Оригинальные работы

ПЕРВЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ЛИЗИСА В ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Борсуков [1], Ю.В. Иванов [2], А.А. Косова [3], О.В. Андреева [4], А.Х. Амиров [5]

[1] Научно-исследовательская лаборатория "Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии" Смоленской государственной медицинской академии (СГМА);
[2] Кафедра хирургии, анестезиологии и эндоскопии Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства РФ;
[3] Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии СГМА;
[4] Смоленский областной институт патологии;
[5] ГНУ "Смоленский НИИСХ" Россельхозакадемии

Изучается возможность использования метода электрохимического лизиса в лечении очаговых доброкачественных образований щитовидной железы. Для работы использовались послеоперационные препараты щитовидной железы, удаленные по поводу узлового коллоидного зоба (n = 20), на которых проводился поиск оптимальных режимов электрохимического лизиса. Отрабатывались режимы на животных в остром и хроническом эксперименте (n = 20).
Ключевые слова: *малоинвазивное лечение, электрохимический лизис, узловые доброкачественные образования щитовидной железы.*

First Experimental Results in Electrochemical Lysis of Thyroid Nodules

A.V. Borsukov[1], Yu.V. Ivanov[2], A.A. Kosova[3], O.V. Andreyeva[4], A.Ch. Amirov[5]

[1] Scientifical laboratory fos ultrasound and miniinvasive technologies, Smolensk;
[2] Department of Surgery, Anestesiology and Endoscopy of Federal Postgraduate Institute, Smolensk;
[3] Department of Radiology of Smolensk Medical Academy;
[4] Institut of Pathology, Smolensk;
[5] Agricultural Academy of Smolensk

Electrochemical lysis is investigated to be used in miniinvasive treatment of thyroid nodules. Histological operative preparations of thyroid nodules (n = 20) helped to work out a model of electrochemical lysis optimal regimens. The results of this experiment were verified by usage of experimental animals.
Key words: *miniinvasive approach, electrochemical lysis, thyroid nodules.*

Введение

С годами частота узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) растет. До сих пор в эндокринологии не существует единых требований по ведению пациентов с наличием узловых образований ЩЖ. В особенности это касается узлового коллоидного зоба [8, 12, 13, 19, 21]. При этом ранняя хирургическая тактика рассматривается с "профилактической" по отношению к онкологии точки зрения. Ввиду этого агрессивная радикальная тактика лечения подобной патологии широко распространена [20]. Поскольку хирургическое лечение связано с риском послеоперационных осложнений, а сами операции проводят с сохранением максимального объема функционирующей ткани, на передний план выходит все больший интерес к методам миниинвазивного лечения узлового зоба ЩЖ [1, 6, 7, 18, 20, 22]. С целью определения места электрохимического лизиса в эндокринной хирургии нами был проведен ряд экспериментальных исследований.

Адрес для корреспонденции: Борсуков А.В., 214019, Смоленск, ул.Крупской, 28. Смоленская Государственная Медицинская Академия. E-mail: bor55@yandex.ru

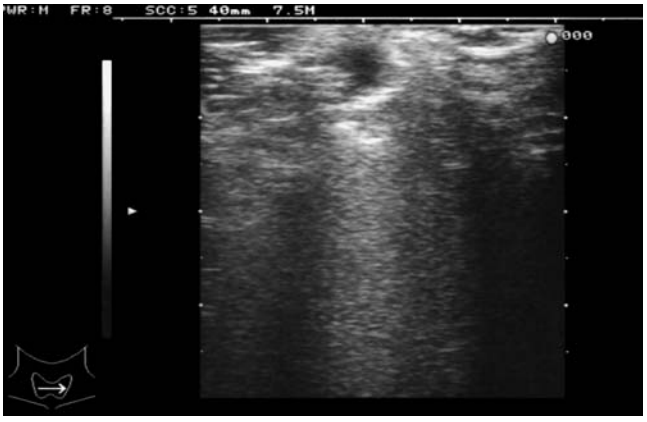

Рис. 1. Ультразвуковая томограмма препарата коллоидного узлового зоба.

