

Клиническая медицина

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.441-006.5-089.873:615.849.19

Александров Ю.К.¹, Семиков В.И.², Кудачков Ю.А.¹, Соколова Е.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАЗЕРНОЙ ДЕСТРУКЦИИ УЗЛОВОГО ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕГО КОЛЛОИДНОГО ЗОБА

¹ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, г. Ярославль;

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва

♦ Проанализированы отдаленные результаты (в сроки более 1 года) применения чрескожной лазерной деструкции (ЧЛД) в лечении узлового зоба у 164 пациентов. Установлено достоверное уменьшение размеров и объема узловых образований щитовидной железы в ранние сроки с продолжением регресса в течение года, в последующем отмечался незначительный регресс на протяжении 3,5—5 лет. При морфологическом исследовании установлено, что в отдаленные сроки после ЧЛД узлового пролиферирующего коллоидного зоба разрушенный фолликулярный эпителий и коллоид замещаются соединительнотканными структурами с большим количеством коллагена, что гарантирует длительный прогнозируемый результат.

Ключевые слова: узловой зоб; дооперационная и интраоперационная диагностика; применение чрескожной лазерной деструкции; отдаленные результаты.

Для цитирования: Александров Ю.К., Семиков В.И., Кудачков Ю.А., Соколова Е. Отдаленные результаты лазерной деструкции узлового пролиферирующего коллоидного зоба. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(1): 7—9. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-7-9.

Для корреспонденции: Семиков Василий Иванович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета. E-semik61@yandex.ru

Aleksandrov Yu.K.¹, Semikov V.I.², Kudachkov V.A.¹, Sokolova E.I.

THE REMOTE RESULTS OF LASER DESTRUCTION OF PROLIFERATING COLLOIDAL GOITER

¹The Yaroslavl state medical university of Minzdrav of Russia, 150000, Yaroslavl, Russia;

²The I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia

♦ The article presents the remote results (time-period more than 1 year) of application of percutaneous laser destruction in treatment of nodular goiter in 164 patients. The reliable decreasing of dimensions and size of nodular formations of thyroid gland in early time-periods with continuation of regression during a year is established. In the following, slight regression was marked during 3.5—5 years. The morphological analysis established that in remote time-periods after percutaneous laser destruction of nodular proliferating colloid goiter the destroyed follicular epithelium and colloid are replaced by connective tissue structures with large amount of collagen guaranteeing long-term predictive result.

Key words: nodular goiter; pre-operative and intra-operative diagnostic; application; percutaneous laser destruction; remote results.

Citation: Aleksandrov Yu.K., Semikov V.I., Kudachkov V.A., Sokolova E.I. The remote results of laser destruction of proliferating colloidal goiter. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2016; 22(1): 7—9. (In Russ.)

DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-1-7-9.

For correspondence: Vasilii Semikov, MD, PhD, DSc, prof. E-semik61@yandex.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 23.06.15

Accepted 29.09.15

В последние годы ведется активная разработка новых методов лечения узлового зоба. Применение точных методов дооперационной и интраоперационной диагностики обусловило появление высокотехнологичных малоинвазивных методик лечения этой группы больных [1]. Наряду с видеоэндоскопическими методиками перспективным методом лечения узлового зоба является чрескожная лазерная деструкция (ЧЛД) под контролем УЗИ [2]. Данные об эффективности ЧЛД неоднозначны и базируются на различных критериях [3-5]. Для определения эффективности методики лечения наибольший интерес представляют изменения размера и объема узловых образований на протяжении длительного промежутка времени, а также происходящие в них в отдаленные сроки структурные изменения. Целью настоящего

исследования явилось изучение клинических результатов лечения больных узловым пролиферирующим коллоидным зобом методом ЧЛД и структурных изменений в узловых образованиях, происходящих в отдаленные сроки после интерстициальной лазерной фотокоагуляции (ИЛФ).

