



Абдулла Ганаевич Магомедов доктор медицинских наук, профессор, академик НАНД, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №1 ДГМУ. Лауреат Российской общенациональной премии: «Российские созидатели 2010». Заслуженный деятель науки РД, дважды лауреат Государственной премии РД. Основоположник хирургии сердца, аорты и хирургической эндокринологии в Республике Дагестан.



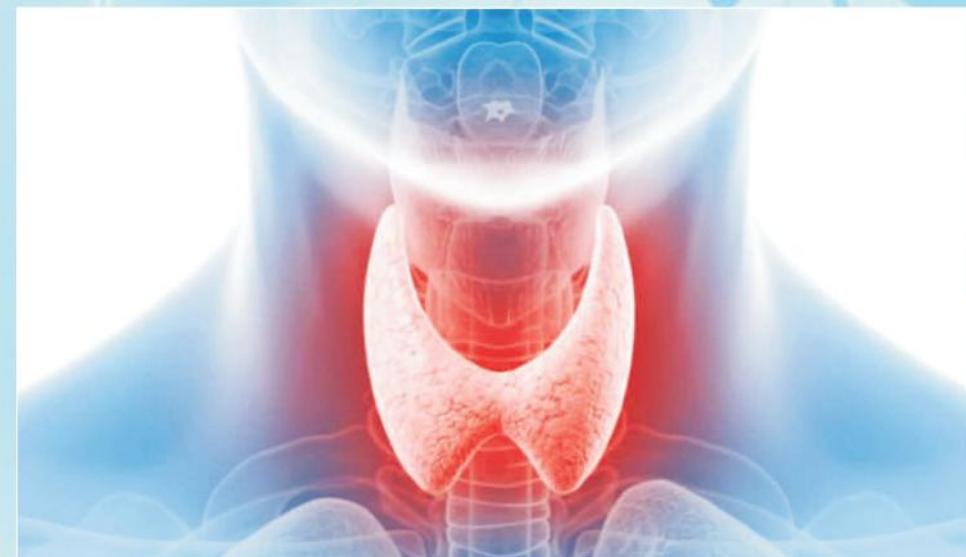
Абдулхалик Салимханович Абдулхаликов доктор медицинских наук, доцент, заведующий учебной частью кафедры госпитальной хирургии №1 ДГМУ. Лауреат Государственной премии РД.



Ильяс Гаджимурадович Ахмедов доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии №1 ДГМУ.

А.Г.Магомедов,
А.С.Абдулхаликов,
И.Г.Ахмедов.

ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ В РЕГИОНЕ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ: ДИАГНОСТИКА И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ



А.Г. Магомедов,
А.С. Абдулхаликов,
И.Г. Ахмедов

ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ
В РЕГИОНЕ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ:
ДИАГНОСТИКА И
КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Махачкала 2018

УДК 616.441-008.61

ББК 54.15

М-123

Магомедов А.Г., Абдулхаликов А.С., Ахмедов И.Г.

Токсический зоб в регионе зобной эндемии: диагностика и комплексное лечение. / - Махачкала, 2018. – 168с.

В монографии на современном уровне показаны патогенетические механизмы формирования токсического зоба в регионе зобной эндемии. Разработаны новые принципы комплексного лечения пациентов с тяжелыми формами тиреотоксикоза и осложнений вызванные этой патологией. Показан алгоритм подготовки больных к хирургическому лечению особых случаев токсического зоба, включая электроимпульсную терапию и общую умеренную гипотермию. Даны рекомендации комплексного подхода к предоперационной подготовке и послеоперационного тведения пациентов с тяжелыми формами токсического зоба. Монография рассчитана на клинических ординаторов, хирургов, эндокринологов, кардиологов, анестезиологов-реаниматологов.

Рецензенты:

В.Г.Аристархов – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент евро-азиатской академии медицинских наук, заслуженный врач РФ, зав.кафедрой хирургических болезней с курсом урологии Рязанского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова

У.З.Загиров - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РД, заслуженный врач РД

Магомедов А.Г., Абдулхаликов А.С., Ахмедов И.Г. 2018г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ.....	11
1.1. Патогенетические аспекты токсического зоба.....	11
1.2. Биологическое действие тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему.....	16
1.3. Диагностика токсического зоба.....	18
1.4. Лечение диффузного токсического зоба.....	21
1.5. Методы лечения узлового токсического зоба.....	27
1.6. Малоинвазивные технологии в хирургическом лечении токсического зоба.....	29
2. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА В РЕГИОНЕ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ.....	34
2.1. Токсический зоб в общей структуре хирургической патологии щитовидной железы: эпидемиология.....	34
2.2. Заболеваемость зобом и уровень йодобеспеченности.....	39
3. ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА.....	44
4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ХИРУРГИИ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА.....	53
4.1. Клиническая картина токсического зоба.....	53
4.2. Ультразвуковая характеристика щитовидной железы в В-режиме при токсическом зобе.....	54
4.3. Ультразвуковая характеристика щитовидной железы в допплеровских режимах при токсическом зобе.....	58
4.4. Цитологическая дифференциальная диагностика узлов при токсическом зобе.....	66
4.5. Алгоритм диагностики при токсическом зобе.....	70
5. ПОДГОТОВКА БОЛЬНЫХ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОСОБЫХ СЛУЧАЕВ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА.....	73
5.1. Электроимпульсная терапия в хирургии токсического зоба...	73
5.2. Умеренная гипотермия в хирургии токсического зоба.....	84
6. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ.....	86
7. МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА.....	100
8. РЕЦИДИВ ТИРЕОТОКСИКОЗА: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
АТА	– Американская тиреоидологическая ассоциация
АТ к ТГ	– антитела к тиреоглобулину
АТ к ТПО	– антитела к тиреопероксидазе
АТ-рТТГ	– антитела к рецепторам тиреотропного гормона
АФУ	– автономно функционирующий узел
ВЩА	– верхняя щитовидная артерия
ДГМА	– Дагестанская государственная медицинская академия
ДТЗ	– диффузный токсический зоб
ПОГ	– послеоперационный гипотиреоз
ПТЗ	– полинодозный токсический зоб
РКБ	– Республиканская клиническая больница
РФП	– радиофармпрепарат
РЦЖ	– рак щитовидной железы
РЧА	– радиочастотная абляция
Т ₃	– трийодтиронин
Т ₄	– тироксин
ТАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГ	– тиреоглобулин
ТСИ	– тиреостимулирующие иммуноглобулины
ТТГ	– тиреотропный гормон гипофиза
ТО	– тиреоидный остаток
УЗ	– узловый зоб
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УТЗ	– узловый токсический зоб
ФП	– фибрилляция предсердий
ЦДК	– цветное допплеровское картирование
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЩЖ	– щитовидная железа
ЭДК	– энергетическое допплеровское картирование
ЭИТ	– электроимпульсная терапия
ЭО	– эндокринная офтальмопатия
TRA _b	– антитела к рецепторам тиреотропного гормона
Ved	– диастолическая скорость кровотока
Vps	– систолическая скорость кровотока

ВВЕДЕНИЕ

Токсический зоб объединяет две формы заболеваний щитовидной железы: диффузный токсический зоб (ДТЗ) и узловой токсический зоб (УТЗ). Они являются причиной возникновения тиреотоксикоза у подавляющего большинства пациентов с этим синдромом. Хотя оба эти заболевания различаются с этиопатогенетических позиций, их объединяют схожая клиническая картина и методы диагностики. Распространенность тиреотоксикоза достигает 2% от общего числа жителей РФ [53].

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) – заболевание аутоиммунного генеза, характеризующееся неконтролируемой стимуляцией тиреоцитов иммуноглобулинами (ТСИ, или антитела к рецепторам тиреотропного гормона Ат-рТГ) [132, 145]. При узловом токсическом зобе причиной тиреотоксикоза является автономное избыточное функционирование одного или нескольких узлов в щитовидной железе. В настоящее время значительная роль в возникновении узлового токсического зоба отводится недостаточной обеспеченности населения йодом, что приводит вначале к развитию диффузного увеличения щитовидной железы, а в дальнейшем – к появлению клонов гиперфункционирующих тиреоцитов и образованию автономно функционирующих узлов (АФУ) [49, 88, 144, 153, 165].

Если в регионах с достаточным поступлением йода в организм доминирующим заболеванием является болезнь Грейвса, то в районах йододефицита у значительной, а иногда и большей части пациентов выявляется узловой токсический зоб [151, 168]. Это требует внесения определенных корректив в организацию и проведение диагностических и лечебных мероприятий у этих групп пациентов.

Дагестан, как и многие регионы России, характеризуется йодной недостаточностью, обусловленной низким уровнем этого элемента в почве и воде. Однако эпидемиологические характеристики состояния йодобеспеченности на территории республики отсутствуют, что является весьма существенным, поскольку часть жителей проживает в приморских районах и потребляет в пищу значительное количество богатых йодом морепродуктов. Другая же живет в высокогорных районах и пользуется для питья водой горных рек, йод в которой присутствует в незначительных количествах. Кроме того, дезорганизация профилактических мероприятий в девяностых годах XX столетия

привела к повсеместному росту заболеваний щитовидной железы в регионе [1, 137].

Научные исследования последних лет по этой проблеме позволили пересмотреть взгляды на патогенез тиреотоксикоза и его осложнений, а также на эффективность различных методов диагностики, в частности, возможности прогнозировать течение ДТЗ на основе исследования уровня ТСИ и других иммуногенетических факторов [87, 95].

Основным методом диагностики, а также дифференциальной диагностики между диффузным и узловым токсическим зобом в настоящее время является сцинтиграфия щитовидной железы с различными радиофармпрепаратами [55, 95, 150]. Однако возможность ее широкого клинического применения может быть ограничена по ряду причин. Использование сцинтиграфии сопряжено с лучевой нагрузкой на пациента, что исключает ее применение у беременных женщин, кормящих матерей, лиц, подвергавшихся радиоактивному облучению, и ограничивает ее применение в детском возрасте. Кроме того, проведение исследования невозможно в большинстве лечебных учреждений из-за отсутствия соответствующего оснащения [33, 150]. Повсеместное распространение в нашей стране получила ультрасонография, а современные ультразвуковые сканеры позволяют проводить исследования в различных допплеровских режимах [108, 123, 178]. Таким образом, имеется вполне реальная возможность, наряду с гормональными исследованиями, оценивать кровоснабжение щитовидной железы как в целом, так и отдельных ее участков и патологических образований. При этом, в отличие от сцинтиграфии, метод безопасен, дешев, не обладает кумулятивным эффектом, что позволяет его многократно использовать в течение короткого промежутка времени. По данным некоторых исследователей, допплерография является более эффективным диагностическим методом, чем сцинтиграфия [50, 265]. Поэтому представляются необходимыми дальнейшее изучение возможностей ультрасонографии и разработка методик ее практического использования для первичной и уточняющей диагностики у больных с токсическими формами зоба.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) является наиболее информативным методом, позволяющим дифференцировать злокачественные и доброкачественные узлы щитовидной железы [186, 199, 215, 271]. Однако целесообразность ее выполнения при токсических узлах в настоящее время оценивается неоднозначно, что требует дополнительных исследований в этом направлении [177, 211].

Основными методами лечения токсического зоба являются медикаментозное лечение, хирургическое вмешательство и радиоидотерапия [59, 67, 101, 211]. К настоящему времени произошли существенные изменения в частоте использования этих методов. Радиоидотерапия в последние годы получила широкое распространение, обеспечивая надежное и относительно быстрое устранение тиреотоксикоза [155, 211].

Однако хирургический метод остается методом выбора у определенной категории больных узловым и диффузным токсическим зобом [33]. В совместных рекомендациях Американской тиреоидологической ассоциации и Американской ассоциации эндокринологов-клиницистов (ATA, 2009), а также в клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов (2005) хирургический метод лечения ДТЗ считается показанным у пациентов при: компрессии органов шеи (объем больше 80 мл); подозрении на наличие злокачественной опухоли; у женщин, планирующих беременность через 4-6 месяцев; неэффективности консервативной терапии в течение 5 лет и др. Аналогичных взглядов придерживается большинство авторов [20, 42]. Официальные рекомендации зарубежных и отечественных тиреоидологических ассоциаций в настоящее время говорят о допустимости двух видов оперативных вмешательств при ДТЗ: тотальной или субтотальной резекции железы с оставлением ткани железы в пределах 2 см³. При многоузловом токсическом зобе рекомендована тиреоидэктомия или предельно субтотальная резекция железы, а при мононодозном токсическом зобе (токсической аденоэме) – лобэктомия [23, 40, 56, 292, 319].

Надо отметить, что результаты хирургического лечения токсического зоба на сегодня не могут быть признаны вполне удовлетворительными. По разным данным, рецидивы тиреотоксикоза возникают у 2 - 5% больных [90, 160], послеоперационный гипотиреоз развивается у 12-56% пациентов [13, 111, 152, 154]. Даже при условии высокой квалификации хирурга повреждение гортанных нервов наблюдается у 1% пациентов, послеоперационное кровотечение, требующее повторной операции, – у 0,7% пациентов, а послеоперационная летальность составляет 0,01% [28, 64, 162]. Все это требует совершенствования методических подходов при операциях.

Наиболее существенные осложнения, угрожающие жизни больных тиреотоксикозом, обусловлены патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы: нарушениями ритма и проводимости,

слабостью сердечной мышцы, артериальной гипертензией и др. [38, 102, 133, 143, 164]. Разработка профилактических и лечебных мероприятий при названных осложнениях на до- и послеоперационном этапах также требует дальнейших исследований.

Значительное распространение при лечении узлового токсического зоба приобретают малоинвазивные прецизионные вмешательства, в частности, внутритканевая этанолдеструкция и радиочастотная абляция [36, 118, 126, 247] щитовидной железы. Однако место малоинвазивных вмешательств в общей схеме хирургического лечения больных с токсическим зобом еще не вполне определено.

Таким образом, очевидно, что актуальной является разработка и реализация лечебно-диагностических мероприятий, включающих организацию хирургической помощи, оптимизацию дооперационной диагностики и оперативных вмешательств, предупреждение и лечение послеоперационных осложнений, направленных на улучшение результатов хирургического лечения больных токсическим зобом.

Монография основана на результатах исследования клинического материала отделения хирургической эндокринологии Республиканской клинической больницы (РКБ) – клинической базы кафедры госпитальной хирургии Даггосмедакадемии – за период с 2001 по 2013 год, материале Республиканского эндокринологического диспансера и эндокринологического отделения РКБ за тот же период.

Распространенность заболеваний щитовидной железы в Республике Дагестан, высокий уровень их осложнений и послеоперационной летальности, особенно в группе пациентов с токсическим зобом, послужили основанием для решения о создании специализированного отделения хирургической эндокринологии в Республиканской клинической больнице в 1996 году. Функционирование вновь созданного отделения осуществлялось в тесном взаимодействии с Республиканским эндокринологическим диспансером, эндокринологическим отделением РКБ, а также отделениями инвазивной аритмологии и кардиореанимации РКБ (84а, 85а).

Пациенты, у которых в результате дооперационного обследования имелись признаки, с высокой вероятностью свидетельствующие о злокачественном новообразовании щитовидной железы, госпитализировались в Республиканский онкологический диспансер (эти пациенты в настоящее исследование не включены).

За охваченный период в отделении хирургической эндокринологии РКБ было прооперировано 3478 пациентов с заболеваниями щитовидной железы.

тровидной железы. Среди оперированных пациентов токсический зоб имел место у 831 (23,9%) больного (табл. 1).

Таблица 1
Общая структура заболеваний щитовидной железы
у оперированных пациентов

№ п/п	Форма патологии	Число больных	
		абс.	%
1	Узловый (многоузловый) эутиреоидный зоб	2653	76,3
2	Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)	159	4,6
3	Многоузловой токсический зоб	588	16,9
4	Токсическая аденома щитовидной железы	84	2,4
	Итого	3478	100

Очевидно, что среди пациентов с токсическим зобом, прооперированных в отделении хирургической эндокринологии РКБ, узловые формы заболевания составили большинство – 672 (80,9%) случая. Среди них лиц с коллоидными узлами оказалось подавляющее большинство: узловый (многоузловый) коллоидный зоб – у 588 (87,5%) и узловый коллоидный зоб в сочетании с аденомой щитовидной железы – у 65 (9,7%). Токсическая аденома без сочетания с коллоидными узлами имела место лишь у 19 (2,3%) пациентов.

Распределение больных с различными формами токсического зоба по полу и возрасту представлено в таблицах 2 и 3. В группах лиц как с ДТЗ, так и с УТЗ преобладают женщины, однако, если среди больных с ДТЗ это соотношение составляет 10:1, то в группе пациентов с УТЗ оно составляет лишь 3:1.

Таблица 2
Распределение по полу и возрасту больных с диффузным
токсическим зобом (n=159)

	< 20 лет	20-40 лет	40-60 лет	≥ 60 лет	Всего
Мужчины	0	7	5	1	13
Женщины	1	76	61	8	146
Итого	1	83	66	9	159

Значительно различается и средний возраст пациентов в группах. Если для больных с ДТЗ он составляет $32,5 \pm 12,8$ лет, то для больных с УТЗ он равен $47,2 \pm 14,5$ годам ($p=0,00$). Подавляющее большинство оперированных пациентов были людьми трудоспособного возраста.

Преимущественно контингент оперированных больных имел возраст от 40 до 60 лет.

Таблица 3

Распределение по полу и возрасту больных с узловым токсическим зобом (n=672)

	< 20 лет	20-40 лет	40-60 лет	≥ 60 лет	Всего
Мужчины	0	5	110	46	161
Женщины	1	22	307	181	511
Итого	1	27	417	227	672

Распределение больных с узловым и диффузным токсическим зобом, вошедших в исследование, показывает, что выборка в целом представлена по возрастному и половому признакам.

У всех пациентов в соответствии с основополагающими принципами биомедицинской этики было получено добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

1. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

1.1. Патогенетические аспекты токсического зоба

Гипертиреоз является распространенным заболеванием во всем мире, а болезнь Грейвса и узловой токсический зоб являются наиболее распространенными причинами гипертиреоза и тиреотоксикоза [196, 306, 340]. По данным литературы, в йододефицитных районах у 48% пациентов гипертиреоз развивается в связи с токсическим полинодозным зобом, у 10% – в связи с токсической аденоидомой и у 40% – в связи наличием диффузного токсического зоба [177, 331].

Научные и технические достижения последних десятилетий существенно изменили наши представления как об этиологии и патогенезе заболеваний щитовидной железы, так и о месте, которое занимает хирургический метод в их лечении [16, 42, 80]. Несмотря на значительный разброс мнений ученых, можно говорить о достижении определенного взаимопонимания по основным аспектам этой проблемы [131, 177].

Как известно, термином «тиреотоксикоз» обозначают клинический синдром, возникающий в результате повышения содержания тиреоидных гормонов в крови [39, 66, 88]. Тиреоидные гормоны стимулируют окислительные процессы в организме, что сопряжено со значительным расходованием энергии, повышают катаболизм глюкозы, способствуя ее расщеплению в тканях, угнетают гликогенез, усиливают гликогенолиз, катаболизм жиров и белков [61, 133].

Тиреотоксикоз и гипертиреоз не являются синонимами [143]. Гипертиреоз – это тиреотоксикоз, возникающий в результате усиленного синтеза и экскреции гормонов щитовидной железой. Другими причинами возникновения тиреотоксикоза могут быть воспаление щитовидной железы с усилением высвобождения находящегося в ней гормона, но без увеличения его синтеза [102, 252]. Синдром может возникнуть также при поступлении значительных количеств гормона извне (медикаментозный тиреотоксикоз) и при поступлении большого количества йодосодержащих препаратов, например, амиодарона, рентгенконтрастных препаратов и некоторых других [255, 265, 288, 291, 307].

Тиреотоксикоз диагностируется у женщин в 10 раз чаще, чем у мужчин [257]. В странах с достаточным потреблением йода тиреотоксикоз выявляется реже, чем в йододефицитных регионах [168, 288].

Наряду с манифестным тиреотоксикозом важное клиническое значение имеет субклинический тиреотоксикоз. Субклинический тиреотоксикоз характеризуется снижением уровня ТТГ в сыворотке крови ниже референсных значений, тогда как уровень свободного тироксина и уровень свободного трийодтиронина остаются в пределах своих референсных значений. Распространенность субклинического тиреотоксикоза в общей популяции оценивается в 0,6-16%, и он может быть диагностирован гормональными исследованиями до появления клинических симптомов и осложнений [165].

Субклинический тиреотоксикоз чаще встречается у женщин и у пожилых людей, а также у пациентов с низким потреблением йода. Прогрессирование субклинического тиреотоксикоза в манифестный происходит с темпом 5-8% в год [144, 313].

В нашей стране количество больных, у которых выявляется тиреотоксикоз различного генеза, достигает 2% [53]. В 60-80% случаев причиной гипертиреоза является диффузный токсический зоб [115, 226], а у 5-15% больных причиной тиреотоксикоза является многоузловый зоб и токсическая аденоэма [171, 257, 311].

В многочисленных научных исследованиях показана прямая зависимость между йододефицитом и частотой возникновения зоба [196, 217, 307, 330]. Недостаточное потребление йода приводит вначале к развитию диффузного увеличения щитовидной железы, а в дальнейшем – к появлению клонов гиперфункционирующих тиреоцитов и образованию автономно функционирующих узлов [143, 168, 256, 330]. Есть сообщения, показывающие, что йододефицит не единственная причина возникновения зоба [47]. К ним, в частности, относят тиоцианаты, которые в значительной концентрации содержатся в сигаретном дыме [242]. По мнению некоторых авторов, экзогенные струмогенные вещества непосредственно влияют на функцию ЩЖ, изменяя как внутриорганный синтез гормонов, так и метаболизм тиреоидных гормонов в тканях [257].

Наиболее распространенной причиной токсического зоба является диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) [72, 184]. Значительная роль в патогенезе диффузного токсического зоба отводится различным иммунологическим и иммуногенетическим факторам [60, 131]. В 1956 г. Adams a Purves открыли фактор, действующий на тиреоциты аналогично ТТГ. В дальнейшем было установлено, что это аутоантитело, которое взаимодействует с рецептором ТТГ на поверхности тиреоцита, стимулируя его [357]. Эти антитела (тиреостимулирующие

иммуноглобулины) вызывают не только увеличение продукции тиреоидных гормонов, но и гипертрофию и гиперплазию фолликулов [350].

При ДТЗ в железе происходит индукция апоптоза и разрушение фолликулярных клеток, опосредованное CD8+ лимфоцитами [178]. Многими исследователями была выявлена ассоциация развития ДТЗ с наличием аллелей HLA-DRB1*03 [54, 239, 353]. Показана роль HLA-DRB1*03 как маркера рецидивирующего течения ДТЗ, трудно поддающегося консервативной терапии, с частыми рецидивами, эндокринной офтальмопатией. Установлена также и связь с генами за пределами системы HLA [269]. В последние годы было сообщено о выявлении ассоциации между повышенной восприимчивостью к возникновению ДТЗ и генами CD40, CTLA-4, TSH-гес, PTPN22 [246, 286, 357].

В настоящее время установлено, что многоузловой и узловой токсической зоб являются в большинстве случаев йододефицитным заболеванием [257]. Тиреотоксикоз при этом обусловлен патологической гиперпродукцией тиреоидных гормонов сформировавшимися в щитовидной железе одиночными или множественными очагами (узлами) с автономно функционирующими тиреоцитами, т.е. автономно функционирующими узлами (АФУ) [325, 331].

В Российской Федерации АФУ составляют 8-13% среди всех причин тиреотоксикоза. Подобная же картина отмечается и в странах Европы и США, хотя среди пожилых людей, живущих в йододефицитных условиях, АФУ является наиболее частой причиной тиреотоксикоза [257].

До формирования АФУ щитовидная железа претерпевает ряд последовательных изменений, первым этапом которых является диффузный зоб, наблюдаемый у 10-80% населения при йододефиците [256]. В дальнейшем на фоне повышенной стимуляции гиперплазированной ткани железы развиваются эутиреоидные узлы [149, 165]. Лишь следующим этапом, на фоне многолетнего течения патологического процесса, в результате мутации генов, кодирующих рецепторы к тиреотропному гормону, тиреоциты приобретают способность автономного функционирования, т.е. вне регулирующих эффектов тиреотропного гормона [114, 144, 297].

Часто токсическая автономия возникает на фоне длительно существующего узлового нетоксического зоба. Иногда начало заболевания провоцирует повышенное поступление в организм йода с пищей или лекарственными препаратами [201, 257]. При повышенном поступле-

нии препаратов йода значительно повышается выработка трийодтирона тиреоцитами в узлах при их размерах в 2-2,5 см и выше [331].

АФУ по морфологии могут быть как микромакрофолликулярными (гиперпластические), так и микро- или макрофолликулярными (неопластические, т.е. фолликулярные или папиллярные неоплазии). Вместе с тем на практике при гистологической верификации не всегда удается установить различие между ними. В том и другом случае узлы могут быть как с капсулой, так и без нее. Нередко в подобных случаях морфологи используют термин «аденоматозный узел». Как правило, гиперфункционирующие узлы считаются доброкачественными образованиями [190].

Гиперпластический узел или аденома могут быть частично или полностью инкапсулированными. По данным Guiffrida D. с соавт. (1995) [231] и Г.А.Герасимова с соавт (2002) [49], 5% узлов относятся к гиперфункционирующему («горячим»), поскольку они концентрируют 99m -Тс или I^{131} в больших количествах, чем остальная ткань щитовидной железы, подавляя функцию ее других отделов. Гиперфункционирующие клеточные узлы встречаются у женщин значительно чаще, чем у мужчин.

Для лечения одиночных автономно функционирующих узлов используют те же способы, что и для других форм токсического зоба, а именно тиреостатики, изотопы йода и оперативное лечение. В настоящее время все более широкое распространение приобретают малоинвазивные методы: склеротерапия этанолом, лазериндуцированная термотерапия и радиочастотная абляция [24, 34, 75, 117, 175, 183, 207].

Полинодозный токсический зоб, известный также под названием болезнь Пламмера, как причина возникновения тиреотоксикоза по частоте занимает второе место после диффузного токсического зоба, но характерен для более старшей возрастной группы. Возникновение тиреотоксикоза связывают с увеличением массы автономно функционирующих фолликулов, которые не отличаются по морфологическим характеристикам от нормальных фолликулов. Studer H. с соавт. (1995) [330] выделяют 4 основных типа распределения таких автономно функционирующих фолликулов в ткани железы: 1) множественные фолликулы, рассеянные по всей ткани железы; 2) фолликулы собраны в кластеры, демаркационной линии, отделяющей эти скопления от окружающей менее активной паренхимы, нет; 3) множественные микроаденомы; 4) автономная функция подавляющего большинства фолликулов. Тиреотоксикоз при полинодозном токсическом зобе может

быть обусловлен чаще множественными гиперфункционирующими участками тиреоидной ткани, расположенными между узлами, или реже множественными гиперфункционирующими узлами.

Хотя диффузная и полинодозная формы токсического зоба совпадают по ряду клинических проявлений, они имеют и четко выраженные различия. Так, офтальмопатия, претибиональная микседема, ассоциация с *myasthenia gravis*, пернициозной анемией, тромбоцитопенической пурпурой отмечаются исключительно при диффузном токсическом зобе [322]. Сердечная недостаточность и аритмия зачастую являются единственными проявлениями многоузлового токсического зоба. Их появление у пожилых больных, особенно если они плохо поддаются кардиальной терапии, всегда должно внушать подозрение [69, 133].

Морфологические изменения ЩЖ при ДТЗ чрезвычайно разнообразны. Наиболее важными морфологическими признаками диффузного токсического зоба являются гиперпластические процессы в тиреоидном эпителии, выражющиеся в новообразовании фолликулов, развитии в них сосочковых выростов и появления очагов растущей тиреоидной ткани, а также "жидкое" состояние коллоида – признак усиленной продукции гормонов [11, 31, 179, 181].

Существенной особенностью ДТЗ является диффузная или очаговая лимфоидная инфильтрация, нередко с типичными центрами размножения. В очагах лимфоплазмоцитарной инфильтрации довольно часто обнаружаются характерные для ДТЗ очень крупные клетки неправильной формы с резко гиперхромным ядром – онкоциты, или клетки Ашкинази-Гюртля, нередко образующие целые дольки или узлы – аденоны. Наличие лимфоцитарной инфильтрации сближает структуру зоба при тиреотоксикозе и лимфоматозном тиреодите, так как нередко при ДТЗ целые дольки имеют вид, характерный для АИТ [33]. Степень выраженности лимфоидной и плазмоцитарной инфильтрации стромы ЩЖ пропорциональна титрам антитиреоидных антител в периферической крови больных ДТЗ [53, 181]. Наблюданное в последние десятилетия увеличение морфологических признаков аутоагgressии в ЩЖ при ДТЗ В.Н. Горбенко [53] связывает с влиянием тиреостатиков. Длительное применение тиреостатиков вызывает структурную перестройку ЩЖ, заключающуюся в замещении ее паренхимы соединительной тканью, увеличении количества коллагеновых и ретикулиновых волокон.

1.2. Биологическое действие тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему

ЩЖ оказывает многогранное действие на организм, влияет на все виды обменных процессов, является главным стимулирующим и регулирующим фактором обмена веществ и сердечной деятельности [188, 202, 320, 348, 349]. Гормоны ЩЖ усиливают чувствительность адренорецепторов сердца, сосудов и других эффекторов [69, 133, 229, 293].

В отдельных публикациях авторы отмечают, что смертность среди больных с заболеванием щитовидной железы увеличилась на 20% и в основном за счет сердечно-сосудистых проблем [189, 192, 347]. Пациенты с многоузловым токсическим зобом имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, чем больные с базедовой болезнью, что, вероятно, обусловлено более пожилым возрастом [188].

Появляются отдельные сообщения о генетической предрасположенности аритмогенного эффекта гормонов щитовидной железы [187]. Кроме того, у пациентов с базедовой болезнью в аутоиммунный патологический процесс могут быть вовлечены различные сердечные структуры с развитием клапанной патологии, кардиомиопатии и легочной артериальной гипертензии [188].

Роль субклинического тиреотоксикоза в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний является предметом продолжающихся дискуссий [200, 227, 228, 241, 289, 290, 298, 345]. Есть предположение, что сердечно-сосудистые расстройства, связанные с субклиническим тиреотоксикозом, являются прямым следствием избытка тиреоидных гормонов [210, 313, 336]. Отдельными авторами было предположено, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с субклиническим гипertiреозом может быть связано с существенными изменениями в эхокардиографических параметрах [249], хотя Dörr M. с соавт. [218] не обнаружили влияния субклинического гипertiреоза на индекс массы левого желудочка. Другие авторы полагают, что ассоциация субклинического гипertiреоза с сердечно-сосудистыми заболеваниями обусловлена в основном эндотелиальной дисфункцией [210, 336].

Различные нарушения коагуляции и фибринолиза, наблюдавшиеся у больных с гипertiреозом, могут варьировать от субклинических лабораторных аномалий до клинически значимых нарушений коагуляции, кровотечений и тромбоэмболий [222]. Некоторые авторы показали, что снижение уровня ТТГ является независимым фактором риска развития повышенного уровня фибриногена плазмы [224]. Гипerti-

реоз обычно ассоциируется с повышенной свертываемостью крови и снижением фибринолитической активности [278], однако у больных могут быть и гиперфибринолитические реакции [194], что в целом негативно сказывается на течении сердечно-сосудистых заболеваний.

Доказано, что тиреоидные гормоны оказывают возбуждающее действие как на кору головного мозга, вызывая тем самым изменения рефлекторных сосудистых реакций, так и на симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы [68, 132].

В ряде работ убедительно показано, что возможным местом действия тиреоидных гормонов может быть мембрана миокардиальных клеток [174, 206, 250, 294]. Изменениями ее свойств объясняют механизм действия гормонов щитовидной железы на частоту сердечных сокращений и электрическую возбудимость сердца [262, 295]. Нарушение электрофизиологической активности миокарда при тиреотоксикозе характеризуется уменьшением длительности потенциала его действия, регистрируемого в клетках предсердий, что приводит к повышению их электрической возбудимости, снижению порога электрической стимуляции и другим процессам [133, 187, 234, 236, 321, 332].

Токсическое действие избытка гормонов щитовидной железы приводит к нарушению процессов окислительного фосфорилирования, изменению энергетических возможностей миокарда, увеличению потребности его в кислороде и, в конечном счете, к нарушению сократительной функции миокарда и развитию недостаточности кровообращения [212, 233, 355]. Отмечаемое при этом повышение основного обмена в значительной степени способствует увеличению нагрузки на миокард и нарушению гемодинамики [69, 195, 252].

Наиболее распространенным нарушением ритма при токсическом зобе является синусовая тахикардия [69, 223]. Ряд исследователей при этом также наблюдали увеличение массы циркулирующей крови [98, 121].

Характерными проявлениями поражения сердца при тиреотоксикозе являются различные нарушения ритма, которые в той или иной форме имеют место у всех больных [34, 37, 39, 68, 69, 100, 133]. Патогенез нарушений ритма при тиреотоксикозе сложен и до конца не изучен [51, 80, 133]. Причиной возникновения аритмий могут явиться изменения физиологического взаимоотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. "Право" на аритмогенность отдаётся симпатической нервной системе, что подтверждается экспериментальными и клиническими исследованиями

[187, 236, 246, 262, 275, 295, 332]. С возрастом, особенно у лиц старше 60 лет, частота мерцательной аритмии может достигать 39% [39, 343]. Успешное оперативное или консервативное лечение тиреотоксикоза способствует восстановлению сердечного ритма, что доказывает роль функционального состояния щитовидной железы в развитии нарушений ритма сердца [100].

1.3. Диагностика токсического зоба

На протяжении нескольких десятилетий диагностика тиреотоксикоза базировалась на клинике, определении основного обмена и уровня поглощения радиоактивного йода, а также продукции тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза. Разработка высокочувствительного метода определения ТТГ позволила значительно улучшить лабораторную диагностику заболевания [131]. После работ многих ученых в диагностике и оценке результатов лечения ДТЗ стали использовать определение АТ к рецептору ТТГ (TRAb) [131, 141].

Разработка и внедрение современных методов диагностики, прежде всего лучевой, в значительной степени изменили алгоритмы обследования больных со всеми формами зоба, в том числе и токсическим [286, 287]. Переворот в использовании лучевых методов произвело открытие ультрасонографии [217].

В настоящее время УЗИ заняло ведущее место как самостоятельный метод первичной диагностики заболеваний щитовидной железы [78, 97]. Ультразвуковое сканирование щитовидной железы, выполняемое как первый этап скрининга, позволяет выявлять заболевание на ранней стадии и содержит элементы дифференциальной диагностики патологии щитовидной железы [299]. Ультразвуковое исследование бесценно и в плане мониторинга за состоянием тиреоидного остатка [56]. Rago T. et al. установлено, что появление гипоэхогенности ткани железы при УЗИ является более ранним признаком нарушения ее функции, чем появления антител [305].

Однако наиболее широкое распространение ультрасонография получила при диагностике узловых форм зоба [108]. Метод позволяет выявлять узлы размером более 3 мм, проводить дифференциальную диагностику между солидными узлами и образованиями с жидкостным компонентом, определять форму, структуру, четкость границ и взаимоотношение узла с окружающими анатомическими образованиями.

Весьма успешным для диагностики токсических форм зоба оказалось использование цветной допплерографии [238, 264, 265], хотя

принципиального значения в диагностике рака щитовидной железы она не получила [9].

Импульсная допплерография дает дополнительную информацию о кровотоке [86, 296]. При цветовом допплеровском картировании можно определить направление кровотока в сосудах. Определяемая методом цветового допплеровского картирования степень васкуляризации узловых образований в большей степени зависит от размера узла, чем от его гистологического строения [163]. Зависимость от угла в отображении сосудистых структур, невозможность получить изображение сосудов малого диаметра ограничивают диагностические возможности этой методики.

Varsamidis K. et al. сообщили об успешном применении допплеровской ультрасонографии с целью прогнозирования рецидива тиреотоксикоза после консервативного лечения ДТЗ [344]. Рецидиву, по данным авторов, предшествовало усиление кровотока по нижней щитовидной артерии.

Об использовании допплеровской ультрасонографии для контроля дозировки антитиреоидных препаратов сообщили Saleh A. с соавт., они отметили высокую степень корреляции между дозой препарата и интенсивностью кровотока [312]. Ряд авторов использовали допплеровскую ультрасонографию для оценки степени готовности больного к оперативному вмешательству [244, 310].

Arslan H. с соавт. предложили заменить радиоизотопное и гормональное исследование допплерографией, утверждая, что интенсивность кровотока внутри железы является более надежным методом диагностики ДТЗ [178]. Некоторые исследователи предлагают использовать ее как метод первичной диагностики при обследовании пациента с подозрением на наличие тиреотоксикоза [78, 159, 170].

В настоящее время сонографию используют также при выполнении тонкоигольной аспирационной биопсии для наведения функционной иглы [11, 157]. ТАБ под контролем УЗИ дает возможность визуализировать биопсийную иглу на различных этапах ее прохождения, исключить риск травматизации крупных сосудов и нервов. Точность исследования достигает 90% и более [62, 157, 354]. Среди информативных препаратов ТАБ около 70% составляют узлы доброкачественного характера [157]. По мнению Gimondo P., ТАБ под УЗИ- наведением позволяет точнее определять необходимый объем оперативного вмешательства [230].

Сонографический контроль нашел широкое применение и при проведении деструкции гиперфункционирующих узлов щитовидной железы [274, 314, 353]. К недостаткам УЗИ относится невозможность визуализации загрудинно расположенных отделов железы, неспособность различать доброкачественные и злокачественные образования и зависимость результатов исследования от квалификации врача сонографиста [9].

Тонкоигольная аспирационная биопсия считается методом исследования у больных с узловыми формами токсического зоба и рассматривается как краеугольный камень в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений щитовидной железы [147, 203]. Этот метод называют «золотым стандартом дооперационной диагностики» или «первой линией обороны» [232, 272]. ТАБ в обязательном порядке выполняется всем больным, размер узла у которых превышает 1 см [147, 259], а дальнейшая тактика лечения основывается на результатах цитологического исследования полученных мазков. Внедрение этого метода в клиническую практику в США позволило вдвое снизить количество операций у больных с узловым зобом, при этом доля больных с злокачественными опухолями среди оперированных пациентов возросла с 10-15% до 20-50% [245].

Определенные разногласия имеются по проведению ТАБ при многоузловом зобе. Некоторые исследователи проводят пункции всех узлов, размер которых превышает 1 см, другие же ограничиваются аспирацией лишь из доминантного узла [334, 335]. К недостаткам ТАБ относятся болезненность при проведении процедуры, относительно меньшая надежность при узлах с жидкостным компонентом, необходимость иметь опытных специалистов хирурга и врача цитолога [205].

Сцинтиграфия при исследовании пациентов с тиреотоксикозом сохранила свое значение при выявлении автономно функционирующих узлов, но практически не применяется при ДТЗ [226]. Сканирование щитовидной железы с ^{99m}Tc является предпочтительной в силу короткого периода полураспада РФП (6 ч), малой дозы облучения, отсутствия накапливания в щитовидной железе и широкой доступности РФП [59].

При сканировании щитовидной железы с ^{123}I преимуществом является возможность визуализации загрудинных узлов. Недостатками метода являются облучение пациента, трудность интерпретации при расположении узла на периферии или в перешейке, невозможность

обеспечить дифференцировку злокачественных и доброкачественных образований [55].

Сканирование щитовидной железы с¹³¹I позволяет визуализировать загрудинно расположенные узлы, благодаря периоду полураспада в 8 дней, дает возможность получения повторной сканограммы через несколько дней [59]. Недостатки метода те же, что были характерны для предыдущего, а кроме того, из-за гамма-излучения изображение уступает по качеству, полученному с использованием ¹²³I и 99mTc [55, 59, 135].

Компьютерная томография позволяет при отсутствии контрастирования обнаруживать узлы при многоузловом зобе; при выполнении 3-мерной КТ отчетливо выявляется компрессия; йодное истощение ткани дает возможность выявить глубоко расположенные метастазы [198, 304]. Недостатками метода являются невозможность использовать его для дифференцировки злокачественных и доброкачественных образований, а также его дороговизна [150].

Магнитно-резонансная томография очень хорошо выявляет загрудинно расположенные отделы щитовидной железы и при беременности, потому что гадолиновый контраст не влияет на функцию железы, нет ионизирующей радиации [198, 237]. Недостатки те же, что и при использовании КТ.

1.4. Лечение диффузного токсического зоба

Существуют три основных метода лечения больных ДТЗ – консервативная (лекарственная) терапия, применение радиоактивного йода и хирургическое лечение [42, 301]. В настоящее время в Европе наиболее широко применяется медикаментозная терапия, в США – радиоактивный йод [42, 83, 282, 306, 323, 341, 342, 356].

Из лекарственных средств чаще всего используются производные имидазола (мерказолил, тиамазол, метотирин) и тиоурацила (пропилтиоурацил), а также препараты йода, применяемые в основном для подготовки железы к оперативному вмешательству [74]. Редко, в связи с большим количеством побочных эффектов, применяют перхлорат калия и карбонат лития [52]. Механизм действия тиреостатических препаратов заключается в подавлении биосинтеза тиреоидных гормонов. Пропилтиоурацил, кроме того, уменьшает периферическую конверсию T₄ в T₃, чем обеспечивает более быстрый терапевтический эффект, однако пропицил обладает менее длительным временем действия, чем мерказолил, рецидивы заболевания после его применения

возникают чаще. Мерказолил более эффективен, так как наряду с тиреостатическим оказывает и иммуносупрессивное действие [57, 63, 161, 216].

Продолжительность консервативного лечения окончательно не установлена. Например, еще О.В. Николаев [94] считал, что опасность операции повышается по мере увеличения длительности заболевания, особенно при наличии тяжелого тиреотоксикоза, и рекомендовал ограничить сроки медикаментозной терапии 3-6 месяцами. По данным других авторов [27, 48, 107, 140], вопрос о радикальном лечении ДТЗ решается в случае безуспешной консервативной терапии в течение 1-1,5 лет [23]. Между тем в ряде публикаций [63, 127, 272] сообщается, что эффективность тиреостатического лечения возрастает при длительном (не менее 2 лет) непрерывном приеме антитиреоидных препаратов, что более оправдано у больных с легкими и среднетяжелыми формами гипертиреоза, так как тяжелый тиреотоксикоз нередко резистентен к лекарственной терапии и часто дает рецидивы [153].

По современным данным, только клинико-иммунологическая ремиссия может служить критерием полноценного излечения ДТЗ [29, 35, 161, 296], однако добиться такого эффекта с помощью консервативной терапии можно приблизительно у 20-50% пациентов [63, 76, 106, 127, 215].

Среди отрицательных моментов тиреостатической терапии, наряду с длительностью лечения, следует отметить зобогенный эффект, нередкие аллергические реакции, а также возможность нарушения лейкопоэза вплоть до агранулоцитоза и, следовательно, необходимость постоянного лабораторного контроля за клеточным составом крови [22, 27, 284].

В последние годы отмечено увеличение частоты осложнений в процессе антитиреоидной терапии, в большинстве случаев связанное с продолжительным консервативным лечением [213].

В случае неэффективности консервативной терапии многие авторы рекомендуют лечение радионуклидами, особенно у больных старше 50 лет [176, 270, 284]. При применении радиоактивного йода влияние β -частиц приводит к гибели фолликулярных клеток и замещению их соединительной тканью, обеспечивая тем самым устранение тиреотоксикоза, при этом клетки, не захватывающие йод, обычно не повреждаются [173]. Терапевтический эффект после приема ^{131}I проявляется полностью через 2-4 месяца.

Отмечается также относительная дешевизна этого метода [248]. Однако после радиоидотерапии уже в течение первого года у 70 - 80% пациентов развивается гипотиреоз [48, 263], частота которого постепенно возрастает и в отдаленные сроки может достигнуть 100% [52]. Кроме этого, лечение радиоактивным йодом часто ухудшает течение офтальмопатии [29, 235, 245].

Одной из важных нерешенных проблем радиоидотерапии является расчет дозы радиоактивного йода, по поводу чего в настоящее время продолжаются дискуссии [214, 325, 338, 339]. Вышесказанное, наряду с опасностью поражения генетического аппарата и возможностью канцерогенного эффекта [65, 263], ограничивает показания к радиоидтерапии.

