

Проведенное исследование показало, что ФОШЖ, в большинстве случаев представленные ФА (89,4%), в 89,4% наблюдений обнаружены у лиц женского пола. Возраст пациентов на момент аварии на ЧАЭС был от 0 до 16 лет, а на момент операции — от 10 до 29 лет. Не обнаружено особенностей морфологического строения опухолей в зависимости от их клинического течения, размера опухоли и толщины капсулы. Данные радиоизотопного исследования свидетельствуют о том, что большинство опухолей (63,9%) не накапливает радиофармпрепарат ("холодные" узлы). "Горячие" узлы, обнаруженные в 10,6% случаев, имели разное гистологическое строение, но во всех случаях были представлены аденомами. В 14,9% случаев выявлено многоузловое поражение ЩЖ. Обнаружено сочетание 2 ФА и более; ФА и ФР; ФА, ФР и папиллярной микрокарциномы; ФА и папиллярной микрокарциномы; ФА и узлового зоба. В 14,9% случаев опухоли имели оксифильноклеточный состав. Формирование сосочковых структур отмечено в 52,4% ФА. Необходимы дополнительные эпидемиологические и молекулярно-генетические исследования для выяснения возможной роли радиационного фактора в возникновении морфологических изменений в ткани ЩЖ — от очаговой гиперплазии до опухолевой трансформации.

1. Майор Н. Н., Цодикова Л. Б. // Арх. пат. — 1996. — Т. 58, № 2. — С. 74—78.
2. Питкевич В. А., Дуба В. В., Чекин С. Ю. // Радиация и риск. — 1993. — Вып. 3. — Прил. 1.
3. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС) / Демидчик Е. П., Цыб А. Ф., Лушников Е. Ф. и др. — М., 1996.
4. Тронько Н. Д., Богданова Т. И. Рак щитовидной железы у детей (последствия Чернобыльской катастрофы). — Киев, 1997.
5. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / Цыб А. Ф., Паршин В. С., Нестайко Г. В. и др. — М., 1997.
6. Хмельницкий О. К. // Арх. пат. — 1993. — Т. 55, № 5. — С. 5—11.
7. Hedinger Ch., Williams E. D., Sobin L. H. International Histological Classification of Tumours. — 2-nd Ed. — Berlin, 1988.
8. LiVolsi V. A. // Main Problems in Pathology / Ed. J. L. Bennington. — Philadelphia, 1990.
9. Nagataki S., Shibata Y., Inoue S. et al. // J. A. M. A. — 1994. — Vol. 272, N 5. — P. 364—370.
10. Nikiforov Y. E., Hefless C. S., Korzenko A. V. et al. // Cancer. — 1995. — Vol. 76, N 5. — P. 900—909.
11. Nikiforov Y. E., Gnepp D. R., Fagin J. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 1. — P. 9—14.
12. Pottern L. M., Kaplan M. M., Larsen P. R. et al. // J. Clin. Epidemiol. — 1990. — Vol. 43, N 5. — P. 449—460.
13. Ron E., Modan B., Preston D. et al. // Radiat. Res. — 1989. — Vol. 120. — P. 516—531.
14. Rosai J., Carcangiu M. L., DeLellis R. A. // Atlas of Tumor Pathology / Eds J. Rosai, L. H. Sobin. — Washington, 1992.
15. Williams D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 1. — P. 6—8.
16. Wong F. L., Ron E., Gierlowski T., Schneider A. V. // Am. J. Epidemiol. — 1996. — Vol. 144, N 8. — P. 728—733.

Поступила 10.03.00

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2000

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61-08

Н. Д. Петрова, В. Н. Хомякова, Г. А. Мельниченко

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) и центральная клиничко-диагностическая лаборатория (зав. — проф. Т. Д. Большакова) ММА им. И. М. Сеченова

Проведено обследование 111 больных, лечившихся по поводу диффузного токсического зоба в клинике эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова с 1984 по 1993 г., из них 83 человека были госпитализированы с впервые выявленным диффузным токсическим зобом, 28 — с рецидивами тиреотоксикоза после уже проведенного лечения. Диагноз был поставлен с 1978 по 1993 г., в дальнейшем все пациенты продолжили начатое в клинике лечение в разных медицинских учреждениях по месту жительства. В нашем исследовании был изучен катмнез заболевания, определены уровни T_3 , T_4 , ТТГ, проведено комплексное ультразвуковое исследование щитовидной железы.

Обнаружено отсутствие единого подхода в тактике тиреостатической терапии среди врачей разных медицинских учреждений как по длительности назначения тиреостатиков, так и по стартовым дозам. В целом среди 98 больных, леченных мерказолилом, рецидив возник у 68%, стойкий эутиреоз наблюдался у 35%, гипотиреоз — у 2%.

Достоверно установлено, что исход консервативного лечения не зависит от стартовой дозы мерказолила и дополнительного назначения левотироксина, а зависит от продолжительности непрерывного лечения.

Из 52 операций рецидивы развились в 35% случаев, гипотиреоз — в 36%, эутиреоз наблюдался у 29% пациентов. Рецидивы тиреотоксикоза чаще развивались в течение 1 года после окончания терапии тиреостатиками (84%) и в течение 5 лет после операции (94%).

