

ЛОКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ УЗЛОВОГО ЗОБА МАЛОИНВАЗИВНЫМ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИМ ЛИЗИСОМ: ПИЛОТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А.В. Борсуков¹, А.А. Косова², Ю.И. Иванов³, О.В. Андреева⁴, Е.А. Смирнова⁵

¹Научно-исследовательская лаборатория "Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии" Смоленской государственной медицинской академии

²Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии Смоленской государственной медицинской академии

³Кафедра хирургии, анестезиологии и эндоскопии Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства РФ, Москва

⁴Смоленский областной институт патологии

⁵Отдел патологической анатомии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва

А.В. Борсуков — доктор мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии, руководитель научно-исследовательской лаборатории "Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии", заведующий городским отделением диагностических и малоинвазивных технологий МЛПУ "Клиническая больница №1" Смоленска; А.А. Косова — ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Смоленской государственной медицинской академии; Ю.И. Иванов — доктор мед. наук, профессор кафедры хирургии, анестезиологии и реаниматологии Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства РФ; О.В. Андреева — патоморфолог Смоленского областного института патологии; Е.А. Смирнова — доктор биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии Российского онкологического научного Центра им. Н.М. Блохина.

Представлены данные электронно-микроскопического исследования препаратов щитовидной железы, используемых для экспериментального исследования влияния электрохимического лизиса (n = 14). Проводится оценка первых клинических результатов использования электрохимического лизиса в малоинвазивном лечении узлового зоба щитовидной железы (n = 16).

Ключевые слова: малоинвазивное лечение, электрохимический лизис, узловой зоб, электронная микроскопия.

Pilot Outcomes of Nodular Goiter Local Treatment by Miniinvasive Electrochemichal Lysis

A.V. Borsukov¹, A.A. Kosova², Yu.I. Ivanov³, O.V. Andreeva⁴, E.A. Smirnova⁵, Smolensk Medical Academy

¹Scientific laboratory for ultrasound and miniinvasive technologies, Smolensk

²Department of Radiology of Smolensk Medical Academy

³Department of Surgery, Anesthesiology and Endoscopy of Federal Postgraduate Institute, Moscow

⁴Institute of Pathology, Smolensk

⁵Blohin's Russian Center of Oncology, Pathoanatomical Department Moscow

The results of comparative preoperative cytological and postoperative histological investigation of 3714 patients with thyroid nodules are presented. The causes of discrepancies are discussed and measures of their diminution are proposed. Great value of fine needle biopsy to differ thyroid nodules but follicular neoplasia into benign and malignant are determined. Its sensitivity in our clinics is 98.7% and specificity — 100%. Necessity of the of the second FNA if the first one is non informative is established.

Key words: Thyroid nodules, differential diagnosis, fine needle biopsy, histology, follicular neoplasia.

Для корреспонденции: Борсуков Алексей Васильевич — 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28, кафедра факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии.

Введение

Ввиду очевидного роста выявляемости очаговой патологии щитовидной железы (ЩЖ) все больший интерес представляют новые терапевтические возможности воздействия на пораженную ткань железы [1, 2, 5, 6, 27, 36, 39]. Все эти методы направлены на прицельную деструкцию узла ЩЖ, которая, согласно современным концепциям, не может проводиться без ультразвуковой навигации, а также на обеспечение оптимального функционирования оставшейся ткани железы. Мы уже рассказывали (см. КЭТ, №1, 2009 г., с. 41–46) об экспериментальном этапе применения метода электрохимического воздействия на ткань ЩЖ с целью ее малоинвазивного и направленного цитодеструктивного воздействия. В настоящей статье представляем данные электронно-микроскопического исследования зон подвергшихся электролизу и окружающих тканей. Результаты, полученные при макро-, микроскопическом и электронно-микроскопическом исследованиях, позволили нам перейти к клинической фазе исследования применения метода электрохимического лизиса (ЭХЛ) в хирургической эндокринологии очаговых доброкачественных образований ЩЖ.

