

УДК 612.44-592:615.441-02: 616.441-089.87:617-089.843

В.А. МАКЕДОНСКАЯ^{1*}, В.В. ХАЗИЕВ², О.В. ТЯЖЕЛОВА²

Влияние дозированного криовоздействия на репаративный процесс в щитовидной железе после хирургического лечения диффузного токсического зоба (по данным ультразвукового исследования)

UDC 612.44-592:615.441-02: 616.441-089.87:617-089.843

V.A. MAKEDONSKAYA^{1*}, V.V. KHAZIEV², O.V. TYAZHELOVA²

Influence of Dosed Cryoeffect on Reparative Process in Thyroid Gland after Surgical Treatment of Diffusive Toxic Goiter (Ultra Sound Examination Data)

Представленные данные ультразвукового исследования щитовидной железы в послеоперационном периоде у больных с диффузным токсическим зобом после хирургического лечения с применением интраоперационного локального дозированного криовоздействия на остаток щитовидной железы свидетельствуют о нормализации эхоструктуры ткани щитовидной железы через 1 год после операции с низкими темпами гиперплазии и аутоиммунной агрессии.

Ключевые слова: ультразвукография, интраоперационное локальное дозированное криовоздействие, криодеструкция, гиперплазия, эхоструктура, регенерация.

Представлені дані про ультразвукові дослідження щитоподібної залози в післяопераційному періоді у хворих на дифузний токсичний зоб після хірургічного лікування з застосуванням інтраопераційного локального дозованого криовпливу на залишок щитоподібної залози свідчать про нормалізацію ехоструктури тканини щитоподібної залози через 1 рік після операції з низькими темпами її гіперплазії та аутоімунної агресії.

Ключові слова: ультразвукографія, інтраопераційний локальний дозований криовплив, криодеструкція, гіперплазія, ехоструктура, регенерація.

Demonstrated data of thyroid gland ultrasonod examination within a post-operative period in patients with diffusive toxic goiter after surgical treatment with applying intraoperative local dosed cryoeffect on thyroid gland shank testify to normalisation of this gland tissue echostructure following 1 year after operation with hyperplasia and autoimmune regression slow rates.

Key-words: ultrasonography, intraoperative local dosed cryoeffect, cryodestruction, hyperplasia, echostructure, regeneration.

В настоящее время криовоздействие как метод комбинированной терапии используется для лечения различных заболеваний. Отмечены противовоспалительное, анестезирующее, гемостатическое действие низких температур, уменьшение аутоиммунной агрессии, стимуляция регенеративных процессов [2, 3, 6, 8, 11, 12, 14]. Получены данные о возможности использования криодеструкции щитовидной железы (ЩЖ) в определенном объеме без повреждения прилегающих органов и тканей. Выявлено выраженное репаративное действие на паренхиму ЩЖ, что позволяет прогнозировать снижение аутоиммунной агрессии [4, 15].

Nowadays the cryoeffect as a method for combined therapy is used for treating different diseases. There were observed anti-inflammatory, anaesthetic, haemostatic effects of low temperatures, as well as a decrease in autoimmune aggression, stimulation of regenerative processes [2, 3, 6, 8, 11, 12, 14]. Data about the possibility to use cryodestruction of thyroid gland (TG) in certain volume without damaging adjacent organs and tissues were obtained. A manifested reparative effect on TG parenchyma was revealed, that enabled to forecast a decrease in autoimmune aggression [4, 15].

V.Ya. Danilevsky Institute for Problems of Endocrine Pathology of Academy of Medical Sciences

¹Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

²Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины, г. Харьков

* Автор, которому необходимо направлять корреспонденцию: ул. Переяславская, 23, г. Харьков, Украина 61015; тел.:+38 (057) 373-38-71, факс: +38 (057) 373-30-84, электронная почта: cryo@online.kharkov.ua

¹Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

²V.Ya. Danilevsky Institute for Problems of Endocrine Pathology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

* To whom correspondence should be addressed: 23, Pereyaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015; tel.:+380 57 373 3871, fax: +380 57 373 3084, e-mail: cryo@online.kharkov.ua

Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины (хирургическое отделение клиники) совместно с Институтом проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины разработали метод интраоперационного дозированного криовоздействия (ИДК) при хирургическом лечении диффузного токсического зоба (ДТЗ). Криовоздействие значительно увеличивает эффективность операции, что доказано клиническими, гормональными, иммунологическими исследованиями [4, 5, 7, 9]. Дополнительную диагностическую информацию можно получить с помощью ультразвукового исследования (УЗИ, ультрасонография) – неинвазивного чувствительного метода без лучевого воздействия на организм.

