выраженной субъективной симптоматикой и болевым синдромом, доставляющим сильнейшие страдания больному. Для поддержания достигнутого эффекта предпочтительнее применение его в дальнейшем внутрь в течение 2 мес.

Выводы

1. Лечение препаратом тиоктацид существенно снижает выраженность клинических проявлений полинейропатии у больных СД типа 1.
2. На фоне лечения препаратом тиоктацид улучшается СРВ по нервам (по данным электромиографии).
3. Тиоктацид способствует нормализации показателей холестерина.
4. Вегетативная регуляция сердечного ритма улучшается при лечении препаратом тиоктацид.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балаболкин М. И.* Эндокринология. — М., 1998.
2. *Лос Риос М. Г., Даррати П.* // Диабетография. — 1999. — № 13. — С. 2—5.
3. *Строков И. А., Аметов А. С., Козлова Н. А., Галеев И. В.* // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 12. — С. 797—801.
4. *Строков И. А., Козлова Н. А., Мозолевский Ю. В.* и др. // Журн. неврол. и психиатр. — 1999. — Т. 99, № 6. — С. 18—22.
5. DCCT Research Group // New Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977—986.
6. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruchau K. J.* et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425—1433.

Поступила 25.05.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61]-036.87

А. Н. Бубнов, А. С. Кузьмичев, Е. М. Трунин

ВОЗНИКНОВЕНИЕ РЕЦИДИВНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Кафедра оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией (зав. — член-корр. РАМН С. А. Симбирцев) Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

В работе анализируются причины возникновения послеоперационных рецидивов тиреотоксикоза у 102 больных, страдающих различными формами токсического зоба — диффузным токсическим зобом (ДТЗ), полинодозным токсическим зобом (ПТЗ), диффузным токсическим зобом с аденоматозной трансформацией (ДУТЗ). Все эти больные были повторно оперированы по поводу рецидивного токсического зоба (РТЗ).

В работе изучена частота причин послеоперационного рецидива тиреотоксикоза и особенностей возникновения рецидива заболевания после хирургического лечения токсических форм зоба.

Показано, что рецидив тиреотоксикоза встречается у значительной группы пациентов (7,1%), оперированных ранее по поводу различных форм токсического зоба. Причины рецидивов различны, однако технические ошибки при выполнении первой операции были наиболее частыми среди больных с диффузными формами токсического зоба и имели место у 45% оперированных больных. Аденоматозная трансформация тиреоидного остатка с увеличением массы функционирующей ткани явилась причиной рецидива тиреотоксикоза у 32,5% оперированных, причем чаще она встречалась среди пациентов с ПТЗ. Интенсивностью течения аутоиммунного процесса можно объяснить возникновение рецидива тиреотоксикоза у остальных 22,5% больных. Сохранение высокого уровня антител к рецептору тиреотропина при наличии генетической предрасположенности к ДТЗ значительно повышает риск развития послеоперационного рецидива заболевания, особенно у пациентов молодого возраста. Снижение количества рецидивов заболевания после хирургического лечения токсического зоба может быть достигнуто за счет улучшения подготовки хирургов и более углубленного исследования иммунного статуса больного.

The causes of postoperative relapses of thyrotoxicosis are analyzed in 102 patients with various forms of toxic goiter (diffuse toxic goiter - DTG, polynodular toxic goiter - PTG, and diffuse toxic goiter with adenomatous transformation - DTNG). All these patients were reoperated for relapses of toxic goiter. The incidence of postoperative relapses of thyrotoxicosis and the development of relapses after surgical treatment of toxic goiter were studied. 7.1% patients previously operated for various forms of toxic goiter developed relapses of thyrotoxicosis. The causes of relapses were different, but technological errors during the first intervention were the most frequent among patients with diffuse forms (45%). Adenomatous transformation of the remainig thyroid with increase of the mass of functioning tissue was the cause of thyrotoxicosis relapse in 32.5% patients, being most frequent in patients with PTG. The intensity of autoimmune process can be responsible for thyrotoxicosis relapses in the rest 22.5% patients. High titers of antibodies to thyrotropin receptors in the presence of genetic liability to DTG essentially increase the risk of postoperative relapse of the disease, particularly in young patients. The incidence of relapses after surgical treatment of toxic goiter can be decreased by better training of surgeons and more profound examination of the patient's immune status.

