

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.441-006.5-008.6-08-036.8

В. В. Фадеев, И. И. Бузиашили, Н. А. Абрамова, Т. Ф. Брехуненко, Г. А. Мельниченко
**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА**

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

В исследование было включено 154 пациента с различными формами токсического зоба. У 143 пациентов была диагностирована болезнь Грейвса (БГ), у 11 — функциональная автономия щитовидной железы (ЩЖ). Среди пациентов с БГ 111 исходно получали той или иной длительности консервативную тиреостатическую терапию, из них 23 пациента в дальнейшем были прооперированы в связи с рецидивом заболевания. Кроме того, 32 пациентам с БГ операция была предпринята в качестве первичного лечения. Стойкая ремиссия БГ развилась только у 29,7% пациентов, получавших тиреостатическую терапию. К факторам риска рецидива БГ были отнесены молодой возраст (моложе 30 лет), большой размер зоба (более 30 мл), а также отсутствие уменьшения или увеличения объема ЩЖ на фоне лечения. Наличие у пациента эндокринной офтальмопатии, а также ее развитие после начала лечения не отразилось на вероятности рецидива тиреотоксикоза. Схема "блокируй и замещай" (комбинированное назначение тиреостатика и L-тироксина) оказалась предпочтительнее по сравнению с монотерапией тиреостатиками (схема "блокируй") в плане большей вероятности развития ремиссии после окончания лечения. В исходе оперативного лечения токсического зоба (субтотальная резекция ЩЖ) гипотиреоз развился в 77,3%, рецидив тиреотоксикоза — в 15,2%, эутиреоз — в 7,5% случаев, в связи с чем сделан вывод о том, что прогнозируемым благоприятным результатом оперативного лечения токсического зоба следует считать стойкий гипотиреоз, который достигается практически полным удалением ЩЖ (предельно субтотальная резекция, тиреоидэктомия).

Ключевые слова: тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, многоузловой зоб, тиреостатические препараты.

The study covered 154 patients with different forms of toxic goiter: 143 patients were diagnosed as having Graves' disease (GD) and 11 had thyroid functional autonomy (FA). Among the patients with GD, 111 had received conservative thyrostatic therapy of varying duration; of them 23 patients were subsequently operated on for its recurrence. Furthermore, in 32 patients with GD, operation was undertaken as primary treatment. A permanent remission of GD occurred only in 29.7% of the patients receiving thyrostatic therapy. The risk factors of recurrent GD included young age (under 30 years), a large size of goiter (more than 30 ml), and the absence of a decrease or an increase in the volume of the thyroid during therapy. The presence of endocrine ophthalmopathy and its development after the initiation of the therapy did not affect the likelihood of recurrent thyrotoxicosis. The "block-and-replace" scheme (co-administration of a thyrostatic and L-thyroxine) proved to be preferable to thyrostatic monotherapy (the "block" scheme) in the context of a greater probability of remission after completion of therapy. In the outcome of surgical treatment of toxic goiter (subtotal thyroidectomy), hypothyroidism, recurrent thyrotoxicosis, and euthyroidism developed in 77.3, 15.2, and 7.5% of cases, respectively; in this connection it is concluded that permanent hypothyroidism that is achieved virtually by complete thyroid removal (maximally subtotal resection, thyroidectomy) should be considered to be a favorable predictor of surgical treatment for toxic goiter.

Key words: thyrotoxicosis, Graves' disease, multinodal goiter, thyrostatics.

Основными причинами стойкого тиреотоксикоза в регионе легкого йодного дефицита являются болезнь Грейвса (БГ, диффузный токсический зоб) и функциональная автономия (ФА) щитовидной железы (ЩЖ). Распространенность ФА, которая клинически наиболее часто манифестирует как многоузловой токсический зоб, снижается по мере уменьшения выраженности йодного дефицита и практически не будет встречаться при нормальном потреблении йода в популяции [11]. Лечение ФА ЩЖ подразумевает использование так называемых радикальных методов (оперативное лечение либо терапия ^{131}I), и это положение в общем и целом можно считать общепринятым. Этого нельзя сказать о лечении БГ, подходы к которому существенно варьируют. Выбор между имеющимися методами лечения (терапия тиреостатиками, операция, ^{131}I) определяется многими факторами, такими как тяжесть заболевания, размер зоба, предпочтения пациента, а также сложившейся практикой в различных странах. Так, в США в абсолютном большинстве случаев практически независимо от размеров зоба, длительности заболевания и других факторов используют терапию ^{131}I [24]. Европейские и японские врачи предпочитают проводить

лечение впервые заболевшего пациента с помощью тиреостатиков [8]. В целом общемировой тенденцией является прогрессирующее увеличение роли ^{131}I как метода лечения БГ. В России более 3/4 врачей предпочитают длительное лечение тиреостатиками, 6% — оперативное лечение и 3% — терапию радиоактивным йодом [2].