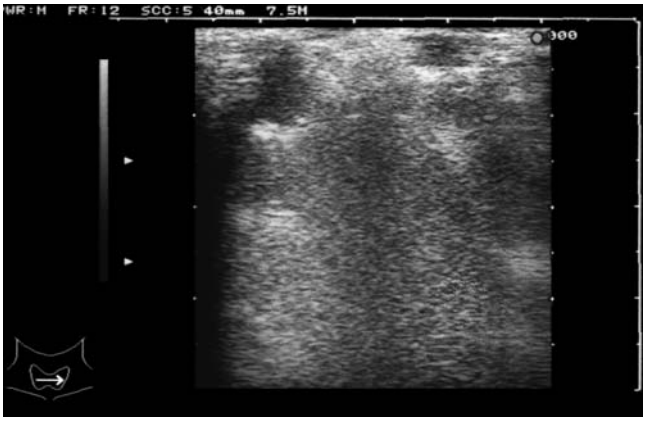

Рис. 2. Ультразвуковая томограмма препарата коллоидного узлового зоба: в проекции очага определяется только эхопозитивное образование.

Материал и методы

Метод электрохимического воздействия представляет собой циторедуктивное лечение. Причем вмешательство осуществляется двумя путями: прямое – в результате непосредственного повреждающего действия прямого электрического тока и опосредованное воздействие химическими продуктами, образованными в тканях во время сеанса электрохимического лизиса. ЭХЛ проводился на аппарате ECU-300 (фирма Soering, Германия) с ультразвуковым мониторингом линейным электронным датчиком 7,5, 10,0 и 12,5 МГц. Эксперимент состоял из двух этапов (табл.). Первая часть (*in vitro*) заключалась в разработке оптимальных режимов электрохимического лизиса с целью достижения адекватной по размерам и глубине зоны деструкции, варьируя силой тока и временем воздействия. Данный блок эксперимента проводился на 20 препаратах удаленной оперативным путем по поводу узлового зоба ЩЖ. Размеры узлов были в пределах 3–7 см в диаметре. Сеанс электрохимического лизиса проводился в течение часа после оперативного вмешательства. После электролиза результат оценивался макро- и микроскопически по общепринятым стандартам для чего использовалась теория патоморфоза тканей в ответ на внешнее воздействие [14, 24]. Морфологическое исследование проводилось путем световой микроскопии с окраской препарата гематоксилином и эозином.

Отработка режимов электрохимического лизиса проводилась в группе животных в остром и хроническом эксперименте (n = 20) (рис. 8). В данном блоке исследований нас больше интересовала не глубина некроза, а ответная реакция окружающей здоровой ткани на внешнее воздействие и последовательность репаративных процессов в зоне очага альтерации спустя определенный срок после воздействия. Для электрохимического лизиса собак использовались “малые” токи 40–50 мкА и время воздействия 5–15 мин. Эксперимент проходил во времени, то есть исследование реакции тканей производилось поэтапно: через 15 мин (5 животных), через 2 нед (6) и через 1 мес (9).

Эксперимент на собаках, хозяева которых обратились в ГНУ “Смоленский НИИСХ” Россельхозакадемии с целью их усыпления, проходил в соответствии с положением руководства International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animal. Электрохимический лизис проводился интраоперационно под внутривенным наркозом. Все этапы операции соответствовали общепринятым подходам [15, 16]. В ходе операции обнажали трахею, в области которой определялась красноватого цвета

Таблица

Исследуемая группа	Доступ		Кратность	Режим ЭХЛ	Кол-во сеансов
	итраопер.	чрескожн.			
Узловой зоб *in vitro* (n = 20)	20	–	1 лизис	I = 50–100 мкА, t = 5–30 мин	1–2
Щитовидная железа животных *in vivo* (n = 20)	18	2	1 лизис	I = 30–50 мкА, t = 5–15 мин	1