Цель исследования – сравнительное изучение динамики сонографических показателей ЩЖ у больных с ДТЗ в различные сроки послеоперационного периода после стандартной операции и операции с использованием ИДК.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 2 группы больных: опытная – 40 больных, оперированных в клинике с применением ИДК; контрольная – 38 больных с ДТЗ, оперированных без применения ИДК. Обе группы сопоставимы по клиническим показателям, возрасту и полу. За состоянием ЩЖ больных обеих групп наблюдали до операции и через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца после операции с помощью ультразвукового сканера “АЛОКА-1100” (Япония) с линейным датчиком 7,5 МГц и аппаратно-программным компьютерным комплексом регистрации и документирования медицинских исследований УНИМЕД (Украина). Метод ИДК применяли во время операции на остаток тиреоидной паренхимы (2-4 г с каждой стороны трахеи) автономным криоинструментом в режиме, отработанном экспериментально и клинически [11]. Диаметр криоапликатора составлял 0,2-0,5 см, рабочая температура наконечника достигала $-140...-180^{\circ}\text{C}$, время экспозиции – 1 мин.

Статистическую достоверность полученных результатов определяли по непараметрическому критерию значимости χ^2 и параметрическому критерию дисперсионного анализа t Стьюдента [1].

Результаты и обсуждение

С помощью современных ультразвуковых аппаратов можно оценить не только размеры и эхогенность ЩЖ, но и особенности ее структуры [13]. Для ДТЗ характерно равномерное увеличение всех компонентов железы (плотность фолликулов, концентрация коллоида), вследствие этого на

of Ukraine (Clinical surgical department) together with the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine have developed the method of intraoperative dosed cryoeffect (IDC) at surgical treatment of diffusive toxic goiter (DTG). Cryoeffect significantly increases the efficiency of operation, that was proved by clinical, hormonal, immunological studies [4, 5, 7, 9]. An additional diagnostic information can be obtained using ultrasound examination (US, ultrasonography), that is a non-invasive sensitive method without radiating.

The research was targeted to a comparative study of TG sonographic indices dynamics in patients with DTG in different terms of post-operative period after standard operation and that with IDC.

Materials and methods

We observed 2 groups of patients with DTG: the studied one, comprising 40 patients, operated in clinic within 2000-2004 with IDC application and the control one, consisting of those with DTG, operated without IDC. Data of examinations in both groups were compared by clinical indices, age and sex. TG state in both groups of patients was observed before operation and in 1, 3, 6, 12 and 24 months after operation using “Aloka-1100” (Japan) ultrasound scanner with 7.5 MHz linear sensor and UNIMED (Ukraine) appliance for registering and recording medical research. IDC method was applied during operation on a shank of thyroid parenchyma (2-4 g from each side of trachea) by autonomic cryoinstrument in regimen, worked-out experimentally and clinically [11]. There were selected 0.2-0.5 cm cryoapplicator diameter, $-140...-180^{\circ}\text{C}$ operative temperature of tip and 1 min for exposure time.

Statistical significance of the results obtained was determined by non-parametric χ^2 -criterion of significance and parametric t -criterion of Student dispersion analysis [1].

Results and discussion

Using modern ultrasound apparatus it is possible to estimate not only sizes and TG echogenic properties, but the peculiarities of its structure as well [13]. For DTG it is characteristic a uniform increase in all gland components (follicle density, colloid concentration) due to it a diffusive decrease in echogenicity is revealed in ultrasonograms (Fig. 1).

The most typical ultrasound signs of autoimmune thyroiditis is a non-uniform reduction of TG tissue echogenic properties in the form of multiple sites without distinct limits, that is stipulated by lymphoid-plasmocytic infiltration [16]. Simultaneously with appearance of system-free located foci of lymphoid

ультрасонограммах определяется диффузное снижение эхогенности (рис. 1).