Материал и методы

В клинике Дорожной областной клинической больницы на ст. Ярославль ОАО «РЖД» за 2008—2013 гг. методом ЧЛД, в основе которого лежит ИЛФ, были пролечены 456 пациентов с узловым эутиреоидным зобом в возрасте от 17 до 67 лет. Отдаленные результаты (1 год и более) применения ЧЛД в лечении узлового зоба проанализированы у 164 (36%) пациентов. Показания к

ЧЛД определяли на основании данных ультразвукового и цитологического исследования. Диаметр узловых образований щитовидной железы по данным УЗИ варьировал от 7 до 30 мм, все имели солидное строение и не содержали кистозного компонента. ЧЛД выполняли пациентам только с пролиферирующим коллоидным зобом, верифицированным цитологически с помощью тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ), при отрицательной динамике по данным УЗИ (увеличение размеров и объема узловых образований). Лечение проводилось с согласия этического комитета с оформлением информированного согласия больного на лечение.

ЧЛД выполняли под ультразвуковым контролем с помощью диодного лазера «Ламеда» (GaAlAs) отечественного производства световодами длиной 2 м, диаметром 0,4 мм, с плоским торцом, используя в качестве проводника стандартную иглу 19G. Используемая мощность от 3,2 до 4,0 Вт, длина импульса 200 мс, длина волны 1064 нм. Длительность вмешательства составляла от 30 с до 12 мин и зависела от размеров узлового образования, самочувствия больного, динамики ультразвукового контроля во время проведения манипуляции. Количество ЧЛД у одного больного составило от 1 до 6 (со средним числом сеансов $1,8 \pm 1,1$ на одно узловое образование).

Наиболее значимым показателем эффективности ЧЛД является изменение параметрических характеристик узловых образований щитовидной железы. Эффективность лечения оценивали по показателям (в абсолютных числах и в процентах) изменения каждого размера узлового образования (длина, ширина, толщина) и объема в динамике в сравнении с исходными по формуле:

$$\Delta V\% = (V_{\text{исх}} - V_1) / V_{\text{исх}} \cdot 100\%,$$

где $\Delta V\%$ — относительное уменьшение объема узлового образования щитовидной железы, $V_{\text{исх}}$ — объем узлового образования до ЧЛД, V_1 — объем узлового образования после ЧЛД.

Контрольные измерения проводили с интервалом в 3 мес, УЗИ выполняли через 3, 6, 12 мес после манипуляции с последующим ежегодным контролем. Большая часть пациентов находилась под наблюдением в течение длительного периода (максимальный срок наблюдения в исследовании составил 5 лет).

Также произведена оценка структурно-морфологических изменений в узловых образованиях щитовидной железы у 7 больных, которые были оперированы по другим показаниям спустя 3—5 лет после выполнения ЧЛД. После удаления щитовидной железы вырезали кусочки ткани как из узловых образований, подвергнутых ЧЛД, так и из соседних участков. Для гистологического изучения кусочки ткани через 30 мин после операции фиксировали в 10% нейтральном формалине, готовили парафиновые блоки. Гистологическое и гистохимическое исследование выполняли на парафиновых срезах толщиной 5—7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждение

Показателем эффективности ЧЛД является степень регресса (уменьшение объема) узловых образований

Таблица 1

Динамика размеров узловых образований щитовидной железы в течение года после ЧЛД ($M \pm sd$)

| Размеры и объем узлового образования | Исходные данные ($n = 456$) | Период наблюдения, мес | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | 1 ($n = 144$) | 3 ($n = 197$) | 6 ($n = 125$) | 12 ($n = 164$) |
| Толщина, мм | $13,5 \pm 2,5$ | $9,1 \pm 3,2^*$ | $8,0 \pm 2,7^*$ | $8,1 \pm 3,5^*$ | $8,0 \pm 3,2^{**}$ |
| Ширина, мм | $12,0 \pm 3,1$ | $8,3 \pm 2,9^*$ | $7,4 \pm 2,4^*$ | $7,4 \pm 2,4^*$ | $7,0 \pm 2,7^*$ |
| Длина, мм | $17,1 \pm 2,6$ | $10,3 \pm 2,6^*$ | $9,1 \pm 3,3^*$ | $8,5 \pm 2,8^{**}$ | $8,6 \pm 3,4^{**}$ |
| Объем, см ³ | $1,4 \pm 0,5$ | $0,79 \pm 0,7^{**}$ | $0,62 \pm 0,6^{**}$ | $0,57 \pm 0,7^{**}$ | $0,65 \pm 0,8^{**}$ |