Материал и методы

Для электронно-микроскопического исследования были использованы образцы ткани коллоидного узлового зоба, подверженной ЭХЛ через 2 ч после операции ($n = 14$). После предварительной фиксации, промывки и дегидратации материала по общепринятой методике проводилась заливка образцов ткани из пяти участков в ЭПОН 812. Критерием отбора пациентов с узловыми образованиями ЩЖ являлось морфологически подтвержденное отсутствие неоплазии. Для электрохимического воздействия использовались “малые” токи (40–50 мкА) и время воздействия 5–15 мин. Данные физико-технические характеристики цитодеструктивного воздействия методом ЭХЛ обеспечивают оптимальное воздействие на патологический очаг с максимальным щажением интактной функционирующей ткани ЩЖ. Далее, через серию этапов, изготавливались ультратонкие срезы, которые контрастировались ацетатом свинца. Результаты морфологического исследования зоны воздействия электродов указывают на наличие двух альтернативных путей гибели клеток при электролизе: непосредственного некротического поражения и отсроченной апоптозной гибели клеток. Микроскопически по периферии электродов видны поля бесструктурной эозинофильно или базофильно неравномерно окрашенной ткани с наличием лизированных эритроцитов. Впоследствии некротический очаг превращается в соединительнотканый рубец. На границе деструк-

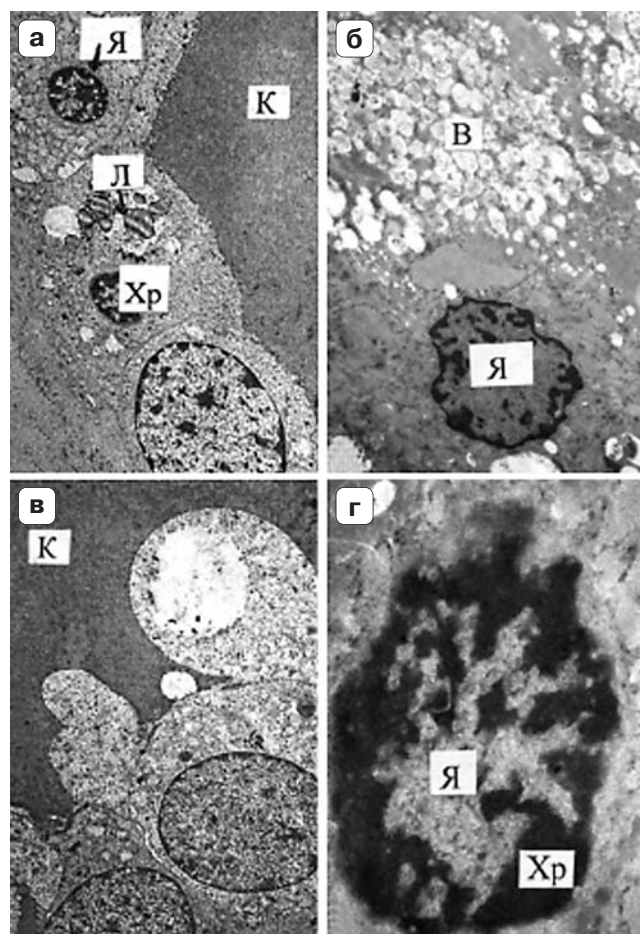


Рис. 1. Ткань ЩЖ на границе зоны воздействия. а – фрагмент фолликула с клетками в состоянии начальной фазы апоптоза. Ядра уменьшенных размеров, конденсированный хроматин, расположенный по периферии кариоплазмы, набухшие митохондрии и липидные включения. $\times 4000$; б – фолликулярная клетка с конденсированным хроматином и вакуолизированной цитоплазмой. $\times 5000$; в – фолликулярный эпителий. Гладкая поверхность клеточной мембраны с пузырьковидными вздутиями. $\times 4000$; г – ядро в начальной стадии апоптоза. $\times 10\,000$.

ции определяются поля ткани, образованные фолликулами с эпителиальной выстилкой или ограниченные только базальной мембраной. В интактной зоне, там, где фолликулярный эпителий сохраняет свой обычный вид, можно видеть признаки начального апоптоза, что выражается в уменьшении размера клеток, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении цитоплазматической мембраны (рис. 1).

В развитии апоптоза выделяют 3 стадии: сигнальную (индукторную), эффективную и деградации (деструкции). Индукторами апоптоза могут быть как внешние (внеклеточные), так и внутриклеточные сигналы. Первая стадия апоптоза считается обратимой. Исходя из характерных изменений, а именно фрагментация ДНК и маргинальное расположение

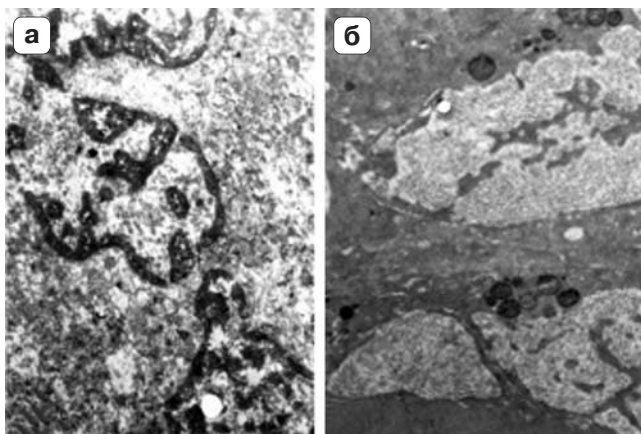


Рис. 2. Зона деструкции. а — поврежденные клетки. $\times 5000$; б — фрагменты разрушенных клеток и межклеточных субстанций. $\times 6000$.