Наиболее типичные ультразвуковые признаки аутоиммунного тиреоидита – неравномерное снижение эхогенности ткани ЩЖ в виде многочисленных участков без четких границ, что обусловлено лимфоидно-плазмоцитарной инфильтрацией [16]. Одновременно с появлением бессистемно расположенных очагов лимфоидной инфильтрации, которые приводят к нарушению гомогенности тиреоидной ткани, в ряде случаев визуализируются мелкие гиперэхогенные включения неправильной формы (рис. 2).

При ультразвукографическом определении общего объема культи ЩЖ после хирургического лечения ДТЗ были получены данные об однонаправленности морфологических процессов в обеих группах больных в течение года после операции (рис. 3).

В контрольной группе гиперплазия культи ЩЖ была более выраженной по сравнению с показателями опытной группы и через 12 месяцев уже достоверно отличалась ($10,12 \pm 2,33$ и $8,73 \pm 0,88$ см³ соответственно, $P < 0,05$). Через 24 месяца наблюдения в контрольной группе отмечалось дальнейшее увеличение объема остатка ЩЖ, а в опытной – такая тенденция отсутствует ($12,80 \pm 1,3$ и $8,55 \pm 0,85$ см³ соответственно, $P < 0,05$) (см. рис. 3).

До операции у 85% пациентов контрольной группы и 90% опытной при УЗИ на гипоехогенном крупнозернистом фоне определялись выраженные гиперэхогенные очаговые и линейные структуры размером 2-3 мм, что свидетельствует об акустических признаках фиброза тиреоидной паренхимы, очагов лимфоидной инфильтрации, выраженность

инфильтрации, которые приводят к нарушению гомогенности тиреоидной ткани, в ряде случаев визуализируются мелкие гиперэхогенные включения неправильной формы (рис. 2).

С ультразвукографическим определением общего объема культи ЩЖ после хирургического лечения ДТЗ были получены данные об однонаправленности морфологических процессов в обеих группах больных в течение года после операции (рис. 3).

В третьей группе гиперплазия культи ЩЖ была более выраженной по сравнению с показателями опытной группы и через 12 месяцев уже достоверно отличалась ($10,12 \pm 2,33$ и $8,73 \pm 0,88$ см³, соответственно, $P < 0,05$). В 24 месяца наблюдения в контрольной группе была обнаружена тенденция к увеличению объема культи ЩЖ, но такая тенденция отсутствовала в исследуемой группе ($12,80 \pm 1,3$ и $8,55 \pm 0,85$ см³, соответственно, $P < 0,05$) (рис. 3).

Перед операцией в контрольной (85%) и основной (90%) группах пациентов при УЗИ определялись гиперэхогенные очаговые и линейные структуры размером 2 мм на гипоехогенном фоне, что свидетельствует об акустических признаках фиброза тиреоидной паренхимы, очагов лимфоидной инфильтрации, которые зависят от длительности заболевания и заместительной терапии (см. рис. 2). В таких случаях не было значимых изменений в структуре культи ЩЖ в течение года после операции. При исследовании в 24 месяца в 30% пациентов после стандартного хирургического лечения было выявлено усиление акустической плотности паренхимы культи ЩЖ с признаками улучшения структуры, но 58,82% было в группе с ИДТ. Гетерогенная структура тиреоидной ткани, не изменившаяся в течение всего периода наблюдения, была типична для 15% пациентов контрольной группы и для 23,53% тех, кто в исследуемой группе.

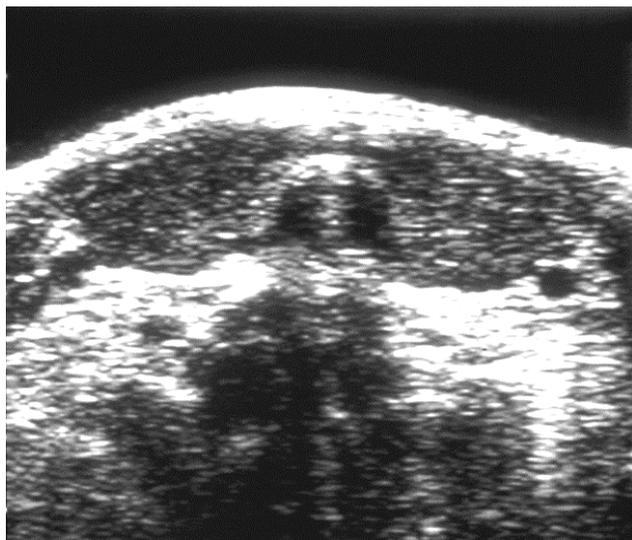


Рис. 1. Ультрасонограмма щитовидной железы при ДТЗ.
Fig. 1. Thyroid gland ultrasonogram at DTG.