Наиболее надежным и коротким путем достижения эутиреоидного состояния при ДТЗ является оперативное лечение [23, 32, 270, 279]. Резекция щЖ одномоментно значительно уменьшает количество функционирующих тиреоцитов, благотворно воздействует на иммунные механизмы развития ДТЗ, снижая количество антигенов, и в большинстве случаев надежно устраниет тиреотоксикоз и нормализует клиническую картину [17, 46, 110, 204].

В большинстве клиник России до недавнего времени применялась субтотальная резекция щитовидной железы по методу О.В. Николаева, при котором достигаются минимальная травматизация тканей и кровопотеря, снижаются вероятность повреждения возвратных нервов и удаления паращитовидных желез [15, 153, 166]. Менее распространена была методика Е.С. Драчинской [32, 281]. В настоящее время все чаще производится тиреоидэктомия [143, 153], являющаяся стандартной операцией во многих западных клиниках [292].

Основными показаниями к хирургическому лечению ДТЗ служат неэффективность консервативной терапии, большие размеры или загрудинное расположение зоба, наличие узлов, подозрение на злокачествление процесса, непереносимость тиреостатиков, а также необходимость срочной ликвидации тиреотоксикоза по медицинским или социальным показаниям [41, 42, 43]. Относительными противопоказаниями к оперативному лечению ДТЗ являются сопутствующие тяжелые заболевания в стадии декомпенсации [170, 281].

Среди послеоперационных осложнений при ДТЗ выделяют кровотечение, нарушение проходимости дыхательных путей (подсвязочный отек гортани, трахеомаляция, парез голосовых связок) и эндокринно-метаболические расстройства (тиреотоксический криз, представляю-

щий наибольшую опасность, гипотиреоз и паратиреоидная недостаточность) [43, 169, 237, 261, 273, 285, 308].

Клинические проявления криза обусловлены воздействием избытка гормонов ЩЖ и катехоламинов, а также дефицитом глюкокортикоидов (ГКС). Основным провоцирующим фактором криза общепризнана хирургическая травма [172].

До начала применения тиреостатиков основной причиной высокой послеоперационной летальности больных ДТЗ (50 - 75% случаев) являлось развитие тиреотоксического криза [98, 118, 119, 165]. На сегодняшний день, в связи с улучшением подготовки больных к оперативному вмешательству, усовершенствованием хирургической техники и анестезиологического пособия, послеоперационная летальность снизилась до 0,3 - 0,5%, частота возникновения данного осложнения – до единичных случаев [36, 314].

Достижение медикаментозной ремиссии тиреотоксикоза в целях профилактики развития тиреотоксического криза является обязательным условием для выполнения операции при ДТЗ [32, 49], что вполне осуществимо при назначении адекватной тиреостатической терапии. При необходимости используют β -блокаторы, глюкокортикоиды [114, 118]. В последнее время при подготовке больного к хирургическому лечению наряду с антитиреоидными препаратами используются методы экстракорпоральной детоксикации крови, приводящие к снижению концентрации тиреоидных гормонов, ТСИ, циркулирующих иммунных комплексов и доказавшие на практике высокую эффективность в профилактике ряда послеоперационных осложнений [195]. Некоторые хирурги перед операцией используют раствор Люголя с целью уменьшения кровенаполнения ЩЖ и уплотнения её паренхимы [65, 170, 278, 337].

Хирургическое лечение ДТЗ в большинстве случаев приводит к эутиреоидному состоянию [17, 18]. Но проблема возникновения рецидива тиреотоксикоза, а также гипотиреоза в отдаленном послеоперационном периоде сохраняет свою актуальность и на современном этапе развития хирургической эндокринологии.

Целью оперативного лечения ДТЗ многие ученые считают предупреждение рецидива заболевания и для ее достижения предлагают максимально радикальные операции, включая экстирпацию ЩЖ [89, 113, 153, 182, 259]. Отдельные авторы считают оптимальным предельно субтотальную резекцию железы с оставлением не более 2 г тиреоидной ткани [80, 81, 276].

Пропагандируя максимальный радикализм, авторы указывают не только на гормональную, но и на стойкую иммунологическую ремиссию [247]. Естественным исходом подобного радикализма является ПОГ, развивающийся у 90 - 100% больных [143]. Однако, как считают Sugino K. с соавт. [352], если заведомо не идти на гипотиреоз, избежать рецидива заболевания весьма сложно. Гипотиреоз в данном случае считается не осложнением, а запланированным результатом, который гораздо легче поддается коррекции, чем рецидивы тиреотоксикоза [41, 43]. С этим не согласно подавляющее большинство отечественных и зарубежных авторов, по мнению которых, основной целью оперативного лечения ДТЗ является достижение стойкого эутиреоидного состояния [21, 32, 39, 260, 303, 327].

Гипотиреоз, существующий в течение первых месяцев после операции, часто является транзиторным [80, 170, 210, 266, 300] и связан с резким одномоментным уменьшением ткани щитовидной железы; восстановление гормонального статуса в дальнейшем обусловлено развитием адаптивных reparативных механизмов. Стойкий гипотиреоз, возникающий после хирургического лечения ДТЗ, сопровождается изменениями со стороны всех систем организма, снижением интеллектуальных способностей, быстрым прогрессированием атеросклероза, ранним появлением артериальной гипертензии, нарушением метаболизма кальция с развитием остеопороза, ухудшает качество жизни больных и требует пожизненной заместительной гормональной терапии и постоянного лабораторного контроля [57, 124, 138].

Больше половины пациентов с гипотиреозом в ближайшие месяцы после оперативного лечения ДТЗ составляют больные с субклиническим гипотиреозом [96, 124, 270, 352], который не всегда требует заместительной терапии [29, 52].

Рецидивы тиреотоксикоза после субтотальной резекции железы, по данным литературы, наблюдаются у 3 - 20% больных, частота их возникновения сохраняется без изменения в течение многих лет [89, 246, 303, 327].

Е.А. Валдина [39] разделяет послеоперационные рецидивы на три группы:

- 1) тиреотоксикоз, возобновляющийся после неадекватно выполненной операции (оставление более 10 г тиреоидной ткани);
- 2) тиреотоксикоз, возникающий в результате гиперстимуляции нормального по массе тиреоидного остатка (ТО);

3) тиреотоксикоз, развивающийся вследствие аденоматозной трансформации ткани железы с высокой функциональной активностью и увеличением массы остатка.

Методом выбора при лечении рецидива тиреотоксикоза являются медикаментозная или радиоийодтерапия. Повторное оперативное вмешательство выполняется по строгим показаниям при значительном увеличении культи ЩЖ в размерах или при противопоказаниях к другим методам лечения, в связи с большими техническими трудностями и высоким риском осложнений [51, 77, 244, 247]. Однако некоторые хирурги считают оперативное лечение рецидива ДТЗ менее опасным и более эффективным [89].

По мнению большинства авторов, нормализация функции ТО происходит в течение года [21, 50, 75, 121, 305]. Однако тиреоидный статус со временем может меняться в любую сторону, что говорит о необходимости постоянного динамического наблюдения за пациентами в отдаленном послеоперационном периоде [39, 89, 127, 303, 317]. Некоторые исследователи считают, что со временем нарушенная функция ТО может нормализоваться [251, 352].

Анализ результатов оперативных вмешательств при ДТЗ подтверждает, что имеется прямая зависимость между массой тиреоидного остатка и частотой возникновения рецидива тиреотоксикоза после оперативного вмешательства [15, 81, 153]. При оперативных вмешательствах, вызванных рецидивом токсического зоба, не только значительно возрастает риск осложнений, связанных с операцией, но и ухудшаются функциональные результаты лечения [66, 197, 220].

Данные литературы показывают, что имеется прямая зависимость между уровнем продукции тиреоидных гормонов и массой оставленной части железы, и, поскольку хирурги обоснованно считают, что рецидив тиреотоксикоза опаснее, чем развитие гипотиреоза, который в настоящее время достаточно хорошо корректируется синтетическими аналогами тиреоидных гормонов, то в последнее время усилились призывы уменьшить массу тиреоидного остатка, особенно у молодых пациентов [41, 80, 99].

Пол пациента не оказывает влияния на функциональную активность тиреоидного остатка в послеоперационном периоде [109, 221].

Многочисленные работы посвящены попыткам прогнозировать развитие функциональных нарушений у больных ДТЗ после субтотальной резекции щитовидной железы с помощью определения TRAb [82]. Большинство исследователей отмечает прогностическую цен-

ность выявления TRAb на этапе ремиссии, связывая высокое содержание их с опасностью развития рецидива тиреотоксикоза [191, 254].

Рецидив тиреотоксикоза, обусловленного гипертиреозом, невозможен при тиреоидэктомии. Коррекция гормональной недостаточности после тиреоидэктомии полностью зависит от заместительной терапии.

Что же касается других способов коррекции послеоперационного гипотиреоза, то имеются единичные сообщения о благоприятном воздействии на функцию тиреоидного остатка различных физических факторов [71]. В 2003 г. японский исследователь Shimizu K. сообщил о трансплантации тиреоидной паренхимы для коррекции послеоперационного гипотиреоза у больных с болезнью Грейвса [316, 317]. Ю.А. Карабенцев с соавт. (2003) также привел сведения о проведенных 50 больным с послеоперационным гипотиреозом аллотрансплантациях криоконсервированной тиреоидной паренхимы с благоприятным результатом [70, 71].

Эффективность подобных методов в настоящее время оценить трудно в связи с неясностью отдаленных результатов лечения и малым числом наблюдений.

1.5. Методы лечения узлового токсического зоба

Оперативное вмешательство до сих пор остается наиболее часто используемым методом лечения узлов ЩЖ [83, 91, 92, 93, 324, 326]. Хотя при лечении полинодозного токсического зоба (ПТЗ) используют все виды терапии, хирургическое лечение многими специалистами считается методом выбора, особенно при медиастинальной локализации зоба [114].

Предоперационная подготовка проводится тиреостатиками, но препараты йода применять не следует из-за опасности обострения тиреотоксикоза [226]. При этом среди хирургов нет единства как в отношении показаний к оперативному лечению, так и в отношении объема резекции при полинодозном зобе.

В патогенезе рецидива узлового токсического зоба ведущая роль принадлежит нерадикальности операции [101]. Поэтому некоторые хирурги рекомендуют выполнять тиреоидэктомию, однако большинство производит резекцию щитовидной железы в объеме субтотальной операции. Попытки, основываясь на картине захвата радиоактивного йода, видимой на сканограмме, ограничиться лишь резекцией наибо-

лее активно функционирующих участков железы не получили поддержки из-за частого возникновения рецидива тиреотоксикоза.

Сообщения о результатах оперативного лечения ПТЗ довольно противоречивы. Так, Lundstrom с соавт. свидетельствуют о значительно лучших результатах хирургического лечения полинодозного токсического зоба, чем диффузного. Послеоперационный гипотиреоз развился лишь у 3% оперированных по поводу ПТЗ больных по сравнению с 22% при ДТЗ, а рецидив тиреотоксикоза не был отмечен ни разу. В то же время Palestini с соавт. не нашли каких-либо различий в функциональных результатах после хирургического лечения этих форм зоба. А Ozaki с соавт., напротив, отметили чрезвычайно плохие результаты хирургического лечения ПТЗ: рецидив тиреотоксикоза возник у 10% оперированных, а гипотиреоз развился у 35% из них.

При лечении одиночных гиперфункционирующих узлов также используют тиреостатики, радиоактивный йод и хирургическое вмешательство. Но большинство авторов согласны, что консервативная терапия может быть лишь методом устраниния тиреотоксикоза, но не окончательным видом лечения [226]. Применение радиоиодотерапии также имеет существенные ограничения. Отмечается, что после нее у 50% больных гиперфункция узла сохраняется, несмотря на нормальный уровень ТТГ. Требуется осторожность и при назначении радиоактивного йода больным молодого возраста [309]. Нет единого мнения об оптимальной дозе радиоиода. Одни авторы предлагают сравнительно высокие дозы, чтобы снизить возможность возникновения рецидива [87], в то время как другие более эффективными считают низкие дозы [55].

Учитывая это, большинство исследователей считают методом выбора хирургический – эксцизию гиперфункционирующего узла путем резекции соответствующей доли железы [165]. Однако отмечается, что даже при таком ограниченном объеме вмешательства возможно развитие гипотиреоза в послеоперационном периоде, и подчеркивается необходимость наблюдения за этой группой больных.

Основным преимуществом традиционного оперативного вмешательства, безусловно, является полное удаление узла, однако оно имеет и существенные недостатки – возможность возникновения серьезных послеоперационных осложнений даже у соматически здорового человека [167, 240, 268, 302, 315, 333]. К ним добавляется еще и опасность относительно продолжительной общей анестезии, что немаловажно особенно при наличии у пациента тяжелых сопутствующих за-

болеваний. Наряду с традиционными операциями в клиническую практику внедряются и малоинвазивные варианты деструкции узлов щитовидной железы [283].

1.6. Малоинвазивные технологии в хирургическом лечении токсического зоба

До сих пор при операциях на ЩЖ не удается полностью исключить тяжелые послеоперационные осложнения, связанные с повреждением верхнего и нижнего гортанных нервов, послеоперационным гипопаратиреозом [44, 208, 211, 258]. Вместе с тем сама операция, если не производится полного удаления железы, не исключает возникновения рецидива заболевания. Кроме того, даже современные методы анестезии могут быть опасны для пожилых пациентов, отягощенных сопутствующей патологией. В современных условиях к вышесказанному следует добавить значительные экономические затраты на пребывание больного в стационаре и выполнение оперативного вмешательства [92, 130]. Все это заставляет искать способы лечения, обеспечивающие снижение травматичности операции при условии достижения необходимого результата.

Появившиеся в последние годы прецизионные малоинвазивные методы нашли применение в хирургическом лечении диффузного токсического зоба. Прежде всего это использование эндовидеохирургического метода при проведении оперативного вмешательства [93, 266, 270]. Видеоассистированные операции на щитовидной железе получили широкое распространение и с успехом выполняются в нашей стране и за рубежом при лечении пациентов с доброкачественными узлами, диффузным токсическим зобом, дифференцированными злокачественными опухолями [35, 51, 57, 93, 140, 266, 270, 277, 346, 352]. Количество этих операций в некоторых центрах уже достигает тысячи и более [263, 270].

Китайские хирурги опубликовали сообщение [351] об устраниении тиреотоксикоза селективной эмболизацией верхних и нижних щитовидных артерий у 20 больных с ДТЗ.

Малоинвазивные методы лечения узловых образований щитовидной железы, к которым относят внутритканевую деструкцию узлов и радиочастотную абляцию, все чаще используются в последние годы при лечении различных заболеваний щитовидной железы [183, 185, 193]. Они позволяют или разрушить патологический очаг непосредственным воздействием на него физических (лазер) и химических

(склеротерапия этанолом, тетрациклином, доксициклином) факторов, сохраняя при этом основную массу гормонопродуцирующей ткани щитовидной железы [11, 91, 103], или уменьшить травматичность оперативного вмешательства за счет использования современной эндовидеотехники.

Все методы внутритканевой деструкции узловых образований щитовидной железы можно разделить на две группы. В первой для разрушения узла применяют химические вещества (этанол, тетрациклин, тромбовар и др.), во второй используют физические факторы (лазерное излучение, диатермокоагуляцию, замораживание) [45, 70, 106, 122].

В настоящее время единственным химическим веществом, широко используемым для склеротерапии узлов ЩЖ, является этанол [26, 103, 122, 141, 353].

В России первые сообщения о введении этанола для лечения узловых образований ЩЖ под контролем УЗИ были опубликованы А.Н. Бубновым с соавт. (1996, 1997). Некоторые отечественные клиники представили свой более чем 10-летний опыт этанолдеструкции, обобщающий результаты лечения около 1500 пациентов [10, 24, 48, 73, 119, 284].

Появились также сообщения об успешном лечении рецидивов тиреотоксикоза при тиреоидном остатке небольшой массы деструкцией оставленной ткани этанолом под контролем сонографии [138].

После введения спирта у больных с гиперфункционирующими узлами и явлениями тиреотоксикоза авторы отмечали восстановление поглощения радионуклида окружающей тканью и исчезновение признаков тиреотоксикоза.

По мнению одних авторов, результат этаноловой деструкции прежде всего зависит от степени тиреотоксикоза [175], другие, напротив, решающее значение отводят объему тиреоидного узла [225].

Различные точки зрения существуют и о количестве курсов этаноловой деструкции для получения положительного эффекта. Большинство исследователей отмечают улучшения результатов лечения после проведения повторных курсов введения спирта [139]. Однако сроки проведения повторных курсов различны.

Для объективизации эффективности результатов лечения большинство авторов считают необходимым использовать УЗИ [91, 156, 193]. Однако сонография позволяет определить только изменение размера узла и не в состоянии оценить изменение его функции.

Таким образом, в литературе имеются противоречивые мнения о частоте и количестве вводимого препарата, о показаниях к использованию данного метода, а также о максимальном размере узла, который можно подвергнуть склеротерапии. Требует также изучения вопрос о выборе наиболее простого метода контроля этаноловой деструкции.

Некоторым недостатком этого метода является сохранение уплотненного участка щитовидной железы, определяемого при пальпации и УЗИ как узел.

Исследования по применению лазерного излучения в хирургии ЩЖ начались в конце 90-х годов XX в. Как показали исследования, при контактном режиме воздействия диодные лазеры вызывают выраженное обугливание прилежащего к оптическому волокну участка ткани, с незначительно выраженным коагуляционными эффектами в глубине ткани [127]. Клиническая эффективность лазериндуцированной термотерапии (ЛИТТ) при солидных узлах оценивается в 45-50% [207]. Значительно лучшие результаты приводят О.В. Селиверстов с соавт. (2008) [119, 120]. Эффективность ЛИТТ в комбинации со склеротерапией этанолом как метода уменьшения объема узлов, по их данным, составила 86%.

Различные аспекты экспериментального изучения и клинического применения ЛИТТ подробно отражены в монографии Ю.А. Александрова с соавт. (2005) [11] и диссертационных исследованиях И.В. Слепцова [126, 127, 129].

После проведения лазерной деструкции автономно функционирующего узла отмечена не только нормализация функции щитовидной железы, но и значительное уменьшение размеров узлов, подвергнутых воздействию лазерного излучения, в среднем на 74%. Высокую оценку получил метод лазериндуцированной термотерапии и в России [11, 12, 126].

В настоящее время проводится изучение возможностей применения радиочастотной абляции автономно функционирующих узлов щитовидной железы [126].

В 2001 г. Dupuy D.E. с соавт. сообщил об использовании РЧА для лечения 8 пациентов с местным рецидивом и региональными метастазами высокодифференцированного рака щитовидной железы [219]. Авторы делают вывод, что радиочастотная абляция является новым многообещающим методом лечения местных рецидивов и региональных метастазов высокодифференцированного рака.

Об относительно успешном использовании РЧА в качестве паллиативного вмешательства у больной 69 лет с недифференцированным раком щитовидной железы сообщили С. Miyabayashi с соавт. (2005) [278].

В 2006 г. Monchik J.M. с соавт. провели сравнительное изучение результатов использования РЧА у 16 и этанолдеструкции у 4 пациентов для лечения местных рецидивов и отдаленных метастазов в кости (1) и легкие (3) высокодифференцированного рака щитовидной железы [281]. При проведении РЧА местных рецидивов использовали ультразвуковое наведение, при выполнении РЧА метастазов – наведение осуществляли с помощью КТ. Дальнейшее наблюдение показало, что через 40,7 месяцев отсутствие местных рецидивов отмечено у 14-16 больных после РЧА и у всех 4 больных после ЭД. У 2-3 пациентов с метастазами в легкие и пациента с метастазами в кости через 44 месяца рецидив заболевания выявлен не был. Из осложнений после проведения РЧА стойкий паралич возвратного нерва отмечен у 4 больных и ожог кожи у одного.

Kim J.S. с соавт. (2006) сообщили о первом клиническом опыте использования РЧА для лечения 30 пациентов с доброкачественными «холодными» узлами щитовидной железы. Авторы делают вывод, что РЧА может быть эффективным и безопасным методом лечения доброкачественных узлов щитовидной железы.

О хороших результатах применения РЧА у больных с большими узлами, деформирующими контуры шеи, доложил Baek H.J. [179, 180]. Применив РЧА у 328 пациентов, автор добился уменьшения объема узлов более чем на 50% у 84% больных. При этом у 28% больных узлы исчезли полностью.

Spiezia S. с соавт. также сообщили о хороших результатах применения РЧА для лечения больных с автономно функционирующими узлами [328 329].

Таким образом, несмотря на достаточно большой опыт, накопленный современной тиреоидологией, остаются спорные вопросы относительно выбора метода лечения в той или иной клинической ситуации при токсическом зобе. Надо оговориться, что ни один из существующих методов не является идеальным, у каждого есть свои плюсы и минусы, и ответственность за принятие решения всегда остается на практикующем враче, определяющем обуславливающем свой выбор конкретной клинической ситуацией у конкретного больного.

Анализ литературы свидетельствует, что в настоящее время малоизученной и наиболее актуальной остается проблема профилактики и

прогнозирования рецидива тиреотоксикоза после хирургического лечения ДТЗ. Недостаточно уточнены показания к различным методам и объем хирургического вмешательства при диффузном и узловом токсическом зобе. Остаются дискутабельными различные аспекты проблемы диагностики токсического зоба, в частности: возможности дифференциации токсических и не токсических узлов; место тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике токсического зоба; эффективность проведения УЗИ в различных режимах в диагностике различных форм зоба, а также возможности ранней дифференциальной диагностики опухоли щитовидной железы. Недостаточно разработаны вопросы тактики хирургического лечения токсического зоба, в особенности при его тяжелых и осложненных формах, остаются на высоком уровне частота periоперационных осложнений и летальности при хирургическом лечении токсического зоба.

2. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА В РЕГИОНЕ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ

2.1. Токсический зоб в общей структуре хирургической патологии щитовидной железы: эпидемиология

Недостаточность потребления йода, имеющаяся у людей, постоянно проживающих в регионах с йодным дефицитом, приводит к различным дисфункциям щитовидной железы, что в свою очередь влияет на развитие других заболеваний, приводит к снижению работоспособности людей, нарушению репродуктивной функции, снижению физического и умственного развития детей [116]. На территории Российской Федерации практически повсеместно отмечается дефицит потребления йода. Наряду с йодной недостаточностью струмогенным фактором оказывается дефицит ряда других микроэлементов, поддерживающих функцию щитовидной железы [79].

Республика Дагестан – регион с уникальным сочетанием различных климатогеографических и этнокультурных особенностей. Численность его населения, по данным на 01.01.2003 г., составила 2 199 945 человек.

Для оценки связи заболеваемости токсическим зобом со степенью выраженности струмогенных факторов проанализирован клинический материал отделения хирургической эндокринологии Республиканской клинической больницы (РКБ) за 2006, 2008 и 2010 годы. Отделение хирургической эндокринологии РКБ является единственным специализированным отделением, где концентрируются все пациенты Республики Дагестан с хирургической патологией щитовидной железы, за исключением лиц со злокачественной патологией.

Критерием включения пациента в это исследование было соответствие клинико-лабораторных и гистологических данных критериям диагноза узловой токсический зоб, или болезнь Грейвса, а также факт проведения хирургического вмешательства при наличии соответствующих показаний [42, 149, 153].

Всего за отмеченные 3 года прооперирован 761 пациент с различными заболеваниями щитовидной железы. В структуре оперированных больных у 729 (95,8%) показания к операции были выставлены в связи с наличием узлового зоба (в том числе узлового токсического зоба – у 116 пациентов), а у 32 (4,2%) – болезни Грейвса. Рецидивный зоб наблюдался у 32 (4,2%) пациентов. При узловом зобе в ткани щитовидной железы у 242 (33,2%) пациентов наблюдался различной сте-

пени выраженности аутоиммунный воспалительный процесс, подтвержденный гистологическим исследованием. Причем лишь у 41 (16,9%) из этих больных узлы имели воспалительный генез, у остальных 201 (83,1%) имело место развитие коллоидных или опухолевых узлов на фоне АИТ.

Узловой коллоидный зоб, по данным гистологического исследования удаленного материала, был выявлен у 652 (89,4%) пациентов, из которых 552 (84,7%) – женщины. Разной степени выраженности лимфоцитарная инфильтрация тиреоидной ткани наряду с микромакрофолликулярными разрастаниями была отмечена у 187 (28,7%) из них. Наряду с коллоидными узлами у 156 (23,9%) пациентов при гистологическом исследовании обнаружились узлы опухолевой природы: аденома (139 пациентов) и рак (17 пациентов). У 344 (52,8%) больных были выявлены только коллоидные узлы, причем без признаков существенной лимфоцитарной инфильтрации тиреоидной ткани. В целом многоузловой зоб среди пациентов, у которых выявлены коллоидные узлы, наблюдался у 529 (81,1%) из 652 больных. Средний возраст пациента составил $44,2 \pm 13,6$ лет, что существенно ниже ожидаемого для данной патологии.

Фолликулярная аденома, по данным гистологического исследования, была выявлена у 166 (22,3%) пациентов, в том числе у 139 (18,7%) в сочетании с коллоидными узлами. Соотношение мужчин и женщин среди этих пациентов составило 22 (29,5%) и 117 (70,5%) соответственно, что достоверно не отличается от показателя при коллоидном зобе ($p=0,89$).

Злокачественные новообразования¹ (гистологические находки) выявлены у 26 пациентов, из которых только у 9 без сочетания с коллоидными узлами. Среди гистологических форм фолликулярный рак наблюдался у 18 (69,2%) пациентов, папиллярный – у 4 (15,4%), медуллярный – у 1 (3,8%), другие формы (ангиоперицитарная саркома, малигнизированная гемангиоэндотелиома, метастаз экстратиреоидной опухоли) – у 3 пациентов. Соотношение пациентов по полу имело такой же характер, как и при коллоидном зобе и фолликулярной аденоме: мужчин – 5 (19,2%), женщин – 21 (80,8%). Средний возраст пациента составил $45,2 \pm 14,4$ лет.

¹ Сюда вошли только те пациенты, у которых злокачественное новообразование выявлено в результате гистологического исследования операционного материала. В иных случаях больные оперировались в Республиканском онкологическом диспансере.

Таким образом, возрастных или половых особенностей при различных формах узлового зоба не наблюдалось. Средний возраст прооперированных пациентов составил $44,6 \pm 13,6$ лет, медиана – 45(35:54) лет, что существенно меньше общепринятых данных [143]. Возрастная структура пациентов представлена на рисунке 2.1. Соотношение мужчин и женщин составило соответственно 106 (14,3%) и 637 (85,7%). Средний возраст мужчин ($42,1 \pm 14,3$) был несколько меньше, чем возраст женщин ($45,0 \pm 13,5$) ($t=2,03$, $p=0,042$).

Таким образом, токсический зоб в анализируемой группе наблюдался у 148 (19,4%) больных, из которых у 32 пациентов была верифицирована болезнь Грейвса, а у 116 – узловой токсический зоб. В структуре узлового токсического зоба наблюдались: узловой (многузловой) коллоидный зоб – у 109 пациентов, в том числе с фолликулярной аденомой у 17; токсическая аденома щитовидной железы – у 4; аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием и тиреотоксикозом – у 2; папиллярный рак щитовидной железы – у 1 пациента.

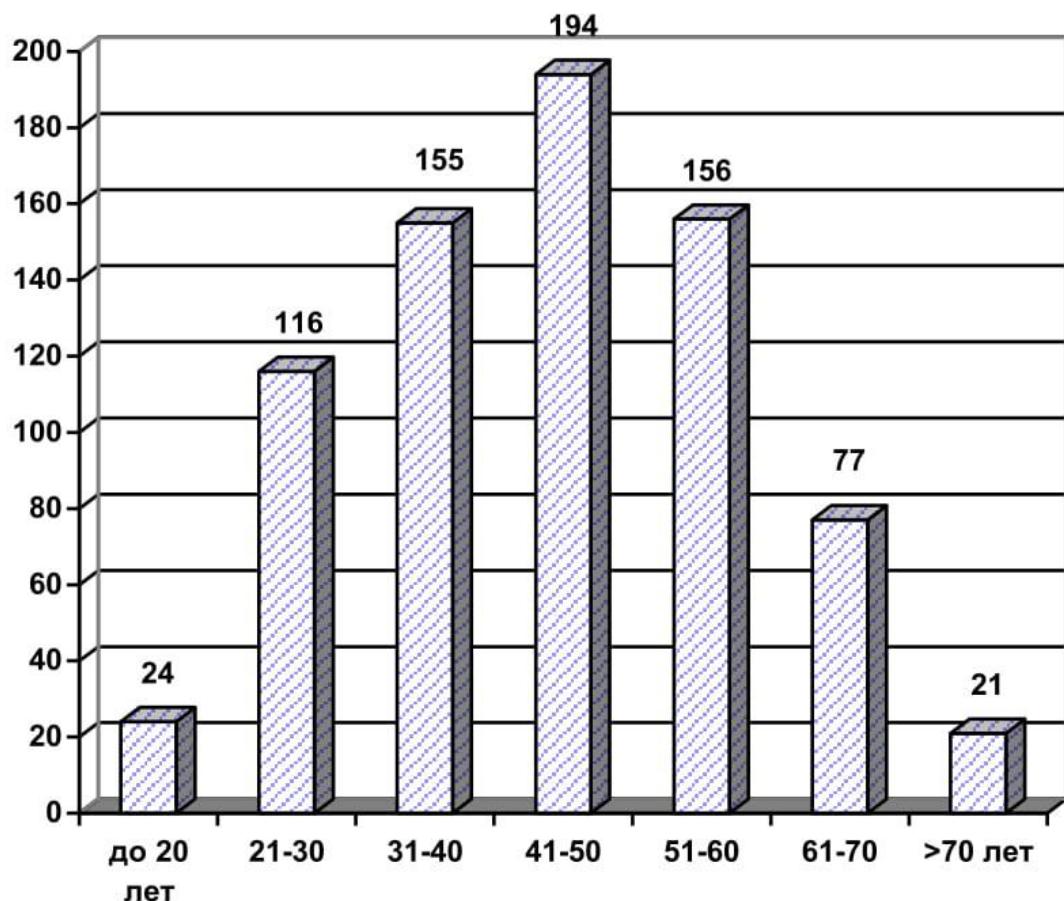


Рис. 2.1. Структура оперированных больных по возрастным интервалам
(параметры распределения К-С $d=0,05$, $p<0,1$)

Средний возраст пациента с ДТЗ и УТЗ составил $42,5 \pm 9,2$ лет и $40,3 \pm 12,8$ лет ($t=0,89$, $p=0,37$). Болезнь Грейвса, за исключением двух пациентов (6,3%), была отмечена только у женщин, тогда как узловой токсический зоб наблюдался и у 28 (24,1%) мужчин (χ^2_c поправкой Yates = 3,92, $p=0,048$). Таким образом, существенных возрастных особенностей токсического зоба при узловой и диффузной форме не оказалось. В то же время преимущественное наблюдение болезни Грейвса у женщин и узлового токсического зоба у мужчин достоверно ($p<0,01$).

В Республике Дагестан в среднем на 100000 населения ежегодно по поводу хирургической патологии щитовидной железы оперируются $12,4 \pm 6,0$ больных. Показатель по 51 административно - территориальному образованию имеет широкие вариации от 2,3 до 38,4 на 100000 населения (интерквартильный размах – от 8,5 до 14,3) (табл. 2.1, рис. 2.2).

Таблица 2.1

Число оперированных (на 100000 населения в год) по поводу хирургической патологии щитовидной железы в различных регионах Республики Дагестан: регионы с наименьшими и наибольшими показателями

Район/город	Показатель по всем формам зоба	Показатель по токсическим формам зоба
Гумбетовский р-н	2,3	-
Агульский р-н	4,1	-
Ногайский р-н	5,0	2,5
г. Кизляр	5,3	0,9
Цумадинский р-н	5,4	-
г. Махачкала	14,6	2,7
Рутульский р-н	20,1	2
Магарамкентский р-н	20,7	6,9
Цунтинский р-н	23,3	19,4
Дахадаевский р-н	25,9	8,2
Сергокалинский р-н	38,4	1,6

Число оперированных по поводу токсического зоба на 100000 населения также имеет широкие вариации в различных регионах Дагестана, причем имеется сильная корреляция между этим показателем и показателем по всем формам зоба ($r = 0,86$ $p=0,00$). Очевидно, что высокая частота узлового зоба среди населения обуславливает столь значимый процент его токсических форм.

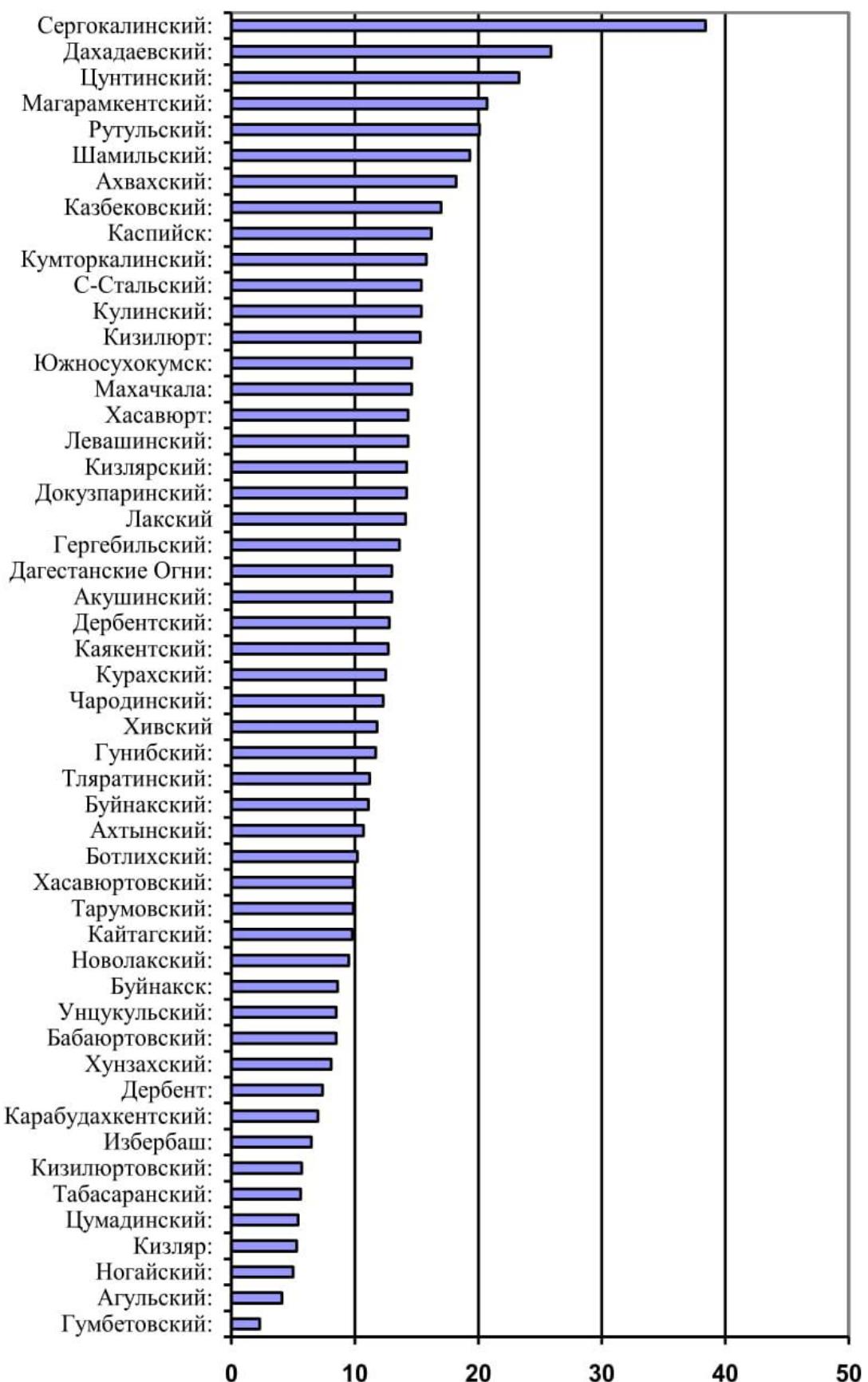


Рис. 2.2. Интенсивность поступления пациентов на оперативное лечение в течение 1 года (на 100000 населения) из регионов Республики Дагестан.

Часто среди этих пациентов с УТЗ наблюдались случаи, когда многолетнее течение узлового зоба не сопровождалось медикаментозным лечением. Нередко токсический зоб был выявлен кардиологами. Пациенты, проживающие в сельской местности, практически были лишены возможности получения грамотного лечения из-за отсутствия соответствующей лабораторной базы, а нередко и специалиста-эндокринолога.

Обращает на себя внимание относительно молодой возраст прооперированных пациентов с узловыми формами токсического зоба, в частности узловым коллоидным зобом, хотя, по данным литературы, узловой коллоидный зоб считается заболеванием более зрелой возрастной группы. Средний возраст пациентов с узловым коллоидным токсическим зобом составил $40,5 \pm 12,6$ лет, тогда как средний возраст пациентов с токсической аденомой оказался $39,8 \pm 14,0$ лет ($t=0,21$, $p=0,83$).

2.2. Заболеваемость зобом и уровень йодобеспеченности

Показатель йодурии является общепринятым в научной среде индикатором йододефицита. Объем щитовидной железы и его соответствиециальному у школьников может рассматриваться как показатель суммарной напряженности струмогенных факторов [2, 116].

Степень дефицита потребления йода населением оценивалась по уровню йодурии у детей 7-10 лет. Для этого, используя методы рандомизации, проведены экспедиционные исследования в кластерах по 45 учащихся в школах 16 административно-территориальных образований Республики Дагестан. Всего обследовано 2869 школьников. Полученные результаты распределены по следующим градациям согласно рекомендациям ВОЗ (2003): легкий йододефицит – при медиане йодурии $44,6 - 89,1$ мкг/г, средний йододефицит – $22,3 - 44,5$ мкг/г, тяжелый – менее $22,3$ мкг/г.

В этих же кластерах у 1948 школьников выполнено скрининговое ультразвуковое исследование щитовидной железы на предмет наличия зоба. Должный объем щитовидной железы оценивался с учетом пола и площади поверхности тела (ППТ) ребенка [19]. Расчет ППТ проводился по формуле: $\text{ППТ (м}^2\text{)} = \text{B}^{0,425} * \text{P}^{0,725} * 71,84 * 10^{-4}$, где В – вес (кг) и Р – рост (см). Критерием зоба считали превышение верхнего предела нормальных значений для объема ЩЖ (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Верхний предел нормальных значений (97 процентиль) для объема щитовидных желез (в мл) в расчете на площадь поверхности тела у детей, проживающих в условиях нормального обеспечения йодом (по Delange F. et al. [199])

Площадь поверхности тела (м^2)	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Мальчики	4,7	5,3	6,0	7,0	8,0	9,3	10,7	12,2	14,0	15,8
Девочки	4,8	5,9	7,1	8,3	9,5	10,7	11,9	13,1	14,3	15,6

Широкие вариации относительного числа оперированных случаев зоба в различных регионах должны быть, на наш взгляд, обусловлены разной степенью выраженности струмогенных факторов, в частности степенью дефицита йода. Однако ожидаемая корреляционная зависимость не обнаружилась.

Так, исследование йодурии у 2869 школьников в 16 районах и городах показало, что в целом в Республике Дагестан имеется средний дефицит йода. Средний показатель йодурии (мкг йода на 1 г креатинина) составил $28,9 \pm 7,4$ (медиана – 27,6, интерквартильный размах – 21,9-34,4%). Средний показатель частоты выявления зоба, по данным скринингового УЗИ, в тех же обследованных кластерах по Республике Дагестан составил $46,2 \pm 17,2\%$ (медиана – 38%, интерквартильный размах – 32,9-56,8%). Коэффициент корреляции Пирсона между частотой зоба и медианой йодурии в изученных 16 районах оказался равным $r = -0,07$ ($p=0,81$). Не выявились корреляция и между показателем заболеваемости диффузным (эндемическим) зобом у детей и показателем числа оперированных пациентов на 100000 населения в этих же районах: коэффициент корреляции $r=0,25$ ($p=0,41$).

Минимальное значение частоты выявления зоба у школьников наблюдалось в г. Буйнакске (20,8%) с показателем йодурии 23,3, а максимальное – в Ахвахском районе (86%) с показателем йодурии 27,6. Наиболее благополучным по йодобеспеченности из обследованных районов оказался Магарамкентский – с уровнем йодурии 45,0 и частотой зоба 46%, а наиболее неблагополучным – Буйнакский с уровнем йодурии 20,6 и частотой зоба у обследованных детей 41,6%. Оба района относятся к предгорной зоне. В этих же районах с крайними значениями показателей йодурии показатель заболеваемости

хирургической патологией щитовидной железы составил 20,7 и 11,1 соответственно.

Объединив административно-территориальные образования в три климатогеографические зоны для увеличения статистической мощности, мы также не отметили статистически достоверного различия ни по показателю заболеваемости, ни по уровню йодурии (табл. 2.3). Отметим лишь достоверное превышение частоты зоба у детей в горной зоне, хотя средний показатель йодурии в климатогеографических зонах достоверно не различается.

Таблица 2.3

Показатели оперируемости зоба и степени йододефицита в зависимости от климатогеографической зоны в регионе зобной эндемии

Климатогеографическая зона	Горная	Предгорная	Равнинная
Численность населения (по данным переписи на 1 января 2003 г.)	389941	396762	1208974
Число оперированных больных с зобом за три года	161	175	425
Среднегодовое число оперированных случаев зоба на 100000 населения	12,8±5,7	14,9±9,4 p*=0,7	10,9±3,8 p*=0,5 p**=0,4
Число оперированных больных с токсическим зобом за три года	24	34	90
Среднегодовое число оперированных случаев токсического зоба на 100000 населения	1,8±0,26	2,35±0,52 p*=0,18	2,23±0,93 p*=0,48 p**=0,85
Средний показатель медианы йодурии	28,0±6,4	29,6±13,4 p*=0,8	29,9±6,5 p*=0,6 p**=0,97
Частота выявления диффузного (эндемического) зоба у детей (%)	57,4±12,8	36,1±13,5 p*=0,038	34,3±15,1 p*=0,013 p**=0,87

Примечание: *- по сравнению с горной зоной, **- по сравнению с предгорной зоной.

Проведенный анализ свидетельствует о средней тяжести йододефицита у жителей Республики Дагестан (табл. 2.4).

Таблица 2.4

Характеристика показателей йодурии у детей

	Горная зона	Прибрежная зона
Медиана йодурии, мкг/л (размах)	21,6 – 34,4	23,4 – 36,4
Йоддефицит по ВОЗ	средней тяжести	средней тяжести

Очевидно, что необходимо срочно принять меры по йодпрофилактике в Дагестане, в частности, осуществить йодирование соли за счет государства (Герасимов Г.А., 2000). При этом обратить внимание, что в обеих зонах отмечается значительное колебание показателя внутри исследованных групп школьников, внутри одного региона, что, вероятно, связано с характером питания детей.

Результаты сравнительного исследования показателей объема щитовидной железы у детей по данным сонографического обследования (табл. 2.5) свидетельствуют, что в обеих зонах увеличение объема щитовидной железы выявляется у значительной части школьников младших классов.

Таблица 2.5

Характеристика показателей объема ЩЖ (по данным УЗИ) у детей

Объем щитовидной железы (мл)	Горная зона	Прибрежная зона
Норма	19,8 – 55,2%	50,6 – 80,8%
> 97 перцентиля	44,8 – 80,2%	19,2 – 49,4%

В обеих зонах отмечается отсутствие значимой зависимости между степенью йододефицита и числом школьников с увеличенной щитовидной железой.

Таким образом, анализ полученного материала показывает, что в Республике Дагестан распространение хирургической патологии щитовидной железы, в том числе тиреотоксического зоба, не коррелирует ни со степенью йодурии, ни с частотой эндемического зоба у детей. Интенсивные показатели количества оперированных случаев в различных административно-территориальных и климатогеографических зонах Республики Дагестан различаются в десятки раз. Исходя из этого, можно заключить, что в различных регионах Республики Дагестан в разной степени выражены струмогенные факторы, лишь одним из которых является степень йододефицита.

Существенное снижение возраста пациентов с узловым зобом, вероятно, обусловлено высокой степенью интенсивности воздействия

различных струмогенных факторов и неудовлетворительных профилактических мероприятий в Республике Дагестан. Высокая частота (до 23,9%) сочетания коллоидных и опухолевых узлов при многоузловом зобе обуславливает необходимость усиления показаний к оперативному лечению при многоузловом зобе.

