

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГУДИЕВА

Мадина Бексолтановна

**ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА**

14.01.17 – хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Седов Валерий Михайлович,

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 НЕРЕШЕННЫЕ И СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Современное представление об этиологии и патогенезе диффузного токсического зоба	13
1.2 Методы лечения диффузного токсического зоба.....	15
1.2.1 Консервативное лечение диффузного токсического зоба	15
1.2.2 Радиойодтерапия при диффузном токсическом зобе	16
1.2.3 Хирургические методы лечения диффузного токсического зоба	17
1.3 Послеоперационные осложнения.....	24
1.3.1 Послеоперационный гипотиреоз.....	24
1.3.2 Послеоперационный гипопаратиреоз	27
1.4 Изменение массы тела после оперативного лечения ДТЗ	28
1.5 Уровень тревоги и депрессии у пациентов после хирургического лечения ДТЗ.....	29
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	32
2.1 Общая характеристика обследованных больных	32
2.2 Биохимические и гормональные исследования.....	35
2.3 Инструментальные методы исследования.....	36
2.4 Оценка массы тела больных	37
2.5 Оценка уровня тревоги и депрессии по госпитальной шкале HADS....	38
2.6 Статистический анализ	42
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
3.1 Анализ клинических данных обследованных больных	45
3.2 Оценка уровня ТТГ после оперативного лечения ДТЗ	49

3.3 Динамика массы тела у больных после оперативного лечения ДТЗ	50
3.4 Оценка уровня тревоги и депрессии после оперативного лечения ДТЗ	54
3.5 Оценка предикторов послеоперационного тиреоидного статуса у больных после субтотальной резекции щитовидной железы	56
3.6 Оценка предикторов послеоперационной гипокальциемии	65
3.7 Витамин Д в лечении послеоперационной гипокальциемии	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	76
ВЫВОДЫ	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся равномерным поражением, увеличением и гиперфункцией щитовидной железы (ЩЖ), развивающееся в результате выработки антител к рецепторам тиреотропного гормона (а/т рТТГ).

По распространенности среди всех эндокринных заболеваний ДТЗ занимает второе место после сахарного диабета. ДТЗ относят к жизнеугрожающим заболеваниям, так как тиреотоксикоз вызывает необратимые изменения во всех органах и тканях организма. В связи с этим диагностика и лечение данной патологии остается актуальной проблемой современной медицины.

На сегодняшний день для лечения ДТЗ применяют три метода:

- лечение тиреостатическими препаратами;
- лечение радиоактивным йодом;
- хирургическое лечение.

При отсутствии ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии, в России основным методом лечения ДТЗ является хирургический. Но споры о выборе объема операции (субтотальная резекция ЩЖ или тиреоидэктомия) продолжаются.

Сторонники органосохраняющих методов оперативного вмешательства (субтотальная резекция ЩЖ по Драчинской или по Николаеву) считают, что большой процент больных после субтотальной резекции ЩЖ не нуждается в каком-либо лечении, то есть в большинстве случаев достигается состояние эутиреоза или развивается легко компенсируемый гипотиреоз. По мнению авторов качество жизни этих больных не отличается от качества жизни здоровых людей. Существует множество работ, в которых указываются различные предикторы неблагоприятного послеоперационного исхода субтотальных резекций: это большой объем тиреоидного остатка, степень лимфоидной инфильтрации ткани

ЩЖ, предоперационный уровень ТТГ и антител к рТТГ, возраст и пол пациента, характер течения ДТЗ и другие. Выполняя органосохраняющие варианты оперативного лечения, по мнению авторов, исключается риск развития тяжелого послеоперационного гипотиреоза, в результате которого больные нуждаются в заместительной терапии пожизненно. Также авторы отмечают, что после субтотальной резекции ЩЖ реже развиваются такие осложнения как гипопаратиреоз (6-20%) и повреждение гортанных нервов (2-10%) по сравнению с тиреоидэктомией [19].

Другие авторы считают методом выбора при хирургическом лечении ДТЗ – тиреоидэктомию, основываясь на том, что заболевание является аутоиммунным и после субтотальной резекции ЩЖ остается высокий риск рецидива тиреотоксикоза, что может повлечь за собой необходимость повторной операции с более высокой частотой послеоперационных осложнений. При этом гипотиреоз, который возникает после удаления ЩЖ, авторы считают не осложнением, а предсказуемым исходом операции, легко компенсируемым и не приводящим к ухудшению качества жизни.

В 2014 г., в связи с большой частотой рецидивов тиреотоксикоза после субтотальных резекций ЩЖ, в России были приняты клинические рекомендации по лечению ДТЗ, в которых операцией выбора определена тиреоидэктомия. Однако это вмешательство приводит к развитию ряда осложнений.

Оценивая послеоперационный тиреоидный статус у больных, перенесших различные объемы оперативного вмешательства по поводу ДТЗ, отмечается, что на фоне проводимой заместительной гормонотерапии зачастую достижение целевых значений уровня ТТГ крови после тиреоидэктомии затруднено или вовсе не удается, что свидетельствует о некомпенсированном послеоперационном гипотиреозе. Данный факт не выявлен после органосохраняющих операций.

Нередко у больных, оперированных по поводу ДТЗ, в послеоперационном периоде возникают проблемы повышения массы тела. Отмечено, что после тиреоидэктомии масса тела пациента продолжает увеличиваться, несмотря на проводимую заместительную терапию, тогда как после субтотальных резекций ЩЖ этого не наблюдается.

Еще одним важным аспектом в лечении больных ДТЗ является ухудшение общего самочувствия и эмоционального состояния этих пациентов после хирургического лечения. В одних работах авторы указывают на повышение тревоги и депрессии в зависимости от выполненного оперативного вмешательства: при тиреоидэктомии уровень тревоги и депрессии выше, чем после органосохраняющих операций. А в других исследованиях связи между объемом операции и изменениями уровня тревоги и депрессии не выявлено.

Частым осложнением операций на ЩЖ является послеоперационный гипопаратиреоз. В зависимости от длительности течения различают транзиторный и стойкий гипопаратиреоз (купирующийся в течение 6 месяцев после операции и более чем через 6 месяцев соответственно). В основе развития стойкого гипопаратиреоза лежит тяжелая травма или удаление паращитовидных желез, нарушение их кровоснабжения или вовлечение в рубцово-спаечный процесс в области операции в отдаленные сроки. В патогенезе развития транзиторного гипопаратиреоза, который чаще всего развивается после тиреоидэктомии по поводу ДТЗ, важную роль играют такие факторы как тиреотоксикоз с повышенной скоростью ремоделирования кости, низкий предоперационный уровень кальция и витамина Д, пожилой возраст пациента.

Есть авторы, которые считают, что риск развития гипопаратиреоза значительно выше при тиреоидэктомии по поводу ДТЗ, объясняя это обширностью и травматичностью операции: O. Thomusch et al. (2000), A. Diklic et al. (2005), N. Palestini et al. (2005), F.Y. Chiang et al. (2006), J.W. Serpell et al. (2007), A. Trupka, W. Sienel (2002). Другие исследователи A. Pisanu et al. (2005) связи между объемом операции и уровнем кальция в послеоперационном периоде не установили.

На сегодняшний день не разработаны единые стандарты по профилактике и лечению транзиторного гипопаратиреоза. Ряд авторов R. Bellantone et al. (2002), Л.Я. Рожинская (2008) предлагают с профилактической целью на 1е сутки после операции назначать производные витамина Д, препараты кальция или же их комбинации. В других работах, И.С. Третьяк и соавт. (2007) показано, что

медикаментозная терапия гипопаратиреоза у большинства больных не дает стойкого результата ни клинически, ни по лабораторным данным.

Таким образом, развитие послеоперационных осложнений как в ближайшем периоде, так и в отдаленные сроки после операции, отсутствие единых показаний к выбору объема оперативного вмешательства при ДТЗ, доказывают актуальность изучения предикторов неблагоприятных послеоперационных исходов и целесообразность разработки правил лечения и реабилитации больных после тиреоидэктомии, в частности, оптимальную схему профилактики и коррекции послеоперационной гипокальциемии.

Степень разработанности темы исследования

Метод оперативного лечения диффузного токсического зоба остается дискуссионным вопросом. При выполнении субтотальной резекции щитовидной железы, считавшаяся до последнего времени основным методом хирургического лечения ДТЗ, а также при тиреоидэктомии, рекомендуемой в настоящее время, могут наблюдаться как положительные, так и отрицательные результаты. В 2014 г. были изданы «Национальные рекомендации по лечению ДТЗ», которые рекомендуют всем пациентам выполнять тиреоидэктомию. Однако в практической медицине на сегодняшний день продолжают выполнять как тиреоидэктомию, так и субтотальную резекцию ЩЖ. Оценка послеоперационных результатов показала, что после органосохраняющих операций по поводу ДТЗ отмечено до 30% рецидивов заболевания. А после тиреоидэктомии у ряда больных развивается некомпенсируемый гипотиреоз, несмотря на многократные коррекции заместительной гормонотерапии, что влечет за собой характерные для гипотиреоза осложнения (сердечно-сосудистые нарушения, гиперхолестеринемия, бесплодие и другие). У данной группы пациентов отмечается патологическое увеличение массы тела, ухудшение психического статуса в виде нарастания тревоги и длительной депрессии. В результате тиреоидэктомии часто развивается послеоперационный транзиторный гипопаратиреоз, не связанный с повреждением паращитовидных желез.

Выявление предикторов этих осложнений и разработка профилактических мер может позволить избежать как рецидива тиреотоксикоза и тяжелого гипотиреоза, так и послеоперационной транзиторной гипокальциемии.

Цель исследования: определить предикторы высокого риска развития рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции щитовидной железы и математически обосновать алгоритм применения этих предикторов для повышения эффективности хирургического лечения диффузного токсического зоба. Разработать программу профилактики послеоперационной транзиторной гипокальциемии у больных диффузным токсическим зобом, которым планируется тиреоидэктомия.

Задачи

1. Провести сравнительный анализ результатов лечения больных диффузным токсическим зобом, перенесших тиреоидэктомию и субтотальную резекцию щитовидной железы.
2. Выявить факторы риска рецидива тиреотоксикоза и послеоперационного гипотиреоза у больных диффузным токсическим зобом после субтотальной резекции щитовидной железы.
3. Описать математической формулой прогностическое значение предикторов рецидива тиреотоксикоза и рассчитать коэффициент риска данного осложнения после субтотальной резекции щитовидной железы.
4. Оценить динамику изменения массы тела, психический статус (глубину депрессии и тревоги) у больных диффузным токсическим зобом после оперативного лечения.
5. Изучить изменения кальциевого обмена у больных диффузным токсическим зобом.
6. Разработать рекомендации по профилактике послеоперационной гипокальциемии.

Научная новизна

Установлена зависимость результатов хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом от длительности заболевания, исходного объема щитовидной железы и уровня тиреоидных гормонов.

Выявлены предикторы послеоперационного рецидива тиреотоксикоза, гипотиреоза, а также послеоперационной гипокальциемии при различных объемах оперативного лечения диффузного токсического зоба.

Впервые разработана прогностическая формула при помощи дискриминантного анализа для оценки степени риска развития рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции щитовидной железы.

Разработана схема профилактики послеоперационной гипокальциемии при тиреоидэктомии по поводу диффузного токсического зоба.

Впервые проведена оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS больных, перенесших различные объемы оперативного лечения по поводу диффузного токсического зоба.

Практическая значимость

Использование прогностической формулы с расчетом коэффициента D при выборе оперативного вмешательства индивидуально для каждого пациента снижает риск развития рецидива после органосохраняющих операций на щитовидной железе по поводу диффузного токсического зоба до 70%.

Применение препаратов витамина D в предоперационной подготовке больных диффузным токсическим зобом, которым планируется тиреоидэктомия, снижает риск развития послеоперационной транзиторной гипокальциемии до 96%.

Положения, выносимые на защиту

1. При субтотальной резекции ЩЖ по поводу диффузного токсического зоба длительное течение заболевания, наличие офтальмопатии и кардиомиопатии,

низкий предоперационный уровень ТТГ, а также коэффициент D в прогностической формуле являются предикторами рецидива заболевания; высокий титр антител к ТПО – предиктор послеоперационного гипотиреоза.

2. Коэффициент D в прогностической формуле позволяет оценить возможный послеоперационный результат субтотальной резекции щитовидной железы при диффузном токсическом зобе.
3. Масса тела у больных после тиреоидэктомии по поводу диффузного токсического зоба продолжает увеличиваться (на фоне проводимой заместительной терапии) по сравнению с массой тела больных, перенесших субтотальную резекцию ЩЖ.
4. Уровень тревоги и депрессии чаще встречаются и тяжелее протекают у больных, перенесших тиреоидэктомию, по сравнению с больными, которым выполнялась субтотальная резекция щитовидной железы по поводу диффузного токсического зоба.
5. Тиреоидэктомия, выполняемая по поводу диффузного токсического зоба, в 42,3% случаях приводит к развитию транзиторной гипокальциемии.
6. Профилактическое применение препаратов витамина Д в предоперационном периоде предотвращают развитие транзиторной гипокальциемии до 95,8%.

Внедрение в практику

Прогностическая формула для оценки риска развития рецидива заболевания после операции, прием препаратов витамина Д наряду со стандартной предоперационной подготовкой к тиреоидэктомии у больных диффузным токсическим зобом применяется в клинике факультетской хирургии и факультетской терапии с курсом эндокринологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (СПб., ул. Льва Толстого 6-8).

Апробация работы

1. Основные положения и материалы диссертации доложены и обсуждены на совместных заседаниях кафедры хирургии факультетской с курсом

лапароскопической хирургии и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой и проблемной комиссии № 6 «Инвазивные технологии с секциями хирургии и онкохирургии, травматологии и ортопедии и трансплантологии» ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (2015, 2016 гг.).

2. Материалы исследования опубликованы в научно-медицинских журналах, в том числе в изданиях, рекомендуемых ВАК – 6 статьи, 1 статья – в зарубежном журнале.

3. Материалы исследования доложены на IX научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (Ростов на-Дону, 2014); на международном научном форуме «Современные технологии в эндокринной хирургии: клинические потребности и современная реальность» (Санкт-Петербург, 2014); на V международном молодежном медицинском конгрессе.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК, 1 статья – в зарубежном журнале.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в работе

Автором проведено обследование и лечение больных диффузным токсическим зобом до и после оперативного лечения. Самостоятельно проведены 35 операций (22 субтотальные резекции щитовидной железы и 13 тиреоидэктомий), более чем в 100 различных оперативных вмешательствах на щитовидной железе принимал непосредственное участие. Автором самостоятельно изучена специализированная отечественная и зарубежная литература, осуществлен анализ полученных результатов исследования, статистическая обработка и оформление их в виде диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 104 страницах печатного текста. Состоит работа из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложения результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (87 отечественных и 62 зарубежных источника). Диссертация написана на русском языке и иллюстрирована 15 таблицами и 18 рисунками.

Глава 1

НЕРЕШЕННЫЕ И СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современное представление об этиологии и патогенезе диффузного токсического зоба

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – это системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется диффузным увеличением ЩЖ с гипертиреозом и развивается вследствие выработки антител к рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ). Заболевание является многофакторным и занимает второе место после сахарного диабета в структуре эндокринной патологии [71, 76, 145]. Избыток тиреоидных гормонов оказывает непосредственное действие на кардиомиоциты и периферические сосуды, что приводит к развитию различных сердечно-сосудистых осложнений, называемых «тиреотоксической болезнью сердца». При ДТЗ возможны и другие экстра tireоидные проявления, такие как инфильтративная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия [3, 5, 14, 22, 24, 47, 97, 128].

Медицинские и социологические исследования показывают, что в последние годы меняется характер течения ДТЗ и отмечается неуклонный рост числа новых случаев [43, 66, 85, 102].

Общенациональное исследование, проведенное в Дании, выявило, что в период с 1998 г. по 2012 г. распространенность тиреотоксикоза значительно выросла и составила 15,8:100 000. В России распространенность ДТЗ составляет примерно 2-5% в зависимости от йодоопеспечения региона (в среднем ежегодная заболеваемость 5-7 человек на 100 000 населения). Женщины болеют в 8 раз чаще, чем мужчины, и заболевание чаще встречается в возрасте от 30 до 50 лет [5, 19, 29, 54, 73].

На изменение характера течения ДТЗ, по мнению ученых, влияют как внешние факторы (инфекционные заболевания, радиоционное поражение ЩЖ, стресс, курение, йодопеспечение региона), так и внутренние (генетические, иммунологические) факторы [8, 13, 23, 26, 29, 30, 33, 36, 41, 44, 46, 65, 74, 93, 108, 119, 146, 147]. В некоторых работах отмечена роль гормональных контрацептивов [114, 118].

Влияние эмоционального стресса на возникновение и течение ДТЗ является одним из основных провоцирующих факторов. Как известно, стресс сопровождается усиленной секрецией глюкокортикоидных гормонов, которые подавляют активность супрессорных Т-лимфоцитов. В результате аутореактивные лимфоциты «ускользают» от супрессорного влияния и могут в полной мере проявлять свои свойства, что показано в работе R. Vita (2009), X. Vos и соавт. (2008) [25, 92, 125, 131, 134, 138].

В. Quadbeck (2006), В. Jurecka Lubieniecka (2007) в своих работах отметили влияние такого экзогенного фактора, как курение. По их мнению, курение может потенцировать реализацию генетической предрасположенности к ДТЗ. Курение повышает риск развития ДТЗ в 1,9 раза, а при уже имеющейся болезни риск развития эндокринной офтальмопатии выше в 7,7 раза.

Важное место в изменении характера течения ДТЗ занимает уровень йодопеспечения населения.

Как известно, йод относится к жизненно важным микроэлементам и необходим для синтеза гормонов щитовидной железы. Недостаточное поступление йода в организм отрицательно сказывается как на функционировании ЩЖ, так и на всем организме человека в целом. При йододефиците развиваются так называемые, йододефицитные заболевания – диффузный эутиреоидный (нетоксический) зоб, узловой эутиреоидный (коллоидный) зоб, тиреотоксическая аденома, а так же йододефицитный гипотиреоз [46, 57, 59]. В связи с этим, с 70-х годов во многих зарубежных странах и с 1999 г. в России начали проводить широкомасштабные мероприятия по устранению йододефицита. Однако увеличение потребления йода может ускорить манифестацию ДТЗ у предрасположенных лиц и влиять на характер его течения [100, 115, 135, 137].

Австралийские ученые доказали, что на фоне проведения мероприятий по профилактике недостаточности йода, распространенность диффузного токсического зоба увеличилась с 5% до 25,8% [107].

В странах с пограничным уровнем йодобеспечения (Дания) распространенность ДТЗ составляет 15,8:100 000; в странах с достаточным обеспечением (страны западной Европы) – 20-25:100 000; а в странах с высоким уровнем йодобеспечения (США) – 400:100 000.

Проводились исследования уровня йодобеспечения и в Санкт-Петербурге в 1999 г. и 2010 г. Оказалось, что увеличение медианы йодурии со 105 мкг/л до 148 мкг/л после мероприятий по устранению дефицита йода привело к увеличению числа больных ДТЗ [59].

1.2 Методы лечения диффузного токсического зоба

На сегодняшний день существует три основных метода лечения ДТЗ: лекарственная терапия, лечение радиоактивным йодом и хирургическое вмешательство. Выбор метода зависит как от внешних факторов (страна проживания, уровень йодобеспечения, предпочтения эндокринологов и хирургов), так и от особенностей каждого пациента (возраст, течение болезни, объем щитовидной железы и тяжесть тиреотоксикоза). Лечение, при котором можно в короткий промежуток времени достичь состояния эутиреоза и при котором отсутствует риск осложнений для больного, можно назвать успешным. Однако не один вышеописанный метод не обладает в полной мере этими свойствами.

1.2.1 Консервативное лечение диффузного токсического зоба

Консервативная терапия проводится с использованием тиреостатиков в течение 1,5-2 лет [23, 52, 67]. Прием антитиреоидных препаратов более

24 месяцев, по мнению P. Anagnostis et al. (2013), является независимым фактором развития стойкой ремиссии заболевания. При данном методе относительно быстро достигается лечебный эффект: через 4-6 недель от начала приема лекарственных средств нормализуется уровень тиреоидных гормонов у большинства больных. Основной группой препаратов, которую используют в лечении гипертиреоза при ДТЗ сегодня, являются тионамиды. Механизм их действия заключается в подавлении активности тиреоидной пероксидазы – ключевого фермента гормоногенеза в щитовидной железе, в результате чего блокируется синтез тиреоидных гормонов и проявления тиреотоксикоза постепенно купируются.

Но существует и другая точка зрения: на фоне приема тиреостатических препаратов в структуре ткани ЩЖ происходят изменения паренхимы органа – увеличение соединительнотканых элементов, что ведет к снижению уровня гормонов ЩЖ [55].

Консервативная терапия ДТЗ очевидно исключает хирургические осложнения. Но при этом риск рецидива заболевания по данным разных авторов составляет 35-80%.

Во многих руководствах по лечению больных ДТЗ при отсутствии ремиссии заболевания на фоне проводимой консервативной терапии в течение 18 месяцев, назначение повторного курса тиреостатиков не рекомендуется. В этих случаях следует рассматривать вопрос о радиойодтерапии или об оперативном лечении.

1.2.2 Радиойодтерапия при диффузном токсическом зобе

Терапия радиоактивным йодом является относительно простым, неинвазивным, эффективным и, вероятно, наиболее экономичным методом лечения ДТЗ. Широко эта методика используется в США и странах Западной Европы. Главными ее достоинствами являются невысокий риск рецидива заболевания и крайне редко встречающиеся осложнения. Однако к проведению данного вида лечения ДТЗ имеются и противопоказания, такие как

инфильтративная офтальмопатия, беременность или планирование беременности, большой объём щитовидной железы [21, 28, 42, 49, 53, 56, 87, 106, 127, 147]. Есть работы, в которых не рекомендуется использовать радиоiodтерапию у молодых пациентов, в том числе и детей [63, 70, 147].

Изучив отдаленные результаты лечения ДТЗ радиоактивным йодом, зарубежные авторы выявили увеличение частоты развития рака почки, желудка, молочной железы и костей [96, 116, 132, 141]. Описаны случаи развития анапластической карциномы ЩЖ после данного метода лечения [89, 142].

Учитывая противопоказания, необходимость специального оборудования, которое в России имеется в единичных специализированных клиниках, а также возможные онкологические осложнения, в нашей стране терапия I^{131} используется редко.

В связи с этим, в настоящее время в большинстве случаев при неэффективности консервативной терапии проводится оперативное лечение.

1.2.3 Хирургические методы лечения диффузного токсического зоба

В 2014 г. в России были изданы федеральные клинические рекомендации по лечению ДТЗ, в которых указано, что при хирургическом лечении оптимальным объемом оперативного вмешательства является тиреоидэктомия. Однако после тиреоидэктомии у всех больных развивается гипотиреоз с необходимостью пожизненной заместительной терапии, которая не всегда купирует гормональную недостаточность. Также после данной операции развиваются и другие нежелательные осложнения: транзиторная гипокальциемия, патологическое увеличение массы тела больных, нарушения психического статуса с проявлениями тревоги и длительной депрессии. В связи с этим на протяжении многих лет во всем мире изучают и разрабатывают критерии прогноза хирургического лечения ДТЗ при применении органосохраняющих операций.

Некоторые авторы предлагают дифференцированный подход – объем операции выбирать индивидуально с учетом выраженности тиреотоксикоза [83, 84]. Другие, Elsayed (2009) разрабатывают методики предельно субтотальных резекций ЩЖ, демонстрируя их преимущества перед вмешательствами иного объема.

Размеры тиреоидного остатка ранее считали самым важным фактором, который определяет исход хирургического лечения. Однако сегодня появляется все больше работ, в которых отмечены и другие доминирующие факторы – это размеры щитовидной железы, предоперационное соотношение св. T_3 и св. T_4 , уровень антител к рецепторам ТТГ, а также патогенетические факторы (активность тиреостимулирующих антител и функциональная активность тиреоцитов [63, 79], соотношение титров АТ-рТТГ и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [128].