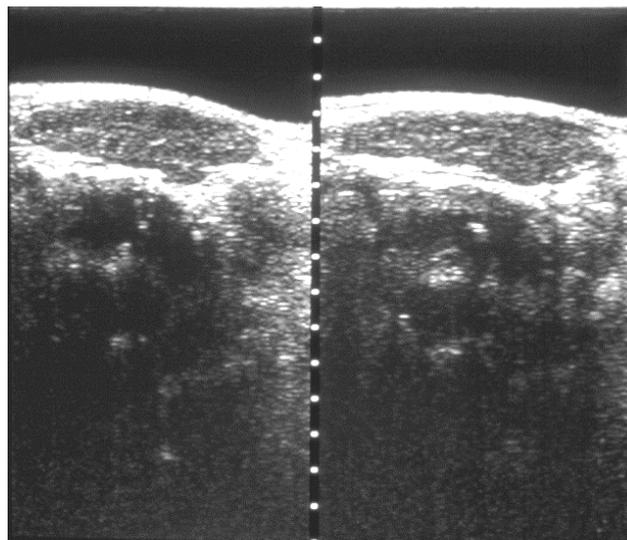


Рис. 2. Ультрасонограмма щитовидной железы при ДТЗ с аутоиммунным тиреоидитом.
Fig. 2. Thyroid gland ultrasonogram at DTG with autoimmune thyroiditis.

которых зависит от длительности заболевания и тиреостатической терапии (см. рис. 2). У таких больных в течение первого года после операции эхоструктура культи ЩЖ значительно не изменялась. При обследовании через 24 месяца у 30% больных после стандартного хирургического лечения выявлено усиление акустической плотности паренхимы ЩЖ с признаками улучшения эхоструктуры, а в группе с применением ИДК – у 58,82%. Гетерогенная структура тиреоидной ткани, которая не изменялась на протяжении всего срока наблюдения, была характерна для 15% больных контрольной группы и 23,53% больных опытной группы.

У 55% пациентов контрольной группы и только у 17,65% группы с применением ИДК было выявлено выраженное усиление гетерогенности структуры культи ЩЖ за счет увеличения тиреоидной паренхимы с выраженной гиперплазией. Полученные данные указывают на то, что в тиреотоксически измененной ткани после стандартного хирургического лечения развиваются сонографические признаки аутоиммунного тиреоидита, что согласуется с данными исследователей, по мнению которых эволюция аутоиммунного тиреотоксикоза в аутоиммунный тиреоидит – закономерный процесс с постепенным развитием относительной функциональной недостаточности ЩЖ даже при оптимальном объеме ее остатка после операции [17]. Анализ динамики общего объема и сонографической структуры культи ЩЖ в группах сравнения дает основание считать, что гиперплазия тиреоидной ткани у большей части больных контрольной группы обусловлена увеличением лимфоидных и фиброзных элементов (рис. 4, а), тогда как для опытной группы характерен процесс репаративной регенерации (рис. 4, б).

Применение метода ИДК для лечения больных, оперированных по поводу ДТЗ, позволило сохранить стабильный объем культи ЩЖ в послеоперационный период (24 месяца), у 58,82% больных выявлена нормализация эхоструктуры ткани ЩЖ.

Полученные данные могут свидетельствовать о стимулирующем влиянии метода ИДК на процессы репаративной регенерации тиреоидной паренхимы за счет торможения аутоиммунного процесса.