Относительно молодой трудоспособный возраст больных, у которых выявляются показания к хирургическому лечению, требует от хирургов разработки оптимальной тактики хирургического лечения зоба, в том числе и токсических форм, учитывающей возможность максимально полной и ранней реабилитации пациентов.

Недостаточная организация эндокринологической помощи в отдаленных от крупных городов районах существенно отражается на эффективности лечения зоба.

3. ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Есть данные, свидетельствующие о существенной ассоциации развития ДТЗ с определенными генами главного комплекса гистосовместимости, наличие которых должно увеличить риск развития рецидива заболевания [54]. Для изучения этой проблемы нами проанализированы результаты иммуногенетических исследований у 64 пациентов с ДТЗ в возрасте от 15 до 78 лет. Из них женщин было 52, мужчин – 12. Медиана возраста пациента составила 47 лет. Длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 28 лет, в среднем составляя $4,5 \pm 0,5$ года, при этом длительность менее 2 лет отмечалась у 34,8 % обследованных, от 2 до 5 лет – у 41,3 % и более 5 лет – у 23,9 %. Наряду с пациентами с ДТЗ были проведены аналогичные исследования у 68 больных с АИТ с тиреотоксикозом и у 170 здоровых доноров (контрольная группа).

Динамика тиреостимулирующих антител (TRAb) на различных этапах лечения была изучена у 64 пациентов с ДТЗ.

Результаты исследования относительного содержания субпопуляций лимфоидных клеток представлены в таблице 3.1. Как видим, у больных ДТЗ отмечалось выраженное снижение основных показателей Т-клеточного звена иммунитета по сравнению с нормальными значениями, а именно, содержания зрелых Т-клеток (CD3+) – соответственно $46,8 \pm 1,9\%$ и $61,4 \pm 1,8\%$ и Т-хелперов (CD4+) – соответственно $25,6 \pm 1,5\%$ и $36,9 \pm 1,2\%$. Кроме того, снижено содержание клеток, экспрессирующих молекулы адгезии CD18: $28,7 \pm 2,6\%$ при норме $38,8 \pm 2,7\%$.

Таблица 3.1

Относительное содержание основных субпопуляций лимфоцитов
у больных с ДТЗ и АИТ

Субпопуляции лимфоцитов	ДТЗ (n=64)	АИТ (n=68)
CD3+(%)	$46,8 \pm 1,9^{***}$	$48,2 \pm 1,4^{***}$
CD4+(%)	$25,6 \pm 1,5$	$25,5 \pm 1,2$
CD8+(%)	$21,8 \pm 1,5$	$16,4 \pm 0,8^{**}$
CD22+(%)	$19,3 \pm 0,4$	$11,1 \pm 0,9$
DR+(%)	$20,5 \pm 1,5$	$17,6 \pm 1,1$
CD16+(%)	$22,1 \pm 0,6$	$20,5 \pm 1,4$
CD25+(%)	$21,2 \pm 1,91$	$19,4 \pm 1,1$
CD28+(%)	$16,7 \pm 0,6$	$15,1 \pm 2,9$
CD152+(%)	$11,5 \pm 0,5^{***}$	$14,9 \pm 3,6$

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Различия достоверны по сравнению с группой контроля.

Согласно полученным нами данным, возраст пациентов оказывает определенное влияние на показатели клеточного иммунитета, усугубляя явления иммунодефицита при диффузном токсическом зобе. Так, у больных старше 60 лет отмечено достоверное снижение относительного содержания периферических Т-лимфоцитов (CD3+) по сравнению с двумя другими группами, включавшими более молодых пациентов. В этой же группе больных наиболее низким оказалось и содержание Т-хелперов (CD4+) и DR+ лимфоцитов, а уровень CD8+ и CD22+ клеток имел тенденцию к снижению. Выявленный нами более высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в старших возрастных группах больных ДТЗ, возможно, объясняется снижением способности к их утилизации.

Повышен уровень среднемолекулярных и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов: $47,6 \pm 4,0$ усл.ед. при норме $33,1 \pm 3,2$ усл.ед., $132,9 \pm 7,6$ усл. ед. при норме $106,9 \pm 13,8$ усл.ед. соответственно.

Изучение клеток, несущих рецептор апоптоза – CD95, показало значительное возрастание их содержания у больных ДТЗ по сравнению с нормальным уровнем (соответственно $31,4 \pm 1,1\%$, $11,8 \pm 1,6\%$). Одновременно установлено снижение содержания клеток, экспрессирующих ко-стимуляторные молекулы CD152 – $11,5 \pm 0,5\%$ при норме $25,2 \pm 2,0\%$.

Способность лимфоидных клеток периферической крови больных АИЗ к продукции цитокинов представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2
Продукция цитокинов клетками периферической крови
у больных с ДТЗ и АИТ

Показатель		ДТЗ (n=64)	АИТ (n=68)	Контроль (n=170)
ИЛ-1 β (пг/л)	Спонтанный	$285,1 \pm 118,9$	$478,8 \pm 143,5^*$	$32,3 \pm 14,1$
	Стимулированный	$1242,1 \pm 196,3$	$1531,3 \pm 145,4^*$	$764,5 \pm 91,9$
ИЛ-6 (пг/л)	Спонтанный	$342,9 \pm 156,1^*$	$857,1 \pm 204/2^{**}$	$51,0 \pm 15,5$
	Стимулированный	$1000,0 \pm 72,3$	$1071,7 \pm 99,6$	$1063,6 \pm 68,7$
ФНО- α (пг/мл)	Спонтанный	$92,3 \pm 21,7$	$224,6 \pm 63,7$	$43,6 \pm 23,0$
	Стимулированный	$1099,5 \pm 178,2$	$913,7 \pm 164,7$	$1099,5 \pm 175,1$
ИЛ-10 (пг/мл)	Сывороточный	$175,5 \pm 30,2^*$	$179,8 \pm 47,6$	$7,8 \pm 2,2$
ИФН- γ (пг/мл)	Спонтанный	$27,9 \pm 1,6$	$51,1 \pm 15,8$	$41,8 \pm 16,7$

В группе пациентов с ДТЗ отмечалось некоторое возрастание способности клеток периферической крови спонтанно продуцировать ФНО- α и снижение их способности отвечать усилением продукции данного цитокина в ответ на стимулятор. Спонтанная продукция ИЛ-1 β клетками больных ДТЗ была значительно выше, чем у здоровых лиц – в среднем в 8,7 раза, синтез ИЛ-6 также был повышен в среднем в 6,7 раза. Уровень ИЛ-10 варьировал в пределах от 5 пг/мл до 530 пг/мл, в среднем составляя $175,5 \pm 30,2$ пмл, и был значительно повышен по сравнению с нормой. При этом у подавляющего большинства (73,3 %) он превышал нормальные значения более чем в 10 раз. Способность мононуклеарных клеток к спонтанной продукции ИФН- γ – продукта Т-хелперов 1 типа – была близка к норме. Таким образом, учитывая полученные данные о значительном возрастании синтеза продуктов Tx2 – ИЛ-6 и ИЛ-10 – на фоне неизмененной продукции ИФН- γ , можно сделать вывод, что на этапе клинически развивающегося ДТЗ имеет место сдвиг в сторону Tx2.

Нами изучена частота встречаемости генов HLA-специфичности II класса в группах больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (аутоиммунным тиреоидитом и диффузным токсическим зобом) в сравнении с лицами контрольной группы, не страдающими заболеваниями щитовидной железы. Результаты проведенного исследования о наиболее значимых ассоциациях АИЗ с HLA- специфичностями II класса представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3
Частота встречаемости HLA-специфичностей II класса
у больных с ДТЗ и АИТ

	Контроль(n=170)	ДТЗ (n=64)	АИТ (n=68)
HLA-DRB1*03	16,4%	37,5% $\chi^2=9,87$, $p<0,001$	32,4% $\chi^2 = 6,17$, $p<0,01$
HLA-DRB1*03 HLA-DQB1*0201	10,3%	26,4% $\chi^2 = 6,16$, $p<0,01$	25,9% $\chi^2 = 5,64$, $p<0,01$
HLA-DRB1*03 HLA-DQB1*0201 HLA-DQA1*0501	10,3%	26,9% $\chi^2 = 6,16$, $p<0,01$	27,8% $\chi^2 = 5,64$, $p<0,01$

Среди больных ДТЗ нами установлено статистически достоверное увеличение частоты встречаемости специфичности HLA-DRB1*03 (37,5% по сравнению с 16,4% в контроле, $\chi^2=9,87$, $p<0,01$, RR=3,07).

Для выявления возможной связи HLA-генов с развитием эндокринной офтальмопатии (ЭО) была выделена подгруппа пациентов с ДТЗ, не страдающих (ДТЗ+ЭО). Частота встречаемости специфичности DRB1*03 среди больных этой подгруппы была еще выше, чем в целом по всей группе пациентов с ДТЗ, и составила 45,8% ($\chi^2=10,09$, $p<0,01$, RR=4,32). В подгруппе больных ДТЗ, не имеющих офтальмопатии (ДТЗ-ЭО), увеличение частоты встречаемости DRB1*03 было менее выраженным, составляя 32,5%, что, тем не менее, в два раза выше частоты встречаемости этой специфичности в группе контроля.

У пациентов с ДТЗ нами также выявлено характерное перераспределение в частоте встречаемости генотипов, включающих специфичность DRB1*03. Генотипы DRB1*03/03 и DRB1*03/04, отсутствующие в группе популяционного контроля, статистически достоверно чаще встречались в группе больных ДТЗ, причем, только у пациентов с офтальмопатией (соответственно в 12,5% случаев, $\chi^2=14,06$, $p<0,001$, и в 8,3% случаев, $\chi^2=9,31$, $p<0,01$). Таким образом, присутствие специфичностей DRB1*03 в генотипе больных в гомозиготном состоянии увеличивало риск развития ЭО более чем в 10 раз (RR=13,2). Отмечается достоверное снижение частоты встречаемости специфичности DQA1*0201 (9,4% по сравнению с 23,1% в контроле, $\chi^2=4,06$, $p<0,05$).

Таким образом, группа пациентов с ДТЗ характеризуется значительным снижением относительного содержания Т-лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+), клеток, экспрессирующих kostimulyatorные молекулы (CD28+, CD152+), молекулы адгезии (CD18+), наряду с возрастанием количества лимфоцитов с рецептором апоптоза. Кроме того, повышен уровень циркулирующих иммунных комплексов различной молекулярной массы и сывороточного иммуноглобулина А, а также повышена способность клеток к продукции ИЛ-1 β и ИЛ-6, увеличено содержание ИЛ-10 в сыворотке крови.

Возраст пациентов оказывает влияние на показатели иммунитета, усугубляя явления клеточного иммунодефицита при диффузном токсическом зобе. Так, у пациентов старше 60 лет, по сравнению с двумя другими группами, включавшими более молодых пациентов, установлено снижение уровня CD3+, CD4+ и DR+ лимфоцитов. Наряду с этим у пациентов пожилого возраста отмечен более высокий уровень среднемолекулярных и низкомолекулярных ЦИК по сравнению с пациентами других выделенных групп. По мере увеличения длительности заболевания усугубляется снижение содержания CD3+ и CD8+

лимфоцитов периферической крови, а также сывороточных IgG и ЦИК различных размеров.

В группе пациентов с ДТЗ повышена частота встречаемости аллеля HLA- DRB1*03, а также его сочетания в генотипе с аллелями DQB1*0201 и DQA1*0501, тогда как частота встречаемости аллелей DQB1*0501 и DQA1*0201 оказалась сниженной. Присутствие в генотипе больного ДТЗ аллелей DRB1*03, в особенности в гомозиготности и в сочетании с DQB1*0501, является признаком генетической предрасположенности к развитию сопутствующей офтальмопатии.

ДТЗ и АИТ характеризуются примерно одинаковым снижением общего содержания Т-клеток (CD3+), а также Т-хелперов (CD4) по сравнению со здоровыми лицами. Однако по уровню цитотоксических/супрессорных лимфоцитов (CD8+) между ними имеются различия. Так, более низкое содержание этих клеток отмечается при АИТ, тогда как в группе пациентов с ДТЗ оно в 1,3 раза выше. Кроме того, имеются и статистически достоверные различия в уровне В-лимфоцитов (CD22+): при АИТ он также более низок, а в группе ДТЗ он выше в 1,7 раза и достоверно не отличается от нормальных показателей.

Уровень клеток, несущих рецепторы апоптоза (CD95+), по нашим данным, значительно повышен как при ДТЗ, так и при АИТ. Кроме того, при обоих заболеваниях нами установлено снижение содержания клеток, экспрессирующих одну из ко-рецепторных молекул, необходимых для эффективной презентации антигена: CD152 при ДТЗ и CD28 при АИТ.

Установленное нами при ДТЗ и АИТ повышение уровня периферических клеток, экспрессирующих Fas-антиген (CD95+), наряду со снижением числа клеток, несущих на своей поверхности молекулы ко-рецепторных взаимодействий, отражает нарушение процессов программированной гибели лимфоцитов при обоих аутоммунных заболеваниях ЩЖ.

Уровень среднемолекулярных ЦИК при ДТЗ и АИТ в среднем повышен по сравнению с нормой примерно одинаково (в среднем в 1,4 и 1,6 раза соответственно). Что же касается низкомолекулярных ЦИК, то данный показатель был более высок у пациентов с АИТ, а при ДТЗ он оказался несколько ближе к нормальным значениям. Уровень сывороточных IgG у больных ДТЗ имеет тенденцию к снижению по сравнению с нормальными значениями, а у больных АИТ, наоборот, – к повышению, не отличаясь в обеих группах от нормальных показателей. При этом различия между изученными группами больных статистически до-

стоверны. Уровни же иммуноглобулинов А и М в сыворотке при исследованных видах патологии достоверно не различались между собой.

При АИТ спонтанная продукция ФНО- α периферическими мононуклеарными клетками оказалась выше нормальных значений, тогда как при ДТЗ отличия носили недостоверный характер. Способность клеток спонтанно продуцировать ИЛ-1 β была повышена по сравнению с нормой в обеих группах, причем это повышение наиболее выражено при АИТ. При обоих заболеваниях отмечается также значительное усиление способности к спонтанной продукции ИЛ-6 по сравнению со здоровыми лицами, наиболее выраженное при АИТ. Кроме того, как при ДТЗ, так и при АИТ значительно повышен уровень ИЛ-10 в сыворотке крови. Оба этих цитокина, как известно, являются продуктами Тх2. При этом отсутствуют отличия от нормы спонтанной продукции ИНФ- γ клетками пациентов как с АИТ, так и с ДТЗ.

Таким образом, нами установлено, что цитокин-продуцирующая активность клеток периферической крови при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы нарушена: отмечается значительное усиление их способности к спонтанной продукции провоспалительных цитокинов TNF α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, свидетельствующее о клеточной активации. Наряду с этим, нарушена их способность отвечать на индуктор *in vitro*, отражающая потенциальный ответ *in vivo* на антигенную стимуляцию. Синтез ИЛ-10 при обоих изученных заболеваниях щитовидной железы значительно выше нормы. Более значительно выраженные нарушения цитокин-продуцирующей способности клеток периферической крови наблюдаются у больных АИТ.

Выявленная нами повышенная способность к спонтанной продукции TNF α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также возрастание сывороточного уровня ИЛ-10 при ДТЗ и АИТ, с одной стороны, свидетельствует о том, что выработка данных цитокинов продолжается и на этапе уже развившегося поражения щитовидной железы. С другой стороны, это свидетельствует о дисбалансе цитокинов противоположно направленного действия, что, вероятно, способствует поддержанию иммунопатологического процесса.

При изучении связи иммунологических показателей с длительностью заболевания нами установлен ряд общих закономерностей. Так, больные как ДТЗ, так и АИТ по мере увеличения длительности заболевания характеризуются снижением содержания Т-лимфоцитов периферической крови (CD3+), а также уровня сывороточных ЦИК средней молекулярной массы и IgG.

Исследование связи между иммунологическими показателями и возрастом пациентов ДТЗ и АИТ выявило ряд тенденций, аналогичных таковым, установленным при изучении связи с длительностью заболевания: снижение уровня Т-клеток (CD3+) и сывороточных иммуноглобулинов у лиц старшей возрастной группы по сравнению с больными, возраст которых был меньше. В то же время изменения ЦИК носили противоположный характер при установлении их соотношений с возрастом и с длительностью аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Так, на более ранних сроках от начала заболевания отмечается более активное образование циркулирующих комплексов, о чем свидетельствуют различия в уровнях среднемолекулярных ЦИК между группами пациентов с различной длительностью как ДТЗ, так и АИТ. Однако в старшей возрастной группе больных ДТЗ уровень ЦИК_{ср} оказался выше, чем в двух других, что, возможно, объясняется снижением способности к их утилизации.

Нами установлено, что при ДТЗ и АИТ отмечается статистически достоверное повышение частоты встречаемости аллеля DRB1*03, известного как маркер многих аутоиммунных заболеваний. Кроме того, анализ аллельных сочетаний локусов HLA-DR и -DQ показал общее для двух изученных групп повышение частоты встречаемости сочетания DRB1*03, DQB1*0201 – соответственно 26,4% и 25,9% для ДТЗ и АИТ, при 12,8 % в контрольной группе, а также межлокусного сочетания DRB1*03, DQB1*0201, DQA1*0501 – соответственно 26,4% и 25,9% для ДТЗ и АИТ, при 12,8% в группе популяционного контроля.

В остальном же распределение частот встречаемости генов DRB1*, DQA1* и DQB1* при изученных видах патологии носит различный характер и гены-протекторы при них различаются.

Подводя итог результатам этого раздела исследования, отметим, что сравнительный анализ иммунологических показателей в группах пациентов с ДТЗ и АИТ обнаружил следующие особенности: оба эти заболевания характеризуются относительным дефицитом CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов, снижением уровня клеток, экспрессирующих ко-рецепторные молекулы и молекулы адгезии, а также повышением содержания пре-апоптотических клеток (CD95+). В то же время при АИТ уровень цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, активированных клеток (DR+), а также В-лимфоцитов оказался более низким, а уровень низкомолекулярных ЦИК и сывороточного IgG, наоборот, был выше, чем при ДТЗ. Кроме того, в группе пациентов с АИТ отмечается более высокая спонтанная продукция мононуклеарными клетками

ключевых цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также аутоантител к тиреоглобулину, чем в группе больных ДТЗ. Возраст больных и длительность заболевания оказывают сходное влияние на иммунную систему пациентов с обоими изученными АИЗ ЩЖ, приводя к угнетению показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Как при АИТ, так и при ДТЗ повышена частота встречаемости аллеля гена HLA-DRB1*03 – маркера многих аутоиммунных заболеваний, а также его межлокусного сочетания с DQB1*0201 и DQA1*0501. Однако протективные аллели при этих заболеваниях различны: для АИТ ими являются DRB1*013, DQB1*0602 и DQA1*0103, а для ДТЗ – DQB1*0501 и DQA1*0201.

Таким образом, как при АИТ, так и при ДТЗ, являющихся органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, имеет место неэффективность процессов апоптоза, приводящая к накоплению пула аутореактивных лимфоцитов. Проявление относительного дефицита периферических Т-лимфоцитов, вероятно, обусловлено миграцией иммунокомпетентных клеток в орган-мишень, следствием чего является поддержание аутоиммунного процесса на органном уровне – непосредственно в ткани щитовидной железы. В результате повышенной способности периферических лимфоцитов к синтезу продуктов Т-хеллеров 2 типа – ИЛ-6 и ИЛ-10 – продолжается стимуляция процессов антителообразования, что проявляется в повышении уровня циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител и ведет к аутодеструкции ткани щитовидной железы. Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов приводит к поддержанию каскада иммуновоспалительных реакций, что, в свою очередь, также способствует продолжению аутоиммунного поражения ткани.

Для изучения динамики антител к рецептору ТТГ (TRAb) после оперативного вмешательства проводили изучение их у больных до начала лечения тиреостатиками, перед оперативным вмешательством и в различные сроки после его проведения. Полученные результаты представлены в таблице 3.4.

Как видно из приведенных данных, антитела к рецептору ТТГ выявлялись у 63,2% больных до начала проведения им тиреостатической терапии. Нашим больным в предоперационном периоде проводилась тиреостатическая терапия мерказолилом, и TRAb выявлялась у 34,6% из них. Через месяц после оперативного вмешательства антитела были выявлены лишь у 23,6% оперированных. Оперативное вмешательство привело к исчезновению TRAb еще у 33,8% из них. Следовательно,

оперативное вмешательство при диффузном токсическом зобе может в ряде случаев рассматриваться не только как механическое удаление основной массы гиперфункционирующих тиреоцитов, но и как средство, направленное на патогенетические механизмы заболевания.

Таблица 3.4
Наличие антител к рецептору ТТГ у больных ДТЗ
до и после оперативного вмешательства

Наличие антител к рецептору ТТГ (TRAb)	Сроки определения				
	До хирургического лечения	Перед операцией	Через месяц после операции	Через 6 месяцев после операции	Через 1 год после операции
TRAb+	111 (62,3%)	62 (34,6%)	42 (23,6%)	41 (23,0%)	42 (23,6%)
TRAb-	67 (37,7%)	116 (64,4%)	136 (76,4%)	137 (77,0%)	136 (76,4%)

Таким образом, исследование показало, что имеется достоверная связь развития ДТЗ с носительством генов главного комплекса гистосовместимости DRB1*03/03 и DRB1*03/04. Присутствие DRB1*03 в генотипе больных в гомозиготном состоянии увеличивает риск развития эндокринной офтальмопатии более чем в 10 раз. Отмечается достоверное снижение частоты встречаемости DQA1*0201 у больных с ДТЗ.

В результате повышенной способности периферических лимфоцитов к синтезу продуктов Т-хелперов 2 типа – ИЛ-6 и ИЛ-10 – продолжается стимуляция процессов антителообразования, что проявляется повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител и ведет к аутодеструкции ткани щитовидной железы.

У большинства больных после консервативного лечения ДТЗ отмечается снижение титра ТСИ. Оперативное вмешательство также является фактором, приводящим к снижению титров ТСИ у значительной части пациентов. Однако у 23,6% пациентов к исходу года после комплексной терапии ДТЗ, включая и операцию, сохраняется высокий уровень ТСИ. В большинстве из этих случаев развился рецидив тиреотоксикоза. В связи с этим в подобных случаях операцией выбора следует считать тиреоидэктомию.

4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ХИРУРГИИ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

4.1. Клиническая картина токсического зоба

Принципиально важным в хирургии токсического зоба остается дифференциация диффузного и узлового токсического зоба, а также исключение опухолевого процесса. Эффективность различных методов исследования при этом различна. В настоящем разделе нами представлены результаты разработки рационального алгоритма обследования больных токсическим зобом.

Исследование показало, что токсический зоб может быть заподозрен при клиническом обследовании, а подтвержден результатами лабораторно-инструментальных исследований. Клинические признаки и симптомы тиреотоксикоза известны достаточно хорошо. Поэтому мы ограничились в данном исследовании сравнительным изучением частоты основных клинических признаков, представленных в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Сравнительная частота симптомов и признаков тиреотоксикоза у больных с диффузным и узловым токсическим зобом

Симптом или признак	ДТЗ (n=159)		УТЗ (n=672)	
	абс	%	абс	%
Эмоциональная лабильность	157	98,7	474	70,5
Тахикардия	154	96,9	557	82,9
Увеличение щитовидной железы	114	71,7	430	64,0*
Нарушение сна	106	66,7	269	40,0
Снижение массы тела	106	66,7	154	22,9
Офтальмопатия	78	49,1	13	1,9
Боли в области сердца	68	42,8	115	17,1
Одышка	60	37,7	228	33,9*
Симптомы компрессии органов шеи	64	40,3	242	36,0*
Аритмия	48	30,2	215	32,0*
Повышение АД	29	18,2	94	14,0*
Тремор	29	18,2	94	14,0*
Неустойчивый стул	41	25,8	26	3,9
Повышение рефлексов	41	25,8	89	13,2
Претибиальная микседема	10	6,3	0	0,0

Примечание: * – различия недостоверны

(доверительный интервал разности частот включает ноль, $p \geq 0,05$).

Как видно из таблицы, клиническая симптоматика у больных с диффузным токсическим зобом значительно более выражена, чем у больных с узловыми формами токсического зоба, а некоторые из признаков, такие как офтальмопатия и претибиальная микседема, практически не встречаются при узловом токсическом зобе. Единственная группа симптомов, где данные оказались сопоставимы, это тахикардия и нарушение сердечного ритма.

Лабораторная диагностика включала определение тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона гипофиза, а также аутоантител к структурам щитовидной железы – Ат-рТГ и Ат-ТПО (табл. 4.2). В результате проведенного исследования у всех больных с диффузным и узловым токсическим зобом было выявлено снижение ТТГ и повышение уровня тиреоидных гормонов. У всех пациентов с диффузным токсическим зобом был повышен уровень Ат-рТГ. Ат-ТПО были повышенны у 108 (67,9%) пациентов с ДТЗ и у 390 (58,0%) пациентов с УТЗ.

Таблица 4.2
Результаты лабораторных исследований у больных
с диффузным и узловым токсическим зобом

Признак	ДТЗ (n=159)				УТЗ (n=672)			
	↑	%	↓	%	↑	%	↓	%
ТТГ	-	-	159	100	-	-	672	100
T ₃ своб.	159	100	-	-	626	93,2	-	-
T ₄ своб.	159	100	-	-	615	91,5	-	-
Ат-рТГ	159	100	-	-	-	-	-	-
Ат-ТПО	108	67,9	-	-	390	58,0	-	-

Таким образом, верификация заболевания при наличии даже типичных клинических признаков не может быть определена с высокой долей вероятности.

4.2. Ультразвуковая характеристика щитовидной железы в В-режиме при токсическом зобе

При проведении ультразвукового исследования ЩЖ использовали аппараты ALOKA-4000 (Япония), GE Vivid S5 (Израиль). При этом пользовались линейными датчиками с частотой 7,5-12 МГц. Методика исследования не отличалась оригинальностью (использовали стандартное положение для больного без предварительной подготовки). Исследование проводилось во всех возможных режимах (В, В+ЦДК, В+ЦЭД, В+М и др.).

При эхографии щитовидной железы в В-режиме (серошкольный режим) среди обследованных лиц выявлены следующие основные эхографические признаки (табл. 4.3). Типичными сонографическими признаками ДТЗ оказалось диффузное увеличение объема щитовидной железы со сниженной ее эхогенностью и дольчатостью эхоструктуры. Типичными признаками УТЗ оказалось наличие узлов в щитовидной железе на фоне относительно малоизмененной перинодулярной ткани. Как правило, перинодулярная ткань изоэхогенна и неоднородна, а также у нее отсутствует диффузное увеличение толщины перешейка.

Таблица 4.3

Сонографические признаки при токсическом зобе

Симптом или признак	ДТЗ (n=159)		УТЗ (n=672)	
	абс.	%	абс.	%
Увеличение объема щитовидной железы	132	83,0	378	56,3
Увеличение передне-заднего размера доли	121	76,1	345	51,3
Увеличение перешейка	155	97,5	115	17,1
Размытость контура	55	34,6	198	29,5*
Дольчатость эхоструктуры	97	61,0	141	21,0
Снижение эхогенности	140	88,1	173	25,7
Смещение основного сосудистого пучка шеи	78	49,1	154	22,9
Снижение визуализации пищевода	74	46,5	89	13,2
Наличие узловых образований	26	16,4	672	100,0

Примечание: * – различия не достоверны

(доверительный интервал разности частот включает ноль, $p \geq 0,05$).

Большинство ультразвуковых симптомов имеет достоверное различие при узловом и диффузном токсическом зобе. Несмотря на это, критерием диагноза ДТЗ или УТЗ ни один из приведенных признаков не является.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы в В-режиме имеет первостепенное значение для оценки количества, размеров, локализации и топографии щитовидной железы, а также для оценки состояния региональных лимфоузлов. Вопросы дифференциальной диагностики с опухолевыми узлами достаточно часто обсуждаются в литературе. Одним из малоизученных аспектов остается ультразвуковая характеристика гиперфункционирующих узлов.

Узлы при диффузном токсическом зобе. У 26 пациентов с ДТЗ при ультразвуковом исследовании были выявлены узлы. Узел в ЩЖ при ДТЗ мы определяли как локальное изменение эхоструктуры с ободком ограничения или без него, на фоне диффузных изменений ЩЖ. Ультразвуковая семиотика узлов ЩЖ при ДТЗ представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4

Ультразвуковая характеристика узлов щитовидной железы
при диффузном токсическом зобе (n=26)

Эхосемиотические признаки	Частота	
	абс.	%
<i>Форма образования</i>		
Овальная	14	53,8
Округлая	8	30,8
Неправильная	4	15,4
Границы неровные	7	26,9
<i>Контуры</i>		
Четкие	21	80,8
Локально-нечеткие	1	3,8
Нечеткие	4	15,4
<i>Ободок отграничения</i>		
Гипоэхогенный	7	26,9
Гиперэхогенный	3	11,5
Отсутствует	16	61,5
Эхоструктура неоднородная	9	34,6
Кальцинаты	5	19,2
Дорзальное усиление	2	7,7
Капсула ЩЖ	3	11,5

Всем больным с узловыми образованиями была выполнена ТАБ под ультразвуковым контролем. По данным цитологического исследования, коллоидные узлы выявлены у 16 больных, аденома – у 5 больных, фолликулярная опухоль – у 2 больных, у 3 больных цитологический диагноз не установлен, что позволяет отнести их заболевание к псевдоузловой форме. При гистологическом исследовании операционного материала был выявлен высокодифференцированный рак у 1 пациента.

Тиреоидные узлы при узловом токсическом зобе. Данная исследуемая группа была представлена 105 больными узловым зобом с клинической картиной тиреотоксикоза, подтвержденного данными гормо-

нальных исследований. Данные ультразвукового исследования представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5

Сравнительная характеристика гиперфункционирующего узла

Эхосемиотические признаки	Гиперфункционирующий узел при УТЗ (n=105)	Нормофункционирующий узел при УТЗ (n=100)
<i>Форма образования</i>		
Овальная	65	61,9
Округлая	34	32,4
Неправильная	6	5,7
<i>Границы</i>		0,0
Ровные	76	72,4
Неровные	29	27,6
<i>Контуры</i>		
Четкие	85	81,0
Локально-нечеткие	18	17,1
Нечеткие	2	1,9
<i>Эхогенность узла</i>		
Гипоэхогенный	61	58,1
Изоэхогенный	43	41,0
Гиперэхогенный	1	1,0
Анэхогенный	0	0,0
<i>Ободок отграничения</i>		
Гипоэхогенный	56	53,3
Гиперэхогенный	2	1,9
Отсутствует	47	44,8
<i>Эхоструктура</i>		
Однородная	23	21,9
Неоднородная	62	59,0
С кистозными включениями	20	19,0
<i>Кальцинаты</i>		
Есть	7	6,7
Нет	98	93,3
<i>Дорзальное усиление</i>		
Есть	23	21,9
Нет	83	79,0
<i>Капсула ЩЖ</i>		
Сохранена	105	100,0
Прерывистая	0	0,0

Примечание: * – различия недостоверны, $p \geq 0,05$
(доверительный интервал разности частот включает ноль).

Доброкачественный характер узлов был подтвержден результатами гистологического исследования. Гиперфункция узла подтверждена результатами сцинтиграфии щитовидной железы. Частоту наблюдавших ультразвуковых признаков в В-режиме у гиперфункционирующих узлов сравнили с нормофункционирующими узлами.

Очевидно, что гиперфункционирующий узел щитовидной железы не имеет существенных отличий от нормофункционирующих узлов.

4.3. Ультразвуковая характеристика щитовидной железы в допплеровских режимах при токсическом зобе

Для оценки диагностической эффективности допплеровских режимов в диагностике диффузного и узлового токсического зоба нами были изучены скоростные показатели в верхних щитовидных артериях, а также визуальная характеристика паренхиматозного кровотока щитовидной железы при ЦДК и ЦЭК у больных ДТЗ (n=68) и УТЗ (n=52).

Применение допплеровских методов исследования у пациентов с ДТЗ

Сравнительная характеристика скорости кровотока в ВЩА правой и левой долей щитовидной железы при диффузном токсическом зобе. Скоростные показатели кровотока у пациентов с ДТЗ в обследованной группе представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6
Значения (медиана) скоростных показателей кровотока ВЩА у пациентов с ДТЗ

Показатель	ATS dextra	ATS sinistra	p по Манна-Уитни	Норма	Максимум и минимум показателя
Vps см/с	41,0	41,0	0,99	16,8	130,0 -15,1
Ved см/с	14,4	13,5	0,85	7,0	54,6-5,2
PI	1,2	1,0	0,475	0,56	1,68-0,7
RI	0,65	0,59	0,479	0,58	0,91-0,49

Примечание: Vps – sistолическая скорость, Ved – диастолическая скорость, PI – пульсационный индекс, RI – индекс резистивности.

Систолическая скорость кровотока у больных ДТЗ имела одинаковые значения 41,0 см/с как в левой верхней щитовидной артерии, так и в правой, что почти втрое превышает референсные значения (16,8 см/с). Диастолическая скорость кровотока в правой (14,4 см/с)

ВЦА практически не отличалась от левой (13,5 см/с) ($p>0,05$) и вдвое превышала нормальное значение.

Повышение скорости кровотока в ВЦА у больных с ДТЗ отмечают и другие авторы, хотя они отмечают значительно большее, многократное превышение [58, 104, 105].

Сравнительные характеристики скорости кровотока у больных ДТЗ, находящихся в состоянии тиреотоксикоза и медикаментозного эутиреоза. Значения скорости кровотока в верхних щитовидных артериях у пациентов с ДТЗ на фоне неустранимого тиреотоксикоза и в состоянии медикаментозного эутиреоза представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7

Значения (медиана) скоростных показателей кровотока ВЦА у пациентов с ДТЗ в состоянии тиреотоксикоза и эутиреоза

Показатель	В тиреотоксикозе			В эутиреозе		
	dextra	sinistra	p*	dextra	sinistra	p*
Vps см/с	44,3	51,6	0,381	38,0	31,0	0,320
Ved см/с	15,7	16,5	0,791	13,3	12,0	0,646
PI	1,13	1,13	0,937	1,2	1,17	0,368
RI	0,64	0,63	0,713	0,6	0,64	0,541

Примечание: * – применен критерий Манна-Уитни.

Приведенные данные в целом соответствуют значениям в выше-приведенной таблице 5.6. Лишь значения систолического и диастолического кровотока несколько выше – 51,6 см/с и 16,5 см/с соответственно.

При анализе данных о характере кровотока у больных с ДТЗ, находящихся в медикаментозном эутиреозе, видно, что они по-прежнему превышают нормальные значения. Так, систолическая скорость кровотока в левой ВЦА составляет 31,0 см/с, а в правой – 38,0 см/с. Скорость диастолического кровотока в левой ВЦА равна 12,0 см/с, а в правой – 13,3 см/с. При сравнении характера кровотока в ВЦА у больных, находящихся в состоянии тиреотоксикоза и медикаментозного эутиреоза, видно, что назначение антитиреоидной терапии и нормализация тиреоидного статуса приводят к незначительному снижению скоростей кровотока в ВЦА. Так, систолический кровоток в правой ВЦА снизился с 44,3 см/с до 38,0 см/с, а в левой – с 51,6 см/с до 31 см/с. Скорость диастолического кровотока также незначительно уменьшилась – с 15,7 см/с до 13,3 см/с в правой ВЦА и в левой с 16,5 см/с до 12,0 см/с.

Аналогичные данные приводят и другие авторы, отмечающие снижение уровня кровотока по магистральным щитовидным артериям и снижение внутритканевой гиперваскуляризации после нормализации тиреоидного статуса, однако не достигающего уровня нормальных значений [58]. Обусловлено это, по нашему мнению, тем, что уровень кровотока зависит как от уровня продукции тиреоидных гормонов, так и от массы щитовидной железы, которая не только остается увеличенной после проведения антитиреоидной терапии, но и иногда еще больше возрастает под влиянием тиреостатиков, особенно при схеме «блокирай». Естественно, что это требует усиленного кровоснабжения, а поскольку количество сосудов, снабжающих щитовидную железу, стандартно, поэтому уровень кровотока не возвращается к норме после достижения эутиреоза и остается повышенным.

Визуальная характеристика цветной допплеровской картограммы при ДТЗ. Паренхиматозную васкуляризацию щитовидной железы определяли в режимах ЦДК и ЭДК. Полученные результаты представлены в табл. 4.8.

Таблица 4.8
Распределение васкуляризации ткани при ЦДК и ЭДК

Больные	Гиперваскуляризация “Thyroid inferno”	Нормоваскуляри- зация	Гиповаскуляри- зация
68	57	9	3
100%	84%	12%	4%

Как видно из представленных результатов, у 57 из 68 больных (84%) васкуляризация соответствовала «пылающей» щитовидной железе (“thyroid inferno”), то есть наблюдалась располагавшиеся диффузно по всей железе маленькие множественные зоны внутридолекового кровотока, которые визуализировались как в систоле, так и в диастоле, а также по периферии железы (рис. 4.1).

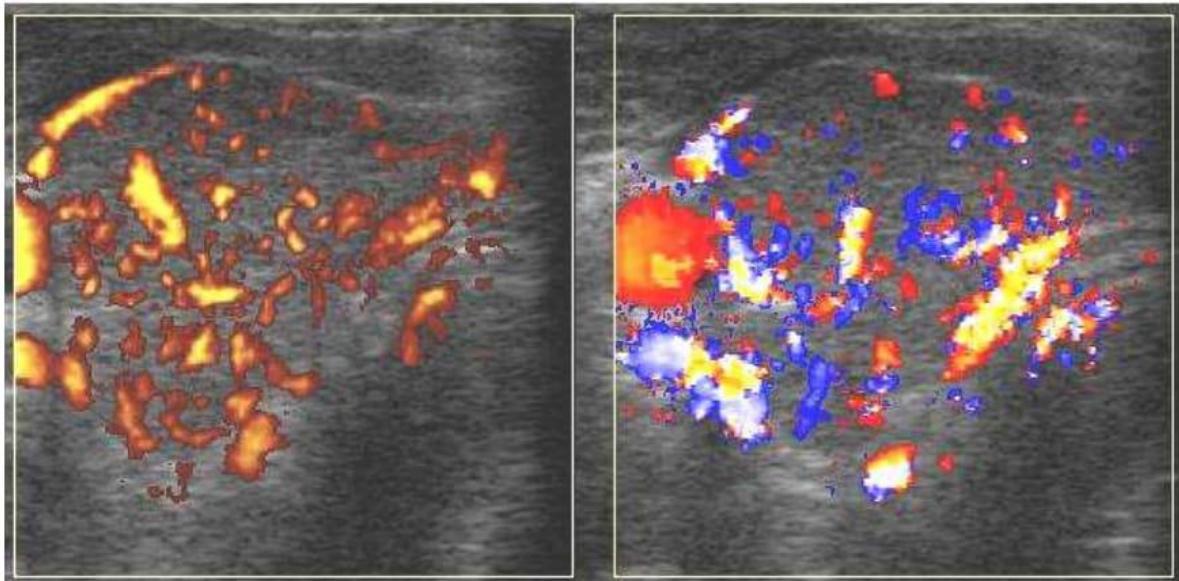


Рис. 4.1. “Thyroid inferno” в режимах ЭДК и ЦДК соответственно.

У 9 из 68 (12%) больных отмечалась нормоваскуляризация паренхимы железы, а у 3-4% – гиповаскуляризация. Следует отметить, что эти группы больных находились в состоянии медикаментозного эутиреоза и гипотиреоза. Таким образом, наши результаты соответствуют результатам Ralls P.W. с соавт. (1987), открывшими феномен “thyroid inferno”, подтвержденный и другими исследователями, о том, что данная сонографическая картина является патогномоничной для больных с наличием тиреотоксикоза и может быть использована при постановке диагноза ДТЗ. После проведения антитиреоидной терапии и устранения тиреотоксикоза эта картина у части больных может изменяться.

Расчеты диагностической ценности выявления сонографического признака «пылающей» щитовидной железы, выполненные в группе больных с впервые выявленным тиреотоксикозом, которым лечение не проводилось, дают следующие показатели: чувствительность ЦДК – 83,3%, специфичность ЦДК – 97,6%.

Васкуляризация тиреоидных остатков после субтотальной резекции щитовидной железы. Исследование было проведено в группе из 39 пациентов, которым ранее была выполнена субтотальная резекция и которые находились в момент обследования в состоянии клинического и лабораторного эутиреоза. Результаты представлены в табл. 4.9.

Таблица 4.9

Васкуляризация остатков после субтотальной резекции

Больные	“Thyroid inferno”	Нормоваскуляризация	Гиповаскуляризация
100%	77%	8%	15%

Характер сонографической картины несколько изменился по сравнению с дооперационной. Количество пациентов с “thyroid inferno” снизилось с 84% до 77%, также, как и число больных с нормоваскуляризацией, уменьшившееся с 12% до 8%, а количество больных с гиповаскуляризацией, напротив, возросло с 4% до 15%. Возможной причиной этого может являться снижение интенсивности аутоиммунного процесса, которое отмечается у части больных после оперативного вмешательства.

Васкуляризация тиреоидных остатков при рецидиве тиреотоксикоза после субтотальной резекции щитовидной железы. Характер васкуляризации паренхимы щитовидной железы при исследовании в режимах ЦДК и ЭДК у всех больных с рецидивом тиреотоксикоза после оперативного вмешательства был однотипным: “thyroid inferno” была отмечена у 100% пациентов.

Васкуляризация ткани гиперфункционирующих узлов щитовидной железы в группе пациентов с узлами на фоне ДТЗ. При исследовании васкуляризации паренхимы, окружающей узел, получены следующие результаты (табл. 4.10).

Таблица 4.10

ЦДК и ЭДК паренхимы при ДТЗ с узлом.

Больные	“Thyroid inferno”	Нормоваскуляризация
12	8	4
100%	66,7%	33,3%

У 66,7% допплеровская картина была типичной для ДТЗ и представляла собой “thyroid inferno”, однако у каждого третьего васкуляризация не отличалась от обычной. Результаты исследования в ЦДК и ЭДК-режимах, ткани узла представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11

ЦДК и ЭДК узла на фоне ДТЗ

Больные	Аваскуляризация	Интранодулярная васкуляризация
12	7	5
100%	58,4%	41,6%

У 7 (58,4%) из 12 пациентов имелся 1-й тип кровоснабжения узла, а у остальных больных отмечен 3-й тип васкуляризации. 2-й тип ангиоархитектоники в этой группе отсутствовал, возможно, из-за “thyroid inferno”. Таким образом, кровоснабжение узлов и паренхимы

при ДТЗ значительно отличались друг от друга, что позволяет с помощью ЦДК и ЭДК визуализировать их. Значительно отличаются также тип кровоснабжения узлов при ДТЗ и гиперфункционирующих узлов при УТЗ, что может служить ценным диагностическим признаком при выявлении причины тиреотоксикоза у больного с узлами в щитовидной железе (рис. 4.2).

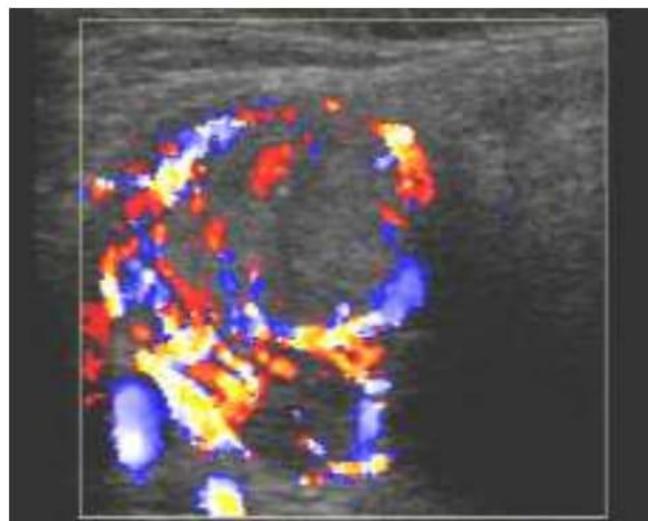


Рис. 4.2. Болезнь Грейвса с узлом

Применение допплеровских методов исследования у пациентов с УТЗ

Исследование выполнено по той же методике, как и в предыдущей группе больных с ДТЗ. Раздельно изучали скорости кровотока в ВЩА доли с узлом и доли без узла. Полученные результаты представлены в табл. 4.12.