хроматина, наблюдаемое почти во всех случаях в пограничной зоне с областью воздействия в щитовидной железе, запускается механизм апоптоза (изменения, характерные для первой стадии). Количество клеток в состоянии начальных стадий апоптоза находится в прямой зависимости от времени воздействия и силы тока. Чем они длительнее и сильнее, тем большее количество клеток входит в состояние апоптоза. Вторая стадия апоптоза является необратимой и заканчивается дезинтеграцией клетки, образованием апоптозных телец и ее ассимиляции макрофагами (рис. 2).

Дифференциальный диагноз апоптоза и некроза не может быть поставлен без учета морфологических критериев, определяемых с помощью световой, электронной или флуоресцентной микроскопии. Маркерами апоптоза являются вспенивание цитоплазматической мембраны, конденсация хроматина и появление апоптозных тел. Чтобы избежать вторичного повреждения ткани ЩЖ, необходимо влиять на апоптоз на обратимом этапе.

Для клинической части исследования были отобраны группы пациентов с доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ согласно выбранным критериям показаний и противопоказаний, используемых исходя из возможной клинической эффективности и рациональности применения данного метода лечения, а также прогнозируемого нежелательного риска для пациента.

Учитывая клинко-гистологические особенности течения зобной патологии, пациенты были разбиты на 3 группы. Контрольная группа — пациенты с коллоидным пролиферирующим зобом ($n = 11$), а также с послеоперационным рецидивным коллоидным зобом ($n = 5$) (табл. 1).

Все манипуляции проводились под ультразвуковым контролем. УЗ-мониторинг выполняли с помощью переносной системы Sonoscape SSI-1000 и стационарной системы Hitachi EUB-525. Оптимальным вариантом считается комбинация аппарата для ЭХЛ ECU-300 и УЗ-сканера Sonoscape SSI-1000. На дооперационном этапе важна оценка УЗ-семиотики и данных цитологического исследования (рис. 3). Результаты УЗ-оценки очага являются приоритетными в выборе дальнейшей тактики ведения пациентов, в частности в проведении ТАБ, нежели размеры очага. Основным методом является УЗИ области с доплерографической характеристикой кровотока. Для выбора траектории пункции и последующего лизиса применяется полипозиционное УЗ-сканирование. Процесс ЭХЛ проводится в операционной или манипуляционной для малоинвазивных вмешательств. Для его осуществления, помимо аппарата, использовали монополярные многоцветные платиновые электроды диаметром 1,5–1,8 мм, стилет-катетеры G16 длиной 40–60 мм. Далее устанавливали режимы лизиса и проводили УЗ-сканирование для оценки трассы стилет-катетеров. Затем проводится инфильтрационная анестезия 0,5% раствором новокаина объемом 20–25 мл для обезболивания и создания буферной зоны с целью профилактики возникновения некрозов глубоких слоев кожи во время лизиса. Затем под УЗ-контролем после введения стилет-катетеров в очаг удаляется пункционная игла и вводятся многоцветные платиновые электроды (рис. 4). Кровотечение, возникающее при установке катетеров, прекращается через 10–15 с после начала лизиса. Поэтому удаление игл, установка электродов и начало лизиса должны происходить в минимально короткие сроки после введения стилет-катетеров. Оптимальным считается время 20–30 с. Все процедуры проводились в соответствии со стандартами этического комитета.

При соответствии распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения ре-

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и полу

Клинический диагноз	Количество наблюдений	Пол пациентов, абс.		Средний возраст, лет
		муж.	жен.	
Послеоперационный рецидивный коллоидный эутиреоидный зоб	11	3	8	$57 \pm 1,8$
Проллиферирующий коллоидный эутиреоидный зоб	5	1	4	$69 \pm 3,1$
Всего	16	4	12	$63 \pm 2,45$