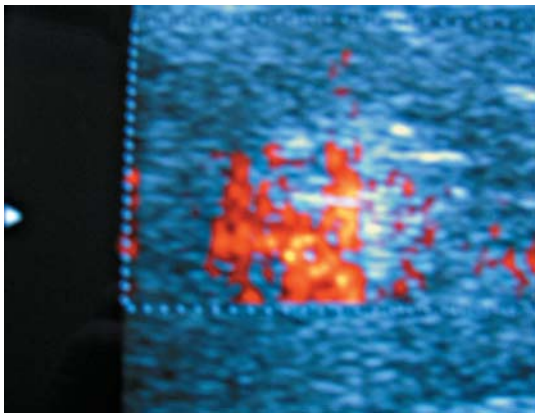

Рис. 3. Ультразвуковая томограмма препарата коллоидного узлового зоба в режиме энергетического допплера: в проекции очага определяется цветовое пятно с хаотичными подвижными эховключениями размером 1–4 мм – маркер электролиза тканей.

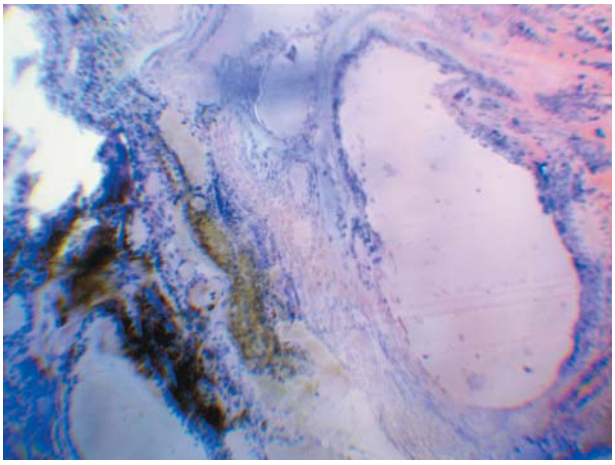

Рис. 4. ЭХЛ фолликулярного зоба в режиме 50 мА. Время воздействия – 30 мин. Бесструктурная ткань в зоне воздействия. Окраска гематоксилином и эозином. ×300.

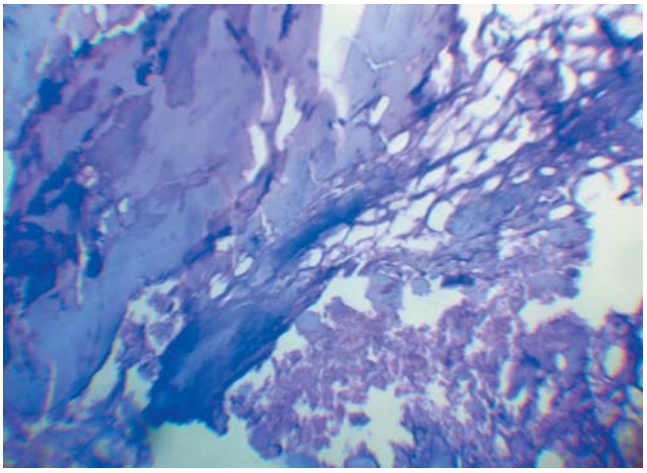

Рис. 5. ЭХЛ фолликулярного зоба в режиме 70 мкА. Время воздействия – 30 мин. Очаг полной деструкции, четко отграниченный от исходной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. ×300.