После хирургического лечения токсического зоба у 3—10% оперированных больных сохраняется либо вновь развивается тиреотоксикоз [4, 6, 7, 9]. Рецидивы возникают после оперативного лечения всех форм токсического зоба: диффузного токсического зоба (ДТЗ), диффузного токсического зоба с аденоматозной трансформацией (ДУТЗ), полинодозного токсического зоба (ПТЗ). Выделяют 3 основные причины послеоперационных рецидивов тиреотоксикоза [1, 2]. Первая связана с неадекватно выполненной операцией, вторая обусловлена продолжающимся действием этиопатогенетических факторов, приведших к развитию первичного заболевания и обычно тесно связана с аутоиммунными процессами в организме больного, третья вызвана продолжающимся ростом гиперфункцио-

нирующих аденом в оставленной ткани щитовидной железы.

Нашей целью было изучение частоты причин рецидива тиреотоксикоза и особенностей возникновения рецидива заболевания в каждой из групп.

В работе анализируется материал, включающий в себя данные о 102 больных, которым были выполнены оперативные вмешательства по поводу рецидивного тиреотоксического зоба (РТЗ) различного генеза. Представленная группа больных составила 7,1% всех пациентов, оперированных по поводу токсических форм зоба. Клиническое обследование больных, определение уровня гормонов T_3, T_4, ТТГ в сыворотке крови, исследование щитовидной железы ^{131}I, пертехнетатом ^{99}Tc проводили по общепринятым методикам. Для выявления антител к рецептору тиреотропина (TRAB) использовали радиорецепторный метод, предложенный Mallincrodt Diagnostica. Изучение фенотипа больных и определение антигенов HLA-B8 и HLA-DR3 проводили по методике NIH. Размеры оставленной части щитовидной железы определяли на основании сканограммы или сонографического исследования и верифицировали при повторном оперативном вмешательстве. Рассчитывали относительный риск возникновения тиреотоксикоза по формуле

$$RR = \frac{Fn(1 - Fk)}{Fk(1 - Fn)},$$

где *Fn* — фракция носителей антитела среди больных; *Fk* — фракция носителей антитела в контрольной группе [3].

При анализе результатов всех больных с послеоперационными рецидивами тиреотоксикоза разделили на 3 группы с учетом причин их возникновения.

1. Тиреотоксикоз, не устраненный или возникший после неадекватно выполненной операции из-за сохранения избыточной массы тиреоидной ткани.

2. Тиреотоксикоз, зависящий от особенностей заболевания и развившийся вследствие гиперстимуляции нормального по массе тиреоидного остатка.

3. Рецидив тиреотоксикоза, обусловленный аденоматозной трансформацией остатка щитовидной железы с высокой гормональной активностью вновь образовавшейся ткани. Третья группа была выделена нами и включала в себя больных, у которых при повторной операции выявлялся значительно увеличенный остаток щитовидной железы, представлявший собой аденоматозный коллоидный зоб. К последней группе отнесены и все рецидивы тиреотоксикоза при ПТЗ.

Рецидивы тиреотоксикоза после оперативного лечения наблюдались у представителей обоих полов. При этом сохранялось то же соотношение в пользу женщин 10:1, которое наблюдалось при первичных операциях по поводу токсического зоба. Большинству больных (82,4%) первые операции были выполнены в других лечебных учреждениях. Такие же данные отмечают и другие авторы. Больные не склонны вновь обращаться в лечебные учреждения, где их постигла неудача. Частота рецидива токсического зоба отражает в целом общую заболеваемость токсическим зобом в различных возрастных группах. Так, в группе больных ДТЗ + ДУТЗ в 62 (88,9%) из 72 случаев рецидив заболевания отмечен у больных моложе 55 лет, в то время как при ПТЗ более половины случаев рецидива (16 из 30, или 53,3%) встретились у пациентов старше 55 лет. При сравнении групп больных ДТЗ и ДУТЗ в возрастном аспекте обращало на себя внимание значительное преобладание больных с рецидивным ДТЗ в возрастной группе до 55 лет (34 из 37, или 97,3%) по сравнению с больными с рецидивом ДУТЗ (28 из 35, или 80%). Это совпадает с общей тенденцией к нарастанию аденоматозной трансформации с увеличением возраста, отмечаемой и среди больных с первичными заболеваниями щитовидной железы [10].