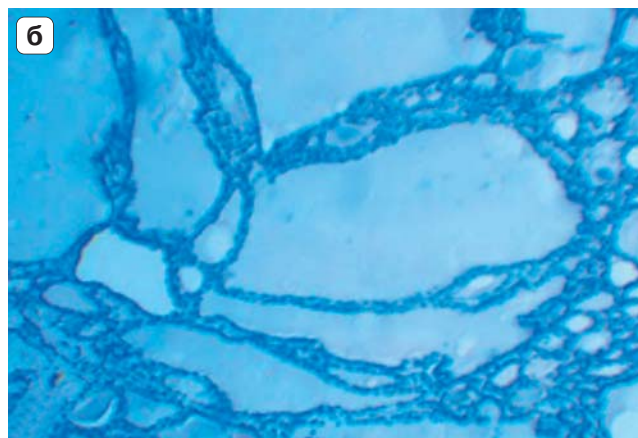
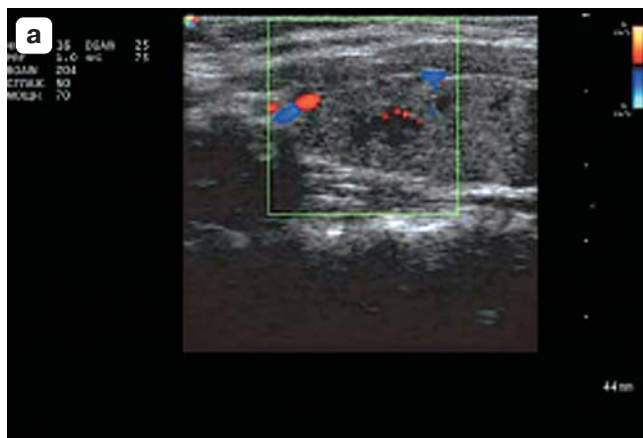


Рис. 3. Узловой зоб. а — ультразвуковая томограмма коллоидного пролиферирующего зоба в режиме цветового доплеровского картирования: определяется ослабление гемодинамики в центре очага с преобладанием кровотока по периферии очага; б — гистологический препарат: фолликулярный зоб. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 300$.



Рис. 4. Установка многоразовых платиновых электродов в катетеры G16 под УЗ-контролем.

ультаты исследования представляли как $M \pm s$, где M — среднее арифметическое значение признака, s — среднее квадратичное отклонение. При несоответствии показателей нормальному распределению с использованием критерия χ^2 , результаты исследования представлены в виде $Me (25; 75)$, где Me — медиана, интерквартильный размах — значения 25 и 75 перцентилей, характеризующий степень разброса признака в выборке.

Результаты и их обсуждение

Появление в процессе ЭХЛ пенообразного субстрата в канюле катетера является маркером эффективности проведения лизиса, что сопровождается появлением выраженного цветового пятна с хаотичными движениями эхо-включений в зоне лизиса при сканировании в энергетическом доплеровском режиме (рис. 5). В режиме же цветового доплеровского картирования пятно выражено значительно слабее, так как скорости в зоне лизиса небольшие — не более 0,5–1,0 см/с (рис. 6).

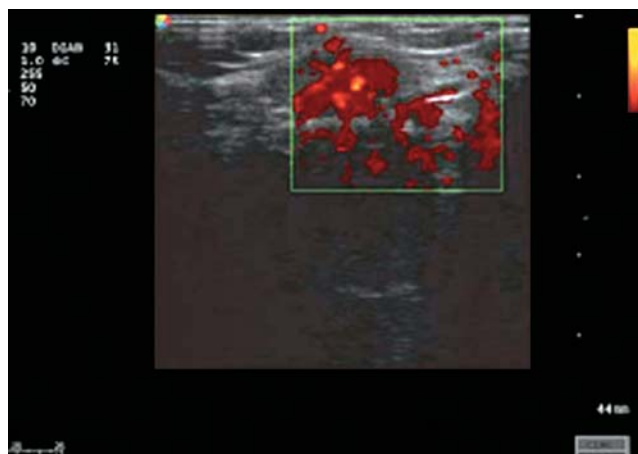


Рис. 5. Появление цветового пятна в зоне ЭХЛ в энергетическом доплеровском режиме параллельно с пенообразным субстратом в канюле — маркер эффективного течения лизиса.



Рис. 6. Цветовое пятно в проекции зоны лизиса в режиме цветового доплеровского картирования.

