

♦ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-008.61-089

В. Э. Ванушко¹, В. В. Фадеев², Н. В. Латкина¹, И. Р. Федак¹, Н. С. Кузнецов¹,
Г. А. Мельниченко¹, О. А. Курилова²

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

¹ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва; ²Клиника эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова

Диффузный токсический зоб — ДТЗ (болезнь Грейвса, Базедова, Пэрри или Флайяни) — наиболее распространенное заболевание среди болезней не только щитовидной железы (ЩЖ), но и всей эндокринной системы, которым страдает до 1% популяции. Как свидетельствует опыт Эндокринологического научного центра РАМН, ДТЗ является одной из основных причин обращаемости населения за эндокринологической помощью. Заболевание составляет до 80% всех случаев гиперфункции ЩЖ и наиболее часто встречается в возрасте до 40 лет, причем у женщин в 10 раз чаще, чем у мужчин.

Этиология ДТЗ не может считаться окончательно выясненной, но в патогенезе этого заболевания ведущая роль, несомненно, принадлежит нарушениям иммунной системы. Во всех современных руководствах ДТЗ описывается в разделах, посвященных аутоиммунным заболеваниям человека. Механизм нарушения иммунной системы при ДТЗ является актуальным предметом исследований в эндокринологии, иммунологии и других медико-биологических дисциплинах. Рассмотрение накопленных к настоящему времени данных выходит за рамки нашего обзора литературы. Необходимо лишь подчеркнуть, что в роли непосредственного фактора, вызывающего характерную для ДТЗ гиперфункцию ЩЖ с гиперпродукцией тиреоидных гормонов, выступают стимулирующие аутоантитела к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [2, 32].

Уступая по тяжести и социальной значимости сахарному диабету, представляющему одну из основных проблем современной медицины, ДТЗ тем не менее сопровождается многочисленными повреждениями практически всех органов и систем, что связано с разнообразием эффектов тиреоидных гормонов. Поражение сердечно-сосудистой системы при ДТЗ [15, 25] непосредственно угрожает жизни больного и требует проведения быстрых и действенных лечебных мероприятий.

Существуют три основных метода лечения ДТЗ: консервативная терапия, лечение радиоактивным йодом и хирургическое лечение. Каждый метод имеет свои преимущества, недостатки и осложнения. Идеальная лечебная концепция при ДТЗ должна включать следующее: быстрая коррекция проявлений болезни (тиреотоксикоза), возвращение к эутиреоидному состоянию, минимизация заболеваемости и смертности, низкая стоимость.

Мнения разных исследователей относительно выбора оптимального метода лечения ДТЗ значи-

тельным образом различаются. В ходе анкетного опроса о предпочтительном методе лечения ДТЗ установлено, что терапию радиоактивным йодом выбрали 69% респондентов в США, 22% — в Европе, 22% — в Китае и 11% — в Японии [25].

D. Linos и соавт. [49], проанализировав смертность и заболеваемость, сопряженные с разными видами лечения, и отношение больных к результатам лечения, заключили, что именно хирургическая операция должна быть главным методом лечения всех форм тиреотоксикоза, включая ДТЗ. Следует упомянуть также данные различных авторов [38, 52], согласно которым радикальные методы лечения ДТЗ способствуют улучшению или стабилизации тиреоидассоциированной офтальмопатии (ТАО).

Несмотря на то что многие зарубежные клиницисты выбрали терапию ¹³¹I, другие исследователи [57, 69, 72] рекомендуют расширять показания к хирургическому лечению ДТЗ, аргументируя это тем, что хирургическое лечение — наиболее быстрый способ избавления от тиреотоксикоза; они также сообщают о достаточном количестве опытных специализированных хирургов, оперирующих с минимальным числом осложнений.

Хирургическое лечение ДТЗ и его исходы

В 1932 г. О. В. Николаев предложил оригинальную методику субтотальной субфасциальной резекции ЩЖ, основываясь на следующих ключевых моментах оперативной техники: минимальная травматизация тканей ЩЖ, возможно меньшая кровопотеря при операции, профилактика послеоперационного тиреотоксикоза как главной опасности. О. В. Николаев считал, что резекция может быть названа субтотальной лишь в том случае, если после нее остается предельно малое количество ткани ЩЖ (не более 2—6 г). Этому требованию совершенно не удовлетворяли операции, предложенные рядом авторов (Hertzler, Enderlen, Sauerbruch, Petenkofer и др.) [24].