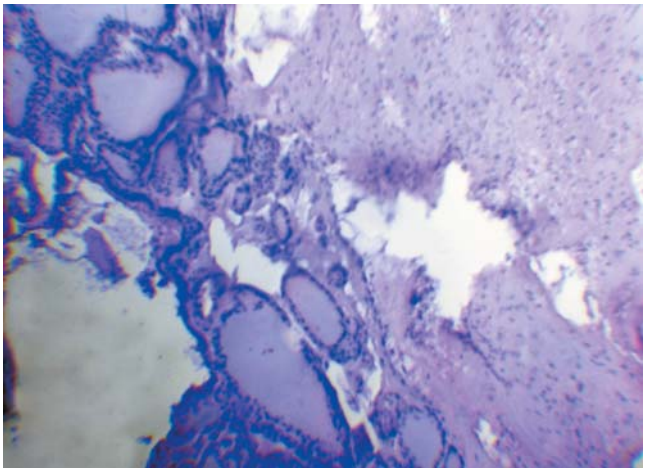

Рис. 6. ЭХЛ фолликулярного зоба в режиме 80 мкА. Время воздействия – 20 мин. Ровная, отчетливая граница зоны деструкции и окружающей ткани. Окраска гематоксилином и эозином. ×300.

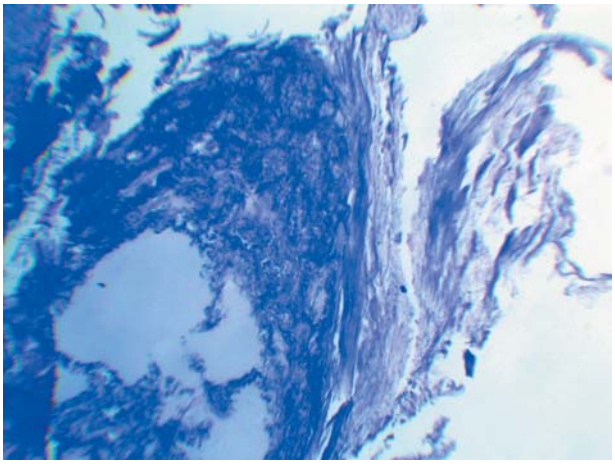

Рис. 7. ЭХЛ в режиме 90 мА. Время воздействия –30 мин. “Электрометки”. Окраска гематоксилином и эозином. ×300.

Рис. 8. Техника проведения ЭХЛ: окончание лизиса. На фоне пенообразного субстрата в зоне электродов визуально определяется зона некроза.

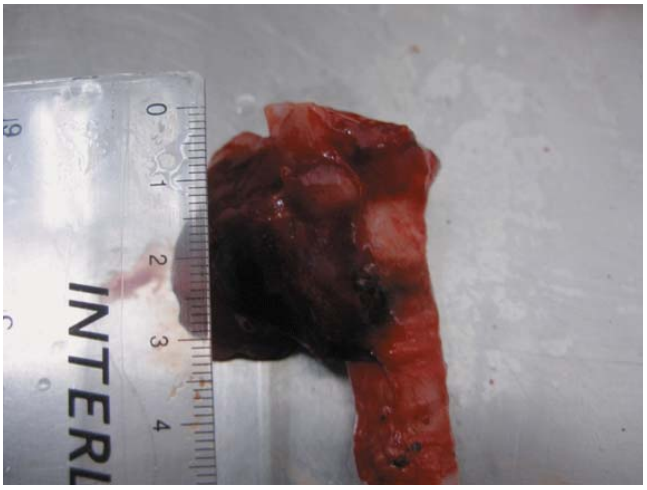

Рис. 9. Макропрепарат удаленной щитовидной железы сразу же после лизиса: визуально определяется зона некроза.

