

## ЧРЕСКОЖНЫЕ ИНЪЕКЦИИ ЭТАНОЛА В ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

*А.В. Кияев, Н.А. Елисеева, Я.Я. Вутирас, Н.П. Королева*

*Областная детская клиническая больница № 1 г. Екатеринбурга (главный врач — к.м.н. С.Н. Боярский)*

Для изучения эффективности и безопасности метода чрескожных инъекций этанола проведено лечение 20 девочек и 1 мальчика в возрасте от 12 до 17 лет. В 19 случаях ЧИЭ выполнялась с целью устранения косметического дефекта, а у 2 из них (объем узлов — 31,7 и 44,1 мл) еще и для ликвидации компрессии органов шеи. В исследуемой группе детей через 4 мес после проведения лечения объем узлов уменьшился в среднем на 95,5 %, а через 12,6–41,3 мес наблюдения он остался на прежнем уровне. В 1 случае зафиксирован транзиторный парез возвратного нерва, спонтанно регрессировавший через 2 нед. Установлена высокая эффективность метода ЧИЭ у детей и подростков, которая не зависела от размеров узла и от комбинации с супрессивной терапией левотироксином, а также факторов, связанных с методологией процедуры, и была выше при кистозной дегенерации, занимающей более половины объема узла.

**Ключевые слова:** узлы щитовидной железы, дети, чрескожные инъекции этанола.

### Percutaneous Ethanol Injection in the Treatment of Pediatric Nodular Goiter

*A.V. Kiyaev, N.A. Eliseeva, Y.Y. Vutiras, N.P. Koroleva*

*First Children's Hospital of Ekaterinburg Region, Russia*

This study was to define efficacy and safety of method percutaneous ethanol injection (PEI) in the treatment of thyroid cystic nodules of 20 girls and 1 boy at the age of 12–17. In 19 cases PEI was performed with purpose of elimination of cosmetic problems, and in 2 cases among them (nodule volume 31.7 and 44.1 ml) it was done also for liquidation of neck compression. 4 months later after doing the procedure, the volume of nodules in the group of children, which had been studied, decreased on an average 95.5%, and after 12.6–41.3 months of medical observation it kept the same level of volume. In one case a transient paresis n. recurrence was fixed. It retrogressed after 2 weeks spontaneously. The high efficacy PEI among children and adolescents was established, which didn't depend on the sizes of the nodules and combination of levothyroxine suppressive therapy. It didn't depend on the facts, which were connected with methodology of procedure either. The efficacy PEI was higher with cystic component, taking more than a half of the volume of nodule.

Key words: thyroid nodules, children, percutaneous ethanol injection.

### Введение

Распространенность узлового зоба (УЗ) у детей и подростков в десятки раз меньше, чем у взрослых, и составляет 0,05–1,5% [10, 17, 19, 24]. Наряду с этим в структуре УЗ у детей отмечается более высокая доля злокачественных опухолей, которая варьирует от 9,7 до 36,6% [5, 9, 11, 12, 15, 16]. Несмотря на то что имеются данные о достаточно высокой точности, чувствительности и специфичности тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) в диагностике опухолей ЩЖ у детей [4, 6, 18], в большинстве случаев при лечении УЗ в этой возрастной группе предпочтение все-таки отдается хирургическому лечению [16, 17].

Более 20 лет чрескожные инъекции этанола (ЧИЭ) применяются для лечения злокачественных и

доброкачественных образований нетиреоидного происхождения (гепатоцеллюлярные карциномы, печеночные и перитонеальные метастазы опухолей желудочно-кишечного тракта) [13, 20]. Основными преимуществами этого метода являются сохранение целостности, а соответственно, и функции органа, минимальное число осложнений, простота и доступность выполнения даже в амбулаторных условиях. В 1990 г. Т. Livraghi и соавт. [14] впервые продемонстрировали, что метод ЧИЭ может успешно использоваться и для лечения автономных узлов ЩЖ. С этого момента проведено множество исследований как в РФ, так и зарубежом, в которых подтверждены эффективность и безопасность лечения этим методом взрослых пациентов при различных заболе-

ваниях ЩЖ, проявляющихся в основном косметическим дефектом или гиперфункцией органа [1, 7, 8, 21–23, 25]. Однако нам удалось найти всего одно сообщение о применении метода ЧИЭ для лечения узлового зоба в группе детей и подростков, причем склеротерапия проводилась в сочетании с супрессивной терапией левотироксином [3].