Е. С. Драчинской рекомендована методика, которая заключается в полном удалении ЩЖ, за исключением верхнего полюса ее левой доли. Аналогичная методика с оставлением тиреоидной ткани с одной стороны претрахеально предложена Hartley и Dunhill. Положительный момент этих методик заключается в том, что при возникновении рецидива повторная операция затрагивает лишь одну

сторону, что значительно снижает риск осложнений [26, 41].

L. Andaker и соавт. сравнили различные оперативные методики и не нашли никакой разницы в исходах и частоте осложнений. Совокупная частота повреждений возвратных гортанных нервов и гипопаратиреоза при операции Hartley—Dunhill не превышала 2% [26]. В ретроспективном обзоре, включающем 7566 пациентов, M. Hegmann и соавт. [41] установили, что частота транзитного и постоянного повреждения возвратного гортанного нерва составляла соответственно 0,2 и 0,027%.

В. О. Бондаренко описал модификацию операции при ДТЗ, которая заключается в экстирпации большей доли с перешейком и резекции контралатеральной доли ЩЖ с учетом аутоиммунного компонента — степени выраженности лимфоидной инфильтрации ЩЖ, определяемой по результатам интраоперационного цитологического исследования (в отличие от методики Hartley—Dunhill). Одним из ключевых моментов данной методики является обязательное выделение возвратных гортанных нервов и околотитовидных желез. При анализе операционных осложнений В. О. Бондаренко отметил достоверное снижение частоты повреждений возвратных гортанных нервов и гипопаратиреоза в отличие от осложнений при субтотальной субфасциальной резекции ЩЖ [4]. Также следует отметить, что в ряде исследований при сравнении частоты осложнений не выявлено достоверной разницы между субтотальной резекцией ЩЖ и тиреоидэктомией [25, 42, 56].

Принято считать, что объем оставляемой тиреоидной ткани является одним из важнейших факторов, который контролируется хирургом [1, 6]. Тем не менее операция далеко не всегда восстанавливает эутиреоидное состояние больного. В те или иные сроки после операции развивается гипотиреоз или возникает рецидив тиреотоксикоза.

По данным различных авторов [28, 31, 47], частота послеоперационного гипотиреоза (ПОГ) колеблется от 5 до 80%, а рецидив ДТЗ развивается приблизительно у 15–20% оперированных больных.

O. Alsanea и соавт. в систематическом обзоре литературы [25], анализируя мнение разных исследователей, сделали вывод, что выбор оптимального объема операции при ДТЗ зависит от нескольких факторов. Больным, у которых ДТЗ сочетается со злокачественным поражением ЩЖ или тяжелой ТАО, по всей видимости, рациональнее выполнять тиреоидэктомию. Тиреоидэктомия, или предельно-субтотальная резекция ЩЖ, показана пациентам, которые отказываются от лечения радиоактивным йодом и не желают принимать определенную вероятность рецидива заболевания и повторной операции.

По мнению многих авторов, большинству пациентов показана субтотальная резекция ЩЖ с оставлением 4–8 г тиреоидной ткани [1, 6, 18, 25]. Некоторые исследователи рекомендуют определять оптимальный объем тиреоидного остатка индивидуально, в зависимости от выраженности лимфоидной инфильтрации тиреоидной ткани [1, 4, 8, 16].

И. В. Пантелеев и соавт. сообщают, что результаты хирургического лечения ДТЗ зависят от величины тиреоидного остатка, наличия или отсутствия лимфоидной инфильтрации железы, титра антитиреоидных антител. Оптимальный объем тиреоидного остатка авторы вычисляют при помощи ускоренного морфометрического метода определения функциональной активности ЩЖ с учетом индивидуальных особенностей — возраста, длительности болезни и приема тиреостатиков. При выраженной лимфоидной инфильтрации они рекомендуют увеличивать массу тиреоидного остатка в 1,5 раза от планируемой величины. Благодаря применяемой методике авторам удалось снизить частоту ПОГ с 43,6 до 4,2% при прежних показателях рецидива (2,4%) [16].