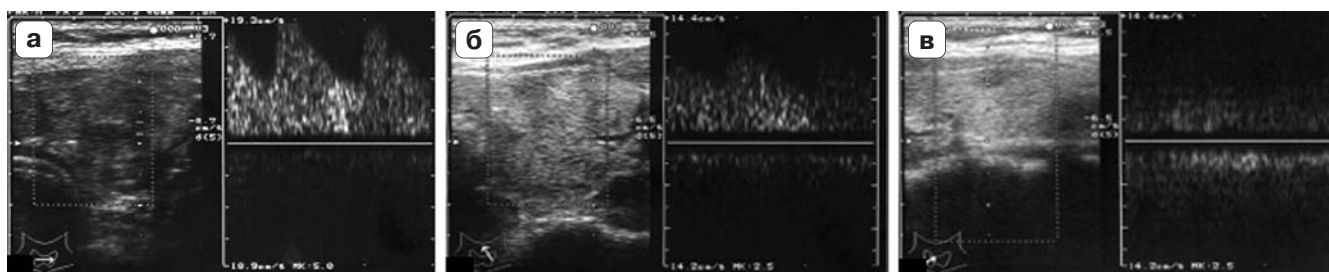


Рис. 7. УЗ-доплерограмма: а — артерий пролиферирующего коллоидного зоба до ЭХЛ, б — артерий пролиферирующего коллоидного зоба через 6 мес после ЭХЛ, в — вен пролиферирующего коллоидного зоба через 12 мес после ЭХЛ.

Критериями завершения сеанса ЭХЛ служили: выполнение заданных режимов лизиса, появление в проекции очага эхопозитивной однородной зоны округлой формы, исчезновение исходного кровотока в очаге и вокруг очага, отсутствие в тканевом субстрате из зон ЭХЛ неизмененных жизнеспособных клеточных структур при срочном цитологическом исследовании во время лизиса. Однако, учитывая высокую специфичность других указанных выше маркеров деструкции, срочное цитологическое исследование не всегда обязательно и может проводиться после ЭХЛ.

После удаления катетеров венозное кровотечение из пункционных отверстий наблюдалось у одного пациента, которое продолжалось 3–5 мин и купировалось тугой перевязкой. У 18 пациентов наблюдалась незначительная крепитация с умеренным болевым синдромом, купировавшимся самостоятельно в течение часа после ЭХЛ. У всех пациентов ($n = 16$) в первые сутки наблюдался незначительный отек мягких тканей передней поверхности шеи и лица. У 3 пациентов имела осиплость голоса в течение 6–9 дней после лизиса, которая купировалась самостоятельно. У 6 человек, имеющих 2–6 очаговых поражений размером 30–55 мм, сеансы ЭХЛ (2–8) повторялись через 2–4 дня до полного лизирования требуемого объема ткани в проекции очаговых поражений. Характер и выраженность побочных эффектов и осложнений были сходными с описанными выше проявлениями.

Критерием эффективности лечения методом ЭХЛ узловатого эутиреоидного зоба, в том числе послеоперационного рецидивного зоба, является

уменьшение размеров очагового образования (на 25–75% от исходного размера). При сравнении объема очагов за месяц до ЭХЛ и через 12 мес отмечается статистически значимое уменьшение объема патологических очагов в группе с послеоперационным рецидивным коллоидным зобом ($p < 0,00506$) и в группе пролиферирующего коллоидного эутиреоидного зоба по критерию Вилкоксона ($p < 0,0431$). Отмечается уплотнение его эхо-структуры и снижение интенсивности васкуляризации при стабильных показателях гормонального фона и данных скинтиграфии.

Максимальный клинический эффект наблюдался у пациентов с послеоперационным рецидивным коллоидным эутиреоидным зобом. УЗ-семиотика изменений в области очага лизиса во время и после ЭХЛ проявляется эхопозитивной зоной, являющейся маркером патоморфоза тканей III–IV степени. Наличие данной зоны через 24 ч после ЭХЛ в проекции патологического очага и отсутствие там гемодинамики — высокоспецифический маркер полной деструкции тканей после лизиса (рис. 7). Истинным размером деструкции в зоне лизиса является эхопозитивная аваскулярная зона через 24 ч после ЭХЛ. Участки очага с сохраненной васкуляризацией, выявленные через 24 ч после лизиса, требуют проведения повторного лизиса в данном месте (причина многократных электрохимических воздействий при очагах большого размера).

Рубцовая ткань начинает формироваться с 5–7-го дня после ЭХЛ при наличии перифокального асеп-