**Цель работы.** Оценить эффективность и безопасность ЧИЭ в лечении узлового зоба у детей и подростков и выявить факторы, повышающие эффективность метода.

### Материал и методы

В период с 2003-го по 2006 г. на базе ОДКБ № 1 г. Екатеринбург прошли лечение ЧИЭ 20 девочек и 1 мальчик в возрасте от 12 до 17 лет с периодом наблюдения не менее 12 мес после окончания процедуры (табл.). В 19 случаях узлы были выявлены при пальпации

или визуальном осмотре шеи. У этих пациентов ЧИЭ выполнялась с целью устранения косметического дефекта, а у 2 из них (объем узлов – 31,7 и 44,1 мл) еще и для ликвидации компрессии органов шеи. В 2 случаях узлы диагностированы при УЗИ (объем узлов – 0,9 и 1,3 мл), а терапия выполнялась по просьбе родителей. Во всех случаях узлы имели кистозную дегенерацию, степень которой определялась визуально при УЗИ. Обязательными условиями для проведения ЧИЭ являлись исключение опухолевого происхождения узла (по данным ТАБ под УЗ-контролем) и подписание родителями или пациентом добровольного информированного согласия на проведение процедуры.

Выполнение ЧИЭ планировалось по стандартной методике [2], однако возраст детей и индивидуальная переносимость процедуры внесли определенные коррективы, коснувшиеся как объема вводимого

### Клиническая характеристика пациентов и результаты ЧИЭ

Показатели	Медиана [25%; 75%], (min–max), доля, %, (n)
Клиническая характеристика (n = 21)	
Возраст, лет	15,6 [14,7; 16,7], (12,4–7,7)
Женский пол	95,2% (20)
Пальпируемые узлы	90,5% (19)
ТТГ, МЕ/л	2,01 [1,72; 2,23], (0,36–3,31)
Объем ЩЖ, мл; доля зоба	13,9 [11,2; 19,8], (6,5–50), 42,9%
Исходный объем узла, мл	6,8 [2,5; 11,1], (0,9–44,1)
Кистозная дегенерация узла	
100%	28,6% (6)
>50%	33,3% (7)
<50%	38,1% (8)
Результаты ЧИЭ	
Осложнения (парез n. recurrens)	4,8% (1)
Предварительная аспирация	47,6% (10)
Количество деструкций более 1 (от 2 до 5)	52,4% (11)
Суммарный объем этанола, мл	1,5 [1,0; 5,0], (0,3–18,0)
Соотношение V этанола/V узла, %	31,3 [22,1; 55,6], (3,6–123,1)
Объем максимальной регрессии, мл	0,4 [0,1; 1,0], (0–4,3)
Время максимальной регрессии, мес	4,2 [3,5; 9,8], (0,9–31,7)
Степень регрессии, %	95,5 [88,1; 97,2], (48–100)
Катамнез, мес	21,9 [17,7; 24,7], (12,6–41,3)
Конечный объем узла, мл	0,4 [0,05; 2,1], (0–5,8)
Коэффициент динамики узла	0,95 [0,75; 0,99], (-0,1–1,0)
Полная регрессия	19% (4)
Рост узла	9,5% (2)
ЧИЭ в сочетании с СТ*	38,1% (8)

\*СТ – супрессивная терапия левотироксином.

го 95% этанола, так и количества инъекций (табл.). Необходимо отметить, что в 8 случаях с увеличенным общим объемом ЩЖ ЧИЭ проводилась в комбинации с супрессивной терапией левотироксином.

Клиническое обследование включало в себя пальпацию ЩЖ и региональных лимфатических узлов, ультразвуковое исследование шеи (Siemens Sonoline 450, 7,5 МГц), УЗ ТАБ методом “свободной руки” с цитологическим исследованием и определение тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина в сыворотке крови (AxSYM, Abbott Diagnostic Division, USA) на базе ОДКБ № 1.