Наиболее часто показания к проведению длительной тиреостатической терапии формулируются следующим образом: впервые выявленный диффузный зоб небольшого размера, отсутствие клинически значимых узловых образований и тяжелых осложнений тиреотоксикоза, достаточная комплаентность пациента. Кроме того, выбор лечения может определяться рядом дополнительных факторов, таких как возможность квалифицированного контроля за лечением, планирование беременности, развитие побочных эффектов тиреостатиков, предпочтение пациента, которые необходимо оценивать комплексно. Основными недостатками тиреостатической терапии являются достаточно высокий риск развития рецидива тиреотоксикоза после ее окончания и соответственно относительно низкая вероятность стойкой ремиссии (по разным данным, 15–40%). Эта ремиссия не вполне понят-

но индуцируется специфическими иммуномодулирующими эффектами тиреостатиков либо же иммунологическая ремиссия в этом небольшом проценте случаев развивается самопроизвольно, а тиреостатики дают лишь симптоматический эффект, блокируя синтез тиреоидных гормонов [22, 23].

Материалы и методы

Пациенты. В исследование было включено 154 пациента с различными формами токсического зоба, которых госпитализировали в клинику эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова с 1993 по 2002 г. Критериями включения в исследование явились верифицированный при гормональном исследовании тиреотоксикоз на момент поступления в клинику, достаточный для постановки нозологического диагноза и анализа катамнеза объем обследований на момент манифестации заболевания или госпитализации в клинику. У 143 пациентов была диагностирована БГ, у 11 — ФА ЩЖ. Среди пациентов с БГ 111 исходно получали той или иной длительности консервативную тиреостатическую терапию, из них 23 пациента в дальнейшем были прооперированы в связи с рецидивом заболевания. Кроме того, 32 пациентам с БГ операция была предпринята в качестве первичного лечения. Таким образом, в представленной работе проанализированы результаты консервативного лечения 111 пациентов с БГ, а также оперативного лечения 66 пациентов с токсическим зобом (55 — с БГ и 11 — с ФА).

Дифференциальный диагноз токсического зоба (БГ или ФА) базировался на данных УЗИ, скинтиграфии ЩЖ (с ^{99m}Tc), наличии эндокринной офтальмопатии (ЭОП), уровне циркулирующих антител к ЩЖ (к тиреоидной пероксидазе и/или тиреоглобулину). Всех рассматриваемых в статье пациентов с целью оценки отдаленных результатов лечения вызывали в клинику на протяжении 2003 г. для повторного обследования, которое включало в себя гормональное исследование и УЗИ ЩЖ.

Лабораторные и инструментальные методы. Уровень ТТГ (норма 0,4—4 мЕд/л) и свободного T_4 (норма 11,5—23,2 пмоль/л) оценивали иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immuline" на автоматическом анализаторе ("Diagnostic Products Corporation", Лос-Анджелес, США). УЗИ ЩЖ проводили с помощью аппарата "Hitachi EUB-405 plus" с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считали объем ЩЖ, превышающий 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин, рассчитанный по формуле J. Brunn (1981). Клинически значимыми считали узловые образования, превышающие 1 см в диаметре. При обнаружении таких образований всем пациентам (при первичном или заключительном обследовании) выполняли пункционную биопсию; ни у одного из включенных в исследование пациентов данных, свидетельствующих об опухолевом процессе в ЩЖ, не получено.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы BIOSTATISTICA 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998). Для сравне-

ния независимых выборок использовали критерий Манна—Уитни (критерий T), для анализа повторных изменений — критерий Уилкоксона (критерий W), для сравнения нескольких групп количественных данных — тест Крускала—Уоллиса (критерий H); множественные сравнения проводили с использованием критерия Данна (критерий Q). Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 . Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me [25, 75] (Me — медиана; 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

1. Консервативное лечение БГ

Различные варианты длительной консервативной тиреостатической терапии получали 111 пациентов. Общие данные о пациентах приведены в табл. 1, из которой следует, что стойкая ремиссия БГ развилась только у 29,7% пациентов. При этом по мере увеличения длительности наблюдения это число потенциально может только уменьшаться за счет рецидивов в более отдаленном периоде у части пациентов, хотя следует отметить, что у подавляющего большинства пациентов (88,5%) рецидив тиреотоксикоза развился в 1-й год после отмены тиреостатиков. На риск рецидива заболевания потенциально могут оказывать влияние многие факторы, которые необходимо учитывать при выборе лечебной модели.

1.1. Возраст обследованных. Пациенты, у которых развился рецидив ($n = 78$), на момент манифестации заболевания оказались статистически значимо моложе больных, у которых развилась ремиссия БГ ($T = 2163$; $p = 0,042$; $t = 2,2$; $p = 0,03$; CI 95% 0,5—9,4 года) (рис. 1). Так, из 20 пациентов в возрасте 30 лет и моложе рецидив БГ имел место у 18 (90%), а из 91 пациента старше 30 лет — у 31 (34%). Связь между возрастом пациента и вероят-

Таблица 1

Общие данные о пациентах с БГ, получавших тиреостатическую терапию (Me [25; 75])

Показатель	Данные на момент диагностики БГ
Пол, ж/м	94/17 (5,5:1)
Возраст манифестации, годы	42,5 [34,7; 48,8]
Объем ЩЖ, мл	26,2 [19,2; 37]
Тиамазол/ПТУ	105/6
"Блокируй и замешай"/"блокируй"/короткие прерывистые курсы	68/30/13
Число курсов терапии	1 курс у 90 больных, 2 — у 11, 3 — у 2
Общая продолжительность лечения, мес	19,3 [15,2; 25,7]
ЭОП, есть/нет	53/58
Ремиссия/рецидив	33/78 (ремиссия — 29,7%)
Длительность катамнеза пациентов с эутиреозом после лечения, мес	18 [10; 52] мес; от 1 года до 4,5 лет
Период от окончания курса терапии до диагностики рецидива, мес	2 [0; 9,5] мес; от 0 до 4 лет