Выводы

По данным ультразвукового исследования ткани щитовидной железы у большинства больных с диффузным токсическим зобом после хирургического лечения по стандартной методике в отдаленные сроки (24 месяца) выявляются сонографические признаки прогрессирования

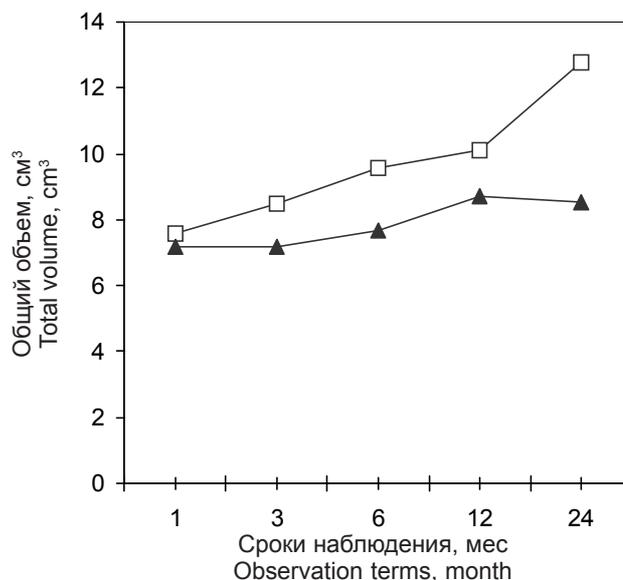


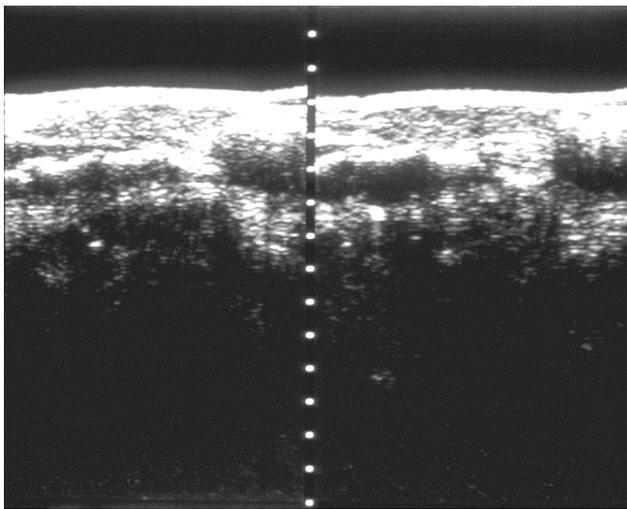
Рис. 3. Динамика общего объема культи ЩЖ по данным УЗИ в группах больных с ДТЗ в послеоперационном периоде: * – статистически достоверные различия с начальными показателями, $P < 0,05$; □ – контрольная группа; ▲ – опытная группа.

Fig. 3. Dynamics of total volume of TG stump by US data in groups of patients with DTG in post-operative period: * – statistically significant changes comparing to initial values; □ – control group; ▲ – experimental group.

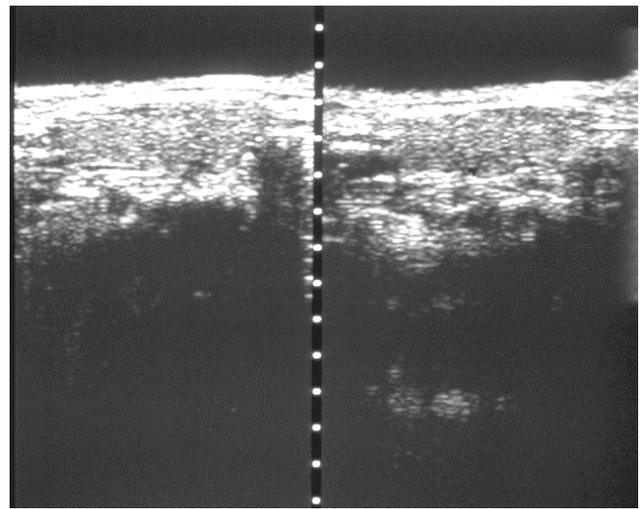
Manifested strengthening of TG stump structure heterogeneity due to an increase in thyroid parenchyma with pronounced hyperplasia was revealed in 55% of patients in the control group and only in 17.65% of group with IDC application. The data obtained indicate to the fact, that in thyreotoxically changed tissue after standard surgical treatment the sonographic signs of autoimmune thyroiditis develop, that correlates to those of researchers, considering the evolution of autoimmune thyrotoxicosis into autoimmune thyroiditis is a regular process with a gradual development of TG relative functional insufficiency even at optimal volume of its shank after operation [17]. Analysis of total volume dynamics and sonographic structure of TG stump in comparison groups provides reason to consider thyroid tissue hyperplasia in majority of patients of control group as stipulating due to augmentation of lymphoid and fibrous elements (Fig. 5, a), meanwhile for studied group the process of reparative regeneration is characteristic (Fig 5, b).