Таблица 2. Изменения суммарного объема ЩЖ и патологических очагов после ЭХЛ

Клинический диагноз	До 6 мес	До 3 мес	До 1 мес	После 1 мес	После 3 мес	После 6 мес	После 12 мес
Послеоперационный рецидивный коллоидный эутиреоидный зоб ($n = 11$)	14,4 (13,6; 15,4)/8,31 (7,9; 8,9)	16,0 (15,1; 17,3)/9,8 (9,4; 10,0)	17,1 (16,5; 18)/11,2 (10,8; 11,5)	16,5 (16,0; 16,9)/10,7 (10,2; 11,0)	12,1 (11,8; 12,5)/9,1 (8,7; 9,4)	10,1 (9,7; 10,5)/8,0 (7,6; 8,4)	9,9 (9,5; 10,2)/8,0 (7,6; 8,4)
Пролиферирующий коллоидный эутиреоидный зоб ($n = 5$)	36,6 (30,7; 38,1)/27,1 (23,0; 29,2)	36,2 (33,8; 40,9)/27,6 (24,0; 30,3)	40,3 (37,5; 46,1)/35,0 (28,2; 35,1)	30,2 (30,2; 39,5)/25,1 (20,2; 26,1)	20,0 (16,7; 24,1)/18,2 (14,04; 18,6)	19,3 (16,5; 21,3)/17,7 (14,0; 18,6)	19,3 (16,5; 21,6)/17,5 (14,0; 17,6)

Примечание: объем указан в мл. В числителе — суммарный объем железы, в знаменателе — объем очага. Приводятся средние цифры в группе.

Таблица 3. Оценка функции (св.Т₄, ТТГ) до и после лечения ЭХЛ очаговых образований ЩЖ

Клинический диагноз	До 6 мес	До 3 мес	До 1 мес	После 1 мес	После 3 мес	После 6 мес	После 12 мес
Послеоперационный рецидивный коллоидный эутиреоидный зоб (n = 11)	13,8 (13,2; 14,9)/0,98 (0,88; 1,16)	14,0 (13,0; 14,5)/0,98 (0,88; 1,18)	13,9 (13,0; 14,2)/1,19 (0,96; 1,15)	9,1 (8,7; 9,7)/4,55 (3,98; 4,4)	10,9 (10,0; 11,5)/3,98 (3,2; 4,4)	12,4 (11,0; 14,2)/2,18 (1,63; 2,77)	11,4 (11,0; 13,4)/2,1 (1,6; 2,64)
Пролиферирующий коллоидный эутиреоидный зоб (n = 5)	10,4 (10,2; 10,8)/0,04 (0,03; 0,05)	10,3 (10,2; 10,4)/0,03 (0,02; 0,04)	10,4 (10,4; 10,5)/0,04 (0,03; 0,05)	10,9 (10,7; 11,0)/0,45 (0,44; 0,61)	11,7 (11,4; 12,0)/1,08 (1,06; 1,10)	10,8 (10,5; 11,2)/0,89 (0,85; 0,91)	11,3 (11,0; 11,4)/1,28 (1,22; 1,34)

Примечание: в числителе – уровень св.Т₄ в пмоль/л, в знаменателе – ТТГ в мЕд. Приводятся средние цифры в группе.

Таблица 4. Уровень АТ-ТПО до и после лечения ЭХЛ очаговых образований ЩЖ

Клинический диагноз	До 6 мес	До 3 мес	До 1 мес	После 1 мес	После 3 мес	После 6 мес	После 12 мес
Послеоперационный рецидивный коллоидный эутиреоидный зоб (n = 8/3)	13,9 (12,9; 15,4)/225,2 (166,4; 254,8)	23,2 (20,1; 25,8)/186,3 (146,1; 202,5)	18,9 (15,7; 20,6)/204,5 (180,5; 229)	128,2 (106,4; 140,3)/450,4 (408,6; 496,0)	80,3 (74,4; 83,2)/215,4 (179,0; 230,7)	69,6 (59,8; 72,5)/199,6 (179,0; 217,3)	55,0 (50,7; 57,8)/184,3 (156,7; 191,2)
Пролиферирующий коллоидный эутиреоидный зоб (n = 3/2)	43,2 (1,5; 6,5)/121,5 (102,3; 140,6)	5,3 (4,4; 7,7)/117,1 (108,5; 125,7)	5,9 (5,0; 7,2)/97,2 (89,1; 105,3)	18,8 (16,0; 22,6)/215,7 (182,3; 249,2)	47,2 (45,5; 48,9)/154,2 (137,8; 170,5)	51,0 (48,9; 53,7)/143,8 (133; 154,5)	59,6 (58,4; 61,7)/152,3 (141,7; 162,9)

Примечание: уровень АТ к ТПО указам в МЕ/л. В числителе – общий уровень АТ к ТПО в группе, в знаменателе – уровень АТ к ТПО пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в этой группе. Приводятся средние цифры в группе.

тического воспаления. Окончательно процесс формирования соединительной ткани в зоне воздействия завершается к 3–4-му мес после лизиса. Изменение суммарного объема железы и патологических очагов после ЭХЛ приведены в табл. 2, из которой видно, что значительным ростом характеризуется группа пациентов с пролиферирующим коллоидным эутиреоидным зобом. Ответ пациентов на лечение наблюдался во всех группах к первому месяцу наблюдения с дальнейшей стабилизацией процесса. У пациентов с пролиферирующим коллоидным эутиреоидным зобом динамика процесса достигала 35–40% от исходного размера за счет более выраженных послеоперационных фиброзных изменений в паренхиме железы, очаге и окружающих тканях.