Е. М. Трунин и соавт. в ходе исследования определили факторы риска развития рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции ЩЖ. Установлено, что самый высокий показатель относительного риска рецидива тиреотоксикоза — наличие тиреоидстимулирующих антител. С учетом всех изученных факторов точность прогноза рецидива составила примерно 80%. Предложенный метод рекомендован для применения в клинической практике с целью выделения группы риска рецидива ДТЗ и последующего проведения активной диспансеризации данных больных после операции [21].

Оставление более 8 г ткани ЩЖ уменьшает риск развития ПОГ, но увеличивает вероятность сохранения симптомов тиреотоксикоза или рецидива ДТЗ, однако, по некоторым данным, даже при оставлении 10 г ткани отмечается явный гипотиреоз почти у 20% больных. Это состояние регистрировалось через 1,5 года после операции. Частота же субклинического ПОГ в таких условиях достигала 50% [31]. По данным других авторов, ПОГ при остатке 10 г ткани выявляется в меньшем проценте случаев [13], но при этом за 4-летний период наблюдений резко возросла частота рецидива тиреотоксикоза [28]. По сообщению E. L. Cusick и соавт., тиреоидный остаток более 8 г приводит к рецидиву примерно у 15% больных [30]. У детей объем остаточной тиреоидной ткани должен быть менее 3 г, потому что вероятность рецидива у них выше [66]. В случае оставления ткани массой менее 3 г риск рецидива, вероятно, составит 2–10%, а вероятность развития ПОГ — 40% [42].

Частота рецидивов ДТЗ возрастает с увеличением срока наблюдения, но в большинстве случаев (около 60%) они возникают в первые годы после операции. По сообщению D. Sugrue и соавт., 8% случаев рецидива развились в период от 21 года до 30 лет после операции, а 16% — более чем через 30 лет [68].

Е. Bradley и соавт., анализируя данные различных исследований, пришли к заключению об отсутствии зависимости между массой остатка тиреоидной ткани и частотой рецидивов ДТЗ [28]. При одной и той же массе остатка (6 г) частота рецидивов в течение первых 5 лет колебалась от 3,2 до 14%. Даже при остатках меньшей массы рецидивы отмечены в 7% случаев [30, 47, 58]. В работе B. Winsa и соавт. [75] показано, что у лиц с рецидивом ДТЗ масса остатка была меньше, чем у находив-

шихся в эутиреоидном состоянии. Е. Cusick и соавт. не наблюдали различия в частоте рецидивов у своих больных с массой остатка от 5 до 10 г [30]. В то же время существуют данные о корреляции вероятности рецидива тиреотоксикоза с массой остатка ЩЖ [46]. Согласно М. Makiuchi, при массе остатка более 21 г, 20–11 г и менее 10 г частота рецидивов составила 67, 16 и 7% соответственно [51].

Как отмечено выше, в проанализированной литературе существуют противоречивые данные о частоте ПОГ после субтотальной резекции ЩЖ. На наш взгляд, подобные достаточно противоречивые результаты могли быть обусловлены указанными ниже причинами (как объективными, так и субъективными).

Субъективное определение массы (объема) тиреоидного остатка. Малый объем остаточной тиреоидной ткани (менее 3–4 г) приводит к высокой частоте ПОГ (более 50%) [13, 23, 56, 67]. В. Г. Беляева и соавт. провели исследование, сравнивая массу тиреоидного остатка, определенную при ультразвуковом исследовании (УЗИ), с данными протокола оперативного вмешательства. Установлено, что величина массы остатка, определенная во время операции, и величина, вычисленная во время контрольного УЗИ, с примерно равным отклонением различаются на 30% как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. По мнению авторов, это обусловлено, скорее, ошибкой в оценке массы оставляемой ткани оперирующим хирургом, чем изменением ее под действием АТ-рТТГ [3], что совпадает с мнением некоторых зарубежных исследователей [39]. В ряде работ массу остатка указывают в процентах от массы ЩЖ [68], а поскольку ее масса и размеры у разных больных значительно варьируют, один и тот же объем оставленной ткани может означать разную ее массу.

Продолжение аутоиммунных процессов в тиреоидном остатке. В некоторых исследованиях, посвященных изучению отдаленных результатов консервативного и хирургического лечения ДТЗ, установлено, что функциональное состояние тиреоидного остатка после операции не зависело от его объема [17]. При одинаковом объеме тиреоидного остатка в одних наблюдениях был выявлен гипотиреоз, в других — рецидив тиреотоксикоза [3]. Существует мнение, что ПОГ как естественное продолжение болезни в тиреоидном остатке развивается не менее чем у 0,7% пациентов в год; ПОГ также отмечается через много лет после успешного консервативного лечения [76].