Для оптимизации статистического анализа введен ряд количественных показателей, позволяющих оценить эффективность ЧИЭ (табл.).

1. Соотношение объема этанола ( $V_e$ ) к объему узла ( $V_n$ ), рассчитанное по формуле:

$$V_e/V_n \times 100\%.$$

2. Объем максимальной регрессии – максимальный уменьшенный объем узла после ЧИЭ.

3. Время максимальной регрессии – период времени, прошедший от первой ЧИЭ до максимального уменьшения узла.

4. Степень регрессии – доля уменьшения объема узла, рассчитанная по формуле:

$$(V_1 - V_2)/V_1 \times 100\%,$$

где  $V_1$  – исходный объем;  $V_2$  – объем максимальной регрессии;

5. Коэффициент динамики узла, отражающий изменение объема узла в процессе наблюдения, рассчитан по формуле:  $(V_1 - V_3)/V_1$ ,

где  $V_1$  – исходный объем;  $V_3$  – конечный объем узла, зафиксированный при последнем визите.

Коэффициент, равный 1,0, свидетельствует об исчезновении узла (полная регрессия), отрицательные значения – о росте узла. Коэффициент использовался как основной количественный показатель эффективности ЧИЭ.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Для описания количественных признаков в группе вычисляли медиану ( $Me$ ), квартили [25, 75], диапазон ( $min - max$ ). Для сравнения двух независимых и связанных выборок по выраженности количественных признаков применяли критерии Манна–Уитни ( $T$ ) и Уилкоксона ( $W$ ) соответственно. Для оценки зависимости между количественными признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). В процессе анализа вывод о статистической значимости принимался при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Все пациенты имели в той или иной степени выраженности болевой синдром во время и после введе-

ния этанола, купировавшийся самостоятельно или при применении анальгетиков в течение от 30 мин до 48 ч. У ряда детей это не позволило провести процедуру в запланированном объеме. В 1 случае зафиксирован транзиторный парез возвратного нерва, возникший через 2 ч после третьей по счету инъекции, вероятно, вследствие перинодулярного отека. Спонтанное восстановление речи произошло через 2 нед.

В исследуемой группе детей объем узлов значительно уменьшился (степень регрессии – 95,5 %) в среднем через 4 мес после проведения ЧИЭ (с 6,8 мл (2,5; 11,1) до 0,4 мл (0,1; 1,0);  $W = 0,0$ ;  $p = 0,000$ ). При изучении катамнеза в этой группе (средний период наблюдения – 22 мес) объем узлов не претерпел существенных изменений (0,4 мл (0,1; 1,0) против 0,4 мл (0,05; 2,1);  $W = 60,5$ ;  $p = 0,698$ ), а коэффициент динамики узла составил 0,95. В 4 случаях отмечено полное исчезновение узлов. Однако у 2 детей зафиксирован рост узла по сравнению с исходными размерами, а еще в 1 случае размеры узла уменьшились менее чем в 2 раза (на 44%). Кроме этого, у 2 пациентов выявлено появление “новых” узлов рядом с образованием, подвергшимся ЧИЭ. Эти дети были прооперированы, остальные находятся под динамическим наблюдением. Гистологических данных за опухолевое происхождение узлов, леченных методом ЧИЭ, не получено.

Установлена прямая корреляционная связь между коэффициентом динамики узла и степенью кистозной дегенерации ( $r = 0,578$ ;  $p = 0,006$ ). Все остальные показатели (возраст, объем ЩЖ, исходный объем узла, уровень ТТГ, объем, кратность и соотношение вводимого этанола) не коррелировали с показателем эффективности лечения ( $p > 0,05$ ).