железистая ткань. Далее, под визуальным и ультразвуковым контролем, устанавливали стилет-катетеры на расстоянии 5–8 мм друг от друга вдоль длинника железы на глубину 5–15мм. После выведения иглы через катетер вводили платиновый электрод и начинали процесс электрохимического лизиса. С целью оценки результатов электрохимического лизиса сразу после него либо по истечению планируемого срока под глубоким наркозом проводили резекцию ЩЖ (рис. 13). Морфологическая оценка проводилась также посредством световой микроскопии с предварительной окраской гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждения

Все сеансы электрохимического лизиса вне зависимости от размеров узлов и выбранных режимов всегда сопровождались появлением визуально определяемых зон патологически измененных тканей вокруг электродов с образованием синхронно пенообразного субстрата. В ходе электрохимического лизиса очаги визуального некроза увеличиваются в размерах и сливаются между собой в единый участок. Электролиз сопровождался ультразвуковым контролем. В ходе лизиса в зоне вокруг электродов появлялось эхопозитивное, увеличивающееся в процессе образование. Причем увеличивались не только размеры образования, но и нарастала его ультразвуковая неоднородность. В конце лизиса при ультразвуковом мониторинге очаг коллоидного зоба не визуализировался, а определялось только эхопозитивное образование (рис. 1, 2). В режиме энергетического допплера в процессе лизиса возникало цветовое пятно с хаотичными подвижными эховключениями размером 1–4 мм, что являлось отображением процесса электролиза тканей (рис. 3). Причем размеры цветового пятна всегда были меньше эхопозитивного образования, определяемого в серошкальном режиме сканирования. В конце сеанса электроды удалялись. На разрезе в зоне воздействия визуально определялись признаки деструкции тканей. В ходе данного эксперимента узлы с выраженными кистозными изменениями не использовались, а предпочтение отдавалось узлам с преобладанием тканевого компонента.

При отработке режимов электрохимического лизиса установлено, что при силе тока 40 мкА в зоне повреждения по периферии остаются участки ткани исходного строения, что может послужить в дальнейшем отправной точкой для возникновения рецидива, хотя нельзя исключить и отдаленную гибель фолликулов за счет нарушенной микроциркуляции и апоптозной гибели клеток.

Режимы электролиза с силой тока более 90 мкА также неоправданны, так как вызывают эффект “сожженной” ткани, что может неблаготворно повлиять на дальнейшую регенерацию очага некроза (рис. 7).

Нельзя не упомянуть тот факт, что получение абсолютно аморфной ткани в зоне воздействия не столь важно. Достаточно добиться специфических дистрофических изменений в базальной мембране высокоспециализированных клеток, а также в окружающей строме и сосудах (рис. 4). Это в свою очередь сведет к минимуму вероятность полной регенерации эпителия фолликулов ЩЖ.

В нашем эксперименте оптимальные результаты были получены при силе тока 60–80 мкА и времени воздействия 15–30 мин. Временной параметр увеличивался с увеличением размеров узла. При этом макроскопически определялась очаговая равномерная глубокая деструкция паренхимы и стромы ЩЖ. Следует отметить, что при выборе подобных режимов видимая граница очага альтерации соответствует микроскопическим, что позволяет регулировать объем деструкции либо визуально по изменению цвета зоны воздействия, либо по изменению ультразвуковой картины.

Экспериментальная часть (*in vivo*) проводилась на собаках, так как по гистологическому строению ЩЖ собак сопоставима с железой человека [16, 24]. Морфологическое исследование проводилось в различные сроки после электролиза, так как в данном блоке основной интерес представляла реакция здоровых тканей (рис. 9, 10). Это позволило убедиться, что очаг повреждения имеет округлую форму с четкой границей от окружающих здоровых тканей. Постальтернативные процессы имели стандартный закономерный ход: демаркационное воспаление, разрастание грануляционной и постепенно зрелой

