https://doi.org/10.17116/hirurgia2017813-17

Сравнительные отдаленные результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом

В.Г. АРИСТАРХОВ*, А.В. КВАСОВ, А.И. ДОНЮКОВ, Р.В. АРИСТАРХОВ, С.В. БИРЮКОВ, Д.А. ПУЗИН

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Рязань, Россия

Авторами проанализированы отдаленные результаты лечения 428 пациентов, оперированных по поводу болезни Грейвса в 2000—2004 и 2005—2010 гг. Больные были вызваны для прохождения обследования и контроля тиреоидного статуса. Выделены две группы: 1-я группа — 203 пациента, 2-я группа — 225 пациентов. Установлено, что в 1-й группе через 10 лет после операции в объеме субтотальной резекции по методике нашей клиники (патент 1802309 РФ, МПК 5 G01N1, 1/28) эутиреоз наблюдался более чем у половины (59,4%) пациентов, гипотиреоз — у 30,3% и рецидив заболевания — у 10,3%, в то время как во 2-й группе с преобладанием тиреоидэктомий большинство (71,6%) пациентов находились в состоянии гипотиреоза, эутиреоидный статус отмечен в 24% наблюдений. Частота послеоперационного рецидива диффузного токсического зоба до 4,7%. Показана динамика тиреоидного статуса оперированных пациентов в зависимости от объема операции и длительности наблюдения.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, хирургическое лечение, отдаленные результаты, тиреоидэктомия, субтотальная резекция щитовидной железы.

Comparative long-term results of surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter.

V.G. ARISTARKHOV, A.V. KVASOV, A.I. DONYUKOV, R.V. ARISTARKHOV, S.V. BIRYUKOV, D.A. PUSIN

Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Aim. To analyze long-term outcomes of Graves' disease management.

Material and methods. There were 428 patients for the periods 2000—2004 and 2005—2010. Patients were called for examination and thyroid status control. 2 groups were compared: group 1 of 203 patients and group 2 of 225 patients.

Results. It was found that after subtotal resection by original technique (patent 1802309 of the Russian Federation, MPK 5 G01N1, 1/28) in group 1 euthyroid state was observed in more than half (59.4%) of patients, hypothyroidism — 30.3% and recurrence — in 10.3% 10 years postoperatively. At the same time most of patients of group 2 (71.6%) after predominant thyroidectomy had hypothyroidism, euthyroid state was only in 24%. Postoperative recurrent diffuse toxic goiter incidence was 4.7%.

Conclusion. The dynamics of postoperative thyroid status depending on type of surgery and follow-up was presented.

Keywords: diffuse toxic goiter, surgical treatment, long-term results, thyroidectomy, subtotal resection of the thyroid gland.

Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб — ДТЗ) — это аутоиммунное заболевание, обусловленное избыточной секрецией тиреоидных гормонов диффузной тканью щитовидной железы, которая приводит к отравлению этими гормонами — тиреотоксикозу. Хирургическое лечение больных ДТЗ до настоящего времени остается основным методом, обеспечивающим быструю и эффективную ликвидацию тиреотоксикоза. В России более чем у 40% больных ДТЗ проводится хирургическое лечение [1—4]. Определение факторов, оказывающих влияние на исход хирургического лечения больных ДТЗ, представляет большой практический интерес [5—9].

Отечественные и зарубежные хирурги до сих пор дискутируют по важному практическому вопросу о том, какую операцию выполнять при ДТЗ — тиреоидэктомию или субтотальную резекцию щитовидной железы (ЩЖ) и какой объем ткани при этом оставлять, на что ориентироваться [8, 10—13].

Известно, что тиреоидный статус больных ДТЗ в послеоперационном периоде существенно зависит от количества оставшейся во время операции тиреоидной ткани, ее функциональных резервных возможностей и способности к регенерации. Это определяется особенностями морфологической структуры ЩЖ больных с ДТЗ (состоянием ее фолликулярного и экстрафолликулярного эпителия, количе-

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: aristarhov-vladimir84@mail.ru

ством соединительной ткани и выраженностью лимфоидной инфильтрации) [14].

О предполагаемом количестве оставляемой ткани ЩЖ можно судить до операции по возрасту больных, продолжительности заболевания и длительности приема тиреостатических препаратов [1, 15].

Эти факторы влияют на состояние эпителия и стромы. Так, с увеличением возраста, длительности заболевания и приема тиреостатических препаратов количество фолликулярного и экстрафолликулярного эпителия снижается.