The disease history, levels of T_3 , T_4 , TTH were investigated and thyroid ultrasonography was made in 111 patients with diffuse toxic goiter (DTG) admitted to hospital in 1984—1993. Of them, 83 had primary DTG, 28 had recurrent thyrotoxicosis. The diagnosis was made in 1978—1993, the treatment was performed in different medical institutions according to the patients' residence. The analysis showed that endocrinologists of different clinics practice different policy of thyrostatic treatment (different initial doses of the drugs, different duration of their administration). Out of 98 patients treated with mercasolil recurrence arose in 68%, persistent euthyrosis in 35%, hypothyroidism in 2%. It is demonstrated that outcome of the conservative treatment does not depend on the initial dose of mercasolil or adjuvant levo-thyroxine but solely on the duration of continuous treatment. After 52 operations recurrences occurred in 35%, hypothyroidism in 36%, euthyrosis in 29%. Recurrent thyrotoxicosis developed as a rule within a year after thyrostatic treatment (84%) and within 5 years after operation (94%).

Препараты класса тионамидов благодаря давно известным свойствам тормозить выработку тиреоидных гормонов используются для лечения диффузного токсического зоба (ДТЗ) уже почти 50 лет. Однако лишь в 80-е годы после внедрения в широкую практику высокочувствительных методик определения уровней гормонов и иммуноглобулинов было обнаружено, что при длительном применении тионамиды обладают способностью подавлять выработку тиреостимулирующих антител.

Вместе с тем до сих пор существует много неясного как в механизме их иммуносупрессивного действия, так и в тактике их применения, в частности, до сих пор не решен вопрос о начальной дозе тиреостатиков, о длительности их применения, о целесообразности их комбинации с тиреоидными препаратами. Кроме того, обсуждается вопрос о влиянии уровня йодного потребления на эффективность тиреостатической терапии. Считается, что эффективность медикаментозной терапии тиреотоксикоза на фоне йодного дефицита выше, чем в условиях высокого йодного потребления.

В последнее время среди европейских эндокринологов появилась тенденция к снижению исходной дозы мерказолила до 15–10 мг в сутки. Уменьшение дозы препарата в большинстве случаев не влияет на сроки наступления эутиреоза, в то же время снижая частоту дозозависимых осложнений.

В России с середины 80-х годов назначают более высокие исходные дозы мерказолила (30–50 мг в сутки), хотя в последние несколько лет отмечается склонность к снижению исходных доз тиреостатиков. Таким образом, мы в своей работе получили возможность оценить результаты лечения больных ДТЗ через 5–15 лет, сравнить исходы консервативного и оперативного лечения, исследовать эффективность применения различных стартовых доз мерказолила, различной длительности его приема, сопоставить отдаленные результаты монотерапии мерказолилом и комбинированного лечения тионамидами с левотироксином.

Материалы и методы

Исследование проводили среди 111 больных ДТЗ, жителей Москвы и Подмосковья, проходивших обследование и лечение в клинике эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова с 1984 по 1993 г., из них 17 мужчин, 94 женщины, возраст больных в дебюте заболевания — от 14 до 76 лет (в среднем $36,88 \pm 12,21$ года), длительность заболевания ДТЗ от 5 до 20 лет (в среднем $10,01 \pm 4,13$ года).

Диагноз был поставлен в период с 1978 по 1993 г. на основании характерных клинических симптомов, пальпаторного исследования щитовидной железы; наличие тиреотоксикоза было подтверждено с помощью наиболее информативных на время диагностики заболевания лабораторно-инструментальных методик: выявления повышенного поглощения ^{131}I через 2, 6, 24 ч после введения (метод преимущественно использовался до 1986 г.), определения повышенного уровня трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) (с 1986 по 1993 г.), сниженного уровня тиреотропного гормона (ТТГ), определенного с помощью высокочувствительных методов (с 1990 по 1993 г.).

Наше обследование включало в себя сбор подробного анамнеза заболевания, исследование уровня ТТГ, T_3 , T_4 с использованием системы "ACS-180 Plus" фирмы "Кайрон" (США) и наборов "Иммунотех" (Чешская Республика), комплексное ультразвуковое исследование щитовидной железы, выполненное на аппарате "Хитачи 405" с использованием линейного датчика 7,5 МГц; объем щитовидной железы (в мл) рассчитывали путем измерения по линейным размерам максимальных срезов долей по формуле J. Braun (1981 г.). Достоверность влияния исследуемых факторов на исход лечения оценивали по методу распределения Фишера, влияние фактора считали значимым при коэффициенте Фишера $p < 0,05$, достоверность различия между средними объемами щитовидной железы среди исследуемых групп определяли с помощью критерия Стьюдента t .

Работа выполнена на базе клиники эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова совместно с сотрудниками центральной клинко-диагностической лаборатории ММА им. И. М. Сеченова.