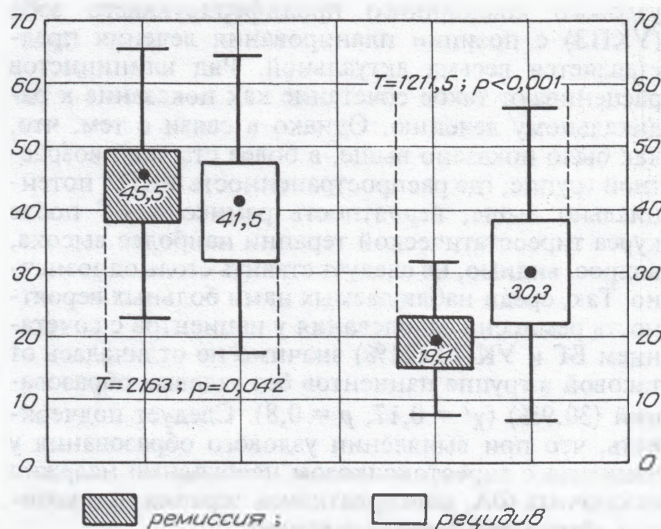


Рис. 1. Возраст манифестации БГ и исходный объем ЩЖ у пациентов с рецидивом и ремиссией заболевания после курса тиреостатической терапии (Ме [25; 75]).

По осям ординат: слева — возраст (в годах), справа — объем ЩЖ (в мл).

ностью развития ремиссии противоречива. В проспективном многоцентровом исследовании пациенты в возрасте 30–40 лет имели значительно меньший риск развития рецидива по сравнению с пациентами моложе 30 лет и старше 40 лет [19]. По другим данным, пациенты в возрасте старше 40 лет имели риск развития рецидива 47%, а пациенты моложе 20 лет — 76% [21]. Однако в исследовании, проведенном в Швеции, связи между возрастом и риском рецидива не обнаружено [20].

1.2. Пол обследованных. В наше исследование вошли всего 17 мужчин, что отражает относительную редкость развития у них БГ. У 5 (29,4%) мужчин после курса тиреостатической терапии развилась ремиссия БГ. Для женщин этот показатель составил 29,8%. Таким образом, половых различий в плане вероятности рецидива тиреотоксикоза мы не выявили, что может быть связано с плохой сопоставимостью объемов выборок. В других работах при использовании многофакторного регрессионного анализа было показано, что риск развития рецидива БГ после курса тиреостатической терапии у мужчин значительно выше, чем у женщин [7]. К аналогичному выводу о том, что вероятность развития ремиссии БГ у мужчин ниже, чем у женщин (19,6% против 40%), пришли и другие авторы [4].

1.3. Объем ЩЖ. Практически все исследования подтверждают тот факт, что вероятность развития ремиссии БГ обратно пропорциональна исходному размеру зоба [14]. Тем не менее размер зоба в большинстве случаев прямо пропорционален уровню тиреоидных гормонов и тяжести тиреотоксикоза, т. е. объем ЩЖ может влиять на риск рецидива БГ опосредованно [7]. Так, в одном из исследований при использовании многофакторного анализа с учетом показателей функции ЩЖ не было выявлено влияния размера зоба на исход консервативной терапии БГ [17]. В связи с тем что уровень тиреоидных гормонов на момент манифестации БГ у наблюдаемых нами пациентов исследовали в разных лабораториях, эти показатели в расчетах мы не учи-

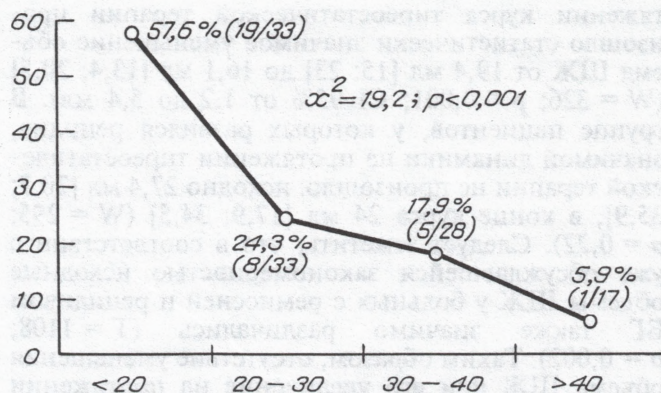


Рис. 2. Вероятность ремиссии БГ в зависимости от исходного объема ЩЖ.

По оси ординат — доля пациентов с ремиссией (в %); по оси абсцисс — объем ЩЖ (в мл).

тывали. Тем не менее исходный объем ЩЖ был статистически значимо больше у пациентов, у которых в дальнейшем развился рецидив БГ: 19,4 мл [15; 23] против 30,3 мл [22,5; 38,2] ($T=1211,5; p<0,001$) (см. рис. 1). Как это следует из рис. 2, вероятность ремиссии минимальна при объеме ЩЖ более 40 мл; мала она и при зобе более 30 мл (18%), тогда как при отсутствии увеличения ЩЖ она может достигать почти 60% (различия между четырьмя показателями статистически значимы: $\chi^2=19,2; p<0,001$).