Y.W. Koh, S.W. Lee (2008) провели обследование 287 больных ДТЗ, которым была выполнена субтотальная резекция ЩЖ. Авторы выясняли связь между предоперационным уровнем ТТГ, уровнем антител к тиреоглобулину, степенью лимфоидной инфильтрации ткани ЩЖ и развитием послеоперационного гипотиреоза. По их данным, ТТГ до операции был много выше в группе с послеоперационным гипотиреозом (42,6% больных) по сравнению с группой больных, имеющих эутиреоидный статус после операции (ТТГ $2,15 \pm 1,3$ мЕд/л и $1,29 \pm 0,9$ мЕд/л соответственно). Пациенты с более высокой степенью лимфоидной инфильтрации больше подвержены развитию послеоперационного гипотиреоза [123].

O.J. Brand и соавт. (2009), B. Quadbeck и соавт. (2005), C. Cappelli (2007) отмечают прогностическое значение в развитии рецидива тиреотоксикоза уровня АТ к рТТГ при ДТЗ.

Для прогнозирования послеоперационного рецидива тиреотоксикоза группа авторов K. Sugino, T. Mimura, K. Toshima (1995) предложила новый маркер – тиреостимулирующие иммуноглобулины (ТСИ). Определяя уровень ТСИ до и после консервативной терапии по формуле: $DTCI = \text{ТСИ после лечения} - \text{ТСИ}$

до лечения, можно предугадать результат хирургического лечения: при отсутствии изменений титра ТСИ значительно возрастает риск послеоперационного рецидива тиреотоксикоза, что требует радикальной операции. При снижении уровня ТСИ, что рассматривают как выраженную иммунную реакцию на тиреостатическую терапию, пациенту возможно выполнение органосохраняющих операций.

Еще одним иммунологическим маркером хирургического прогноза лечения ДТЗ считают титр антител к тиреоидной пероксидазе, который считается ключевым ферментом гормоногенеза в ЩЖ. Т. Mimura, К. Toyshima, Н. Iwasaki (1998) полагают, что высокий титр антител к тиреоидной пероксидазе влечет за собой высокий риск развития послеоперационного гипотиреоза. Другие же авторы М. Hermann, R. Roka, В. Richter (1998) указывают на то, что высокий титр антимикросомальных антител связан с высоким риском развития рецидива тиреотоксикоза после хирургического лечения.

В работе Ш.М. Абдурахманова (2007), показано, что у больных ДТЗ имеется иммунная недостаточность, свидетельством которой является нарушение лимфоидной популяции и иммунной регуляции. Эти нарушения сохраняются в послеоперационном периоде и играют определенную роль в развитии послеоперационного гипотиреоза, тиреотоксического криза и рецидива тиреотоксикоза. Автор предлагает применять ортотопическую реимплантацию ткани ЩЖ в объеме 10% от массы удаленной ЩЖ, что способствует, по его мнению, снижению частоты таких послеоперационных осложнений, как тиреотоксические реакции и кризы, гипотиреоз и рецидив тиреотоксикоза [2].

В.Г. Аристархов (2003) определил, что правильно оценив перед операцией состояние паренхимы ЩЖ, можно предотвратить послеоперационный гипотиреоз (ПОГ). Он считает, что объем тиреоидного остатка необходимо определять с учетом длительности заболевания, возраста пациента и длительности лечения тиреостатиками, что является оценочным фактором регенераторной способности ЩЖ – чем больше все эти показатели, тем меньше функциональной ткани у человека. Тиреоидный остаток должен колебаться в пределах от 1/8 до 1/12 массы ЩЖ. В определении объема оставляемой ткани ЩЖ с целью предотвращения

ПОГ также помогает срочное гистологическое исследование, которое оценивает степень выраженности тиреотоксикоза, лимфоидную инфильтрацию (прогностический фактор ПОГ) и количество экстрафолликулярного эпителия (прогностический фактор рецидива тиреотоксикоза). Однако надо отметить, что интраоперационный цитологический метод исследования удлиняет время операции, что нежелательно у больных с сопутствующими заболеваниями. Поэтому, применение предоперационной тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), которая позволяет оценить выраженность аутоиммунного процесса, весьма целесообразно. Данные, полученные при ТАБ, можно использовать для оценки выраженности аутоиммунных процессов при длительных сроках заболевания, что позволяет спрогнозировать особенности послеоперационного периода при субтотальной резекции ЩЖ [12].

А.Ф. Романчишен (2003) представил опыт хирургического лечения более 2 000 больных ДТЗ с применением модифицированной операции Е.С. Драчинской. Лучшие функциональные результаты были отмечены у пациентов с тиреоидным остатком от 4 до 6 см³ [58].

Е.М. Трунин (2002) оценил результаты хирургического лечения 336 больных ДТЗ и сделал вывод о том, что целесообразно использовать метод двухсторонней субтотальной резекции ЩЖ (модифицированная методика Е.С. Драчинской). Если же ДТЗ сочетается с узлом (узлами), то выбор методики операции должен зависеть от локализации узлов. При установлении злокачественности узла объем оперативного вмешательства Е.М. Трунин предлагает выбирать в соответствии с онкологическими канонами [68].

Н.В. Адриановская (2007), представившая результаты хирургического лечения 197 больных ДТЗ в Пермской больнице с 2001 г. по 2007 г., для улучшения отдаленных результатов лечения больных ДТЗ рекомендует математическое прогнозирование вероятности развития ПОГ или рецидива тиреотоксикоза. Данный метод, по мнению автора, позволяет определить адекватный объем тиреоидного остатка с помощью двух уравнений линейной дискриминантной функции с высоким уровнем статистической значимости:

$$Y_1=0,04x_1+1,13x_2-0,007x_3+0,009x_4-12,027$$

$$Y_2=0,006x_1+0,52x_2-0,002x_3+0,004x_4-2,874,$$

где дооперационные показатели X_1 – ТТГ, X_2 – индекс-лимфоциты СОЭ, X_3 – антитела к ТГ, X_4 – антитела к ТПО.

Точность диагностики в данном исследовании послеоперационного исхода составила 100%. Н.В. Адриановская доказала, что если при введении данных больного в уравнения классификационных функций достигается максимум в первом из них, то высока вероятность рецидива тиреотоксикоза и объем тиреоидного остатка должен находиться в пределах 1,8-4,4 см³. А если достигается максимум во втором уравнении, то наиболее ожидаемо развитие ПОГ и объем тиреоидного остатка должен составлять 4,4-6,5 см³. Оценив результаты гормонального статуса после операции, выявили, что эутиреоидное состояние достигнуто у 24,4% больных, гипотиреоз – у 54,6%, послеоперационный рецидив тиреотоксикоза – 21% [4].

В 2007 г. вышла работа N. Kutev и соавт., которые ретроспективно оценили результаты субтотальных резекций ЩЖ у 207 больных с ДТЗ через 5 лет и получили следующие данные: у 36% пациентов – эутиреоз, гипотиреоз – у 63% и рецидив тиреотоксикоза – у 2% больных. При этом статистически значимых изменений функций ЩЖ не установлено. Многомерный анализ показал, что на исход операции влияли вес тиреоидного остатка, возраст и пол пациента. У больных с тиреоидным остатком менее 5 г рецидивы отсутствовали. Исходя из этих данных, авторы рекомендуют для достижения оптимальных результатов оставлять тиреоидный остаток от 6 до 8 г, однако, уточняют, что у пожилых женщин остаток железы должен быть менее 6г, а у молодых людей – более 8 г [113].

Г.А. Бовыкина, А.В. Меньков (2007) предлагают определять степень лимфоидной инфильтрации ткани ЩЖ с помощью интраоперационной цитоморфометрии и в зависимости от результатов дифференцированно подходить к выбору объема оперативного вмешательства. Отсутствие лимфоидной инфильтрации при интраоперационной цитоморфометрии позволяет сохранить клинически значимый объем тиреоидного остатка [16]. Авторы считают, что под

контролем цитоморфометрии при субтотальной резекции ЩЖ можно оставлять тиреоидную ткань в объеме 3-5 см³.

О. Alsanea и соавт. (2000) рекомендуют для большинства пациентов операцию Hartley-Dunhill (гемитиреоидэктомию с одной стороны и субтотальную резекцию – с другой), оставляя приблизительно 4-5 г ткани ЩЖ, а больным с офтальмопатией делать тиреоидэктомию [88].

Н. Dralle и соавт. (2004) предлагают выполнять тиреоидэктомию при ДТЗ у больных с тяжелым тиреотоксикозом, при беременности, кормлении грудью, при сочетании ДТЗ и рака ЩЖ. Во всех остальных случаях допустимо проведение субтотальной резекции ЩЖ.

Х. Курихара (2006) представил опыт лечения 495 пациентов с ДТЗ. Он сравнил 3 группы больных с различным объемом тиреоидного остатка: от 1,0 до 6,2 г, и определил, что масса тиреоидного остатка не должна превышать 2 г. Для профилактики рецидива тиреотоксикоза и предотвращения тяжелого послеоперационного гипотиреоза автор предлагает выполнять суперсубтотальную резекцию ЩЖ двумя способами: билатеральная субтотальная лобэктомия или унилатеральная тотальная лобэктомия с контрлатеральной субтотальной лобэктомией с оставлением тиреоидного остатка 1-1,5 г. Кроме того, Х. Курихара отмечает, что при двусторонней субтотальной лобэктомии, снижается риск повреждения паращитовидных желез, расположенных близко от связки Berry и это является еще одним преимуществом данной операции [35].

Многие зарубежные и отечественные специалисты С.Ф. Ку (2005), G. Lal (2005), А. Nart (2008), Т.К. Palit (2000), Р. Sialberg (2008), М. Testini (2007), В.В. Фадеев (2004), С.С. Харнас (2007), В.Э. Ванушко (2006), исходя из современных представлений о патогенезе ДТЗ, предпочитают при хирургическом лечении заболевания выполнять тиреоидэктомию.

В 2000 г. в США Т.К. Palit и соавт. провели метаанализ 35 исследований, включивших 7 241 пациента с ДТЗ. Больным были выполнены два варианта оперативного вмешательства: тиреоидэктомию или субтотальную резекцию щитовидной железы. Наблюдали пациентов в течение 5 лет и выявили, что после тиреоидэктомии рецидивов тиреотоксикоза не было, а после субтотальной

резекции ЩЖ рецидив отмечен у 8% больных. Эутиреоз был достигнут у 60% наблюдаемых, им была выполнена субтотальная резекция ЩЖ. При оценке хирургических осложнений у 0,9% пациентов после тиреоидэктомии и у 0,7% больных после субтотальной резекции выявлен парез возвратного гортанного нерва. Постоянный гипопаратиреоз развился у 1,6% больных после тиреоидэктомии, а в результате субтотальной резекции ЩЖ гипотиреоз развился у 1,0% больных. Авторы сделали вывод о том, что значимого различия в частоте хирургических осложнений после тиреоидэктомии и субтотальной резекции нет, однако процент рецидива тиреотоксикоза в группе субтотальных резекций довольно высок и рекомендуют выполнять экстирпацию ЩЖ при хирургическом лечении ДТЗ.

Аналогичные результаты получили С.Ф. Ку и соавт. (2005), G. Lal и соавт. (2005), А. Nart и соавт. (2008), P. Sialberg и соавт. (2008).

А. Nart и соавт. (2008) после выполнения тиреоидэктомии установили снижение уровня АТ_рТТГ и регресс офтальмопатии у всех оперированных пациентов.

Е.Л. Bradley и соавт. анализируя данные различных исследований, пришли к заключению о том, что отсутствует четкая зависимость между массой остатка тиреоидной ткани и частотой рецидивов ДТЗ. После выполненной субтотальной резекции ЩЖ при одной и той же массе остатка (6г) частота рецидивов в течение первых 5 лет колебалась от 3,2% до 14%. Даже при сохранении минимального тиреоидного остатка имеется риск рецидива у 7% больных.

В.Э. Ванушко и соавт. (2006), С.С. Харнас и соавт. (2007) признают, что тиреоидэктомия является наиболее патогенетически обоснованной операцией, исключаящей рецидив тиреотоксикоза и не приводящей к увеличению частоты послеоперационных осложнений. Тиреоидэктомию, по мнению этих авторов, следует считать операцией выбора при ДТЗ.

Таким образом, все выше сказанное, подтверждает актуальность проблемы: выявление и изучение предикторов послеоперационных осложнений поможет дифференцированно подходить к выбору объема операции у больных с ДТЗ, что будет способствовать профилактике послеоперационных осложнений.

1.3 Послеоперационные осложнения

При оценке результатов хирургического лечения ДТЗ большое значение уделяется послеоперационным осложнениям, к которым относят кровотечения, повреждение возвратного гортанного нерва, рецидив заболевания и гипотиреоз, гипопаратиреоз и гипокальциемию. Послеоперационные кровотечения и повреждение возвратного гортанного нерва в современной хирургической практике, благодаря новым технологиям и квалификации хирургов, встречаются все реже и, по данным литературы, их частота существенно не отличается при тиреоидэктомии и субтотальной резекции ЩЖ [60].

Актуальным на сегодняшний день является проблема рецидива тиреотоксикоза при органосохраняющих методах оперативного лечения ДТЗ и некоррегируемого гипотиреоза после тиреоидэктомии. Продолжаются дискуссии о причинах и способах профилактики послеоперационного гипопаратиреоза, приводящего к нарушению фосфорно-кальциевого обмена, в результате тиреоидэктомии по поводу ДТЗ [94, 105, 120, 129].

1.3.1 Послеоперационный гипотиреоз

Послеоперационный гипотиреоз (ПОГ) при хирургическом лечении ДТЗ развивается как после тиреоидэктомии, так и после органосохраняющих операций. Сторонники радикального хирургического лечения (тиреоидэктомии) считают ПОГ единственным предсказуемым результатом операции, легко компенсируемым заместительной терапией и не влияющим на качество жизни пациента. Однако, наблюдение за больными после тиреоидэктомии показывает, что компенсация гормонального статуса на фоне приема тироксина, то есть достижение целевых значений ТТГ, в некоторых случаях затруднено или вовсе не удается. В дальнейшем это отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов [94].

Гипотиреоз приводит к гиперхолестеринемии как следствие нарушения липидного обмена. В результате у больных, даже в молодом возрасте, начинаются проявления распространенного атеросклероза.

Сердце при гипотиреозе вовлекается в патологический процесс на основании повреждающего воздействия глубоких нарушений метаболизма на функцию миокарда, в первую очередь, на ее сократительную способность, что проявляется брадикардией и расширением границ сердца. Также при гипотиреозе у больных развивается вегетативная дистония, что приводит к парасимпатической вегетативной дисрегуляции сердца, в результате которой может сформироваться пролапс митрального клапана.

Послеоперационный гипотиреоз может стать причиной нарушения репродуктивной функции больного. Недостаточность тиреоидных гормонов приводит к изменению процессов синтеза, транспорта, метаболизма и периферических эффектов половых гормонов. На фоне этого снижается чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза и нарушается периферический метаболизм эстрогенов. Клинически это проявляется хронической ановуляцией и дисфункциональными маточными кровотечениями или даже развитием гипогонадотропной аменореи. При гипотиреозе нарушается обмен как эстрогенов, так и андрогенов. Все это приводит либо к бесплодию, а при наступлении беременности – к преждевременному прерыванию беременности, к нарушению процессов формирования плода, к появлению врожденных заболеваний новорожденного.

Так, в работе С.Г. Перминовой доказано, из 496 женщин с бесплодием, у 94 (18,8%) пациенток причиной его явился гипотиреоз. Достоверно чаще у женщин с гипотиреозом встречаются синдром поликистозных яичников и фиброзно-кистозная мастопатия. Каждая четвертая пациентка с гипотиреозом (25,5%) имела дисменорею различной степени выраженности, что вдвое чаще, чем в группе сравнения; $p < 0,05$. Также в 2 раза чаще, чем в группе сравнения наблюдались самопроизвольные выкидыши (14,9 и 7,7% соответственно, $p < 0,05$) [51].

О.А. Белых и соавторы обследовали 733 женщины, страдающих бесплодием и невынашиванием беременности. По результатам их обследований, 85% бесплодия и невынашивания беременности были эндокринного происхождения обусловленного гипотиреозом различного генеза [20].

При гипотиреозе страдает качество жизни больных. Ярким примером этому служат результаты исследования, проведенного в Великобритании. Р. Saravanan и соавторами протестированы 961 пациент с гипотиреозом, получавшие препараты левотироксина, и такое же количество здоровых людей. В результате авторы выявили, что показатели качества жизни у пациентов с гипотиреозом, даже при полной компенсации его, хуже, чем у здоровых лиц [126].

В работе Т.Б. Моргуновой с соавторами проведено исследование качества жизни 88 человек, из которых у 30 компенсированный приемом левотироксина гипотиреоз, у 28 – узловой эутиреоидный зоб и у 30 – без патологии ЩЖ. У всех пациентов оценивались показатели качества жизни (опросник SF-36) и уровень депрессии (шкала депрессии Бека). Практически по всем шкалам опросника показатели КЖ пациентов с компенсированным гипотиреозом были статистически значимо хуже, чем в группе здоровых людей. По ряду показателей (жизнеспособность, ролевое физическое функционирование, социальное функционирование и психическое здоровье) группа пациентов с компенсированным гипотиреозом (несмотря на стойкий эутиреоз) была достоверно хуже, чем у больных с узловым эутиреоидным зобом. Оценка по шкале депрессии в первой группе пациентов также была значительно хуже. Авторами сделан вывод о том, что выраженность депрессии у пациентов с гипотиреозом может служить одной из причин ухудшения как общего самочувствия, так и КЖ этих больных [31].

Отрицательное влияние гипотиреоза на КЖ больных также показали В.Я. Хрыщанович и С.И. Третьяк. Они сообщают, что даже при адекватной заместительной терапии левотироксином (при нормальных значениях сывороточного ТТГ), показатели КЖ остаются низкими у пациентов с гипотиреозом [80].

1.3.2 Послеоперационный гипопаратиреоз

Послеоперационный гипопаратиреоз развивается в результате повреждения паращитовидных желез или при их непреднамеренном удалении, а также вследствие нарушения их кровоснабжения, развития рубцово-спаечных изменений в области операции. Проявляется данное осложнение снижением уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови.

Различают транзиторный гипопаратиреоз, который развивается сразу после операции, но с течением времени (до 6 месяцев) проходит, и стойкий гипопаратиреоз, проявляющийся также непосредственно после операции, но не проходящий со временем.

Ряд авторов считают, что транзиторный гипопаратиреоз чаще развивается при тиреоидэктомии по поводу ДТЗ. Другие же склонны к тому, что развитие гипопаратиреоза не зависит от нозологии, а связано с техникой операции (при лигировании большого количества сосудов). И транзиторный и стойкий гипопаратиреоз способствует развитию гипокальциемии и гиперфосфатемии.

Основной причиной стойкого гипопаратиреоза после тиреоидэктомии является повреждение или удаление паращитовидных желез. А в развитии транзиторного гипопаратиреоза (при сохраненных паращитовидных железах) важную роль играют такие факторы, как возраст пациента, тиреотоксикоз с повышенной скоростью ремоделирования кости – синдром «голодных костей», а также низкий предоперационный уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови [62, 98, 101, 104, 149]. Оценка этих показателей очень важна для предупреждения или ослабления гипокальциемии после операции по поводу ДТЗ.

В работе P. Miccoli, P. Vitti и соав. показано, что пожилой возраст коррелирует с высоким риском развития послеоперационной гипокальциемии [132], тогда как ряд других авторов выявили связь гипокальциемии с молодым возрастом [95]. А в исследованиях Y. Erbil и соавт. возраст существенно не влияет на развитие послеоперационного гипопаратиреоза.

Влияние предоперационного уровня витамина Д на развитие послеоперационной гипокальциемии также вызывает разногласия. James Kirkby-Bott и соавторы отметили, что предоперационный дефицит витамина Д способствует более высокой вероятности развития послеоперационной гипокальциемии [124].

Yesim Erbil и другие (2009) также подтвердили, что предоперационный низкий уровень 25-(ОН)D и тиреоидэктомия существенно влияют на развитие послеоперационной гипокальциемии. Пациенты с исходно низким уровнем 25-(ОН)D после тиреоидэктомии должны получать кальций или витамин D, чтобы избежать проявления послеоперационной гипокальциемии [136].

В других работах эти рекомендации оспариваются. Так, B.S. Yi-han Lin и соавторы (2010) в своей исследовании по изучению влияния дефицита витамина Д на развитие послеоперационной гипокальциемии не нашли корреляции между предоперационным уровнем витамина D и низким уровнем кальция после тиреоидэктомии.

Сэм и соавторы также описали эквивалентные показатели гипокальциемии после тиреоидэктомии у больных с и без дефицита витамина Д [103, 122].

Учитывая различное мнение ученых и отсутствие единых рекомендаций по профилактике послеоперационной гипокальциемии, остается актуальным проведение дополнительных исследований для изучения методов профилактики данного осложнения.

1.4 Изменение массы тела больных после оперативного лечения ДТЗ

Еще одной проблемой после оперативного лечения ДТЗ является изменение массы тела пациентов. В работе Jacqueline Jonklaas и Hala Nsouli-Maktabi показано, что у больных с гипотиреозом, развившемся в результате тиреоидэктомии, в течение года масса тела увеличивалась с большей скоростью,

особенно у женщин в менопаузе, чем у пациентов, страдающих гипотиреозом другого генеза, в частности при болезни Хашимото [112].

David F. Schneider и соавторы сравнили увеличение массы тела в двух группах пациентов: 1. перенесшие тиреоидэктомию по поводу ДТЗ как первый вариант лечения; 2. больные, которым тиреоидэктомия была выполнена как второй вариант лечения после безуспешной радиойодтерапии. В группе 2 масса тела продолжала увеличиваться после достижения эутиреоза, тогда как в группе 1 вес стабилизировался. Данные изменения массы тела авторы объясняют более длительным течением болезни во второй группе [143].

Rotondi в 2014 г. в своей работе сделал заключение о том, что тиреоидэктомия ассоциирована со значимым увеличением массы тела.

В исследованиях Jacqueline Jonklaas, Hala Nsouli-Maktabi (2011) отмечено, что у больных с гипотиреозом, развившемся в результате экстирпации ЩЖ по поводу ДТЗ, в течение года масса тела увеличивалась с большей скоростью, чем у пациентов, страдающих гипотиреозом другого генеза.

1.5 Уровень тревоги и депрессии у пациентов после оперативного лечения ДТЗ

Как качество жизни, так и психический статус (уровень депрессии и тревоги) имеют важное медико-социальное значение. В настоящее время важным аспектом в выборе метода лечения, в том числе и объема оперативного вмешательства, является оценка качества жизни больных после проведенного лечения, предложенная экспертами ВОЗ А.А. Новик, И.И. Ионовой (2004).

А в 1983 г. A.S. Zigmond и R.P. Snaith была создана шкала HADS для оценки уровня тревоги и депрессии у пациентов общего медицинского направления.

К.В. Bové и соавторы провели оценку уровня депрессии и тревоги у больных с ДТЗ и другими хроническими заболеваниями ЩЖ. Степень депрессии

и тревоги у пациентов с диффузным токсическим зобом оказались значимо выше, чем у больных узловым нетоксическим зобом: чем ярче были проявления тиреотоксикоза, длительнее была продолжительность болезни, тем выше оказались уровень тревоги и депрессии у больных с ДТЗ [91].

О том, меняется ли КЖ больных после хирургического лечения ДТЗ и зависит ли это от объема выполненной операции, у разных авторов – разное мнение. Одни ученые считают, что объем оперативного вмешательства не влияет на КЖ, другие же подчеркивают ухудшение показателей КЖ при радикальных методах хирургического лечения.

В работе С.И. Исмаилова и соавторов проведено наблюдение за больными в отдаленные сроки после выполнения тотальной тиреоидэктомии по поводу ДТЗ. При сравнении таких показателей как физическая активность, телесная боль, общее восприятие здоровья, жизнеспособность, социальная активность и многих других показателей, характеризующих КЖ, в группе пациентов после тиреоидэктомии оценка КЖ была значительно меньше, чем в группе здоровых лиц. Авторы сделали вывод о том, что снижение качества жизни является характерным для большинства больных перенесших тиреоидэктомию, что, возможно, обусловлено гипотиреозом [27].