Результаты и их обсуждение

Прежде чем приступить к обсуждению отдаленных результатов лечения больных ДТЗ, остановимся на анализе предпочтений врачей в выборе разных способов лечения ДТЗ. По данным опубликованных опросов (в основу опросов было положено описание 43-летней женщины с умеренно увеличенной щитовидной железой и средней степенью тяжести тиреотоксикоза), терапию тиреостатиками на первом этапе лечения выбирают большинство европейских и японских тиреологов — 77 и 88% соответственно [15, 23], остальные врачи в Европе и в Японии предпочли терапию радиоактивным йодом, и никто из них не выбрал в данном случае в качестве первого способа лечения операцию. При аналогичном исследовании, проведенном в 33 городах России, более 3/4 врачей предпочли длительную терапию тиреостатиками, 6% высказались за оперативное лечение и только 3% — за применение радиоактивного йода [14].

На рис. 1 представлена схема поэтапного лечения больных ДТЗ, вошедших в наше исследование.

Среди обследованных нами пациентов 83 человека были госпитализированы в клинику эндокри-

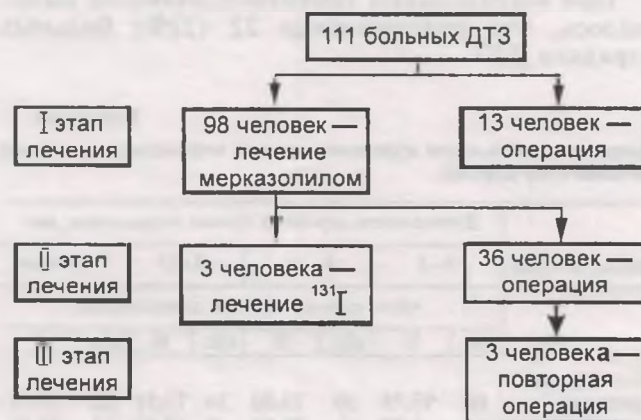


Рис. 1. Поэтапное лечение больных ДТЗ, вошедших в исследование.

нологии ММА им. И. М. Сеченова с впервые выявленными ДТЗ, 28 — с рецидивами тиреотоксикоза после уже проведенного по месту жительства тиреостатического лечения или операции. В дальнейшем все пациенты продолжили начатое в клинике эндокринологии лечение в разных медицинских учреждениях по месту жительства. Проводя катamnестическое исследование, мы обнаружили отсутствие единого подхода к выбору тактики лечения больных ДТЗ среди врачей разных учреждений Москвы и Подмоскoвья, в частности в схеме консервативной терапии, о чем будет сказано ниже.

Анализируя лечение, назначенное обследованным нами пациентам, необходимо отметить предпочтительное отношение к выбору тиреостатического лечения в качестве метода лечения впервые выявленного ДТЗ — 98 (88%) человек; 13 (12%) больных были направлены на операцию. При этом радиоактивный йод при всех его достоинствах практически полностью выпал из арсенала врачей, его назначили только 3 пациентам на втором этапе лечения, и даже при послеоперационных рецидивах тиреотоксикоза 3 больным были проведены повторные операции вместо назначения более безопасного ¹³¹I.

Среди 13 пациентов, направленных на первом этапе на операцию, 2 человека имели зоб IV степени (по классификации О. В. Николаева), у 8 человек размеры железы соответствовали III степени увеличения, из них у 2 отмечался тяжелый тиреотоксикоз, у 6 — средней степени тяжести; 3 больных имели маленькие зобы (II степени), из них только у 1 больного был тяжелый тиреотоксикоз.

Среди 98 больных ДТЗ, леченных консервативно, было 12 мужчин и 86 женщин; средний возраст манифестации заболевания у мужчин составил $43,28 \pm 11,73$ года, у женщин — $35,72 \pm 11,93$ года. По исходным размерам щитовидной железы в соответствии с классификацией О. В. Николаева наблюдалось следующее разделение: зоб I—II степени был у 48 (49%) человек, III степени — у 47 (48%), IV степени — у 3 (3%). У большинства больных наблюдалась средняя степень тяжести тиреотоксикоза — у 93 (95%); у 4 (4%) больных — тяжелое течение тиреотоксикоза, у 1 (1%) — легкая степень тяжести. Эндокринная офтальмопатия выявлена у 60 (61%) человек, из них I стадия по классификации В. Г. Баранова отмечена у 31 (52%), II—III стадия — у 29 (48%) человек.

При исследовании семейного анамнеза выяснилось, что родственники 22 (22%) больных страдали ДТЗ.

Оценивая результаты консервативного лечения, полученного нашими пациентами в целом, мы обнаружили, что рецидивы тиреотоксикоза наблюдались у 62 (63%) больных, стойкий эутиреоз — у 34 (35%), гипотиреоз — у 2 (2%). Эти цифры с небольшими отклонениями соответствуют тем результатам, которые опубликованы за последнее время европейскими авторами. Так, Meng и соавт. [22] сообщают о возникновении рецидивов после лечения тиреостатиками у 53—54% больных (срок наблюдения после окончания лечения 1 год), Edwards и соавт. [12] приводят цифры 55—66% (наблюдение 2 года), при более долгосрочном исследовании, например в работе Lucas и соавт. [20] при 5-летнем наблюдении, сообщается о 60—67% случаев рецидивирования тиреотоксикоза, что более соответствует полученным нами данным. В литературе имеются и более оптимистичные сообщения: так, E. Voth и соавт. [37] пишут о 35% случаев рецидивирования тиреотоксикоза; в то же время есть и более пессимистичные: Киовато и соавт. [3] сообщают о 70—80% рецидивирования при длительном наблюдении.