Примечание. *— $p < 0,01$, **— $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

щитовидной железы согласно градациям лечебного эффекта при солидных опухолях комитета экспертов ВОЗ: полная регрессия соответствует исчезновению узлового образования либо его замещению рубцовой тканью; частичную регрессию определяли как уменьшение объема узлового образования более чем на 50% от исходного; сумму полных и частичных регрессий рассматривали как общий положительный ответ на лечение; отсутствие какой-либо динамики (стабилизация процесса) либо уменьшение узлового образования менее чем на 50% от первоначального объема расценивали как отсутствие эффекта.

При ЧЛД узловых образований щитовидной железы положительный ответ наблюдался у 134 (81,7%) больных: у 16 (9,8%) — полное исчезновение узлового образования с замещением его рубцовой тканью, у 118 (71,9%) — уменьшение объема узлового образования более чем на 50% от исходного. Не отмечено положительной динамики у 30 (18,3%) пациентов.

Основной тенденцией являлось достоверное уменьшение всех размеров и объема узлового образования в ранние сроки с продолжением регресса в течение последующего года. Показатели размеров и объема узлового образования после ЧЛД во все периоды наблюдения были ниже исходных с высокой статистической значимостью (табл. 1).

При изучении динамики объема узловых образований в течение 2—2,5 лет отмечено уменьшение узловых образований диаметром менее 10 мм и 10—20 мм максимально через 3—6 мес после проведения ЧЛД ($p < 0,01$ на 3-й месяц после первого сеанса деструкции, $p < 0,001$ после 6 мес). Средний объем узловых образований с максимальным диаметром более 20 мм уменьшился более чем на 50% лишь к 12-му месяцу после ЧЛД. В последующем также отмечалось уменьшение объема узловых образований, но темпы регресса были незначительными.

ЧЛД выполняется под контролем УЗИ, прямая визуальная оценка полноты разрушения ткани узлового образования, исходя из техники манипуляции, невозможна. В такой ситуации имеется вероятность сохранения жизнеспособной ткани, которая впоследствии может спровоцировать рост узлового образования. Так как после ЧЛД дополнительную гормональную терапию мы не проводили вследствие исходного эутиреоидного состояния у всех пациентов, а также не назначали йодсодержащие препараты, то фактически сохранялись условия, на фоне которых развился узловой зоб. Поэтому практический интерес представляет оценка узловых образований в более поздние сроки после ЧЛД.

В связи с этим были изучены результаты лечения пациентов через 1,5—2,5 года, через 2,5—3,5 года и позже

Таблица 2

Динамика объема узловых образований щитовидной железы в различные сроки после ЧЛД (см³; $M \pm sd$)

| Исходный объем (n = 456) | I 12 мес (n = 164) | II 1,5—2,5 года (n = 79) | III 2,5—3,5 года (n = 55) | IV Более 3,5 лет (n = 45) |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1,4 ± 0,5 | 0,65 ± 0,8 | 0,47 ± 0,31 | 0,33 ± 0,15 | 0,32 ± 0,14 |

Примечание. $p < 0,001$ во все сроки наблюдения по сравнению с исходным объемом; $p_{I-II} = 0,01$; $p_{I-III} = 0,014$; $p_{I-IV} = 0,0041$; $p_{II-III} = 0,081$; $p_{II-IV} = 0,076$; $p_{III-IV} = 0,87$.

(табл. 2). При этом выявлено существенное уменьшение объема узловых образований через 12 мес после ЧЛД — с $1,4 \pm 0,5$ до $0,65 \pm 0,8$ см³. В группе пациентов, которые наблюдались до 2,5 лет, отмечено уменьшение объема узловых образований до $0,47 \pm 0,31$ см³, в сроки 2,5—3,5 года — до $0,33 \pm 0,15$ см³, более 3,5 лет — до $0,32 \pm 0,14$ см³.

Установлено, что при достаточной полноте воздействия, когда разрушена большая часть ткани узлового образования, отмечается стойкий регресс размеров и объема как минимум на протяжении 3,5—5 лет.