А.В. Меньков (2012) провел сравнение качества жизни у больных ДТЗ, перенесших тотальную тиреоидэктомию или субтотальную резекцию ЩЖ. После назначения заместительной терапии по поводу развившегося в обеих группах гипотиреоза (в первой группе – 100%, во второй – 50%), проводилась оценка физического функционирования, ролевого физического функционирования, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья. Автор выявил, что средние значения вышеописанных показателей у больных с клинически значимым тиреоидным остатком (более 2 см³) достоверно превосходят аналогичные показатели у больных, перенёсших тиреоидэктомию или субтотальную резекцию с сохранением менее 2 см³ ткани ЩЖ. Объясняется это тиреоидэктомией или субтотальной резекции ЩЖ с оставлением клинически незначимого тиреоидного остатка и влиянием гипотиреоза, несмотря на проводимую заместительную терапию [45].

С.С. Харнас и С.К. Мамаева (2008) проанализировали результаты хирургического лечения ДТЗ у 125 пациентов. Они провели сравнительную оценку двух групп больных (больных, которым выполнялась субтотальная резекция ЩЖ и больных с тиреоидэктомией) до операции и после операции сроком до 11 лет. Результаты исследования показали, что КЖ пациентов после субтотальной резекции ЩЖ по поводу ДТЗ не отличается от КЖ больных, перенесших тиреоидэктомию. В связи с этим, авторы считают операцией выбора при ДТЗ тиреоидэктомию, как операцию наиболее патогенетически обоснованную и исключающую риск рецидива тиреотоксикоза, при этом не приводящую к увеличению частоты послеоперационных осложнений [77].

В.Э. Ванушко (2006) и соавторы также считают тиреоидэктомию (или предельно субтотальную резекцию ЩЖ) операцией выбора при лечении ДТЗ, а развивающийся послеоперационный гипотиреоз – единственным предсказуемым исходом операции, легко компенсируемым и не оказывающим отрицательного влияния на качество жизни пациента [18].

И.В. Макаров и М.М. Андреев (2012) изучали качество жизни больных после субтотальной резекции ЩЖ по поводу ДТЗ. По их результатам данный объем оперативного вмешательства является адекватным, так как 70,9% пациентов не нуждаются в медикаментозной терапии после операции, а 85,5% оперированных оценили КЖ как хорошее и удовлетворительное.

Следовательно, несмотря на огромное количество научных исследований, рекомендации о способах хирургического лечения ДТЗ весьма противоречивы и носят спорный характер. На сегодняшний день нет единых патогенетически обоснованных критериев определения объема операции при хирургическом лечении ДТЗ, не определены предикторы послеоперационных осложнений и нет единых рекомендаций о методах их профилактики.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Общая характеристика обследованных больных

Обследовано 196 больных, оперированных по поводу ДТЗ в клинике факультетской хирургии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в период с 1990 г. по 2015 г. Из них 166 женщин – 84,7% и 30 мужчин – 15,3%. Возраст пациентов в период оперативного вмешательства был от 18 до 77 лет, средний возраст $48 \pm 1,118$ лет.

Все больные на момент установления диагноза ДТЗ проживали в Санкт-Петербурге не менее 5 лет и оперированы в связи с наличием противопоказаний к консервативной терапии или ее неэффективностью.

Для оценки изменения частоты и характера течения ДТЗ, оценки влияния основных показателей (возраст пациента на момент постановки диагноза и операции, исходный объем ЩЖ и уровень тиреоидных гормонов, наличие офтальмопатии и кардиомиопатии, наследственный характер заболевания) на исход оперативного лечения, пациенты были разделены на группы в зависимости от периода произведенной операции с интервалом времени в 5 лет:

- 1 – пациенты, которые были оперированы в период с 1990 г. по 1995 г. (n=22);
- 2 – 1996-2000 гг. (n=36);
- 3 – 2001-2005 гг. (n=47);
- 4 – 2006-2010 гг. (n=34);
- 5 – 2011-2015 гг. (n=56).

101 больному выполнены органосохраняющие операции (субтотальную резекцию ЩЖ по методу Е.С. Драчинской перенесли 81 пациент (41,3%), субтотальную резекцию ЩЖ по Николаеву - 20 больных (10,2%)); остальным 95 пациентам произведена тиреоидэктомия (48,5%) (рисунок 1).

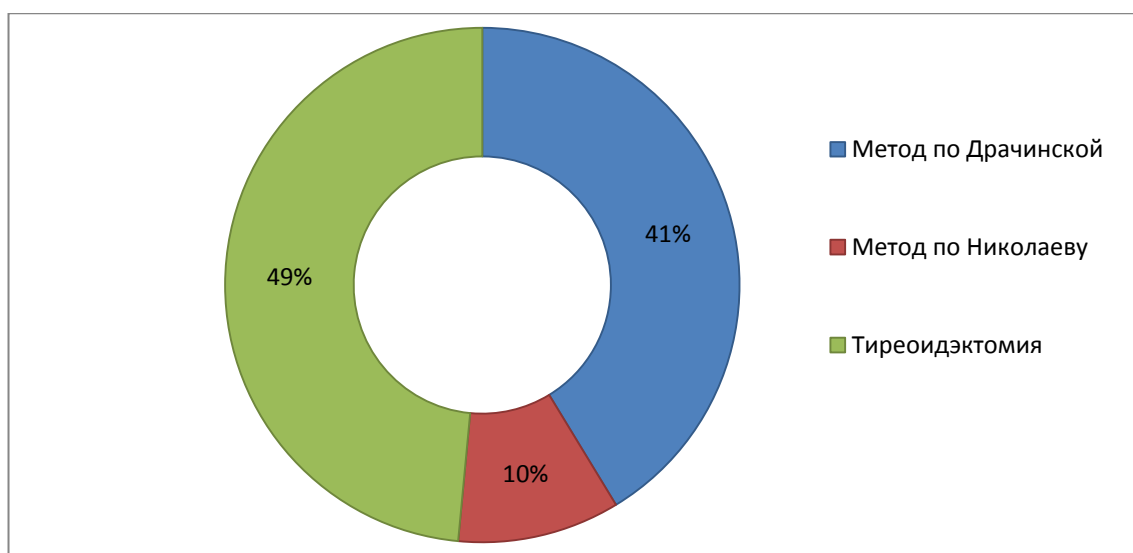


Рисунок 1 – Соотношение больных
в зависимости от метода перенесенной операции.

В зависимости от характера обследования пациенты делились на 2 группы:

I – 146 больных, у которых проводилось общеклиническое и лабораторное исследование до и после операции с целью выявления предикторов послеоперационного рецидива тиреотоксикоза, а также для проведения сравнительной оценки показателей между больными, перенесшими органосохраняющие операции (101 пациент) или тиреоидэктомию (45 больных). В группе 120 женщин (82,2%) и 26 мужчин (17,8%). Средний возраст пациентов составил $49,29 \pm 1,9$ лет.

II – пациенты, у которых проводилось исследование кальциевого обмена до и после тиреоидэктомии. В группе 50 пациентов: 46 женщин (92%) и 4 мужчин (8%). Средний возраст больных в данной группе $44,32 \pm 1,6$ лет.

У больных I группы (146 человек) был проведен тщательный анализ анамнестических данных (характер начала заболевания, наследственный фактор, курение, стрессовые ситуации, предшествующие дебюту заболевания). Оценивались исходные показатели лабораторных и инструментальных обследований, их динамика на фоне проводимой консервативной терапии через 12 и 18 месяцев. Ретроспективно оценивались следующие показатели: содержание в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ), свободного T_4 (св. T_4), свободного T_3 (св. T_3), антител к рецептору ТТГ (a/t_pТТГ) и ТПО.

Ультразвуковым методом исследования (УЗИ) рассчитывался объем щитовидной железы, оценивались особенности кровотока, выявлялись узловые образования ЩЖ.

Данные обследованных больных по периодам представлены в таблице 1:

Таблица 1 – Характеристика обследованных пациентов ДТЗ в зависимости от сроков наблюдения

Показатель	1990- 1995 гг. (n=22)	1996- 2000 гг. (n=36)	2001- 2005 гг. (n=47)	2006- 2010 гг. (n=35)	2011- 2015 гг. (n=56)
Средний возраст начала заболевания (лет)	35,41±1,76	37,03±2,36	45,62±2,10	46,46±1,9	47,33±6,75
Средний возраст на момент операции (лет)	51,08±3,09	43,67±2,29	49,6±2,09	50,03±2,06	48,00±6,77
Исходный объем щитовидной железы у женщин (см ³)	37,5±5,6	60,54±6,85	61,35±7,9	45,34±5,8	29,78±5,57
Исходный объем щитовидной железы у мужчин (см ³)	33,0	34,6±5,2	78,33±14,2	56,06±6,4	39,11±5,1
Длительность заболевания, мес.	177±38,4	71,16±7,2	58±7,0	42±8,6	17±6,0
Наличие офтальмопатии (%)	11,1	36,7	25,0	50	33,3
Наличие кардиомиопатии, %	27,3	20,0	29,2	15,2	25,9
Наследственный характер ДТЗ, %	12,5	51,6	25,0	37,0	6,2
Наличие узлов, %	10,5	8,8	31,6	26,3	8,8

Вторую группу составили больные, которым в период с 2014 г. по 2015 г., выполнена тиреоидэктомия по поводу ДТЗ и проводилось исследование кальциевого обмена с целью выявления послеоперационной гипокальциемии. У пациентов данной группы проведен анализ анамнестических данных, оценка уровня тиреоидных гормонов и объема ЩЖ, исследование уровня общего и ионизированного кальция, ПТГ до и после оперативного вмешательства, а также

выполнено определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови до операции. В наше исследование не включались пациенты, перенесшие ранее операцию на ЩЖ, с сопутствующими заболеваниями паращитовидных желез, а также больные, принимавшие препараты, влияющие на обмен кальция (препараты кальция и витамина Д), антирезорбтивные лекарства и женщины, получавшие гормональную заместительную терапию в менопаузе.

2.2 Биохимические и гормональные исследования

В группе больных из 146 человек (I группа) результаты анализов (уровень ТТГ, св. Т₃ и Т₄, антител к рецептору ТТГ) до оперативного лечения оценивались ретроспективно на основании изучения историй болезни. Анализы выполнялись в амбулаторных условиях в различных медицинских учреждениях Санкт-Петербурга.

В послеоперационном периоде определение уровня гормонов ЩЖ (ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄), антител к ТТГ и ТПО проводилось в центральной клинической лаборатории ПСПбГМУ им. акад.И.П.Павлова на электрохемолуминисцентном автоматическом анализаторе «ELECSYS 2010» с помощью немецких реактивов TSH, FT₃, FT₄, Anti-Tg и Anti-TPO, соответственно. В анализатор загружали реактивы, калибраторы и контрольные образцы, после чего происходило автоматическое программирование прибора.

За референсные значения были приняты следующие показатели:

ТТГ – 0,4-4,0 мМЕ/мл;

Св.Т₄ – 9-19,1 пмоль/л;

Св.Т₃ – 2,63-5,7 пмоль/л;

Антитела к рТТГ – 0-1,75 Ме/л;

Антитела к ТПО – 0-35 Ед/мл.

Во II группе (50 пациентов) больных для оценки кальциевого обмена все биохимические и гормональные анализы как до операции, так и после нее проводились в центральной клинической лаборатории ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

За 1 месяц до операции и через 24 часа после нее пациентам выполнялся забор крови для определения уровня следующих показателей: общий и ионизированный кальций, паратиреоидный гормон, 25 (ОН)D, общий белок в сыворотке крови. Концентрация кальция была скорректирована по уровню сывороточного альбумина. За нормальные значения принимали:

- общий кальций – 2,15-2,55 ммоль/л;
- ионизированный кальций – 1,05-1,25 ммоль/л;
- общий белок – 60-80 г/л;

Концентрация 25(ОН)D оценивалась, согласно рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов 2014 г.:

- величины менее 20 нг/мл расценивались как дефицит витамина Д,
- 20-30 нг/мл – недостаточность витамина Д,
- более 30 нг/мл – нормальный уровень витамина Д [10].

Для оценки функции паращитовидных желез исследовался паратиреоидный гормон: перед операцией исключался первичный гипо- или гиперпаратиреоз (пациенты с результатами ПТГ больше или меньше нормы в исследование не включались), а в послеоперационном периоде референсные значения ПТГ свидетельствовали об отсутствии тяжелой травмы или удаления паращитовидных желез во время операции. За нормальные значения были приняты:

- ПТГ – 12-88 пг/мл.

2.3 Инструментальные методы исследование

Оценка размеров и эхографических характеристик ЩЖ у больных, оперированных в период с 2008 г. по 2015г, до операции и в послеоперационном периоде проводилась на отделении факультетской хирургии ПСПбГМУ им. И.П.

Павлова на аппарате «LOGIQ 3 expert» линейным датчиком с частотой 8-10 мГц. У больных, оперированных ранее (до 2008 г.) данные УЗИ ЩЖ были взяты из историй болезни. На основании данных УЗИ рассчитывали объём щитовидной железы, оценивали кровоток и наличие узловых образований. Общий объём ЩЖ рассчитывали путём перемножения длины, толщины, ширины каждой доли полученный результат умножался на коэффициент 0,479 (Рекомендации ВОЗ 1994 г.). За нормальные значения принимали объём ЩЖ у женщин до 18см³, а у мужчин – до 25см³.

При выявлении узловых образований ЩЖ всем пациентам выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с дальнейшим цитологическим исследованием материала. Биоптат наносили на обезжиренное стекло, полученные мазки окрашивали по Паппенгейму с использованием красителя Романовского-Гимза. Препараты исследовали на микроскопе «Микмед-2» с использованием окуляра 10 мк и объектива 50 мк и иммерсии (ИМ-90). После операции проводилось плановое гистологическое исследование операционного материала в лаборатории патологоанатомического отделения ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Сцинтиграфия ЩЖ проводилась на кафедре рентгенологии СПбГМУ. Пациенты получали per os радиофармпрепарат (Пертехнетат (^{99m}Tc) – раствор чистого технеция) и далее их помещали в гамма-камеру, где проводили регистрацию гамма-фотонов для дифференцировки «горячих» и «холодных» узлов, а также определения функции ЩЖ.

2.4 Оценка массы тела больных

Оценка динамики массы тела проведено у 95 больных ДТЗ, 40 человек (42,1%) из которых перенесли субтотальную резекцию ЩЖ, а 55 больным (57,9%) была выполнена тиреоидэктомия. Рост и вес измерялись за сутки до операции

и через 1 год после нее. Средняя масса тела определялась отдельно у группы больных, перенесших субтотальную резекцию ЩЖ и тиреоидэктомию. Вычислялся также индекс массы тела по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{m}{h^2},$$

где m – масса тела человека (в килограммах), h – рост человека (в метрах).

$\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ оценивался как нормальное значение массы тела;

$25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$ – избыточная масса тела;

$> 30 \text{ кг/м}^2$ – ожирение.

Для оценки динамики массы тела больных через год после оперативного лечения пациентов группировали в зависимости от изменения веса:

- масса тела уменьшилась;
- масса тела не изменилась;
- масса тела увеличилась.

2.5 Оценка уровня тревоги и депрессии по госпитальной шкалы HADS

Оценка уровня тревоги и депрессии у 53 оперированных больных по поводу ДТЗ проводилась с помощью госпитальной шкалы HADS (the hospital Anxiety and Depression Scale), разработанной в 1983 г. A.S. Zigmond и R.P. Snaith для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги у больных в общесоматической практике (скрининг). Опросник обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств: тревоги и депрессии. При формировании шкалы авторы исключали симптомы тревоги и депрессии, которые могли быть интерпретированы как проявление соматического заболевания (например, головокружения, головные боли и прочие). Пункты субшкалы депрессии отобраны из списка наиболее часто встречающихся жалоб и симптомов

и отражают преимущественно ангедонический компонент депрессивного расстройства. Пункты субшкалы тревоги отражают преимущественно психологические проявления тревоги.

Опросник содержит 14 пунктов, каждому из которых соответствуют 4 варианта ответов, отражающих степень нарастания симптоматики (от 0 до 3 по нарастающей). По всем пунктам больной выбирает ответы. Шкала заполняется пациентами самостоятельно за 10-15 минут, без обсуждения с кем либо.

Опросник

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе

- 3 – все время
- 2 – часто
- 1 – время от времени, иногда
- 0 – совсем не испытываю

2. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться

- 3 – определенно это так, и страх очень велик
- 2 – да, это так, но страх не очень велик
- 1 – иногда, но это меня не беспокоит
- 0 – совсем не испытываю

3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове

- 3 – постоянно
- 2 – большую часть времени
- 1 – время от времени и не так часто
- 0 – только иногда

4. Я легко могу сесть и расслабиться

- 0 – определенно это так
- 1 – наверное, это так

2 – лишь изредка это так

3 – совсем не могу

5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь

0 – совсем не испытываю

1 – иногда

2 – часто

3 – очень часто

6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться

3 – определенно это так

2 – наверное, это так

1 – лишь в некоторой степени это так

0 – совсем не испытываю

7. У меня бывает внезапное чувство паники

3 – очень часто

2 – довольно часто

1 – не так уж часто

0 – совсем не бывает

8. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство

0 – определенно, это так

1 – наверное, это так

2 – лишь в очень малой степени это так

3 – это совсем не так

9. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное

0 – определенно это так

1 – наверное, это так

2 – лишь в очень малой степени это так

3 – совсем не способен

10. Я испытываю бодрость

- 3 – совсем не испытываю
- 2 – очень редко
- 1 – иногда
- 0 – практически все время

11. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно

- 3 – практически все время
- 2 – часто
- 1 – иногда
- 0 – совсем нет

12. Я не слежу за своей внешностью

- 3 – определенно это так
- 2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
- 1 – может быть, я стала меньше уделять этому времени
- 0 – я слежу за собой так же, как и раньше

13. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения

- 0 – точно так же, как и обычно
- 1 – да, но не в той степени, как раньше
- 2 – значительно меньше, чем обычно
- 3 – совсем так не считаю

14. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы

- 0 – часто
- 1 – иногда
- 2 – редко
- 3 – очень редко

При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель и выделяют 3 области его значений:

0-7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);

8-10 баллов – субклинически выраженная депрессия или тревога;

11 и более баллов – клинически выраженная депрессия или тревога.

2.6 Статистический анализ

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы Statistica v10.

Сравнение частотных показателей в независимых выборках проведено с помощью точного критерия Фишера (так как число наблюдений в некоторых из ячеек таблиц сопряженности меньше 10).

Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение (при нормальном распределении значений признака) или в виде медианы – при распределении, отличающемся от нормального. Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводилось с применением U-теста Манна–Уитни. Для оценки зависимостей между количественными признаками проводился корреляционный анализ и вычислялся коэффициент корреляции Спирмена. Для исследования динамики параметров до и после операции применялся критерий Вилкоксона и дисперсионный анализ для зависимых выборок.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для оценки прогноза послеоперационного исхода при субтотальных резекциях щитовидной железы в зависимости от анамнестических и предоперационных данных использовался дискриминантный анализ. На основе этой предварительной информации были выявлены параметры и их

коэффициенты значимости, которые затем были сгруппированы и выведена прогностическая формула. Результаты данной формулы позволяют предварительно прогнозировать исход субтотальной резекции ЩЖ.

В дискриминантном анализе использовались данные только тех пациентов, которым была выполнена субтотальная резекция ЩЖ по поводу ДТЗ (66 больных). У всех из них отмечены следующие важные параметры: возраст на момент установления диагноза диффузного токсического зоба и на момент операции, наследственность и курение, наличие офтальмопатии и кардиомиопатии, исходный объем ЩЖ и уровня ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄, антител ТПО. Из этих 66 больных у 23 пациентов (34,9%) после операции зарегистрирован эутиреоз, 27 пациентов (40,9%) имели исход в послеоперационный гипотиреоз, а у 16 (24,2%) – развился рецидив тиреотоксикоза. Для построения прогноза пациенты с эутиреозом и гипотиреозом были объединены в одну группу, так как наибольший интерес вызывали больные с рецидивом заболевания.

Таким образом, рассматривались 50 пациентов (75,8%) без послеоперационного рецидива заболевания и 16 пациентов (24,2%) с рецидивом тиреотоксикоза после субтотальной резекции ЩЖ.

Критерий проверки гипотезы – точный двухсторонний критерий Фишера.

Для выявления данных (переменных), максимально влияющих на результат лечения, и построения прогностической формулы проводился пошаговый дискриминантный анализ.

Для оценки качества полученного прогноза был проведен ROC-анализ. Основой данного анализа является построение так называемой ROC-кривой, которая используется для представления результатов бинарной классификации. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. У «идеального» теста кривая проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100%, соответственно, чем ниже изгиб кривой, тем меньше качество теста. График дополняют прямой $y=x$, так как нецелесообразно рассмотрение ROC-кривой,

находящейся ниже вогнутой $y=x$. Для получения численного значения клинической значимости теста, а также для сравнения двух тестов, использовался показатель AUC (Area Under Curve), который может быть рассчитан при помощи численных методов, например, метода трапеций.

Судить о качестве теста можно по экспертной шкале для значений AUC:

Интервал AUC	Качество модели
0,9 – 1,0	Отличное
0,8 – 0,9	Очень хорошее
0,7 – 0,8	Хорошее
0,6 – 0,7	Среднее
0,5 – 0,6	Неудовлетворительное

Также в исследовании применен факторный анализ, при котором совокупность переменных, взаимовлияющих друг на друга, не выбирается произвольно. Метод позволяет выявить основные факторы, оказывающие существенное влияние на проблему в целом. Факторный анализ, в противоположность контролируемому эксперименту, опирается на наблюдения над естественным варьированием переменных. Данный вид анализа не требует предварительных гипотез, наоборот, он сам может служить методом выдвижения гипотез.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ клинических данных обследованных больных

У 146 пациентов производился анализ среднего возраста на момент постановки диагноза диффузного токсического зоба и оперативного лечения, исходный объем щитовидной железы, распространенность наследственного характера болезни, а также наличие: офтальмопатии и кардиомиопатии, узловых образований и их характер.

Анализ этих данных показал, что достоверной разницы в период времени от 1990 г. до 2015 г. в таких показателях как объем ЩЖ, наличие офтальмопатии и кардиомиопатии, наличие узловых образований и наследственного характера болезни зарегистрировано не было. Узловые образования ЩЖ были выявлены у 57 пациентов (44,2%). Из них у 9 больных узлы были злокачественными: у 6 – фолликулярный рак, у 1 – папиллярный, в одном случае медуллярный рак и у одного больного – недифференцированный рак.

Наиболее значимыми критериями для исследования оказались: средний возраст больных на начало заболевания и длительность периода между постановкой диагноза и проведением оперативного вмешательства. Так, начиная с 1990 г. по 2015 г., средний возраст больных на начало заболевания постепенно повышался от $35,41 \pm 1,76$ лет до $47,33 \pm 6,75$ лет с высокой степенью достоверности ($p=0,002$). Это указывает на то, что в начале нашего исследования оперативному вмешательству подвергались пациенты более молодого возраста. Данная закономерность была выявлена как у мужчин, так и у женщин.