Несмотря на четкие и общепризнанные критерии диагностики гипотиреоза [22, 44], в большинстве работ отечественных авторов, посвященных изучению отдаленных результатов хирургического лечения ДТЗ, эти критерии не указаны. Г. И. Лукомский и соавт. [14] сообщают, что частота ПОГ, по данным литературы, варьирует от 25 до 75%. Такое разногласие объясняется различной трактовкой гипотиреоза. Одни авторы учитывают только тяжелые клинические формы; естественно, процент ПОГ у них небольшой; другие учитывают все клинические и субклинические формы гипотиреоза, основываясь на изучении уровня ТТГ. В. Г. Аристархов и соавт. [1] сообщают, что на основе клинической

симптоматики ПОГ удается выявить у 5–10% больных, методом определения уровня тиреоидных гормонов — у 10–15%, а при помощи определения уровня ТТГ — у 62%. В исследованиях И. Р. Федак и соавт. [23] получены данные, что исходом оперативного лечения ДТЗ в 68% случаев является гипотиреоз, который у 76% пациентов развивается в течение первого года после субтотальной резекции ЩЖ.

Обобщая сказанное выше можно заключить, что ПОГ, как и рецидив тиреотоксикоза, большинство хирургов рассценивают как осложнение хирургического лечения ДТЗ. Рецидив ДТЗ встречается гораздо реже, чем ПОГ, тем не менее он создает серьезные проблемы как для больного, так и для хирурга, значительно затрудняя повторную операцию из-за развивающегося рубцового процесса. Частота операционных осложнений увеличивается в 7–10 раз [24].

Генетические и иммунологические аспекты ДТЗ

Среди факторов, от которых в определенной степени может зависеть исход хирургического лечения ДТЗ, в первую очередь следует отметить особенности патогенеза и клинического течения заболевания. Не исключено также, что в значительной степени исходы лечения обусловлены генетическими и иммунологическими особенностями организма.

В работе Н. И. Полозковой [19] показано, что среди основных клинических критериев манифестных форм ДТЗ наибольшую прогностическую ценность в отношении исхода лечения имеет не только выраженность тиреотоксикоза, но и наличие у больных определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости. В работе И. И. Дедова и соавт. [7] показано, что наибольший риск развития ПОГ (у больных ДТЗ с отягощенной по тиреоидной патологии наследственностью) имеют носители антигенов HLA-A1 и B15, тогда как риск рецидива ДТЗ наиболее высок у молодых больных с большими размерами ЩЖ и носительством антигенов HLA-DR3, DR1, B8 и B5. По данным S. Ratanachaiyavong и соавт. [63], рецидивирующий ДТЗ ассоциирован с DQ A2-U (гаплотип DXA).

Как свидетельствуют данные Е. М. Трунина и соавт. [21], полученные при анализе тиреоидного статуса у 232 женщин в возрасте 25–45 лет (с длительностью заболевания до операции до 3 лет) через 2 года после субтотальной резекции ЩЖ по поводу ДТЗ, относительный риск развития рецидива тиреотоксикоза при наличии антигена HLA-B8 составил 2,8; при наличии антигена 1A-DR3 — 3,5 и при наличии обоих антигенов — 4,6.

По данным А. П. Калинина и Т. С. Камыниной, у пациентов с послеоперационным рецидивом ДТЗ отмечено повышение распространенности носительства HLA-B-41, DR1, DR2 [9, 10]. Установлено, что развитие ПОГ не обнаруживало статистически значимой зависимости от присутствия этих антигенов [9, 10, 19, 53, 63].

Значение антигенов HLA как предикторов исходов лечения ДТЗ ограничивается по меньшей мере двумя обстоятельствами. Во-первых, в разных

популяциях предрасположенность к развитию ДТЗ, а также к тому или иному исходу его лечения может быть связана с разными генами [20]; во-вторых, тип наследования аутоиммунных заболеваний ЩЖ, по-видимому, не связан с генами главного комплекса гистосовместимости [64, 65]. Кроме того, успехи в изучении патофизиологии ДТЗ позволяют в настоящее время использовать для прогноза эффективности лечебных мероприятий показатели, играющие более значимую роль в патогенезе заболевания.