За последние 20 лет не проводилось динамического наблюдения за больными, оперированными по поводу ДТЗ. За последние 10 лет увеличилось число больных, у которых выполнялась тиреоидэктомия.

Цель исследования — выявление основных причин, влияющих на отдаленные результаты хирургического лечения больных ДТЗ.

Материал и методы

В нашей клинике была разработана методика оперативного вмешательства с целью профилактики послеоперационного гипотиреоза и рецидива тиреотоксикоза, при выполнении которого при резекции первой доли железы следует ориентироваться на возраст пациента, длительность заболевания, продолжительность лечения тиреостатическими препаратами. Затем хирурги при резекции второй доли должны ориентироваться на морфологию ЩЖ, оцениваемую при срочном гистологическом исследовании, а именно, учитывать степень тиреотоксикоза, наличие и количество экстрафолликулярного эпителия и выраженность лимфоидной инфильтрации (патент 1802309 РФ, МПК 5 G01N1, 1/28) [15].

На основании многолетней практики нами показано, что у больных ДТЗ лимфоидный инфильтрат замещает нормальную ткань ЩЖ и чем его больше, тем выше риск развития послеоперационного гипотиреоза. При значительной выраженности лимфоидной инфильтрации (+++) необходимо оставлять больше ткани железы ($^1/_5$—$^1/_6$ объема). Невыраженная лимфоидная инфильтрация (+) и большой объем экстрафолликулярного эпителия (+++) свидетельствуют о склонности к рецидиву, при этом следует оставлять меньше ткани железы ($^1/_{12}$ объема). Эта методика использована у больных ДТЗ, оперированных в 1992—1995 гг.; оценив отдаленные результаты через 2 года после вмешательства, автор отметил гипотиреоз в 3,4% наблюдений, рецидив — в 2,2% [14].

В настоящей статье проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, оперированных по поводу болезни Грейвса в 2000—2004 и 2005—2010 гг. В отдаленном периоде были обследованы 428 человек, оперированных за эти годы. Дополнительно проведено ультразвуковое исследование тиреоидного остатка, определение свободной фракции тироксина и трийодтиронина, уровня тиреотропного гормона (ТТГ), уровня антител к рецептору ТТГ.

Нами обследованы две группы больных: 1-я группа — 203 оперированных по поводу ДТЗ в 2000—2004 гг. (10 лет после операции), в этот период преимущественно выполнялась субтотальная резекция щитовидной железы (СРЩЖ) по методике, описанной выше (n=168); 2-я группа — 225 больных, оперированных в 2005—2010 гг., в этот период преимущественно производились тиреоидэктомия (n=139), субтотальная резекция (n=86) по методике клиники. Это связано главным образом с выходом первых рекомендаций ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ по лечению больных с заболеваниями ЩЖ, в том числе с болезнью Грейвса. В них предписывается выполнение тиреоидэктомии всем пациентам с этими заболеваниями. Соотношение женщин и мужчин 7:1 и 10:1 соответственно.

Результаты и обсуждение

Объем операции в 1-й группе СРЩЖ по методике, описанной выше, — 168 (82,8%) пациентов, тиреоидэктомия — 35 (17,1%), во 2-й группе — 86 (38,2%) и 139 (61,8%) соответственно.

Частота послеоперационного гипотиреоза в 1-й группе составила 62 (30,3%) пациента, во 2-й — 160 (71,6%).

Эутиреоз наблюдался у 120 (59,4%) человек в 1-й группе, в то время как во 2-й группе — лишь у 55 (24,3%) человек.

За 2000—2004 гг. рецидив отмечен у 21 (10,3%) пациента (из 203 наблюдавшихся), за период 2005—2010 гг. — у 10 (4,7%) пациентов (из 225 наблюдавшихся) **(см. таблицу)**.

Через 10 лет после операции в объеме субтотальной резекции по методике, описанной выше, эутиреоз наблюдался более чем у половины (59,4%) пациентов в совокупности с относительно низкими показателями гипотиреоза (30,3%) и рецидивов заболевания (10,3%). В то же время большинство (71,6%) пациентов, оперированных в 2005—2010 гг., находились в состоянии гипотиреоза, в связи с преобладанием тиреоидэктомий (61,8%), а эутиреоидный статус отмечен всего в 24% случаев оперативного лечения при количестве субтотальных резекций 38,2%. При этом стоит отметить снижение частоты послеоперационных рецидивов ДТЗ до 4,7%, очевидно, связанное с большим количеством радикальных операций.