Для выявления вышеуказанных факторов, способных повысить эффективность ЧИЭ, разделили пациентов на 2 выборки. В выборку 1 вошли дети ( $n = 14$ ) с коэффициентом динамики узла более 0,9, а в выборку 2 – пациенты ( $n = 7$ ), у которых размеры узла уменьшились менее чем на 90% от исходного или увеличились. Выборки отличались между собой только по степени кистозной дегенерации ( $T = 8,0$ ;  $p = 0,002$ ). Из 14 детей с максимальным эффектом ЧИЭ у 12 кистозная дегенерация занимала более половины узла, в то время как в другой выборке – только у 1 из 7. Кроме этого, сравнили по показателям эффективности ЧИЭ следующие выборки:

1) дети с объемом узлов более 5 мл ( $n = 12$ ) и менее 5 мл ( $n = 9$ ) ( $T = 52,5$ ,  $p = 0,914$ );

2) ЧИЭ в комбинации с супрессивной терапией ( $n = 8$ ) и без нее ( $n = 13$ ) ( $T = 40$ ;  $p = 0,383$ );

3) дети с кистозной дегенерацией более 50% ( $n = 13$ ) и менее 50% ( $n = 8$ ) ( $T = 21$ ;  $p = 0,024$ ).

Таким образом, эффективность ЧИЭ у детей и подростков не зависит от размеров узла и от комби-

нации с супрессивной терапией левотироксина, а также факторов, связанных с методологией процедуры, и выше при кистозной дегенерации, занимающей более половины объема узла.

В уже упоминавшемся исследовании А.А. Ильина [3], проведенном на большом клиническом материале (89 детей и подростков в возрасте от 9 до 18 лет, средний период наблюдения составил 27 мес, средний объем узлов – 3,18 мл), авторами доказана эффективность и безопасность метода склеротерапии 96%-ным этанолом в комбинации с супрессивной терапией левотироксина в лечении неопухолевых узлов у детей. Так же как и в нашей работе, признается более высокая клиническая эффективность метода ЧИЭ при большей степени кистозной дегенерации узла. Однако в отличие от нас авторами не зафиксировано ни одного случая осложнений и установлена более высокая эффективность ЧИЭ при объеме узлов до 2 мл.

Суть дифференциальной диагностики УЗ у детей и подростков сводится к исключению опухолевого происхождения узла, поскольку функциональная автономия в этом возрасте встречается крайне редко. Проведение ТАБ под УЗ-контролем с информативным цитологическим исследованием в подавляющем большинстве случаев позволяет выявить детей с опухолями ЩЖ. Малая доля ложноотрицательных случаев будет неизбежно распознана в процессе тщательного динамического наблюдения и также направлена на хирургическое лечение.

Узлы небольших размеров, зачастую случайно выявленные при УЗИ, после исключения опухолевого происхождения, как правило, не требуют какого-либо терапевтического вмешательства. Образования в ЩЖ, приводящие к косметическому дефекту или компрессии органов шеи, среди детей и подростков встречаются достаточно редко. В подобной ситуации применение метода ЧИЭ будет являться достойной альтернативой хирургическому лечению. Поскольку пока отсутствуют сведения о более длительном камнезе у детей после ЧИЭ (имеющиеся результаты, в том числе и наши, ограничиваются в среднем 2 годами наблюдения), говорить о радикальности данного метода преждевременно. Безусловно, в ряде случаев удается добиться полной регрессии узлов, но очаговые изменения в местах деструкции у большинства пациентов все же сохраняются, что не исключает возможности развития рецидива УЗ в дальнейшем. По нашему мнению, даже как минимум 2–3-летний “период воздержания” от возможного оперативного лечения в детском и подростковом возрасте (а большинство пациентов находятся в периоде полового созревания) будет способствовать улучшению качества жизни в будущем. К тому же

у повзрослевших пациентов появится выбор оптимального центра для проведения косметической операции.

Несмотря на то что выполнение процедуры в полном планируемом объеме зачастую не удается в связи с болевой реакцией ребенка в момент введения этанола, полученные результаты свидетельствуют о безопасности и высокой эффективности ЧИЭ в лечении неопухолевых узлов с кистозной дегенерацией.

## Выводы

Применение метода ЧИЭ у детей и подростков в лечении неопухолевых кистозных узлов, приводящих к косметическому дефекту или к компрессии органов шеи, является безопасным и эффективным. Эффективность ЧИЭ у детей выше при лечении узлов с кистозной дегенерацией, занимающей более половины объема образования.