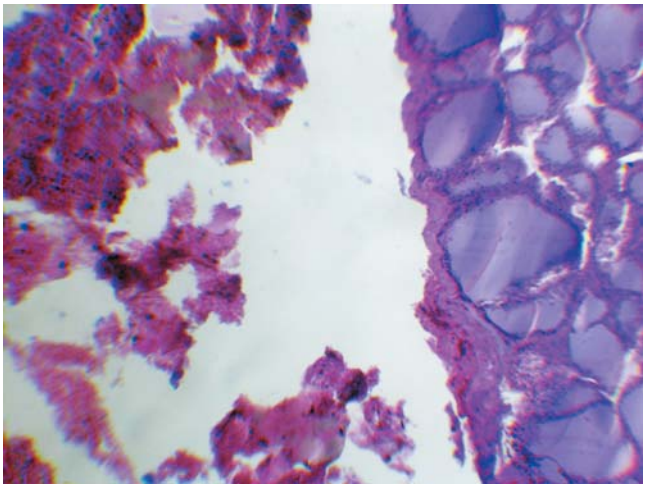

Рис. 10. ЭХЛ одной из долей щитовидной железы собаки в режиме 50 мА. Время воздействия – 15 мин. Морфологическая картина изменений через 15 мин после воздействия, представленная зоной некроза, достаточно четко отграниченного от окружающей ткани. Окраска гематоксилином и эозином. ×300.

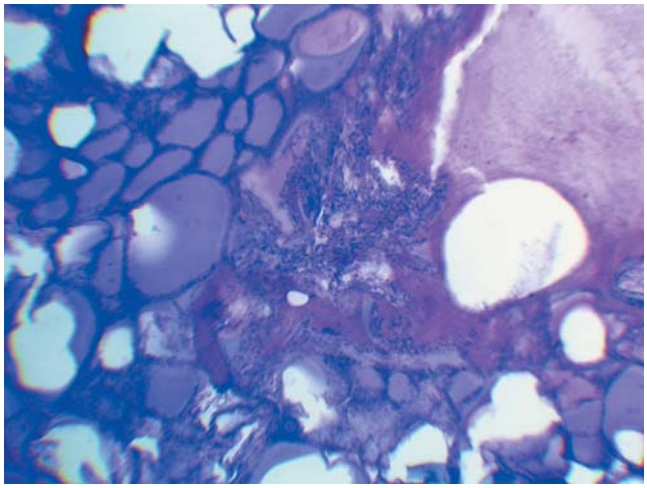

Рис. 11. ЭХЛ одной из долей щитовидной железы собаки в режиме 50 мА. Время воздействия – 15 мин. Морфологическая картина изменений через 2 нед после воздействия. Воспалительная инфильтрация и формирование соединительной ткани по периферии некроза. Окраска гематоксилином и эозином. ×300.

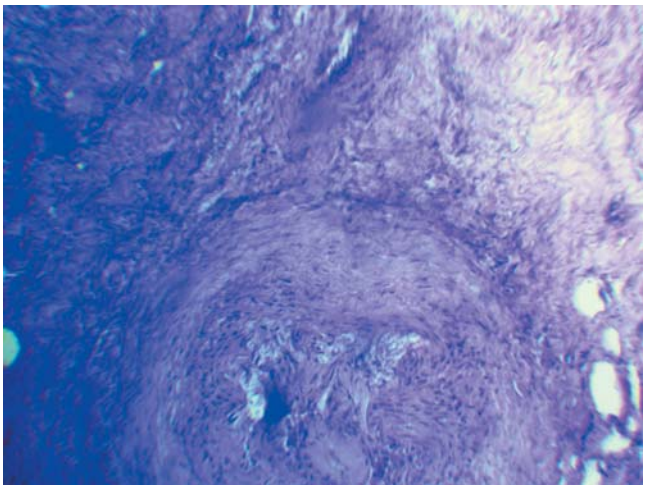

Рис. 12. ЭХЛ одной из долей щитовидной железы собаки в режиме 50 мА. Врем воздействия – 15 мин. Морфологическая картина изменений через 1 мес после манипуляции. Замещение некроза соединительной тканью. Окраска гематоксилином и эозином. ×300.