Важное значение имеет оценка динамики объема ЩЖ на протяжении курса тиреостатической терапии. Ее оценивали у 88 пациентов, которым в дальнейшем не предпринимали оперативного лечения. Среди них (после исключения 23 прооперированных больных) рецидив БГ после тиреостатической терапии развился у 55 пациентов, а ремиссия — у 33. Как следует из рис. 3, в группе пациентов, у которых развилась ремиссия БГ, на про-

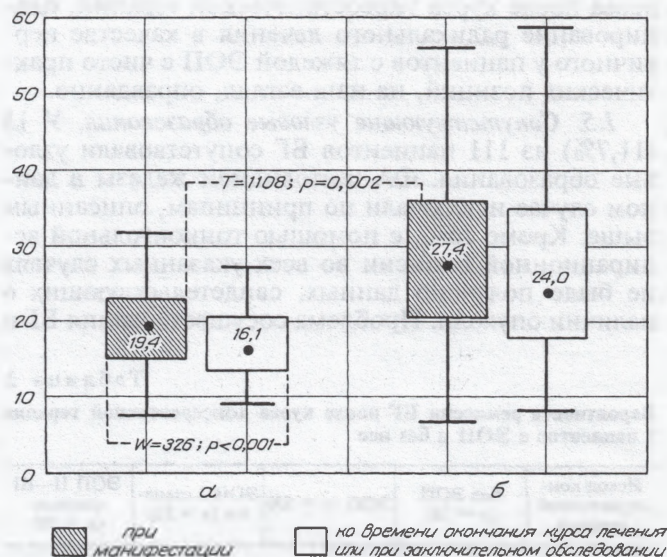


Рис. 3. Динамика объема ЩЖ на протяжении курса тиреостатической терапии у пациентов с ремиссией и рецидивом тиреотоксикоза по окончании лечения (Ме [25; 75]).

По оси ординат — объем ЩЖ (в мл); по оси абсцисс: а — ремиссия ($n=33$); б — рецидив ($n=55$).

тяжении курса тиреостатической терапии произошло статистически значимое уменьшение объема ЩЖ от 19,4 мл [15; 23] до 16,1 мл [13,4; 20,5] ($W = 326$; $p < 0,001$; CI 95% от 1,2 до 5,4 мл). В группе пациентов, у которых развился рецидив, значимой динамики на протяжении тиреостатической терапии не произошло: исходно 27,4 мл [20,7; 35,9], в конце курса 24 мл [17,9; 34,5] ($W = 295$; $p = 0,22$). Следует заметить, что в соответствии с уже обсуждавшейся закономерностью исходные объемы ЩЖ у больных с ремиссией и рецидивом БГ также значимо различались ($T = 1108$; $p = 0,002$). Таким образом, отсутствие уменьшения объема ЩЖ или его увеличение на протяжении курса тиреостатической терапии можно рассценивать как прогностический фактор рецидива заболевания.

1.4. Эндокринная офтальмопатия. Клинически выраженная ЭОП имела место у 53 (47,7%) пациентов, при этом у 40 (75,5%) она манифестировала одновременно с тиреотоксикозом, у 13 (24,5%) — после тиреотоксикоза. У 35 больных была ЭОП I степени по отечественной классификации, у 17 — II степени и у 1 — III степени. В табл. 2 проанализирована вероятность ремиссии БГ у пациентов с ЭОП и без нее. Как это следует из представленных данных, факт наличия у пациента ЭОП сам по себе не отражается на вероятности ремиссии БГ. Значимых различий не выявлено и при сравнении вероятности ремиссии у пациентов с ЭОП различной тяжести. Более того, значимых различий в этом плане не отмечено и для пациентов с ЭОП, манифестировавшей до или после диагностики тиреотоксикоза, т. е. уже на фоне тиреостатической терапии ($\chi^2 = 0,26$; $p = 0,61$). Таким образом, если ЭОП манифестирует уже после начала курса тиреостатической терапии, само по себе это не является поводом для досрочного планирования радикального лечения. Несмотря на то что тяжесть ЭОП мало отражается на вероятности восстановления эутиреоза после курса тиреостатической терапии, планирование радикального лечения в качестве первичного у пациентов с тяжелой ЭОП с чисто практических позиций, на наш взгляд, оправданно.

1.5. Сопутствующие узловые образования. У 13 (11,7%) из 111 пациентов БГ сопутствовали узловым образованиям. ФА щитовидной железы в данном случае исключали по принципам, описанным выше. Кроме того, с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии во всех указанных случаях не было получено данных, свидетельствующих о наличии опухоли. Проблема сосуществования БГ и

узлового коллоидного пролиферирующего зоба (УКПЗ) с позиции планирования лечения представляется весьма актуальной. Ряд клиницистов рассценивают такое сочетание как показание к радикальному лечению. Однако в связи с тем, что, как было показано выше, в более старшей возрастной группе, где распространенность УКПЗ потенциально выше, вероятность ремиссии БГ после курса тиреостатической терапии наиболее высока, вопрос, видимо, не следует ставить столь однозначно. Так, среди наблюдаемых нами больных вероятность ремиссии заболевания у пациентов с сочетанием БГ и УКПЗ (21%) значимо не отличалась от таковой в группе пациентов без узловых образований (30,9%) ($\chi^2 = 0,17$; $p = 0,8$). Следует подчеркнуть, что при выявлении узлового образования у пациента с тиреотоксикозом необходимо надежно исключить ФА, консервативная терапия при которой абсолютно бесперспективна.