Известно, что непосредственным пусковым фактором в возникновении ДТЗ являются АТ-рТТГ, расположенному на базальной мембране тиреоцитов. Взаимодействуя с рецепторами, подобно самому ТТГ, эти антитела и обуславливают стимуляцию функции ЩЖ, а также, по всей вероятности, и ее диффузную гиперплазию, хотя также нельзя исключить роли специфических ростстимулирующих антител в этом процессе. Причина появления АТ-рТТГ в сыворотке крови больных до конца не выяснена. Предполагается, что основное значение имеет генетическая "слабость" специфического клона Т-супрессоров, в результате которой реакция антигенспецифических Т-хелперов не встречает адекватного противодействия, как это имеет место у здоровых лиц [71, 74]. В связи с этим в отдельных исследованиях [5, 21] произведена попытка оценить роль исходного соотношения субпопуляций лимфоцитов в определении послеоперационного тиреоидного статуса больных. Оказалось, что при соотношении Т-хелперов к Т-супрессорам, превышающем 2, показатель относительного риска рецидива тиреотоксикоза после хирургического лечения ДТЗ составляет 2,01. Ограниченное значение этих данных связано с двумя обстоятельствами. Во-первых, в настоящее время достаточно сложно идентифицировать именно супрессорную субпопуляцию Т-лимфоцитов, поскольку широко используемые поверхностные маркеры этих клеток не позволяют дифференцировать собственно супрессорные и цитотоксические их клоны [73]. Во-вторых, в подобных исследованиях определяется численность общих, а не специфических Т-супрессоров, дефициту которых принадлежит ведущая роль в появлении АТ-рТТГ. Понятно, что в поисках факторов патогенеза, которые могут иметь прогностическое значение, рациональнее ориентироваться на конечное звено патогенетического процесса, т. е. на активность самих АТ-рТТГ, а не на гипотетические механизмы их появления и персистенции в сыворотке крови.

Действительно, неоднократно сообщалось, что сохранение высокого уровня АТ-рТТГ после операции (равно как и при консервативной терапии) по поводу ДТЗ предрасполагает к развитию рецидива тиреотоксикоза [40, 57, 60, 75]. Рецидивы зарегистрированы только у больных с повышенными уровнями так называемых ТВII (thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins), в состав которых входят как стимулирующие, так и другие АТ-рТТГ [46]. Сохраняющийся высокий уровень АТ-рТТГ может стимулировать остаток тиреоидной ткани, обуславливая его гиперплазию и рецидив ДТЗ. Низкий уровень АТ-рТТГ или их исчезновение по-

сле операции ассоциируется с малой вероятностью рецидива [75]. J. Tamaкi и соавт. основывают прогноз рецидива именно на присутствии ТВII, хотя, по данным этих авторов, вероятность такого прогноза составляет всего 42% [5].

U. Feldt-Rasmussen и соавт. [36] выполнили метаанализ данных о роли АТ-рТТГ в определении исхода лечения ДТЗ (хотя в данном случае анализировались результаты консервативной терапии, а не операции). Рассматривались публикации, объединяющие более 1500 больных. По суммарным данным риск рецидива ДТЗ в течение 1 года после окончания терапии у больных с наличием таких антител оказался на 65% выше, чем у больных, у которых ТВII к концу лечения не определялись. По данным Е. М. Трунина и соавт. [21], именно повышенный уровень АТ-рТТГ в сыворотке больных ДТЗ перед операцией ассоциировался с послеоперационным рецидивом тиреотоксикоза. Показатель относительного риска рецидива при исходно высоком уровне этих иммуноглобулинов превышал 19. Комплексное определение трех показателей (наличия ТВII, антигенов HLA-B8 и HLA-DR3 и высокого соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров) позволяло повысить точность прогноза рецидива заболевания до 80% (хотя, как уже отмечалось, последние два показателя не слишком сказываются на общей точности прогноза). Аналогичные результаты получены в работе П. С. Ветшева и соавт. [6].

Признавая центральную роль АТ-рТТГ в патогенезе ДТЗ, не следует забывать о том, что, как всякое аутоиммунное заболевание, ДТЗ характеризуется поликлональной активацией антителогенеза. Иными словами, в сыворотке больных обнаруживаются антитела не только к рТТГ, но и к другим тиреоидным и даже нетиреоидным антигенам [12]. Применительно к состоянию ЩЖ это имеет особое значение, поскольку часто появляющиеся при ДТЗ антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) могли бы обладать функциональными эффектами.