Таблица 4.12

Скоростные показатели кровотока в верхней щитовидной артерии у пациентов с АФУ (n=52)

Показатель	Доля с АФУ	Доля без узла	p*
Vps см/с	33,5±17	21,3±10,9	0,0051
Ved см/с	12,27±8,4	6,5±4,2	0,0036
PI	1,07±0,61	1,4±1,0	0,629
RI	0,62±0,15	0,68±0,16	0,550

Примечание: * - применен критерий Стьюдента.

Допплеровское определение скорости кровотока показало, что если для доли, не имеющей узел, скорость кровотока в ВЩА практически одинакова с таковой в нормальной щитовидной железе, то в ВЩА доли, где находился узел, скорость кровотока статистически досто-

верно увеличена по сравнению с контрлатеральной долей. Так, систолическая скорость кровотока в доле с узлом составляла 33,5 см/с против 21,3 см/с в другой доле. Диастолическая скорость кровотока составила 12,27 см/с против 6,5 см/с.

Если же сравнить скорости кровотока в долях с узлами при нормо- и гиперфункционирующих узлах (рис. 4.3), то статистически достоверная разница так же имеет место, как между систолической скоростью кровотока по ВЦА при гипер- и нормофункционирующем узле (33,5 см/с и 19,3 см/с соответственно ($p<0,01$)).

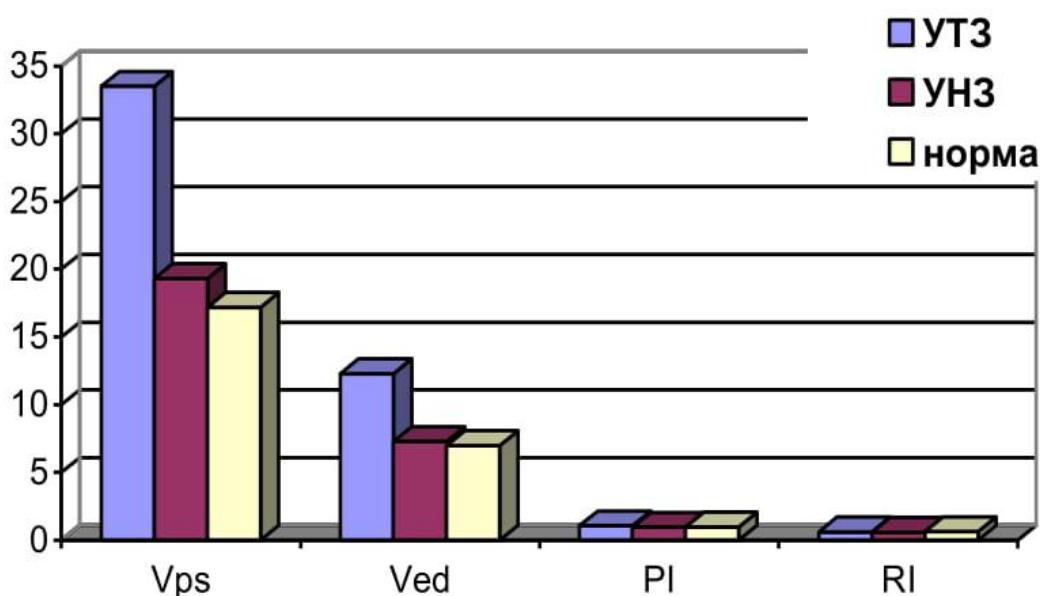


Рис. 4.3. Скоростные показатели кровотока у больных с узловым токсическим зобом (УТЗ) и узловым нетоксическим зобом (УНЗ)

Таким образом, определение скорости кровотока в ВЦА представляется ценным тестом для дифференциальной диагностики нормофункционирующих и гиперфункционирующих узлов.

Сравнительная характеристика кровотока у больных УТЗ в состоянии тиреотоксикоза и медикаментозного эутиреоза. Обследование больных УТЗ в данном разделе работы проводили вначале в состоянии тиреотоксикоза, до поступления в стационар, и затем после проведения предоперационной подготовки тиреостатиками в состоянии медикаментозного эутиреоза. Полученные результаты представлены в табл. 4.13.

Таблица 4.13

Скоростные показатели (медиана) кровотока у пациентов с УТЗ в состоянии тиреотоксикоза и эутиреоза

Показатель	В тиреотоксикозе			В эутиреозе		
	Доля с узлом	Доля без узла	p*	Доля с узлом	Доля без узла	p*
Vps см/с	33,6	20,3	0,05	33,4	22,4	0,044
Ved см/с	13,6	6,3	0,02	10,5	6,7	0,05
PI	1,19	1,4	0,455	1,14	1,4	0,28
RI	0,5	0,68	0,168	0,66	0,6	0,86

Примечание: * - применен критерий Манна-Уитни.

Анализ полученных данных показывает, что скорость кровотока в ВЦА у больных после проведения им антитиреоидной терапии и устранения тиреотоксикоза практически не менялась (различия значений скоростей кровотока недостоверны, $p>0,05$). Так, систолическая скорость кровотока у больных с тиреотоксикозом была 33,6 см/с, а после устранения тиреотоксикоза осталась на уровне 33,4 см/с ($p>0,05$). Диастолическая скорость у пациентов в состоянии тиреотоксикоза находилась в пределах 13,6 см/с, а после лечения тиреостатиками снизилась лишь до 10,5 см/с ($p>0,05$).

Васкуляризация ткани гиперфункционирующих узлов щитовидной железы при УТЗ. Данные, полученные при ЦДК и ЭДК исследуемой группы из 35 больных УТЗ, представлены в табл. 4.14.

Таблица 4.14

Распределение васкуляризации узлов при ЦДК и ЭДК

Больные	Аваскуляризация	Перинодулярная	Смешанная
35	0	5	30
100%	0%	14%	86%

Представленные результаты существенно отличаются от васкуляризации ткани нормофункционирующего узла щитовидной железы. Во-первых, отсутствует аваскулярный тип анатомоархитектоники, а, во-вторых, количество пациентов с перинодулярным типом васкуляризации снизилось с 46,1 % до 14 %. У подавляющего большинства пациентов с гиперфункционирующим узлом она относилась к 3-му, смешанному типу.

Таким образом, в качестве диагностического признака может рассматриваться тип васкуляризации. Смешанную васкуляризацию мож-

но считать признаком, более характерным для АФУ. Чувствительность метода составила 85 %, специфичность – 53,8 %.

4.4. Цитологическая дифференциальная диагностика узлов при токсическом зобе

Тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) проводили пациентам с узлами диаметром более 1 см прицельно под ультразвуковым наведением иглы на интересующую зону узла [62].

Пункционный материал помещали на 3 обезжиренных предметных стекла, приготавливали тонкие мазки с помощью пункционной иглы и высушивали на воздухе. Затем стекла с пункционным материалом передавали цитологу для окрашивания и исследования. Окрашивание цитологических препаратов производили по методу Романовского–Гимзы и Quick-Diff. Биоптат считали адекватным в количественном отношении, если в мазке каждого препарата содержалось шесть и более групп, состоявших каждая не менее чем из 8–10 фолликулярных тиреоидных клеток.

Наш опыт проведения ТАБ позволяет дать некоторые рекомендации по поводу ее выполнения. Прежде всего мы считаем, что все ТАБ должны выполняться под УЗ-наведением. Если узел небольших размеров, то проблемным становится сам факт попадания в него иглой. Если же узел большой, то без сонографического наведения невозможно гарантировать, что биоптат будет получен из пограничных отделов узла, где цитологическая картина наиболее информативна.

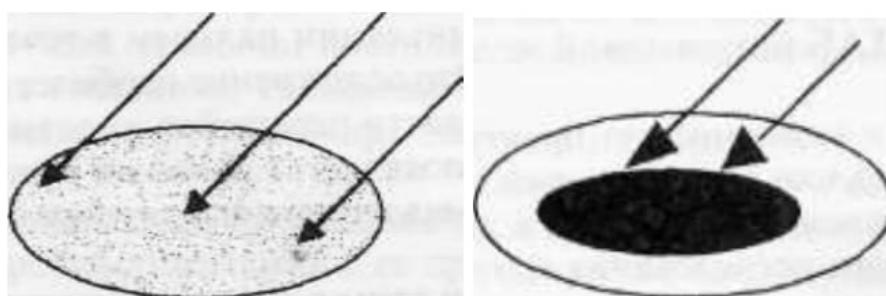


Рис. 4.4. Схема пункции солидного узла (слева) и кистозного (справа)

Число пункций у каждого больного варьирует в зависимости от количества узлов, их локализации, структуры и размеров. Пунктируют все узлы, установленные при сонографическом исследовании, диаметром более 1,0 см. Солидный узел пунктируют не менее 3-4 раз из разных участков по периферии и из центра узла (рис. 4.4). Надо стараться

пунктировать гипоэхогенные участки ближе к центру, особенно при наличии кальцинатов, так как здесь чаще диагностируются злокачественные клетки.

Кистозный узел сначала выделяется из тканевого участка, при этом надо стараться получить клетки из участков, расположенных ближе к жидкостному компоненту, а потом – из жидкостного компонента, пункция которого чаще всего бывает неинформативной. Из простой кисты аспирируют ее жидкостное содержимое. Полученную жидкость центрифугируют в течение 10-15 мин со скоростью 2000 об/мин. Осадок наносят на стекло и окрашивают. Затем пунктируют стенку кисты.

Сложная киста сначала пунктируется из тканевого компонента, а затем из полости кисты. При пункции узла с нечетким размытым контуром надо постараться пунктировать периферию как можно ближе к краю (зона роста).

Полученный материал наносят на предметное стекло и передают цитологу.

Чтобы поставить правильный цитологический диагноз, чрезвычайно важно получить достаточное количество материала для исследования. Выполнение пункции под УЗИ-контролем, когда врач, производящий процедуру, уверен в том, что находится в узле, критерии адекватности полученного материала могут быть менее жесткими, чем при выполнении ТАБ без ультразвукового наведения. А именно, достаточно одного стекла с 6 скоплениями доброкачественных клеток. Диагноз злокачественных изменений или подозрительных на злокачественные также допускает меньшее количество клеток.

Для уменьшения количества неинформативных мазков мы в последующей своей работе оптимизировали методику забора цитологического материала. Сущность предложения заключается в том, что цитолог присутствует при осуществлении ТАБ. После проведения 1-2 пункций он готовит мазок, окрашивая его соответствующим образом, и под микроскопом оценивает адекватность полученного аспирата. Если количество забранного материала оказывается недостаточным, выполняются повторные пункции до получения адекватного цитологического мазка. В каждом конкретном случае цитолог сам решает, достаточно ли количества полученных клеток для постановки диагноза, и он определяет необходимость повторных пункций. Предложенная методика позволила свести количество неинформативных мазков к 2%.

К сожалению, довольно часто, несмотря на повторные попытки получения материала из кистозно-измененного узла, мазок не содер-

жит тиреоидных клеток, а состоит из большого количества макрофагов, клеточного детрита и элементов периферической крови. Этот результат не следует расценивать как цитологическое заключение о доброкачественных изменениях или об отсутствии злокачественных изменений. Аспират необходимо считать неинформативным, т.е. содержащим недостаточное количество клеточного материала для оценки характера патологического процесса.

ТАБ, при котором был получен информативный материал, выполнена 269 пациентам с токсическим зобом: УТЗ – у 208 и ДТЗ – у 61 больного. Пункция узловых образований проводилась без предварительной местной анестезии. Подавляющее большинство больных хорошо переносили пункцию щитовидной железы. Осложнения при тонкоигольной биопсии встречались редко. В нашей практике подкожные гематомы и кратковременные болевые ощущения отмечены менее чем у 10 % пациентов.

При анализе все цитологические заключения были разделены на три группы:

- 1) доброкачественные узлы (коллоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит или их сочетание);
- 2) узлы, подозрительные в отношении злокачественного процесса (фолликулярная опухоль, подозрение на папиллярный рак, гюртлеклеточная опухоль (опухоль из В-клеток), недифференцируемая опухоль щитовидной железы);
- 3) злокачественные опухоли (папиллярный рак, медуллярный рак).

Результаты цитологического исследования после выполнения ТАБ больным с диффузным токсическим зобом и подозрением на наличие у него узлового образования в сравнении с данными интраоперационного и гистологического исследований представлены в таблице 4.15.

Таблица 4.15

Сравнительные результаты сонографии, цитологического, интраоперационного и гистологического исследований у больных с ДТЗ и подозрением на наличие узла

Заключ. УЗИ	Цитологическое заключение	Интраопе- рационное исследование	Гистологическое заключение	
ДТЗ с узлом	Микро(макро) фолликуляр- ный зоб	Фолликулярная опухоль или клеточный узел	Узел выявлен	Доброка- чественное
61	32 (52,5%)	29 (47,5%)	6 (9,8%)	Злокачес- твенное

Из приведенных данных видно, что почти у половины больных – 29 (47,5%), у которых, по данным сонографии, было заподозрено наличие узла, при цитологическом исследовании биоптата, полученного при ТАБ, установлен диагноз «фолликулярная опухоль» или «клеточный узел». Тот и другой цитологические диагнозы, как известно, относятся к группе «подозрительных» на наличие злокачественного образования и требуют выполнения оперативного вмешательства.

Однако интраоперационное исследование удаленного препарата смогло выявить узел лишь у 6 больных (9,8%). В остальных случаях это оказались т.н. «псевдоузлы», обусловленные дольчатостью ткани щитовидной железы, характерной для ДТЗ. Злокачественный рост (инфилтрация капсулы) был выявлен у одного пациента с ДТЗ, при котором интраоперационно было подтверждено наличие узла в железе.

Таким образом, ошибочное заключение сонографиста о наличии узла на фоне ДТЗ чревато неоправданным проведением ТАБ и ложно-положительными результатами опухолевого процесса, что в конечном итоге оказывается на выборе рациональной лечебной тактики.

Сравнительные результаты сонографического, цитологического и гистологического этапов исследования при УТЗ представлены в табл. 4.16.

Таблица 4.16
Сравнительные результаты сонографии, ТАБ и гистологии у больных
узловым токсическим зобом

УЗИ	Цитологическое заключение			Гистологический диагноз	
Узловой зоб	Макро(микро) фолликулярный зоб	Фолликулярная опухоль, клеточный зоб	Злокачественная опухоль	Доброположительный	Злокачественный
208	134 (64,4%)	72 (34,6%)	2 (0,96%)	205 (98,5%)	3 (1,5%)

Как показывают приведенные результаты исследования, как и в случае с диффузным токсическим зобом, отмечается значительное количество 72/208 цитологических заключений, предполагающих образование, подозрительное на наличие злокачественной опухоли, объединенных в группу «фолликулярная опухоль» и «клеточный зоб». Однако гистологическое исследование операционного материала подтвердило наличие рака лишь у 3 (1,5%) пациентов, – значительно ниже, чем в общей группе пациентов с узлами в щитовидной железе, что соответствует литературным данным о редком обнаружении злокачественных опухолей у больных с токсическими и претоксическими уз-

лами. Это и большое количество ложнопозитивных цитологических заключений, не позволяющих исключить злокачественную опухоль, делает сомнительным целесообразность выполнения ТАБ у данной группы больных.

Таким образом, ТАБ при токсическом зобе оказалась клинически малозначимой.

4.5. Алгоритм диагностики при токсическом зобе

Клинические исследования и ультразвуковое исследование в сeroшальном режиме не позволяют с высокой степенью вероятности верифицировать диагноз токсического зоба. Анализ клинико - лабораторной и инструментальной симптоматики токсического зоба позволил выработать диагностический алгоритм,rationально использующий возможности различных методов и направленный прежде всего для дифференциальной диагностики диффузного и узлового токсического зоба (рис. 4.5). Принципиальность этого момента заключается в различии лечебной тактики при блезни Грейвса и других формах токсического зоба. Суть алгоритма заключается в следующем.

Первым этапом при наличии клинических признаков тиреотоксикоза исследовалась кровь на гормоны щитовидной железы (общий и свободный фракции T_3 и T_4) и тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ). Как правило, у больных выявлялся низкий уровень ТТГ и высокий уровень T_3 и T_4 , что позволяло сконцентрироваться на дифференциации диффузного и узлового токсического зоба. При иных данных лабораторных анализов, в том числе при референсных значениях T_3 и T_4 (субклинический тиреотоксикоз), диагностический комплекс расширялся с привлечением других специалистов.

Вторым этапом проводится верификация болезни Грейвса. Высокий уровень антител к рецепторам ТТГ является критерием болезни Грейвса. Вторым по важности критерием болезни Грейвса является выраженная картина офтальмопатии (офтальмопатия Грейвса). При этом наличие узла в щитовидной железе должно быть расценено не как диффузно-узловой токсический зоб, а как диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) с узлом.

При отсутствии диагностически значимого титра АТ к р-ТТГ или выраженной картины офтальмопатии верифицируется другая форма токсического зоба (АИТ, УТЗ, токсическая аденома и рак щитовидной железы). Ультразвуковое исследование в допплеровских режимах позволяет ограничить применение сцинтиграфии. При неубедитель-

ных данных ультразвукового исследования и невозможности исключить эктопические источники тиреотоксикоза (загрудинный зоб и т.п.) считаем обязательным применение сцинтиграфии.

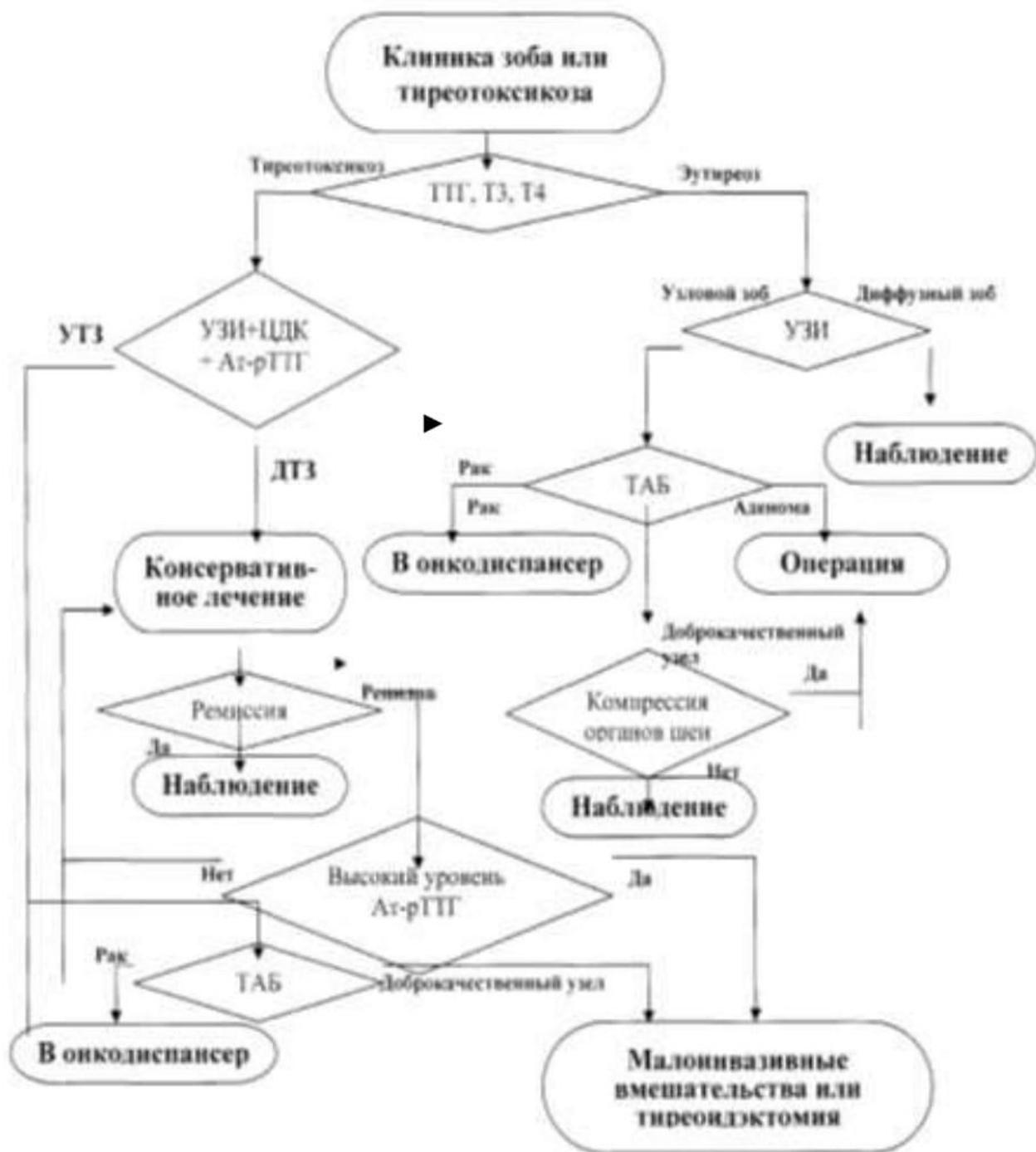


Рис 4.5. Лечебно-диагностический алгоритм при токсическом зобе.

Третьим этапом проводится верификация опухолевого характера узла (при его наличии). Для оценки морфологического характера узла (узлов) при УТЗ, а также для дифференциальной диагностики ДТЗ с

узлом (узлами) и УТЗ вышепредставленный объем исследований недостаточен. Для решения этих проблем нами использовались возможности патоморфологического исследования материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии.

Разработанный алгоритм диагностики при токсическом зобе, как показал наш опыт, позволил оптимизировать лечебную тактику у этой категории больных, о чем будет сказано в следующих разделах.

5. ПОДГОТОВКА БОЛЬНЫХ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОСОБЫХ СЛУЧАЕВ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

5.1. Электроимпульсная терапия в хирургии токсического зоба

Мерцательная аритмия у больных с тиреотоксикозом наблюдается по разным оценкам в 4,4-24,5% случаев. Известно, что нарушение ритма сердца, наиболее частым из которых является мерцательная аритмия, существенно влияет на развитие декомпенсации кровообращения, что имеет стратегически важное значение при хирургическом лечении зоба. Выраженная сердечная недостаточность на фоне мерцательной аритмии у пациентов с тяжелым тиреотоксикозом, как правило, без восстановления синусового ритма трудно поддается даже самому настойчивому лечению. Это служит одним из основных причин летального исхода при хирургическом лечении токсического зоба. Поэтому в подобных случаях нередко хирурги отказывают пациентам в оперативном лечении [112].

Медикаментозная антиаритмическая терапия позволяет восстановить синусовый ритм лишь у небольшой части подобных больных. Основой восстановления синусового ритма у больных с тиреотоксикозом является медикаментозная коррекция тиреоидного гормонального статуса длительной терапией тиреостатиками [112, 165].

В настоящее время при аритмиях различного генеза для восстановления синусового ритма с успехом может быть использована плановая электроимпульсная терапия (ЭИТ). Хотя метод продемонстрировал свою высокую эффективность, у больных с тиреотоксическим зобом в предоперационном периоде он используется редко. Причиной тому, как отмечает ряд авторов, является низкая эффективность ЭИТ на фоне тиреотоксикоза [100].

В рамках настоящего исследования нами проведена оценка эффективности ЭИТ у больных с токсическим зобом.

Неотъемлемой частью решения этой стратегически важной задачи является организация тесной совместной работы хирурга-эндокринолога и специалиста инвазивной аритмологии. Поскольку и отделение инвазивной аритмологии, и хирургической эндокринологии являются клиническими базами кафедры госпитальной хирургии, то организация тесной совместной работы обоих отделений не представляла большого труда.

Мерцательная аритмия у больных с тиреотоксикозом, которым было показано хирургическое лечение, наблюдалась в 26 случаях. Впо-

следствии все эти пациенты были прооперированы. Подготовка этих больных к операции осуществлялась в тесном взаимодействии со специалистом-аритмологом отделения инвазивной аритмологии Республиканской клинической больницы.

Во всех этих случаях была применена субтотальная резекция щитовидной железы. Среди пациентов преимущественно были женщины (20 – 76,9%). Средний возраст пациента составил $52,6 \pm 4,8$ лет (от 45 до 65 лет, медиана возраста – 52,5(49; 56) лет).

Причины тиреотоксикоза у пациентов были различными: у 21 пациента – диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), у 5 – узловой токсический зоб, из них у 4 – токсическая аденоэма, и автономно функционирующий узел при узловом коллоидном зобе – у 1 больного.

Антиаритмическая и тиреостатическая терапия проводилась одновременно. Антиаритмическая терапия заключалась в проведении медикаментозной терапии и, по показаниям, электроимпульсной терапии (ЭИТ). Антитиреоидная терапия проводилась в сочетании с заместительной терапией по принципу «подавляй и замещай».

За исключением нескольких случаев (в данный раздел эти пациенты не включены), тиреостатическая терапия в течение 2-4 недель, как правило, приводила к купированию тиреотоксикоза. На фоне проводимой тиреостатической и антиаритмической терапии у части пациентов (7 – 26,9%) удалось восстановить синусовый ритм без ЭИТ, что обеспечило возможность проведения хирургического вмешательства. Вместе с тем медикаментозная коррекция сердечного ритма не имела успеха у 19 (73,1%) больных. Из числа этих больных при отсутствии противопоказаний у 18 была проведена ЭИТ.

Подготовка к ЭИТ проводилась комплексно в течение 7-10 дней в условиях стационара. Процедуру проводили в операционной под наркозом (внутривенно тиопентал натрия) без миорелаксации и ИВЛ. Подключался кардиомонитор, для документирования динамики снималась исходная кардиограмма, после разряда дефибриллятором ДКИ-Н-04 – контроль ЭКГ на мониторе и запись на ленте. Первоначальная мощность разряда составляла 300 Дж, повторный разряд при необходимости – 350 Дж. После восстановления ритма оперативное вмешательство проводили на 3-5 сутки.

За исключением трех пациентов, у остальных синусовый ритм восстановился с первого разряда дефибриллятора. У одного пациента для восстановления ритма пришлось провести повторный разряд дефибриллятора с увеличением мощности на 50 Дж. При отсутствии эффек-

та после двух разрядов дальнейшие попытки восстановить ритм с помощью ЭИТ прекращали. Таковых оказалось 2 случая.

Таким образом, синусовый ритм на фоне медикаментозного эутиреоидного состояния был восстановлен антиаритмической медикаментозной терапией у 7 пациентов, проведением ЭИТ (1-2 разряда дефибриллятора) – у 16 пациентов. Синусовый ритм не был восстановлен, несмотря на предпринятые меры, у 3 пациентов.

Оперативные вмешательства на щитовидной железе выполняли на 3-5 сутки после восстановления сердечного ритма. Интраоперационных осложнений не наблюдалось ни у одного из пациентов. Как правило, первые сутки после операции больные пребывали в реанимационной палате, а при неустойчивом сердечном ритме, срыве ритма, сроки пролонгировались до 3 дней.

В послеоперационном периоде на первые сутки у 4 больных наблюдались короткие пароксизмы фибрилляций предсердий, однако синусовый ритм на фоне медикаментозной терапии самопроизвольно восстановился. У всех остальных 19 пациентов при динамическом контроле как в ближайшем, так и отдаленном послеоперационном периоде синусовый ритм оставался. Рецидив тиреотоксикоза не наблюдался.

Трем пациентам, у кого синусовый ритм восстановить не удалось, тахисистолическая форма мерцательной аритмии была переведена в нормосистолическую. Пациенты были успешно прооперированы. В отличие от других пациентов интенсивное наблюдение и лечение у них продолжалось более 7 дней. Все больные выписаны в удовлетворительном состоянии.

Приводим для примера одно из клинических наблюдений успешного хирургического лечения после восстановления синусового ритма с помощью ЭИТ.

Пациентка Р., 40 лет (и/б № 50/0357), обратилась 16.02.08 г. в отделение хирургической эндокринологии РКБ с жалобами на сердцебиение, чувство удушья, возникающие при ходьбе, головную боль, периодические подскоки артериального давления до 160/100 мм.рт.ст., перебои в работе сердца.

В анамнезе: около 5 лет (с 2001 г.) больная находится на диспансерном учёте с диагнозом – токсический зоб, периодически принимала мерказолил (контроль дозировки препарата и уровня гормонов крови отсутствовал). Отмечается незначительный эффект от лечения.

На фоне приема мерказолила 2 года назад состояние ухудшилось, стали беспокоить одышка, чувство удушья, возникающие при ходьбе, а

10 месяцев тому назад появились перебои в работе сердца. При обращении к врачу был назначен анаприлин. На фоне приема мерказолила и анаприлина состояние больной ухудшилось, приступы перебоев в работе сердца стали частыми и более продолжительными, в связи с чем лечилась в отделении эндокринологии (при гормональном исследовании выявлен тиреотоксикоз ($fT_4 - 42,5 \text{ пмоль/л}$, $TTG - 0,12 \text{ мЕд/л}$) в течение 20 дней. Выписалась 15.01.08 г. с улучшением. Амбулаторно принимала мерказолил (20 мг/сут), анаприлин (30 мг/сут), фенилин (30 мг/сут).

Общий осмотр: рост 172 см, масса тела 74 кг. Общее состояние средней тяжести. Кожные покровы относительно сухие, чистые. Подкожный жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Костно-суставной аппарат и мышечная система без видимых изменений. Симптом Мари – слабоположительный, Мебиуса – положительный. Пальпаторно – щитовидная железа увеличена в размерах (больше слева), деформирует контур шеи, плотной консистенции, неоднородная, безболезненная, слева пальпируется крупный узел $d \approx 5,0 \times 4,0 \text{ см}$. Отмечается экзофталм II степени. Аусcultативно: дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 19 в мин. Сердечные тоны приглушенны, по монитору фибрилляция предсердий, ЧСС 102 в минуту, пульс 88 в мин (дефицит пульса - 14). АД – 140/80 мм рт.ст. Периферических отеков нет.

Общий анализ и биохимия крови – без особенностей.

Коагулограмма: ПТИ – 56,5%, МНО – 2,02.

ЭКГ от 18.02.08 г. – на фоне мерцательной аритмии (тахисистолическая форма) выраженные вторичные изменения миокарда, ЧСС – 142 уд.в мин.

Рентгенография органов грудной клетки: без очагово - инфильтративных изменений.

ЭхоКГ – дилатация полости левого предсердия (4,6 см). Сократимость миокарда удовлетворительная. Клапаны интактны. Регургитация на митральном клапане (+) (++) .

Спирография: нарушение вентиляции легких нет.

УЗИ щитовидной железы: контуры неровные, нечеткие, эхоструктура паренхимы неоднородная, в правой доле гипоэхогенное образование $d - 8 \text{ мм.}$, в левой доле изоэхогенный узел $d - 38 \times 26 \times 53 \text{ мм.}$, структура с жидкостными включениями, единичные кальцинаты $d 8 \times 12 \text{ мм.}$ $V 64,6 \text{ мл}^3$.

При пункционной биопсии: атифии не обнаружено, картина смешанного коллоидного, активно пролиферирующего зоба.

Больной был выставлен диагноз: диффузно-узловой токсический зоб III степени. Тиреотоксикоз средней степени выраженности, тиреотоксическая кардиомиопатия, недостаточность митрального клапана, фибрилляция предсердий, тахиформа, симптоматическая артериальная гипертония, ХСН, ФК II-III по NYHA.

Пациентка получала: мерказолил (15 мг/сут), атенолол (25 мг/сут), фенилирин (30 мг/сут), раствор Люголя по схеме, поляризующую смесь. Достигнут медикаментозный эутиреоз, сердечный ритм не восстановлен.

02.03.08 г. с целью восстановления синусового ритма произведена плановая ЭИТ. Ритм восстановлен с 1 разряда в 6,0 Кв. ЧСС – 75 уд. в мин. Сутки в кардиореанимационном зале под мониторным наблюдением. Ритм синусовый (рис. 5.1).

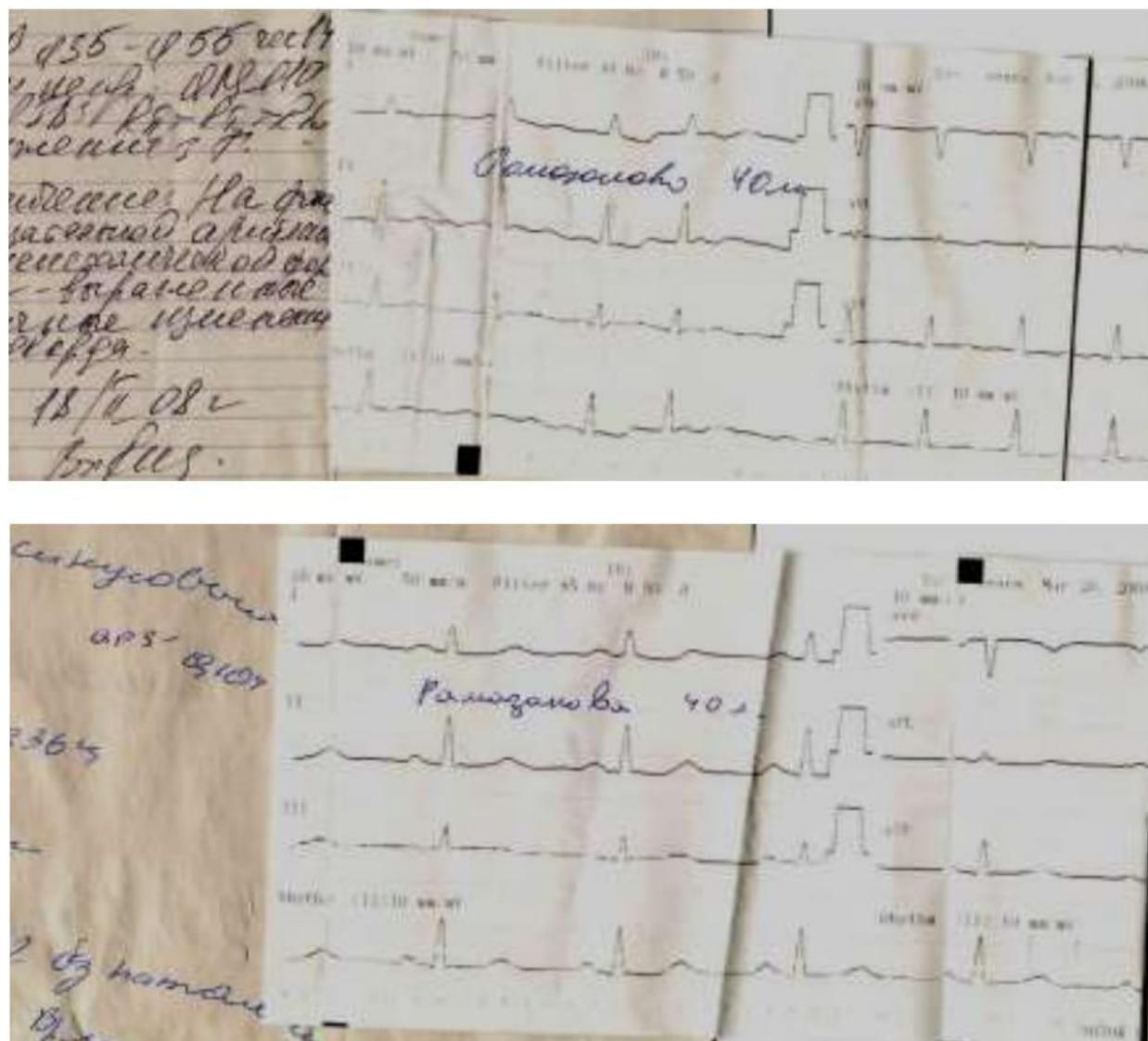


Рис. 5.1. ЭКГ больной Р., 40 лет: до (сверху) и после плановой ЭИТ (снизу).

04.03.08 г. – перевод с фенилина на гепарин (2500 ЕД – 4 р/д).

09.03.08 г. – отмена антикоагулянтов.

10.03.08 г. на фоне устойчивой сердечной деятельности и гемодинамики произведена тиреоидэктомия. Сутки в кардиореанимационном зале под мониторным наблюдением. ЧСС – 80-90 уд. в мин, ритм синусовый, Sp O₂ – 96% без инсуфляции кислорода.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Ритм синусовый. Кашилевой толчок эффективный. Голос и глотание сохранены (продолжает получать поддерживающую тиреостатическую и антиаритмическую терапию). С 13.03.08 г. – фенилин по 15 мг 1 р/д.

Результат гистологического исследования: смешанный активно пролиферирующий зоб с аденоматозом, очагами резорбции коллоида.

Пациентка выписана 21.03.08 г. в удовлетворительном состоянии: ЧСС – 75 уд. в мин, пульс ритмичный. АД – 120/80 мм рт.ст. Рекомендовано: эутирокс – 100 мкг по схеме, утром натощак с последующим контролем уровня ТТГ через 1 мес., фенилин по 15 мг 1 р/д – 1 мес., атенолол по 25 мг 2 р/д – 1 мес.

На контрольный осмотр – через 1 мес. Диспансерное наблюдение.

Для оценки возможности прогнозирования эффективности восстановления ритма и уточнения показаний к ЭИТ у больных с токсическим зобом был проведен анализ таких параметров, как возраст пациента, пол, длительность течения тиреотоксикоза, объем щитовидной железы, нозологическая форма токсического зоба, продолжительность мерцательной аритмии.

Так, средний возраст пациента, у которого синусовый ритм восстановился на фоне медикаментозной антиаритмической терапии без ЭИТ, составил $51,4 \pm 6,4$ лет (медиана – 50 (47; 53) лет) (рис. 5.2). У тех, у кого для восстановления ритма потребовалась ЭИТ, средний возраст, казалось бы, выше и составляет $53,1 \pm 4,4$ лет (медиана – 54 (49; 56,5) лет). Однако статистический анализ показывает, что эти различия укладываются в статистическую погрешность и не имеют закономерной основы ($Z_{m-u} = 1,2$, $p=0,23$; $t=0,74$, $p=0,47$).

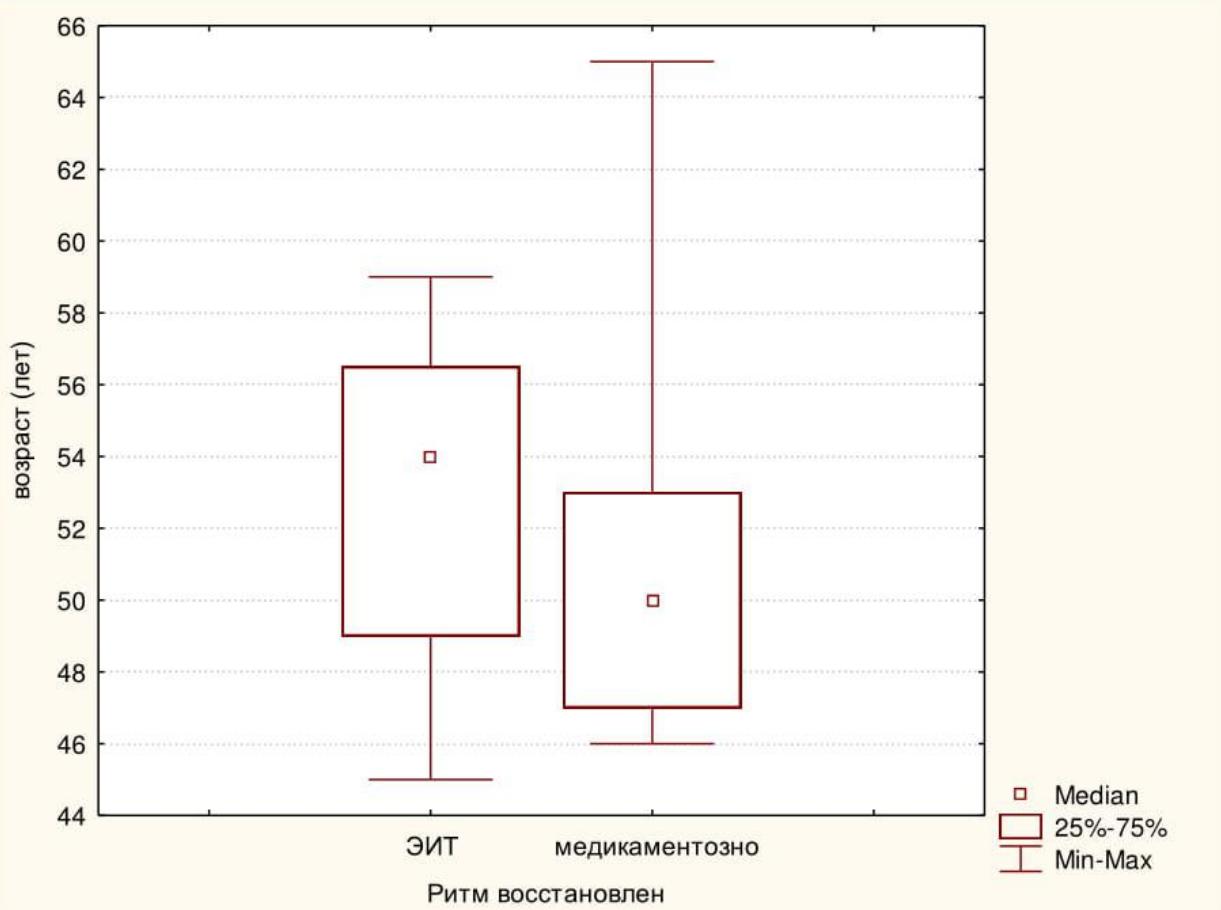


Рис. 5.2. Сравнительная оценка возраста у больных с различными методами восстановления синусового ритма

Другим важным, на наш взгляд, фактором, способным влиять на эффективность медикаментозного восстановления ритма, является длительность течения мерцательной аритмии. Действительно, у больных, у которых пришлось прибегнуть к электроимпульсной терапии, продолжительность мерцательной аритмии составила $12,0 \pm 4,2$ мес. (медиана – 12,5 (8; 14,5) лет). У больных, у которых ритм восстановился самостоятельно, продолжительность мерцательной аритмии составила $7,7 \pm 3,4$ мес. (медиана – 7 (5; 12) лет) (рис. 5.3). Различие показателя статистически достоверно ($Z_{m-u} = 2,3$, $p=0,021$; $t=2,4$, $p=0,026$).

Исходя из этих данных, можно заключить, что шансы к восстановлению синусового ритма у больных снижаются с увеличением продолжительности течения мерцательной аритмии. Отсюда следует важный вывод о необходимости раннего начала комплексного лечения больных с тиреотоксикозом и мерцательной аритмией.

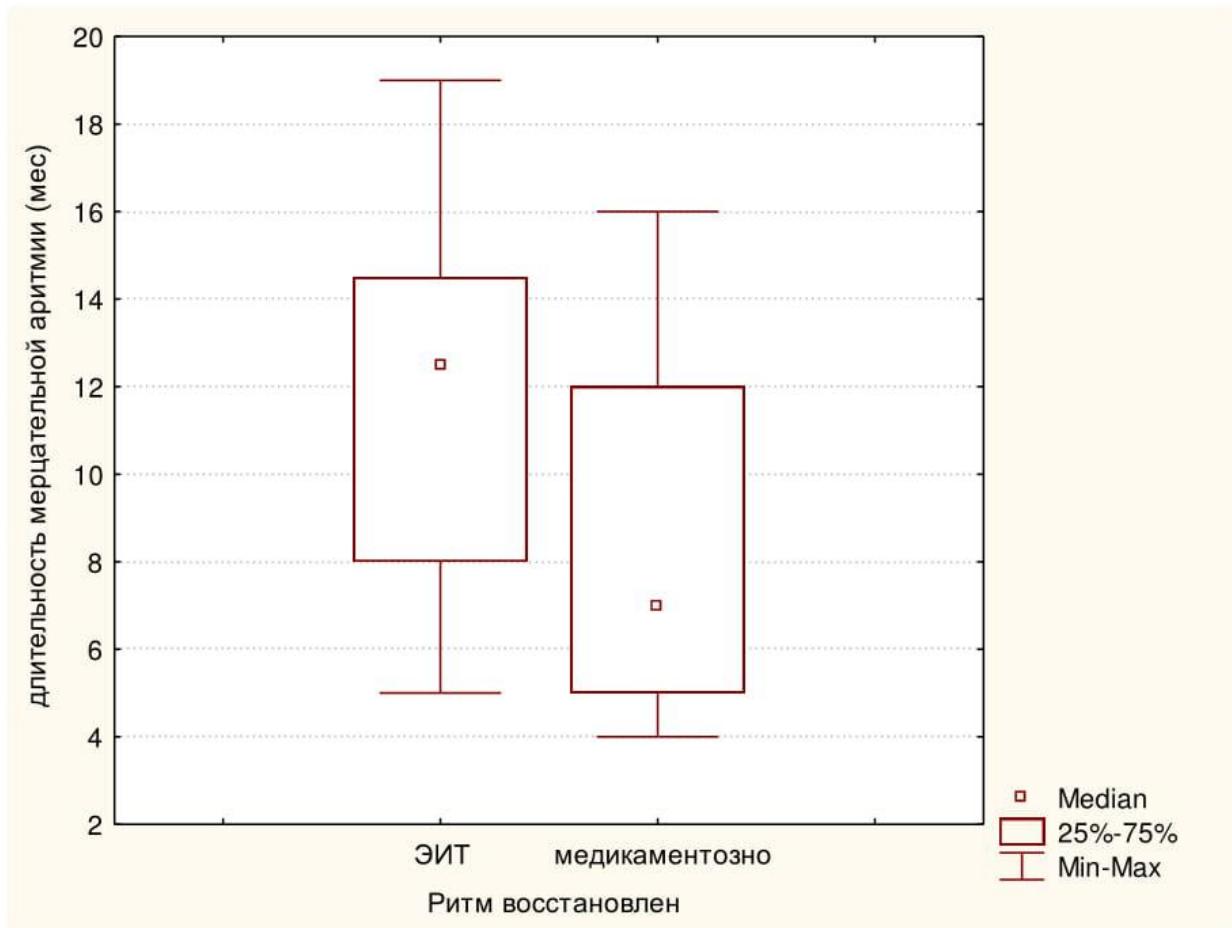


Рис. 5.3. Сравнительная оценка длительности мерцательной аритмии у больных с различными методами восстановления синусового ритма.

