeong HJ, Lee D. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: safety and imaging follow-up in 236 patients. // Eur Radiol. 2008 Jun;18(6):1244-50. Epub 2008 Feb 20.
67. Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, Honda T, Kawachi Y, Izumi Y. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. // Thyroid. 2009 Sep;19(9):937-44.
68. Kaup R.S., Edmund H.D. Thyroid disease and associated illness in the elderly // Clinics in Geriatric Medicine. – 1995. – Vol.11. – №2. – P.311-325.
69. Kobayashi K., Kuma K., Matsuzuka F., Hirai K., Fukata S., Sugavara M. Thyrotoxicosis after needle aspiration of thyroid cyst // J. Clin. End. Metab. – 1992. – Vol.75. – P.21-24.
70. Knut Krohn, Dagmar Fuhrer, Yvonne Bayer, Markus Eszlinger, Volker Brauer, Susanne Neumann, Ralf Paschke. Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. // Endocrine Reviews, June 2005, 26(4):504–524.
71. Lagalla R., Iovane A., Caruso G., Midiri M., Oliveri D., Brancato G., et

al. Ultrasound-guided percutaneous injection of ethanol in Plummer's adenoma. Our experience with 8 patients // *Radiol. Med. (Torino)*. – 1991. – Vol. 82. – P.70-72.

72. Lado-Abeal J, Palos-Paz F, Perez-Guerra O, et al. Prevalence of mutations in TSHR, GNAS, PRKAR1A and RAS genes in a large series of toxic thyroid adenomas from Galicia, an iodine deficient area in NW Spain. // *Eur J Endocrinol*. Aug 11, 2008.

73. Larijani B., Mohammad Pajouhi, Hossein Ghanaati, Mohammad- Hassan Bastanhigh, Fereshteh Abbasvandi, Kazem Firooznia, Mahmood Shirzad, Mohammad-Reza Amini, Maryam Sarai, Nasreen Abbasvandi and Reza Baradar-Jalili. Treatment of hyperfunctioning thyroid nodules by percutaneous ethanol injections // *BMC Endocrine Disorders* 2002, 2.

74. Lee JH, Kim YS, Lee D, Choi H, Yoo H, Baek JH. Radiofrequency ablation (RFA) of benign thyroid nodules in patients with incompletely resolved clinical problems after ethanol ablation (EA). // *World J Surg*. 2010 Jul; 34(7):1488-93.

75. Lippi F., Ferrari C., Manetti L., Rago T., Santini F., Monzani F., Bellitti P., Papini E., Busnardo B., Angelini F., Pinchera A. and the multicenter study group. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: Results of an Italian multicenter study // *J. Clin. Endocrin. and Metab.* – 1996. – Vol.81. – №9. – P.3261-3264.

76. Livraghi T., Paracchi A., Ferrari C., Reschini E., Macchi R.M., Bonifaciano A. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: 4-year experience // *Radiology*. – 1994. – Vol.190. – N2. – P.529-533.

77. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P et al. Video-assisted thyroidectomy: report on the experience of a single center in more than four hundred cases. // *World J Surg* 2006, 30(5):794–800.

78. Maeda S, Uga T, Hayashida N et al. Video-assisted subtotal or near-total thyroidectomy for Graves' disease. // *Br J Surg* 2006, 93(1):61–66.
79. Mann K. Evaluation of risk in autonomously functioning thyroid nodules. // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106 Suppl 4:S23-6.
80. Matovinovic J. Endemic goiter and cretinism at the dawn of the third millennium // *Annu. Rev. Nutr.* – 1983. – Vol.3. – P.341-412.
81. Martino E., Murtas M.L., Loviselli A., Piga M., Petrini L., Miccoli P. et al. Percutaneous intranodular ethanol injection for treatment autonomously functioning thyroid nodules // *Surgery.* – 1992. – Vol.112. – P.1161-1165.
82. Miccoli P, Materazzi G, Baggiani A, Miccoli M. Mini-invasive video-assisted surgery of the thyroid and parathyroid glands: A 2011 update. // *J Endocrinol Invest*. 2011 Jun;34(6):473-80. Epub 2011 Mar 22.
83. Mincheva L., Simeonov S., Troev D., Mitkov M., Pavlova M., Iliev D., Botushanov N. Percutaneous ethanol sclerotherapy of autonomous thyroid nodules: preliminary results // *Folia Med. (Plovdiv)*. – 1997. – Vol.39. – №4. – P.49-54.
84. Mazzaferri E.I. Management of a solitary thyroid nodule // *The new England J. of Med.* – 1993. – Vol.328. – №8. – P.553-560.
85. Monzani F., Caraccio N., Basolo F., Lacconi P., LiVolsi V., Miccoli P. Surgical and pathological changes after percutaneous ethanol injection therapy of thyroid nodules // *Thyroid.* – 2000. – Vol.10. – №12. – P.1087-1092.
86. Na D.G., Lee J.H., Jung S.L., et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations // *Korean J Radiol.* – 2012. – Mar-Apr;13(2). – P. 117-25.
87. Nacada K., Katoh C., Kanegae K., Tsukamoto E et al. Percutaneous ethanol therapy for autonomously functioning thyroid nodule // *Ann. Nucl. Med.* – 1996. – Vol.10. – №2. – P.171-176.
88. Pacella C.M., Bizzarri G., Spiezia S., Bianchini AA., Guglielmi R., Crescenzi A., Pacella S., Toscano V., Papini E. Thyroid tissue: US-guided

percutaneous laser thermal ablation // Radiology, 2004, Vol. 232, nmb. 1, 272-280.