Морфологическое исследование, выполненное спустя несколько лет после ЧЛД, позволило нам понять суть процессов, происходящих в отдаленные сроки после лазерного воздействия на ткань узлового образования. Несмотря на использование малоинвазивных методик, у 7 больных в отдаленные сроки были выполнены операции на щитовидной железе: у 5 по поводу сформировавшейся опухоли в контрлатеральной доле, у 2 вследствие развития функциональной автономии. При поступлении в стационар из анамнеза было установлено, что ранее этим больным была выполнена ЧЛД по поводу узлового пролиферирующего коллоидного зоба. В связи с этим на дооперационном этапе мы провели маркировку узловых образований, подвергшихся ранее ЧЛД. При приготовлении препаратов для гистологического исследования также была проведена дополнительная маркировка.

Используемый нами метод лечения вызывает локальную деструкцию тиреоидной ткани с формированием зоны некроза, которая в последующем претерпевает изменения неспецифического характера с формированием рубца. При изучении гистологических препаратов отмечены особенности в строении узлового образования. После лазерной деструкции зоны «погибшей» и «живой» ткани имеют выраженную границу. Морфологическое исследование показало, что через 2—5 лет на месте очага лазерного воздействия определялся слабо васкуляризованный соединительнотканый рубец с большим количеством коллагена и клеточных элементов соединительной ткани. В зоне предполагаемого воздействия лазерного излучения выявлено достоверное увеличение соединительнотканых элементов, которые практически замещали все остальные клеточные элементы (рис. 1 на 2-й полосе обложки). В фиброзной ткани островки фолликулярного эпителия практически не определялись, т. е. отсутствуют условия для возможной регенерации железистой ткани. Это полностью исключает возможность регенерации ткани щитовидной железы на данном участке. В отдельных местах на фоне выраженного фиброза отмечалась инфильтрация ткани лимфоцитами, что, вероятно, являлось отражением локальной аутоиммунной реакции. Какие-либо специфические проявления, характеризующие воздействие лазерного излуче-

ния на ткань щитовидной железы, в эти сроки практически отсутствовали. К числу находок мы отнесли то, что часть фрагментов обугленной ткани не подвергалась рассасыванию. Они располагались среди элементов соединительной ткани без каких-либо признаков инкапсуляции (рис. 2 на 2-й полосе обложки).

Волоконно-оптические световоды, используемые для ЧЛД, представляют собой тонкое кварцевое оптическое волокно диаметром 0,4 мм. Прочность кварцевого стекла на основании различных оценок величины межатомной связи атомов кремния и кислорода составляет 10 ГПа. Любое соприкосновение поверхности такого волокна с твердым предметом приводит к снижению прочности. Нанесение полимерного покрытия защищает поверхность световода от повреждений. При выполнении ЧЛД производится поэтапное разрушение различных участков узлового образования в результате перемещения световода в нем. Вследствие воздействия лазерной энергии происходит нагревание не только ткани узлового образования, но и самого световода. Полимерное покрытие обгорает и оптоволоконно становится хрупким. Подтверждением этого является то, что среди элементов, не подвергшихся рассасыванию, мы обнаружили фрагменты обугленного покрытия и частицы кварцевого стекла (рис. 3, 4 на 2-й полосе обложки).

Таким образом, проведенное исследование показало, что в отдаленные сроки после ЧЛД узлового пролиферирующего коллоидного зоба отмечается стойкий эффект, характеризующийся замещением фолликулярного эпителия соединительноткаными структурами с большим количеством коллагена. ЧЛД является мало-травматичным и эффективным методом лечения узлового пролиферирующего коллоидного зоба с длительным прогнозируемым результатом.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2—5 см. References)

1. Слепцов И.В., Федотов Ю.Н., Дмитриченко В.В., Успенская А.А., Абдулхаликов А.А., Бубнов А.Н. и др. Внутритканевая деструкция узлов щитовидной железы (сравнительная характеристика). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина*. 2009; 4: 201—6.