Результаты изучения длительности периода, прошедшего с момента первой операции до возникновения рецидива заболевания, в различных группах больных свидетельствуют о том, что тиреотоксикоз не был устранен у 23 (22,5%) из 102 больных, причем большинство составили пациенты с диффузными формами зоба (табл. 1).

Среди больных ПТЗ тиреотоксикоз не был устранен всего у 2 (6,7%) из 30 больных. Представляет интерес динамика развития рецидива тиреотоксикоза после первого оперативного вмешательства в обсуждаемых группах больных. Как видно из представленных данных, подавляющее большинство рецидивов в первых двух группах (ДТЗ и ДУТЗ) развилось в первые 5 лет после оперативного вмешательства. Противоположную картину мы наблюдаем в группе больных ПТЗ, у которых рецидивы начинали проявляться через 5 лет и более после операции, достигая максимума через 10 лет (63,3%). Это свидетельствует о том, что ДУТЗ, как бы значительна ни была выражена аденоматозная трансформация, следует относить к разновидности ДТЗ, а не к ПТЗ, хотя по клиническим признакам и при осмотре макропрепарата далеко не всегда удается разграничить эти группы больных. Полученные результаты согласуются с мнением других авторов о том, что тиреотоксикоз при диффузных формах зоба обусловлен в первую очередь аутоиммунными процессами в отличие от ПТЗ, при котором тиреотоксикоз зависит от массы функционирующей тиреоидной ткани и нарушения ее регуляции [5, 9].

Таблица 1

Сроки возникновения рецидива тиреотоксикоза после оперативного вмешательства

Срок после операции	Форма зоба			
	ДТЗ (n = 37)	ДУТЗ (n = 35)	ПТЗ (n = 30)	всего (n = 102)
Не устранен	11 (29,7)	10 (28,6)	2 (6,7)	23 (22,5)
До 1 года	10 (27,2)	8 (22,8)	0	18 (17,6)
До 5 лет	12 (32,4)	13 (37,1)	4 (13,3)	29 (28,3)
До 10 лет	3 (8,1)	2 (5,7)	5 (16,7)	10 (9,8)
Более 10 лет	1 (2,7)	2 (5,7)	19 (63,3)	22 (21,6)

Примечание. В скобках — процент.

Таблица 2

Сроки возникновения рецидивов ДТЗ и ДУТЗ в зависимости от причины их развития

Причина	Срок после операции				
	неустранен (n = 22)	1 год (n = 18)	до 5 лет (n = 22)	до 10 лет (n = 6)	более 10 лет (n = 4)
Неадекватная операция	22	14	10	—	—
Аутоиммунный процесс	—	4	12	5	2
Аденоматозная трансформация	—	—	—	1	2

Как уже было отмечено, временной фактор не играет решающей роли для определения адекватности оперативного вмешательства в развитии рецидива при ДТЗ и ДУТЗ. Поэтому для оценки адекватности выполненной ранее операции нами изучены сканограммы и данные УЗИ больных с рецидивом заболевания, а также протоколы повторных вмешательств, в которых были описаны размеры и расположение тиреоидной ткани, оставленной после первой операции. Адекватными оперативными вмешательствами при ДТЗ считали двустороннюю субтотальную резекцию щитовидной железы (известную в нашей стране как операция по О. В. Николаеву), гемитиреоидэктомию с резекцией второй доли (известную как операция по Е. С. Драчинской) с оставлением не более 10 г ткани железы или модификацию этого оперативного вмешательства, когда тиреоидная ткань в том же суммарном объеме сохраняется у обоих полюсов щитовидной железы. По времени возникновения в зависимости от причины их развития все рецидивы ДТЗ были распределены следующим образом (табл. 2).

Все случая неустраненного тиреотоксикоза (22), а также большинство рецидивов, развившихся в течение 1-го года после операции (14 из 18), были обусловлены техническими ошибками при выполнении первой операции (табл. 3). Однако результаты технических погрешностей проявились и в более поздние сроки (до 5 лет), и это, по-видимому, зависело от менее грубого характера ошибок и особенностей течения аутоиммунного процесса. Анализ технических ошибок, послуживших причиной рецидива тиреотоксикоза, свидетельствует о том, что они находятся в диапазоне от непонимания смысла операции до ошибочного определения массы оставляемой ткани (рис. 1).