89. Parma J., Duprez L., Van Sande J., Hermans J., Rockmans P., Van Vliet G., Costangliola S., Rodien P., Dumont J.E., Vassart G. Diversity and Prevalence of Somatic Mutations in the Thyrotropin Receptor and Gsa Genes as a Cause of Toxic Thyroid Adenomas. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 82, No. 8., 2009, p. 2695-2701.

90. Parma J, Van Sande J, Swillens S, Tonacchera M, Dumont JE, Vassart G. Somatic mutations causing constitutive activity of the TSH receptor are the major cause of hyperfunctional thyroid adenomas: identification of additional mutations activating both the cAMP and inositolphosphate-Ca11 cascades. // Mol Endocrinol. 1995. 9:725–733.

91. Papini E., Panunzi C., Pacella C.M., Bizzarri G., Fabbri R., Petrucci L., Pisicchio G., Nardi F. Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules? // J. of Clin. Endocrin. – 1993. – Vol.76. №2. – P.411-416.

92. Paracchi A., Ferrari C., Livraghi T., Reschini E., Macchi R.M., Bergonzi M., Raineri P. Percutaneous intranodular ethanol injection: a new treatment for autonomous thyroid adenoma // J. Endocrinol. Invest. – 1992. – Vol.15. – №5. – P.353-362.

93. Pelizzo M.R., Bernante P., Toniato A., Fassina A. Frequency of thyroid carcinoma in a recent series of 539 consecutive thyroidectomies for multinodular goiter // Tumori. – 1997. – Vol.83. – №3. – P.653-655.

94. Luca Persani, Andrea Lania, Luisella Alberti, Roberto Romoli, Giovanna Mantovani, Sebastiano Filetti, Anna Spada and Marco Conti. Induction of Specific Phosphodiesterase Isoforms by Constitutive Activation of the cAMP Pathway in Autonomous Thyroid Adenomas. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 85, No. 8, 2000, 2872-2878

95. H. S. Plummer. The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. // American Journal of the Medical Sciences, Thorofare,



N.J., 1913, 146: 790-795. Transactions of the Association of American Physicians, Philadelphia, 1928, 43: 159.

96. Porenta M., Fettich JJ. Treatment of thyroid cysts by sclerosation // Radiobiology and Radiotherapy. – 1985. – Vol.26. – P.249-252.

97. Rajatanavian R., Chailurkit L., Chiemchanya S. The efficacy of percutaneous instillation for sclerosis of recurrent thyroid cysts: a multivariate analysis // J. Endocrinol. Invest. – 1994. – Vol.17. – №2. – P.123-125.

98. Ramsey I., Marsden P., Richardson P.J., McKerron C.J., Thyroid 'hot' nodules. // Postgraduate Medical Journal, October 1972, 48, 577-583.

99. Rolla A.R. Thyroid nodules in the elderly // Clin. In. Geriatric Med. – 1995. – V.11. – №2. – P.259-269.

100. Ronga G, Filesi M, D'Apollo R, Toteda M, Di Nicola AD, Colandrea M, Travascio L, Vestri AR, Montesano T. Autonomous functioning thyroid nodules and <sup>131</sup>I in diagnosis and therapy after 50 years of experience: what is still open to debate? // Clin Nucl Med. 2013 May;38(5):349-53.

101. Ruggeri RM, Campennì A, Giovinazzo S, Saraceno G, Vicchio TM, Carlotta D, Cucinotta MP, Micali C, Trimarchi F, Tuccari G, Baldari S, Benvenga S. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma presenting as toxic nodule in an adolescent: coexistent polymorphism of the TSHR and Gsα genes // Thyroid. 2013 Feb;23(2):239-42.

102. Russo V., Kayal R., Fumarola A., Bonifacino A. Role of color Doppler in the evaluation of the hyperfunctioning thyroid nodule treated with ethanol injection // Minerva Endocrinol. –1993. – Vol.18. – №4. – P.181-185.

103. Russo D, Arturi F, Suarez HG, Schlumberger M, Du Villard JA, Crocetti U, Filetti S. Thyrotropin receptor gene alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. // J Clin Endocrinol Metab. 1996 Apr;81(4):1548-51.