Анализ показал, что продолжительность времени между постановкой диагноза ДТЗ и выполнением оперативного лечения постепенно изменялась: так в период 1990-1995 гг. оперативное лечение выполнялось в среднем через $177 \pm 38,4$ месяцев от момента постановки диагноза, а далее этот временной показатель

постепенно снижается до $17 \pm 6,0$ месяцев (группа 2011-2015 гг.). Статистическая достоверность оказалась высокой – $p=0,001$. Это различие объясняется повышением хирургической активности в лечении данного заболевания и соответствует современным подходам. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели среднего возраста и длительности заболевания в зависимости от периода времени

Показатель	1990- 1995 гг. (n=22)	1996- 2000 гг. (n=36)	2001- 2005 гг. (n=47)	2006- 2010 гг. (n=35)	2011- 2015 гг. (n=56)
Средний возраст начала заболевания (лет)	$35,41 \pm 1,76$	$37,03 \pm 2,36$	$45,62 \pm 2,10$	$46,46 \pm 1,9$	$47,33 \pm 6,75$
Длительность заболевания, мес.	$177 \pm 38,4$	$71,16 \pm 7,2$	$58 \pm 7,0$	$42 \pm 8,6$	$17 \pm 6,0$

Чтобы оценить характерные предоперационные различия у больных, перенесших субтотальную резекцию ЩЖ и тиреоидэктомию, провели сравнительный анализ основных клинических и лабораторных данных в обеих группах больных. Первую группу составили больные, которым выполнялись органосохраняющие операции – 101 больной. Во вторую группу вошли пациенты, перенесшие тиреоидэктомию – 45 больных. Для анализа использовали стандартные клинические и лабораторные показатели, характеризующие исходный клинический статус пациентов и функциональную активность щитовидной железы (таблица 3).

Из представленной таблицы 3 видно, что статистически достоверное различие было выявлено лишь по трем показателям. Офтальмопатия в процентном исчислении и уровень св. T_3 до операции достоверно выше встречалась у больных, которым была выполнена тиреоидэктомия. А у больных, перенесших субтотальную резекцию ЩЖ, достоверно выше в предоперационном периоде был уровень антител к рТТГ.

Таблица 3 – Исходные клинические, инструментальные и биохимические показатели в зависимости от объема оперативного вмешательства

Показатель до операции	Субтотальная резекция щитовидной железы (n=101)	Тиреоидэктомия (n=45)	p
Средний возраст на момент операции, лет	46,89±1,33	50,22±1,9	0,152
Длительность заболевания, мес.	69,72±7,2	66,12±10,0	0,687
Исходный средний объем щитовидной железы, мл ³	55,41±3,2	58,65±7,1	0,479
ТТГ, мЕд	1,99±0,63	1,183±0,27	0,836
Св.Т ₄ , пмоль/л	34,46±1,63	40,18±3,50	0,224
Св.Т ₃ , пмоль/л	5,315±0,51	8,167±1,94	0,011
Антитела к ТПО	468,2	207,3	0,107
Антитела к рТТГ	38,18	16,79	0,037
Офтальмопатия, %	29,7	48,6	0,042
Кардиомиопатия, %	9,6	6,8	0,258

Сравнительный анализ других клинических и лабораторных данных статистически значимого различия в изучаемых группах не выявил. Установленные закономерности показывают, что при определении показаний к тому или иному хирургическому методу лечения, хирурги первостепенное значение, возможно, уделяли известным агрессивным факторам течения патологического процесса (наличию офтальмопатии и уровню тиреоидных гормонов, а именно св. Т₃). С целью исключения рецидива заболевания, хирурги отдавали предпочтение радикальному подходу к лечению ДТЗ и в таких случаях выбирали тиреоидэктомию осознанно, обрекая больных на гипотиреоз и связанные с ним последствия. Возможность восстановления эутиреоидного состояния после операции при этом во внимание не принималась. Отсутствие системы прогнозирования риска развития рецидивов тиреотоксикоза при органосохраняющих операциях оправдывали такой подход к выбору метода лечения.

Наша задача состояла в том, чтобы разработать программу для оценки риска развития рецидива тиреотоксикоза после субтотальных резекций ЩЖ у больных с ДТЗ. Такая программа позволила бы определять показания к выполнению как тиреоидэктомии, так и для субтотальной резекции ЩЖ.

Оценивая тиреоидный статус в зависимости от произведенной операции, установили, что после субтотальной резекции ЩЖ, выполненной по методу Драчинской (81 больных, тиреоидный остаток 4-8 г), эутиреоидное состояние отмечено у 24 больных (29,6%), гипотиреоз – у 35 пациентов (43,2%), а у 22 больных (27,2%) выявлен рецидив заболевания.

При выполнении субтотальной резекции ЩЖ по Николаеву (20 пациентов с объемом тиреоидного остатка 4-6 г) состояние эутиреоза после операции отмечено у 8 больных (40%), гипотиреоз развился у 9 пациентов (45,0%), рецидив тиреотоксикоза – у 3 больных (15%). Возможно, уменьшение объема тиреоидного остатка при субтотальной резекции ЩЖ по Николаеву и способствовало снижению рецидива тиреотоксикоза.

У всех больных после тиреоидэктомии развился ожидаемый послеоперационный гипотиреоз. Данные наглядно представлены на рисунке 2.

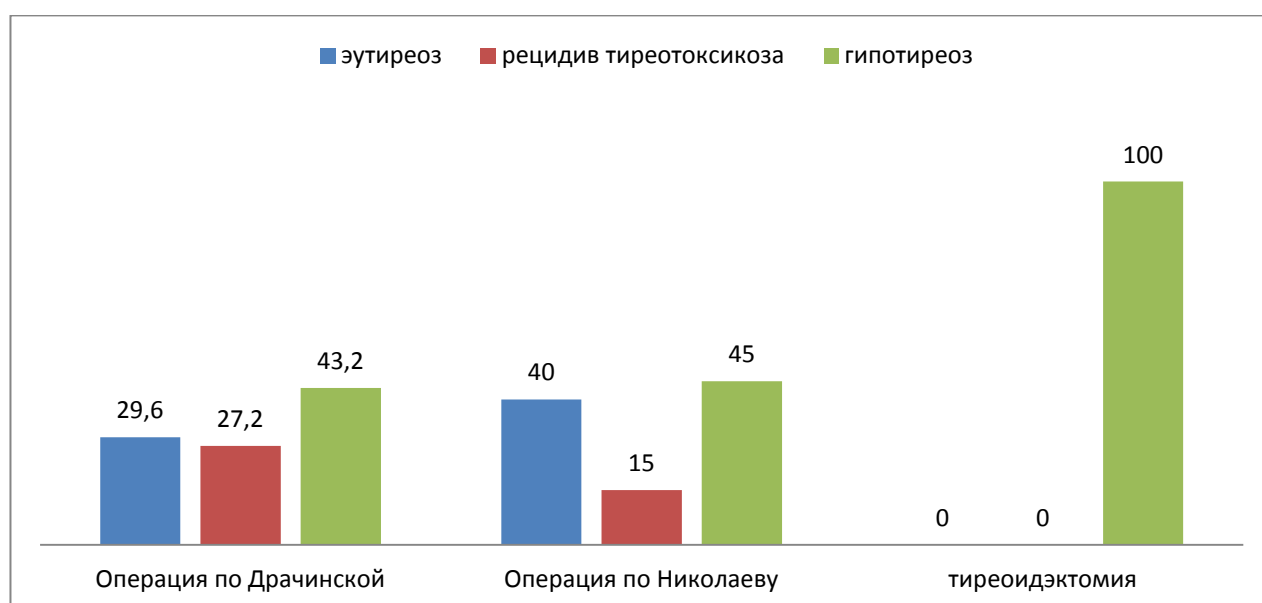


Рисунок 2 – Послеоперационный исход в зависимости от метода операции.

Как видно из представленных диаграмм, рецидивы тиреотоксикоза несколько чаще встречались у пациентов после субтотальной резекции ЩЖ, выполненной по методу Драчинской, по сравнению с операциями, выполненными по Николаеву. Однако различие величин статистически незначимо.

3.2 Оценка уровня ТТГ через год после оперативного лечения больных диффузным токсическим зобом

Всем больным с послеоперационным гипотиреозом, зарегистрированным через 3-4 недели после операции, независимо от перенесенного объема оперативного вмешательства (субтотальная резекция ЩЖ или тиреоидэктомия) была назначена заместительная гормонотерапия согласно клиническим рекомендациям: на 1 кг массы тела больного – 0,9-1,8 мкг Тироксина в сутки в зависимости от возраста и сопутствующей патологии. Далее дозы Тироксина корректировались соответственно уровню ТТГ, который контролировался раз в 3 недели.

Через год после операций при оценки уровня ТТГ выявлено, что у больных, перенесших субтотальную резекцию ЩЖ с развитием послеоперационного гипотиреоза, уровень ТТГ был в пределах нормальных величин – от 1,1 до 4,1 мМЕ/л и составил в среднем в группе $3,39 \pm 1,13$ мМЕ/л, что говорит о полностью компенсированном гипотиреозе с помощью проводимой гормонотерапии.

Среди больных, которым выполнялась тиреоидэктомия, уровень ТТГ был от 0,6 до 61 мМЕ/л на фоне проводимой терапии. ТТГ выше нормы через год после операции в данной группе был зарегистрирован у 14 больных из 39 (35,9%). Среднее значение уровня ТТГ в группе составило $6,36 \pm 1,43$ мМЕ/л. Данный факт свидетельствует о некомпенсированном гипотиреозе у 35,9% больных.

Разница среднего значения ТТГ среди больных, перенесших субтотальную резекцию ЩЖ или тиреоидэктомию, статистически достоверна (рисунок 3).

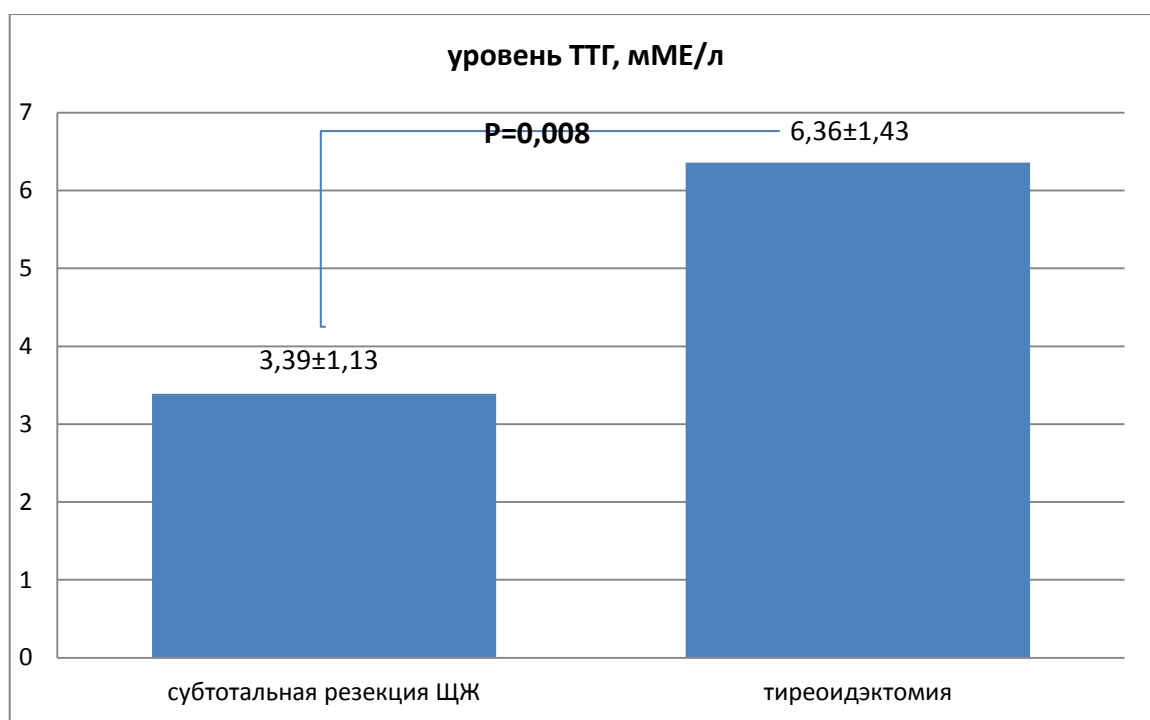


Рисунок 3 – Уровень ТТГ крови через 1 год после выполнения оперативного лечения у больных диффузным токсическим зобом.

Результаты исследования подтверждают данные литературы о том, что у пациентов после тиреоидэктомии зачастую не удается достичь целевых значений ТТГ, несмотря на постоянную коррекцию заместительной гормонотерапии, в результате чего больные находятся в состоянии некомпенсированного гипотиреоза. После органосохраняющих операций по поводу ДТЗ случаев некомпенсируемого гипотиреоза не зарегистрировано.

3.3 Динамика массы тела у больных после оперативного лечения ДТЗ

Для оценки динамики массы тела больных после хирургического лечения ДТЗ, за сутки до операции и через год после нее у пациентов измеряли рост и вес. В данное исследование включено было 95 пациента, 40 из которых перенесли

субтотальную резекцию ЩЖ, а 55 больным была произведена тиреоидэктомия. В группе 18 мужчин (18,9%) и 77 женщин (81,1%).

До оперативного лечения средняя масса тела среди мужчин – $72,87 \pm 2,024$ кг, а у женщин – $70,02 \pm 1,126$ кг. В послеоперационном периоде (через 1 год) масса тела у мужчин достигла $75,14 \pm 2,381$ кг, а у женщин – $71,07 \pm 1,232$ кг. Однако, динамика статистически незначима. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Масса тела (среднее значение) до и после операции у больных, оперированных по поводу диффузного токсического зоба

Показатель	До операции	После операции
Масса тела у женщин, кг (n=77)	$70,02 \pm 1,126$	$71,07 \pm 1,232$
Масса тела у мужчин, кг (n=18)	$72,87 \pm 2,024$	$75,14 \pm 2,381$
Примечания		
1 $p=0,062$ (между женщинами и мужчинами до операции).		
2 $p=0,059$ (между женщинами и мужчинами после операции).		

Сравнивая массу тела больных до операции выявлено, что среди больных, которым выполнялась субтотальная резекция ЩЖ, средняя масса тела до операции составляла $70,4 \pm 1,56$ кг, а у больных, которым выполнена тиреоидэктомия – $70,0 \pm 1,27$ кг. Через год после операции средняя масса тела изменилась следующим образом: в группе больных после субтотальной резекции ЩЖ показатель стал $71,0 \pm 1,23$ кг, а среди пациентов после тиреоидэктомии – $74,5 \pm 2,27$ кг, что статистически достоверно – $p=0,035$ (рисунок 4).

После тиреоидэктомии у 85,5% больных в послеоперационном периоде отмечено увеличение массы тела, у 5,5% – масса тела уменьшилась и у 9% больных изменений массы тела не произошло. После субтотальной резекции ЩЖ масса тела увеличилась у 42% больных, у 21% – уменьшилась, у 37% – не изменилась (рисунок 5).

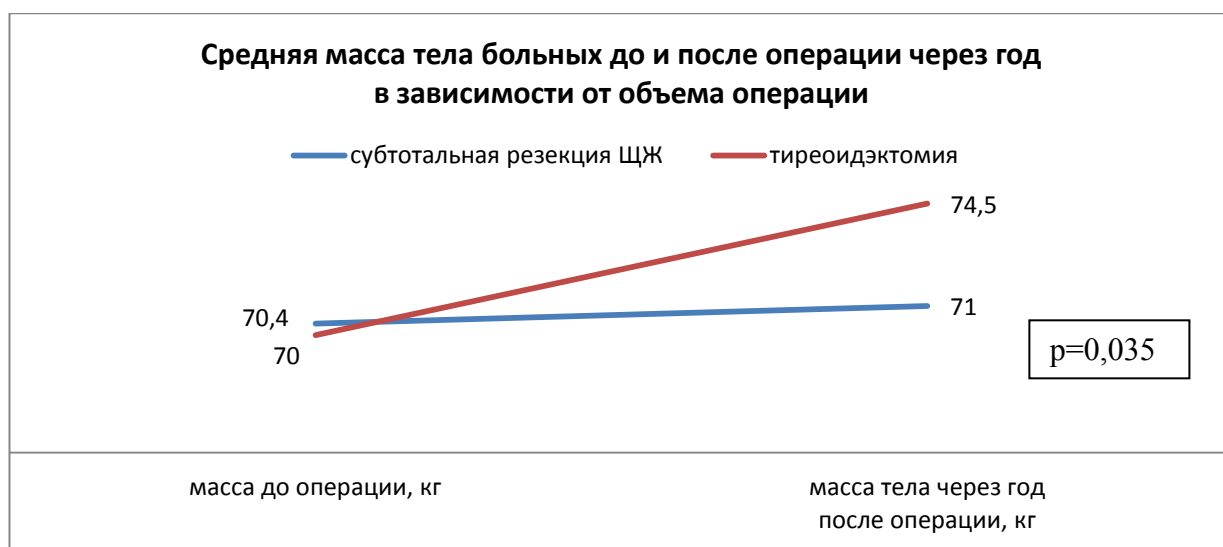
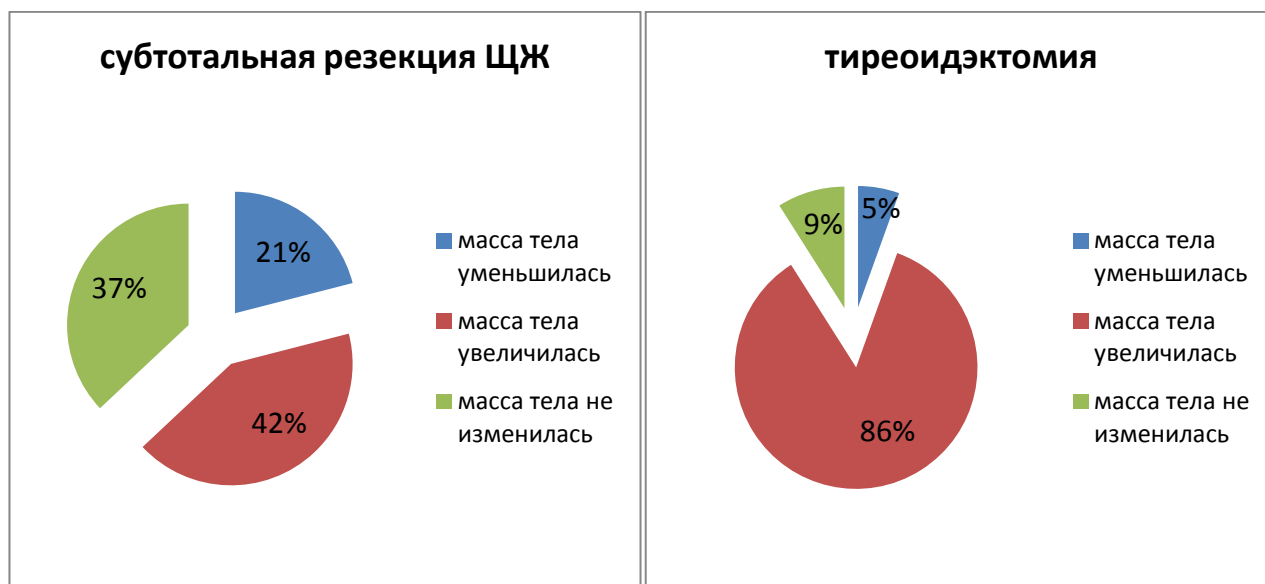


Рисунок 4 – Динамика средней массы тела больных до и после операции.



$p<0,05$ между больными, у которых отмечено увеличение массы тела после субтотальной резекции ЩЖ и тиреоидэктомии.

Рисунок 5 – % больных, имеющих изменения массы тела после операций.

В ходе исследования было также определено, что после субтотальных резекций ЩЖ по поводу ДТЗ, процент больных с лишней массой тела до операции несколько снизился в послеоперационном периоде (с 57% до 52%), тогда как после тиреоидэктомии наоборот – больных с лишней массой тела стало достоверно больше – с 45% до 53% (рисунок 6).

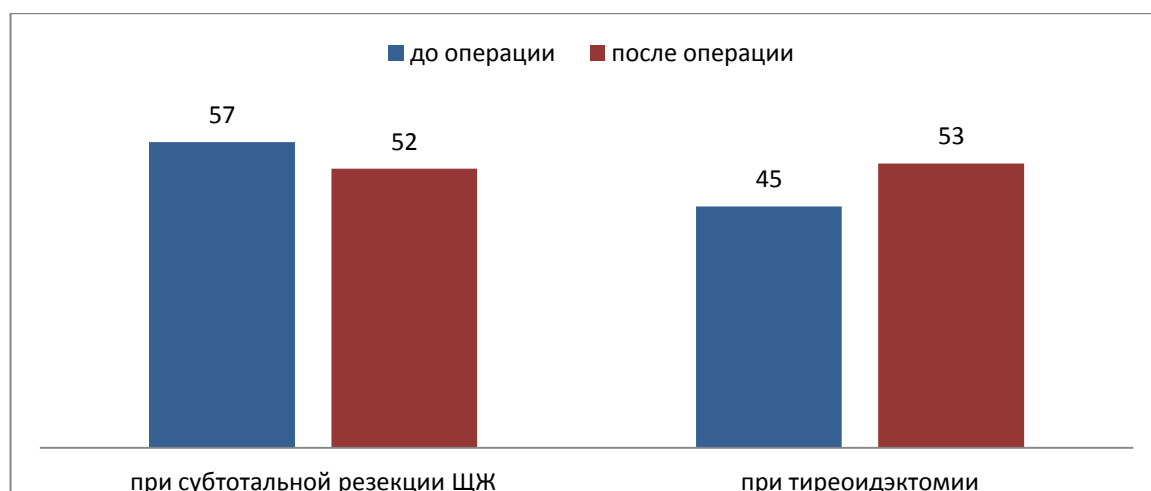


Рисунок 6 – Количество больных, имеющих лишнюю массу тела до операции и через 1 год после нее, %.

Данное повышение массы тела корригировало с уровнем ТТГ крови: чем выше уровень ТТГ, тем больше масса тела (положительная значимая корреляция) (рисунок 7).

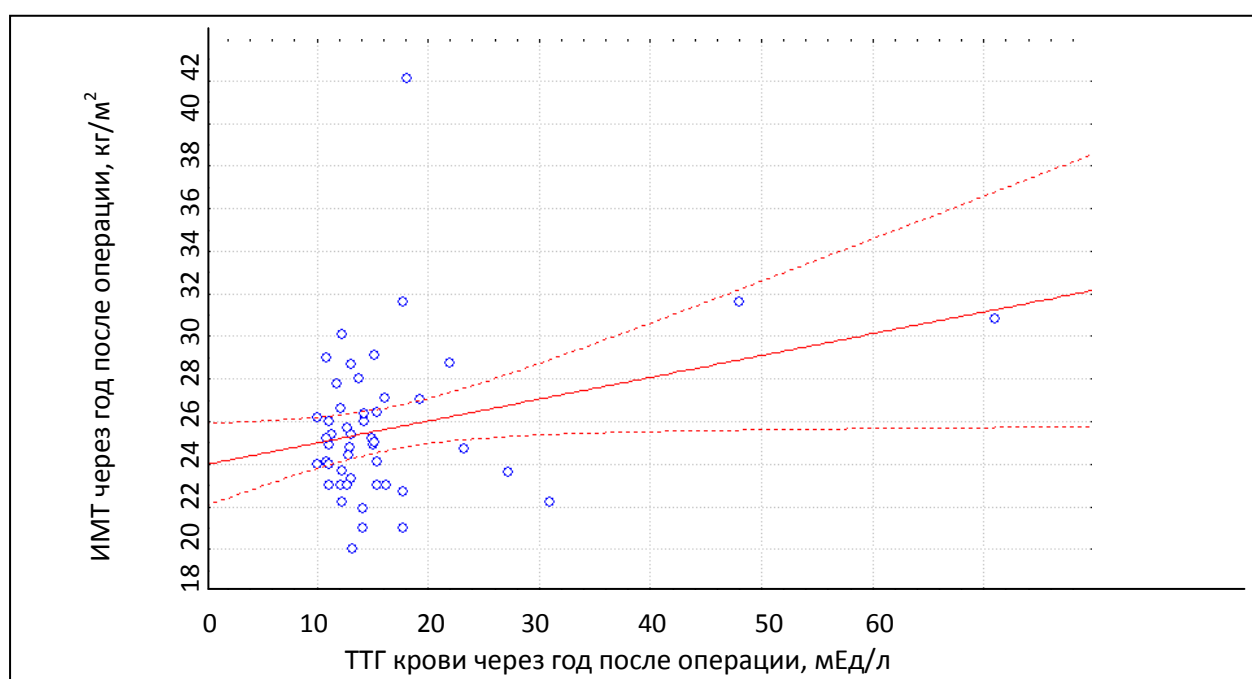


Рисунок 7 – Корреляция динамики нарастания массы тела с уровнем ТТГ крови ($p=0,02$; $R=0,30$).