## Список литературы

1. Барсуков А.Н. Пункционные методы лечения доброкачественных образований щитовидной железы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Смоленск, 2006.
2. Ильин А.А., Терентьев П.О., Марченко Е.В., Румянцев П.О. Метод склеротерапии в лечении доброкачественной кистозно-узловой патологии щитовидной железы: Проект клинических рекомендаций // Тиронет. 2003. № 3 (www.thyronet.ru).
3. Ильин А.А., Желонкина Н.В., Румянцев П.О. и др. Применение метода склеротерапии с использованием 96% этилового спирта при лечении узлового зоба у детей и подростков: Материалы 12-го Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии». Ярославль, 2004. С. 116–118.
4. Amrikachi M., Ponder T.B., Wheeler T.M. et al. Thyroid fine-needle aspiration biopsy in children and adolescents: experience with 218 aspirates // Diagn. Cytopathol. 2005. V. 32. P. 189–192.
5. Arda I.S., Yildirim S., Demirhan B., Firat S. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules // Arch. Dis. Child. 2001. V. 85. P. 313–317.
6. Corrias A., Einaudi S., Chiorboli E. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 86, N 10. P. 4644–4648.
7. Del Prete S., Caraglia M., Russo D. Percutaneous ethanol injection efficacy in the treatment of large symptomatic thyroid cystic nodules: ten-year follow-up of a large series // Thyroid. 2002. V. 12, N 9. P. 815–821.
8. Guglielmi R., Pacella C.M., Bianchini A. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy // Thyroid. 2004. V. 14, N 2. P. 125–131.
9. Hung W. Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents // Horm. Res. 1999. V. 52. P. 15–18.

10. Jaksic J., Dumic M., Filipovic B. Thyroid diseases in a school population with thyromegaly // Arch. Dis. Child. 1994. V. 70, N 2. P. 103–106.
11. Khurana K.K., Labrador E., Izquierdo R. The role of fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules in children, adolescents, and young adults: a multi-institutional study // Thyroid. 1999. V. 9, N 4. P. 383–386.
12. Lafferty A., Batch J. Thyroid nodules in childhood and adolescence: thirty years of experience // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1997. V. 10. P. 479–486.
13. Livraghi T., Festi D., Monti F. US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors // Radiology 1986. V. 161. P. 309–312.
14. Livraghi T., Paracchi A., Ferrari C. et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results // Radiology. 1990. V. 175. P. 827–829.
15. Lugo-Vicente H., Ortiz V.N., Irizarry H. Pediatric thyroid nodules: management in the era of fine needle aspiration // J. Pediatr. Surg. 1998. V.33, N 8. P. 1302–1305.
16. Millman B., Pellitteri P.K. Nodular thyroid disease in children and adolescents // Otolaryngology, Head and Neck Surgery. 1997. V. 116. P. 604–609.
17. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children // Endocrine-Related Cancer. 2006. V. 13. P. 427–453.
18. Raab S.S., Silvermann J.F., Elsheikh T.M. et al. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy // Pediatrics. 1995. V. 95. P. 46–49.
19. Shepperd M., Franklyn A. Management of the single thyroid nodule // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1992. V. 37. P. 398–401.
20. Sheu J.C., Huang G.T., Chen D.S. Small hepatocellular carcinoma: intratumor ethanol treatment using new needle and guidance system // Radiology. 1987. V. 163. P. 43–48.
21. Solymosi T., Gal I. Treatment of recurrent nodular goiters with percutaneous ethanol injection: a clinical study of twelve patients // Thyroid. 2003. V.13, N 3. P. 273–277.
22. Tarantino L., Giorgio A., Mariniello N. Percutaneous ethanol injection of large autonomous hyperfunctioning thyroid nodules // Radiology. 2000. V. 214, N 1. P. 143–148.
23. Valcavi R., Frasoldati A. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules // Endocr. Pract. 2004. V.10, N 3. P. 269–275.
24. Wang C., Crapo M.L.L. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 1997. V.26. P. 189–218.
25. Zingrillo M., Torlontano M., Ghiggi M.R. Radioiodine and percutaneous ethanol injection in the treatment of large toxic thyroid nodule: a long-term study // Thyroid. 2000. V. 10, N 11. P. 985–989.