Особенность АТ-ТПО заключается в том, что они фиксируют комплемент и тем самым способны лизировать тиреоциты. Кроме того, роль АТ-ТПО не ограничивается лизисом тиреоцитов, но распространяется и на их функцию. Изменение ТПО под влиянием АТ-ТПО, по всей вероятности, может способствовать развитию гипотиреоза [55]. Действительно, гипотиреоз является закономерным исходом хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ), для которого характерен высокий уровень АТ-ТПО [11]. Что же касается АТ-ТГ, то они не фиксируют комплемент и не обладают цитотоксическим действием [71]. Однако было показано, что пассивная иммунизация экспериментальных животных антисывороткой к тиреоглобулину или имплантация им гибридомы, секретирующей АТ-ТГ, приводит к развитию тиреоидита с последующим гипотиреозом [77]. Также установлено, что АТ-ТГ обладают протеолитической активностью и при инкубации с ТГ расщепляют его на мелкие фрагменты [48]. Попадая в тиреоидные фолликулы, протеолитически активные АТ-ТГ могут расщеплять ТГ и тем самым препятствовать действию на

него ТПО, распознающую лишь нативные молекулы этого белка. Следствием этого могло быть снижение синтеза тиреоидных гормонов с развитием гипотиреоза.

Известно, что присутствие классических анти-тиреоидных аутоантител особенно характерно для ХАИТ. Однако эти антитела в достаточной высокой титрах нередко обнаруживаются в сыворотке крови больных ДТЗ [11]. Является ли это следствием поликлональной активации антителогенеза при ДТЗ неизвестно. Но хорошо известно, что ДТЗ может протекать одновременно с ХАИТ [35]. Морфологические признаки ХАИТ присутствуют почти у 1/3 больных ДТЗ [35]. В таких случаях (при исходно высоком уровне классических анти-тиреоидных антител) продолжающийся в культе аутоиммунный процесс мог бы снижать ее функциональную активность, способствуя развитию ПОГ.

Помимо уровня классических анти-тиреоидных аутоантител, о деструктивных изменениях в ткани ЩЖ может свидетельствовать и степень ее лимфоидной инфильтрации. В большинстве работ показано, что между степенью лимфоидной инфильтрации ЩЖ и вероятностью рецидива ДТЗ существует обратная корреляция [1, 4, 16, 45, 58–60]. Вместе с тем есть сообщения, согласно которым рецидивы ДТЗ были выявлены и при высокой степени лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ [46]. Таким образом, анализ вероятности того или иного исхода хирургического лечения ДТЗ требует не только учета присутствия в сыворотке крови больного различных анти-тиреоидных антител, но и оценки морфологических особенностей процесса в тиреоидной ткани по результатам дооперационной пункции или интраоперационного морфологического исследования удаленной ткани ЩЖ.

Фактором, который может влиять на исход хирургического лечения ДТЗ, является наличие у больного ТАО. Истинная распространенность ТАО среди больных ДТЗ неизвестна. Оценки зависят главным образом от методов диагностики. УЗИ, КТ или МРТ выявляют утолщение глазных мышц у 70–90% больных ДТЗ [34, 37, 70]. Механизмы связи ДТЗ с ТАО — давняя и далеко не решенная проблема, хотя аутоиммунный генез обоих заболеваний не вызывает сомнений [27, 73]. Остается неясной не только природа первичного антигена (антигенов), но даже тканевая его локализация [33, 50]. Некоторые авторы развитие ТАО при ДТЗ объясняют тем, что антигены орбитальных тканей обладают общими эпитопами с тиреоидными антигенами [43, 50, 54].

Наконец, определенное прогностическое значение могут иметь такие параметры, как, например, возраст, в котором произошла манифестация заболевания, пол больных, а также клинические особенности течения ДТЗ (длительность заболевания до операции, тяжесть симптоматики, размеры зоба, предоперационный уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови и др.). В частности, существует мнение, что рецидивы тиреотоксикоза чаще встречаются у молодых пациентов (особенно моложе 20 лет) [60], хотя с этим согласны не все авторы [35].