Полученные результаты говорят о том, что после тиреоидэктомии, выполненной по поводу ДТЗ, у больных отмечается патологическое увеличение

Послеоперационное процентное соотношение больных с разным уровнем тревоги и депрессии показано на рисунке 8.

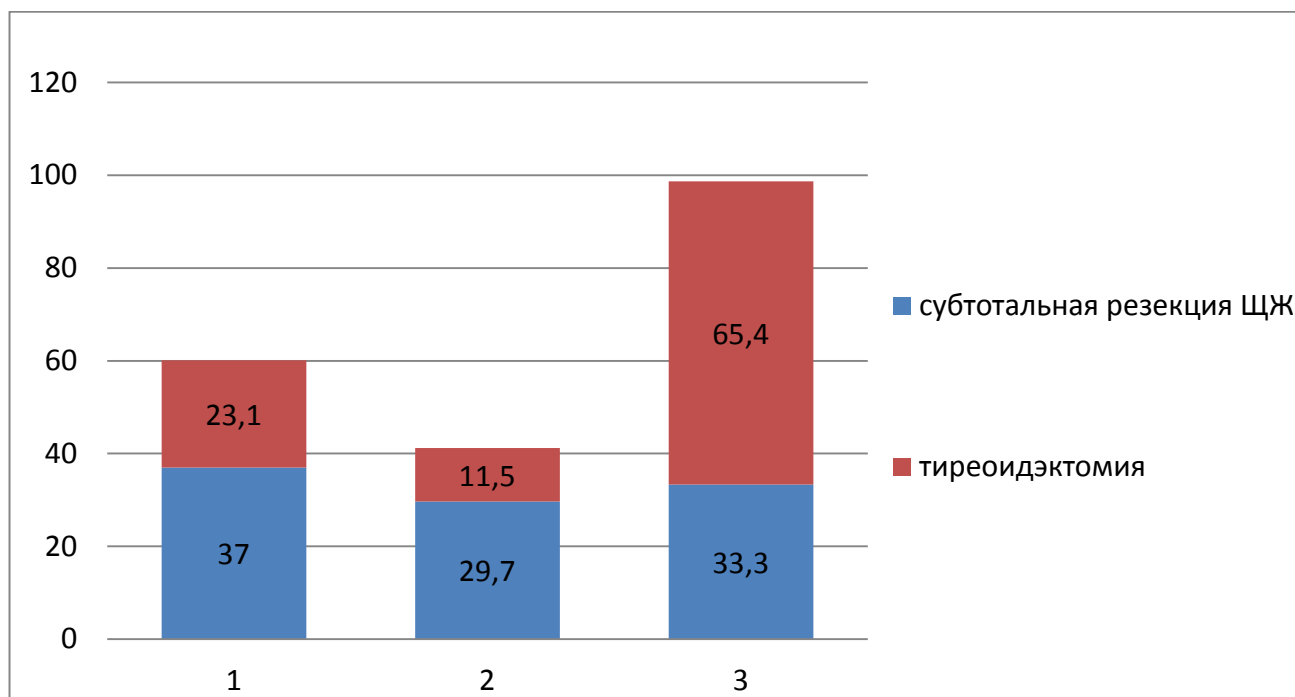


Рисунок 8 – Соотношение больных с разным уровнем тревоги и депрессии после операции.

Полученные результаты выявили, что уровень тревоги и депрессии после тиреоидэктомии коррелировали с уровнем ТТГ ($p = 0,012$; $R = 0,30$).

3.5 Оценка предикторов послеоперационного тиреоидного статуса у больных после субтотальной резекции щитовидной железы

После тиреоидэктомии у всех больных развивается ожидаемый гипотиреоз.

После органосохраняющих операций при ДТЗ восстанавливается эутиреоидное состояние или развивается легко компенсируемый гипотиреоз. А в 24,6% случаев, по нашим данным, возникает рецидив заболевания с проявлениями

тиреотоксикоза (рисунок 9). Это является главной проблемой субтотальной резекции ЩЖ, выполняемой по поводу ДТЗ. Поэтому разработка программы, позволяющей в предоперационном периоде оценить риск развития гипертиреоза после планируемой органосохраняющей операции, представляется важной задачей. Основным разделом этой программы может стать изучение и определение на основе клинических и лабораторных данных предикторов этого осложнения.

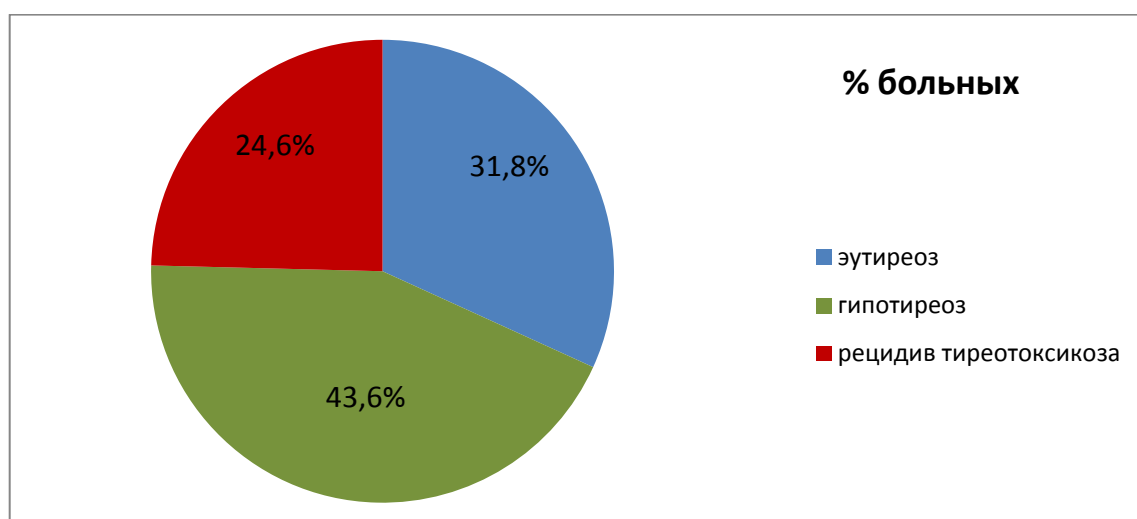


Рисунок 9 – Тиреоидный статус после субтотальной резекции щитовидной железы.

Для решения поставленных задач провели оценку основных клинических и функциональных показателей у больных, которым была выполнена субтотальная резекция ЩЖ. Изученные дооперационные показатели представлены в таблице 6.

Из представленных данных видно, что достоверной разницы в возрасте пациентов на момент начала заболевания, длительности заболевания, по предоперационному уровню св. T_3 , св. T_4 , антител к рТТГ в анализируемых группах выявлено не было.

Таблица 6 – Предоперационные данные больных диффузным токсическим зобом, перенесенных субтотальную резекцию щитовидной железы, с разным послеоперационным исходом

Показатель до операции	Больные, находящиеся в состоянии:			p
	Эутиреоза (n=32) 31,8%	Гипотиреоза (n=44) 43,6%	Тиреотоксикоза (n=25) 24,6%	
Средний возраст больных на момент начала заболевания, (лет)	46,78±2,8	49,59±1,6	46,42±2,7	0,255
Длительность заболевания до операции, мес.	53,64±6,72	77,16±13,68	68,28±12,36	0,580
Объем щитовидной железы, (см ³)	39,8	30,4	74,8	0,016
ТТГ, мМЕ/л	1,378	3,15	0,892	0,046
Св.Т4, пмоль/л	37,54	33,14	31,16	0,289
Св.Т3, пмоль/л	18,64	15,01	14,48	0,103
Антитела к ТПО	371	705	106	0,001
Антитела к рТТГ	14±1,9	15,38±4,45	15,4±2,2	0,711
Наличие офтальмопатии, (%)	6,5	7,6	13	0,002
Наличие кардиомиопатии, %	5,4	6,8	11	0,022

Значимыми оказались исходный объем ЩЖ, уровень ТТГ и антител к ТПО, а также наличие офтальмопатии и кардиомиопатии.

Объем ЩЖ перед оперативным лечением был максимальным у больных с рецидивом тиреотоксикоза и минимальным у пациентов с послеоперационным гипотиреозом. Разница статистически достоверна. При оценке объема ЩЖ выделили больных, у которых объем ЩЖ до операции составил 45 см³ и менее и больные с объемом ЩЖ более 45 см³. Объем 45см³ выбран разделяющим, исходя из того, что он оказался среднестатистическим значением для всех обследованных пациентов. При анализе выявлено, что среди больных с рецидивом тиреотоксикоза (n=21) 81% больных имели объем ЩЖ более 45 см³, у остальных 19% объем железы не превышал 45 см³. В группе пациентов с эутиреоидным и

гипотиреозным состоянием количество больных с объемом ЩЖ более 45см^3 было менее 31% (таблица 7).

Таблица 7 – Предоперационный объем щитовидной железы при разном послеоперационном исходе после субтотальной резекции ЩЖ:

Послеоперационный исход	Объем щитовидной железы $\leq 45\text{см}^3$	Объем щитовидной железы $>45\text{см}^3$
Эутиреоз, n=26	69% (n=18)	31% (n=8)
Гипотиреоз, n=35	94% (n=33)	6 % (n=2)
Рецидив тиреотоксикоза, n=21	19% (n=4)	81% (n=17)
Примечание – $P_{1,3}=0,001$ в группе $>45\text{см}^3$ объем ЩЖ.		

Уровень ТТГ в крови перед операцией, на фоне проводимой тиреостатической терапии, оказался значимо меньше у больных с послеоперационным рецидивом заболевания.

И, наконец, среди пациентов, у которых зарегистрирован тиреотоксикоз после операции, было статистически достоверно больше больных с наличием офтальмопатии и кардиомиопатии (таблица 6).

У пациентов с рецидивом тиреотоксикоза после выполненных органосохраняющих операций установлена отрицательная корреляционная зависимость времени наступления рецидива от длительности заболевания – чем дольше болели пациенты до операции, тем быстрее наступал рецидив тиреотоксикоза после операции (критерий Спирмена, $r=-0,6$ – значимая, $p=0,001$) (рисунок 10).

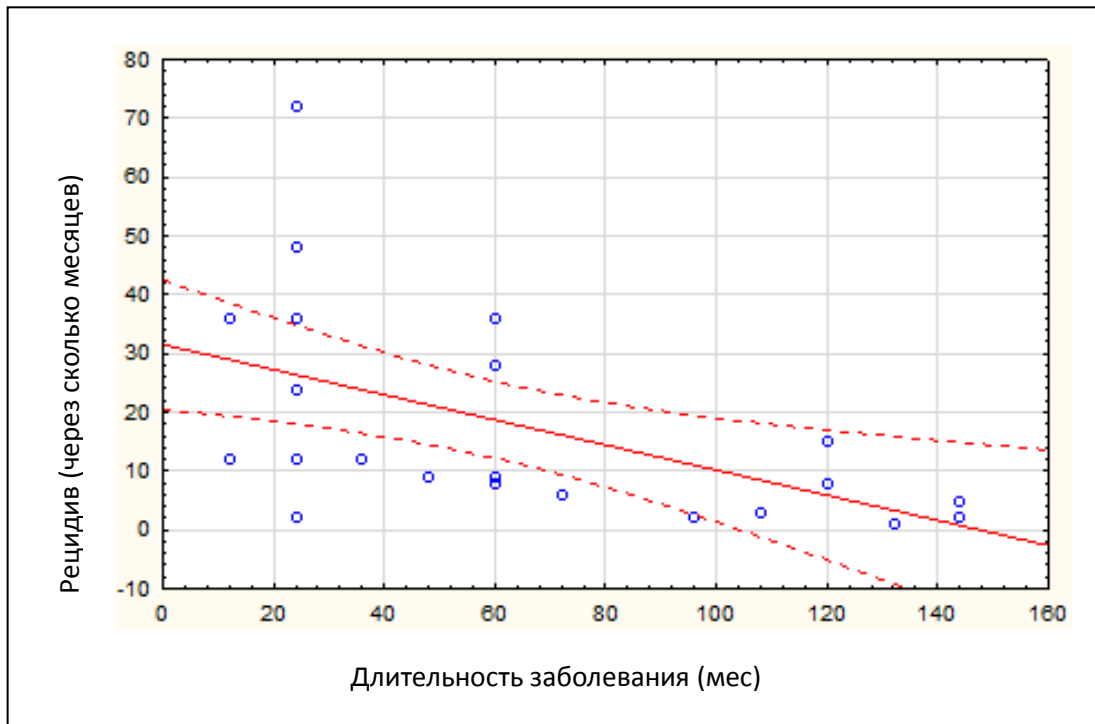


Рисунок 10 – Зависимость послеоперационного рецидива тиреотоксикоза от длительности заболевания.

На основании выше описанных результатов большой объем ЩЖ, низкий предоперационный уровень ТТГ, наличие офтальмопатии и кардиомиопатии, а также длительное течение ДТЗ до операции можно рассматривать как предикторы рецидива тиреотоксикоза при субтотальной резекции ЩЖ.

Далее проведен дискриминантный анализ, для которого пациенты с послеоперационным эутиреозом и гипотиреозом были объединены, а больные с рецидивом заболевания рассматривались отдельно, так как это осложнение считается после органосохраняющих операций наиболее значимым и задачей исследования являлось определение предикторов рецидива тиреотоксикоза у пациентов, перенесших резекцию ЩЖ по поводу ДТЗ.

В анализируемых группах не выявлены значимые различия по полу ($p=0,67$) и наследственному характеру заболевания ($p=0,77$). Критерий проверки гипотезы – точный двухсторонний критерий Фишера.

В качестве группирующей (результатирующей) переменной использовалась качественная переменная – послеоперационный исход (1 – нет рецидива, 2 – рецидив тиреотоксикоза).

В качестве дискриминантных переменных, способных оказать влияние на послеоперационный исход, использовались следующие числовые (значимые по данным литературы) переменные: возраст на момент операции и на начало заболевания (лет), исходный объем щитовидной железы, уровень ТТГ, св. Т₄, св. Т₃ и а/т ТПО до операции (таблица 8).

Таблица 8 – Описательная статистика по исходным переменным

Показатель	Подгруппа	М, среднее	m, ошибка среднего	Мин.	Max	Q1	Me, медиана	Q3
Возраст на момент операции, лет	1	47,0	2,0	19,0	77,0	35,0	48,0	56,0
	2	47,7	2,9	23,0	71,0	39,0	49,5	54,5
	Все пациенты	47,2	1,7	19,0	77,0	37,0	49,5	56,0
Объем, см ³	1	35,6	2,0	8,5	78,0	27,0	33,7	43,0
	2	67,4	6,0	17,2	100,0	50,0	72,0	85,5
	Все пациенты	43,3	2,7	8,5	100,0	28,0	37,0	54,2
ТТГ, мМЕ/л	1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
	2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Все пациенты	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
Начало заболевания, лет	1	41,3	2,1	14,0	75,0	32,0	40,5	51,0
	2	42,5	3,0	19,0	68,0	35,0	44,0	50,5
	Все пациенты	41,6	1,7	14,0	75,0	32,0	41,0	51,0

Продолжение таблицы 8

Показатель	Подгруппа	М, среднее	т, ошибка среднего	Мин.	Max	Q1	Me, медиана	Q3
св. Т ₄ , нмоль/л	1	35,3	2,1	16,0	92,0	27,0	32,0	39,0
	2	31,2	1,7	22,0	43,0	25,6	30,0	37,2
	Все пациенты	34,3	1,7	16,0	92,0	27,0	32,0	39,0
св. Т ₃ , нмоль/л	1	16,8	1,1	2,8	43,0	11,9	16,7	19,0
	2	14,3	1,4	5,1	27,0	10,5	14,6	17,0
	Все пациенты	16,2	0,9	2,8	43,0	11,9	15,0	19,0
а/тТПО	1	538,6	86,6	0,0	3000,0	121,0	264,0	900,0
	2	93,9	20,0	0,0	270,0	29,0	89,0	120,0
	Все пациенты	429,1	69,5	0,0	3000,0	100,0	160,0	600,0

В результате анализа получены следующие данные:

1. Главной дискриминантной (разделяющей) переменной при определении исхода в изучаемых группах больных оказался показатель – исходный объем щитовидной железы, второй – исходный уровень св. Т₄. Были определены соответствующие им коэффициенты устойчивости, представленные в таблице 9:

Таблица 9 – Данные переменных и коэффициентов

Дискриминантная переменная	Дискриминантный коэффициент
Объем ЩЖ	0,12464
св. Т ₄	-0,07065
Константа	-5,19593

В результате дискриминантная переменная и соответствующий ей коэффициент интерпретируются следующим образом: чем больше коэффициент,

тем больше вклад соответствующей переменной в дискриминацию совокупностей, т.е. чем больше объем ЩЖ и чем меньше уровень св. T_4 , тем больше риск развития рецидива тиреотоксикоза при органосохраняющих операциях.

2. Дискриминантная функция:

На основании выявленных двух значимым переменных (исходный объем ЩЖ и св. T_4) была составлена прогностическая формула вероятного послеоперационного исхода при субтотальной резекции ЩЖ. Формула следующая:

$$D = 0,12464 \times (V) - 0,07065 \times (T_4) - 5,19593,$$

где V – это объем щитовидной железы до операции,

T_4 – исходный показатель свободного тироксина в сыворотке крови.

Значение D вычисляется для каждого конкретного пациента по данной формуле.

Если $D > 0$, то в результате субтотальной резекции ЩЖ с вероятностью 70% у больного наступит рецидив заболевания.

При $D < 0$ – после операции у больного разовьется эутиреоидное состояние или гипотиреоз и вероятность данного прогноза 100%.

Пример, пациентка Г. с исходным объемом ЩЖ 89см^3 и уровнем св. T_4 – 27нмоль/л :

$$D = 0,12464 \times 38 - 0,07065 \times 34 - 5,19593 = 3,98948.$$

У данной пациентки действительно после субтотальной резекции ЩЖ по Драчинской развился рецидив заболевания.

3. Правильность классификации по полученному прогнозу:

Достигнутый общий процент правильной классификации достаточно высок – 92,4%, что говорит о высокой степени достоверности результатов прогностической формулы и представлен в таблице 10:

Таблица 10 – Данные правильной классификации

Исходные данные	Исход: гипотиреоз (прогноз)	Исход: тиреотоксикоз (прогноз)	% правильной классификации
Подгруппа 1: эутиреоз или гипотиреоз	50*	0	100,00
Подгруппа 2: тиреотоксикоз	5	11*	68,75
Всего	55	11	92,42
Примечание – *отмечены те пациенты, которые классифицированы правильно.			

При изображении данной правильной классификации на рисунке, выстраивается следующая диаграмма (рисунок 11).

По оси X откладывается номер пациента, по оси Y – вычисленное по прогностической формуле значение дискриминантной функции. Каждая точка соответствует пациенту. Синим цветом обозначены пациенты, у которых по прогностической формуле должен развиваться послеоперационный эу- или гипотиреоз, красным цветом обозначены больные с предварительно определенным тиротоксикозом.

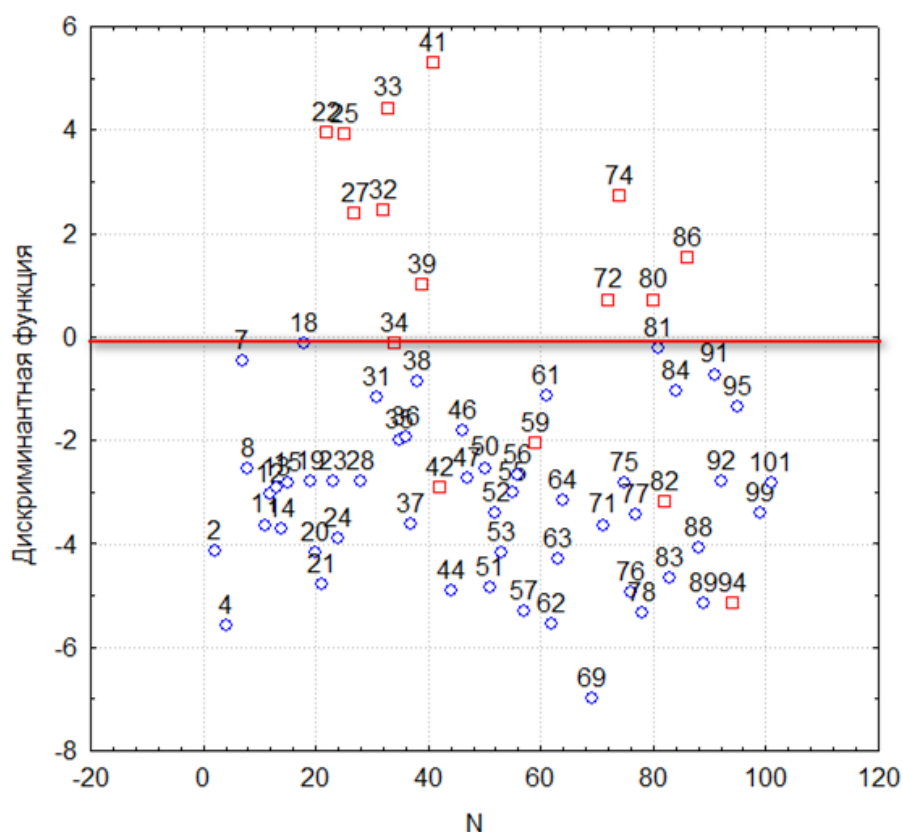


Рисунок 11 – Диаграмма рассеяния дискриминантной функции.

По рисунку видно, что значение дискриминантной функции достаточно хорошо предсказывает исход пациента: все больные с отсутствием рецидива заболевания после операции (синие точки) расположились ниже нулевой линии. Данный факт говорит о чрезвычайно высокой вероятности (приближающейся к 100%) отсутствия рецидива при $D < 0$. Однако, среди этих больных оказалось 4 пациента, у которых по предварительной оценке должен был развиваться тиреотоксикоз после операции, но эти 4 пациента имели послеоперационный исход в эу- или гипотиреоз. Из-за небольшого числа наблюдений выявить факторы, повлиявшие на переход больных из одного предполагаемого исхода в другой, не представилось возможным.

4. Для оценки качества полученного прогноза был проведен ROC-анализ.

Соответствующая ROC-кривая представлена на рисунке 12.

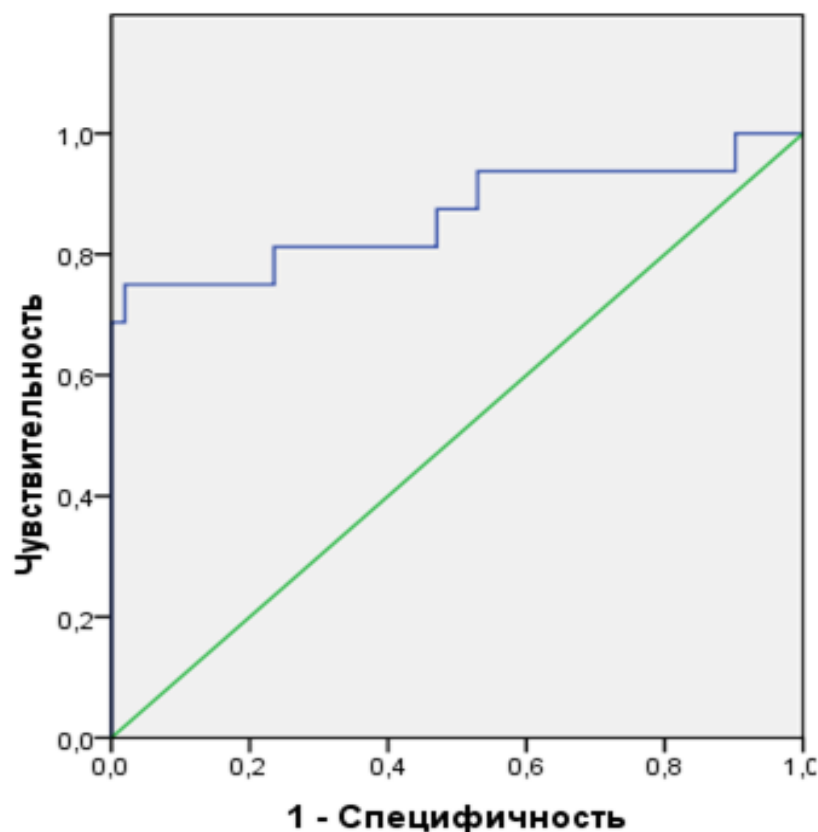


Рисунок 12 – ROC-кривая для оценки качества дискриминантного анализа.