REFERENCES

1. Sleptsov I.V., Fedotov Yu.N., Dmitrichenko V.V., Uspenskaya A.A., Abdulkhalikov A.A. Bubnov A.N. et al. Interstitial ablation of thyroid nodules (comparative description). *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. Seriya 11: Meditsina*. 2009; 4: 201—6. (in Russian)
2. Gharib H., Papini E., Paschke R., Duick D.S., Valcavi R., Hegedüs L. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J. Endocrinol. Invest.* 2010; 33(5 Suppl): 1—50.
3. Paschke R., Hegedüs L., Alexander E., Valcavi R., Papini E., Gharib H. Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 7(6): 354—61.
4. Dossing H., Bennedbaek F.N., Hegedus L. Long-term outcome following interstitial laser photocoagulation of benign cold thyroid nodules. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 165(1): 123—8.
5. Papini E., Bizzarri G., Bianchini A., Valle D., Misischi I., Guglielmi R. et al. Percutaneous ultrasound-guided laser ablation is effective for treating selected nodal metastases in papillary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(1): E92—7.

Поступила 23.06.15
Принята в печать 29.09.15

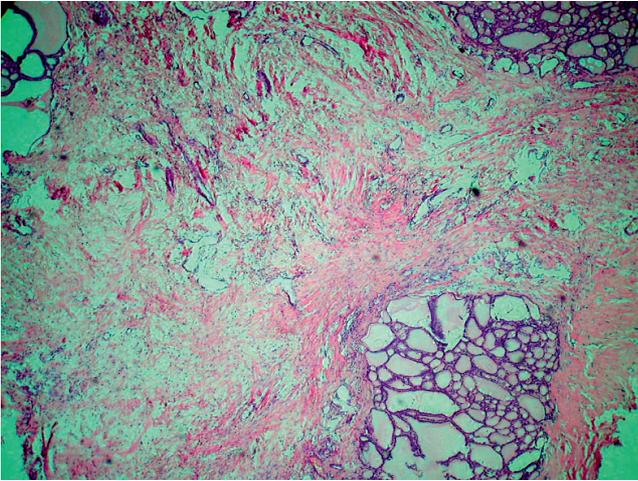


Рис. 1. Морфологическая картина узлового образования щитовидной железы через 3 года после ЧЛД. Преобладание клеточных элементов соединительной ткани и коллагена.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: об. 10, ок. 10.

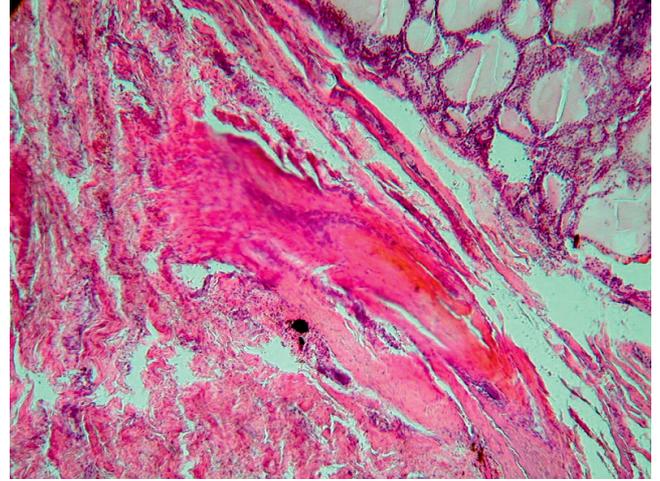


Рис. 2. Морфологическая картина узлового образования щитовидной железы через 2 года после ЧЛД. Развитие фиброза и гиалиноза в зоне ИЛФ.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: об. 10, ок. 10.