104. Ryan W.G., Schwartz T.B., Harris J. Sclerosis of thyroid cysts with tetracycline // N. Engl. J. Med. – 1982. – Vol.308. – P.157.

105. Sandrock D., Steinroder M., Emrich D. Fibrin agglutination of thyroid gland cysts after fine needle puncture // *Dtschmed Wochenschr.* – 1993. – Vol.118. – №1-2. – P.1-5.
106. Samuels-Lev Y, O'Connor DJ, Bergamaschi D, Trigiante G, Hsieh JK, Zhong S, Campargue I, Naumovski L, Crook T, Lu X. ASPP proteins specifically stimulate the apoptotic function of p53. // *Mol Cell.* 2001 Oct;8(4):781-94.
107. Shimizu K, Tanaka S. Asian perspective on endoscopic thyroidectomy - a review of 193 cases. // *Asian J Surg* 2003. 26:92–100.
108. Shumm-Draeger P.M. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection in treatment of autonomous thyroid nodules - a review // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1998. – Vol.106. – №4. – P.59-62.
109. Solbiati L., Glangrande A., De Pra L., Bellotti E., Cantu P., Ravetto C. Percutaneous ethanol injection of parathyroid tumors under US guidance: treatment for secondary hyperparathyroidism // *Radiology.* – 1985. – Vol.155. – P.607-610.
110. Spiezia S, Garberoglio R, Di Somma C, Deandrea M, Basso E, Limone PP, Milone F, Ramundo V, Macchia PE, Biondi B, Lombardi G, Colao A, Faggiano A. Efficacy and safety of radiofrequency thermal ablation in the treatment of thyroid nodules with pressure symptoms in elderly patients. // *J Am Geriatr Soc.* 2007 Sep;55(9):1478-9.
111. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, Ramundo V, Caiazzo C, Assanti AP, Deandrea M, Limone PP, Macchia PE, Lombardi G, Colao A, Faggiano A. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. // *Thyroid.* 2009 Mar;19(3):219-25.
112. Tonacchera M, Vitti P, Agretti P, Ceccarini G, Perri A, Cavaliere R, Mazzi B, Naccarato AG, Viacava P, Miccoli P, Pinchera A, Chiovato L. Functioning and nonfunctioning thyroid adenomas involve different molecular pathogenetic mechanisms. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):4155-8.
113. Tonacchera M., Chiovato L., Pinchera A., Agretti P., Fiore E., Cetani F., Rocchi R., Viacava P., Miccoli P., Vitti P. Hyperfunctioning Thyroid Nodules

in Toxic Multinodular Goiter Share Activating Thyrotropin Receptor Mutations with Solitary Toxic Adenoma. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 83, No. 2, , 1998, 492-498.

114. Ramsey I., Marsden P., P.J.Richardson, C.G.McKerron, Thyroid 'hot' nodules. // Postgraduate Medical Journal. October 1972. 48, 577-583.

115. Ríos A, Rodríguez JM, Febrero B, Balsalobre MD, Tébar FJ, Parrilla P. [Toxic intrathoracic goiter. Clinical profile and surgical morbidity in an endocrine surgery unit]. // Endocrinol Nutr. 2010 May;57(5):196-202. Spanish.

116. Verde G., Papini E., Pacella C.M., Gallotti C., Delpiano S., Strada S., Fabbrini R., Bizzarri G., Rinaldi R., Panunzi C., Gelli D. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules // Clinical Endocrinology (Oxf). – 1994. – Vol.41. – №6. – P.719-724.

117. Wahl R. A., Rimpl I., Saalabian S., Schabram J. Differentiated operative therapy of thyroid autonomy (Plummer's disease) // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. - 1998. -Vol. 106. (Suppl 4). P. 78-84.

118. Sung JY, Kim YS, Choi H, Lee JH, Baek JH. Optimum first-line treatment technique for benign cystic thyroid nodules: ethanol ablation or radiofrequency ablation? AJR Am J Roentgenol 2011;196(2):W210–W214.

119. Yasuda K., Ozaki O., Sugino K., Yamashita T., Toshima K., Ito K. et al. Treatment of cystic lesions of the thyroid by ethanol instillation // World Journal Surgery. – 1992. – Vol.16. – P.958-961.

120. Zbranca E., Mogos V., Vulpoi C., Bostac T., Rusu M., Nisfoeanu G., Galesanu C., Nestor C., Macovei N.G. Fine needle puncture-method of treatment in nodular pathology of the thyroid // Ann. Endocrinol. (Paris). – 1996. – Vol. 57. – №5. – P.433-437.

121. Zingrello M., Torlontano M., Ghiggi M.R., D'Aloiso L., Nirchio V., Bisceglia M., Liuzzi A. Percutaneous ethanol injection of large thyroid cystic nodules // Thyroid. – 1996. – Vol.6. – №5. – P.403-408.