Площадь кривой = 0,865, что говорит о высоком качестве построенной модели.

Таким образом, к выявленным ранее предикторам тиреотоксикоза (длительное течение заболевания, большой объем щитовидной железы, наличие тиреотоксической офтальмопатии и кардиомиопатии, низкий предоперационный уровень ТТГ) необходимо добавить коэффициент $D > 0$ по прогностической формуле, что также является предиктором послеоперационного рецидива тиреотоксикоза.

В отношении больных с послеоперационным гипотиреозом был выявлен один значимый предоперационный показатель: уровень антител к ТПО. Он оказался значимо выше у больных с послеоперационным гипотиреозом (таблица 11).

Таблица 11 – Уровень антител к ТПО до операции при различных исходах субтотальной резекции ЩЖ

Показатель	Эутиреоз	Гипотиреоз	Рецидив	p
Антитела к ТПО	371	705	106	0,001

Полученные данные подтверждают предположение, что у пациентов, имеющих сочетание ДТЗ и аутоиммунного тиреоидита, значительно чаще развивается послеоперационный гипотиреоз.

Высокий титр антител к ТПО до операции можно рассматривать как предиктор послеоперационного гипотиреоза.

3.6 Оценка предикторов послеоперационной гипокальциемии

Для изучения факторов риска развития послеоперационной гипокальциемии в результате оперативного вмешательства на ЩЖ по поводу ДТЗ и разработки мер по ее профилактике была выделена группа больных (II группа), перенесших тиреоидэктомию по поводу ДТЗ. Эту группу составили 50 пациентов (46 женщин и 4 мужчин), оперированные в период с 2014 г. по 2015 г. В изучаемую группу не вошли больные, ранее перенесшие операцию на ЩЖ, с сопутствующими заболеваниями паращитовидных желез, а также принимавшие препараты, влияющие на обмен кальция. Средний возраст обследованных составил $44,32 \pm 1,6$ лет.

В зависимости от предоперационной подготовки, больные в данном исследовании были разделены на группу пациентов, которые готовились к тиреоидэктомии по стандартной схеме (их 26 человек) и группа больных, которые

в течение месяца до операции на фоне предоперационной подготовки получали препараты витамина Д и питались продуктами, богатыми кальцием (24 пациента).

У всех 50 больных проводился забор крови для оценки уровня общего и ионизированного кальция, ПТГ и концентрации 25(OH)D: у пациентов, не получавших до операции витамин Д, забор крови проводился за 24 часа до выполнения оперативного вмешательства и спустя сутки после нее; а у больных с профилактическим приемом витамина Д забор крови выполнялся за 1 месяц до тиреоидэктомии и через сутки после нее.

До оперативного вмешательства у всех больных значения как общего, так и ионизированного кальция, а также ПТГ были в пределах референсных значений (таблица 12):

Таблица 12 – Показатели кальция и ПТГ до оперативного вмешательства

Показатель	Средний уровень до операции	Референсные значения
Общий кальций, ммоль/л	$2,3 \pm 0,02$	2,15-2,55
Ионизированный кальций, ммоль/л	$1,19 \pm 0,01$	1,05-1,25
ПТГ, пг/мл	$45 \pm 3,06$	12-88

Дальнейшая оценка показала, что у всех 50 больных после операции сохранились нормальные показатели паратиреоидного гормона, что указывало на отсутствие значимых повреждений или удаление паращитовидных желез во время операции. Однако, сравнивая ПТГ в группах больных без профилактического приема витамина Д или с ним, выявлено, что у пациентов, которые принимали препараты витамина Д, уровень ПТГ в послеоперационном периоде снизился в пределах нормальных значений, тогда как у других больных ПТГ несколько увеличился (рисунок 13).

Данное снижение связано, вероятнее всего, с улучшением кальциевого обмена на фоне приема витамина Д, что подтверждает литературные данные.

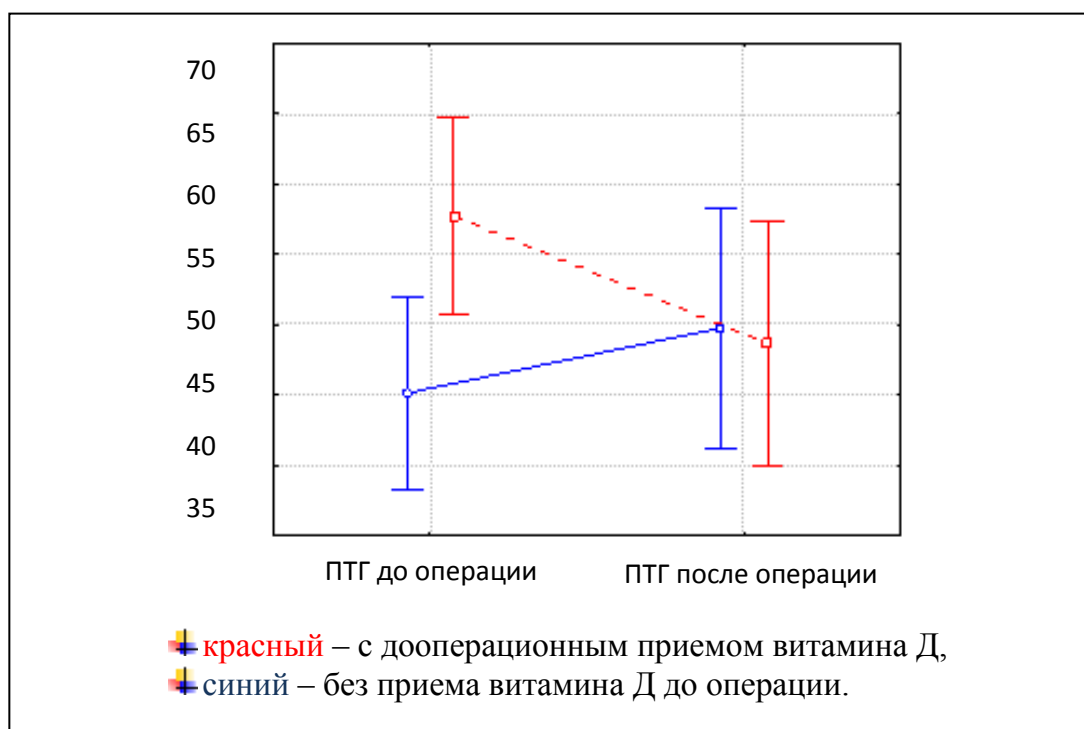


Рисунок 13 – Изменения уровня ПТГ до и после операции
в зависимости от приема витамина Д.

При исследовании кальция в послеоперационном периоде отмечено снижение показателей как общего, так и ионизированного кальция по сравнению с исходными данными. Общий кальций снизился в обеих группах, но у пациентов, которые не получали препараты витамина Д, снижение уровня кальция более выражено, но статистически не достоверно (рисунок 14).

Наибольшие изменения произошли в показателях ионизированного кальция. Среди больных, не получавших препараты витамина Д в предоперационном периоде, оказалось, что через 24 ч после операции ионизированного уровень кальция снизился статистически значимо, что наглядно показано на рисунке 15.

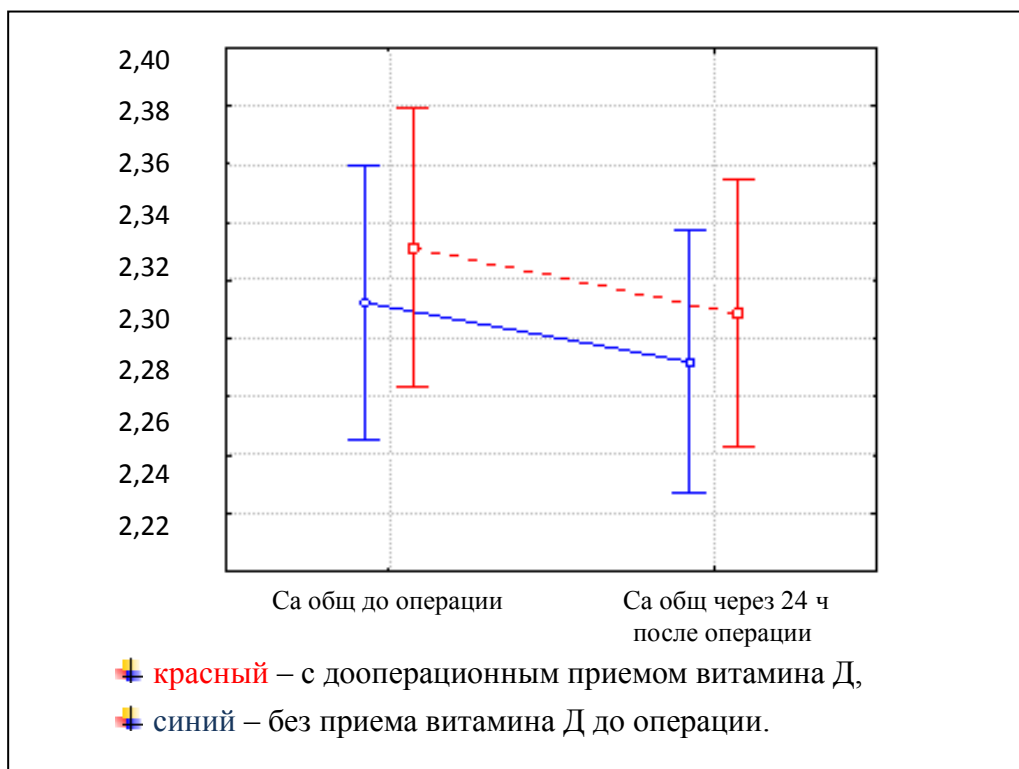


Рисунок 14 – Динамика общего кальция у больных после тиреоидэктомии без профилактического приема витамина Д и с ним.

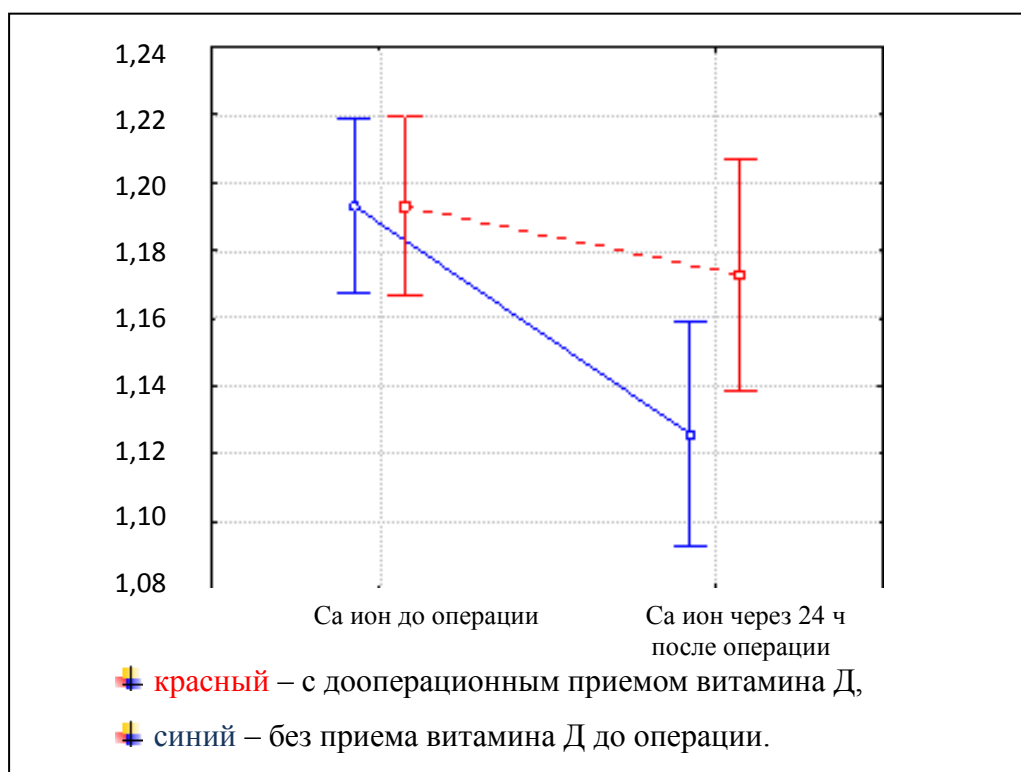


Рисунок 15 – Динамика ионизированного кальция у больных после тиреоидэктомии без профилактического приема витамина Д и с ним.

В этой группе больных у 11 (42%) из 26 развилась послеоперационная гипокальциемия (послеоперационный уровень ионизированного кальция был менее 1,05 ммоль/л). У остальных 15 пациентов уровень ионизированного кальция после операции остался в пределах нормальных значений (более 1,05 ммоль/л). Показатели представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Клинические и лабораторные показатели больных, не получавших вит Д в предоперационном периоде

Показатель	Пациенты с нормокальциемией (n=15)	Пациенты с гипокальциемией (n=11)	Величина p
Возраст, лет	47,13±3	52,09±3,35	0,177
Муж/жен	2/13	2/9	0,7
Длительность заболевания, лет	4,3±1,4	9,9±2	0,008
Объем щитовидной железы до операции, см ³	43,69±7,9	69,94±16,6	0,246
Ионизированный кальций до операции, ммоль/л	1,2±0,015	1,19±0,019	0,834
Ионизированный кальций после операции, ммоль/л	1,19±0,01	1,03±0,004	0
25(ОН)D до операции: <20нг/мл / 20-30нг/мл / >30нг/мл, %	13,3/40/46,7	54,6/9/36,4	0,008

Из представленных данных видно, что пол и возраст пациента, предоперационный объем ЩЖ и уровень ионизированного кальция не влияли на развитие гипокальциемии. Имеется статистически достоверная разница в длительности ДТЗ до операции: риск развития гипокальциемии увеличивается при выполнении операции в более поздние сроки от начала болезни. Так, пациенты с установленной нормокальциемией в послеоперационном периоде

были оперированы в среднем через 4 года от начала болезни. У больных с гипокальциемией средняя длительность анамнеза составила около 10 лет ($p=0,008$). Также выявлено, что большая часть пациентов (7 из 11) с развившейся гипокальциемией имели дефицит или недостаточность витамина Д до операции, что статистически достоверно.

Изучая ионизированный кальций у больных, принимавших до операции препараты витамина Д, выявлено, что в послеоперационном периоде всего лишь у одного из 24 пациентов (4%) ионизированный кальций оказался ниже нормы (1,03 ммоль/л) и зарегистрирована гипокальциемия. Этот больной был исходно с дефицитом витамина Д (25(ОН)D сыворотки крови – 17 нг/мл. У остальных 23 пациентов сохранились референсные значения ионизированного кальция (таблица 14).

Таблица 14 – Клинические и лабораторные показатели больных, получавших витамин Д в предоперационном периоде

Параметр	Пациенты с нормокальциемией (n=23)	Пациенты с гипокальциемией (n=1)	Величина p
Возраст, лет	38,48±1,7	51	0,250
Муж/жен	0/23	0/1	0
Объем щитовидной железы до операции, см ³	55,17±2,8	180	0,083
Ионизированный кальций до операции, ммоль/л	1,193±0,06	1,18	0,750
Ионизированный кальций после операции, ммоль/л	1,18±0,02	1,03	0,083
25(ОН)D до операции: <20нг/мл / 20-30нг/мл / >30нг/мл, %	21,7/34,8/43,5	100/0/0	0

Из данных таблицы видно, что среди показателей достоверно значимых различий в сравниваемых группах не получено.

Таким образом, сравнительный анализ показал, что у большинства больных с ДТЗ после тиреоидэктомии отмечается снижение общего и ионизированного кальция. При этом важно подчеркнуть, что у больных, получавших с профилактическими целями в предоперационном периоде витамин Д, снижение изученных показателей было незначимым и недостоверным. У больных же, не принимавших препараты витамина Д до операции, зарегистрировано статистически достоверное снижение ионизированного кальция, что приводит к развитию послеоперационной транзиторной гипокальциемии.

Проведенное исследование позволяет сделать заключение о том, что профилактический прием витамина Д позволяет снизить риск развития послеоперационной транзиторной гипокальциемии до 95,8% и должен применяться у больных ДТЗ при планировании тиреоидэктомии.

3.7 Витамин Д в лечении послеоперационной гипокальциемии

24 пациента, которые получали в предоперационном периоде препараты витамина Д, в зависимости от уровня 25(ОН)D, определенного за 1 месяц до операции, разделены были на 3 группы:

- группа 1 – уровень витамина Д менее 20 нг/мл (дефицит витамина Д);
- группа 2 – уровень витамина Д 20-30 нг/мл (недостаточность витамина Д);
- группа 3 – уровень витамина Д более 30 нг/мл (нормальный уровень витамина Д).

Сравнительная характеристика данных представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей больных диффузным токсическим зобом в зависимости от уровня витамина Д за 1 месяц до операции

Показатель	Группа 1 (n=6)	Группа 2 (n=8)	Группа 3 (n=10)	Величина p
Возраст на момент операции, лет	41,0±3,24	36,9±3,02	39,5±2,87	0,396
ИМТ, кг/м ²	33,50±2,17	25,25±2,99	25,50±1,19	0,008*
Предоперационный уровень общего кальция, ммоль/л	2,152±0,032	2,313±0,022	2,470±0,017	0,002
Предоперационный уровень ионизированного кальция, ммоль/л	1,188±0,017	1,213±0,024	1,176±0,029	0,269
Предоперационный уровень ПТГ, пг/мл	84,18±2,6	51,99±2,07	45,88±4,72	0,002
Примечание – * – достоверность различий между группами 1 и 3 по ИМТ.				

Как видно из представленных данных, у пациентов с исходно низким уровнем витамина Д был выявлен более низкий уровень кальция. Также у этих больных отмечался высокий ПТГ, что связано, вероятнее всего, с нарушениями обмена кальция на фоне дефицита витамина Д. Пациенты с дефицитом 25(ОН)D отличались высоким ИМТ (статистически значимо). Возможно, выраженная подкожно-жировая клетчатка у этих больных способствовала снижению уровня 25(ОН)D в сыворотке крови, так как подкожно-жировая клетчатка является местом депонирования витамина Д. Статистической разницы по возрасту выявлено не было.

В зависимости от уровня витамина Д пациентам в дооперационном периоде были даны рекомендации по питанию (добавлены продукты с богатым содержанием кальция) и добавлен к терапии витамин Д (Холекальциферол)

согласно клиническим рекомендациям в терапевтических дозах по следующей схеме:

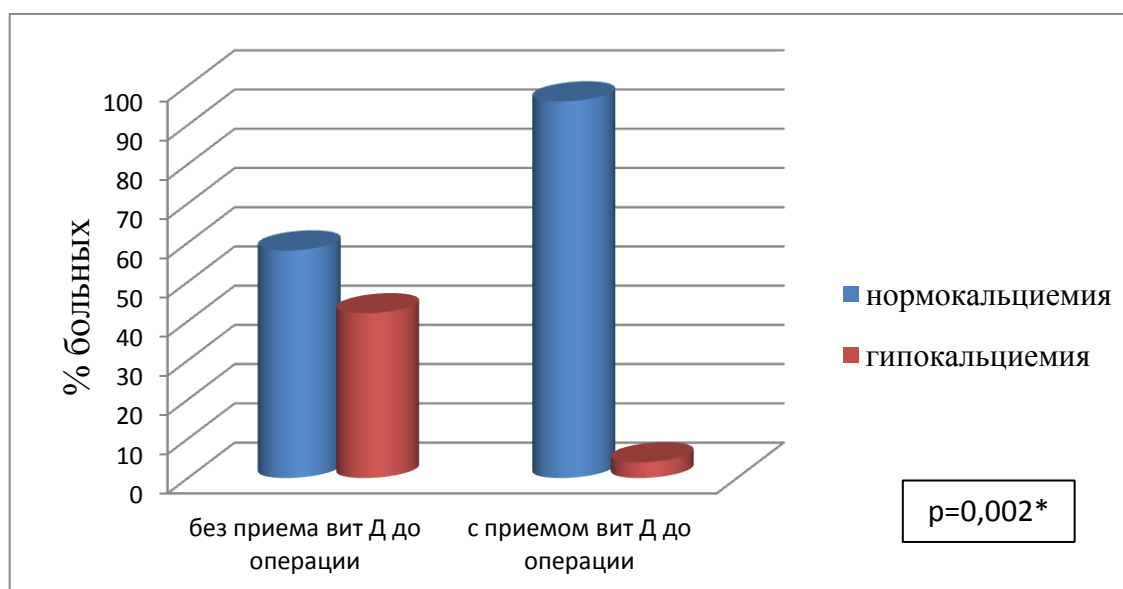
группа 1 – уровень витамина Д менее 20 нг/мл (дефицит витамина Д) – по 50 капель 2 раза в неделю (50 000 МЕ еженедельно),

группа 2 – уровень витамина Д 20-30 нг/мл (недостаточность витамина Д) – по 50 капель 2 раза в неделю (50 000 МЕ еженедельно),

группа 3 – уровень витамина Д более 30 нг/мл (нормальный уровень витамина Д) – по 15капель однократно в неделю (6 000 МЕ еженедельно внутрь).

Употребление пищи, богатой кальцием, и применение препаратов витамина Д продолжалось в течение 1 месяца до оперативного вмешательства на фоне стандартной предоперационной подготовки больных.

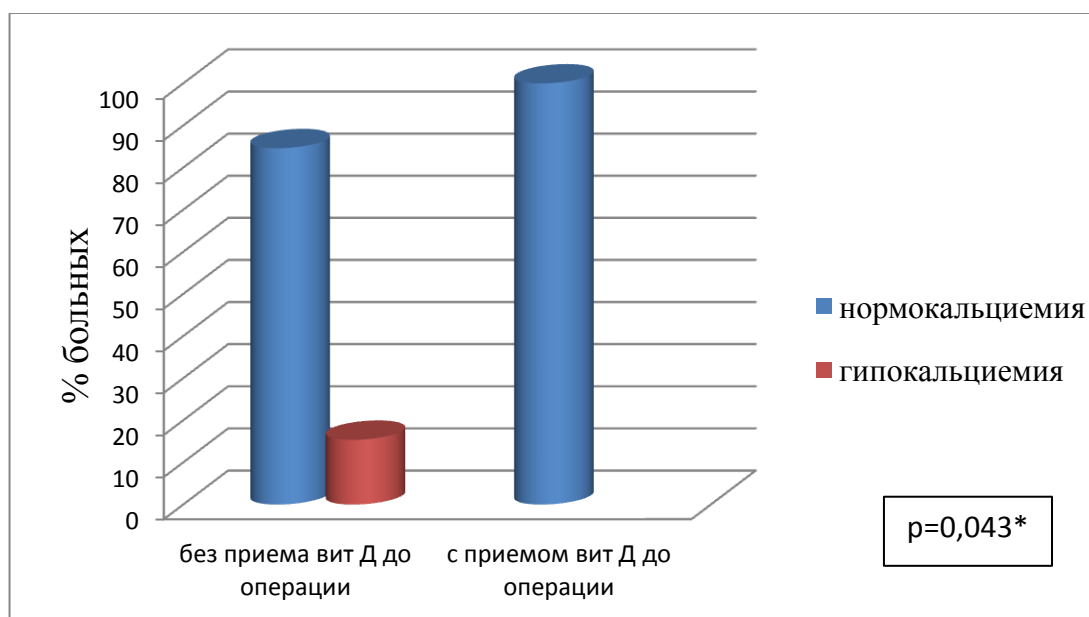
В 1-е сутки после операции повторно выполненные лабораторные исследования уровня кальция показали, что среди пациентов, которые не принимали витамин Д, отмечено значимое снижение ионизированного кальция и у 11 больных зарегистрирована гипокальциемия, тогда как среди пациентов, получавших витамин Д до операции, снижение ионизированного кальция отмечено у 1 больного (рисунок 16).