Клинически тиреотоксикоз после неадекватно выполненной операции протекал различно. У 22 из

Таблица 3

Технические ошибки при выполнении оперативного вмешательства у больных с ДТЗ и ДУТЗ

Характер технических ошибок	Число ошибок
Сохранены все отделы щитовидной железы	14
Сохранены обе доли	16
Сохранены доля или доля и перешеек	12
Сохранен пирамидальный отросток	1
Оставлено избыточное количество ткани	3

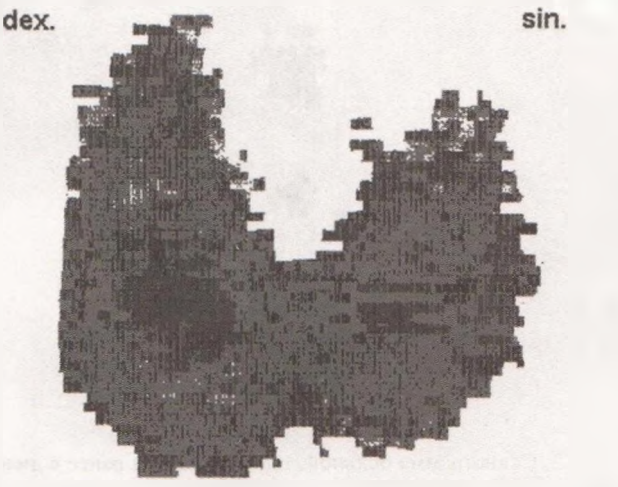

Рис. 1. Сканограмма больной с РТЗ. Операция по методике Николаева. Сохранена практически вся щитовидная железа.

46 больных не отмечалось полного устранения симптомов и в последующем (через 3—4 мес) у них развивалась типичная картина тиреотоксикоза, которая подтверждалась при лабораторном обследовании. В 24 из 46 наблюдений симптомы тиреотоксикоза возникли после периода ремиссии, продолжавшегося от 4—6 мес до 5 лет. Клиническая картина развертывалась типично, однако симптомы прогрессировали значительно медленнее.

Рецидив тиреотоксикоза, который можно было связать с особенностями течения заболевания, отмечен у 23 (22,5%) оперированных больных (рис. 2). Развитие подобных рецидивов наблюдается, как правило, в более отдаленные сроки. За периодом ремиссии, которая может сопровождаться и явлениями гипотиреоза, следует постепенное развитие заболевания с появлением характерных симптомов тиреотоксикоза. При этом гиперплазия тиреоидного остатка выражена не всегда. Для изучения причин, способствующих рецидиву этого типа, нами изучены некоторые клинические и иммунологические показатели. Значимость факторов риска развития тиреотоксикоза показана в табл. 4, из которой видно, что генетическая предрасположенность больных, наличие тиреостимулирующих иммуноглобулинов, а также молодой возраст паци-

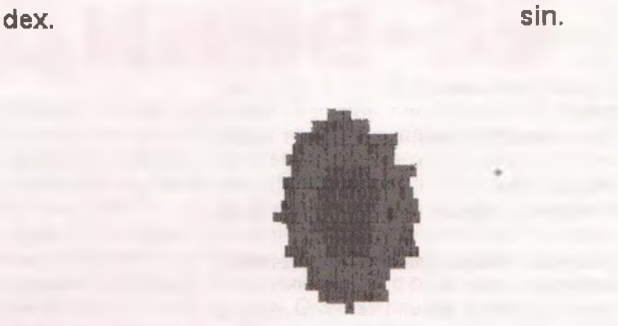

Рис. 2. Сканограмма больной с РТЗ. Операция по методике Драчинской. Рецидив тиреотоксикоза связан с прогрессированием аутоиммунного процесса.

Рис. 3. Сканограмма больной, оперированной ранее с диагнозом ПТЗ. Рецидив тиреотоксикоза обусловлен аденоматозной трансформацией тиреоидного остатка.

ентов явились теми факторами, которые способствовали развитию рецидива тиреотоксикоза.

Эти факторы необходимо учитывать при определении группы риска возникновения рецидива тиреотоксикоза у пациентов, оперируемых по поводу диффузных форм токсического зоба. Следует отметить, что тиреотоксикоз протекал у больных данной группы в более легкой форме, чем при рецидиве, обусловленном техническими ошибками.