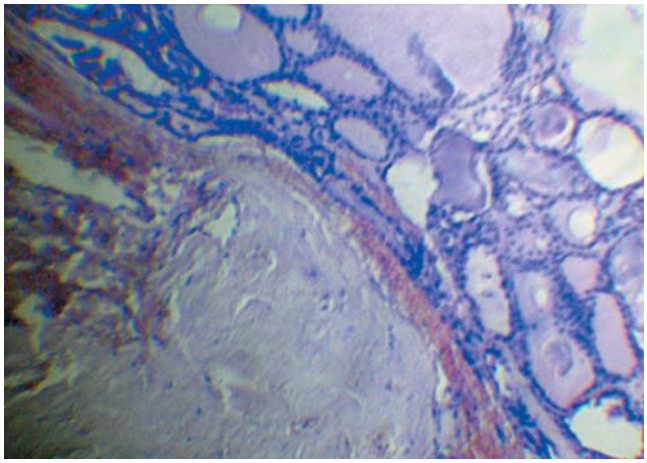

Рис. 13. ЭХЛ одной из долей щитовидной железы собаки в режиме 50 мА. Время воздействия –10 мин. Морфологическая картина через 1 мес после воздействия. Граница соединительнотканного рубца и исходной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. ×300.

соединительной ткани с формированием соединительнотканного рубца в очаге повреждения.

Умеренно выраженная воспалительная инфильтрация по периферии некроза наблюдалась на срезах, изготовленных из резецированных через 2 нед после электролиза долей ЩЖ. Она представлена в основном клетками лимфоидного ряда и макрофагами, среди которых имеется большое количество фибробластов и фиброцитов. Встречаются островки грануляционной ткани, новообразованные соединительнотканные волокна (рис. 11). Через 1,5 мес после электрохимического лизиса в исследуемых резецированных долях ЩЖ животных микроскопически определялись небольшие, диаметром до 0,2–0,4 см, островки разросшейся грубоволокнистой ткани (рис. 12, 13).

Обобщая результаты вышеупомянутых разделов эксперимента, можно сказать, что метод электрохимического воздействия на ткани можно рассмотреть как вариант альтернативного лечения узловых образо-

ваний ЩЖ. При этом оптимальными могут считаться режимы с силой тока 60–80 мкА и временем воздействия 10–30 мин (рис. 5, 6). Сила тока, по-видимому, влияет больше на глубину некроза, а время воздействия – на размеры получаемой зоны альтерации.

Этот эксперимент позволяет судить о преимуществе данного метода перед другими методами лечения узловых образований ЩЖ. Особенностью его является получение одномоментного (непосредственно во время воздействия) очагового некроза паренхимы и стромы. Не отмечено выраженного отека окружающей ткани, описанного при этаноловой деструкции ЩЖ [1] и обусловливающего со временем неконтролируемое увеличение зоны повреждения. Как уже было сказано выше, контроль за размерами очага деструкции может проводиться либо визуально, либо в ходе УЗИ. Кроме того, при использовании метода электрохимического лизиса не происходит введения инородного вещества в ткань ЩЖ. Очаг некроза регенерирует с образованием на месте повреждения соединительной ткани, что является важным ожидаемым благоприятным конечным результатом в лечении очаговых доброкачественных образований ЩЖ.