По мнению большинства исследователей, развитие рецидива ДТЗ после адекватно проведенной тиреостатической терапии является показанием к назначению альтернативных способов лечения (терапия радиоактивным йодом или операция). В нашем случае из 98 больных, получавших тиреостатическую терапию, 59 больных лечились мерказолилом однократно, 39 пациентам в связи с развившимися рецидивами мерказолилом назначали повторно, а некоторым больным — даже неоднократно: 20 человек лечились тиреостатиками дважды, 10 — трижды, у 2 пациентов были 4 попытки лечения, по 1 человеку — 5 и 6 попыток, 3 пациента проходили тиреостатическое лечение 7 раз и 2 больных — 8 раз. При этом стойкая ремиссия (в данном случае рассматривается эутиреоз и гипотиреоз) у 28 (78%) из 36 пациентов получена после 1-й попытки консервативного лечения, у 5 (14%) — после 2-й, у 2 (5,5%) — после 3-й, у 1 (2,5%) — после 5-й попытки.

Таким образом, на примере обследованных нами больных очевидна нецелесообразность повторного назначения тиреостатиков: шанс таким путем добиться стойкой ремиссии очень небольшой. Однако при дальнейшем исследовании мы посчитали правильным провести анализ всех попыток консервативного лечения, полученных обследованными нами больными, условно будем называть их курсами. Под курсом мы подразумевали непрерывный прием тиреостатиков различной длительности (от 2 мес до 8 лет), после окончания которого тиреоиды не принимали по крайней мере 6 мес.

Далее приведены результаты непрерывного приема мерказолила различной длительности (табл. 1, рис. 2).

Таким образом, мы получили прямо пропорциональную зависимость влияния длительности непрерывного приема мерказолила на эффективность лечения ($p = 0,0037$).

Поскольку некоторые больные лечились мерказолилом неоднократно, и суммарная длительность приема (прерывистого) у них довольно большая, мы посчитали необходимым исследовать влияние суммарной длительности прерыви-

Таблица 1
Влияние длительности курсового приема мерказолила на исход лечения (185 курсов)

Исход лечения мерказолилом	Длительность курсового приема мерказолила, мес							
	2—5		6—11		12—23		24 и более	
	число курсов подобной длительности							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Последующий рецидив	60	93,75	30	75,00	34	73,91	25	65,79
Ремиссия	4	6,25	10	25,00	9	19,57	13	34,21
Всего ...	64	100	40	100	43	93,48	38	100

стого приема мерказолила на исход консервативного лечения (табл. 2).

Таким образом, повторное назначение коротких курсов тиреостатиков, по нашим данным, дает минимальный шанс для пациента получить стойкую ремиссию заболевания по сравнению с тактикой непрерывного (не менее 2 лет) лечения.

При изучении литературы по поводу влияния длительности приема тиреостатиков на исход консервативного лечения мы наблюдали следующий подход к исследованию данного вопроса: у 2 групп пациентов, получавших фиксированную дозу мерказолила (одна из них — длительное время, другая — короткое), через определенный период времени проводили количественное сравнение рецидивов—ремиссий. Так, Н. Allan [10], проведя подобное рандомизированное исследование, сообщил о 58% случаев рецидивирования тиреотоксикоза среди пациентов, принимавших тионамиды в течение 6 мес, и 38% среди получавших лечение в течение 18 мес. Эффективность более длительного приема тиреостатиков подтверждают в своих работах и другие авторы [11, 26, 33].

По поводу применяемых доз тиреостатиков в литературе обсуждается 2 основных аспекта: сравнение времени достижения эутиреоза при использовании больших и малых исходных доз мерказолила и влияние больших и малых поддерживающих доз на отдаленные результаты лечения.

При изучении влияния высоких и низких поддерживающих доз тионамидов на отдаленный результат лечения в большинстве имеющихся в литературе работ исследование проводили в соответствии со следующим планом: двум группам больных ДТЗ в течение одного и того же времени назначали фиксированную на протяжении всего лечения дозу — одной группе большую (в разных работах 40—60 мг) в сочетании с тиреоидными препаратами, другой — минимальную (обычно 5—10 мг). После окончания лечения в течение определенного отрезка времени (у разных авторов от 12 до 60 мес) проводили сравнительное изучение рецидивов—ремиссий. Большинство авторов указывают на отсутствие достоверных различий в эффективности высоких и низких поддерживающих доз [12, 20, 22, 29], хотя некоторые исследователи считают, что применение высоких поддерживающих доз тионамидов более эффективно [18, 31].