Рецидив тиреотоксикоза, причиной которого послужила аденоматозная трансформация тиреоидной ткани, оставленной во время первого оперативного вмешательства, можно рассматривать как разновидность рецидива ПТЗ. Причиной рецидива в данном случае явилось постепенное увеличение функционально активной аденоматозной ткани с нарушенной регуляторной деятельностью клеток (рис. 3). Рецидивы такого типа возникали обычно у пожилых больных

Таблица 4

Факторы риска развития рецидива тиреотоксикоза после оперативного лечения по поводу ДТЗ и ДУТЗ

Изучаемый фактор	Показатель	Показатель относительного риска (RR) рецидива	
		токсикоза	гипотиреоза
Пол больных	Женщины	+1,6	-0,8
Возраст больных	Моложе 20 лет	+7,3	-2,1
Степень тиреотоксикоза	Тяжелая/средняя	-1,8	+1,2
Длительность заболевания	1—5 лет и более	-1,2	+6,9
Продолжительность терапии	1—5 лет и более	-1,1	+7,6
Срок после операции	1—5 лет и более	-4,7	+5,4
Форма зоба	ДТЗ/ПТЗ	+2,9	-1,7
Антитела к тиреоглобулину	Титр 1:80 и более	-0,1	+0,8
Очаговая лимфоидная инфильтрация	Присутствует	-0,7	+2,1
Антигены HLA-B8 и DR3	Определены в фенотипе	+4,5	+1,6
Тиреостимулирующие иммуноглобулины	TRAB	+19,6	-4,7
Т-супрессоры	Снижены	+2,1	-1,3

через продолжительное время после оперативного вмешательства. Кроме того, с возрастом повышается чувствительность тканей к действию гормонов щитовидной железы, и тиреотоксикоз у данной группы больных нередко развивается при умеренной аденоматозной трансформации и незначительном увеличении щитовидной железы. Клиника его была стерта и зачастую проявлялась только кардиальной симптоматикой в виде различных нарушений ритма, вплоть до развития мерцательной аритмии.

Таким образом, рецидив тиреотоксикоза встречается у значительной группы пациентов, оперированных ранее по поводу различных форм токсического зоба. Причины рецидивов различны, однако технические ошибки при выполнении первой операции были наиболее частыми среди больных с диффузными формами токсического зоба и имели место у 45% оперированных больных. Аденоматозная трансформация тиреоидного остатка с увеличением массы функционирующей ткани явилась причиной рецидива тиреотоксикоза у 32,5% оперированных, причем более часто она встретилась среди пациентов с ПТЗ. Интенсивностью течения аутоиммунного процесса можно объяснить возникновение рецидива тиреотоксикоза у остальных 22,5% больных.

Выводы

1. После оперативного лечения ДТЗ основной причиной неустраненного тиреотоксикоза или возникновения рецидива заболевания явились ошибки, связанные с выполнением первой операции.
2. Сохранение высокого уровня TRAB при наличии генетической предрасположенности к ДТЗ значительно повышает риск развития послеоперационного рецидива заболевания, особенно у пациентов молодого возраста.
3. Рецидив тиреотоксикоза возможен также за счет аденоматозной трансформации остатка ткани щитовидной железы, превращающей его в ПТЗ.
4. Снижение количества рецидивов заболевания после хирургического лечения токсического зоба может быть достигнуто за счет улучшения подготовки хирургов и более углубленного исследования иммунного статуса больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бубнов А. Н.* Хирургическое лечение токсического зоба, прогнозирование и способы коррекции функциональных нарушений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1990.
2. *Валдина Е. А.* Заболевания щитовидной железы. — М., 1993.
3. *Зарецкая Ю. М.* Новые антигены тканевой совместимости человека. — М., 1986.
4. *Селиверстов О. В., Привалов В. А., Яйцев С. В.* // Тезисы докл. Всероссийского съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 161.
5. *Хосталек У.* // Тироид Россия. — 1997. — С. 6—10.
6. *Cooper D. S.* // A Fundamental and Clinical Text / Eds L. B. Braverman, R. D. Utiger. — 6-th Ed. — Philadelphia, 1991. — P. 887—916.
7. *Franklyn J. A.* // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1731—1738.
8. *Macchia E., Concetti R., Borgoni F.* et al. // Autoimmunity. — 1989. — Vol. 3, N 2. — P. 103—112.
9. *Orgiazzi L., Mornex R.* // Hyperthyroidism. The thyroid gland / Ed. M. A. Greer. — New York, 1990. — P. 405—495.
10. *Werner G. S.* The Thyroid. — New York; London, 1986.

Поступила 19.11.99