1.6. Тиреостатический препарат. Как было сказано выше, в качестве тиреостатической терапии в настоящее время используют тиамазол и пропилтиоурацил (ПТУ). К сожалению, до сих пор не проводились рандомизированные контролируемые исследования по сравнению риска рецидива тиреотоксикоза у пациентов, получающих тиамазол и ПТУ. Поскольку мы наблюдали только 6 пациентов, получавших курс терапии ПТУ (1 стойкая ремиссия), вывод об этом не можем сделать и мы.

Большинство эндокринологов при планировании длительной тиреостатической терапии отдают предпочтение тиамазолу, что связано с возможностью приема этого препарата лишь 1 раз в сутки, а также с его меньшей гепатотоксичностью по сравнению с ПТУ [23]. С другой стороны, ПТУ предпочтителен во время беременности и лактации, а также в ситуации, когда тиреотоксикоз нужно купировать в максимально короткие сроки [7].

В анализируемую группу пациентов не вошли больные с тяжелыми лейкопеническими реакциями на тиреостатики. Можно указать, что в тот период времени, на протяжении которого большую часть пациентов госпитализировали в клинику, только в 1 случае развился истинный агранулоцитоз, после купирования которого пациентка была прооперирована. В 14 (12,6%) из 111 описываемых случаев БГ у пациентов развивались легкие переходящие лейкопенические реакции, которые по мере динамического наблюдения не потребовали отмены тиреостатиков. Преходящие аллергические реакции в виде сыпи и зуда развились у 4 (3,6%) пациентов, у 1 (0,9%) пациентки произошло транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз.

1.7. Режим дозирования и схема лечения ("блокируй и замещай" или "блокируй"). Европейское мультицентровое исследование показало, что у 93% пациентов, получающих среднюю стартовую дозу тиамазола (40 мг/сут), через 6 нед функция ЩЖ (уровень T_4 и T_3) нормализуется. В соответствии с принятыми в клинике подходами подавляющее большинство пациентов в качестве начальной терапии получали средние дозы тиреостатиков: 83 (74%) пациента — 30–40 мг тиамазола (300–400 мг ПТУ). В дальнейшем дозу тиреостатика снижали до

Таблица 2

Вероятность ремиссии БГ после курса консервативной терапии у пациентов с ЭОП и без нее

Исход консервативной терапии	Без ЭОП (n = 58)	ЭОП (n = 53)	ЭОП I степени (n = 35)	ЭОП II–III степени (n = 18)
Ремиссия:				
абс.	20	13	9	4
%	34	24	25	22
Отличия	$\chi^2 = 0,9$; $p = 0,35$		$\chi^2 = 0,003$; $p = 0,95$	

поддерживающей с переходом на режимы "блокируй и замещай" (с присоединением L-тироксина) или, реже, "блокируй" (монотерапия тиреостатиком).

Проблема сравнения эффективности режимов "блокируй" и "блокируй и замещай" во многом сходна с проблемой использования малых и больших поддерживающих доз тиреостатиков, поскольку режим "блокируй" (титрационный режим) подразумевает назначение относительно малой дозы препарата, тогда как режим "блокируй и замещай" — относительно большой блокирующей дозы в комбинации с заместительной терапией L-тироксина. К настоящему времени опубликовано достаточно много исследований, сравнивающих риск развития рецидива при использовании для поддержания терапии высоких и низких доз тиреостатиков. В работах J. Romaldini и R. Jorde было показано, что при использовании высоких доз тиамазола (60 мг/сут) вероятность ремиссии больше, чем при использовании низких доз препарата (10 мг/сут) [10, 18]. Однако в других исследованиях такой закономерности не выявлено [1, 12].

По результатам катамнестического обследования наблюдаемых нами пациентов схема "блокируй и замещай" имела преимущества в плане большей вероятности развития эутиреоза (табл. 3) по сравнению со схемой "блокируй", поскольку на ее фоне было отмечено статистически значимо меньшее число рецидивов БГ (60,3% против 83,3%; $\chi^2 = 4,0$; $p = 0,045$). Сопоставимые со схемой "блокируй" результаты лечения отмечены в группе пациентов, которые получали тиреостатическую терапию в виде коротких прерывистых курсов (судя по дозе тиреостатика, после достижения эутиреоза препарат отменяли, и так несколько раз).