IDC method application to treat patients, operated with DTG enabled to preserve a stable volume of TG stump within a post-operative period (24 months), the normalisation of TG tissue echostructure was revealed in 58.82% of patients.

The data obtained can testify to a stimulating effect of IDC method on processes of thyroid parenchyma reparative regeneration due to inhibition of autoimmune process.



а



б

Рис. 4. Ультразвукова картина паренхимы культи щитовидной железы через 24 месяца после операции: а – без применения ИДК; б – с применением ИДК.

Fig. 4. Ultrasound image of parenchyma of TG stump in 24 months after operation: a – without IDC application; b – with IDC application.

аутоімунної агресії з вираженою гіперплазією.

Застосування інтраопераційного дозованого кріоздійства призводить до активної стимуляції процесів регенерації тиреоїдної тканини, що сонографічно підтверджується нормалізацією ехогенності культи щитовидної залози без розвитку гіперплазії.

Литература

1. Гланц С. Медико-біологічна статистика: Пер. з англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Грищенко В.І. Гіпотермія і кріохірургія в акушерстві і гінекології. – М.: Медицина, 1974. – 230 с.
3. Грищенко В.І., Сандомирський Б.П., Колонтай Ю.Ю. і др. Практична кріомедицина. – Київ: Здоров'я, 1987. – 245 с.
4. Караченцев Ю.І. Аутоімунні тиреопатії та низькі температури // Пробл. кріобіології. – 1998. – №3. – С. 11-17.
5. Караченцев Ю.І., Гопкалова І.В., Хазієв В.В. Функціональна активність щитоподібної залози у хворих на ДТЗ після хірургічного лікування із застосуванням дозованого кріоздійства // Матеріали XX з'їзду хірургів України. Т.2. – Тернопіль, 2002. – С. 531-533.
6. Коцько Н.І. Обоснование применения низких температур при атипических резекциях печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1983. – 23 с.
7. Македонська В.О., Караченцев Ю.І., Хазієв В.В. Кріогенні методи в профілактиці і лікуванні післяопераційного гіпотиреозу у хворих на дифузний токсичний зоб // Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань: Матеріали наук.-прак. конф., присвяченої 150-річчю з дня народження акад. В.Я.Данилевського. – Харків, 2002. – С. 77.
8. Пушкарь Н.С., Белоус А.М. Введение в кріобіологію. – Київ: Наук. думка, 1975. – 168 с.
9. Хазієв В.В. Динаміка показників неспецифічного клітинного імунітету у хворих на дифузний токсичний

Conclusions

According to the data of ultrasound investigation of thyroid gland tissue in the majority of patients with diffusive toxic goiter after surgical treatment according to the standard methods in distant terms (24 months) there were revealed the sonographic signs of autoimmune aggression advance with manifested hyperplasia.

Application of intraoperative dosed cryoeffect results in active stimulation of thyroid tissue regeneration processes, that is sonographically confirmed by normalisation of echogenicity of thyroid gland stump without hyperplasia development.

References

1. Glants S. Medical and biological statistics. – Moscow: Praktika, 1998. – 459 p.
2. Grischenko V.I. Hypothermia and cryosurgery in obstetrics and gynecology. – Moscow: Meditsina, 1974. – 230 p.
3. Grischenko V.I., Sandomirsky B.P., Kolontay Yu.Yu. et al. Applied Cryobiology. – Kyiv: Zdorov'ya, 1987. – 245 p.
4. Karachentsev Yu.I. Autoimmune thyreopathies and low temperatures // Problems of Cryobiology. – 1998. – N3. – P. 11-17.
5. Karachentsev Yu.I., Gopkalova I.V., Khaziev V.V. Functional activity of thyroid gland in patients with DTG after surgical treatment with applying dosed cryoeffect // Proceedings of XX Congress of Surgeons of Ukraine. Vol. 2. – Ternopil, 2002. – P. 531-533.
6. Kotsko N.I. Substantiation for applying low temperatures during atypical resections of liver: Author's abstract of thesis of candidate of medical sciences. – Kharkov, 1983. – 23 p.
7. Makedonskaya V.A., Karachentsev Yu.I., Khaziev V.V. Cryogenic methods in prevention and treatment of post-operative hypothyroidism in patients with diffusive toxic goiter // Pathogenetic aspects of pharmacotherapy of endocrine diseases: Materials of Scientific and Practical Conference

зоб після хірургічного лікування із застосуванням дозованого кровопливу // Пробл. ендокринної патології.– 2003.– №3.– С. 69-74.