Таким образом, в отдаленные сроки (10 лет) после выполнения операций по методике нашей кли-

Отдаленные результаты хирургического лечения больных ДТЗ

Объем вмешательства, тиреоидный статус	1-я группа (*n*=203; %) обследованы через 10 лет после операции	2-я группа (*n*=225; %) обследованы через 5 лет после операции
Субтотальная резекция	168 (82,8)	86 (38,2)
Тиреоидэктомия	35 (17,1)	139 (61,8)
Эутиреоз	120 (59,4)	55 (24,3)
Гипотиреоз	62 (30,3)	160 (71,6)
Рецидив ДТЗ	21 (10,3)	10 (4,7)

ники большинство пациентов (59,4%) находятся в эутиреоидном статусе, вместе с тем количество пациентов с гипотиреозом и рецидивом относительно невелико — 30 и 10% соответственно.

Ретроспективный анализ данных гистологического исследования показал, что гипотиреоз развивался у больных, которым было удалено значительно больше ткани, чем это требовалось согласно методике. Оперирующие хирурги при выборе объема оставляемой ткани не принимали во внимание данные срочного гистологического исследования, выполняя предельно субтотальную резекцию ЩЖ даже у больных с легким тиреотоксикозом и небольшим количеством экстрафолликулярного эпителия, подтвержденным морфологическим исследованием.

В 1-й группе из 35 больных, которым выполнена операция в объеме тиреоидэктомии, у 28 был тяжелый тиреотоксикоз, во 2-й группе из 139 больных, которым произведена тиреоидэктомия, только у 64 при срочном гистологическом исследовании был подтвержден тяжелый тиреотоксикоз, т.е. тиреоидэктомия была не обоснована более чем у половины пациентов.

Так, например, у 11 больных с гистологическими признаками легкого тиреотоксикоза, оперированных в 2009 г., практически отсутствовал экстрафолликулярный эпителий и только у одного больного было эутиреоидное состояние в отдаленные сроки после операции. У остальных 10 человек отмечался гипотиреоз, или было необходимо проводить заместительную терапию L-тироксином.

Мы проанализировали причины гипотиреоза у больных после субтотальной резекции. Оказалось, что у пациентов выполнена предельно субтотальная резекция с оставлением от $^1/_{15}$ до $^1/_{20}$ общей массы железы, т.е. функциональная тиреоидэктомия, хотя по методике, разработанной нами, для эутиреоза необходимо оставлять минимум $^1/_{12}$ ткани железы.

Тенденция к увеличению количества радикальных операций, по-видимому, основана на опасности возникновения послеоперационного рецидива ДТЗ. Однако не стоит забывать, что тиреоидэктомия влечет за собой не менее значимую опасность осложнений — повреждения возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоза и является дополнительным фактором развития остеопороза у оперированных. Это связано с тем, что тиреокальцитонин, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы, отсутствует, в то время как после выполнения субтотальной резекции ЩЖ по нашей методике тиреокальцитонин продолжает определяться в крови пациентов [16].

Снижение показателя рецидивов во 2-й группе больных произошло за счет большого количества тиреоидэктомий в 2005—2010 гг., а гипотиреоз наблюдался у 71,6% больных, эутиреоидное состояние — у 24%, при этом субтотальная резекция была выполнена лишь у 38% общего количества больных.

При ретроспективном анализе данных срочного операционного гистологического исследования у 17 пациентов с рецидивом ДТЗ установлен тяжелый тиреотоксикоз, у 9 — тиреотоксикоз средней степени тяжести. Во всех наблюдениях отсутствовал фиброз ткани (–), имела место невыраженная лимфоцитарная инфильтрация (+) в сочетании со значительным количеством экстрафолликулярного эпителия (от ++ до +++), что подтверждает возможность возникновения рецидива, но при срочном гистологическом исследовании это не было принято во внимание. Объем тиреоидного остатка на момент исследования в группе больных с рецидивом составил от 8,5 до 30 см^3. У всех пациентов определялись уровни антител к рецепторам ТТГ, выходящие за пределы референсных значений, — в среднем 5,5 МЕд/л (при норме 0 до 2 МЕд/л).

Таким образом, оперативное лечение больных ДТЗ — сложное хирургическое вмешательство. Оно должно быть хирургически адекватным и эндокринологически достаточным, по возможности с сохранением функции оставшейся части ЩЖ. На дооперационном этапе необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента: возраст, пол, длительность заболевания и продолжительность приема тиреостатиков, наличие сердечных заболеваний. Следует учитывать динамику уровня антител к рецепторам ТТГ как в начале предоперационной тиреостатической терапии, так и по ее завершении, при достижении медикаментозной компенсации тиреотоксикоза [17]. При его нормализации, в медикаментозно компенсированном эутиреоидном состоянии, субтотальную резекцию можно выполнять с наиболее низкой степенью риска послеоперационного рецидива заболевания. Но главное и окончательное решение следует принимать после срочного гистологического исследования.