Подводя итог анализу данных литературы, можно заключить, что патогенетические факторы ДТЗ,

включая генетические и иммунологические особенности его проявления и течения, имеют гораздо большее значение в качестве детерминант исходов хирургического лечения этого заболевания, чем масса тиреоидной ткани, оставляемой в процессе операции.

Послеоперационный гипотиреоз

Гипотиреоз — первое эндокринное заболевание, при котором стали использовать заместительную терапию. До середины XX века лечение гипотиреоза состояло в назначении пациентам экстрактов ЩЖ животных. Эти препараты, в которых практически невозможно было точно дозировать содержание тиреоидных гормонов, не могли в достаточной мере обеспечивать стойкий эутиреоз, а само их назначение сопровождалось существенными трудностями. Здесь хотелось бы сделать акцент на одном важном положении, которое, на наш взгляд, продолжает определять подходы к патологии ЩЖ в нашей стране. Дело в том, что большая часть представлений, которые сейчас рассматриваются как традиционные, формировались в период, когда еще не было препаратов левотироксина (L-T₄).

Современные точно дозированные синтетические препараты L-T₄ по структуре не отличаются от тироксина человека и позволяют легко и эффективно поддерживать стойкий эутиреоз на фоне их приема всего 1 раз в день. Наряду с другими эндокринными заболеваниями, требующими хронической заместительной терапии (сахарный диабет 1-го типа, надпочечниковая недостаточность, дефицит гормона роста, гипопаратиреоз и др.), терапия L-T₄ при гипотиреозе справедливо считается "золотым" стандартом по нескольким причинам [22]:

- 1) простота диагностики гипотиреоза (в большинстве случаев достаточно одного только определения уровня ТТГ);
- 2) единственной жизненно важной функцией ЩЖ является продукция тиреоидных гормонов;
- 3) суточный ритм секреции у тиреоидных гормонов практически отсутствует (вариация ото дня ко дню менее 15%), поэтому ежедневный прием L-T₄ в одной и той же дозе легко моделирует их эндогенную продукцию;
- 4) стабильность потребности организма в тиреоидных гормонах (редкими ситуациями, в которых требуется изменение подобранной дозы L-T₄, являются выраженная динамика массы тела, беременность и параллельное назначение некоторых лекарственных препаратов);
- 5) высокая биодоступность L-T₄ при пероральном приеме;
- 6) длительный период полужизни L-T₄ в плазме (около 7 сут);
- 7) наличие точного критерия (уровень ТТГ), который в полной мере отражает качество компенсации гипотиреоза в течение длительного срока (около 2–3 мес);
- 8) относительно низкая стоимость препаратов L-T₄;
- 9) качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию

L-T₄, практически не отличается от такового лиц без гипотиреоза.

Последнее положение получило подтверждение как многолетней клинической практикой, так и длительными проспективными исследованиями. В 12-летнее (1968—1981) популяционное исследование К. Peterson и соавт. [62] были включены 1462 женщины среднего возраста, из которых 29 в течение 1—28 лет получали заместительную терапию L-T₄ по поводу гипотиреоза. В исследовании при помощи анкетирования оценивали риск развития инфаркта миокарда, сахарного диабета, инсульта, рака и смерти от любой причины, а также качество жизни. В итоге было показано, что продолжительность и качество жизни, а также риск развития основных заболеваний, определяющих эти показатели, не отличались у женщин с гипотиреозом, получавших терапию L-T₄, от таковых у женщин контрольной группы ($n = 968$).

В контексте обсуждения хотелось бы привести данные о том, как выполняют пациенты с гипотиреозом рекомендации по приему L-T₄. В популяционном исследовании J. Parle и соавт. [61] изучалась база данных 18 944 пациентов одной из областей Великобритании; среди зарегистрированных пациентов 146 (0,8%) получали L-T₄, из них 134 по поводу первичного гипотиреоза. Из последней группы откликнулись на вызов 97 пациентов, у которых оценили уровень ТТГ крови. Выявлено, что уровень ТТГ отличался от нормы у 48% больных, при этом в 27% случаев он был повышен, а в 21% — понижен. В полной мере обвинять пациентов в низкой комплаентности (готовности адекватно и четко выполнять все назначения врача) здесь не приходится, поскольку было доказано, что уровень ТТГ напрямую зависел от дозы L-T₄, которую назначил пациенту врач. Так, уровень ТТГ выше нормы отмечен у 47% больных, которым назначалось менее 100 мкг L-T₄ в день, а ниже нормы — у 24% больных. По данным колорадского исследования, среди получающих L-T₄ 1525 пациентов у 17,6% наблюдался субклинический гипотиреоз, у 0,7% — явный гипотиреоз [29].