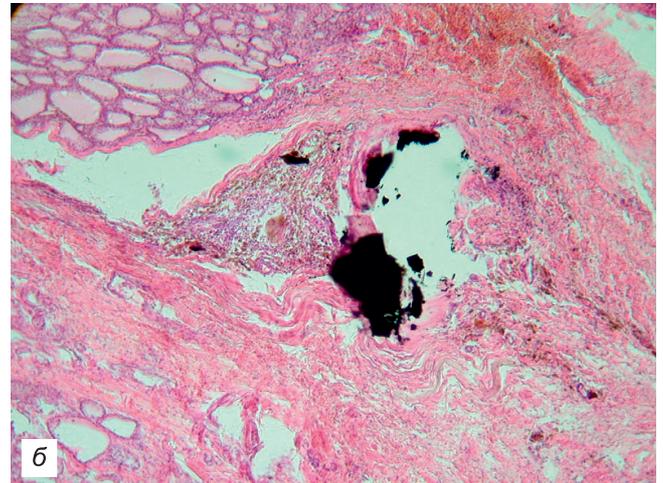
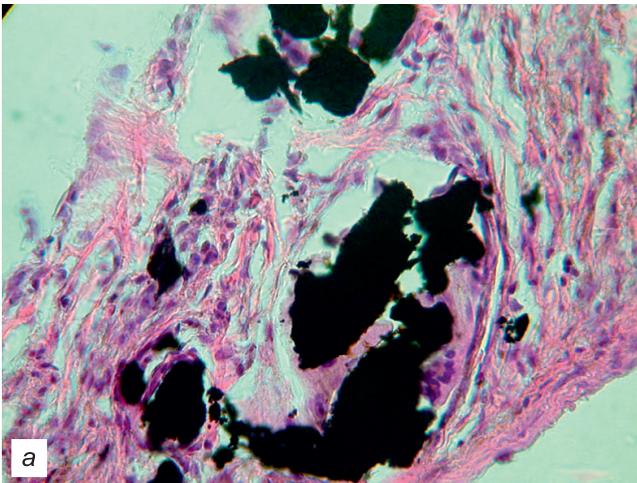


Рис. 3. Узловое образование щитовидной железы через 3 года после ЧЛД. Карбонизированный фрагмент полимерного покрытия световода.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: а — об. 40, ок. 10; б — об. 10, ок. 10.

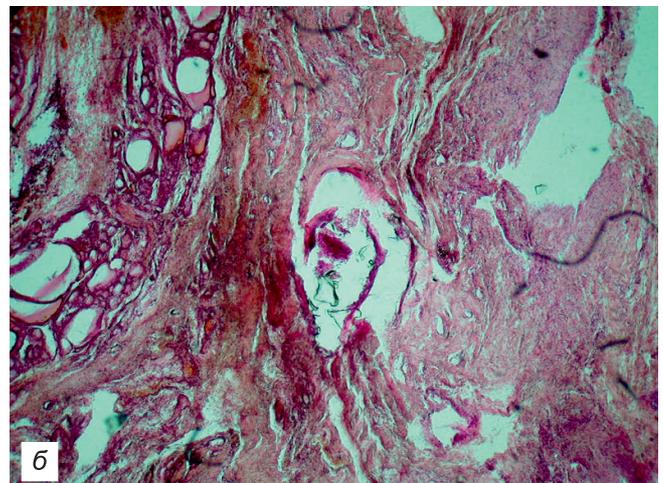
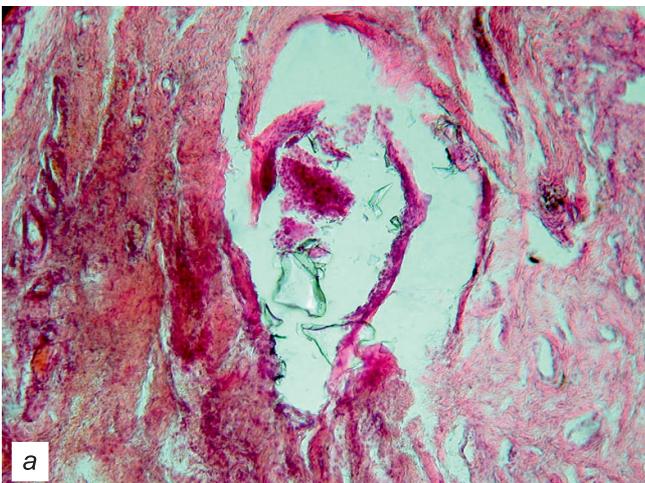


Рис. 4. Узловое образование щитовидной железы через 3 года после ЧЛД. Фрагменты кварцевого стекла световода.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: а — об. 40, ок. 10; б — об. 10, ок. 10.