Известно, что, наряду с пороками сердца и ИБС, одним из важнейших аритмогенных факторов является длительность тиреотоксикоза. Очевидно, что, чем более длительно воздействуют негативные факторы, тем более выражены необратимые изменения в миокарде. Следовательно, следует ожидать в подобных случаях снижения эффективности антиаритмической терапии. В среднем длительность тиреотоксикоза у больных с развившейся картиной мерцательной аритмии составила $40,4 \pm 13,4$ мес. (медиана – 46,5 (26; 60) мес.). Длительность тиреотоксикоза у больных, у которых удалось восстановить ритм медикаментозно, оказалась существенно меньше, чем у тех, у кого пришлось прибегнуть к ЭИТ ($t=12,0$, $p=0,00$): 23,7±5,0 мес. и 50,6±4,9 мес. соответственно (рис. 5.4).

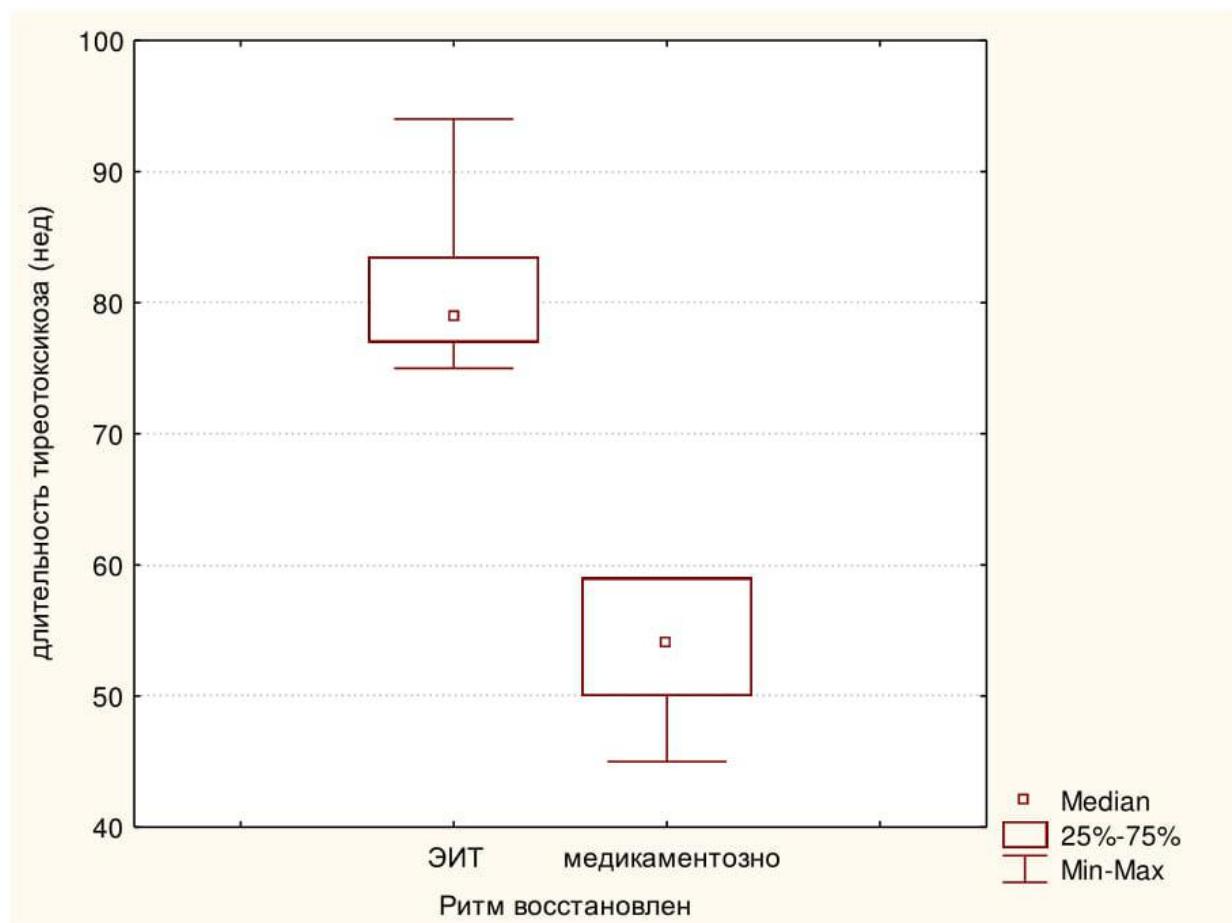


Рис. 5.4. Сравнительная оценка длительности тиреотоксикоза у больных с различными методами восстановления синусового ритма

Нами также проанализирована зависимость эффективности антиаритмической терапии от пола пациента и формы токсического зоба. Все три неудачные попытки восстановления ритма сердца, в том числе и после нескольких разрядов дефибриллятора, наблюдались только у мужчин (у 3 из 6 мужчин). У женщин ритм был восстановлен в каждом из 20 случаев.

Худшие результаты антиаритмической терапии и ЭИТ у мужчин имеют статистически достоверный характер ($\chi^2=6,9$, $p=0,008$), что, на наш взгляд, может быть обусловлено сочетанием тиреотоксического и ишемического факторов. ЭИТ для восстановления ритма потребовалась в 14 случаях у женщин и у 2 из трех мужчин (рис. 5.5).

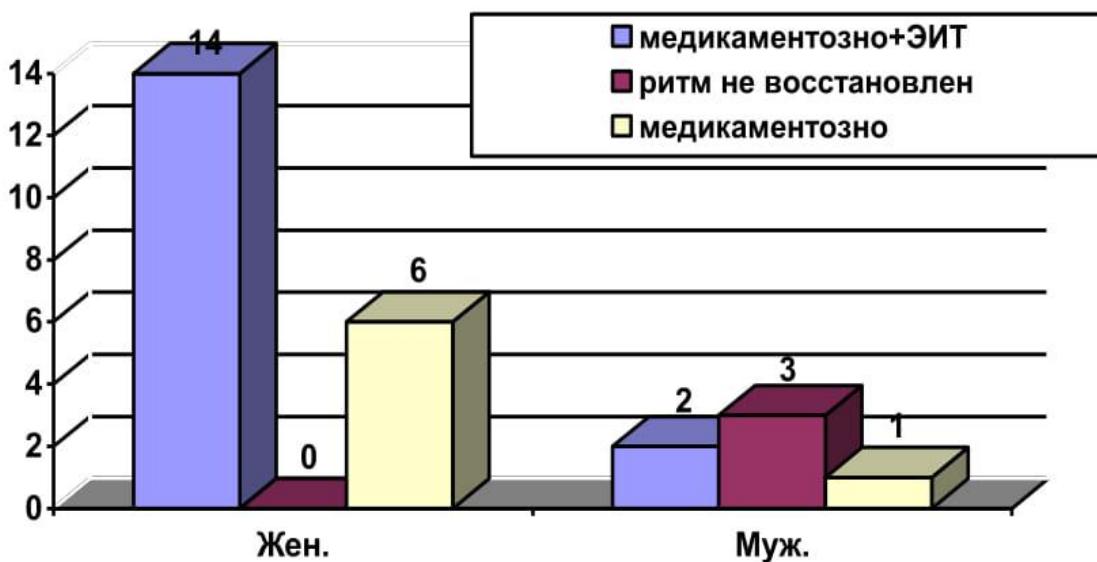


Рис. 5.5. Эффективность восстановления ритма сердца у пациентов мужского и женского пола

Напротив, результаты антиаритмического лечения не зависят от формы (узловой или диффузный) токсического зоба ($\chi^2=0,45$, $p=0,79$). При узловом зобе в 1 случае из 5 не удалось восстановить нормальный ритм сердца, а при диффузном – в 2 из 21 ($\chi^2=0,01$, $p=0,9$). ЭИТ потребовалась в 13 случаях при ДТЗ и в 3 при УТЗ (рис. 5.6).

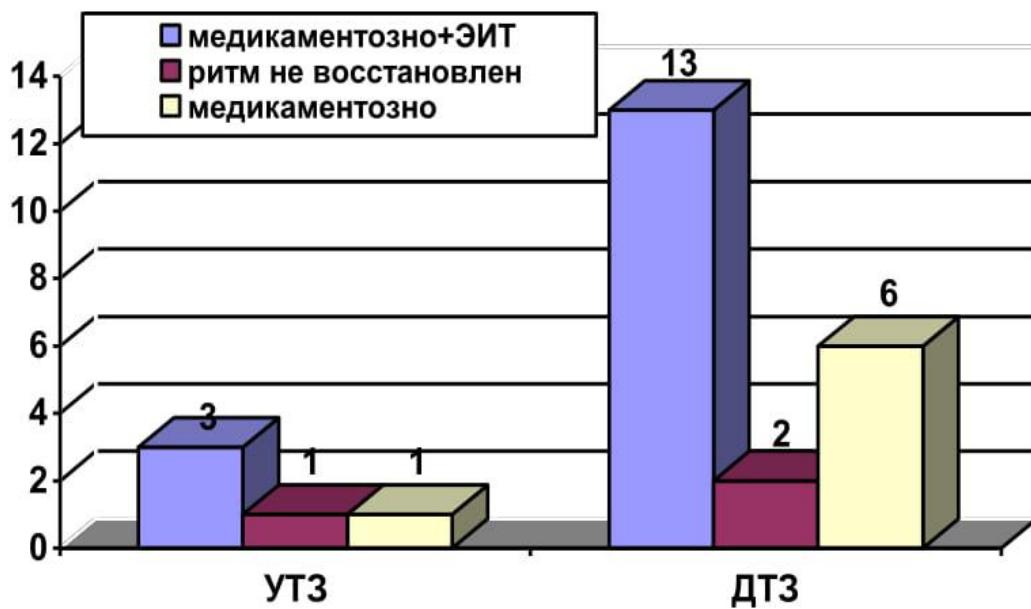


Рис. 5.6. Эффективность восстановления ритма сердца в зависимости от формы токсического зоба

Поскольку у больных щитовидная железа характеризовалась различным объемом, исследовали зависимость эффективности антиаритмической терапии от этого. Средний объем железы у пациентов с тиреотокси-

козом и мерцательной аритмией составил $63,9 \pm 8,1$ см³. Средний объем железы у пациентов, у которых имела успех консервативная антиаритмическая терапия, составил $63,6 \pm 5,0$ см³ (рис. 5.7). У больных, подвергшихся электроимпульсной терапии для восстановления нормального сердечного ритма, средний объем щитовидной железы составил $62,6 \pm 8,4$ см³, что не имеет статистически значимого различия ($t=0,3$, $p=0,77$).

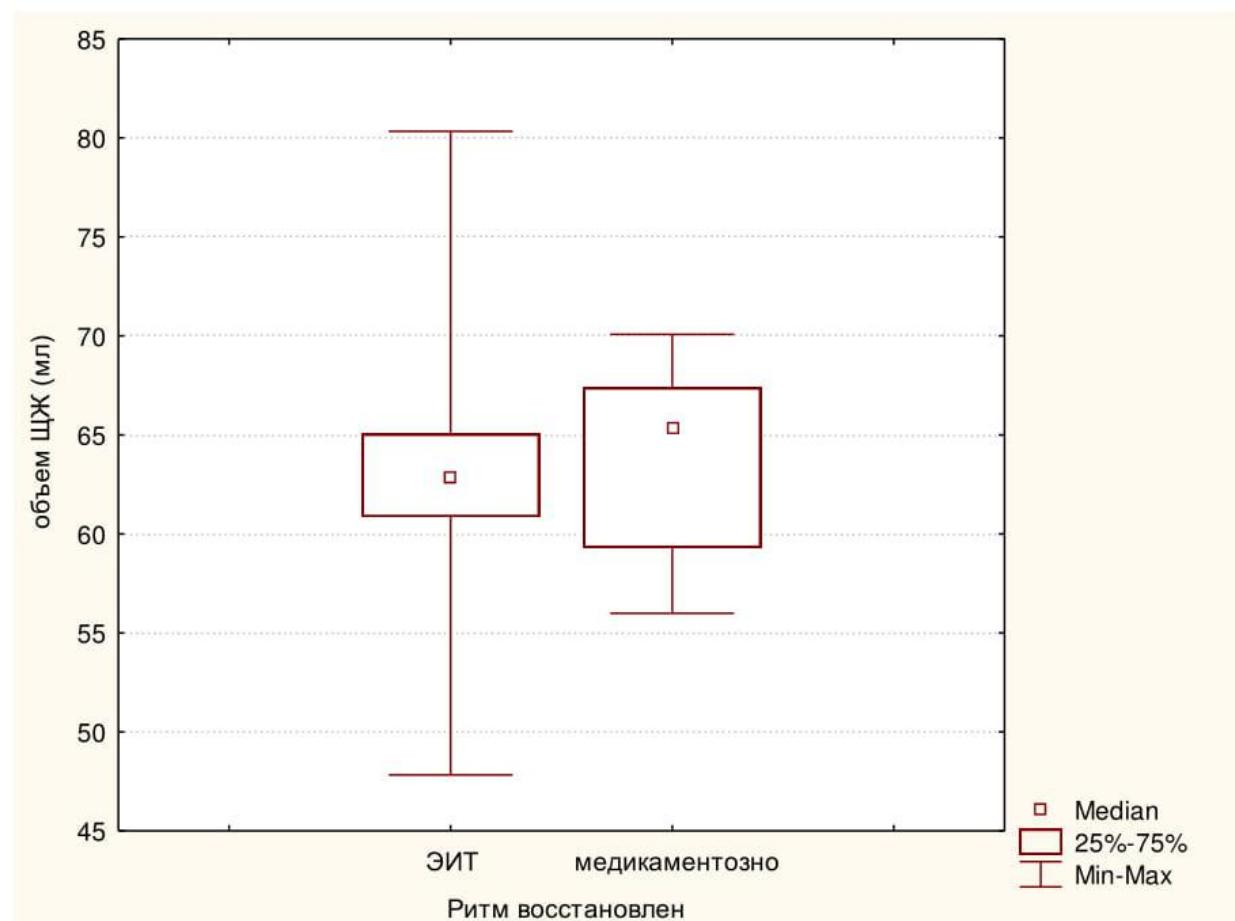


Рис. 5.7. Сравнительная оценка объема щитовидной железы у больных с различными методами восстановления синусового ритма

Таким образом, наибольшие перспективы восстановления ритма сердца имеются у больных с тиреотоксикозом при непродолжительном анамнезе как токсического зоба, так и мерцательной аритмии. Длительное течение мерцательной аритмии негативно сказывается и на эффективности восстановления ритма электроимпульсной терапией [100]. У обоих пациентов, у которых ритм не восстановился после двух разрядов дефибриллятора, мерцательная аритмия наблюдалась в течение 26 и 19 месяцев. А продолжительность тиреотоксикоза – 55 и 52 месяца. Кроме длительности тиреотоксикоза и мерцательной аритмии, на наш взгляд, фактором, снижающим эффективность ЭИТ, является наличие

ИБС. Так, пациенты с неэффективной ЭИТ были мужского пола в возрасте 50 и 56 лет, курящие со стажем, а при обследовании у них имелись признаки ишемической болезни сердца.

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что при соблюдении принципов медикаментозной подготовки и правильном определении показаний электроимпульсная терапия является эффективным методом восстановления синусового ритма у больных токсическим зобом. Только лишь медикаментозным лечением удается восстановить синусовый сердечный ритм у 26,9% пациентов с токсическим зобом, осложненным мерцательной аритмией ($\text{ДИ}_{95\%} = 9,9\% : 43,9\%$).

Проведение операции при токсическом зобе в более выгодных гемодинамических условиях синусового ритма обеспечивает благоприятное течение периоперационного периода и хороший результат вмешательства. Несмотря на тяжесть состояния больных с тиреотоксикозом и мерцательной аритмии, летальных исходов после операции не наблюдалось.

5.2. Умеренная гипотермия в хирургии токсического зоба

Проанализированы результаты лечения 5 пациентов с длительно существующей (более 1 года) тяжёлой формой тиреотоксикоза в возрасте от 20 до 45 лет, из них женщин – 3, мужчин – 2. У четырех больных наблюдался диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) и диффузно-узловой токсический зоб с высокой степенью тиреотоксикоза и выраженной эндокринной офтальмопатией. Всем больным была назначена стандартная предоперационная терапия (тиреостатики, β -блокаторы, детоксикационная терапия и др.), которая не дала значительного эффекта в результате различных причин (выраженная аллергическая реакция на используемые препараты, слабая динамика длительной консервативной терапии и т.д.). Для снижения основного обмена и профилактики тиреотоксического криза было решено оперировать этих больных под общей умеренной гипотермией. Гипотермия достигалась помещением пациента, находящегося под наркозом, с пищеводным датчиком и кардиомонитором в ванну с ледяной водой (рис. 5.8). После достижения необходимой температуры тела пациент переносился обратно на операционный стол. В последних двух случаях мы обошлись без переноса пациента в ванну со льдом, путем обкладывания его пакетами со льдом. Температура тела снижалась до достижения t° в пищеводе – 33-34°C.



Рис. 5.8. Пациент К., 22 года, тяжелый тиреотоксикоз.
Этап проведения общей умеренной гипотермии.

Всем пациентам выполнена тиреоидэктомия. Кровопотеря минимальная. Послеоперационный период протекал относительно гладко. Первые сутки в кардиореанимационном отделении пациентов медленно согревали. Р_с – 80-100-110 уд. в мин, ритмичный. АД 140/90 мм рт.ст. Max t° тела – 37,6°C. Экстубация через 12-14 часов. На 4-е сутки перевод в профильное отделение. Выздоровление.

У двух пациентов умеренная управляемая гипотермия потребовалась при развитии тиреотоксического криза в послеоперационном периоде. Эти пациенты с тиреотоксическим зобом, прооперированные в состоянии относительного медикаментозного эутиреоза, в первые же часы послеоперационного периода дали клинику тиреотоксического криза. Реинтубация пациента, гипотермия, продленная ИВЛ, инфузионная терапия. Явления криза стихли через 4-6 часов. Медленное согревание, экстубация через 10-12 часов. Через 3-е суток перевод в профильное отделение. Выздоровление.

Таким образом, в случае затруднения подготовки больных тиреотоксикозом к оперативному лечению, используя общепринятые методы тиреостатической и детоксикационной терапии, а также при опасности развития тиреотоксического криза, в операционном и послеоперационном периоде допустимо применять гипотермию.

6. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Большие оперативное лечение проведено 736 пациентам с токсическим зобом, из которых у 577 (78,4%) был верифицирован узловой (многоузловой) токсический зоб, а у 159 (21,6%) – болезнь Грейвса. Структура этих вмешательств представлена в табл. 6.1.

Таблица 6.1

Структура вмешательств у больных токсическим зобом (n=831)

Вмешательства	Всего
Тиреоидэктомия	228
Субтотальная резекция щитовидной железы	359
Гемитиреоидэктомия	149
Малоинвазивные вмешательства	95
Итого	831

Показания к оперативному лечению выставляли при всех случаях узлового токсического зоба. При диффузном токсическом зобе показаниями к оперативному лечению у наших больных являлись: безуспешность консервативной терапии и (или) рецидив тиреотоксикоза – 74 чел.; возникновение осложнений при лечении антитиреоидными препаратами – 4 чел.; железа больших размеров, вызывающая компрессию органов шеи – 32 чел.; беременность, планируемая на ближайший срок, – 5 чел.; невозможность проведения больному консервативной терапии из-за отсутствия наблюдения у эндокринолога, вследствии проживания в отдаленной местности – 2 чел., развитие сердечных осложнений – 42 пациента.

Предоперационная подготовка у больных с токсическим зобом включала в себя не только общеизвестные мероприятия (выявление и коррекция сопутствующей патологии, снижение риска осложнений, повышение резервных возможностей организма), но и тиреоспецифические. Наиболее важное из них – нормализация основного обмена. За исключением единичных случаев (будут рассмотрены отдельно), оперативное вмешательство у больных выполняли после достижения эутиреоидного состояния, подтвержденного как клиническими, так и лабораторными тестами. Как правило, для достижения эутиреоидного состояния требовалась длительная догоспитальная терапия тиреостатиками, нередко дополняющаяся кортикостероидами. Готовность па-

циента к операции оценивали по достижению эутиреоза, подтвержденного гормональными исследованиями.

Редко при подготовке больного к операции обнаруживались нестандартные индивидуальные особенности. Для наглядности представим следующее интересное клиническое наблюдение. С одной стороны, имеется активный аутоиммунный воспалительный процесс на фоне иммуносупрессии, который трудно поддавался объяснению и указывал на возможный срыв иммунологической толерантности. С другой стороны, наличие почечного трансплантата с прогрессирующими недостаточностью его функции², а также значительный объем железы являлись серьезными осложняющими факторами для хирургического вмешательства. Представляем выписку из истории болезни.

Больной С., 41 лет, житель одного из горных сел Республики Дагестан, поступил в клинику хирургической эндокринологии в июне 2011 года с жалобами на прогрессирующее увеличение опухолевидного образования на передней поверхности шеи, затруднение глотания, раздражительность, головную боль, слабость, потливость. Направлен к нам на хирургическое лечение из Республиканского эндокринологического диспансера, где находился под наблюдением с 2006 года по поводу зоба (автоиммунный тиреоидит, гипертрофический вариант с узлообразованием).

При поступлении общее состояние больного средней тяжести. Правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые несколько бледные. В лёгких дыхание без особенностей. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС=PS=88 ударов в минуту, АД – 130/90 мм рт.ст. Жivot мягкий, безболезненный. Щитовидная железа увеличена до V степени (по О.В.Николаеву), с неровными контурами, подвижная при глотании (рис. 6.1). По всей паренхиме пальпируются узловые образования до 2,0 см, плотно-эластичной консистенции. Кожные покровы влажные, легкий трепор пальцев рук, симптомы Грефе, Мебиуса, Дельримпля – слабоположительные. Шейные лимфоузлы не увеличены.

С 1998 года страдает хронической почечной недостаточностью (заболевание больной связывает с длительным переохлаждением). С 2003 года находился на гемодиализе. В феврале 2005 года в связи с прогрессированием ХПН до терминальной стадии больному была произведена трансплантация донорской почки (НИИ трансплантоло-

² Проявления ХПН впоследствии несколько регressировали после струмэктомии.

гии и искусственных органов Росмедтехнологий, и/б 217/2005). Донор – мать больного. Индукция иммуносупрессии перед трансплантацией производилась «Zenopax» 75 мг. Послеоперационный период протекал без особенностей. Функция трансплантата при выписке удовлетворительная. Выписан через 2 месяца после операции со следующими показателями лабораторных исследований. Общий анализ крови: гемоглобин - 114 г/л, лейкоциты – $8,1 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 32,9%, тромбоциты – 198×10^9 /л. Биохимия крови: билирубин общий – 17,2 ммоль/л, креатинин – 98 ммоль/л, мочевина – 11,0 ммоль/л, общий белок – 68,5 г/л. ПТИ 74%. Электролиты крови: К – 4,5 ммоль/л, Na – 136 ммоль/л, Са общий – 2,25 ммоль/л. Клиренс креатинина – 60 мл/с. Общий анализ мочи: плотность – 1007 г/л, белок – следы, лейкоциты – 3-5 в п/з. Группа крови – O(I)Rh+(положительный). Динамическая сцинтиграфия трансплантата – функция трансплантата удовлетворительная.

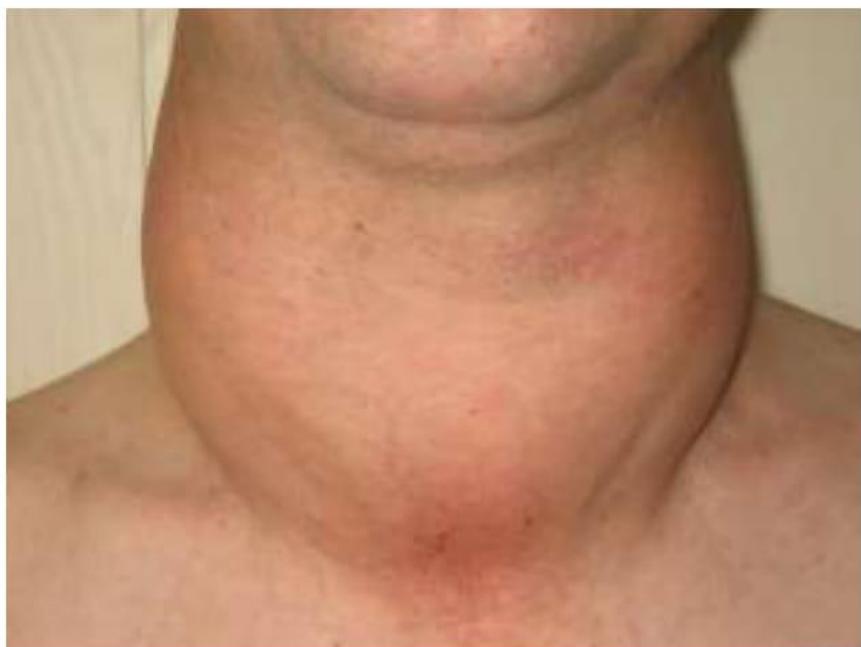


Рис. 6.1. Больной С., 41 год: внешний вид передней поверхности шеи.

После выписки проводилась рекомендованная в НИИ терапия: неорал 175/150 мг/сут., азатиоприн 100 мг, «Zenopax» 75 мг двухкратно с интервалом в 21 день, метипред, альфа-Дз-Тева, антикоагулянтная терапия (варфарин), профилактические курсы противоязвенной, антибактериальной (уросептики), противовирусной (ацикловир) терапии. Регулярно проходит обследование и консультации специалистов по месту выполнения трансплантации почки. Принимает сандиммун по 100 мг х 2 раза в сутки по настоящему времени при регулярном определении концентрации препарата в крови.

В 2006 году (через 6 месяцев после трансплантации почки) у больного выявлен зоб. При УЗИ и исследовании гормонального статуса в динамике, а также при тонкоигольной аспирационной биопсии выявлены признаки аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием. Диагноз подтвержден и при обследовании в августе 2010 года в НИИ трансплантологии и искусственных органов (объем щитовидной железы – 141,7 мл, в правой доле три узла до 2,9x3,3 см), было рекомендовано хирургическое лечение.

Результаты обследования при настоящей госпитализации были следующими. При ультразвуковом исследовании общий объем щитовидной железы – 361,2 см³ (правая доля – 172,3 см³, левая – 188,9 см³), контуры органа неровные, эхоструктура диффузно неоднородная, эхогенность несколько понижена. Слева ближе к перешейку визуализируются анэхогенные включения – 20x11 мм и мельче, ближе к верхнему полюсу аналогичное образование – 25x23 мм. Справа ближе к перешейку визуализируется анэхогенный узел 11 мм. Общая васкуляризация железы средняя. В подвздошной области справа визуализируется трансплантат почки 11,5x4,7 см. Контуры почки ровные, эхоструктура однородная, эхогенность незначительно повышенна, толщина паренхимы – 2,3-2,5 см, пирамидки – 1,5 см, нижняя чашечка – 1,5 см, верхняя – 1,6 см, средняя – 1,5 см, лоханка – 2,1 см, стенки чашечек утолщены. ЛСК по почечной артерии – 71 см/с, RI – 0,67, ЛСК по верхней сегментарной артерии – 43 см/с, RI – 0,65, ЛСК по верхней передней сегментарной артерии – 42 см/с, RI – 0,66. ЛСК по нижней сегментарной артерии – 45 см/с, RI – 0,64, ЛСК по нижней передней сегментарной артерии – 45 см/с, RI – 0,64, ЛСК по междолевым почечным артериям – 28 см/с, RI – 0,65.

При эхокардиографии отмечается уплотнение стенок аорты и аортального клапана. Кальцинат у основания задней створки митрального клапана. Гипертрофия стенок левого желудочка. Сократимость миокарда удовлетворительная. Регургитация на митральном клапане (+, ++), на аортальном клапане (+, ++). На ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка, ЧСС – 93 уд/мин.

Данные гормонального статуса³: ТТГ – 0,08 (0,4-4 МЕ/мл), Т₄ свободный – 13,9 (9-22 пМ/л), АТ к ТПО – 1500 (до 30 МЕ/мл). Результаты общего анализа крови: гемоглобин – 104 г/л, лейкоциты – 6,5x10⁹/л, СОЭ – 33 мм/ч. Биохимия крови: сахар – 5,0 ммоль/л (3,3-

³ В скобках – референсные значения.

5,5), креатинин – 253 мкмоль/л (80-115), мочевина – 18,5 ммоль/л (2,5-8,3), общий белок – 55,7 г/л (65-85), альбумин – 29,6 г/л (35-50). МНО – 0,86, ПТИ 114. Электролиты крови: К – 5,6 ммоль/л (3,6-5,5), Na – 132,0 ммоль/л (135-150), Ca общий – 1,7 ммоль/л (2,05-2,57).

Выставлен диагноз: аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием, субклинический тиреотоксикоз, анемия средней степени тяжести, состояние после трансплантации почки (2005 год), хроническая почечная недостаточность.

Больному проведена операция 22.06.11. Наркоз комбинированный с миорелаксацией и ИВЛ. Воротникообразным разрезом осуществлен доступ к щитовидной железе. Последняя больших размеров (рис. 6.2), пирамидальная доля не выражена. Ткань железы рыхлая, пальпаторно в обеих долях определяются узлы различного размера. С большими техническими трудностями произведена тиреоидэктомия. Длительность операции 3 часа. Интраоперационная кровопотеря – до 800-900 мл. К ложсу органа справа и слева подведены полосчатые дренажи.

По ходу операции произведена трансфузия одногруппной цельной донорской крови до 400 мл и свежезамороженной плазмы до 510 мл.

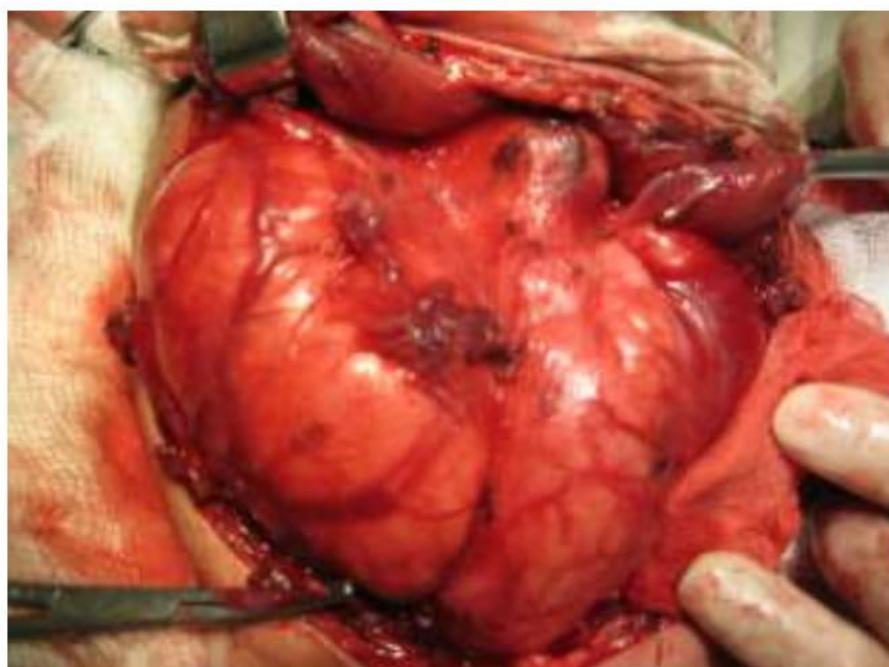


Рис. 6.2. Тот же больной, интраоперационное фото:
вид обнаженной щитовидной железы

Послеоперационный период характеризовался относительно благоприятным течением. Наблюдалось повышение уровня креатинина (до 384 ммоль/л) и мочевины (до 20,1 ммоль/л) в течение первых 4

дней после операции. Впоследствии показатели регрессировали и к выписке из стационара стабилизировались на уровне 286 ммоль/л и 18,0 ммоль/л соответственно.

Результат гистологического исследования (№ 23357-61). Макро: доли щитовидной железы – 15x8x4 см, 16x8x4, на разрезах дольчатого вида мягкой консистенции с кровоизлияниями. Микро: ткань щитовидной железы с сосочковой гипертрофией эпителия фолликулов и умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Заключение: базедовицирующий коллоидный зоб.

Больной выписан 01.07.11 в удовлетворительном состоянии. Назначена заместительная терапия левотироксином (L-T4).

Контрольное обследование через 3 месяца: Гормоны ЩЖ (на фоне приема 25 мг L-T4): ТТГ – 38,2 мМЕ/л (0,4-4), Т₄ общ. – 52,6 нмоль/л (58-161), Т₃ общ. – 0,71 (1,2-2,7), антитела к ТПО – <10 (0-35). Выделительная функция: креатинин – 301,2 мкмоль/л (62-115), мочевина – 22,5 ммоль/л (1,7-8,3). УЗИ транспланата почки – без существенной динамики по сравнению с данными до операции.

При узловом токсическом зобе объем оперативного вмешательства зависел от характера патологии, количества и морфологии узлов. Приmonoузловом токсическом зобе (токсическая аденома щитовидной железы, токсическая автономия узла при узловом коллоидном зобе), в особенности у относительно молодых пациентов, оперативное вмешательство ограничивалось резекцией доли с узлом или гемитиреоидэктомией с ревизией второй доли. При многоузловом токсическом зобе с локализацией всех узлов в одной доле проводили гемитиреоидэктомию с ревизией второй доли. При локализации узлов в обеих долях проводилась тиреоидэктомия.

Таким образом, характер оперативных вмешательств при УТЗ представлен в таблице 6.2.

Таблица 6.2
Характер оперативных вмешательств при узловом токсическом зобе

№	Вариант операции	Форма зоба		абс.	%
		Мононодозный	Полинодозный		
1	Резекция доли с узлом	37	0	37	6,4
2	Гемитиреоидэктомия	85	27	112	19,4
3	Тиреоидэктомия	0	154	154	26,7
4	Субтотальная резекция	0	274	274	47,5
	Итого	122	455	577	100

При диффузном токсическом зобе оперативное вмешательство планировалось в объеме тиреоидэктомии либо, при отказе пациента от органолишающей операции, – предельно субтотальной резекции щитовидной железы, с оставлением ткани железы в «опасной зоне» не более 2 см³ (табл.6.3). Выбор объема зависел от прогнозирования рецидива тиреотоксикоза и характера осложнений заболевания.

Таблица 6.3
Характер оперативных вмешательств при диффузном
токсическом зобе

№	Вариант операции	абс.	%
1	Предельно субтотальная резекция	85	53,5
2	Тиреоидэктомия	74	46,5
	Итого	159	100

Для обеспечения хорошего обзора при хирургическом вмешательстве на органах и структурах шеи нами предложено новое устройство – ранорасширитель шейный, на который получен патент Российской Федерации на изобретение (№ 2457798).

Устройство представляет собой конструкцию, состоящую из четырехгранного ригеля, на которой надеты два ползунка с жестко закрепленными на них изогнутыми кронштейнами. Ползунки снабжены зажимными винтами для их фиксации на ригеле в нужном положении (рис. 6.3). При установке в рану ригель располагается сбоку от пациента на стороне ассистента (рис. 6.4). При этом ранорасширитель фиксируется в ране надежно и практически не мешает оператору.

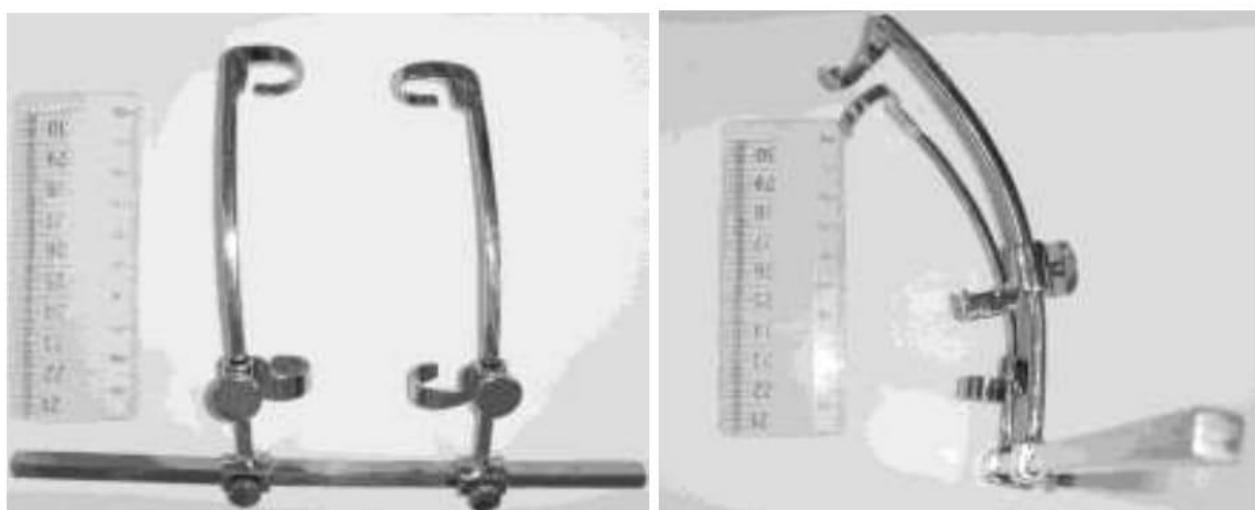


Рис. 6.3. Ранорасширитель (фото образца, справа – вид сбоку)

Опыт применения предложенного нами ранорасширителя показал, что устройство эффективно обнажает щитовидную железу при ее больших размерах и устанавливается быстро. Для наглядности представим пример конкретного использования предлагаемого устройства.

История болезни № 45/0277. Больная Д., 53 года, госпитализирована в отделение хирургической эндокринологии Республиканской клинической больницы (г. Махачкала) 25.10.10 с диагнозом «Многоузловой зоб II степени (по ВОЗ)». При УЗИ щитовидной железы в правой доле в среднем сегменте обнаружены 2 узла с четкими контурами диаметром 3,7x2,8 см и 2,5x1,8 см. В левой доле ближе к верхнему полюсу – узел 2,1x1,5 см. Общий объем железы – до 56 см³. ТТГ – 1,5 мМЕ/л, свободный T₄ – 22,2 пМ/л. Выставлены показания к тиреоидэктомии. 29.10.10 оперирована: под наркозом воротникообразным разрезом по Кохеру рассечены кожа, подкожная клетчатка и t. platysma. После пересечения коротких мышц шеи в рану установлена рабочая часть предлагаемого ранорасширителя шейного, так, чтобы крючки располагались по линии разреза, отступя друг от друга и не доходя до концов разреза примерно на 1 см. После фиксации крючков на кронштейнах последние разведены до максимума и зафиксированы. Далее произведена тиреоидэктомия. После тщательного гемостаза ранорасширитель удален и произведено восстановление целостности тканей узловыми швами.

Послеоперационный период протекал гладко, осложнений нет. Выписана на 6 сутки после операции.

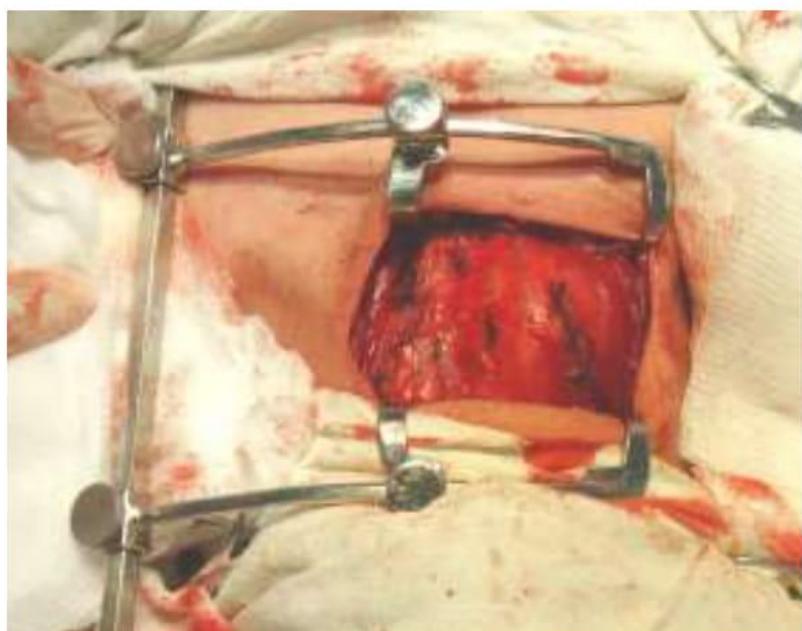


Рис. 6.4. Ранорасширитель шейный, установленный в рану во время операции на щитовидной железе.

Больные, поступающие после предоперационной подготовки тиреостатиками для оперативного вмешательства по поводу токсического зоба, как правило, находятся в состоянии медикаментозного эутиреоза, а иногда и гипотиреоза. Оперативное вмешательство, сопровождающееся удалением большей части гиперфункционирующих тиреоцитов и в некоторых случаях, по-видимому, влияющее на выработку тиреостимулирующих иммуноглобулинов, резко нарушает сложившийся гормональный баланс. Отмена тиреостатиков после оперативного вмешательства на фоне нарушенной гипotalамо-гипофизарной регуляции щитовидной железы – все это вызывает настолько глубокую дезорганизацию эндокринного гомеостаза, что его динамику и время нормализации очень трудно прогнозировать. Значительные изменения отмечаются также и в состоянии иммунологической реактивности, поскольку в патогенезе тиреотоксикоза дезорганизация эндокринного гомеостаза сочетается с дезорганизацией иммунного гомеостаза.

В ближайшем послеоперационном периоде у 30 пациентов с ДТЗ и 18 – с УТЗ были зафиксированы осложнения (табл. 6.4): парез голосовых связок – у 29 (транзиторный – у 27), гипопаратиреоз – у 9, кровотечения и другие осложнения со стороны раны (серома, инфильтрат) – у 10 пациентов. В целом, частота осложнений при УТЗ была достоверно меньше ($p=0,00$).

Таблица 6.4

Осложнения после оперативных вмешательств при токсическом зобе

	УТЗ (n=577)	ДТЗ (n=159)	p (χ^2)	Всего
Парез голосовых связок	12	17	0,00	29
Гипопаратиреоз	2	7	0,00	9
Кровотечения	1	3	0,027	4
Прочие	3	3	0,159	6
Итого	18 (3,1 %)	30 (18,9%)	0,00	48 (6,5%)

Всем пациентам с осложнениями проводилась соответствующая комплексная терапия. У большинства пациентов клиническая симптоматика на фоне проводимой терапии регрессировала.

Значительную роль в снижении частоты осложнений при токсическом зобе сыграли организация специализированного отделения хирургической эндокринологии в Республиканской клинической больнице и совместная работа специалистов отделений хирургической эндокринологии, аритмологии и кардиореанимации при подготовке пациентов к операции и их послеоперационном ведении. Подобную ор-

ганизацию хирургической помощи при токсическом зобе мы считаем обязательным, особенно при оказании хирургической помощи пациентам со сложными нарушениями ритма сердца. За последние 12 лет удалось снизить частоту осложнений после операций на щитовидной железе до 5,8% и свести общую летальность до 0,029%.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных токсическим зобом были изучены у 140 (88,1%) человек с ДТЗ (табл. 6.5) и у 456 (79,0%) – с УТЗ (табл. 6.6) в сроки от 3 месяцев до 2 лет после операции.