Список литературы

1. *Александров Ю.К., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Сенча А.Н.* Малоинвазивная хирургия щитовидной железы. М., 2005. 288 с.
2. *Александров Ю. К.* Неоперативное лечение узлового зоба: Учеб.-метод. пос. / Серия “Актуальные вопросы тиреоидологии”. 3-й вып. Ярославль, 1998.
3. *Алиев А.А.* Экспериментальная хирургия: Учеб. пос. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Изд. НИЦ “Инженер”, 1998. 350 с.
4. *Борсуков А.Н.* Склерозирующая терапия солидных узловых образований щитовидной железы // Врач. дело. 2003. № 7. С. 90–93.
5. *Борсуков А.Н., Коноплев О.А., Чеботарев Н.В., Толпыго В.А.* Склерозирующая терапия доброкачественных новообразований щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии / Матер. IX (XI) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Челябинск, 2000. С. 46–50.
6. *Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С.* Медицинские и экономические аспекты хирургии узлового зоба // Материалы 2-го Всерос. тиреоидол. конгр. “Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы”. М., 2002. С. 77–81.
7. *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.
8. Клинические рекомендации: Эндокринология 2007 / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с.
9. Материалы Европейской школы онкологии “Лучевая диагностика и интервенционная радиология в клинической онкологии 26–27 июня 2008”. М.: Изд. ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (DVD- носитель).
10. *Ниманд Х.Г., Сутер П.Ф.* Болезни собак: Практ. руков. для ветеринарных врачей. М.: Аквариум, 2004. 194 с.
11. *Паршин А.А., Соболев В.А., Созинов В.А.* Хирургические операции у собак и кошек. М.: Аквариум ЛТД, 2001. 232 с.
12. *Пачес А.И., Пропп Р.В.* Рак щитовидной железы. М.: Медицина, 1984. 319 с.
13. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы: Национальные клинические рекомендации // Вест. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Т. 19. № 1. 2008. С. 3–7.
14. *Сапожников А.Г., Доросевич А.Е.* Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство. Смоленск: Изд. САУ, 2000. 476 с.
15. *Слесаренко Н.А., Бабичев Н.В., Дурткаринов Е.С., Капустин Ф.Р.* Анатомия собаки. Соматические системы: Учебник / Под ред. проф. Н.А. Слесаренко. СПб.: Лань, 2003. 96 с.
16. *Семенов Б.С., Ермолаев В.А., Тимофеев С.В.* Практикум по оперативной хирургии с основами топографической анатомии домашних животных. М.: КолосС, 2003. 263 с.
17. *Струков А.И., Серов В.В.* Патологическая анатомия: Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1993. 688 с.
18. *Трошина Е.А., Мартиросян И.Т., Юшков П.В.* Морфология очаговых (фокальных) изменений щитовидной железы // Клин. и экспер. Тиреоидология. 2007. Т. 3. № 1. С. 38–43.
19. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И.* Заболевания щитовидной железы в схемах. М., 2006. 25 с.
20. *Фадеев В.В.* Узловой зоб: дискуссионные проблемы и негативные тенденции клинической практики // Клин. и экспер. тиреоидол. 2007. Т. 3. № 2. С. 5–15.
21. *Харченко В.П. и др.* Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Издат. дом Видар-М, 2007. 232 с.
22. *Фадеев В.В.* Лечение эутиреоидного зоба // Клиницист. 2007. № 3. С. 59–64.
23. *Чистович А.Н.* Курс общей патологической анатомии. Л. – М.: Медицина, 1970. 360 с.
24. *Хэм А., Кормак Д.* Гистология / Пер. с англ. М.: Мир, 1983. Т. 5. 296 с.
25. Эндокринология: Пер. с анг. / Под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999. С. 519–583.
26. *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.
27. *Belftore A., Gluffida D. La Rosa G. et. al.* High frequency of cancer in cold thyroid nodules ocurring at young age // Acta Endocrin. 1989. V. 121. P. 197–202.
28. *Cakir B., Topaloglu O., Gul K. et al.* Effects of percutaneous laser ablation treatment in benign solitary, thyroid nodules on nodule volume, thyroglobulin and anti-thy-roglobulin levels, and cytopathology of nodule in 1rfollow-up // J. Endocrinol. Invest. 2006. V. 29. P. 876–884.
29. International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animal Geneva, 1995. 207 p.
30. *Papini E., Panunzi C., Pacella C.M. et al.* Percutaneous ultrasound-guided ethanol injection: a new treatment of toxic autonomously functioning thyroid nodules // J. Clin. Endocr. 1993. V. 76 (2). P. 411–416.