Следует заметить, что длительность курсов терапии по схемам "блокируй" и "блокируй и замещай", как это следует из табл. 3, не различалась ($T = 1553$; $p = 0,61$). Кроме того, вопреки ожиданиям и самим принципам назначения этих схем лечения оказалось, что дозы тиамазола в том и другом случае тоже статистически значимо не различались ($T = 1480$; $p = 0,97$). В соответствии с этим не обнаружено влияния дозы тиреостатика на вероятность рецидива БГ. Таким образом, лучший прогноз терапии по схеме "блокируй и замещай" определяется не большей дозой тиреостатика. С чем именно связаны полученные результаты, сказать сложно. В соответствии с одной из недавно высказанных теорий, при назначении схемы "блокируй и замещай" добавляемые к тиреостатикам тиреоидные гормоны на фоне блокады ЩЖ подавляют

продукцию ТТГ, что в свою очередь может привести к снижению экспрессии тиреоидных антигенов. В 1991 г. К. Hashizume и соавт. [9] сообщили, что добавление L-тироксина к тионамидам и продолжение его приема в течение 3 лет после окончания приема тиамазола может существенно снизить вероятность рецидивов тиреотоксикоза, что они объясняли как результат снижения уровня антител к рецептору тиреотропного гормона под влиянием терапии L-тироксина. Однако в последующих исследованиях полученные данные подтвердить не удалось [13]; кроме того, такой вариант терапии вряд ли можно считать приемлемым в практической работе, поскольку пациент при этом находится под угрозой развития сочетания эндо- и экзогенного тиреотоксикоза.

Возможно, преимущество схемы "блокируй и замещай" имеет сугубо практический характер. Так, основной, по нашему представлению, недостаток монотерапии тиреостатиками (схема "блокируй") заключается в том, что на ее фоне необходим более частый контроль уровня T_4 и ТТГ в связи с тем, что у многих пациентов с БГ гиперфункция ЩЖ характеризуется некоторой динамикой, которая определяется варьирующим уровнем продукции стимулирующих и блокирующих антител к рецептору ТТГ. В этой ситуации даже при регулярном приеме одной и той же подобранной дозы тиреостатика тиреотоксикоз может периодически декомпенсироваться либо, наоборот, развиваться медикаментозный гипотиреоз. Эта проблема может быть решена при использовании схемы "блокируй и замещай", когда железа надежно блокируется большой дозой тиамазола. В заключение этих рассуждений следует заметить, что большинством авторов преимущества схемы "блокируй и замещай" в плане прогноза ремиссии БГ не выявлены [3, 12, 16].

1.8. Длительность лечения. Продолжительность тиреостатической терапии в группах, в которых после окончания курса развились рецидив (20 мес [14,4; 24,1]) и ремиссия заболевания (19,3 мес [14,4; 22,3]), не различалась ($T = 1723$; $p = 0,4$). Чаще всего терапию продолжали до 1,5 лет. На рис. 4 приведены фактические данные о количестве пациентов с рецидивами и ремиссиями заболевания после курса тиреостатической терапии различной длительности. Несмотря на то что на основании рис. 4 создается впечатление о том, что большая часть ремиссий произошла после терапии продолжительностью 18–24 мес (48,4%), эти различия не были статистически значимы. Другими словами, объективных данных о том, что курс терапии меньшей длительности (например, 12 мес) сопровожда-

Таблица 3

Влияние различных схем тиреостатической терапии на риск рецидива БГ (Ме [25; 75])

Вариант терапии	Число больных	Продолжительность терапии, мес	Доза тиамазола, мг	Рецидив, %	Отличия	
"Блокируй и замещай"	68	20 [17; 24]	10 [5; 10]	60,3	$\chi^2 = 4,0$; $p = 0,045$	$\chi^2 = 8,7$; $p = 0,013$
"Блокируй"	30	21 [15; 29]	10 [5; 10]	83,3		
Короткие прерывистые курсы	13	12 [4; 18]	20 [10; 30]	92	$\chi^2 = 2,8$; $p = 0,1$	
Тиамазол < 10 мг	38	21 [17; 28]	5 [5; 5]	58		
Тиамазол ≥ 10 мг	73	19 [15; 24]	10 [10; 15]	75,4		

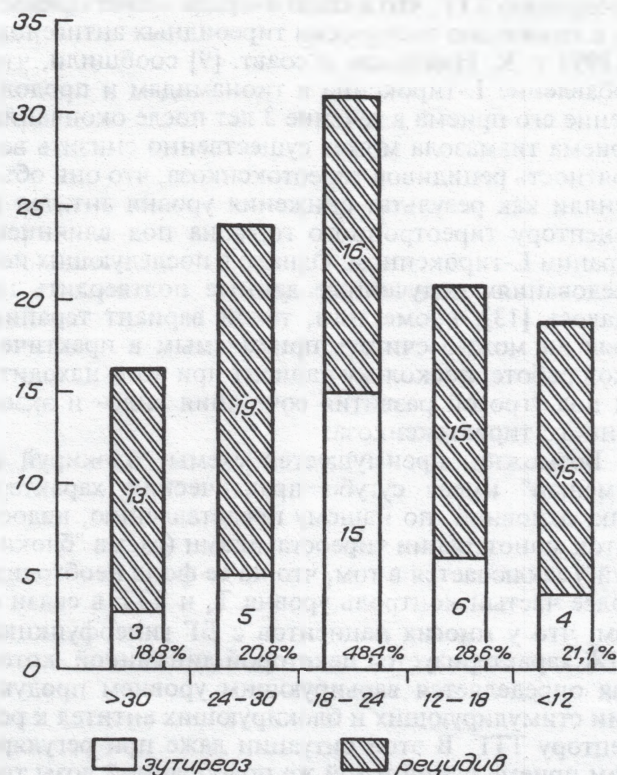


Рис. 4. Вероятность ремиссии БГ в зависимости от длительности тиреостатической терапии.