У обследованных нами пациентов применяли следующую схему лечения: исходная доза мерказолила составляла 10—60 мг, после ликвидации тире-

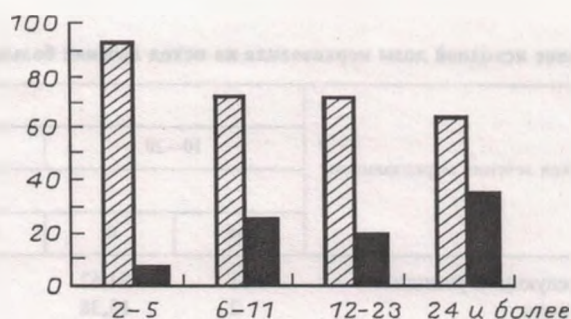


Рис. 2. Влияние длительности курсового приема мерказолила на исход лечения.

По оси ординат — частота развития рецидивов (ремиссий) (в %); по оси абсцисс — длительность курсового приема мерказолила (в мес). Заштрихованные столбики — последующий рецидив; темные столбики — эутиреоз или гипотиреоз.

отоксикоза суточную дозу постепенно снижали до поддерживающей (обычно 5—15 мг), которую затем пациенты принимали до окончания лечения.

В силу объективных причин при катамнестическом исследовании мы не смогли исследовать время достижения эутиреоза при использовании различных исходных доз мерказолила; мы проанализировали влияние различных исходных доз мерказолила на отдаленные результаты лечения. Для исследования были отобраны курсы тиреостатической терапии длительностью более 1 года (табл. 3).

Достоверного влияния исходной дозы мерказолила на отдаленный результат не получено ($p = 0,385$).

Мы считаем целесообразным использовать малые исходные дозы мерказолила (10—20 мг), которые позволят сократить количество дозозависимых побочных эффектов тионамидов.

Помимо обсуждения дозы тионамидов, среди эндокринологов дискутируется вопрос о том, влияет ли тироксин на отдаленный результат лечения ДТЗ. В 1991 г. Hashume и соавт. [16] сообщили, что добавление левотироксина к тионамидам и продолжение его приема в течение 3 лет после окончания приема метимазола может снизить количество рецидивов с 35 до 2%, это объяснялось снижением уровня антител к рецепторам ТТГ под влиянием тироксина. Однако в последующих исследованиях, проводимых с целью повторить это открытие, в том числе и на японской популяции, таких же результатов не было получено, левотироксин не влиял на исход терапии тионамидами [20, 21, 30, 36].

Таблица 2

Влияние общей длительности приема мерказолила (прерывистого) на исход лечения

Исход лечения мерказолилом	Длительность курсового приема мерказолила, мес									
	2—5 мес		6—11 мес		12—23 мес		1—5 лет		более 5 лет	
	число больных									
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Последующий рецидив	6	100,00	14	58,33	14	53,85	19	61,29	9	81,82
Ремиссия	0	0,00	10	41,67	12	46,15	12	38,71	2	18,18
Всего ...	6	100,00	24	100,00	26	100,00	31	100,00	11	100,00

Примечание. Уровень значимости данного фактора недостоверен ($p = 0,174$).

Влияние исходной дозы мерказолила на исход лечения больных, лечившихся более 1 года

Исход лечения мерказолилом	Исходная доза мерказолила, мг							
	10—20		30		40		50 и более	
	число курсов с подобной исходной дозой							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Последующий рецидив	11	84,62	23	74,19	20	68,97	4	50,00
Ремиссия	2	15,38	8	25,81	9	31,03	4	50,00
Всего...	13	100,00	31	100,00	29	100,00	8	100,00

Мы также исследовали влияние левотироксина на отдаленный результат консервативной терапии больных ДТЗ, для анализа были отобраны курсы тиреостатического лечения длительностью более 1 года. При катамнестическом исследовании мы выяснили, что одни пациенты в качестве поддерживающей терапии принимали только малые дозы тиреостатиков ($n = 28$), другие — мерказолил в сочетании с левотироксином ($n = 53$), при этом доза левотироксина колебалась от 25 до 150 мкг в сутки (в среднем $39,15 \pm 20,89$ мг), длительность приема составляла от 3 мес до 8 лет (в среднем $21,75 \pm 16,89$ мес). Количество рецидивов в данных группах составило 78,56 и 67,92% соответственно ($p = 0,318$). Таким образом, наши данные подтверждают мнение большинства авторов об отсутствии влияния левотироксина на иммуносупрессивное действие тионамидов.

Из 111 обследованных нами больных ДТЗ 49 было проведено оперативное лечение (3 пациентам — повторно), из них 9 мужчин, 40 женщин. Операции были произведены в различных хирургических клиниках Москвы. Возраст больных на момент проведения операции составлял от 15 до 65 лет (в среднем $38,22 \pm 12,02$ года), время от момента заболевания до проводимого оперативного вмешательства в среднем составило $2,94 \pm 2,89$ года.

У 18 (35%) из 52 прооперированных больных развились рецидивы тиреотоксикоза (в том числе у 1 больной после повторного вмешательства), у 19 (36%) — гипотиреоз (в том числе у 2 больных после повторных операций), у 15 (29%) больных сохраняется стойкий эутиреоз. Среди больных с послеоперационным тиреотоксикозом у 15 (83%) наблю-

дался рецидив ДТЗ, у 2 выявлен смешанный токсический зоб, у 1 — токсическая аденома.