Таблица 6.5

Функциональные результаты оперативных вмешательств при ДТЗ

Объем резекции	Гипотиреоз	Эутиреоз	Рецидив тиреотоксикоза	Всего
Субтотальная резекция	4	2	6	10
Предельно субтотальная	73	0	1	76
Тиреоидэктомия	54	0	0	54
Итого	131	2	7	140

Таблица 6.6

Функциональные результаты оперативных вмешательств при УТЗ

Объем резекции	Гипотиреоз	Эутиреоз	Рецидив тиреотоксикоза	Всего
Гемитиреоидэктомия	25	115	4	144
Субтотальная резекция	199	4	1	204
Тиреоидэктомия	108	0	0	108
Итого	332	119	5	456

Функция тиреоидного остатка при УТЗ достаточно хорошо изучена исследователями, хорошо прогнозируется и зависит от массы оставленной тиреоидной ткани. Она изучена нами у 456 пациентов с УТЗ. При объеме тиреоидного остатка около 2 см³ тиреоидный статус оперированных пациентов через месяц после оперативного вмешательства был следующим: эутиреоз сохранялся у 4 (1,9%), гипотиреоз – у 199 (97,5%) и тиреотоксикоз – у 1 больного (0,6%). Это свидетельствует о значительной индивидуальной вариабельности уровня продукции тиреоидных гормонов, однако, в целом, продукция тиреоидных гормонов остатком щитовидной железы при УТЗ значительно ниже, чем при ДТЗ, и поэтому более чем у ¾ больных развивается гипотиреоз, требующий коррекции. При объемах тиреоидного остатка менее 2 см³ гипотиреоз развился у 100% пациентов.

Функция тиреоидного остатка при ДТЗ менее прогнозируема, и в литературе продолжаются дискуссии по этой проблеме. Нами изучена продукция тиреоидных гормонов тиреоидным остатком и определен уровень ТТГ у 140 больных диффузным токсическим зобом в сроки 2 месяца, 6 месяцев, 1 год и 2 года после оперативного вмешательства.

Срок наблюдения в данном случае был ограничен двумя годами, поскольку, как показывает наш опыт и анализ литературы, к этому сроку завершается первый этап реабилитации больных и становится возможным дифференцировать стойкие нарушения функции щитовидной железы от транзиторных. Первое обследование проводили через 2 месяца после оперативного вмешательства. К этому времени стихают процессы, связанные с травматизацией железы во время оперативного вмешательства, прекращается действие тиреостатиков, которые больной получал при подготовке к операции, а при наличии у пациентов выраженных нарушений тиреоидного статуса необходимо начинать их терапию.

При последующих обследованиях пациентов в соответствующие группы с нарушением тиреоидного статуса включали не только больных, у которых они выявлялись во время осмотра, но и находящихся в медикаментозном эутиреозе за счет приема лекарственных препаратов.

Через 2 месяца после оперативного вмешательства жалобы предъявляли 54% обследованных пациентов, преимущественно женщины. Симптомы, характерные для повышенной функции щитовидной железы, отмечены у 35% пациентов: раздражительность, эмоциональная лабильность, чувство жара, периодически возникающее сердцебиение. 19% больных предъявляли жалобы, характерные для понижения функции щитовидной железы: вялость, сонливость, снижение работоспособности, чувство зябкости.

Клинические признаки тиреотоксикоза – тахикардия, нарушение сердечного ритма, трепетание – отмечались у 5% больных, из них 3,1% – в группе женщин моложе 50 лет и по 1 больному – в группе женщин старше 50 лет и мужчин.

Признаки гипотиреоза – брадикардия, заторможенность, пастозность – были выявлены у 10,3% обследованных. Данные лабораторных исследований представлены в таблице 6.7. Тиреоидные гормоны у 83,9% больных были в пределах нормальных значений, у 2,7% уровень их был повышен, а у 13,4% снижен. Во всех случаях изменение уровня тиреоидных гормонов коррелировало с клиническими симптомами и признаками нарушения функции щитовидной железы. Всем

пациентам с рецидивом тиреотоксикоза или гипотиреозом проведена корригирующая терапия.

Таблица 6.7

Динамика функциональной активности тиреоидного остатка после субтотальной резекции щитовидной железы у больных ДТЗ (n=140)

Показатель	Динамика показателя	Сроки после операции			
		2 мес.	6 мес.	1 год	2 года
T_3 своб. T_4 своб.	N	83,9	81,0	83,5	82,4
	↑	2,7	4,1	1,3	0
	↓	13,4	14,9	15,2	17,6
TTГ	N	67,1	64,5	66,9	66,9
	↑	27,8	29,1	30,5	31,8
	↓	5,1	6,4	2,6	1,3

Примечание: в сроки более 2-х месяцев данные по гормональному статусу приведены с учетом проведения корригирующей терапии или вмешательства.

Через 6 месяцев после оперативного вмешательства жалобы предъявляли 28% обследованных пациентов. У 11% они укладывались в картину невротической стадии тиреотоксикоза, у 17% были более типичны для пониженной функции щитовидной железы.

Клинические симптомы и признаки рецидива тиреотоксикоза отмечены у 1,3% больных, не получавших тиреостатическую терапию, а гипотиреоза у 3,2% больных, которым не проводилась заместительная терапия. Повышение продукции тиреоидных гормонов отмечено (включая больных, находящихся на тиреостатической терапии) у 4,1% больных, а снижение ее, также включая больных, находящихся на заместительной терапии, – у 15,6% пациентов.

Уровень ТТГ оставался в пределах нормальных значений у 64,5% оперированных пациентов, был повышен у 29,1% и снижен у 6,4%.

После 6 месяцев всем больным с рецидивом тиреотоксикоза, не устранием тиреостатиками, были произведены повторные оперативные вмешательства или прецизионная деструкция тиреоидного остатка введением этанола под УЗ-наведением.

Через 1 год после оперативного вмешательства жалобы предъявляли 31% обследованных больных, улучшение состояния отметила группа лиц, предъявлявших ранее жалобы невротического характера, при стабильном числе больных, предъявлявших жалобы, характерные для гипотиреоза.

Клинические признаки тиреотоксикоза вновь выявлены у 1,3% больных. Клинические признаки гипотиреоза выявлены у 15,2% боль-

ных с ранее выявленными симптомами понижения функции щитовидной железы и появились у 5 из группы женщин моложе 50 лет.

Выработка тиреоидных гормонов находилась в пределах нормальных значений у 83,5% больных, была повышена у 1,1% и снижена у 11,9%. Полученные данные коррелировали с клиническим состоянием больных и относились к больным, выявленным 1/2 года назад.

Больным с гипотиреозом была проведена заместительная терапия, а больные с рецидивом тиреотоксикоза направлены к эндокринологу для консервативного лечения, двое из них были впоследствии оперированы в клинике.

Через 2 года после оперативного вмешательства жалобы предъявили 23% оперированных больных, 18% жалоб были характерны для понижения функции щитовидной железы. Новых больных с клиническими признаками тиреотоксикоза не выявлено.

Выработка тиреоидных гормонов находилась в пределах нормальных величин у 82,4% больных и снижена у 17,6%. Данные коррелировали с клиническим состоянием больных. Повышение ТТГ отмечалось у 31,8% пациентов.

Подводя итоги данного раздела, можно отметить следующие основные положения. Жалобы больных, особенно в ранние сроки после оперативного вмешательства, не всегда соответствуют клинико - лабораторным данным, иногда имеет место чередование жалоб, как характерных для повышения, так и для понижения функции щитовидной железы, что, видимо, обусловлено нестабильной функцией тиреоидного остатка из-за нарушения регуляции его деятельности.

Уровень тироксина хорошо коррелирует с клиническим состоянием больных, начиная с 6 месяцев после операции, являясь, по-видимому, наиболее надежным показателем развивающихся в послеоперационном периоде нарушений функции тиреоидного остатка.

Уровень ТТГ в общем коррелировал с другими клинико - лабораторными показателями, однако не столь точно отражал клинику, как уровень Т₄. Уровень Т₃ не коррелировал с клиническим состоянием больных. Восстановление регуляции функции тиреоидного остатка в основном заканчивается к 2 годам после оперативного вмешательства.

Таким образом, в результате хирургического лечения токсического зоба с учетом разработанного нами лечебно-диагностического комплекса специфические осложнения ближайшего послеоперационного периода развились у 48 (5,8%) пациентов, причем преимущественно при ДТЗ (18,9%). Летальных исходов при токсическом зобе не наблю-

далось. В отдаленном периоде у подавляющего большинства пациентов наблюдался гипотиреоз, корригируемый заместительной терапией. Рецидив тиреотоксикоза наблюдался у 12 (1,8%) пациентов: после хирургического лечения ДТЗ у 5,0%, после хирургического лечения УТЗ – у 0,9% ($p<0,01$).

Полученные результаты позволяют считать оптимальным объемом операции при ДТЗ выполнение органосохраняющей субтотальной резекции щитовидной железы с объемом тиреоидного остатка не более 2 см^3 . При высоких титрах ТСИ при ДТЗ и отсутствии тенденции к их снижению на фоне консервативной терапии, а также у больных с мерцательной аритмией, обусловленной тиреотоксикозом, операцией выбора следует считать тиреоидэктомию.

При полинодозном токсическом зобе результаты нашего исследования дают основание считать операцией выбора тиреоидэктомию. При одиночном автономно функционирующем узле, в особенности у молодых пациентов, операцией выбора считаем гемитиреоидэктомию.

7. МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

В данной главе представлен материал изучения эффективности малоинвазивных чрескожных методов воздействия на автономно функционирующие узлы щитовидной железы при токсическом зобе. Всего в данный раздел работы включены 95 пациентов, в том числе 69 пациентам выполнена этанолдеструкция (ЭД), 26 – радиочастотная абляция (РЧА).

Возрастно-половая характеристика пациентов принципиально не отличалась от общей совокупности пациентов с узловым токсическим зобом (таблица 7.1).

Таблица 7.1

Распределение больных узловым токсическим зобом, которым проведены малоинвазивные функциональные вмешательства, по возрасту и полу

	До 40 лет	41-60 лет	61 и старше	Всего
Мужчины	2	3	10	15
Женщины	9	11	60	80
Итого	11	14	70	95

При определении показаний к малоинвазивным вмешательствам мы исходили в первую очередь из целесообразности или нецелесообразности оперативного вмешательства. В связи с этим большую часть пациентов составляли лица пожилого и старческого возраста, т.к. у них выполнение деструкции рассматривалось как альтернатива традиционному оперативному вмешательству из-за высокого операционного риска и при отказе от оперативного вмешательства.

Деструкция автономно функционирующих узлов с помощью инъекции этанола. Деструкция автономно функционирующих узлов с помощью инъекции этанола была выполнена 69 пациентам (женщин – 60, мужчин – 9). Из них 52 (75,4%) пациента были людьми пожилого и старческого возраста. Этаноловую склеротерапию проводили в положении лежа на спине с запрокинутой назад головой. Переднюю поверхность шеи обрабатывали антисептиком. Местной анестезии области инъекции не проводили. Под контролем УЗИ проводилась пункция узла иглой диаметром 21G. Этанол вводился с помощью инсулинового (однограммового) шприца. В ткань вводили 1 мл этанола для узлов размером до 2 см, 2 мл этанола – для узлов размером до 4 см, 3 мл – для узлов размером более 4 см. В один участок узла вводили не более 1 мл этанола. При необходимости введения большего количества склерозанта проводили дополнительные пункции узла.

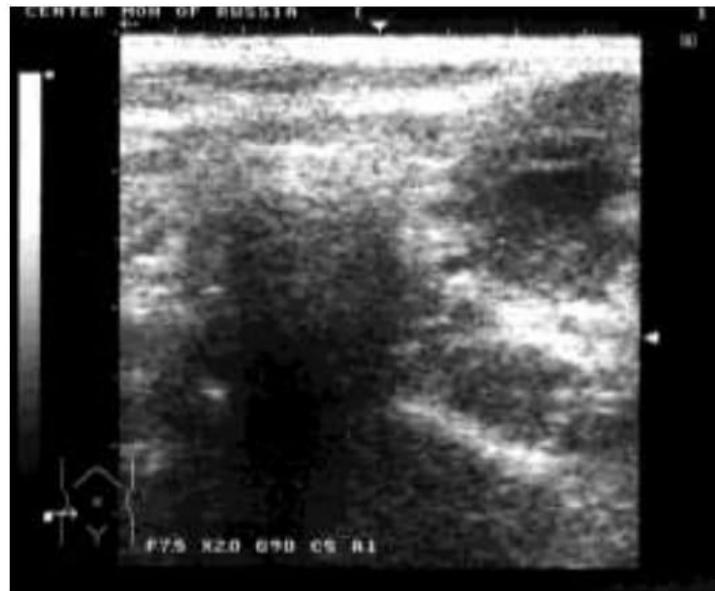


Рис. 7.1. Узел ЩЖ до деструкции: виден кончик пункционной иглы

При пункции в ткани узла четко лоцировался конец иглы, имевший вид гиперэхогенной точки диаметром 1-2 мм (рис. 7.1). Зачастую в ткани узла прослеживался и пункционный канал в виде гиперэхогенной полоски толщиной до 1 мм.

При введении этанола ткань узла приобретала мозаичную структуру. Зона повреждения не имела четкой границы. В структуре узла появлялось вначале гиперэхогенное «облачко», а затем этанол распределялся по узлу в виде гиперэхогенных включений (рис. 7.2). Зона повреждения не имела четкой границы. Даже при внимательном осмотре трудно было определить зону и границы полного необратимого повреждения ткани. При подобных изменениях паренхимы ЩЖ представляются обоснованными повторные введения этанола.



Рис. 7.2. Солидный узел после введения этанола

При осмотре через 1-2 дня после проведения склеротерапии в ткани узла выявлялись участки с гиперэхогенной структурой, находящиеся в местах проникновения этанола после предыдущей инъекции. Рядом находились участки с меньшей эхогенностью – зоны, в которые спирт проник в недостаточном для промоции воспаления количестве. Именно в эти участки вводился этанол при повторных инъекциях.

После окончания введения этанола в ткань солидного узла для исключения обратного подтекания этанола через функционное отверстие в капсуле узла функционная игла не удалялась в течение 1 минуты (обычно через 1 минуту после введения этанола он распределялся по объему узла, и прекращение давления на поршень больше не приводило к появлению обратного тока этанола). После проведения процедуры место инъекции закрывали асептической повязкой.

При проведении этаноловой склеротерапии пациенты предъявляли нижеследующие жалобы (табл. 7.2).

Возникновение ощущения «распирания» при введении этанола нельзя отнести к осложнениям процедуры, поскольку в последующем у пациентов обычно не появлялось никаких дополнительных жалоб. Повышение температуры на протяжении 2-3 дней после проведения процедуры отмечалось у пациентов, которым вводилось более 1 мл этанола.

Таблица 7.2
Жалобы пациентов при проведении этаноловой склеротерапии (n=69)

Жалоба	Частота возникновения	
	Количество	Процент
Распирающие боли в зоне введения спирта	21	30,4%
Жжение при введении спирта	18	26,1%
Повышение температуры выше 37°C	11	15,9%
Временный парез n. laringeus recurrens	1	1,4%
Возникновение внутрикожного кровоизлияния после проведения склеротерапии	5	7,2%

Временный парез возвратного нерва отмечался в 1 случае, что, на наш взгляд, связано с внутритканевым кровоизлиянием при прохождении функционной иглы через вену. Гематома регрессировала без специфического лечения в течение 1 недели.

Была изучена динамика изменения эхографической картины как непосредственно во время проведения этаноловой склеротерапии, так и в течение 1 года после внутритканевой деструкции.

До проведения склеротерапии солидные узлы у 61 больного (96,8%) имели правильную форму, у 53 (93,7%) границы узлов были ровными, у 61 больного (96,8%) контуры узлов были четкими. Узлы имели повышенную эхогенность у 51 больного (81,0%), пониженную – у 12 больных (19,0%). У большинства пациентов эхоструктура узлов была неоднородной. У 20 пациентов (31,7%) в узлах отмечались кистозные включения, площадь которых не превышала 50% от общей площади узла.

К концу курса склеротерапии весь объем узла равномерно покрывался гиперэхогенными включениями, что свидетельствовало о полном покрытии объема узла вводимым этанолом.

В течение первых 2 месяцев отмечалось повышение гипоэхогенности и размытость контуров узлов. В ранние сроки размеры узлов менялись от быстрого регресса до увеличения объемов, что зависело от выраженности воспалительной реакции, степени васкуляризации узла и от количества введенного этанола. Конкретно о динамике, по данным УЗИ, можно говорить начиная с 3 месяца после инъекций этанола. К 2-3 месяцу явления воспаления стихают и ультрасонографическая картина узла начинает соответствовать его истинным параметрам.

При выполнении ультрасонографического контроля через 6 и 12 месяцев после лечения регистрируются прогрессирующее уменьшение размеров узлов и повышение общей эхогенности узла, соответственно развитию в нем процесса разрастания соединительной ткани.

Через 6 месяцев после проведения деструкции гиперфункционирующие узлы имели следующую эхографическую картину: неправильная форма была у 23 (57%), неровные границы – у 32 (78%), локально-нечеткие и нечеткие контуры – у 29 (69%) пациентов. Эхогенность была понижена – у 10 (32%), повышена – у 28 (64%) больных.

Результаты этанолдеструкции АФУ оценивались в сроки свыше 3 лет после манипуляции (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Результаты этаноловой деструкции у больных с АФУ (n=69)

Количество больных	Размеры узла (см)	Положительный результат	Без результата	Осложнения
20	1,0-2,0	16 (80%)	4	3
25	2,0 - 3,0	16 (66%)	9	-
24	3,0 - 4,0	11 (46 %)	13	-
		43 (62,3%)	26 (38,5%)	3 (5%)

Так, положительный результат был достигнут и сохранялся в течение указанного срока у 43 из 69 (62,3%) больных. Прослеживалась зависимость между количеством положительных результатов и размерами узла. Лучшие результаты – 80% излеченных от тиреотоксикоза – получены у больных с узлами до 2 см. В то время как при узлах размером от 2 до 3 см количество положительных результатов составляло 66%, а при узлах больше 3 см их было меньше половины – 46%. Это показывает необходимость начинать деструкцию автономно функционирующего узла как можно раньше, что дает большие шансы на успешное излечение больного. Количество осложнений у больных с гиперфункционирующими узлами – 5%. Это объясняется отсутствием ограниченной полости с капсулой, что облегчает выхождение лекарственного препарата за пределы узла. Все осложнения развивались у больных с узлами размером меньше 2 см.

УЗИ-контроль при проведении деструкции представляется необходимым. Он позволяет прицельно проводить инстилляции этанола, а значит и быстрее добиться лечебного эффекта.

Ультрасонография позволяет не только осуществлять эффективный контроль за введением препарата, вызывающего разрушение доброкачественного узла щитовидной железы, но также проводить мониторинг изменений, возникающих в тканях железы после деструкции узла. Ни в одном случае не наблюдалось возникновения гипотиреоза после проведения склеротерапии. Это свидетельствует о том, что воздействие этанола не приводит к значимому повреждению окружающей ткани железы и не влияет на ее функциональную активность.

У 43 пациентов из 69 гипертиреоз удалось купировать склеротерапией. Из них у 8 пациентов потребовался один курс склеротерапии, а у 35 – повторные курсы.

Таким образом, этанолдеструкция автономно функционирующих узлов щитовидной железы под сонографическим контролем является эффективным малоинвазивным вмешательством у лиц старших возрастных групп с сопутствующей кардиальной патологией, обеспечивающим стойкий лечебный эффект у 63% пациентов, и может быть рекомендована для использования в клинической практике как метод выбора у больных пожилого и старческого возраста.

Для *радиочастотной абляции автономно функционирующих узлов* использовали радиочастотный генератор 1500X RITA Medical (USA), активный электрод StarBurst RITA Medical (USA), содержащий

от трех до пяти игольчатых термодатчиков и пассивные электроды высокой площади, накладываемые на бедра пациента.

Пациента укладывали на операционный стол, с подложенным под плечи валиком. После обработки передней поверхности шеи антисептическими растворами и отграничения стерильным бельем, под общей анестезией (внутривенной) проводили сонографию щитовидной железы стерильным линейным датчиком 12МГц с надетой направляющей насадкой в В-режиме и режимах допплеровских картирований (рис. 7.3).

При расположении узла по задней поверхности доли щитовидной железы использовали угловую насадку в 45 градусов, что позволяло достичь узла по наименьшей траектории. При расположении узла в нижних полюсах использовали направляющую насадку с углом в 30 градусов, для обхода ключиц и грудины, закрывающих требуемый узел. Планировали траекторию прохождения иглы через ткани, минуя трахею, кровеносные сосуды и нервные стволы.

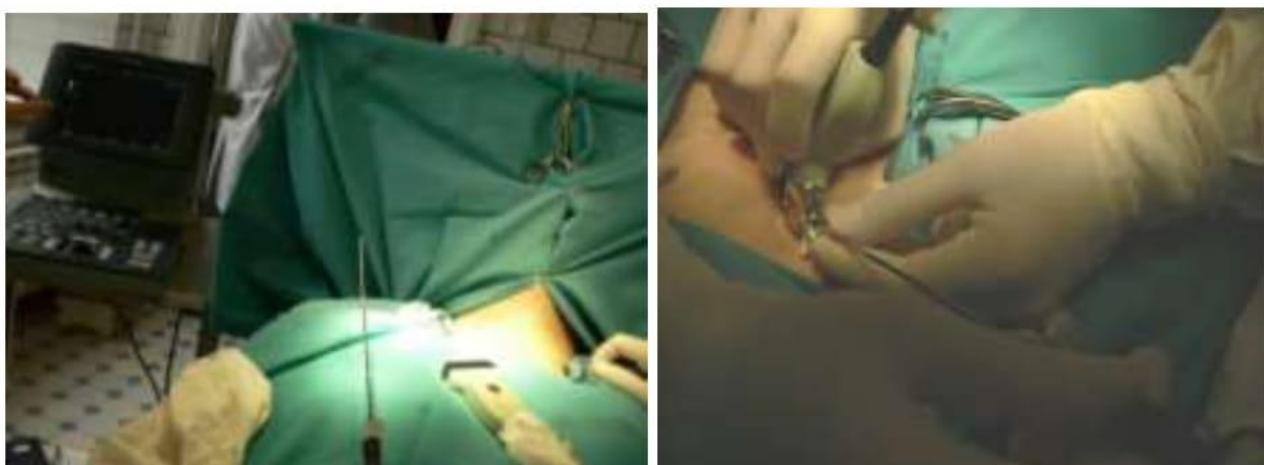


Рис. 7.3. Аппаратура для проведения РЧА и сонографического контроля.
Справа – момент проведения процедуры.

Введение иглы осуществляли в момент неглубокого вдоха по направляющей насадке, при этом узел, выбранный для деструкции, четко визуализировался на экране монитора, что позволяло надежно контролировать направление движения иглы и расположение ее острия в тканях. Игla визуализировалась как линейное гиперэхогенное образование с четкой акустической тенью, совпадающее с направляющей линией на экране ультразвукового аппарата, переведенного в пункционный режим.

Предпочтительно планировать траекторию в медиа-латеральном направлении от перешейка щитовидной железы к заднебоковым отделам, поскольку при такой позиции возможность смещения узлового

образования при пункции его существенно снижается. Расчет положения электродов должен быть таким, чтобы при веерообразном раскрытии термоэлектродов ни один из них не оказался бы в непосредственной близости к важным анатомическим образованиям шеи. В зависимости от планируемой траектории хода иглы выбирают оптимальное положение ультразвукового датчика с направляющей. Положение датчика может быть ориентировано относительно длины доли как продольно, так и поперечно, однако поперечное положение является более безопасным, вследствие того, что трахея и сосуды шеи могут быть визуализированы одновременно (рис.7.4).

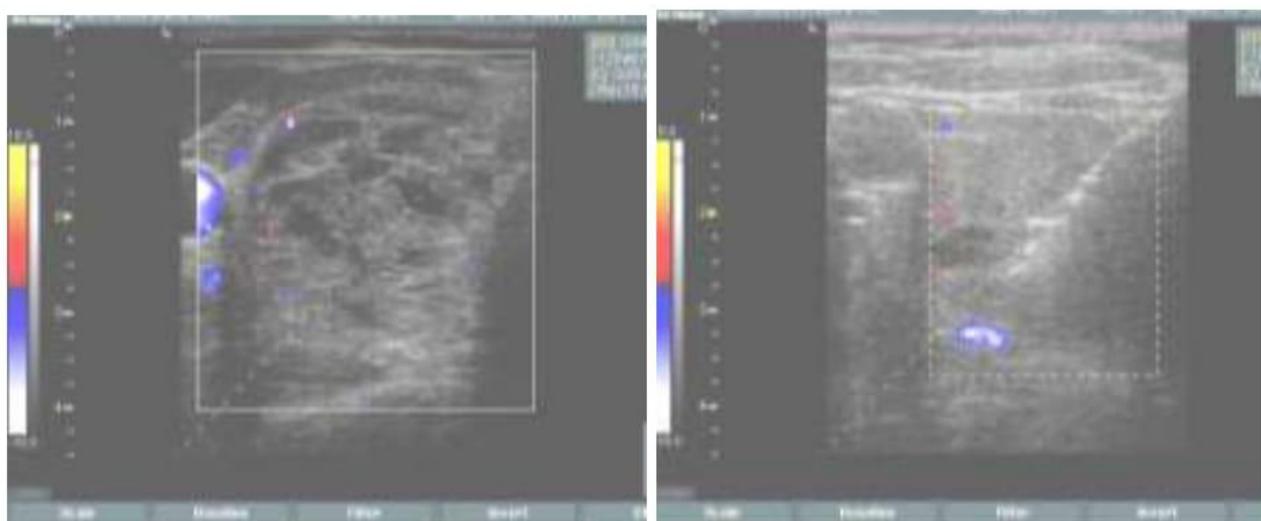


Рис. 7.4. Траектория хода иглы (слева): сосудистый пучок слева, трахея справа. Момент пункции узла (справа).

В ряде случаев, когда визуализация взаиморасположения узла щитовидной железы и кончика иглы была затруднена, для подтверждения местоположения пунктирующей иглы вводили 0,2-0,5 мл 0,5% раствора новокаина, который виден на экране монитора в виде гиперэхогенного «облачка», заполняющего намеченное к деструкции образование изнутри. При точном попадании в узел анестезирующий раствор не распространялся за контуры видимого на экране узла.

По достижении капсулы узла последнюю прокалывали резким коротким движением кпереди. Далее выдвигали термодатчики на длину, соответствующую диаметру узла, визуально (УЗИ) следя за тем, чтобы они не выходили за пределы капсулы узла. При сонографическом контроле термодатчики визуализировались как веерообразно расходящиеся гиперэхогенные структуры, длина которых соответствовала разметке раскрытия на рукоятке иглы (рис. 7.5).

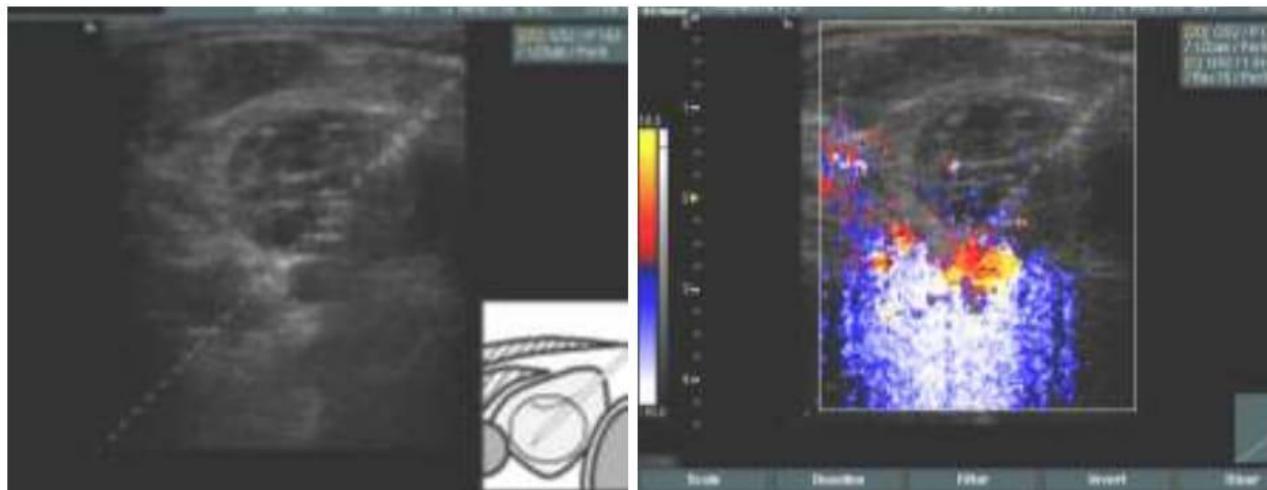


Рис. 7.5. Узел пунктирован, термодатчики раскрыты: УЗИ в В-режиме (слева) и в режиме ЦДК (справа)

При использовании иглы StarBurst 2,0 (рис. 7.6) она под сонографическим контролем проводится через узел до противоположного от места пункции полюса узла, без проникновения за капсулу. При использовании иглы StarBurst Flex 5,0 ее острье продвигают на 3-4 мм вглубь узла.



Рис. 7.6. Устройство иглы StarBurst 2,0 (слева) и StarBurst Flex 5,0 (справа).

Использование ЦДК и ЭДК на этом этапе необходимы для надежной визуализации основного сосудистого пучка шеи. Не рекомендуется располагать термоэлектрод в непосредственной близости от сосудистого пучка, так как, во-первых, можно повредить стенку сосуда острым концом термоэлектрода, во-вторых, это приводит к более медленному прогреву электрода и не позволяет достигнуть целевой температуры в его зоне. Это связано с тем, что наличие крупного сосуда с высокой скоростью кровотока увеличивает теплоотдачу в окружающих тканях, что при РЧА ведет к возрастанию потерь тепловой энергии в данной зоне и, как следствие, к уменьшению зоны абляции.

После окончания раскрытия проводников УЗ-датчик и игла надежно фиксируются в одном положении. К игле подключали проводник от радиочастотного генератора и начинали деструкцию узла при целевой температуре 105°C, с выходной мощностью 150 Вт и временем экспозиции от 3 до 5 минут. На время проведения деструкции датчик сканера неподвижно фиксировали рукой, располагая таким образом, чтобы максимально четко видеть кончик иглы и положение термодатчиков. Осуществляли визуальный контроль при помощи сонографии в В-режиме, режимах цветового и энергетического допплеровских картирований, фиксируя изображения на жестком диске ультразвукового сканера.

Контролировали температурные показатели с термодатчиков на передней панели радиочастотного генератора. После окончания деструкции иглу складывали, контролируя это ультразвуком, и извлекали в сложенном состоянии. На место прокола на коже накладывали асептическую повязку.

Рабочий этап РЧА включает разогрев ткани узла, достижение целевой температуры и поддержание целевой температуры в узле. К рукояти иглы подключают проводник, соединенный с радиочастотным генератором, и с помощью устройства footswitch включают радиочастотный генератор и начинают разогрев термоэлектродов. На конце каждого электрода расположен микродатчик, передающий температурные показания на табло радиочастотного генератора. По достижении целевой температуры разогрев датчиков переходит в режим поддержания целевой температуры в течение заданного времени. Методом контроля данного этапа является ультрасонография.

По мере достижения целевой температуры 105°C, в зоне деструкции во всех случаях появляются гиперэхогенные включения, которые со временем начинают сливаться и принимать очертания зоны деструкции. Акустическая тень от этих участков выражена слабо. Гиперэхогенная зона не однородна, контуры ее не ровные, а фестончатые. Эта зона отражает процесс вапоризации (кипение клеточной жидкости с образованием микропузырьков газа) (рис. 7.7).

Во время проведения РЧА в большинстве случаев регистрируется образование микропузырьков газа (пара) и их передвижение в зоне деструкции и за ее пределами. Пузырьки газа визуализируются в виде мельчайших гиперэхогенных структур, неравномерно распространяющихся по зоне деструкции. Перемещение микропузырьков отмечается по трем основным направлениям: под капсулу узла; вдоль функционного канала; в проекции сосудов.

Одновременно с вышеописанными эффектами, регистрируемыми при работе в режиме серой шкалы, имеют место эффекты, возникающие при использовании режимов допплеровских картирований. Сразу после начала подачи энергии на электроды происходит окрашивание акустической тени иглы и теней от термоэлектродов. Окрашивание теней настолько интенсивно, что структуры, лежащие ниже, практически не различимы. Для их визуализации приходится либо отключать допплеровский режим, либо выводить его чувствительность на минимальный уровень.

По достижении целевой температуры происходит окрашивание зоны вапоризации, внешне схожее с окрашиванием акустической тени и сливающееся с ней. Гиперокрашивание зоны вапоризации и акустической тени связано с эффектом реверберации от микропузьрьков вскипающей жидкости как в зоне абляции, так и при движении их в проекции хода иглы (рис. 7.8).

В процессе абляции визуализация зоны деструкции прогрессивно ухудшается за счет скопления газа под капсулой узла и железы, эффекта реверберации. Однако окрашивание зоны вапоризации при ЦДК и ЭДК позволяет проводить дальнейший контроль за абляцией, даже при значительном ухудшении визуализации в режиме серой шкалы.

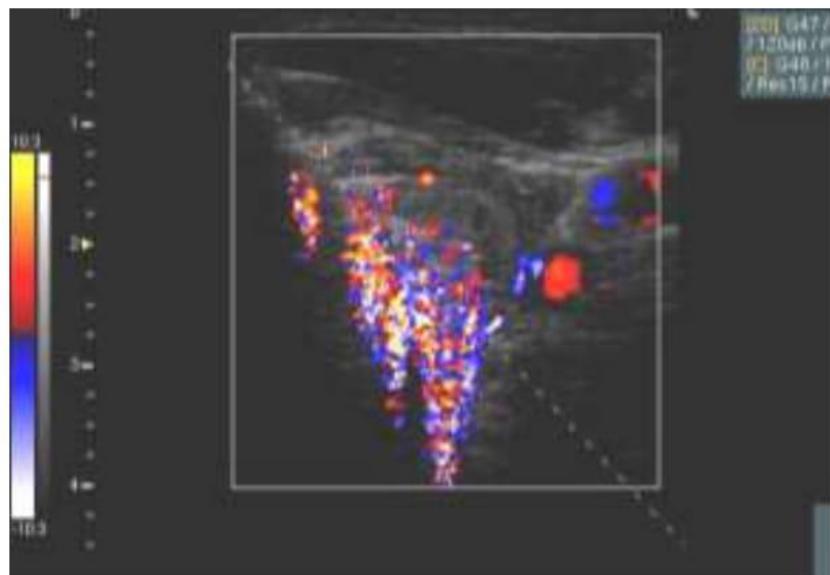


Рис. 7.7. Окрашивание акустической тени и зоны вапоризации при ЦДК.

Сонографическая картина после окончания абляции выглядит следующим образом: контуры железы размыты, в некоторых отделах гиперэхогенны. Размеры визуализируемого узла, подвергнутого абляции, могут быть увеличены по сравнению с размерами до проведения

РЧА. Капсула узла утолщена, содержит гиперэхогенные включения, контуры ее размыты. В узле регистрируется гиперэхогенный участок того или иного размера с выраженной неоднородностью и волнистыми контурами.

Во время проведения РЧА в большинстве случаев регистрируется образование микропузырьков газа (пара) и передвижение их в зоне деструкции и за ее пределами. Пузырьки газа визуализируются в виде мельчайших гиперэхогенных структур, неравномерно распространяющихся по зоне деструкции. Перемещение микропузырьков отмечается по трем основным направлениям: под капсулу узла; вдоль функционального канала; в проекции сосудов.

В режиме допплеровского картирования в зоне проведения аблации регистрируется зона аваскуляризации или регистрируются единичные сигналы по периферии этой зоны. При зоне аблации, явно преобладающей над размером узла, возможно снижение перинодулярной васкуляризации и, как следствие, прерывистый, неравномерный ободок Halo.

После извлечения иглы на место прокола кожи накладывают узловой шов и асептическую повязку.

Изменения, возникающие в ткани щитовидной железы в ходе радиочастотной аблации и регистрируемые при проведении ультрасонографического контроля, а также частота их визуализации представлены в таблице 7.4.

Таблица 7.4

Ультразвуковые эффекты, связанные с проведением РЧА,
и частота их встречаемости (n=26)

Ультразвуковой эффект	Частота встречаемости	
Гиперэхогенная зона вапоризации	26	100 %
Контрастирование капсулы узла	20	76,9 %
Движение микропузырьков газа по сосудам	9	34,6 %
Движение микропузырьков газа по каналу иглы	16	61,5 %
Окрашивание акустической тени при ЦДК и ЭДК	26	100%
Окрашивание зоны вапоризации при ЦДК и ЭДК	26	100%

По мере достижения целевой температуры (105°C), в зоне деструкции во всех случаях появляются гиперэхогенные включения, которые со временем начинают сливаться и принимать очертания зоны деструкции. Акустическая тень от этих участков выражена слабо. Гиперэхогенная зона не однородна, контуры ее не ровные, а фестончатые. Эта

зона отражает процесс вапоризации (кипение клеточной жидкости с образованием микропузырьков газа) (рис. 7.8).

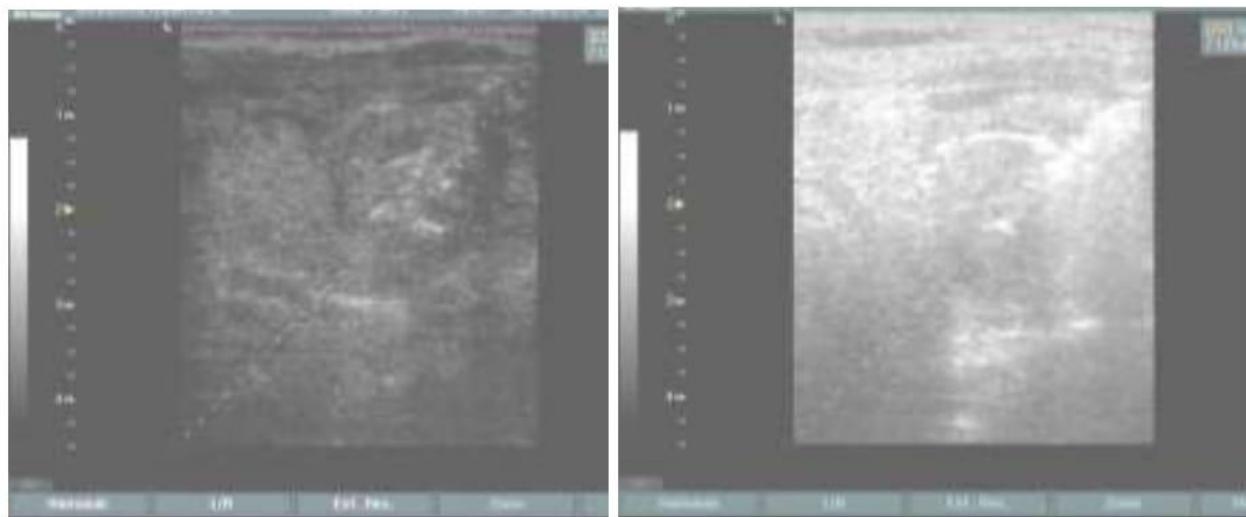


Рис. 7.8. Образование гиперэхогенной зоны вапоризации (слева), гиперэхогенный уровень газа под капсулой узла (справа).

Ультрасонографическая картина узла через 3 недели после проведения радиочастотной абляции представлена в таблице 7.5.

Таблица 7.5

Изменение характеристик узла до и после РЧА (n=26)

	До РЧА			После РЧА		
	Пониж.	Норм.	Повыш.	Пониж.	Норм.	Повыш.
Эхогенность узла	12/46,1%	13/50%	1/3,84%	14/53,84 %	8/30,7%	4/15,4%
Контуры узла	четкие		нечеткие	четкие		нечеткие
	17/65,24%		9/34,61%	12/46,6%		14/53,4%
Гиперэхогенная зона	1/3,84%			26/100%		
Объем узла	$7,07 \pm 5,24 \text{ см}^3$			$6,26 \pm 5,79 \text{ см}^3$		

До проведения РЧА узлы нормальной и пониженной эхогенности встречались практически в равной степени у 12 и 13 больных соответственно, через 3 месяца после абляции произошло перераспределение эхогенности в сторону ее понижения или повышения.

Наши данные свидетельствуют о том, что после деструкции размытость контуров узлов усиливается в связи с процессами склерозирования части узла. Практически у всех пациентов структура узла была неоднородна, однако после проведения РЧА первые несколько дней сохранялся неоднородный гиперэхогенный участок, являющийся зо-

ной аблации. В дальнейшем отмечается тенденция перехода его в зону пониженной эхогенности с нечеткими контурами. Значимого уменьшения объема узлов после РЧА не отмечалось. При использовании допплеровских режимов визуализации были зарегистрированы следующие изменения в типах васкуляризации узлов (таблица 7.6).

Таблица 7.6

Распределение больных по типам васкуляризации до и после РЧА

Всего		1 тип	2 тип	3 тип
До РЧА	26	2 (7,7 %)	10 (38,5%)	14 (53,8 %)
После РЧА	26	11 (42,3 %)	12 (46,2%)	3 (11,5%)

Из представленных данных видно, что в результате проведения РЧА отмечается изменение в характере васкуляризации узла после его аблации (рис. 7.9). Значительно возрастает количество пациентов с аваскуляризованными узлами (1 тип) и снижается количество больных со смешанным типом васкуляризации паренхимы узла. В то же время количество больных со 2 типом кровоснабжения остается практически неизменным.

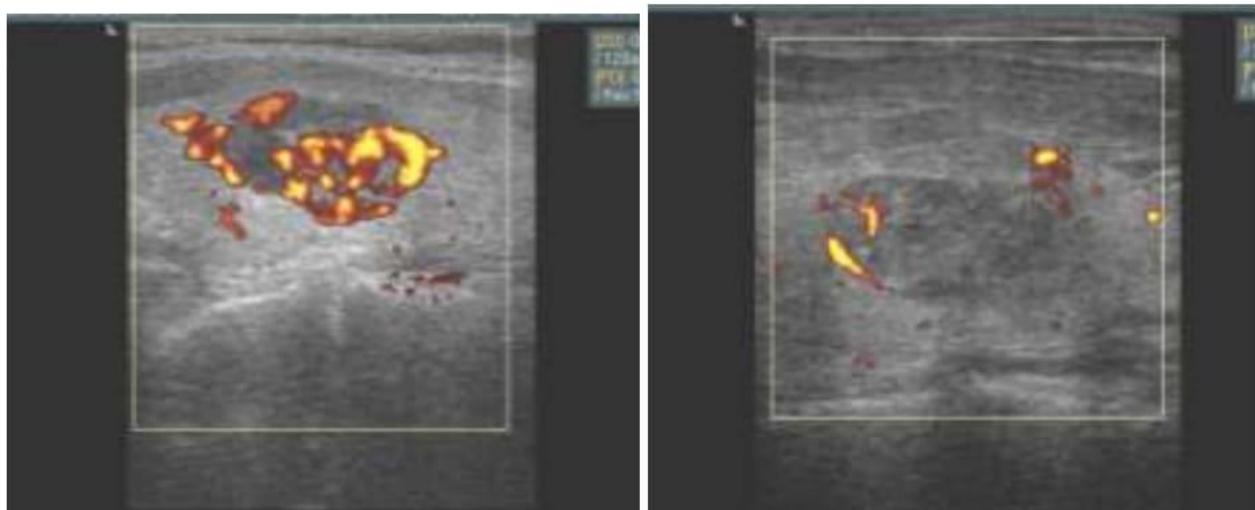


Рис. 7.9. Васкуляризация узла при ЭДК до РЧА (слева) и после РЧА (справа).

Изменение уровня тиреоидных гормонов в различные сроки после РЧА представлено в таблице 7.7.