Что касается изменений доплеровских характеристик до и после лечения методом ЭХЛ, то здесь имеются четкие закономерности. В очаге пролиферирующего коллоидного эутиреоидного зоба среднескоростной умеренно-стенозированный артериальный кровоток определялся до лечения, а спустя 6 мес после лизиса в проекции остаточного очага был выявлен низкоскоростной умеренно-стенозированный артериальный кровоток с повышением уровня диастолических скоростей, что косвенно свидетельствует о формировании вокруг сосудов более плотной окружающей ткани. В других отделах остаточного очага через 6–12 мес после ЭХЛ определялись венозные сосуды с низкоскоростным неравномерным кровотоком, характерным для гемодинамики в соединительной ткани. В режиме энергетического доплера также имеется значительное снижение васкуляризации в проекции остаточного очага после воздействия методом электрохимического лизиса с качественными изменениями формы сосудов – появление симптома “обрыва” сосудов, нарастание деформации сосудов.

Все больные с послеоперационным рецидивным коллоидным эутиреоидным зобом и гипотиреозом получали заместительную терапию левотироксином, из них 3 пациента с пролиферирующим коллоидным зобом в течение 6 мес – супрессивную терапию левотироксином для стабилизации роста очагов до снижения уровня ТТГ в крови менее 0,1 мМЕ/л. Ввиду неэффективности лечение было прекращено за 1 мес до ЭХЛ. У 3 человек с послеоперационным коллоидным эутиреоидным зобом и у 2 больных с пролиферирующим коллоидным эутиреоидным зобом имелись проявления аутоиммунного тиреоидита. Все изменения гормонального статуса и его коррекция осуществлялись врачом-эндокринологом. Через 1 мес после ЭХЛ в группе пациентов с послеоперационным рецидивным коллоидным эутиреоидным узловым зобом развился гипотиреоз. В течение 1–3 мес после лизиса гормональные показатели нормализовались на фоне заместительной терапии левотироксином, который стабилизировался в течение 6–12 мес (табл. 3).

Подъем уровня антител, с последующим снижением, к тиреопероксидазе наблюдался у всех пациентов к концу первого месяца после ЭХЛ. Однако повышенным титр сохранялся на протяжении всего клинико-лабораторного наблюдения (табл. 4).

Подъем уровня антител, с последующим снижением, к тиреопероксидазе наблюдался у всех пациентов к концу первого месяца после ЭХЛ. Однако повышенным титр сохранялся на протяжении всего клинико-лабораторного наблюдения (табл. 4).

Заключение

Базируясь на результатах пилотных исследований применения электрохимического лизиса в хирургической эндокринологии, можно говорить о благоприятных перспективах его использования в локальном чрескожном лечении очаговых поражений щитовидной железы. Преимуществами малоинвазивного электрохимического лизиса являются: прогнозируемость и управляемость ходом манипуляции в реальном режиме времени под ультразвуковой навигацией; возможность моделирования объема некроза; подбор индивидуальных режимов воздействия; возможность обработки глубоколежащих образований; хорошая переносимость пациентами. Все это делает данную манипуляцию практически безопасной, а при правильном выборе режимов использования — высокоэффективным методом малоинвазивного лечения очаговых образований щитовидной железы как альтернативы хирургическому лечению при наличии противопоказаний или отказе пациентов от его проведения.