Частота послеоперационных рецидивов, приводимых различными отечественными и зарубежными авторами, колеблется от 0,5 до 20% [1, 2, 4, 5, 7—9, 24, 25, 27, 32, 34, 38], послеоперационного гипотиреоза — от 0,75 до 59% [1, 2, 4, 5, 7—9, 19, 25, 34, 35]. По мнению большинства авторов, риск послеоперационного рецидива зависит главным образом от объема оставленной ткани щитовидной железы, оптимальный объем должен составлять 4—8 мл [4, 6, 9, 35]. К сожалению, мы не имели возможности ретроспективно оценить объем оперативного вмешательства и оценить количество ткани железы, оставленной после проведенных резекций у обследованных нами больных, поэтому мы можем лишь отметить более высокий процент рецидивирования тиреотоксикоза среди наблюдаемых нами пациентов, не имея возможности установить причину этого факта. На момент нашего исследования (после операций прошло от 5 до 20 лет, в среднем $8,33 \pm 4,78$ года) объем щитовидной железы оперированных больных, у которых был выявлен рецидив тиреотоксикоза, колебался от 5,8 до 22 мл (средний объем $13,99 \pm 6,75$ мл), у больных со стойким эутиреозом объем составлял от 4,6 до 24 мл (в среднем $10,31 \pm 4,99$ мл), и достоверного различия между этими средними показателями не отмечено ($t = 1,69$; $p > 0,05$). Объем щитовидной железы у пациентов с послеоперационным гипотиреозом колебался от 0,6 до 9,3 мл (в среднем $5,01 \pm 2,41$ мл) и был достоверно ниже, чем у больных с рецидивом тиреотоксикоза ($t = 4,074$; $p < 0,05$) и эутиреозом ($t = 5,395$; $p < 0,05$). Таким образом, вероятно, исход операции определяет не только объем вмешательства, но и выраженность аутоиммунного процесса у каждого пациента, иначе как можно объяснить, что у разных больных при одинаковых объемах тиреоидной ткани может наблюдаться и тиреотоксикоз, и эутиреоз, и гипотиреоз?

При катамнестическом исследовании мы не выявили ни одного случая таких осложнений операции, как парез возвратного нерва, гипопаратиреоз, послеоперационный тиреотоксический криз, хотя, по данным различных зарубежных клиник, число подобных осложнений может достигать 2% [27, 28, 34].

Также мы в своей работе изучали сроки возникновения рецидивов тиреотоксикоза после консервативного и оперативного лечения (табл. 4, рис. 3).

Таблица 4

Время возникновения рецидивов после консервативного и оперативного лечения

Время возникновения рецидивов	Рецидив возник после			
	мерказолила		операции	
	число рецидивов через подобный промежуток			
	абс.	%	абс.	%
0—3 мес	42	28,19	1	5,56
3—6 мес	34	22,82	1	5,56
6—12 мес	49	32,89	5	27,78
1—5 лет	18	12,08	10	55,56
Более 5 лет	6	4,03	1	5,56
Всего ...	149	100,00	18	100,00

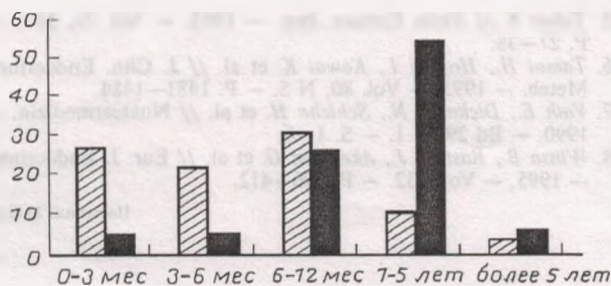


Рис. 3. Время возникновения рецидивов после консервативного и оперативного лечения.

По оси ординат — частота рецидивов тиреотоксикоза (в %); по оси абсцисс — время возникновения рецидивов. Заштрихованные столбики — мерказолил; темные столбики — операция.

Из 149 случаев рецидивирования заболевания после лечения тионамидами 84% возникли в течение 1-го года после окончания терапии, среди 24 (16%) случаев рецидивов в более поздние периоды времени 12% возникли в период от 1 года до 5 лет, 4% — более чем через 5 лет (2 случая — через 6 лет, 2 — через 9 лет, 1 — через 10 лет, 1 — через 15 лет после окончания лечения тиреостатиками). При изучении сроков послеоперационных рецидивов выявлено, что 17 из 18 случаев возникли в течение 5 лет после операции, у 1 пациентки рецидив возник через 6 лет после операции. Результаты нашей работы подтверждают данные литературы по этому вопросу [3, 11, 13, 17, 24, 26, 38].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что все 111 пациентов были активно вызваны для исследования и только очень немногие находились под регулярным наблюдением эндокринологов по месту жительства. Мы обнаружили, что 55 (49,55%) человек нуждаются в неотложной медицинской помощи в связи с выявленным тиреотоксикозом или некомпенсированным гипотиреозом. Только 35 (31,53%) пациентам не требовалось вмешательство врача: у них наблюдался эутиреоз или адекватно компенсированный гипотиреоз. Остальным больным необходимо плановое лечение и наблюдение в связи с эутиреоидным увеличением щитовидной железы или наличием узловых образований.