Таблица 7.7

Изменение уровня тиреоидных гормонов и ТТГ в различные сроки после РЧА автономно функционирующего узла

Показатель	СвT ₃ N=2,6-5,6 пмоль/мл		СвT ₄ N=9-19 пмоль/мл		ТТГ N=0,35-4,9 кМЕ/мл	
	Медиана	Размах значений	Медиана	Размах значений	Медиана	Размах значений
До РЧА	3,8	2,4-4,9	14,9	12-19	2,25	0,4-3,9
1 сутки	6,96	3,8-16,3	24,98	15-59	0,17	0,01-1,6
10 суток	5,7	4,7- 6,8	19,49	13-20	0,22	0,01-2,2
1 месяц	4,96	3,1-6,2	14,45	9-20	0,34	0,01-1,8
2 месяца	4,86	3,1-10,6**	15,0	11-27**	0,61	0,001-0,7**
3 месяца	4,92	2,6-11,2*	13,8	7-25*	0,42	0,001-0,6*
6 месяцев	4,8	4,1-5,7	15,5	11-18	2,1	0,3-1,8
1 год	4,7	4,6-4,8	12,7	10-19	2,3	0,4-3,5
1,5 года	3,9	2,5-5,6	13,1	11-17	1,9	0,5-3,1
2 года	2,9	2,7-5,1	14,6	12-16	2,8	1,9-4,3

Примечание: * - возникновение рецидива тиреотоксикоза у 1 пациента (оперирован); ** - возникновение рецидива у 2-х пациентов (оперированы)

Поскольку всем пациентам РЧА была выполнена в состоянии медикаментозного эутиреоза, продукция T₃ и T₄ исходно была в пределах нормальных значений. После выполнения РЧА у большинства больных отмечалось увеличение продукции тиреоидных гормонов. Нормализация продукции T₃ и T₄ происходила в течение первых двух недель после РЧА (рис. 7.10, 7.11).

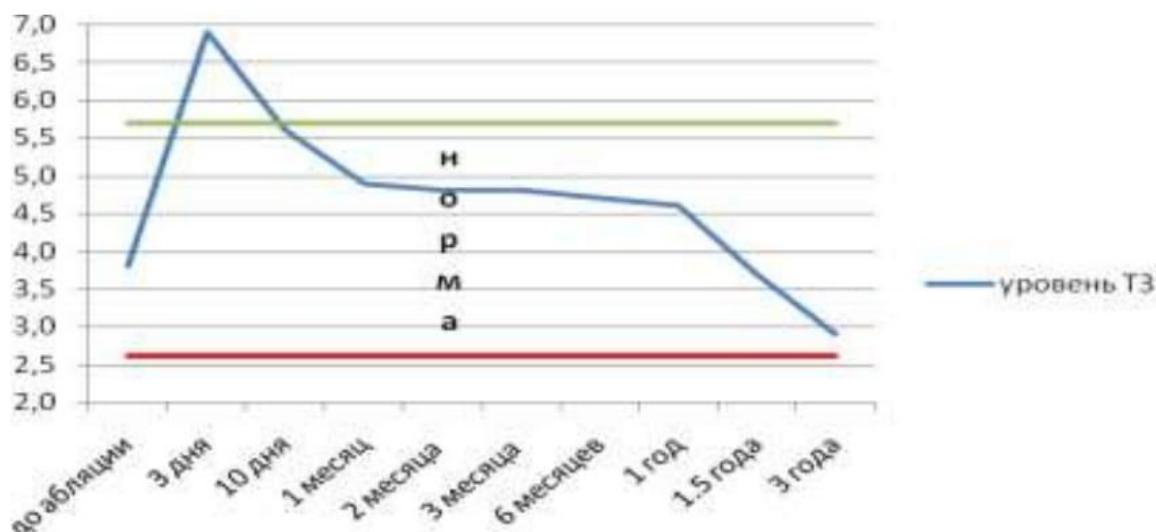


Рис. 7.10. Изменение уровня T₃ в различные сроки после РЧА (медиана значений)

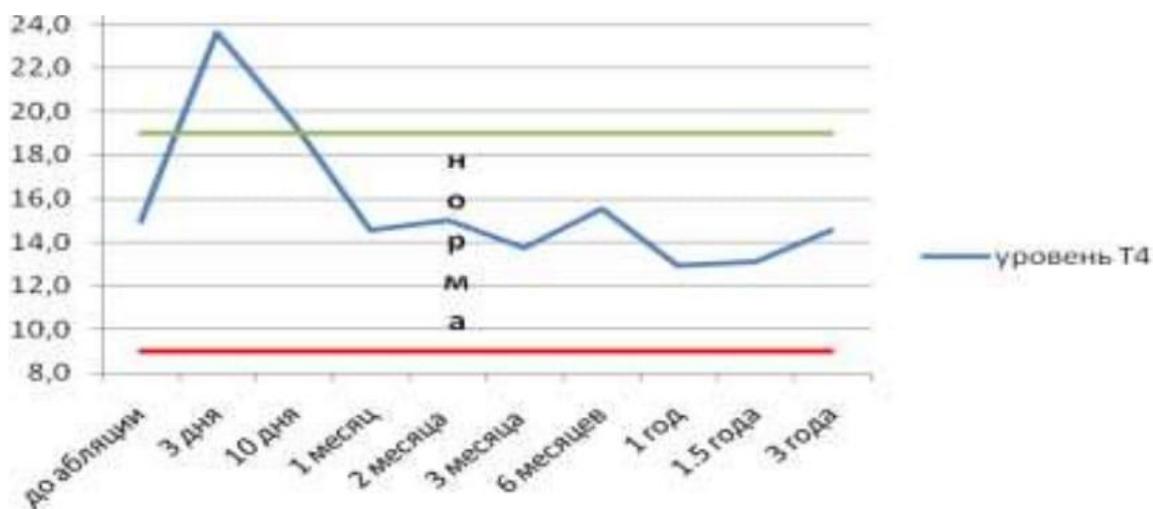


Рис. 7.11. Изменение уровня Т₄ в различные сроки после РЧА (медиана значений)

Продукция ТТГ в первые сутки после выполнения РЧА снижалась с 0,4-3,9 мкМЕ/мл до 0,01-1,6 мкМЕ/мл, однако восстановление ее происходило гораздо медленнее, чем тиреоидных гормонов, и заканчивалось у всех оперированных больных лишь к 6-9 месяцам после аблации (рис. 7.12).

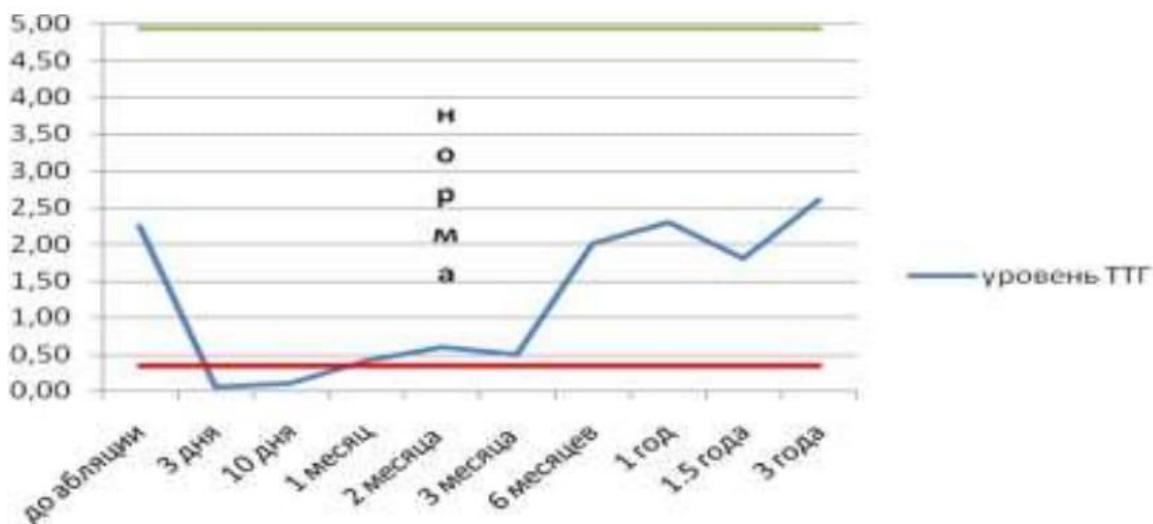


Рис. 7.12. Изменение уровня ТТГ в различные сроки после РЧА (медиана значений)

Уровень продукции антител к тиреопероксидазе (Ат-ТПО) до проведения аблации был незначительно повышен у 10 (29,4%) пациентов. Динамика изменения уровня Ат-ТПО в различные сроки после проведения РЧА представлена в таблице 7.8.

Таблица 7.8

**Динамика изменения уровня Ат-ТПО в различные сроки
после проведения РЧА**

	Ат к ТПО (МЕ/мл)	
	Медиана	Размах значений
До РЧА	4,8	2,5 – 6,0
1 сутки	43,7	34,1- 1160
10 суток	4,4	2,8-7,1
1 месяц	5,0	2,6-7,8
2 месяца	5,6	1,1-7,9
3 месяца	5,2	0,9-6,3
6 месяцев	4,9	1,4-7,1
1 год	4,7	2,0-6,1
1,5 года	4,6	1,7-6,2
2 года	4,7	2,1-6,2

Как видно из представленных данных, проведение РЧА сопровождалось значительным, но кратковременным увеличением продукции Ат-ТПО у всех пациентов. Уровень антител возвращался к нормальным значениям в течение двух недель у большинства больных. Причина этого феномена, видимо, обусловлена массивным выбросом антигена из разрушенной ткани щитовидной железы.

Отдаленные результаты были изучены у всех пациентов в течение ближайших трех месяцев после проведения РЧА. Рецидив тиреотоксикоза возник у трех больных. Поскольку все случаи рецидива имели место у больных с полинодозным токсическим зобом, невозможно однозначно утверждать, что явилось его причиной. Возможно, рецидив был обусловлен неэффективностью абляции и регенерацией тиреоцитов деструктированного узла, однако нельзя исключить, что причиной рецидива стал рост другого гиперфункционирующего узла, расположенного в непосредственной близости от узла, являвшегося мишенью для абляции. Точно определить это на основании данных сонографии и сцинтиграфии не представляется возможным.

Рецидив тиреотоксикоза сопровождался появлением клинической симптоматики, повышением уровня тиреоидных гормонов и снижением продукции тиреотропина. Все больные с рецидивом тиреотоксикоза были оперированы. При выполнении оперативного вмешательства отмечено, что воспалительные изменения в зоне раневого канала после абляции выражены незначительно. Сращения между железой и окружающими тканями отсутствуют.

Таким образом, удовлетворительные результаты получены у 65 (68,4%) пациентов, а у 30 (31,6%) отмечается неудовлетворительный результат в силу сохранения или рецидивирования тиреотоксикоза (табл. 7.9). По сравнению с традиционным хирургическим вмешательствам, результаты РЧА оказались значительно хуже. Вместе с тем малоинвазивные функциональные методы склеротерапии при минимальном числе осложнений обладают меньшей травматичностью и в связи с этим могут быть применены при нецелесообразности или невозможности выполнения тиреоидэктомии.

Таблица 7.9

Тиреоидный статус пациентов, перенесших внутритканевую деструкцию автономно функционирующих узлов

	Количество больных	Тиреотоксикоз устранен	Без эффекта или рецидив	Осложнения
Этаноловая склеротерапия	69	43 (62,3%)	26 (37,7%)	3 (4,3%)
РЧА	26	22(84,6%)	4 (15,4%)	1 (3,8%)
Итого	95	65 (68,4%)	30 (31,6%)	4 (4,2%)

Полученные результаты при РЧА, как показывает наше исследование и данные литературы, значительно лучше таковых при использовании других методов внутритканевой деструкции автономно функционирующих узлов щитовидной железы: у 22 (84,6%) больных в результате проведения РЧА автономно функционирующих узлов удалось добиться эутиреоза, подтвержденного данными клинического обследования, который отмечается при наблюдении за больными в сроки от 6 месяцев до двух лет.

Таким образом, рецидив тиреотоксикоза в первые месяцы после малоинвазивных операций развивается у небольшого числа пациентов, причем степень тиреотоксикоза существенно менее выражена. Очевидно, что малоинвазивные методы могут быть применены как этап подготовки к более радикальному вмешательству.

8. РЕЦИДИВ ТИРЕОТОКСИКОЗА: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Среди пациентов с рецидивом тиреотоксикоза превалируют больные с ДТЗ [144, 153]. Установлено, что рецидив тиреотоксикоза после хирургического лечения диффузного токсического зоба не устраняется или возникает вновь через какое-то время у 3-10% оперированных больных [66], а по некоторым данным – у 0,6-21% [23, 153].

Известно, что функциональное состояние тиреоидного остатка после операции мало зависит от его объема [43]. Определяющим фактором послеоперационного тиреоидного статуса в большей степени являются активность тиреостимулирующих антител и функциональная активность тиреоцитов [23, 81], соотношение титров АТ-рТГ и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [153]. В большинстве случаев, по данным разных авторов, в 5-80% [41, 153] исходом хирургического лечения ДТЗ является послеоперационный гипотиреоз (ПОГ). Однако рецидив тиреотоксикоза, хотя и наблюдается реже, является наиболее тяжелым поздним послеоперационным осложнением [23, 153]. Поэтому ряд авторов высказываеться против оперативного вмешательства, мотивируя частыми неудачами и значительным количеством осложнений, возникающих при проведении повторной операции.

Вполне объясним и постоянный интерес эндокринологов и хирургов к разработке методов прогнозирования, профилактики и лечения рецидива токсического зоба, нашедший отражение в рекомендациях к определению показаний к тиреоидэктомии у больных ДТЗ.

За период с 1998 по 2013 год в клинике хирургической эндокринологии РКБ оперативные вмешательства по поводу рецидивного тиреотоксикоза выполнены 72 больным, в том числе 16 больным, ранее оперированным в нашей клинике.

Послеоперационный период у пациентов с рецидивным тиреотоксикозом отслеживался, как правило, обследованиями с периодичностью раз в 2-3 месяца в первый год и далее ежегодно 1-2 раза.

При изучении вероятных факторов риска рецидивирования тиреотоксикоза использованы данные медицинских документов (выписки из историй предшествующих госпитализаций, материалы диспансерного наблюдения в послеоперационном периоде, результаты догоспитально выполненных лабораторно-инструментальных исследований), с целью оценки объема тиреоидного остатка в динамике по заключениям ультразвуковых и лабораторных исследований.

Из 72 пациентов с рецидивом тиреотоксикоза мужчин оказалось 7 (9,7%), женщин – 65 (90,3%). Средний возраст пациентов составил $42,6 \pm 12,6$ лет (мин. – 19 лет, макс. – 76 лет). Возрастная характеристика больных с рецидивом тиреотоксикоза в целом соответствовала возрастной структуре больных ДТЗ, что может свидетельствовать об отсутствии возрастной предрасположенности к рецидиву заболевания. Вместе с тем до 77,8% случаев рецидивов наблюдались у пациентов моложе 55 лет, что подчеркивает социально-экономическую значимость проблемы.

Длительность периода с момента хирургического лечения до клинической манифестации рецидива тиреотоксикоза составила $M \pm \sigma = 2,6 \pm 3,5$ лет [$Me (25\%; 75\%) = 1 (0; 3)$ года]. Максимальный срок – 15 лет. У части пациентов ($n=34$), ежегодно контролировавших гормональный статус, этому периоду предшествовал период субклинического тиреотоксикоза длительностью $Me (25\%; 75\%) = 6 (6; 12)$ месяцев. У 15 (20,8%) пациентов в ближайшие же месяцы после операции было констатировано сохранение тиреотоксикоза, что, как выяснило нами, было обусловлено тактико-техническими ошибками хирургического лечения.

Из 72 пациентов при осмотре ЛОР-специалистами (фониатором) парез одной из голосовых складок обнаружен у 4 (5,5%). У всех этих пациентов, с их слов, отмечалось изменение голоса той или иной степени.

При ультразвуковом исследовании удалось верифицировать все паращитовидные железы у 63 (87,5%) пациентов. У остальных 9 (12,5%) больных не визуализировались одна или две паращитовидные железы. Однако ни у кого из них не имелось клинико-лабораторного подтверждения гипопаратиреоза. В анамнезе у 4 (5,5%) пациентов (в том числе у одного при УЗИ не визуализировалась одна из паращитовидных желез) отмечалось, что в связи с периодически наблюдавшимися судорогами в ближайшем послеоперационном периоде им назначались препараты кальция.

Как известно, ремиссия у больных тиреотоксикозом после отмены антитиреоидной терапии продолжается более года у 30%, а у 10% даже более 4 лет. Если добавить к этому и значительное уменьшение массы функционирующей ткани, то очевидно, что даже при неадекватно выполненной операции рецидив тиреотоксикоза может возникнуть значительно позже, чем через год. Напротив, при высоком уровне тиреостимулирующих иммуноглобулинов, сохраняющихся после оперативного

вмешательства, и генетической предрасположенности индивида к возникновению заболевания рецидив его, даже при адекватно выполненном оперативном вмешательстве, может возникнуть в первые месяцы после него [30]. Поэтому фактор времени не совсем адекватно отражает причины рецидива болезни.

По наиболее вероятному этиопатогенетическому признаку пациенты с рецидивом тиреотоксикоза разделены на следующие группы (согласно классификации Е.А. Валдиной) [40]:

- а) тиреотоксикоз, не устранивший или обусловленный превышением массы тиреоидного остатка, имел место у 33 пациентов;
- б) тиреотоксикоз, обусловленный гиперстимуляцией тиреоидного остатка после субтотальной резекции щитовидной железы, – у 31 пациента;
- в) тиреотоксикоз, обусловленный аденоматозной трансформацией остатка щитовидной железы, – у 8 пациентов.

Неравномерность распределения пациентов по срокам развития рецидива и этиопатогенетическим особенностям была неслучайной ($\chi^2=73,1$; $df=12$; $p=0,00$). Сроки констатации (выявления) и вероятная причина рецидива имели сильную ассоциативную связь – коэффициент корреляции Спирмена $r_{Spearman}=0,68$; $p=0,00$. Как правило, у этой группы пациентов клиническая картина тиреотоксикоза развивалась в ближайшие сроки после операции (табл. 8.1).

Таблица 8.1

Причины и сроки рецидива тиреотоксикоза у больных ДТЗ
($r_{Spearman}=0,68$; $p=0,00$)

Причина рецидива	Сроки развития рецидива тиреотоксикоза						
	0*	1 год	2 года	3 года	5 лет	10 лет	>10 лет
Большая масса тиреоидного остатка (n=33)	15	10	6	1	1	-	-
Гиперстимуляция тиреоидного остатка (n=31)	-	8	10	7	5	-	1
Аденоматозная трансформация тиреоидного остатка (n=8)	-	1	-	-	1	4	2
Итого	15	18	12	8	7	8	3

Примечание: 0* – тиреотоксикоз не устраниен.

Первая группа больных объединяла как случаи, связанные с тактико-техническими ошибками ($n=15$) оперативного лечения ДТЗ (сохранение ткани одной или обеих долей железы, выполнение лишь умеренной их резекции), так и связанные с неправильной оценкой объема тиреоидного остатка ($n=18$). У последних больных наблюдался явный регресс титров тиреостимулирующих антител в послеоперационном периоде. Превышение объема тиреоидного остатка у них, вероятно, было обусловлено как невозможностью в отдельных случаях оценки его размера, так и неверной субъективной оценкой остающейся массы ткани железы.

Для второй группы пациентов было характерно отсутствие явной регрессии титров тиреостимулирующих антител после операции либо (при относительно позднем выявлении рецидива) высокий уровень ТСИ. У больных в течение 6-18 месяцев до клинической картины рецидивного тиреотоксикоза наблюдался субклинический тиреотоксикоз. В течение всего послеоперационного периода им приходилось корректировать дозировку L-T₄. Кроме того, клиническое течение ДТЗ до операции у большинства из них отличалось большей агрессивностью, с выраженной картиной эндокринной офтальмопатии. Клинический эффект от тиреостатиков до операции был непродолжительным. Как правило, у больных этой группы дооперационный анамнез ДТЗ был короче 2-3 лет.

Третью группу из 8 пациентов объединяли случаи обнаружения узловых образований в тиреоидном остатке. Семеро из них ранее были оперированы в условиях общехирургической клиники до организации в РКБ специализированного отделения хирургической эндокринологии.

Из приведенных данных видно, что все случаи неустраниенного тиреотоксикоза так же, как подавляющее большинство тех, что возникают в течение первого года после операции, обусловлены технической ошибкой при выполнении хирургического вмешательства. Однако результаты технических погрешностей проявлялись и в более поздние сроки, через 3-5 лет после выполнения операции. Это зависело, по-видимому, от менее грубого характера ошибки и особенностей течения аутоиммунного процесса.

Возникновение рецидивов, обусловленных особенностями иммунного процесса, отмечалось в сроки от нескольких месяцев до 10 лет. Частота их постепенно уменьшалась по мере срока, прошедшего после операции. Такой характер их возникновения, по-видимому, является отражением колебаний интенсивности аутоиммунного процесса.

Рецидивы, причиной которых явилась аденоматозная трансформация щитовидной железы, возникали поздно, в сроки более 5 лет после выполнения оперативного вмешательства, что зависело от темпов роста аденоматозной активно функционирующей ткани.

Технические ошибки, послужившие причиной неадекватности выполнения операции, были различны. Кроме объективных трудностей, которые возникают перед хирургом, нередко субъективная оценка массы остающегося участка не всегда точна. Объективным, хотя и ретроспективным, методом оценки массы тиреоидного остатка является сонография, выполненная в послеоперационном периоде. Она позволяет определить массу тиреоидного остатка и учесть величину расхождения должного и фактического объемов при вмешательствах у других пациентов. Эта «обучающая» методика должна стать обязательной при хирургическом лечении диффузного токсического зоба, т.к. позволяет, с одной стороны, выявить «группу риска» по возникновению тиреотоксикоза, с другой, – отладить технические навыки по выкраиванию тиреоидного остатка должного объема.

Клиника рецидива тиреотоксикоза после неадекватно выполненной операции была различной. У части больных вообще не отмечалось полного устранения симптомов тиреотоксикоза и после операции сохранялись повышенная эмоциональная лабильность, тахикардия, а при лабораторном обследовании определялся повышенный уровень тиреоидных гормонов и поглощения ^{131}I . При отсутствии тиреостатической терапии через 3-4 месяца развивается выраженная клиника тиреотоксикоза.

При изучении факторов, способствующих рецидиву тиреотоксикоза, выявлены следующие показатели и определена значимость каждого из них в прогнозировании вероятности возникновения рецидива (табл. 8.2).

Таблица 8.2

Факторы риска в развитии рецидива тиреотоксикоза
после оперативного лечения ДТЗ

Изучаемый фактор риска	Показатель относительного риска
Возраст больных моложе 20 лет	7,3
Тиреостимулирующие иммуноглобулины (TRAb, Ат к р-ТТГ)	19,6
Фенотип больного (HLA-B8 и DR3)	4,25

Развитие этих рецидивов наблюдается, как правило, в более отдаленные после операции сроки. За периодом клинического выздоровления следует постепенное развитие рецидива заболевания и появление симптомов, характерных для тиреотоксикоза. Гиперплазия тиреоидного остатка отмечается не всегда, и она, как правило, незначительная. Клинически тиреотоксикоз чаще протекает в более легкой форме, чем при рецидиве, обусловленном техническими погрешностями.

Как отмечено выше, больные с рецидивом тиреотоксикоза характеризовались различным объемом тиреоидного остатка и некоторыми особенностями этиопатогенеза рецидива, поэтому объем повторного оперативного вмешательства зависел от особенностей течения ДТЗ до операции, характера предшествующего вмешательства и объема оставленной ткани щитовидной железы. Несмотря на целесообразность полного удаления тиреоидного остатка при рецидивном тиреотоксикозе, показания к нему согласовывали с пациентом.

Структура выполненных вмешательств при рецидивном тиреотоксикозе представлена в таблице 8.3.

Таблица 8.3

Характер выполненных вмешательств у больных с рецидивом тиреотоксикоза

Операция	Объем тиреоидного остатка	n
Предельно-субтотальная резекция железы	1,5-2 см ³	19
Тиреоидэктомия	0 см ³	46
Пункционная РЧА	3-7 см ³	2
Этанолдеструкция	2-8 см ³	5

При высоком уровне ТСИ до первой операции и отсутствии тенденции к их снижению после нее (как правило, пациенты, отнесенные во вторую группу причин рецидива тиреотоксикоза), а также при наличии мерцательной аритмии в анамнезе вне зависимости от объема тиреоидного остатка проводилось полное удаление оставленной ткани щитовидной железы. В этих случаях показания к тиреоидэктомии считаем абсолютными, и больным это объяснялось как отсутствие альтернативы предлагаемому объему вмешательства.

В остальных случаях выполнялась либо тиреоидэктомия, либо при отказе пациента от органолишающей операции – предельно-субтотальная резекция щитовидной железы с сохранением тиреоидного остатка в пределах 1,5-2 см³. Показания к тиреоидэктомии в этих слу-

чаях считали абсолютными, и больные подробно информировались о преимуществах и недостатках как тиреоидэктомии, так и предельно-субтотальной резекции железы. Право выбора варианта операции оставался за больными.

Таким образом, отказ от органолишающей операции (тиреоидэктомии) явился у наших больных единственным показанием к выполнению ререзекции щитовидной железы с оствлением тиреоидного остатка объемом не более 2 см³. Подобная операция выполнена 19 (26,4%) пациентам.

В редких случаях при высоком анестезиолого-операционном риске (преклонный возраст, тяжелая сопутствующая патология и небольшой объем тиреоидного остатка) выполняли малоинвазивные паллиативные вмешательства: пункционная радиочастотная абляция (2 пациента) и пункционная этанолдеструкция ткани щитовидной железы (5 пациентов).

После операции, выполненной по методике О.В.Николаева, повторное вмешательство отличалось технической сложностью, обусловленной наличием рубцовых изменений, повышенной кровоточивостью тканей, опасностью повреждения возвратных нервов, околощитовидных желез и сосудисто-нервного пучка шеи из-за нарушения нормальных топографо-анатомических взаимоотношений.

Опыт нашей клиники свидетельствует о возможности выполнения повторного оперативного вмешательства при рецидиве тиреотоксикоза у подавляющего большинства больных. Исключение допустимо, пожалуй, для больных преклонного возраста с тяжелой сопутствующей патологией и небольшим по размеру, без adenоматозных изменений тиреоидным остатком, которые нуждаются в индивидуальном подходе и у которых при первой операции произошло повреждение гортанных нервов или околощитовидных желез.

В целом предоперационная подготовка при рецидивном тиреотоксикозе была аналогична той, что проводится перед первичным вмешательством. Предоперационная подготовка должна быть направлена на устранение тиреотоксикоза, нормализацию нарушенных функций различных органов, устранение относительной или абсолютной адренокортиkalной недостаточности и т.д. При рецидивах тиреотоксикоза обязательной является консультация отоларинголога и его заключение о функции голосовых связок, а также определение кальция и фосфора в сыворотке крови для выявления скрытого гипопаратиреоза.

Учитывая значительное изменение топографо-анатомических взаимоотношений, обусловленное ранее проведенной операцией, и возможность оставления атипично расположенных участков ткани железы, необходимо проведение сканографического исследования, позволяющего визуализировать тиреоидную ткань.

Для уточнения топографо-анатомических соотношений при рецидивном зобе перед операцией желательно произвести МРТ. Операцию при рецидивном зобе необходимо выполнять под эндотрахеальным наркозом.

Операции при рецидивном тиреотоксикозе в целом отличались технической сложностью и, как оказалось, большим риском повреждения возвратного гортанного и глоточного нервов и парашитовидных желез. Однако в значительной части случаев повреждения носили обратимый характер. Мы использовали нижеследующие тактико-технические моменты при повторных вмешательствах на щитовидной железе.

1. Использование доступа с иссечением послеоперационного кожного зубца.

2. Строгая индивидуализация оперативного вмешательства в зависимости от выявленных в ходе операции изменений в органе.

3. Мобилизация железы, начиная с наиболее доступных участков, более свободных от рубцовой ткани.

4. Предварительное выделение сосудисто-нервного пучка шеи при резко выраженным рубцовом процессе и спаянии железы с внутренней яремной веной.

Предварительное выделение гортанных нервов в условиях рубцового процесса повышает риск их травматизации.

Больных, оперированных по поводу рецидива тиреотоксикоза, следует помещать в палату интенсивной терапии.

В послеоперационном периоде целесообразно назначение раствора Люголя в течение 6-8 дней, начиная с 30 капель 3 раза в сутки и снижая дозу на 5 капель ежедневно, а при опасности развития тиреотоксической реакции – глюкокортикоиды.

Результаты малоинвазивных функциональных методов оказались неустойчивыми, в связи с чем мы их использовали редко. В качестве примера приводим клиническое наблюдение, касающееся проведения РЧА под УЗ-контролем у одной из пациенток.

Пациентка Ш., 47 лет, и/б № 1047, поступила 04.12.2006г. в отделение хирургической эндокринологии Республиканской клинической

больницы г. Махачкалы для лечения послеоперационного рецидива тиреотоксикоза (ПРТ). Пациентка была оперирована в 1998 г. в одном из стационаров г. Махачкалы абдоминальным хирургом. Была проведена субтотальная резекция щитовидной железы с оставлением по протоколу операции около 4 г тиреоидной ткани верхнего полюса правой доли по методу Е.С. Драчинской. Через 4 года после первичной операции у пациентки был диагностирован ПРТ – уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составил менее 0,01 мкМЕ/мл (при нормальных значениях 0,35 – 4,0 мкМЕ/мл), отмечалось повышение общего тироксина (T4) – 177,9 нмоль/л при норме от 58,1 до 140,6 нмоль/л, выраженное повышение титра антител к рецепторам гормона ТТГ (8,362 при норме до 2,0 МЕ/л). По данным ультразвукового исследования (УЗИ), размеры оставшейся части ЩЖ составили 21x22,9x45 мм (объем 10,36 мл) – рис.8.1, при энергетическом допплеровском картировании (ЭДК) выявлено усиление тканевого кровотока по типу «*Thyroid inferno*» в оставшейся части ЩЖ (рис.8.2), увеличение систолической и диастолической скоростей кровотока по верхней щитовидной артерии (V_{ps} – 52,3 см/с при норме 16,8 см/с и V_{ed} – 21,6 см/с при норме 7,0 см/с).

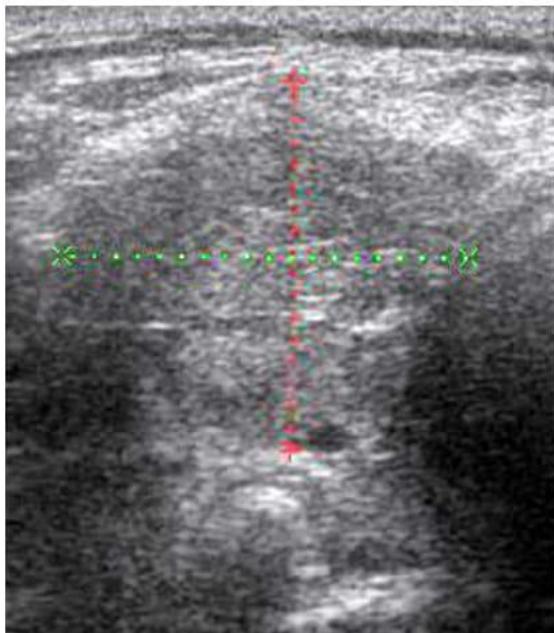


Рис. 8.1. Ткань правой доли щитовидной железы

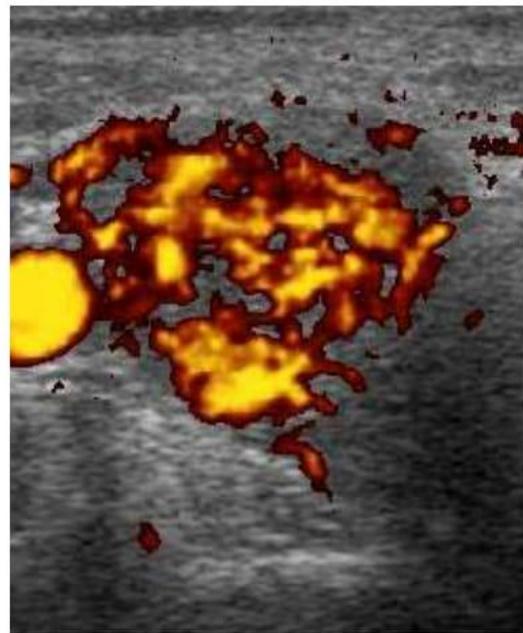


Рис. 8.2. Усиленный кровоток в ткани оставшейся части щитовидной железы по данным ЭДК

Для снятия тиреотоксикоза и подготовки больной к проведению оперативного лечения пациентке была назначена тиреостатическая терапия метимазолом в дозе 10 мг/сутки. Через 3 мес больная при-

шла на прием в состоянии субклинического медикаментозного гипотиреоза ($TG\Gamma - 7,65 \text{ мкМЕ/мл}$, $FT4 - 11,94 \text{ пмоль/л}$). В связи с категорическим отказом пациентки от повторного оперативного вмешательства, ей было предложено проведение РЧА оставшейся ткани щитовидной железы.

Под внутривенным наркозом была проведена РЧА оставшейся части ЩЖ. Для проведения радиочастотной аблации использовали радиочастотный генератор RITA MEDICAL 1500X, проводник StarBurst 5.0 с пятью термодатчиками. Чрескожно под УЗИ-контролем в ткань тиреоидного остатка введен проводник (рис.8.3). Во время сеанса достигнута целевая температура 105°C , длительность воздействия при целевой температуре составила 3 минуты. Для контроля за ходом аблации тиреоидной ткани использовали портативный УЗ-сканер BK Medical MiniFocus 1402 с линейным интраоперационным датчиком. Размер формируемой зоны поражения контролировали в режиме «серой шкалы», а также с помощью цветного и энергетического допплеровского картирования (рис.8.4). В результате проведения РЧА в ткани ЩЖ был сформирован участок деструкции размером $16,3 \times 18 \times 21 \text{ мм}$, сонографически представлявший собой гипоэхогенную зону с полным отсутствием кровотока по данным ЭДК.

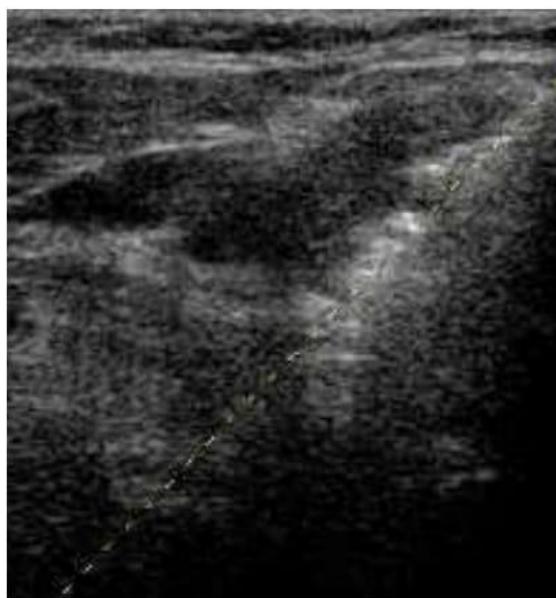


Рис. 8.3. Сонографическая картина во время проведения сеанса РЧА

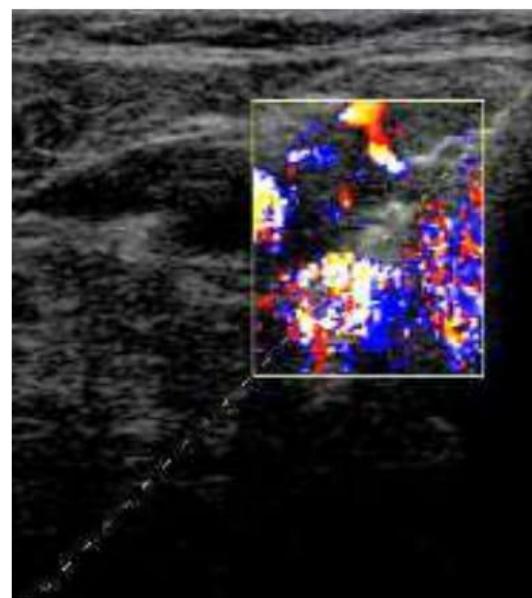


Рис. 8.4. Контроль за ходом проведения РЧА с помощью цветного допплеровского картирования

Осложнений при проведении РЧА не отмечено. В послеоперационном периоде на 3 сутки у пациентки отмечено возникновение легкого

деструктивного тиреотоксикоза (TG – 0,11 мкМЕ/мл; $FT4$ – 20,7 пмоль/л), купированного приемом эгилока в дозе 5 мг/сутки. При контролльном исследовании через 28 дней после РЧА отмечалась нормализация тиреоидного статуса, при ЭДК в ткани ЩЖ сохранялась аваскулярная зона размером 16,1x18x19,5 мм.

В течение 3 месяцев ежемесячно контролировали уровень тиреоидных гормонов и TG , проводили сонографическое исследование. Через 3 месяца после РЧА у пациентки отмечен повторный рецидив тиреотоксикоза (TG – 0,01 мкМЕ/мл ; $FT4$ – 16,78 пмоль/л), при ЭДК в ткани железы отмечалось усиление кровотока с сокращением аваскулярной зоны, полученной во время аблации.

Под внутривенной анестезией проведена повторная РЧА. Учитывая небольшой объем оставшейся ткани щитовидной железы, необходимость максимального ее разрушения, близость важных анатомических структур (общей сонной артерии, трахеи), для РЧА были использованы проводники StarBurst SDE 2.0 с тремя термодатчиками, позволившие сформировать два шаровидных очага поражения в кровоснабжаемой (по данным ЭДК) ткани ЩЖ размером до 2 см каждый. После проведения РЧА суммарный объем зоны деструкции тиреоидной ткани составил 7,66 мл. В зоне деструкции отмечалось полное исчезновение эхосигналов при ЭДК.

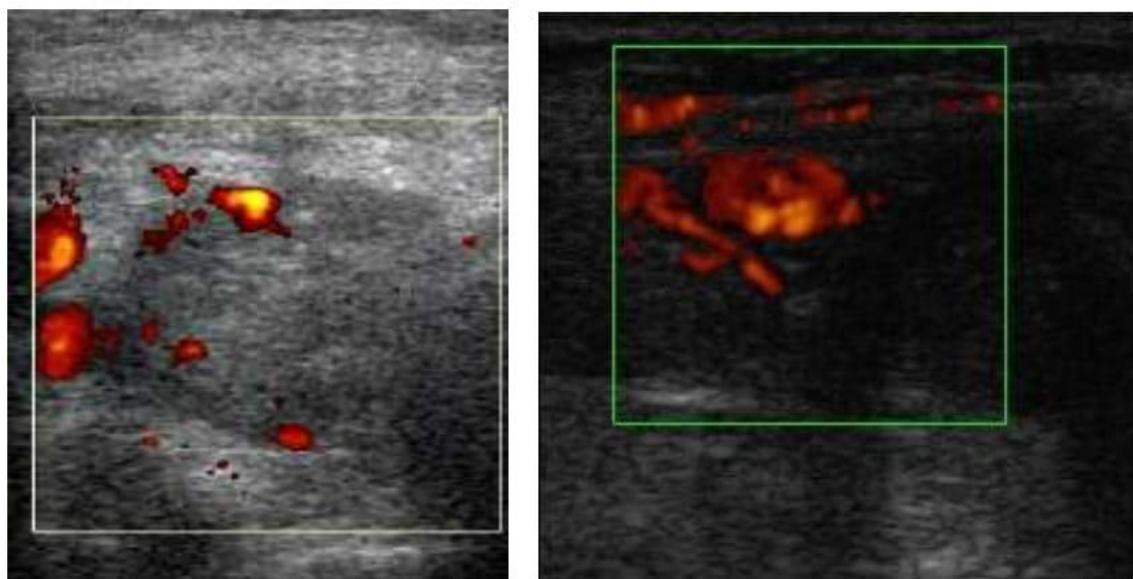


Рис. 8.5. Отсутствие кровотока в ткани щитовидной железы (слева) и реваскуляризация (справа) по данным энергетического допплеровского картирования.

После повторного курса РЧА у пациентки вновь возникли симптомы деструктивного тиреотоксикоза, купированные приемом бетаблокаторов в течение 3 недель. Клинически и сонографически отмечалась картина миозита (утолщение и изменение эхогенности т. *sternothyroideus* справа, локальная болезненность, субфебрилитет). Симптомы миозита были купированы приемом нимесулида в дозе 200 мг в сутки в течение 10 дней.

Контрольное исследование через 2 мес. после РЧА выявило развитие у пациентки гипотиреоза (TG – 23,43 мкМЕ/мл; $FT4$ – 7,88 пмоль/л), что потребовало назначения заместительной терапии левотироксином натрия в дозе 100 мкг/сутки.

Однако через 8 месяцев пациентка вновь обратилась за медицинской помощью.

Исследования гормонов щитовидной железы также свидетельствовали о наличии у больной тиреотоксикоза ($TG < 0,01$ мкМЕ/мл; $FT4$ – 36,94 пмоль/л). Уровень АТ к р TG составил 18,142 МЕ/л. Левотироксин был отменен. При сонографическом контроле с ЭДК отмечено отсутствие очага аваскуляризации на фоне остатка ткани щитовидной железы (рис.8.5).

Через 2 месяца после отмены левотироксина клиническая картина и лабораторные показатели по-прежнему свидетельствовали о наличии тиреотоксикоза. Больной было предложено оперативное лечение в объеме тиреоидэктомии. В течение 1,5 месяцев проводилась предоперационная подготовка пациентки мерказолилом в дозе 30 мг/сутки, с контролем клинического анализа крови через 10 дней после начала приема препарата. Далее в состоянии субклинического гипотиреоза больная была оперирована в объеме тиреоидэктомии. В настоящее время находится в эутиреозе, проводится заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 112,5 мкг/сутки.

Причиной неудачи в данном случае, по-видимому, явилось сочетание относительно больших размеров тиреоидного остатка и сохранение высокого уровня стимуляции тиреоцитов антителами к рецептору для TG после оперативного вмешательства.

Таким образом, при использовании малоинвазивных вмешательств для устранения рецидивного послеоперационного тиреотоксикоза нам удавалось достигнуть лишь временного эффекта, и поэтому рекомендовать его как надежный метод лечения не представляется целесообразным.

Ближайшие результаты повторных оперативных вмешательств при рецидивном тиреотоксикозе оказались удовлетворительными во всех случаях. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии. Осложнения имели место у 9 (20,0%) пациентов (табл. 8.4). По числу наиболее типичных осложнений операции резекции щитовидной железы и тиреоидэктомии статистически достоверно не различались. В целом операционные осложнения развились у 4 пациентов после тиреоидэктомии и у 5 – после резекции ($\chi^2=2,18$, $p=0,14$).

Таблица 8.4

Характер осложнений после повторных операций у больных с рецидивом тиреотоксикоза (n=9)

Осложнение	Число случаев
Кровотечения, потребовавшие переливания крови	1
Повреждение возвратного гортанного нерва (экспертное заключение перед выпиской)	7
Отсутствие (удаление) одной или нескольких парашитовидных желез (данные УЗИ)	1

После выписки из стационара больные находились под диспансерным наблюдением в клинике, где производилась операция, в течение 2 лет. Отдаленные (более 6 месяцев после операции) результаты удалось проследить у 58 пациентов (тиреоидэктомия – у 42 пациентов, резекция – у 16) (табл. 8.5). После тиреоидэктомии, поскольку прогнозировался гипотиреоз, тиреоидный статус корректировался заместительной терапией. Однако следует отметить, что большинство пациентов периодически нарушало режим заместительной терапии, что приводило их к выраженному гипотиреозу и, как следствие, – к визиту к эндокринологу.

Таблица 8.5

Характер отдаленных результатов повторных операций у больных с рецидивом тиреотоксикоза (n=58)

Осложнение	Число случаев
Послеоперационный манифестный гипотиреоз	51
Послеоперационный субклинический	6
Рецидив тиреотоксикоза манифестный	-
Рецидив тиреотоксикоза субклинический	1
Итого	58

В подавляющем большинстве случаев после ререзекции развился гипотиреоз, в том числе у 6 пациентов – субклинический. У одного пациента (срок наблюдения после операции 6 месяцев, наблюдение продолжается) развился субклинический тиреотоксикоз. Эутиреоз ни в одном случае не наблюдался. Медикаментозная коррекция гипотиреоза после суперсубтотальной резекции щитовидной железы оказывается легче.