За последние 10—12 лет проведено много исследований отдаленных результатов хирургического лечения больных ДТЗ, которые показали, что такое осложнение, как эндокринная офтальмопатия, требует выполнения тиреоидэктомии, так как и в ряде работ отмечена взаимосвязь патогенеза двух этих заболеваний. У больных с мерцательной аритмией необходимо разобраться, является ли тиреотоксикоз ее причиной, особенно у лиц пожилого возраста, у которых причиной может быть ишемия миокарда. Пациентам молодого возраста с высоким титром антител к рецепторам ТТГ показана предельно субтотальная резекция ЩЖ, так называемая функциональная тиреоидэктомия с оставлением не более 2 г ткани ЩЖ. У людей среднего и пожилого возраста без высоких титров антител к рецепторам ТТГ необходимо стремиться к эутиреозу и оставлять (в зависимости от морфологической структуры железы) не менее 4—6 г ткани ЩЖ (не менее $^{1}/_{12}$ массы) [11].

Таким образом, выбор объема оперативного лечения у больных диффузным токсическим зобом требует индивидуального подхода.

На основании анализа приведенных собственных результатов и данных литературы можно сказать, что при субтотальной резекции щитовидной железы на тиреоидный статус в послеоперационном периоде влияют, главным образом, функциональное состояние тиреоидного остатка и его морфологическая структура (количество экстрафолликулярного эпителия и выраженность лимфоидной инфильтрации).

Только с учетом состояния морфологических структур щитовидной железы у больных с диффузным токсическим зобом на момент операции можно окончательно решить сложный вопрос о количестве оставляемой ткани щитовидной железы для обеспечения в послеоперационном периоде эутиреоза.

Экстирпация щитовидной железы показана лишь больным с выраженной эндокринной офтальмопатией, детям и лицам молодого возраста с высоким титром антител к рецепторам тиреотропного гормона.

Считаем, что у людей пожилого возраста при отсутствии высоких титров антител к рецепторам тиреотропного гормона необходимо стремиться к эутиреозу, выполняя субтотальную резекцию. Объем оставляемой ткани в этом случае зависит от количества экстрафолликулярного эпителия и составляет не менее $^{1}/_{12}$ первоначального объема железы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аристархов В.Г., Квасов А.В. К вопросу о причинах и методах лечения пациентов с рецидивом болезни Грейвса. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2015;2:106-110. [Aristarhov VG, Kvasov AV. To the question about the causes and treatments of patients with relapse of Graves' disease. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2015;2:106-110. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/pavlovj20152106-110
2. Латкина Н.В. *Прогностическое значение клинико-иммунологических показателей в определении исходов хирургического лечения диффузного токсического зоба*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2000. [Latkina NV. *Prognostic value clinical and immunological indicators in determining the outcomes of surgical treatment of diffuse toxic goiter* [dissertation]. M. 2000. (In Russ.)].
3. Kuvtev N, Petkov R, Iaruvmov N. Subtotal resection of thyroid gland — optimal method for treatment of Bazedow disease. *Khirurgiia* (Sofia). 2007;3:9-13.
4. Романчишен А.Ф., и др. Результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба у взрослых, детей и больных мужского пола. Материалы XI (XIII) Российского симпозиума с Международным участием по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии»; июль 15—18, 2003. Санкт-Петербург. СПб. 2003;216-226. [Romanchishen AF i dr. Results of surgical treatment of diffuse toxic goiter in adults, children and male patients. Articles of XI (XIII) Russian Symposium with international participation in surgical endocrinology «Modern aspects of surgical endocrinology»; July 15—18, 2003, St. Petersburg. SPb. 2003;216-226. (In Russ.)].
5. Абдурахманов Ш.М. *Динамика иммунологических параметров больных тиреотоксикозом при расширенной резекции щитовидной железы с реимплантацией*: Дис. ... канд. мед. наук. Ташкент. 2007. [Abdurahmanov ShM. *The dynamics of immunological parameters of patients with thyrotoxicosis during extended resection of the thyroid gland with reimplantation* [dissertation]. Tashkent. 2007. (In Russ.)].
6. Адриановская Н.В. *Отдаленные результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом в эндемическом районе*: Дис. ... канд. мед. наук. Пермь. 2007. [Adrianovskaja NV. *Long-term results of surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter in endemic areas*[dissertation]. Permian. 2007. (In Russ.).]
7. Бовыкина Г.А., Меньков А.В. Значение результатов интраоперационной цитоморфометрии при выборе объема операции у больных диффузным токсическим зобом. Материалы XVI Российского симпозиума с Международным участием по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии»; сентябрь 18—20, 2007, Саранск. Саранск. 2007;32. [Bovykina GA, Men'kov AV. The value of the results of intraoperative cytomorphometry when choosing the scope of operation in patients with diffuse toxic goiter. Materials of XVI Russian symposium with international participation on surgical endocrinology «Modern aspects of surgical endocrinology»; September 18—20, 2007, Saransk. Saransk. 2007;32. (In Russ.)].
8. Ветшев П.С., Мамаева С.К. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба. *Хирургия*. 2006;2:63-68. [Vetshev PS, Mamaeva SK. Predictors of surgical treatment of diffuse toxic goiter. *Hirurgija*. 2006;2:63-68. (In Russ.)].
9. Валдина Е.А. *Заболевания щитовидной железы*. СПб.: Питер; 2001. [Valdina EA. *Thyroid disease*. SPb.: Peter; 2001. (In Russ.)].
10. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С., Александрова Г.Ф., Зилов А.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы. *Проблемы эндокринологии*. 2002;48(2):6-13. [Dedov II, Troshina EA, Antonova SS, Aleksandrova GF, Zilov AV. Autoimmune thyroid disease: state of problem. *Problemyj endokrinologii*. 2002;48(2):6-13. (In Russ.)].
11. Макаров И.В., Галкин Р.А., Шибанов В.Я., Андреев М.М., Сидоров А.Ю. Оценка отдаленных результатов и качества жизни пациентов после хирургического лечения диффузного токсического зоба. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и об-