Принципы заместительной терапии гипотиреоза хорошо известны и подробно обсуждаются во многих руководствах [22].

Заключение

Анализ динамики антитиреоидных аутоантител может служить важным фактором прогноза эффективности консервативной терапии ДТЗ и одним из критериев отбора пациентов для хирургического лечения.

На сегодняшний день с учетом развития медицинской науки патогенетически, анатомически и физиологически обоснована операция, исходом которой является гипотиреоз — предельно-субтотальная резекция ЩЖ, или тиреоидэктомия. Учитывая сложные механизмы патогенеза ДТЗ, разработка возможности сохранения части ЩЖ является бесперспективным направлением в дальнейшем развитии хирургии этого заболевания. Применение современных оперативных методик с выделением

возвратных гортанных нервов и околотитовидных желез не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений. ПОГ является единственным предсказуемым по клиническому течению исходом хирургического лечения ДТЗ, который достаточно легко компенсируется и не приводит к существенному снижению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристархов В. Г., Кириллов Ю. Б., Пантелеев И. В., Воронина Т. А. // Материалы VIII (X) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Казань, 1999. — С. 29—32.
2. Балаболкин М. И. // Пробл. эндокринологии. — 1986. — Т. 32, № 6. — С. 35—40.
3. Беляева Л. В., Кучер В. В., Бен-Мульди Р. Р. и др. // Материалы VII (IX) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 22—25.
4. Бондаренко В. О. // Хирургия. — 2001. — № 6. — С. 4—7.
5. Бубнов А. Н., Носова Л. Г., Потин В. В. и др. // Тезисы докладов II Всероссийского съезда эндокринологов. — Челябинск, 1991. — С. 222—223.
6. Ветшев П. С., Балаболкин М. И., Петунина Н. А. и др. // Материалы VIII (X) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Казань, 1999. — С. 82—84.
7. Дедов И. И., Полозкова Н. И., Полянская И. С., Ефунин С. С. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 1. — С. 4—5.
8. Заривацкий М. Ф., Блинов С. А., Денисов С. А., Иванов С. И. // Материалы VII (IX) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 95—100.
9. Калинин А. П., Камынина Т. С., Зарецкая Ю. М. и др. // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 3. — С. 81—85.
10. Камынина Т. С. Клинико-генетические аспекты диффузного токсического зоба: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
11. Кандрор В. И., Крюкова И. В., Кеда Ю. М. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 25—30.
12. Кеда Ю. М., Крюкова И. В., Виноченко С. Л. и др. // Вестн. РАМН. — 1994. — № 12. — С. 33—39.
13. Латкина Н. В. Прогностическое значение клинико-иммунологических показателей в определении исходов хирургического лечения диффузного токсического зоба: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
14. Лукомский Г. И., Шулушко А. М., Паталова А. Р., Семенов В. И. // Материалы VII (IX) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 146—148.
15. Мельниченко Г. А., Петрова Н. Д. // Клин. фармакол. и тер. — 1997. — № 6. — С. 60—65.
16. Пантелеев И. В. Морфофункциональное обоснование объема резекции щитовидной железы при диффузном токсическом зобе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Рязань, 1996.
17. Петрова Н. Д., Хомякова В. Н., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 6. — С. 12—18.
18. Плешков В. Г., Тимофеев Ю. И., Барсуков А. Н. и др. // Материалы VI (VIII) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Саранск, 1997. — С. 209—212.
19. Полозкова Н. И. Клинико-лабораторные, гормональные и иммуногенетические критерии выбора методов лечения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
20. Рассовский Б. Л., Киселева Т. П., Камынина Т. С. // Материалы VII (IX) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 200—203.
21. Трунин Е. М., Кузьмичев А. С., Зубарева Т. С. и др. // Материалы VII (IX) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 240—242.
22. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. — М., 2002.
23. Федак И. Р., Герасимов Г. А., Кузнецов Н. С., Шаталова Л. Д. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — № 2. — С. 28—30.
24. Хавин Н. Б., Николаев О. В. Болезни щитовидной железы. — М., 1961.