* – разница в количестве больных с гипокальциемией.

Рисунок 16 – Послеоперационная норма- и гипокальциемия по уровню ионизированного кальция в зависимости от приема витамина Д до операции.

При сравнении уровня общего кальция выявлено, что у пациентов, не получавших витамин Д до операции, 4 человека (15,38%) имели снижение данного показателя после операции, тогда как у пациентов, получивших предоперационный курс витамина Д, снижения общего кальция не зарегистрировано вовсе. Данная разница также статистически значимая (рисунок 17).



* – разница в количестве больных с гипокальциемией.

Рисунок 17 – Послеоперационная норма- и гипокальциемия по уровню общего кальция в зависимости от приема витамина Д до операции.

Проведенный факторный анализ, при котором переменные сгруппировались в два фактора, показал, что значимыми переменными в первом факторе оказались объем щитовидной железы и уровень витамина Д до операции, а также уровень ионизированного кальция в послеоперационном периоде. Эти переменные обратно пропорциональны друг другу: чем больше объем щитовидной железы и меньше уровень витамин Д до операции, тем меньше ионизированный кальций после операции.

Во втором факторе выделены значения ПТГ до и после операции, несвязанные и независящие от других параметров. Соотношение всех переменных показано на рисунке 18.

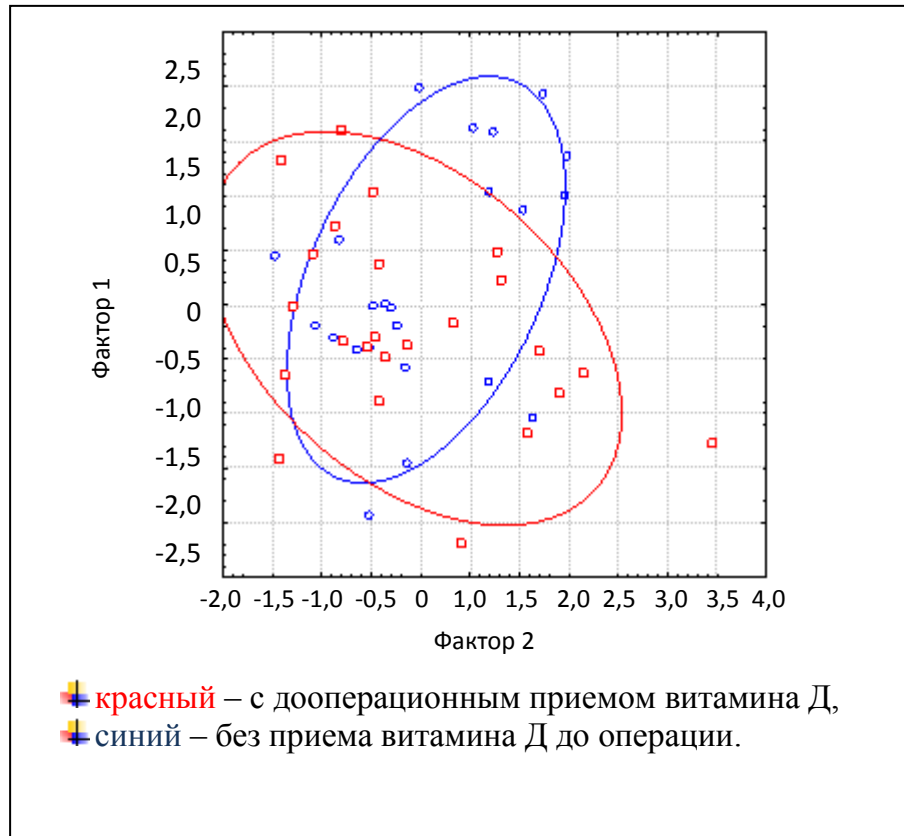


Рисунок 18 – Взаимосвязь переменных при факторном анализе.

Данные проведенного анализа подтверждают влияние предоперационного уровня 25(OH)D на уровень и общего и, в большей степени, ионизированного кальция после операции.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что предварительное профилактическое назначение препаратов витамина Д и диеты, богатой кальцием, приводит к улучшению показателей кальциевого обмена и снижает риск развития послеоперационной транзиторной гипокальциемии у 96% больных, перенесших тиреоидэктомию по поводу ДТЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецепторам ТТГ. Заболевание проявляется гиперплазией щитовидной железы с развитием тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия, кардиомиопатия, претибиальная микседема, акропатия). ДТЗ является основной причиной стойкого тиреотоксикоза.

В структуре эндокринной патологии данное заболевание занимает второе место после сахарного диабета. Частота ДТЗ растет. В России ежегодная заболеваемость составляет 5-7 человек на 100000 населения. Женщины болеют в 8 раз чаще мужчин.

Медикаментозное лечение ДТЗ, как правило, дает быстрый клинический эффект, но, к сожалению, во многих случаях после отмены тиреостатических препаратов наступает рецидив заболевания. По литературным данным частота рецидива после медикаментозного лечения колеблется от 35% до 80% случаев.

Лечение радиоактивным йодом, по мнению многих исследователей, является достаточно безопасным и эффективным. Однако в России он из-за ограниченной доступности не получил широкого применения.

Основным методом лечения остается хирургический. Длительное время дискутировался вопрос об оптимальном объеме операции по поводу ДТЗ. После субтотальной резекции ЩЖ у больных восстанавливается эутиреоидное состояние, и не требуется заместительная гормонотерапия, иногда развивается легко коррегируемый гипотиреоз. Однако ряд авторов отмечает, что после органосохраняющих операций, выполненных по поводу ДТЗ, не редко развивается рецидив тиреотоксикоза (до 30% случаев). Накопленный клинический опыт показывает, что даже минимальные размеры тиреоидного остатка не могут гарантировать от возможного рецидива. Поэтому сегодня большинство клиницистов считает тиреоидэктомию методом выбора при лечении ДТЗ. Эта

операция полностью исключает возможность рецидива заболевания, а возникающий в результате гипотиреоз компенсируется заместительной гормонотерапией. Однако наблюдение за больными после экстирпации ЩЖ показывало, что в послеоперационном периоде, несмотря на проводимую заместительную гормонотерапию, в ряде случаев не удается достичь целевых значений ТТГ и сохраняется некомпенсированный гипотиреоз. Нарушения гормонального статуса приводят к появлению сердечно-сосудистых заболеваний, расстройствам репродуктивной функции, гиперхолестеринемии, патологическому увеличению массы тела, нарастанию уровня тревоги и депрессии.

Еще одним часто встречающимся осложнением после тиреоидэктомии, выполненной по поводу ДТЗ, является транзиторный гипопаратиреоз, приводящий к нарушению обмена кальция и гипокальциемии. Причиной гипопаратиреоза может быть случайное удаление или повреждение паращитовидных желез. Но гипокальциемия может развиваться и при сохраненных паращитовидных железах и при отсутствии их травмы.

Учитывая выше сказанное, была поставлена задача разработать рекомендации и показания для выполнения субтотальной резекции ЩЖ при ДТЗ без риска развития рецидива тиреотоксикоза, и, второе, выработать показания для выполнения тиреоидэктомии, как оптимального варианта хирургического лечения ДТЗ, несмотря на возможные неблагоприятные последствия тиреоидэктомии. Для решения этих задач необходимо было изучить предикторы рецидива тиреотоксикоза после субтотальных резекций ЩЖ.

Важным этапом исследования явилось изучение кальциевого обмена у больных с ДТЗ до операции и после нее.

Для решения поставленных задач было обследовано 196 больных, оперированных по поводу ДТЗ в период с 1990г по 2015г.

Все пациенты разделены на две группы. Первую группу составили 146 больных. Им проводились общеклинические исследования и изучение функционального состояния ЩЖ до и после оперативного вмешательства с целью

выявления предикторов возможного рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции ЩЖ.

Во вторую группу вошли 50 человек, которым была выполнена тиреоидэктомия по поводу ДТЗ. У этих пациентов проведено детальное исследование кальциевого обмена и оценена функциональная активность паращитовидных желез до и после операции.

Из 146 больных первой группы 101 пациенту были выполнены органосохраняющие операции (81 человек перенесли субтотальную резекцию ЩЖ по Драчинской (55,5%) и 20 больных оперированы по методу Николаева (13,7%)), остальным 45 пациентам (30,8%) произведена тиреоидэктомия.

После субтотальной резекции ЩЖ у 31,8% больных восстановилось эутиреоидное состояние, у 43,6% развился послеоперационный гипотиреоз, а в 24,6% случаев зарегистрирован рецидив заболевания.

У всех больных после тиреоидэктомии развился гипотиреоз.

Независимо от характера перенесенной операции, пациентам с послеоперационным гипотиреозом назначалась заместительная гормонотерапия. Дозы Тироксина корректировались в зависимости от уровня ТТГ.

Исследования, проведенные через год после операции, показали, что на фоне проводимой заместительной терапии у всех больных с послеоперационным гипотиреозом после субтотальной резекции ЩЖ, значения ТТГ нормализовались. Средний показатель ТТГ у этих больных составил $3,39 \pm 1,13$ мМЕ/л.

Среди пациентов, которым была выполнена тиреоидэктомия, в 35,9% случаев (14 больных из 39) не удалось достичь целевых значений ТТГ и компенсировать явления гипотиреоза проводимой заместительной гормонотерапией. Среднее значение ТТГ в группе этих пациентов составило $6,36 \pm 1,43$ мМЕ/л, что значительно выше нормальных величин.

Изучение динамики массы тела больных показало, что у пациентов после органосохраняющих операций средняя масса тела практически не изменилась: до операции была $70,4 \pm 1,56$ кг, через год после операции - $71,0 \pm 1,23$ кг. Среди пациентов, которые перенесли тиреоидэктомию, средняя масса тела до операции

была равна $70,0 \pm 1,27$ кг, а после оперативного вмешательства на фоне проводимой заместительной терапии увеличилась до $74,5,79 \pm 2,27$ кг (различие статистически достоверно, $p=0,035$). Увеличение массы тела коррелировало с уровнем ТТГ крови: чем выше ТТГ, тем больше масса тела. Также установлено, что число больных с лишней массой тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) после тиреоидэктомии стало достоверно больше, чем среди больных, которым выполнялась субтотальная резекция ЩЖ.

Уровень тревоги и депрессии у больных, перенесших тиреоидэктомию, был достоверно выше, чем у больных, которым выполнялась субтотальная резекция ЩЖ. Так, клинически значимый уровень тревоги и депрессии после тиреоидэктомии был выявлен у 65,4% больных, а после органосохраняющих операций определялся почти в два раза реже (в 33,3% случаев, что статистически достоверно). При этом уровень тревоги и депрессии также коррелировали с уровнем ТТГ крови – чем выше ТТГ, тем тяжелее тревога и депрессия у больного.

Таким образом, проведенные исследования доказывают, что после тиреоидэктомии у больных часто сохраняется состояние некомпенсированного гипотиреоза несмотря на проводимую заместительную терапию и у них отмечается патологическое увеличение массы тела, развивается тяжелое тревожное и депрессивное состояние. Такие осложнения не отмечены у пациентов после субтотальной резекции ЩЖ.

Важной частью нашего исследования явилось выявление факторов, которые могли указывать в предоперационном периоде на неэффективность органосохраняющей операции.

В результате исследования была установлена отрицательная корреляционная зависимость между временем наступления послеоперационного рецидива заболевания и длительностью течения ДТЗ до операции – чем длительнее анамнез до операции, тем быстрее и чаще развивался рецидив тиреотоксикоза после операции.

Изучение клинических и лабораторных показателей в группе пациентов с рецидивом тиреотоксикоза после субтотальной резекции ЩЖ выявило следующие закономерности.

Рецидив тиреотоксикоза значительно чаще возникал у больных с большим объемом ЩЖ. Среднее значение объема щитовидной железы у обследованных больных оказалось равным 45см^3 . Больные с послеоперационным рецидивом тиреотоксикоза в 81% имели объем ЩЖ более 45см^3 (величина статистически значимая).

Значительно чаще рецидив тиреотоксикоза после операции развивался у больных с низким предоперационным уровнем ТТГ, регистрируемым на фоне проводимой тиреостатической терапии ($p=0,046$).

И, наконец, среди больных, у которых развился рецидив тиреотоксикоза, статистически значимо чаще встречались офтальмопатия и кардиомиопатия.

Установленные закономерности были использованы для разработки прогностической программы неблагоприятных исходов органосохраняющих операций.

С помощью дискриминантного анализа были выявлены два важнейших параметра – исходный объем ЩЖ и уровень св. T_4 в сыворотке крови. Для этих параметров вычислены дискриминантные коэффициенты (0,12464 и -0,07065 соответственно), отражающие вклад каждого из показателей в ожидаемый результат оперативного лечения. На основании проведенных исследований была составлена прогностическая формула оценки вероятного исхода оперативного лечения при субтотальной резекции ЩЖ:

$$D = 0,12464 \times V - 0,07065 \times T_4 - 5,19593,$$

где V – исходный объем щитовидной железы, T_4 – исходный показатель свободного тироксина сыворотки крови.

Показатель D определяет риск рецидива тиреотоксикоза при органосохраняющих операциях и вычисляется для каждого конкретного пациента. При получении значения $D > 0$ - риск рецидива заболевания при выполнении субтотальной резекции ЩЖ очень высокий и степень вероятности равен 70%.

Если же $D < 0$ – после операции у пациента разовьется гипотиреоз или восстановится эутиреоидное состояние с высокой степенью вероятности, приближающейся к 100%.

Общий процент правильной классификации в нашем исследовании составил 92,4%, что доказывает очень высокую степень достоверности прогноза.

Статистически достоверной разницы в результатах лечения в зависимости от возраста и пола пациента получено не было.

Таким образом, на основании проведенных исследований вывод о том, что длительное течение ДТЗ до оперативного лечения, низкий предоперационный уровень ТТГ, наличие офтальмопатии и кардиомиопатии, а также коэффициент D в прогностической формуле, зависящий от исходного объема ЩЖ и уровня св. T_4 , можно рассматривать как предикторы вероятного рецидива заболевания при субтотальных резекциях ЩЖ. Разработанная формула расчета риска послеоперационных осложнений позволяет с большой степенью вероятности рассчитать функциональные нарушения ЩЖ после субтотальной резекции.

Кроме того установлено, что у больных с выявленным гипотиреозом после органосохраняющих операций в предоперационном периоде часто определялся высокий титр антител к ТПО (статистически достоверный). Данный показатель необходимо учитывать в качестве дополнительного критерия прогноза при выборе метода лечения.

Одним из специфических осложнений после операции на ЩЖ является гипокальциемия, которая может быть постоянной или транзиторной. Главной причиной послеоперационной гипокальциемии, несомненно, является повреждение или удаление паращитовидных желез. Однако известно, что транзиторная гипокальциемия после тиреоидэктомии по поводу ДТЗ развивается и при сохраненных, неповрежденных паращитовидных железах. К причинам, влияющим на развитие этого осложнения, относят: возраст больного, синдром «голодных костей», низкий предоперационный уровень кальция и витамина D в сыворотке крови пациента.

Перед нами были поставлены следующие задачи: изучить особенности кальциевого обмена у больных с ДТЗ, оценить влияние предоперационного уровня 25(OH)D на риск развития транзиторной гипокальциемии после тиреоидэктомии и разработать меры профилактики данного осложнения.

Для решения поставленных задач было обследовано 50 больных с ДТЗ, перенесшие тиреоидэктомию. 26 пациентам из этой группы проводилась стандартная предоперационная подготовка, а 24 больным в схему предоперационной подготовки были включены препараты витамина Д (Холекальциферол) и диета, богатая кальцием.

В данном исследовании, прежде всего, провели оценку функционального состояния паращитовидных желез с помощью лабораторного исследования уровня паратиреоидного гормона. Уровень ПТГ у всех больных был в пределах нормы как до оперативного вмешательства, так и через 24ч после нее, что свидетельствовало об отсутствии тяжелой травмы или удалении паращитовидных желез во время операции.

Из 26 пациентов, не получавших в предоперационной подготовке препараты витамина Д, у 11 (42,3% случаев) выявлена гипокальциемия (уровень ионизированного кальция через 24ч после операции стал ниже 1,05 ммоль/л). Среди пациентов (24 больных), которые в течение месяца до операции принимали Холекальциферол по схеме в зависимости от исходного уровня 25(OH)D сыворотки крови, только у одного больного (4,2%) зарегистрировано снижение ионизированного кальция до 1,03ммоль/л. У этого пациента исходно в предоперационном периоде был дефицит витамина Д (17нг/мл).

Полученные данные убедительно доказывают, что профилактический прием препаратов витамина Д перед тиреоидэктомией по поводу ДТЗ предупреждает развитие транзиторной гипокальциемии. Исходя из этого, считаем целесообразным в программу предоперационной подготовки больных с ДТЗ, которым планируется тиреоидэктомия, включать препараты витамина Д.

Учитывая все выше сказанное, можно сделать заключение о том, что адекватно выполненная тиреоидэктомия исключает рецидив заболевания, однако

из-за многочисленных побочных эффектов она не может являться стандартной операцией для всех больных ДТЗ.

При планировании оперативного вмешательства у больных ДТЗ необходим индивидуальный подход к выбору объема операции: при коротком анамнезе заболевания и коэффициенте $D < 0$ в прогностической формуле показано выполнение субтотальной резекции ЩЖ. В остальных случаях из-за высокого риска рецидива заболевания необходимо выполнять тиреоидэктомию.

Пациентам с ДТЗ при планировании тиреоидэктомии необходим контроль за уровнем витамина Д до операции. В зависимости от исходного уровня 25(ОН)D в предоперационную подготовку следует включать препараты витамина Д и богатую кальцием диету. Такое дополнение стандартной предоперационной подготовки позволило предупредить развитие транзиторной гипокальциемии у 95,8% оперированных больных.

ВЫВОДЫ

1. Тиреоидэктомия, выполненная больным диффузным токсическим зобом, исключает рецидив заболевания, однако часто сопровождается развитием нежелательных явлений, таких как некомпенсируемый послеоперационный гипотиреоз, патологическое увеличение массы тела, высокий уровень тревоги и депрессии, что редко наблюдается после органосохраняющих операциях.
2. У больных диффузным токсическим зобом после субтотальной резекции щитовидной железы рецидивы тиреотоксикоза достигают 24,6%.
3. Предикторами рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции щитовидной железы являются: длительное течение диффузного токсического зоба до оперативного лечения, низкий предоперационный уровень тиреотропного гормона, наличие офтальмопатии и тиреотоксической кардиомиопатии, а также значение $D > 0$ в прогностической формуле.
4. Динамика массы тела и психический статус больных, перенесших тиреоидэктомию по поводу диффузного токсического зоба, значимо хуже по сравнению с больными, которым была выполнена субтотальная резекция щитовидной железы.
5. После тиреоидэктомии у 42,3% больных с диффузным токсическим зобом при сохраненных паращитовидных железах развивается транзиторная гипокальциемия. Предоперационный дефицит или недостаточность витамина Д является предиктором послеоперационной транзиторной гипокальциемии.
6. Назначение препаратов витамина Д больным с диффузным токсическим зобом перед выполнением тиреоидэктомии снижает риск развития послеоперационной гипокальциемии до 95,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предикторы послеоперационного рецидива тиреоитоксикоза и расчет коэффициента D в прогностической формуле целесообразно использовать для определения объема оперативного вмешательства при хирургическом лечении диффузного токсического зоба: субтотальная резекция щитовидной железы или тиреоидэктомия.
2. Пациентам с диффузным токсическим зобом, которым предстоит тиреоидэктомия, необходимо за месяц до операции определять уровень 25(ОН)D и включать в схему предоперационной подготовки препараты витамина Д.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а/т рТТГ	– антитела к рецепторам тиреотропного гормона
ДТЗ	– диффузный токсический зоб
ИМТ	– индекс массы тела
ИФА	– иммуноферментный анализ
КЖ	– качество жизни
ОЩЖ	– околощитовидные железы
ПОГ	– послеоперационный гипотиреоз
ПРЩЖ	– папиллярный рак щитовидной железы
ПТГ	– паратиреоидный гормон
РЩЖ	– рак щитовидной железы
Са иониз.	– кальций ионизированный
Са общ.	– кальций общий
св. Т3	– свободный трийодтиронин
св. Т4	– свободный тироксин
ТАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
ТО	– тиреоидный остаток
ТПО	– тиреопероксидаза
ТТГ	– тиреотропный гормон
ТЭ	– тиреоидэктомия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УНЗ	– узловой нетоксический зоб
ЩЖ	– щитовидная железа
25(ОН)D	– 25(ОН)витамин D
U	– Критерий Манна-Уитни

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхаликов, А.С. Хирургическое лечение рецидивного тиреотоксикоза / А.С. Абдулхаликов // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2011. – Т. 23, № 3. – С. 4-7.
2. Абдурахманов, Ш.М. Динамика иммунологических параметров больных тиреотоксикозом при расширенной резекции щитовидной железы с реимплантацией : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 // Абдурахманов Ш.М. – Ташкент, 2007. – 132 с.
3. Абрамова, Н.А. Болезнь Грейвса-Базедова. Эндокринология : нац. рук. / Н.А. Абрамова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. – С. 523-534.
4. Адриановская, Н.В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом в эндемическом районе : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Адриановская Н.В. – Пермь, 2007. – 144 с.
5. Аметов, А.С. Болезнь Грейвса и функциональная автономия щитовидной железы в регионе с легким йодным дефицитом / А.С. Аметов, Л.В. Кондратьева, Л.А. Бугова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 51-55.
6. Андреев, М.М. Отдаленные результаты и качество жизни пациентов после хирургического лечения диффузного токсического зоба / М.М. Андреев // Аспирантский вестн. Поволжья. – 2010. – № 7-8. – С. 153-157.
7. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в дифференциальной диагностике токсического зоба / В.В. Фадеев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 4. – С. 10-18.
8. Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы / В.И. Кандрор [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т. 43, № 3. – С. 25-30.
9. Аристархов, В.Г. К вопросу об объеме оперативного вмешательства у больных с диффузным токсическим зобом / В.Г. Аристархов // Материалы симп. – Челябинск, 2010. – С. 23-25.
10. Аристархов, В.Г. О влиянии морфологической структуры оставшейся ткани щитовидной железы на послеоперационный гипотиреоз у больных с

- диффузным токсическим зобом (в помощь практическому врачу) / В.Г. Аристархов, М.И. Шилова, А.В. Квасов // Материалы II Украино-Рос. симп. / под общ. ред. Ю.И. Караченцева, А.П. Калинина. – Харьков, 2011. – С. 26-31.
11. Аристархов, В.Г. Современное представление об оперативном лечении болезни Грейвса / В.Г. Аристархов, А.В. Квасов, Д.А. Пузин // Материалы конф. – Рязань, 2012. – С. 75-77.
 12. Аристархов, В.Г. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба в свете профилактики послеоперационного гипотиреоза / В.Г. Аристархов // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XI (XIII) Рос. симпоз. с международ. участием по хирургической эндокринологии. – СПб., 2003. – С. 16-23.
 13. Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / М.А. Исаева [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – Т. 3, № 4. – С. 27-34.
 14. Балаболкин, М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 1999. – 415 с.
 15. Белоконев, В.И. Влияние техники выполнения операции на непосредственные результаты лечения больных с токсическими формами зоба / В.И. Белоконев, А.А. Старостина // Хирург. – 2013. – № 1. – С. 42-47.
 16. Бовыкина, Г.А. Значение результатов интраоперационной цитоморфометрии при выборе объема операции у больных диффузным токсическим зобом / Г.А. Бовыкина, А.В. Меньков // Материалы симп. – Саранск, 2007. – С. 32.
 17. Валдина, Е.А. Заболевания щитовидной железы / Е.А. Валдина. – СПб.: Питер, 2006. – 416 с.
 18. Ванушко, В.Э. Гипотиреоз как исход хирургического лечения диффузного токсического зоба / В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев // Справ. поликлин. врача. – 2012. – № 6. – С. 43-45.