Таким образом, очевидно, что больные ДТЗ нуждаются в пожизненном наблюдении эндокринолога, периодическом обязательном исследовании уровня тиреоидных гормонов и ТТГ, ультразвуковом исследовании щитовидной железы, при этом периодичность диспансерного обследования, по нашему мнению, может определяться в соответствии с наиболее вероятными сроками развития рецидивов тиреотоксикоза: после окончания тиреостатического лечения — 1 раз в 3 мес в 1-й год заболевания, 1 раз в 6 мес в период от 1 года до 5 лет, и в дальнейшем — 1 раз в год пожизненно. В отношении послеоперационного наблюдения, по нашему мнению, подобное исследование необходимо проводить 1 раз в 6 мес в период от 1 года до 5 лет, в дальнейшем — 1 раз в год также пожизненно.

Выводы

1. Эффективность тиреостатического лечения больных ДТЗ достоверно выше при применении непрерывного, длительного (не менее 2 лет) приема мерказолила и не зависит от исходной дозы мерказолила и дополнительного назначения левотироксина.

2. Рецидивы тиреотоксикоза чаще развиваются в течение 1 года после окончания терапии мерказолилом (84%) и в первые 5 лет после операции (94%).

3. Больные ДТЗ нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении эндокринолога.

ЛИТЕРАТУРА

- Бондаренко Н. М., Гагаркин Г. Н. // Хирургия. — 1988. — № 4. — С. 91—94.
- Декайло И. Н., Герасименко А. А., Епишин А. В. // Вестн. хир. — 1985. — Т. 134, № 2. — С. 11—15.
- Киовато Л., Сантини Ф., Пинкера А. // Тиреоид. Россия: Пер. с англ. — М., 1997. — С. 27—38.
- Кучер В. В. Пути оптимизации результатов хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1993.
- Левит И. Д., Сизоненко И. А. // Тер. арх. — 1988. — Т. 60, № 9. — С. 116—118.
- Пантелеев И. В. Морфофункциональное обоснование объема резекции щитовидной железы при диффузном токсическом зобе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Рязань, 1996.
- Петровский Б. В., Семенов В. С. Клиника и хирургическое лечение тиреотоксического зоба. — М., 1961.
- Скрипниченко Д. Ф., Кривичкин Д. И. // Клин. хир. — 1983. — № 12. — С. 29—32.
- Танасиенко И. Д., Степаненко А. П., Корвацкий Б. Г. // Там же. — 1995. — № 12. — С. 4—6.
- Allanic H. // Ann. Endocrinol. — 1994. — Vol. 55, N 1. — P. 7—10.
- Cooper D. S. // The Thyroid. — 6-th Ed. / Eds. L. Braverman, R. Utiger. — Philadelphia, 1991. — P. 887—916.
- Edwards C. J., Tellez M. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 131. — P. 120—124.
- Franklin J. A., Daykin J., Drole Z. et al. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 34. — P. 71—76.
- Gerasimov G., Dedov I., Judenich O. et al. // J. Endocr. Invest. — 1992. — Vol. 15, N 7. — P. 513—517.
- Glinoe D., Herch D., Lagasse R. et al. // Acta Endocrinol. — 1987. — Vol. 185. — P. 9—25.
- Hashume K., Ighikawa K., Sakurai A. et al. // New Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 947—953.
- Hedley F. J., Young R. E., Jones S. J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 31. — P. 209—218.
- Jorde R., Yre-Arne K., Storme J. et al. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 238. — P. 161—165.
- Kuma K., Matsuzuka F., Kobayashi A. et al. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 302. — P. 8—12.
- Lucas A., Salinas I., Riis F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2410—2413.
- Mciver B., Rae P., Beckett G. et al. // New Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 220—224.
- Meng W., Meng S., Mannchen E. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 97. — P. 257—260.
- Nagayama Y., Izumi M., Nagataki S. // Endocrinol. Jpn. — 1989. — Vol. 36. — P. 299—314.
- Noh S. H., Soh E. Y., Park C. S. et al. // Yonsei Med. J. — 1994. — Vol. 35, N 2. — P. 177—183.
- Okamoto T., Fujimoto Y., Obara T. et al. // Wld. J. Surg. — 1992. — Vol. 16, N 4. — P. 690—695.
- Orgiazzi J., Mornex R. // Hyperthyroidism. The Thyroid Gland / Ed. M. A. Greer. — New Work, 1990. — P. 405—495.
- Patwardhan N. A., Moroni M., Rao S. et al. // Surgery. — 1994. — Vol. 114. — P. 1108—1113.
- Pimpl W., Rieger R., Wacławczek H. W. et al. // Wien. Klin. Wschr. — 1992. — Bd 104. — S. 439—442.
- Reinwein D., Benker G., Lazarus J. H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76, N 6. — P. 1516—1521.
- Rittmaster R. S., Zwicker H., Abbott E. C. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 81. — P. 3283—3288.