По оси ординат — число пациентов; по оси абсцисс — длительность терапии (в мес).

ется меньшим числом ремиссий, не получено. В целом на вопрос об оптимальной длительности тиреостатической терапии могло бы ответить проспективное рандомизированное исследование с узкими критериями включения.

2. Оперативное лечение токсического зоба

Основные существующие на сегодняшний день разногласия в подходах к хирургическому лечению токсического зоба определяются различными

Таблица 4

Отдаленные результаты хирургического лечения (субтотальной резекции ЩЖ) токсического зоба

Прогностические факторы	Число больных	Отдаленный прогноз		
		гипотиреоз (1)	рецидив (2)	эутиреоз (3)
Объем остаточной ткани, Ме [25; 75], мл	—	3,1 [2; 4]*	11,8 [6,2; 18]*	4,5 [3,3; 5]*
Длительность катамнеза, Ме [25; 75], мес	—	9 [7; 14]	33 [13,5; 44,8]	24 [20; 28]
БГ	55	44 (80)	7 (12,7)	4 (7,3)
ФА	11	7	3	1
Всего...	66	51 (77,3)	10 (15,2)	5 (7,5)

При м е ч а н и е. В скобках — процент. * — $N = 20,5$; $p < 0,0001$; при множественных сравнениях по критерию Данна различия между группами 1 и 3 отсутствуют, отличия между группами 1 и 2 ($Q = 4,5$), а также 2 и 3 ($Q = 2,7$) статистически значимы (см. рис. 5).

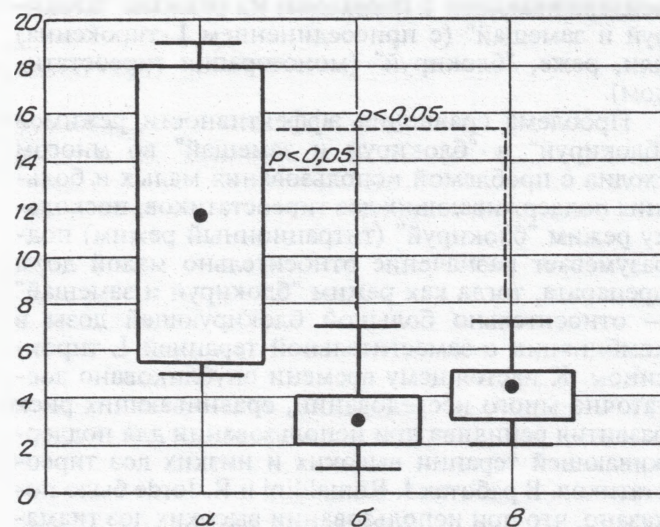


Рис. 5. Объем остаточной тиреоидной ткани по данным УЗИ у пациентов с различными результатами оперативного лечения токсического зоба (Ме [25; 75]).

По оси ординат — объем тиреоидного остатка (в мл). а — рецидив (15,2%); б — гипотиреоз (77,3%); в — эутиреоз (7,5%).

взглядами на его цель. Большинство зарубежных авторов и клинических рекомендаций выдвигают в качестве цели оперативного лечения развитие стойкого гипотиреоза, который достигается тиреоид-эктомией или предельно субтотальной резекцией ЩЖ [6, 14]. Указанная концепция возникла после того, как был выяснен патогенез БГ (аутоиммунное заболевание, при котором ЩЖ является мишенью для антител), и стала осуществима после внедрения в клиническую практику современных препаратов L-тироксина и принципов заместительной терапии гипотиреоза, обеспечивающих высокое качество жизни пациентов, мало отличающееся от обычного [15]. В отечественной литературе гипотиреоз традиционно, на протяжении многих десятилетий рассматривается как неблагоприятный исход лечения, в связи с чем с целью сохранения эутиреоидного состояния, как правило, предпринимаются субтотальные резекции ЩЖ.

Оперативное лечение, как указывалось, было предпринято у 23 пациентов с БГ и рецидивом тиреотоксикоза после консервативной терапии, у 32 пациентов с БГ в качестве первичного лечения и у 11 пациентов с ФА. Таким образом, в дальнейший анализ были включены 66 пациентов с токсическим зобом, отдаленные результаты лечения которого проанализированы в табл. 4 и на рис. 5. Всем пациентам в различных лечебных учреждениях Москвы была выполнена субтотальная резекция ЩЖ (согласно выписным эпикризам).

Как следует из представленных данных, основным исходом оперативного лечения токсического зоба явился гипотиреоз (77,3%), реже наблюдался рецидив тиреотоксикоза (15,2%) и самым редким отдаленным исходом лечения явился эутиреоз (7,5%). При анализе результатов оперативного лечения токсического зоба основное внимание мы уделили оценке остаточного объема ЩЖ, который считается главным прогностическим фактором отдаленного результата лечения. Следует заметить,

что речь шла не о том объеме ткани ЩЖ, который оставляли во время операции, а об объеме тиреоидного остатка, который по прошествии достаточно длительного времени оценивали с помощью УЗИ. Таким образом, исходно этот остаток мог быть как меньше (а затем увеличиться с развитием рецидива тиреотоксикоза), так и больше (с последующими атрофическими изменениями и развитием гипотиреоза).