разование в XXI веке», 2010, Самара. Самара. 2010;12(4):473-474. [Makarov IV, Galkin RA, Shibanov VYa, Andreev MM, Sidorov AYu. Evaluation of long-term outcomes and quality of life of patients after surgical treatment of diffuse toxic goiter. Collection of scientific abstracts and articles of «Health and Education in the XXI century», 2010, Samara. Samara. 2010;12(4):473-474. (In Russ.)].

12. Петунина Н.А. *Прогностические факторы и оптимизация методов лечения болезни Грейвса*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2004. [Petunina NA. *Prognostic factors and optimization methods for treating* of Graves' disease [dissertation]. M. 2004. (In Russ.)].
13. Фадеев В.В. Диагностика и лечение токсического зоба. *Русский медицинский журнал*. 2002;10(11):513-516. [Fadeev VV. Diagnosis and treatment of toxic goiter. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2002;10(11):513-516. (In Russ.)].
14. Аристархов В.Г. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба в свете профилактики послеоперационного гипотиреоза. Материалы XI (XIII) Российского симпозиума с Международным участием по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии»; июль 15—18, 2003. Санкт-Петербург. СПб. 2003;16-23. [Aristarhov VG. Surgical treatment of diffuse toxic goiter in the light of prevention of postoperative hypothyroidism. Articles of XI (XIII) Russian Symposium with international participation in surgical endocrinology «Modern aspects of surgical endocrinology», July 15—18, 2003, St. Petersburg. SPb. 2003;16-23. (In Russ.)].
15. Аристархов В.Г. *Тактика хирурга по профилактике послеоперационного гипотиреоза у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы*: Дис. ... д-ра мед. наук. Рязань. 1996. [Aristarhov VG. *Tactics of the surgeon for the prevention of postoperative hypothyroidism in patients with autoimmune thyroid disease* [dissertation]. Ryazan. 1996. (In Russ.)].
16. Данилов Н.В., Кузнецова О.С. Нарушение гормональной регуляции минеральной плотности кости после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы. *Наука молодых — Eruditio Juvenium*. 2013;4:73-80. [Danilov NV, Kuznecova OS. Violation of hormonal regulation of bone mineral density after surgical treatment of thyroid diseases. *Nauka molodyh — Eruditio Juvenium*. 2013;4:73-80. (In Russ.)].
17. Сахипов Д.Р. *Дифференцированная тактика при хирургическом лечении больных с диффузным токсическим зобом*: Дис. ... канд. мед. наук. Самара. 2016. [Sahipov DR. *The differentiated tactics of the surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter* [dissertation]. Samara. 2016. (In Russ.)].