19. Ветшев, П.С. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба / П.С. Ветшев, С.К. Мамаева // Хирургия. – 2006. – № 2. – С. 63-68.
20. Влияние гипотиреоза и йодного дефицита на репродуктивную функцию женщин [Электронная ссылка] / О.А. Белых [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 4. – режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-gipotireoza-i-yodnogo-defitsita-na-reproduktivnuyu-funktsiyu-zhenschin>.
21. Гарбузов, П.И. Есть ли перспективы для радиойодтерапии больных тиреотоксикозом в России? / П.И. Гарбузов, Б.Я. Наркевич // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 3-7.
22. Дедов, И.И. Диффузный токсический зоб / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Г.Ф. Александрова // Клин. медицина. – 1992. – № 5. – С. 65-70.
23. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 432 с.
24. Диффузный токсический зоб – системное аутоиммунное заболевание / Л. Фархутдинова [и др.] // Врач. – 2011. – № 9. – С. 27-30.
25. Жураев, Ш.Ш. Способ хирургического лечения диффузного токсического зоба / Ш.Ш. Жураев, Б.Б. Баймаханов, Ж.Н. Кыжыров // Хирургия. – 2009. – № 5. – С. 68-70.
26. Изучение эпитопной специфичности аутоантител к тиреоидной пероксидазе при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы / А.В. Зубков [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 43-48.
27. Исмаилов, С.И. Качество жизни пациентов на фоне терапии тироксином и комбинацией тироксина и трийодтиронина после тотальной тиреоидэктомии вследствие болезни Грейвса / С.И. Исмаилов, А.М. Акбутаев, А.А. Элов // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – Т. 61, № 5. – С. 52-55.
28. Использование фиксированной активности I131 для лечения пациентов с болезнью Грейвса в амбулаторном режиме / М.С. Ишейская [и др.] //

- Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 38-41.
29. Калинин, А.П. Хирургическая эндокринология / А.П. Калинин, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшев. – СПб.: Питер, 2004. – 960 с.
30. Кандрор, В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов / В.И. Кандрор // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 26-34.
31. Качество жизни пациентов с гипотиреозом [Электронный ресурс] / Т.Б. Моргунова [и др.] // КЭТ. – 2010. – № 2. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-patsientov-s-gipotireozom>.
32. Клинические особенности диффузного токсического зоба у мужчин / А.Ф. Романчишен [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2013. – № 4. – С. 14-20.
33. Кузьменко, А.П. Иммунологические факторы в патогенезе аутоиммунных заболеваний эндокринных желез / А.П. Кузьменко, Ю.П. Шорин // Проблемы эндокринологии. – 1991. – № 1. – С. 59-61.
34. Куранова, Т.А. Анализ отдалённых последствий оперативного лечения зоба [Электронный ресурс] / Т.А. Куранова, В.И. Осина // Вестн. новых мед. технологий. – 2012. – № 1. Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3754.pdf>.
35. Курихара, Х. Оперативное лечение болезни Грейвса: суперсубтотальная резекция щитовидной железы / Х. Курихара // Вест. хирурга. – 2006. – Т. 165, № 3. – С. 28-30.
36. Латкина, Н.В. Прогностическое значение клинико-иммунологических показателей в определении исходов хирургического лечения диффузного токсического зоба : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03, 14.00.27 / Латкина Н.В. – М., 2000. – 27 с.
37. Макаров, И.В. Болезнь Грейвса: результаты хирургического лечения и их прогнозирование / И.В. Макаров, М.М. Андреев // Тольяттинский мед. консилиум. – 2014. – № 3-4. – С. 55-62.

38. Макаров, И.В. Отдаленные результаты и их прогнозирование в хирургическом лечении диффузного токсического зоба / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, М.М. Андреев // Эндокринная хирургия. – 2015. – № 2 – С. 45-51.
39. Макаров, И.В. Современные тенденции и наш опыт лечения диффузного токсического зоба / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, М.М. Андреев // Вестн. ЮУрГУ. – 2010. – № 24. – С. 54-46.
40. Мамаева, С.К. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и прогноз его результатов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.27 / Мамаева С.К. – М., 2008. – 25 с.
41. Маркелова, Е.В. Аутоантитела и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса-Базедова и их динамика на фоне терапии тионамидами / Е.В. Маркелова, В.В. Лазанович // Мед. иммунология. – 2008. – Т. 10, № 2-3. – С. 245-250.
42. Масалова Н.Н. Эффективность радиойодтерапии тиреотоксикоза в зависимости от терапевтической активности ^{131}I (дозозависимый эффект) / Н.Н. Масалова, Р.В. Захаренко, И.Н. Лукьянов // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2011. – Т. 47, № 1. – С. 107-110.
43. Мельниченко, Г.А. Аутоиммунный тиреоидит: клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов / Г.А. Мельниченко // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы : материалы 2-го Рос. тиреоидологического конгр. – М., 2002. – С. 5-18.
44. Мельниченко, Г.А. Диффузный токсический зоб / Г.А. Мельниченко // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 2. – С. 79.
45. Меньков, А.В. Качество жизни пациентов после хирургического лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы / А.В. Меньков // – Мед. альманах. – 2012. – № 4. – С.117-120.
46. О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода : Постановление Правительства РФ от 05.10.1999 г. № 1119 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://bestpravo.ru/fed1999/data03/tex14665.htm>.

47. Обоснование подходов к отбору пациентов с заболеваниями щитовидной железы для оперативного лечения / В.И. Белоконев [и др.] // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 17-22.
48. Особенности клинического течения и выбора тактики хирургического лечения диффузного токсического зоба у мужчин / И.В. Макаров [и др.] // Материалы XXV Рос. симп. с участием терапевтов-эндокринологов, посвящ. 85-летию клиник Самарского гос. мед. ун-та / под общ. ред. И.В. Макарова, Т.А. Бритвина. – Самара, 2015. – С. 165-169.
49. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным ^{131}I / В.В. Фадеев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 1. – С. 3-10.
50. Оценка прогностической значимости объективных клинико-лабораторных и морфологических показателей в исходе хирургического лечения больных диффузно-токсическим зобом / О.Г. Цой [и др.] // International journal on immunorehabilitation. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 196-197.
51. Перминова, С.Г. Патология щитовидной железы у женщин с бесплодием / С.Г. Перминова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 44-50.
52. Петунина, Н.А. Консервативное лечение диффузного токсического зоба: возможности, проблемы, пути решения / Н.А. Петунина // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – № 3. – С. 14-20.
53. Петунина, Н.А. Подходы к лечению функциональных нарушений щитовидной железы / Н.А. Петунина // Качество жизни. Медицина. Болезни эндокринной системы. – 2006. – Т. 14, № 3. – С. 22-23.
54. Петунина, Н.А. Прогностические факторы и оптимизация методов лечения БГ : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.03 / Петунина Н.А. – М., 2004. – 324 с.
55. Прогнозирование результатов лечения диффузного токсического зоба / Ю.Б. Кириллов [и др.] // Хирургия. – 1993. – № 5. – С. 23-27.
56. Радиойодтерапия тиреотоксикоза : рук. / А.Ф. Цыб [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 160 с.

57. Результаты мониторинга йододефицитных заболеваний в Российской Федерации (2000-2005 гг.) : рук. для врачей / И.И. Дедов [и др.]. – М., 2005. – 124 с.
58. Результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба у взрослых, детей и больных мужского пола / А.Ф. Романчишин [и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XI (XIII) Рос. симпоз. с международ. участием по хирургической эндокринологии. – СПб., 2003. – С. 216-226.
59. Результаты эпидемиологического исследования по оценке йодного обеспечения Санкт-Петербурга / С.В. Дора [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 37-41.
60. Романчишен, Ф.А. Хирургическая профилактика повреждений возвратного гортанного и добавочного нервов при операциях по поводу заболеваний щитовидной железы : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Романчишен Ф.А. – СПб., 2006. – 128 с.
61. Романчишен, А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез / А.Ф. Романчишен. – СПб.: ИПК Вести, 2009. – 412 с.
62. Симакина, О.В. Факторы, определяющие развитие гипокальциемии у пациентов с болезнью Грейвса после тиреоидэктомии / О.В. Симакина, Н.В. Латкина, Н.С. Кузнецов // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 43-48.
63. Современные аспекты хирургической эндокринологии / П.С. Ветшев [и др.] / Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XI (XIII) Рос. симп. с международ. участием по хирургической эндокринологии. – СПб.: Welcome, 2003. – Т. 1. – С. 59-64.
64. Тактика лечения диффузного токсического зоба / Б.Х. Бебезов [и др.] // Клин. медицина. – 2013. – Т. 91, № 9. – С. 61-67.
65. Тиреоидные антитела при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы и их зависимость от присутствия аутоантигенов / И.В. Крюкова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1989. – № 4. – С. 19-21.

66. Трошина, Е.А. К вопросу о недостатке и избытке йода в организме человека / Е.А. Трошина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 9-16.
67. Трошина, Е.А. Принципы тиреостатической терапии болезни Грейвса (лекция) / Е.А. Трошина // Consilium medicum. – 2012. – Т. 12, № 12. – С. 64-68.
68. Трунин, Е.М. Рациональный подход при хирургическом лечении диффузного токсического зоба / Е.М. Трунин, А.Н. Бубнов, И.Г. Кандалова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – Т. 41, № 4. – С. 64-68.
69. Трухина, Л.В. Иммунологические, генетические и морфологические маркеры прогнозирования хирургического лечения диффузного токсического зоба : автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.03 / Трухина Л.В. – М., 2005. – 24 с.
70. Фадеев, В.В. Болезнь Грейвса / В.В. Фадеев // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 171, № 27. – С. 1262-1265.
71. Фадеев, В.В. Болезнь Грейвса: диагностика, современные средства лечения / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Врач. – 2005. – № 12. – С. 35-39.
72. Фадеев, В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение / В.В. Фадеев // М.: Издательский дом Видар-М, 2005. – 240 с.
73. Фадеев, В.В. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение) : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.03 / Фадеев В.В. – М., 2004. – 342 с.
74. Фадеев, В.В. Современные методы определения антител к рецептору ТТГ в диагностике и лечения болезни Грейвса / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 9-17.
75. Федеральные клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба / Е.А. Трошина [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 8-19.

76. Хавин, И.Б. Болезни щитовидной железы / И.Б. Хавин, О.В. Николаев. – М., 1961. – 252 с.
77. Харнас, С.С. Отдаленные результаты и качество жизни после хирургического лечения диффузного токсического зоба / С.С. Харнас, С.К. Мамаева // Эндокринная хирургия. – 2008. – № 1. – С. 10-14.
78. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба / В.Э. Ванушко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 50-56.
79. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и возможности прогнозирования его результатов / М.И. Балаболкин, П.С. Ветшев, Н.А. Петунина, Л.В. Трухина / Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 34-38.
80. Хрыщанович, В.Я. Проблемы заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза [Электронная ссылка] / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Вестн. ВГМУ. – 2011. – № 1. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/problemy-zamestitelnoy-terapii-posleoperatsionnogo-gipotireoza>.
81. Цуркан, А.Ю. Влияние клинических показателей на результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба / А.Ю. Цуркан, В.Э. Ванушко // Вестн. экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV, № 2. – С. 259-361.
82. Цуркан А.Ю. Оценка влияния различных факторов на исход субтотальной резекции щитовидной железы при болезни Грейвса / А.Ю. Цуркан, В.Э. Ванушко, Г.А. Манушакян // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 50-54.
83. Цуркан, А.Ю. Спорные вопросы хирургического лечения болезни Грейвса / А.Ю. Цуркан, В.Э. Ванушко, Д.Г. Бельцевич // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 15-23.
84. Чилингарида, К.Е. Повторные операции при заболеваниях щитовидной железы / К.Е. Чилингарида, П.С. Ветшев, Д.А. Банный // Актуальные проблемы современной эндокринологии : материалы IV Всерос. конгр. эндокринологов. – СПб., 2001. – С. 412.

85. Шилин, Д.Е. Актуальные вопросы лабораторной диагностики заболеваний щитовидной железы (современные рекомендации международных организаций) / Д.Е. Шилин // Лаборатория. – 2002. – № 3. – С. 22-25.
86. Шляхтич, С.Л. К вопросу определения критериев объема оперативного вмешательства при диффузном токсическом зобе / С.Л. Шляхтич, В.Р. Антонив, А.В. Вовканыч // Хирургия Украины. – 2015. – Т. 53, № 1. – С. 47-51.
87. Эффективность лечения ^{131}I в лечении болезни Грейвса / Л.Г. Стронгин [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т. 2, № 3. – С. 56-58.
88. Alsanea, O. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery / O. Alsanea, C.H. Clark // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2000. – № 2. – P. 321-337.
89. Anaplastic thyroid carcinoma arising in long-standing multinodular goiter following radioactive iodine therapy: report of a case diagnosed by fine needle aspiration / J. Maatouk [et al.] // Acta Cytol. – 2009. – Vol. 53, № 5. – P. 581-583.
90. Annerbo, M. Management of Grave's disease is improved by total thyroidectomy / M. Annerbo, P. Stålberg, P. Hellman // World J Surg. – 2012. – Vol. 36, № 8. – P. 1943-1946.
91. Anxiety and depression are more prevalent in patients with graves' disease than in patients with nodular goiter / K.B. Bové [et al.] // Eur Thyroid J. – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 173-178.
92. Bagnasco, M. Stress and autoimmune thyroid diseases / M. Bagnasco, I. Bossert, G. Pesce // Neuroimmunomodulation. – 2006. – Vol. 13, № 5-6. – P. 309-317.
93. Ban, Y. The contribution of immune regulatory and thyroid specific genes to the etiology of Graves' and Hashimoto's diseases / Y. Ban, Y. Tomer // Autoimmunity. – 2003. – Vol. 36, № 6-7. – P. 367-379.
94. Bartalena, L. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any) / L. Bartalena, L. Chiovato, P. Vitti // Journal of Endocrinological Investigation. – 2016. – Vol. 39. – P. 1105-1114.

95. Bhattacharyya, N. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy / N. Bhattacharyya, M. Fried // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2002. – Vol. 128. – P. 389-392.
96. Brix, T.H. Validity of self-reported hyperthyroidism and hypothyroidism: comparison of self-reported questionnaire data with medical record review / T.H. Brix, K.O. Kyvik, L. Hegedus // Thyroid Int. – 2015. – Vol. 11, № 8. – P. 769-773.
97. Cardiovascular Complications Secondary to Graves' Disease: A Prospective Study from Ukraine / I. Tsymbaliuk, D. Unukovych, N. Shvets, A. Dinets// PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10. № 3. – P.e0122388.
98. Cavicchi, O. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients / O. Cavicchi, O. Piccin, U. Caliceti // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 137. – P. 654-658.
99. Changes in the thyroid function of Graves' disease patients treated by subtotal thyroidectomy / K. Sugino [et al.] // Endocr J. – 2012. – Vol. 28, № 12. – P. 115-120.
100. Changes in thyroid surgery during iodine prophylaxis of endemic goiter / G. Riccabona [et al.] // World J Surg. – 1983. – Vol. 7, № 2. – P. 195-200.
101. Chapman, D.B. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia / D.B. Chapman, C.C. French, X. Leng // Am J Otolaryngol. – 2012. – Vol. 33. – P. 216-220.
102. Cooper, G.S. The epidemiology of autoimmune diseases / G.S. Cooper, B.C. Stroehla // Autoimmun. Rev. – 2003. – Vol. 2. – P. 119-125.
103. Davies, T.F. Newer Aspects of Graves' Disease / T.F. Davies // Bailliere's Clin Endocrinol Metab. – 1997. – Vol. 11. – P. 431-601.
104. Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves' patients after total thyroidectomy / Y. Erbil [et al.] // Am J Surg. – 2011. – Vol. 201. – P. 685-691.

105. Diminished Quality of Life and Increased Brain Functional Connectivity. Patients with Hypothyroidism After Total Thyroidectomy / Y.W. Shin [et al.] // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26, № 5. – P. 641-649.
106. Douglas, R.S. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism / R.S. Douglas // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 364. – P. 542-550.
107. Endemic goiter in Austria's youth? / G. Riccabona [et al.] // *Pediatr Padol*. – 1981. – Vol. 16, № 2. – P. 189-194.
108. Factors influencing the outcome of oral static drug therapy in Graves disease / B. Winsa [et al.] // *Acta Endocrinol Copenli*. – 1998. – Vol. 122. – P. 722-728.
109. Graves' disease: a review of surgical indications, management, and complications in a cohort of 59 patients / P. Stathopoulos [et al.] // *Int J Oral Maxillofac Surg*. – 2015. – Vol. 44, Is. 6. – P. 713-717.
110. Initial experience with robotic gasless transaxillary thyroidectomy for the management of Graves disease: comparison of conventional open versus robotic thyroidectomy / J.H. Park [et al.] // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. – 2013. – Vol. 23, Is. 5. – P. 173-177.
111. Järhult, J. Alternating from subtotal thyroid resection to total thyroidectomy in the treatment of Graves' disease prevents recurrences but increases the frequency of permanent hypoparathyroidism / J. Järhult, P.O. Andersson, L. Duncker // *Langenbecks Arch Surg*. – 2012. – Vol. 397, № 3. – P. 407-412.
112. Jonklaas, J. Weight changes in euthyroid patients undergoing thyroidectomy / J. Jonklaas, H. Nsouli-Maktabi // *Thyroid*. – 2011. – Vol. 21, № 12. – P. 1343-1351.
113. Kūtev, N. Subtotal resection of thyroid gland - optimal method for treatment of Basedow disease / N. Kūtev, R. Petkov, N. Iarūmov // *Prognosis. Khirurgiia (Sofia)*. – 2007. – № 3. – P. 9-13.
114. Lain, M.G. Body-mass index and mortality in women: Follow-up of the Canadian National Breast Screening Study cohort / M.G. Lain, A.B. Miller, T.E. Rohan // *International Journal of Obesity*. – 2005. – № 5. – P. 412-417.

115. Left-shifted relation between calcium and parathyroid hormone in Graves' disease / M. Annerbo, H. Hultin, P. Stålberg, P. Hellman // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 99, № 2. – P. 545-551.
116. Linos, D. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical? / D. Linos, D. Karakitsos, J. Parademetriou // Eur. J. Surg. – 1997. – Vol. 163, № 9. – P. 651-657.
117. Long-Term Effect of Surgery in Graves' Disease: 20 Years Experience in a Single Institution [Electronic research] / T.Y. Sung [et al.] // Int J Endocrinol. – 2015. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/542641>.
118. McNab, T. Use of antithyroid drugs in euthyroid pregnant women with previous Graves disease / T. McNab, J. Ginsbern // Med. – 2005. – Vol. 28, № 3. – P. 127-131.
119. Muixi, L. Peptides presented in vivo by HLA-DR in thyroid autoimmunity / L. Muixi, I. Alvarez, D. Jaraquemada // Adv. Immunol. – 2008. – Vol. 99. – P. 165-209.
120. Nodalyield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma / J.A. Pereira [et al.] // Surgery. – 2005. – Vol. 138. – P. 1095-1100.
121. Opoku-Boateng, A. Thyroidectomy in Patients with Graves' Disease / A. Opoku-Boateng, T.S. Wang, J.A. Sosa // Graves' Disease. – Springer Science+Business Media New York, 2015. – P. 99-113.
122. Pesce, C.E. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Gravesdisease / C.E. Pesce, Z. Shiue, H. Tsai // Thyroid. – 2010. – Vol. 20. – P. 1279-1283.
123. Prediction of hypothyroidism after hemithyroidectomy: a biochemical and pathological analysis / Y.W. Koh [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2008. – Vol. 265, № 4. – P. 453-457.
124. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy / J. Kirkby-Bott [et al.] // World J Surg. – 2011. – Vol. 201. – P. 324-330.

125. Psychosocial factors influencing the short-term outcome of antithyroid drug therapy in Graves' disease / K. Yoshiuchi [et al.] // *Psychosom Med.* – 1998. – Vol. 60. – P. 592-596.
126. Psychological well-being in patients on adequate doses of L-thyroxine / P. Saravanan [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 57, № 5. – P. 577-585.
127. Radioiodine I-131 for the therapy of Graves' Disease. Malays / M. Malik [et al.] // *J Med Sci.* – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 25-33.
128. Rapoport, B. Graves' Disease: Pathogenesis and Treatment / B. Rapoport, S.M. McLachlan. – Boston, USA: Kluwer Academic Publishers, 2000. – P. 307.
129. Roh, J.L. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone / J.L. Roh, J.Y. Park, C.I. Park // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 245. – P. 604-610.
130. Sasaki, A. Endoscopic Subtotal Thyroidectomy: The Procedure of Choice for Graves' disease? / A. Sasaki, H. Nitta, K. Otsuka // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33, № 1. – P. 67-71.
131. Stress and thyroid autoimmunity / T. Mizokami [et al.] // *Thyroid.* – 2004. – Vol. 14. – P. 1047-1055.
132. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? / P. Miccoli [et al.] // *Surgery.* – 1996 – Vol. 120. – P. 1020-1025.
133. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal thyroidectomy might still be the preferred option / U. Lepner [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2008. - Vol. 44, № 1. – P. 22-26.
134. The environment and autoimmune thyroid diseases / M. Prummel [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2004. – Vol. 150. – P. 605-618.
135. The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J. Canaris, N.R. Manowitz, G. Mayor, E.C. Ridgway // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 526-534.
136. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy / Y. Erbil [et al.] // *Am J Surg.* – 2009. – Vol. 197, № 4. – P. 439-446.

137. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey / M.P. Vanderpump [et al.] // Clin. Endocrinol. – 1995. – Vol. 43. – P.55-68.
138. The relationship of psychological factors to the prognosis of hyperthyroidism in antithyroid drug-treated patients with Graves' disease / A. Fukao [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2003. – Vol. 58. – P. 550-555.
139. Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse rate to duration of therapy / H. Tamai [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 1980. – Vol. 4, № 92. – P. 488-490.
140. Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves' disease – analysis of 1432 patients / T. Bojic [et al.] // BMC Surg. – 2015. – Vol. 9, № 15. – P. 39.
141. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism / T. Angusti [et al.] // J Nucl Med. – 2000. – Vol. 41, № 6. – P. 1006-1009.
142. Thyroid carcinoma after radioactive iodine therapy for Graves' disease / M.D. Ozaki Osamu [et al.] // Wld J Surg. – 1994. – Vol. 18. – P. 518-521.
143. Thyroidectomy as primary treatment optimizes body mass index in patients with hyperthyroidism / D.F. Schneider [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2014. – Vol. 21, № 7. – P. 2303-2309.
144. Thyroid function after subtotal thyroidectomy in patients with Graves' hyperthyroidism / E.J. Limonard [et al.] // Scientific World Journal. – 2012. – Is. 3. – Id. 548796.
145. Vanderpump, M.P.J. Epidemiology of Thyroid Dysfunction – Hypothyroidism and Hyperthyroidism / M.P.J. Vanderpump // Thyroid International. – 2009. – Vol. 2. – P. 3-12.
146. Wang, C. Epidemiology of thyroid disease and implication for screening / C. Wang, L.M. Crapo // Endocrin. Metab. Clin. N. Amer. – 1997. – Vol. 26. – № 1. – P. 189-218.
147. Weetman, A.P. Graves' disease / A.P. Weetman // Thyroid international. – 2003. – Vol. 2. – P. 34-39.

148. Woods, R. Total Thyroidectomy versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy in Patients with Graves' Diseases: a Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / R. Woods // Clin Endocrinol (Oxf). – 2014. – Vol. 80, Is. 2. – P. 316.
149. Yamashita, H. Postoperative tetany in Graves disease. Important role of vitamin D metabolites / Y. Yamashita, T. Murakami, S. Noguchi // Ann Surg. – 1998. – Vol. 229. – P. 237-245.