В результате (см. табл. 4 и рис. 5) выявлено, что тиреоидный остаток у пациентов с рецидивом тиреотоксикоза оказался статистически значимо больше, чем у больных с гипотиреозом и эутиреозом, тогда как различий между двумя последними группами в этом плане не отмечено. В связи с этим можно сделать вывод о том, что оставление во время резекции ЩЖ по поводу токсического зоба достаточно большого тиреоидного остатка с высокой вероятностью приведет к рецидиву тиреотоксикоза. С другой стороны, в силу того, что объем ткани ЩЖ у пациентов с гипотиреозом и эутиреозом не различается, прогнозировать сохранение у пациента эутиреоза, базируясь на размере тиреоидного остатка, невозможно. Таким образом, единственным одновременно благоприятным и прогнозируемым исходом оперативного лечения токсического зоба следует признать гипотиреоз, который достигается удалением практически всей ЩЖ (тиреоидэктомия или предельно субтотальная резекция). По данным литературы последних лет, в большинстве зарубежных клиник операцией выбора при БГ стали именно тиреоидэктомия или предельно субтотальная резекция ЩЖ. Если эти операции выполняют в специализированных учреждениях, риск известных осложнений (повреждение возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз) немногим превышает таковой при субтотальной резекции [5].

Выводы

1. К факторам риска рецидива после курса тиреостатической терапии по поводу БГ относятся молодой возраст пациента (моложе 30 лет), большой размер зоба (более 30 мл), а также отсутствие уменьшения или увеличение объема ЩЖ на фоне консервативной терапии.

2. Наличие у пациента ЭОП, а также ее развитие после начала лечения не отражается на вероятности рецидива тиреотоксикоза после курса тиреостатической терапии.

3. Сочетание БГ с УКПЗ не увеличивает риск рецидива тиреотоксикоза после окончания курса тиреостатической терапии.

4. Схема тиреостатической терапии БГ "блокируй и замещай" (комбинированное назначение ти-

реостатика и L-тироксина) предпочтительнее по сравнению с монотерапией тиреостатиками (схема "блокируй") в плане большей вероятности развития ремиссии после окончания лечения, при этом такое преимущество не определяется назначением большей дозы тиреостатика.

5. Прогнозируемым благоприятным результатом оперативного лечения токсического зоба (БГ, ФА ЩЖ) следует считать стойкий гипотиреоз, который достигается практически полным удалением ЩЖ (предельно субтотальная резекция, тиреоидэктомия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурумкулова Ф. Ф., Котова Г. А., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — № 5. — С. 20—23.
2. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Юденич О. Н. и др. // Тер. арх. — 1992. — № 10. — С. 58—62.
3. Петрова Н. Д., Хомякова В. Н., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринолог. — 2000. — № 6. — С. 12—18.
4. Allahabadia A., Daykin J., Holder R. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1038—1042.
5. Barakata M. S., Agarwal G., Reeve T. S. et al. // Aust. N. Z. J. Surg. — 2002. — Vol. 72. — P. 321—324.
6. Baskin H., Cobin R. H., Duick D. S. et al. // Endocrin. Pract. — 2002. — Vol. 8. — P. 457—467.
7. Cooper D. S. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1998. — Vol. 27. — P. 225—247.
8. Feldt-Rasmussen U., Glinioer D., Orgiazzi J. // Ann. Rev. Med. — 1993. — Vol. 44. — P. 323—334.
9. Hashizume K., Ichikawa K., Sakurai A. et al. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 947—953.
10. Jorde R., Ytre-Arne K., Styrmer J., Sundsfjord J. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 238. — P. 161—165.
11. Laurberg P., Pedersen K. M., Vestergaard H., Sigurdsson G. // J. Intern. Med. — 1991. — Vol. 229. — P. 415—420.
12. Lucas A., Salinas I., Rius F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2410—2413.
13. McIver B., Rae P., Beckett G. et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 220—224.
14. Orgiazzi J., Madec A. M. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 849—853.
15. Peterson K., Bengtsson C., Lapidus L. et al. // Arch. Intern. Med. — 1990. — Vol. 150. — P. 2077—2081.
16. Pfeilschifter J., Zeigler R. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 81—86.
17. Romaldini J. H., Bromberg N., Werner R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 57. — P. 563—570.
18. Shleusener H., Schwander J., Fischer C. et al. // Acta Endocrinol. — 1989. — Vol. 120. — P. 689—701.
19. Torring O., Tallstedt L., Wallin G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 2986—2993.
20. Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 369—375.
21. Vitug A. C., Goldman J. M. // Horm. Res. — 1985. — Vol. 21. — P. 229—234.
22. Volpe R. // Curr. Pharm. Design. — 2001. — Vol. 7. — P. 451—460.
23. Wartofsky L. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 213—216.
24. Young E. T., Steel N. R., Talor J. J. et al. // Quart. J. Med. — 1988. — Vol. 250. — P. 175—189.

Поступила 09.01.04