10. *Цуцаєва А.А., Гольцев А.Н., Попов Н.Н. и др.* Кримонология.– Киев: Наук. думка, 1988.– 176 с.
11. *Пат. 47182 А Україна*, МПК^с А61В18/00. Спосіб лікування дифузного токсичного зоба / В.В.Хазієв, Ю.І.Караченцев, І.О.Лях та інш. № 2001085848; Заявлено 21.08.01; Опубл. 17.06.2002, Бюл. №6.– 2 с.
12. *Ablin R.Y.* Handbook of Cryosurgery.– New York, 1980.– 250 p.
13. *Dumitriu L., Gudovan-Calin E.* Endocrine diagnosis by ultrasound. I. The thyroid, parathyroid and adrenal glands // Rev. Roumaine. Med. Serie Endocrinol.– 1985.– Vol. 23, N1.– P. 3-10.
14. *Montes L.F., Ocampo J., Garcia N.J. et al.* Response of leiomyosarcoma to cryosurgery: clinicopathological and ultrastructural study // Clin. Exp. Dermatol.– 1995.– Vol. 20, N1.– P. 6-22.
15. *Pomorski L.* Thyroid cryotherapy in an experimental rat model-topography of temperature during therapy and functional results // Cryobiology.– 2000.– Vol. 41, N1.– P. 51-57.
16. *Takashima S., Morimoto S., Nagureda T. et al.* Thyroid nodules associated with Hashimoto's Thyroiditis: assessment with US // Radiology.– 1992.– Vol. 185, N2.– P. 202-211.
17. *Weetman A.P., McGregor A.M.* Autoimmune thyroid disease: Developments in our understanding // Endocr. Rev.– 1984.– Vol. 5, N2.– P. 309-355.

Поступила 22.02.2005

devoted to the 150th anniversary of academician V.Ya. Danilevsky.– Kharkov, 2002.– P. 77.

8. *Pushkar N.S., Belous A.M.* Introduction into cryobiology.– Kiev: Naukova Dumka, 1975.– 168 p.
9. *Khaziev V.V.* Dynamics of indices of non-specific cell immunity in patients with diffusive toxic goiter after surgical treatment with dosed cryoeffect application // Problemy endokrynnoi patologii.– 2003.– N3.– P. 69-74.
10. *Tsutsayeva A.A., Goltsev A.N., Popov N.N. et al.* Cryoimmunology.– Kiev: Naukova Dumka, 1988.– 176 p.
11. *Patent 47182 A Ukraine*, IPC^с А61В18/00. Way for diffusive toxic goiter treatment / V.V. Khaziev, Yu.I. Karachentsev, I.O. Lyakh et al.– N 2001085848; Filed in 21.08.01; Published 17.06.2002, Bull. N6.– P. 2.
12. *Ablin R.Y.* Handbook of Cryosurgery.– New York, 1980.– 250 p.
13. *Dumitriu L., Gudovan-Calin E.* Endocrine diagnosis by ultrasound. I. The thyroid, parathyroid and adrenal glands // Rev. Roumaine. Med. Serie Endocrinol.– 1985.– Vol. 23, N1.– P. 3-10.
14. *Montes L.F., Ocampo J., Garcia N.J. et al.* Response of leiomyosarcoma to cryosurgery: clinicopathological and ultrastructural study // Clin. Exp. Dermatol.– 1995.– Vol. 20, N1.– P. 6-22.
15. *Pomorski L.* Thyroid cryotherapy in an experimental rat model-topography of temperature during therapy and functional results // Cryobiology.– 2000.– Vol. 41, N1.– P. 51-57.
16. *Takashima S., Morimoto S., Nagureda T. et al.* Thyroid nodules associated with Hashimoto's Thyroiditis: assessment with US // Radiology.– 1992.– Vol. 185, N2.– P. 202-211.
17. *Weetman A., McGregor A.* Autoimmune thyroid disease: Developments in our understanding // Endocr. Rev.– 1984.– Vol. 5, N5.– P. 309-354.

Accepted in 22.02.2005