Список литературы

1. Александров Ю.К., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Сенча А.Н. Малоинвазивная хирургия щитовидной железы. М., 2005.
2. Александров Ю.К. Неоперативное лечение узлового зоба: Уч.-мет. пос. / Серия "Актуальные вопросы тиреоидологии". Вып. 33. Ярославль, 1998.
3. Александров Ю.К. Система раннего активного выявления, хирургического лечения и реабилитации больных с узловым зобом в эндемическом очаге: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997.
4. Алиев А.А. Экспериментальная хирургия: Уч. пос. 22-е изд., перераб. и доп. М.: Изд-во НИЦ "Инженер", 1998.
5. Барсуков А.Н. Склерозирующая терапия солидных узловых образований щитовидной железы. // Врач. дело. 2003. №7. С. 90–93.
6. Барсуков А.Н., Коноплев О.А., Чеботарев Н.В., Толпыго В.А. Склерозирующая терапия доброкачественных новообразований щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии / Мат. IX (XI) Рос. симп. по хир. эндокринол. Челябинск, 2000. С. 46–50.
7. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Медицина, 1989. С. 184–185.
8. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С. Медицинские и экономические аспекты хирургии узлового зоба / Мат. 22-го Всерос. тиреоидол. конгр. "Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы". М., 2002. С. 77–81.
9. Воронин Е.С., Сноз Г. В., Васильев М.Ф. и др. Клиническая диагностика с рентгенологией: Учебник / Под ред. Воронина Е.С. М.: КолосС, 2006.
10. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России // Пробл. эндокринол. 1992. №6. С. 26–27.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба // Пробл. эндокринол. 2005. №5. С. 40–42.
12. Дедов И.И., Трошина Е.А., Юшков П.В., Александрова Г.Ф. Диагностика и лечение узлового зоба. Петрозаводск, 2003.
13. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека. 33-е изд. М.: Медицина, 1982.
14. Клинические рекомендации: Эндокринология-2007 / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
15. Материалы Международного конгресса по онкохирургии, 26–30 мая 2008 г. // Онкохирургия. 2008. №1.
16. Материалы Европейской школы онкологии "Лучевая диагностика и интервенционная радиология в клинической онкологии 26–27 июня 2008 г." М.: Изд-во ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008. (DVDD-носитель).
17. Материалы 44-го Всероссийского тиреоидологического конгресса "Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы 9–11 декабря 2007 г." М., 2007.
18. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии. В 2 т. М.: Медицина, 2001.
19. Паршин В.С. Ямашита С. Цыб А.Ф. Зоб, ультразвуковая диагностика: Клинический атлас. Нагасаки—Обнинск, 2000.
20. Пачес А.И., Пропп Р.В. Рак щитовидной железы. М.: Медицина, 1984.
21. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы: Нац. клин. реком. // Вест. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19. №1. С. 3–7.
22. Сапожников А.Г., Доросевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство. Смоленск: Изд-во САУ, 2000.
23. Селиверстов О.В. Разработка и совершенствование методов лечения послеоперационного рецидивного зоба: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Челябинск, 2003.
24. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: Учеб. 33-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1993.
25. Трошина Е.А., Мартиросян И.Т., Юшков П.В. Морфология очаговых (фокальных) изменений щитовидной железы // Клин. экспер. тиреоидол. 2007. Т. 3. №1. С. 38–43.
26. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы в схемах. М., 2006.
27. Фадеев В.В. Узловой зоб: дискуссионные проблемы и негативные тенденции клинической практики // Клин. эксперим. тиреоидол. 2007. Т. 3. №2. С. 5–15.
28. Харченко В.П. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Видар-М, 2007.
29. Фадеев В.В. Лечение эутиреоидного зоба, Клиницист. 2007. №3. С. 59–64.
30. Эндокринология: Пер. с англ. / Под ред. Лавина Н. М.: Практика, 1999. С. 519–583.
31. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина, 1989.
32. Чистович А.Н. Курс общей патологической анатомии. Л.: Медицина, 1970.

33. Хэм А., Кормак Д. Гистология. Т. 5: Пер. с англ. М.: Мир, 1983.
34. AACE Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Endocrin. Pract.* 2006. V. 12. P. 63–102.
35. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Ed. Am. Thyroid Assoc. Guidelin. Taskforc // *Thyroid*. 2006. V. 16. N 2. P. 1–33.
36. Barbaro D., Orsini P., Lapi P. et al. Percutaneous laser ablation in the treatment of toxic and pretoxic nodular goiter // *Endocr. Pract.* 2007. V. 13(1). P. 30–36.
37. Belfiore A., Glufflda D. La Rosa G. et. al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age // *Acta Endocrin.* 1989. V. 121. P. 197–202.
38. Braverman L. Diseases of the thyroid. Humana Press, 1997.
39. Cakir B., Topaloglu O., Gul K. et al. Effects of percutaneous laser ablation treatment in benign solitary, thyroid nodules on nodule volume, thyroglobulin and dntiithyroglobulin levels, and eytopathology of nodule in 1rfollowwup // *J. Endocrinol. Invest.* 2006. V. 29. P. 876–884.
40. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. and Eur. Thyroid Canc. Taskforc. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. V. 154. P. 787–803.
41. Papini E., Panunzi C., Pacella C.M. et al. Percutaneous ultrasoundguided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules // *J. Clin. Endocrin.* 1993. V. 76 (2). P. 411–416.
42. Falk S.A. Thyroid disease. LippincotttRaven, 1997.
43. Wang C., Crapo L.M. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening // *Endocrin. Met. Clin. N. Am.* 1997. V. 26. P. 189–218.