31. Romaldini R. S., Zwicker H., Abboty E. C. et al. // Ibid. — 1983. — Vol. 57. — P. 563—570.
32. Schleusener H., Peter H., Fischer C. et al. // Medicine. — 1990. — Vol. 120. — P. 769—771.
33. Solomon B., Glinioer D., Lagasse R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 1518—1524.
34. Sugino K., Mimura T., Toshima K. et al. // Nippon Geka Gikkai Zasshi. — 1993. — Vol. 94, N 6. — P. 611—614.

35. Takai Y. // Folia Endocr. Jpn. — 1995. — Vol. 71, N 1. — P. 27—38.
36. Tamai H., Hayaki I., Kawai K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 5. — P. 1481—1484.
37. Voth E., Dickman N., Schicha H. et al. // Nuklearmedizin. — 1990. — Bd 29, N 1. — S. 1—6.
38. Winsa B., Rastard J., Akerstrom G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 406—412.

Поступила 23.02.00

© В. Г. ПОМЕЛОВА, С. Г. КАЛИНЕНКОВА, 2000

УДК 616.441-008.64-053.1-053.31-02:614.71-07

В. Г. Помелова, С. Г. Калининкова

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ НА ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕГИОНАХ¹

Государственный научный центр — НИИ биологического приборостроения, Москва; Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

В рамках Федеральной программы неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз за 4-летний период (1995—1998 гг.) в Московской области выявлено 29 новорожденных с диагнозом врожденного гипотиреоза, случаи которого распределялись спорадически по территории области со средней частотой 1:6286.

По показателю частоты ретестов 53 района Московской области были сгруппированы в 3 региона (P1—P3), достоверно различающиеся по показателям функциональной активности щитовидной железы. Частота ретестов была достоверно выше в регионе P3 по сравнению с регионами P2 и P1 ($P3 > P2 > P1$) и коррелировала с частотой выявления случаев транзиторного гипотиреоза и данными литературы о повышенном уровне техногенного загрязнения территории и наличии маркеров экозависимой патологии.

На основе эпидемиологических показателей неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз ситуация по дефициту йода на территории Московской области может рассматриваться как среднетяжелая.

A 4-year neonatal screening for infantile hypothyroidism (IH) performed in the Moscow Region in 1995—1998 under relevant Federal program has detected 29 neonates with IH. The cases distribution in the Region was sporadic with the mean frequency of 1:6286. By the incidence of retesting, 53 districts of Moscow region were grouped into 3 groups (P1, P2, P3), differing by the functional activity of the thyroid. The incidence of retests was significantly higher in P3 region vs. P2 and P3 regions ($P3 > P2 > P1$) and correlated with the incidence of transitory hypothyrosis and published data on high level of technogenic pollution of the territories, and presence of markers of ecology-related diseases. Epidemiological values of neonatal screening for congenital hypothyrosis indicate that iodine deficiency in the Moscow region can be regarded as characteristic moderately severe.

Экологические факторы являются интегральным комплексом техногенных, природно-климатических и медико-социальных условий, характер, интенсивность и длительность воздействия которых обуславливают региональные особенности здоровья населения. Установление причинно-следственных связей между конкретным "экотоксином" и развитием болезни остается крайне трудным в связи с невозможностью выявления прямых связей между наличием в окружающей среде вредных агентов и их воздействием на здоровье человека и потомство [1].

Особое практическое значение имеет изучение влияния загрязнения окружающей среды населенных мест на рост заболеваемости, смертности и инвалидности детей, которые в силу особенностей их роста и развития, функциональной незрелости тканей и систем особенно чувствительны к влиянию сложного комплекса факторов внешней среды даже в допороговых концентрациях.

В настоящее время контроль за здоровьем новорожденных России осуществляется в рамках Федеральной программы неонатального массового скрининга на врожденный гипотиреоз (ВГ) и фенилкетонурию, охватывающей более 80% детей [7]. В связи с этим наилучшими маркерами экологического неблагополучия могли бы являться показатели массового скрининга новорожденных на ВГ, характеризующие уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в высушенных на бумаге пятнах цельной крови. Высокую информативность скрининговых исследований уровня ТТГ принято связывать с представлением о выраженной чувствительности гипотизарно-тиреоидной системы к неблагоприятным воздействиям внешней среды в неонатальном периоде [25—27]. Кроме того, в последние годы установлено, что результаты скрининга имеют высокую эпидемиологическую ценность для установления наличия в окружающей среде зобогенных факторов, что весьма актуально для России, более 70% густонаселенных территорий которой имеют разную степень дефицита йода в биосфере [8, 17].

¹Работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 621 Международного научно-технического центра.

Авторы выражают глубокую благодарность проф. И. П. Ларищевой (Московский областной НИИ акушерства и гинекологии) за советы и замечания при обсуждении результатов, а также канд. биол. наук Е. В. Коромыслову (НИИ биологического приборостроения) за помощь в техническом оформлении этой работы.