Таким образом, ближайшие и отдаленные результаты повторных оперативных вмешательств при рецидиве тиреотоксикоза, несмотря на технические сложности выполнения операции, в большинстве случаев оказались удовлетворительными. Операцией выбора при рецидиве тиреотоксикоза после оперативного лечения ДТЗ (болезни Грейвса) следует считать тиреоидэктомию. Ререзекция щитовидной железы с оставлением тиреоидного остатка не более 2 см³ может быть выполнена лишь при отказе пациента от органолишающей операции. Малоинвазивные (пункционные) способы склеротерапии могут быть применены при рецидиве тиреотоксикоза как вариант паллиативного вмешательства или при необходимости отсрочить радикальное вмешательство.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение больных тиреотоксическим зобом, включающим ДТЗ и УТЗ, представляет актуальную проблему современной эндокринологии в связи с высокой частотой встречаемости, относительно высоким процентом осложнений, а в ряде случаев и летальных исходов. В то же время растет число операций на щитовидной железе, в том числе с использованием малоинвазивных технологий. Причем, огромный мировой опыт лечения пациентов токсическим зобом не может не учитываться при использовании как органосохраняющих операций, так и различных методик малоинвазивных вмешательств, основными из которых являются радиочастотная абляция и этаноловая деструкция.

Несомненно, все это имеет место в условиях Республики Дагестан, где проблема приобретает социальное значение. При этом существует необходимость оценить показания к различным видам вмешательств и их эффективность. Оправданы ли существующие диагностические, технические и тактические подходы в реализации медицинских программ при токсическом зобе?

Именно этой важной теме – улучшению результатов хирургического лечения больных токсическим зобом путем реализации лечебно-диагностических мероприятий, включающих организацию хирургической помощи, оптимизацию дооперационной диагностики и оперативных вмешательств, предупреждение и лечение послеоперационных осложнений, – посвящена настоящая работа.

В результате проведенных исследований удалось установить, что число больных токсическим зобом среди жителей горных и равнинных районов Республики Дагестан статистически достоверно не различалось. В структуре оперированных лиц УТЗ наблюдается в 1,75 раз чаще ДТЗ. Интенсивные показатели по числу оперированных больных по поводу зоба, в том числе токсического, в различных территориальных зонах Республики Дагестан в значительной степени варьируют и не коррелируют ни со степенью йодурии, ни с частотой эндемического зоба у населения.

При комплексном обследовании больных многоузловым токсическим зобом выявлены: коллоидные узлы – в 94,0% случаев, в том числе в сочетании сadenомами – в 15,6%; adenомы – в 3,4%; псевдогипофункция на фоне АИТ – в 1,7%; рак – в 0,9% случаев. Основным методом

достоверной дифференциальной диагностики узлов является морфологический.

Тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием пунката является методом выбора дооперационной дифференциальной диагностики опухолевых узлов. Однако при исследовании пунката из АФУ наблюдается значительное (до 20%) количество неопределенных цитологических заключений.

Важнейшим дооперационным методом исследования является допплерография. Основными критериями оценки ДТЗ является значительное диффузное усиление паренхиматозного кровотока по типу «thyroid inferno», а также симметричное повышение скорости систолического и диастолического кровотока в щитовидных артериях. В автономно функционирующих узлах наблюдается гиперваскулярный тип кровотока. Высокая степень асимметрии показателей кровотока в щитовидных артериях может служить маркером долевой локализации гиперфункционирующего узла при многоузловом токсическом зобе.

Высокий уровень тиреостимулирующих иммуноглобулинов и отсутствие устойчивого снижения их титров после проведения консервативной антитиреоидной терапии при диффузном токсическом зобе является фактором высокого риска рецидивирования и служит показанием к тиреоидэктомии.

Электроимпульсная терапия является эффективным методом восстановления синусового ритма у большинства больных (92%) с фибрилляцией предсердий, обусловленной токсическим зобом. Проведение операции в более выгодных гемодинамических условиях минимизирует риск оперативного вмешательства. При тиреотоксикозе, резистентном к антитиреоидной терапии, профилактика тиреотоксического криза может быть обеспечена проведением операции под общей умеренной гипотермией.

При диффузном токсическом зобе операцией выбора является тиреоидэктомия. Наличие узлового токсического зоба допускает выполнение органосохраняющих операций. Малоинвазивные вмешательства у лиц с узловым токсическим зобом оправданы при нецелесообразности хирургического вмешательства, а также как этап подготовки к более радикальному вмешательству.

Рецидив тиреотоксикоза после оперативного лечения пациентов с токсическим зобом наблюдался у 1,8% больных: с ДТЗ – у 5,0%, с УТЗ – у 0,9% ($p < 0,01$). Неудовлетворительные отдаленные результаты

после различных функциональных методов склеротерапии наблюдались у 23,6 – 38,9% пациентов.

Комплекс практических рекомендаций по диагностике и лечению больных токсическим зобом закономерно позволяет свести к минимуму послеоперационные осложнения и летальность.

Так, при подозрении на наличие у пациента тиреотоксикоза необходимо исследование тиреотропного гормона и УЗИ щитовидной железы, как в В-режиме, так и в допплеровских режимах. При необходимости дифференциальной диагностики узлового и диффузного токсического зоба требуется оценка симметричности изменения скоростных показателей в щитовидных артериях. При подтверждении гиперфункции узла рекомендуется оперативное вмешательство.

В связи с высокой частотой сочетания различных по морфологической структуре узлов при многоузловом зобе следует проводить тонкоигольную аспирационную биопсию всех узлов. При этом в случаях кистозных и кистозно-солидных образований щитовидной железы целесообразна биопсия из краев зоны солидного компонента узла, поскольку наиболее информативный цитологический материал может быть получен именно из этой области.

При мононодозном токсическом зобе следует производить гемитиреоидэктомию, а при полинодозном – тиреоидэктомию.

При выборе традиционного вмешательства у больных с диффузным токсическим зобом предпочтительной является тиреоидэктомия, так как высокий уровень тиреостимулирующих иммуноглобулинов и отсутствие устойчивого снижения их титров после проведения консервативной антитиреоидной терапии при диффузном токсическом зобе являются факторами высокого риска рецидивирования. При отказе пациента от органолишающей операции рекомендуется предельно субтотальная резекция щитовидной железы (объем тиреоидного остатка – не более 2 см³).

При тиреотоксикозе, резистентном к антитиреоидной терапии, оперативное вмешательство следует выполнять под общей умеренной гипотермией, что позволяет избежать тиреотоксического криза во время операции и после нее.

При подготовке к операции больных тиреотоксикозом, осложненным мерцательной аритмией, вмешательство необходимо выполнять после нормализации ритма сердца применением комплексной медикаментозной антиаритмической и тиреостатической терапии, дополненной также электроимпульсной терапией.

Наиболее эффективным методом малоинвазивной деструкции автономно функционирующего узла в щитовидной железе является радиочастотная абляция, наименее сложным в организационно - техническом плане – этанолдеструкция. Показаниями к малоинвазивным методам деструкции являются необходимость отсрочить хирургическое вмешательство и высокий риск оперативного вмешательства.

Для контроля тиреоидного статуса у оперированных пациентов в послеоперационном периоде достаточно проведение исследования крови на тиреотропный гормон. Исследование крови на тиреоидные гормоны для контроля тиреоидного статуса у оперированных пациентов оказалось клинически не обоснованным и экономически не целесообразным.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Абдулхабирова Ф.М. Актуальность проблемы йододефицита у детей младшего возраста // Consilium medicum. Педиатрия. (Приложение). 2011. № 3. С. 76-82.
- 2 Абдулхабирова Ф.М. Профилактика йододефицитных состояний и аутоиммунные заболевания щитовидной железы // Consilium medicum. 2014. № 4. С. 50-54.
- 3 Абдулхаликов А.С. Хирургическое лечение рецидивного тиреотоксикоза // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011. №3 (23). С. 4-7.
- 4 Абдулхаликов А.С., Ахмедов И.Г., Османов О.М., Тучалова А.Т. Патогенетические параллели между йодобеспеченностью и заболеваемостью хирургической патологией щитовидной железы в Республике Дагестан // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. 2013. № 3 (24). С. 34-40.
- 5 Абдулхаликов А.С., Ахмедов И.Г., Патахова К.С., Тучалова А.Т. Йододефицит как фактор развития хирургической патологии щитовидной железы в Республике Дагестан // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2013. № 2 (7). С. 53-56.
- 6 Абдулхаликов А.С., Ахмедов И.Г., Тучалова А.Т., Патахова К.С. Совершенствование протокола ультразвукового исследования в хирургии многоузлового эутиреоидного зоба // В сборнике: Современные аспекты хирургической эндокринологии Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов - эндокринологов, посвящаются 85-летию клиник Самарского государственного медицинского университета. Под общей редакцией И.В. Макарова, Т.А. Бритвина. 2015. С. 18-24.
- 7 Абдулхаликов А.С., Магомедов А.Г. Индивидуальный подход к хирургическому лечению токсического зоба, осложненного нарушением ритма сердца // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2006. № 3. С. 10-12.
- 8 Абдулхаликов А.С., Османов О.М., Патахова К.С., Ахмедов И.Г. Эффективность цитологической верификации узлового зоба при тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвукового исследования в регионе зобной эндемии // Анналы хирургии. 2013. № 1. С. 10-14.

- 9 Абдулхалимова М.М., Митьков В.В., Бондаренко В.О. Использование ЦДК в комплексной ультразвуковой диагностике узловых образований щитовидной железы // Ультразвуковая диагностика. 1999. № 1. С. 74 -79.
- 10 Агаев Р.А., Агаева А.Р., Заманов Р.М. Наш опыт проведения чрезкожной склерозирующей терапии при рецидивных зоба // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб. 2008. С. 35-36.
- 11 Александров Ю.К., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Сенча А.Н. Малоинвазивная хирургия щитовидной железы. М., 2005. 287 с.
- 12 Александров Ю.К., Могутов М.С., Сихарулидзе Э.Н. Использование чрезкожных инъекций этанола и лазерной деструкции в лечении пациентов с рецидивным узловым зобом // Материалы 2 Всероссийского тиреоидол. конгресса «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы». М., 2002. С. 125-126.
- 13 Алубаев С.А., Кательницкий И.И., Лукьянов СВ., Парзян Ф.Г. Анализ повреждений околощитовидных желез при операциях на щитовидной железе // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 11 (13) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. СПб., 2003. Т. 1. С. 5-7.
- 14 Амиррова Н.М., Дубошина Т.Б. Хирургическое лечение рака щитовидной железы // Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии». СПб., 2003. Т. 1. С. 7-8.
- 15 Аристархов В.Г. К вопросу об объеме оперативного вмешательства у больных с диффузным токсическим зобом // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XIX Российского симпозиума с международным участием (Челябинск, 15-17 сентября 2010). Челябинск, 2010. С. 23-25.
- 16 Аристархов В.Г., Кириллов Ю.Б., Аристархов Р.В. и др. Об особенностях хирургической патологии щитовидной железы в йоддефицитном районе, загрязненных радионуклидами // Тезисы Всероссийского научно-практической конференции «Клиническая эндокринология – достижения и перспективы». СПб, 2003. С. 143-144.
- 17 Аристархов В.Г., Кириллов Ю.Б., Пантелеев И.В. Профилактика послеоперационного гипотериоза при хирургическом лечении диффузного токсического зоба // Хирургия. 2001. № 9. С. 19-21.

- 18 Аристархов В.Г., Косарева А.Г., Пузин Д.А. Ближайшие результаты хирургического лечения одиночных аденом щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XIX Российского симпозиума с международным участием (Челябинск, 15-17 сентября 2010). Челябинск, 2010. С. 25-27.
- 19 Аристархов В.Г., Фурсов А.А., Донюков А.И. Послеоперационный гипотиреоз у больных узловым коллоидным зобом // Материалы 10(12). Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Смоленск. 2002. С. 20-21.
- 20 Атаманов В.М. Демичева Т.П. Цитопении и тиреотоксикоз // Проблемы гематологии и переливания крови. 2003. № 4. С. 33-34.
- 21 Афанасьева З.А. Организация своевременной и ранней диагностики рака щитовидной железы // Материалы 10(12) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Смоленск, 2002. С. 30-31.
- 22 Афанасьева З.А., Хасанов Р.Ж., Хамидуллин Р.Г. Организация специализированных диагностических центров для больных опухолями щитовидной железы, один из путей раннего выявления рака щитовидной железы // Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб, 2003. Т.1, С.16-18.
- 23 Балаболкин М.И., Ветшев, Петунина Н.А., Трухина Л.В. Хирургическое лечение П.С. диффузного токсического зоба и возможности прогнозирования его результатов // Проблемы эндокринологии. 2000. Т. 46, № 4. С. 34-38.
- 24 Барсуков А.Н., Денисов Р.А., Киселев Е.В. и др. Технические аспекты чрезкожной склерозирующей терапии этанолом узловых образований щитовидной железы // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб, 2008. С. 14-17.
- 25 Барсуков А.Н., Коноплев О.А., Толпиго В.А., Чеботарев Н.В. Склерозирующая терапия доброкачественных новообразований щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 9 (11) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Челябинск, 2000. С. 46-47.
- 26 Барсуков А.Н., Пономарев А.Ю., Родин А.В. Осложнения чрезкожной склерозирующей терапии этанолом доброкачественных узловых образований щитовидной железы // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб, 2008. С. 17-21.

- 27 Барсуков А.Н., Самодурова М.Ю. Чрезкожная склерозирующая терапия этанолом доброкачественных образований щитовидной железы у лиц пожилого возраста // Материалы 10(12) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Смоленск, 2002. С. 40-46.
- 28 Бебезов Б.Х., Нуралиев М.А., Какчекеева Т.Т., Салиева Б.Р., Чазымов Р.М. Тактика лечения диффузного токсического зоба // Клиническая медицина. 2013. № 9. С. 61-67.
- 29 Белобородов В.А., Олифирова О.С., Маньковский В.А. Этаноловая деструкция доброкачественных образований щитовидной железы. // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб, 2008. С. 21-24.
- 30 Белобородов В.А., Олифирова О.С., Шевченко С.П., Саая А.Т., Маньковский В.А., Еслевич О.В., Модин Р.В. Современные проблемы профилактики и лечения послеоперационного рецидивного зоба // Анналы хирургии. 2007. № 3. С. 23-26.
- 31 Богатырев О.П., Сергеева Т.В., Базаева В.В и др. Закономерности течения лазериндуцированного процесса после интерстициального облучения в узловом зобе // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб, 2008. С. 14-17.
- 32 Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. М.: Изд-во «Медицина», 2000. 432 с.
- 33 Бубнов А.Н., Кузьмичев А.С., Гринева Е.Н. и др. Заболевания щитовидной железы. Часть 1. Узловой зоб. СПб, 2002.
- 34 Бубнов А.Н., Кузьмичев А.С., Климченков А.П. Этаноловая деструкция тиреоидных узлов // Материалы 10(12) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Смоленск, 2002. С. 80-82.
- 35 Бубнов А.Н., Слепцов И.В., Федотов Ю.Н. и др. Внутритканевая деструкция узлов щитовидной железы (этаноловая склеротерапия, лазериндуцированная термотерапия, радиочастотная абляция), сравнительные клинико-морфологические данные и показания к применению // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб, 2008. С. 32-37.
- 36 Бубнов А.Н., Черников Р.А., Слепцов И.В. и др. Место миниинвазивных вмешательств в хирургии щитовидной железы. // Материа-

- лы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб, 2008. С. 30-32.
- 37 Будкина М.Л., Золотых Н.Ю., Строгин Л.Г., Шестакова Г.В. Вариабельность сердечного ритма в оценке эффективности терапии болезни Грейвса радиоактивным йодом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009. Т.5, № 1. С. 30-34.
- 38 Быстрова Т.В., Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе // Болезни сердца и сосудов. 2006. № 3. С.51-55.
- 39 Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: руководство. М., 2006. 368 с. (Серия «Спутник врача»).
- 40 Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: хирургические аспекты. 2-е издание. СПб, 2001. 397 с.
- 41 Ванушко В.Э. Фадеев В.В., Н.В. Латкина и др. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба // Проблемы эндокринологии. 2006. Т.52, № 3. С. 50-56.
- 42 Ветшев П.С., Мамаева С.К. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба // Хирургия. 2006. № 2. С. 63-68.
- 43 Ветшев П.С., Балаболкин М.И., Петунина Н.А., Трухина Л.В. О показаниях к хирургическому лечению диффузного токсического зоба // Хирургия. 2000. № 8. С. 44-49.
- 44 Ветшев П.С., Чилингариди К.Е., Банный Д.А. и др. Повторные операции на щитовидной железе при узловом зобе. Причины и профилактика // Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб., 2003. Т.1. С. 64-68.
- 45 Ветшев П.С., Чилингариди К.Е., Лощенов В.Б. Перспективы применения лазерной спектроскопии в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы // Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб., Т.1. 2003. С. 68-72.
- 46 Ветшев П.С., Шулутко А.М. и др. О методике и результатах чрезкожной склерозирующей терапии этанолом доброкачественных узловых образований щитовидной железы // Материалы 10(12) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. 2002. Смоленск. С.101-104.
- 47 Гайтан Э. Зобогенные факторы окружающей среды // Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Бравермана. М., 2000. С. 359-377.
- 48 Галкин В.Н., Кузеев Р.Е. и др. Чрезкожная склерозирующая терапия в лечении узловых заболеваний щитовидной железы // Мате-

- риалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии» СПб., 2008. С. 43-45.
- 49 Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в России. М., 2002. 167 с.
- 50 Гринева Е.Н. Дифференциальная диагностика узлового зоба // Материалы 2 Всероссийского тиреидол. конгр. М., 2002. С. 99-107.
- 51 Грубник В.В., Косован В.Н., Парфентьев Р.С. Эндоскопические вмешательства на щитовидной железе в лечении узлового зоба // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб., 2008. С. 52-55.
- 52 Дани Д.Т. Отрицательные эффекты йодной недостаточности и ее ликвидация путем йодных добавок // Болезни щитовидной железы под. ред. Л.И. Бравермана. М., 2000. С. 378-392.
- 53 Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А.. и др. Эндокринная хирургия: «узкая специальность» или насущная необходимость? // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2008. Т. 4, № 1. С. 8-12.
- 54 Дедов И.И., Полозкова Н.И.. Полянская И.С., Ефуни С.С. HLA-антигены при диффузном токсическом зобе // Проблемы эндокринологии. 1991. Т. 37, №1. С. 4-5.
- 55 Дроздовский Б.Я., Олейник Н.А., Клепов А.Н., Гарбузов П.И., Спиченкова О.Н., Власова О.П. Сцинтиграфия с йодом-123 для дозиметрического планирования радиоийодотерапии заболеваний щитовидной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007. № 4. С. 53-61.
- 56 Евменова Т.Д., Хорошко Е.Е. Объем тиреоидного остатка после оперативного лечения диффузного токсического зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XIX Российского симпозиума с международным участием. Челябинск. 2010. С.112-114.
- 57 Емельянов С.И., Феденко В.В., Хатьков И.Е. и др. Эндоскопический подход к выполнению хирургических вмешательств на щитовидной железе // Эндоскопическая хирургия. 2000. № 3. С. 26-28.
- 58 Жарский С.Л., Чухраева О.Н. Изменения тиреоидной гемодинамики при диффузных заболеваниях щитовидной железы // Дальневосточный медицинский журнал 2006. № 1. С. 62-66.
- 59 Захарова С., Фадеев В., Паша С., Гусова А., Корнев А. Сцинтиграфия щитовидной железы в клинической практике // Врач. 2005. № 7. С. 38-40.

- 60 Здор В.В., Маркелова Е.В. Патогенетическая роль системы цитокинов при аутоиммунном тиреотоксикозе // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. Т.9, № 4. С. 27-30.
- 61 Здравчицкий М.Ф., Гребнев А.Г., Блинов С.А. Клинико - диагностические и лечебные аспекты послеоперационного гипотиреоза // Материалы 11(13) Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. СПб., 2003. Т. 1. С. 104-106.
- 62 Иванов Ю.В., Попов Д.В., Соловьев Н.А., Панченков Д.Н., Нечаева О.Е., Абушенко М.И., Злобин А.И., Юзепчук С.А. Роль пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы // Эндоскопическая хирургия, 2010. № 3. С. 25-34.
- 63 Ильин А.А., Терентьев Р.О., Марченко Е.В. Склеротерапия в лечении неопухолевой узловой патологии щитовидной железы // Материалы 2 -Всероссийский тиреоидологического конгресса. М., 2002. С. 142-143.
- 64 Ильичева Е., Тарнуева И., Махутов В. Факторы риска послеоперационного паралича гортани при токсическом зобе // Врач. 2013. № 11. С. 67-70.
- 65 Калашников А.И., Родионова Т.И., Чобитько В.Г. Информативность дооперационной пункционной биопсии узловых образований щитовидной железы // Материалы 2 -Всероссийский тиреоидологического конгресса. М., 2002. С. 144.
- 66 Калинин А.П., Лукьянчиков В.С., Нгуен К.В. Современные аспекты тиреотоксикоза (лекция) // Проблемы эндокринологии. 2000. Т. 46, № 4. С.23-26.
- 67 Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология: руководство. СПб.: Изд-во «Питер», 2004 . 984 с.
- 68 Кандор В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоитропных гормонов // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2008. Т. 5, № 1. С. 26-34.
- 69 Караев А.С., Обрезан А.Г. Щитовидная железа и сердце // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009. Т.5, № 3. С. 37-42.
- 70 Каракенцев Ю.И. Криохирургическое лечение аутоиммунного тиреоидита // Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб., 2003. Т. 1. С. 62-66.
- 71 Каракенцев Ю.И., Лях И.А. Эффективность трансплантации криоконсервированной щитовидной железы у больных послеоперационным гипотиреозом // Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб., 2003. С. 115-117.

- 72 Каширова Т.В., Фадеев В.В., Перминова С.Г. и др. Особенности репродуктивной функции у женщин с болезнью Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009. Т. 5, № 5. С. 51-57.
- 73 Ким И.В., Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С. и др. Основная концепция и результаты применения чрезкожной склеротерапии этанолом в лечении узлового коллоидного зоба // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб., 2008. С. 59-64.
- 74 Кияев А.В., Сулин М.Н. Какие же прогностические факторы использовать при выборе тиреотоксической болезни Грейвса у детей? // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009. Т. 5, № 2. С. 23-29.
- 75 Климченков А.П. Этаноловая деструкция доброкачественных узлов щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000.
- 76 Климченков А.П., Кузьмичев А.С. Опыт этаноловой деструкции тиреоидных узлов // Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. СПб., 2001. С. 315.
- 77 Корымасов Е.А., Горбунов Ю.В. Выбор объема операции при многоузловом зобе: приоритет морфологии или функции? // Материалы 10(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб., 2003. Т. 1. С. 129-131.
- 78 Котляров П.М., Михеева Н.В., Сметанина Л.И. Дифференциальная диагностика коллоидного (аденоматозного) зоба и хронического аутоиммунного тиреоидита по данным УЗИ // Радиология – Практика. 2006. № 4. С. 23-31.
- 79 Кубасов Р.В., Горбачев А.Л., Кубасова Е.Д. Роль биоэлементов в увеличении объема щитовидной железы у детей, проживающих в приморском регионе // Экология человека. 2007. № 6. С. 9
- 80 Курихара Х. Оперативное лечение болезни Грейвса: супер - субтотальная резекция щитовидной железы // Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб., 2003. Т. 1. С. 86-90.
- 81 Курихара Х. Оперативное лечение болезни Грейвса: суперсубтотальная резекция щитовидной железы // Вестник хирургии. 2006. Т. 165, № 3. С. 28-30.
- 82 Лазанович В.В., Маркелова Е.В. Показатели щитовидного статуса тиреоидных аутоантител и их динамические изменения на фоне

- лечения болезни Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2008. Т. 4, № 3. С. 28-35.
- 83 Ли С.Л. Узловой зоб: Клиническое лечение и обследование в США // Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб., 2003. Т. 1. С. 91-99.
- 84 Магомедов А.Г., Абдулхаликов А.С., Ахмедов И.Г., Османов О.М. Аутоиммунный тиреоидит с субклиническим тиреотоксикозом на фоне иммуносупрессии у больного с почечным трансплантатом // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012. № 6. С. 54-55.
- 84 а Магомедов А.Г. Возможности отделения хирургической эндокринологии организованного в крупной многопрофильной больнице Методические рекомендации МЗ РД. Махачкала, 2008., 34 с.
- 85 Магомедов А.Г., Дибиров А.Д., Абдулхаликов А.С., Османов О.М., Сулейманов А.А. Гигантский зоб в практике эндокринного хирурга (описание серии наблюдений)// Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2014. № 3 (12). С. 66-68.
- 85 а Магомедов А.Г. Организация и достижения хирургической эндокринологии Дагестана (1996-2012). XIII Международный Евразийский конгресс хирургов и гастроэнтерологов. Баку., 2013г., с. 24-28.
- 86 Маркова Н. В., Зубарев А. В., Башилов В. П., Гаранин С. В. Ультразвуковые методики исследования объемных образований щитовидной железы // Хирургия: журнал им. Н.И. Пирогова. 2001. №1. С.67-70.
- 87 Масалова Н.Н., Захаренко Р.В. Эффективность радиоидтерапии и основные предикторы отдаленных результатов при лечении тиреотоксикоза // Дальневосточный медицинский журнал. 2013.№ 3. С. 35-37.
- 88 Мельниченко Г. А. Алгоритм диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы // Рус. мед. журнал. 2003. № 17. С. 751.
- 89 Мельниченко Г.А. Проблемы классификации и клинической диагностики узлового зоба // Материалы 2-го Всероссийского тиреоидологического конгресса. М., 2002. С. 43-49.
- 90 Меньков А.В. Прогнозирование послеоперационного гипотиреоза при хирургическом лечении диффузного токсического зоба // Сибирское медицинское обозрение. 2010. № 2. С.45-47.
- 91 Младенцев П.И., Резниченко С.Г., Шамров В.А. Склерозирующая терапия этанолом доброкачественных новообразований щитовидной железы под эхографическим контролем // Материалы 11(13)

- Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб.. 2003. Т. 1. С. 250-252.
- 92 Могутов М.С., Александров Ю.К., Патрунов Ю.Н. и др. Ультразвукассистированные малоинвазивные технологии в лечении гиперваскуляризованных узлов щитовидной железы // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии» СПб., 2008. С. 65-68.
- 93 Никитенко А.И., Желаннов А.М., Никитенко С.И. и др. Видеоассистированные операции на щитовидной железе // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии» СПб., 2008. С. 74-76.
- 94 Николаев О.В., Хавин И.Б. Болезни щитовидной железы. М.: Медгиз. 1961. 242 с.
- 95 Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Болезнь Грейвса (клиническая лекция). Эндокринная хирургия. 2013. № 1. С. 23-33.
- 96 Оленева И.Н., Зинчук С.Ф. Характеристика состояния тиреоидного остатка при различных объемах оперативного вмешательства по поводу узлового коллоидного зоба // Материалы 2-го Всерос. тиреоидол. конгр. М., 2002. С. 157-158.
- 97 Османов Т.А., Юнусов А.А. Диагностика и хирургическое лечение узловых поражений щитовидной железы // Вестник КРСУ. 2008. Т. 8, № 4. С. 39-42.
- 98 Павлов А.В., Александров Ю.К., Крюкова Н.А. Морфологическая оценка изменений в узлах щитовидной железы при чрезкожном введении в них этанола // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Десятый (12) Российской симпозиум по хир. эндокр. Смоленск, 2002. С. 283-284.
- 99 Павловский М.П., Сыроид А.М., Коломийцев В.И. и др. Тиреоидэктомия в лечении пациентов с болезнью Базедова-Грейвса // Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб., 2003. Т. 1. С. 174-176.
- 100 Пархисенко Ю.А., Богданов А.Н., Удовиченко С.В. Электроимпульсная терапия в комплексном лечении больных с тиреоитоксическим зобом, осложненным мерцательной аритмией // Хирургия. 2001. № 9. С. 12-14.
- 101 Петров В.Г., Малинин Д.И. Отдаленные результаты оперативного лечения узлового зоба // Бюллетень Сибирской медицины. 2007. №4. С. 100-104.
- 102 Петунина, Н.А. Прогностические факторы и оптимизация мето-

- дов, лечения диффузного токсического зоба: автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2004.
- 103 Плешков В.Г., Барсуков А.Н., Коноплев О.А., Толпыго В.А. и соавт. Морфологические аспекты склерозирующей терапии этанолом ткани щитовидной железы в эксперименте // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы девятого (11) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Челябинск, 2000. С. 345-346.
- 104 Поляков А.В. Дифференциальная диагностика болезни Грейвса и функциональной автономии щитовидной железы ультразвуковым методом с применением допплерографии // Медицинская визуализация. 2011. № 3. С. 65-74.
- 105 Поляков А.В. Роль ультразвукового исследования с применением допплерографии в диагностике функциональной автономии щитовидной железы // Сибирское медицинское обозрение. 2010. №1. С. 74-78.
- 106 Попов О.С., Тихонов В.И., Титов Д.С. и др. Локальная криодеструкция – органосохраняющий метод в хирургии щитовидной железы // Тезисы Российской конференции, посвященной 100-летию со дня рожд. акад. В.Г. Баранова. СПб., 2000. С. 182.
- 107 Привалов В.А., Селиверстов О.В., Ревель-Муроз Ж.А., Лаппа А.В., Демидов А.К., Файзрахманов А.Б. Чрескожная лазериндукированная термотерапия узлового зоба // Хирургия. 2001. № 4. С. 10-13.
- 108 Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В., Багатурия Г.О. Решение актуальных проблем диагностики и лечения болезни Грейвса и рака щитовидной железы в различных регионах мира // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 1. С. 19-27.
- 109 Романчишен А.Ф., Волерт В.А. Клинические особенности диффузного токсического зоба у мужчин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2005. Т. 164, № 6. С. 43-47.
- 110 Романчишен А.Ф., Волерт В.А., Вабалайте К.В., Атабаев А.П. Клинические особенности диффузного токсического зоба у мужчин // Эндокринная хирургия. 2013. № 4. С.14-20.
- 111 Романчишен А.Ф., Краснов Л.М., Колосюк В.А. Синдром множественной эндокринной неоплазии II типа (синдром Сиппла) в одной семье // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2001. № 4. С.93-97.
- 112 Романчишен А.Ф., Кузьмичев А.С., Климшин С.Б. Кардиометрические данные как показания к хирургическому лечению больных

- пожилого и старческого возраста, страдающих тиреотоксикозом // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011. № 4. С. 55-57.
- 113 Романчишен А.Ф., Яковлев П.Н. Модифицированная методика операции Е.С. Драчинской в лечении больных диффузным токсическим зобом // Материалы 10(12) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Смоленск, 2002. С. 341.
- 114 Росс Д.Р. Лечение тиреотоксикоза различного генеза // Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Бравермана. М., 2000.
- 115 Рымар О.Д., Пьянкова А.К., Максимов В.Н., Мустафина С.В. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. Т.9, № 4. С. 39-45.
- 116 Свиридонова М.А. Дефицит йода, формирование и развитие организма // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014. № 1. С. 9-20.
- 117 Сейтухаев М.Л., Иванова Л.И., Рафиков Д.С. и др. Склеротерапия этанолом узлового нетоксического зоба // Материалы 10(12) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Смоленск, 2002. С. 358.
- 118 Селиверстов О. В., Привалов В.А., Лаппа А.В., Демидов А.К., Файзрахманов А.Б. Лазерная внутритканевая термотерапия узловых образований щитовидной железы // Вторая Российской конференция "Физика в биологии и медицине", посвященная памяти проф. В.Я. Изакова (1941–1990): тезисы докладов. Екатеринбург, 2001.
- 119 Селивестров О.В., Привалов В.А., Файзрахманов А.Б. и др. Эффективность комбинированного использования склеротерапии и лазериндуцированной термотерапии при лечении узлов щитовидной железы смешанного строения // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб., 2008. С. 95-97.
- 120 Селивестров О.В., Привалов В.А., Файзрахманов А.Б. Лазериндуцированная внутритканевая термотерапия при лечении заболеваний щитовидной железы – 10-летний опыт // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб. 2008. С. 97-100.
- 121 Селивестров О.В., Привалов В.А., Файзрахманов А.Б. Сравнительная оценка результатов интрапланевой лазериндуцированной термотерапии и склеротерапии узлового зоба // Тезисы Всероссий-

- ской научно-практической конференции «Клиническая эндокринология – достижения и перспективы». СПб., 2003. С. 238-239.
- 122 Селивестров О.В., Привалов В.А., Яровой Н.Н. 14-летний опыт лечения узлового нетоксического зоба методом склеротерапии 96% этанолом под контролем ультразвука // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб., 2008. С. 92-95.
- 123 Сенча А.Н. Методы лучевой визуализации в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 226 с.
- 124 Сингер П.А. Обследование и лечение больных с эутиреоидным узловым и диффузным зобом // Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Бравермана. М., 2000.
- 125 Скударнова И.М., Соболева Н.В., Мычка Н.В. Гормоны щитовидной железы // Информационно-методическое пособие. Новосибирск, 2006. 30 с.
- 126 Слепцов И. В. Методы малоинвазивного лечения заболеваний щитовидной и околощитовидных желез: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2012. 46 с.
- 127 Слепцов И. В. Оценка эффективности различных методов деструкции узлов щитовидной жедезы // Автореферат канд. диссертации. СПб., 2006.
- 128 Слепцов И.В., Федотов Ю.Н., Дмитриченко В.В., Успенская А.А., Абдулхаликов А., Бубнов А.Н., Чинчук И.О., Черников Р.А., Семенов А.А. ВНУТРИКАНЕВАЯ ДЕСТРУКЦИЯ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ)// Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2009. №4. С. 201-206.
- 129 Слепцов И.В., Черников Р.А., Чинчук И.К. и др. Радиочастотная аблация автономно функционирующих узлов щитовидной железы – первые результаты клинического применения // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2007. Сер. 11. Вып. 1. С. 72-80.
- 130 Смирнов В.В., Маказан Н.В. Синдром тиреотоксикоза: причины, диагностика, лечение // Лечащий врач. 2010. № 5. С. 71-79.
- 131 Смирнов Г.Е., Прокофьев С.А., Зверева Я.С., и др. Клиническое значение и прогностическая роль антител к рецептору ТТГ у детей с болезнью Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009. Т.5, № 2. С. 23-29.
- 132 Союстова Е.Л. Атипичные клинические проявления тиреотокси-

- коза. Случай из практики // Клиническая практика. 2013. № 3. С. 56-60.
- 133 Тавровская Т.В. Моргунова Т.В., Тимофеев А.В., Берестенникова Л.Н. Фибролляция предсердий и тиреоитоксикоз // Вестник аритмологии. 2009. № 56. С. 59-80.
- 134 Таранов А.Г. Диагностические тест-системы (радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики). Новосибирск: НГУ, 2000. С. 146–156.
- 135 Тимофеева Л.А. Оценка эффективности метода двухиндикаторной сцинтиграфии в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // Казанский медицинский журнал. 2012. № 3. С. 447-450.
- 136 Тимофеева Н.И., Черников Р.А., Слепцов И.В., Шестериков А.С., Федоров Ю.Н., Абдулхаликов А.С. РОЛЬ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // Стационарно-замещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2006. № 2. С. 67-70.
- 137 Трошина Е.А. Профилактика дефицита иода в питании на постоянной основе. Фокус на снижение рисков развития йододефицитных заболеваний // Consilium medicum. 2012. № 12. С. 88-91.
- 138 Трунин Е.М., Климченков А.П., Елина С.М. Этаноловая деструкция в лечении рецидива диффузного токсического зоба // Тезисы научно-практической конференции «Клиническая эндокринология- достижения и перспективы». СПб., 2003. С. 251.
- 139 Трунин Е.М., Климченков А.П., Елина С.М. Этаноловая деструкция в лечении рецидива диффузного токсического зоба // Тезисы научно-практической конференции «Клиническая эндокринология- достижения и перспективы». СПб., 2003. 251 с.
- 140 Трунин Е.М., Лукина П.В. Критерии оценки адекватности асимметричного минидоступа в хирургии узлового зоба // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб., 2008. С.103-106.
- 141 Трунин Е.М., Лукина П.В., Симбирцев С.Ф. Миниинвазивные хирургические методы в лечении узлового зоба // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2010. Т.169, №1. С. 73-76.
- 142 Тучалова А.И.Т., Магомедов А.Г., Абдулхаликов А.С., Ахмедов И.Г. КАРДИОВЕРСИЯ ПРИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ, И ОБЩАЯ УМЕ-

- РЕННАЯ ГИПОТЕРМИЯ В ХИРУРГИИ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2017. № 4 (25). С. 48-50.
- 143 Фадеев В.В. Диагностика и лечение токсического зоба // Русский медицинский журнал. 2002. Т.10, № 11 (155). С. 513-516.
- 144 Фадеев В.В. Йоддефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 32 с.
- 145 Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций европейской тиреоидной ассоциации по использованию комбинированной терапии L-T₄+ LT₃ в лечении гипотиреоза // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2012. Т. 8, № 2. С.14-18.
- 146 Фадеев В.В., Корседадзе Е.А. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению тиреотоксикоза американской тиреоидной ассоциации и американской ассоциации клинических эндокринологов // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011. Т.7, № 4. С. 8-18.
- 147 Федотов Ю.Н., Тимофеева Н.И., Черников Р.А. и др. Диагностика злокачественных опухолей щитовидной железы // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2009. Сер.11. Вып. 3. С. 211-215.
- 148 Федотов Ю.Н., Черников Р.А., Русаков В.Ф., Слепцов И.В., Чинчук И.О., Быченкова Е.В., Семенов А.А., Успенская А.А., Карелина Ю.В., Абдулхаликов А., Бубнов А.Н. ОРГАНИЗАЦИЯ ТИРЕОИДОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2009. № 4. С. 293-296.
- 149 Хайкина И.А., Фадеев В.В. Узловой коллоидный зоб: результаты проспективных контролируемых исследований (обзор литературы) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2008. Т. 4, № 2. С. 24.
- 150 Харченко В.П., Котляров П.М., Буйлов В.М., Сенча А.Н., Могутов М.С. Методы лучевой визуализации в диагностике диффузной патологии щитовидной железы (диффузная гиперплазия, диффузный токсический зоб) // Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2007. № 6. С. 37-49.
- 151 Хмельницкий О.К. Патология щитовидной железы у жителей Санкт-Петербурга // Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб., 2003. Т. 1. С.186-190.

- 152 Цуркан А.Ю., Ванушко В.Э. Влияние клинических показателей на результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. 4, № 2. С. 359-361.
- 153 Цуркан А.Ю., Ванушко В.Э., Бельцевич Д.Г. Спорные вопросы хирургического лечения болезни Грейвса // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009. Т. 5, № 4. С.15
- 154 Цуркан А.Ю., Ванушко В.Э. Лечение дифференцированного рака щитовидной железы: состояние проблемы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010. Т. 1, № 2. С. 24-33.
- 155 Цыб А.Ф., Древаль А.В., Гарбузов П.И. Радиоийодтерапия тиреотоксикоза. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2009. 160 с.
- 156 Чеботарев Н.В., Барсуков А.Н. Морфологические аспекты чрезкожной склерозирующей терапии этанолом доброкачественных образований щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Десятый (двенадцатый) Российской симпозиум по хирургической эндокринологии. Смоленск, 2002. С. 418.
- 157 Черников Р.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В. и др. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (диагностические возможности, технические аспекты и анализ результатов применения метода) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. Т.9, № 4. С. 31-38.
- 158 Черников Р.А., Тимофеева Н.И., Федотов Ю.Н., Абдулхаликов А.С. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // Стационарнозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2006. № 2. С. 41-44.
- 159 Чинчук И.К. Дооперационная диагностика, хирургическое лечение и послеоперационный мониторинг больных токсическим зобом с использованием ультразвуковой допплерографии: дис. ... канд. мед наук. СПб., 2009. 101 с.
- 160 Шебушев, Н. Г. Рецидивный зоб: причины, диагностика, лечение // Новости хирургии . 2009. Т. 17, N 2 . С. 166-17.
- 161 Шевченко С.П., Сидоров С.В., Выборнова Н.Н. Первый опыт применения чрезкожной склерозирующей терапии в лечении дифференцированного рака щитовидной железы // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». СПб., 2008 . С. 92-95.
- 162 Шпакова Е.А., Ильичева Е.А., Махутов В.Н., Мошкова Е.С., Рой Т.А., Тарнуева И.Ф. Особенности течения пареза гортани после

- хирургического лечения диффузного токсического зоба (проспективное продольное пассивное исследование) // Вестник оториноларингологии. 2011. № 3. С. 51-54.
- 163 Шулутко А.М., Семиков В.И., Иванова Н.А. и др. Ультразвуковые методы исследования и функциональная биопсия в диагностике узловых образований щитовидной железы // Хирургия. 2002. № 5. С. 7-12.
- 164 Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006. Т. 2, № 4. С. 21-30.
- 165 Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 1072 с.
- 166 Яковлев П.Н., Баталов К.Х., Волерт В.А. Результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба у взрослых, детей и лиц мужского пола // Материалы 11(13) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. СПб. , 2003. Т.1. С. 216-226.
- 167 Abboud B., Sleilaty G., Mallak N., Abou Zeid H., Tabchy B. Morbidity and mortality of thyroidectomy for substernal goiter // Head & Neck. 2010. V 32. P. 744-749.
- 168 Abraham-Nordling M., Byström K., Törring O., Lantz M., Berg G., Calissendorff J., Nyström H.F., Jansson S., Jörneskog G., Karlsson F.A., Nyström E., Ohrling H., Orn T., Hallengren B., Wallin G. Incidence of hyperthyroidism in Sweden // Eur. J. Endocrinol. 2011. V. 165(6). P. 899-905.
- 169 AES Guidelines 06/01 Group. Australian Endocrine Surgeons Guidelines, AES06/01. Postoperative Parathyroid Hormone Measurement and Early Discharge after Total thyroidectomy: Analysis of Australian Data And Management Recommendation // ANZ. J. Surg. 2007. V. 77. P. 199–202.
- 170 Agarwal A., Mishra S.K. Role of surgery in the management of Graves' disease // J. Indian Med. Assoc. 2001. V. 99 (5). P. 252, 254-256.
- 171 Ahsan T., Banu Z., Jabeen R., Farooq M.U. Clinical spectrum and various forms of thyrotoxicosis in endocrine clinic of Jinnah Postgraduate Medical Centre // J. Pak. Med. Assoc. 2013. V. 63(3). P. 354-357.
- 172 Akamizu T. Diagnosis and treatment of thyroid storm // Nihon Rinsho. 2012. V. 70 (11). P. 2000-2004.
- 173 Alam M.N., Chakrabarty R.K., Akhter M., Nahar N., Swapan M.K., Alam M.M., Nahar R., Sultana N., Hallaz M.M., Alam M.M., Uddin

- M.M., Hossain M.A, Yasmin S., Islam M.R. Effectiveness of radioiodine therapy in treatment of hyperthyroidism // Mymensingh. Med. J. 2013. V. 22(4). P. 632-639.
- 174 Almeida N.A., Corderio A., Machado D.S. [et al.] Connexin 40 messenger ribonucleic activity is positively regulated by thyroid hormone (TH) acting in cardiac atria via the TH receptor // Endocrinology. 2009. V. 150. P. 546–554.
- 175 Angelini F., Nacamulli D., De Vido D., Peruzzi F., Semisa M., Busnardo B. Treatment of hot thyroid nodule with percutaneous ethanol injection: indications, complications, and prognostic factors // Radiol. Med. 1996. 91(6). P. 774-780.
- 176 Anthony Lewis, Brew Atkinson, Patrick Bell, Hamish Courtney, David Mc Cance, Karen Mullan, Stephen Hunter. Outcome of ^{131}I therapy in hyperthyroidism using a 550 mg fixed dose regimen // Ulster Med J. 2013. 82(2). P. 85-88.
- 177 Ardiso G., Mantovani M., Vincenzoni C., Guidi M.L., Corsello S., Rabitti C., Fadda G., Di Giovanni V. Hyperthyroidism and carcinoma of the thyroid gland // Ann. Ital. Chir. 1997. V. 68(1). P. 23-27.
- 178 Arslan H., Unal O., Algün E., Harman M., Sakarya M.E. Power Doppler sonography in the diagnosis of Graves' disease // Eur. J. Ultrasound. 2000 May. V. 11(2). P.117-22.
- 179 Baek H.J. Radiofrequency ablation therapy (RFAT) for benign thyroid nodules: the efficacy, safety, and factors affecting the results of treatment. Oral presentation // Abstracts of the 93rd Scientific Assembly and annual meeting of the Radiologic Society of North America. 2008.
- 180 Baek J.H., Moon W.J., Kim Y.S., Lee J.H., Lee D. Radiofrequency ablation for the treatment of autonomously function in thyroid nodules // World J. Surg. 2009. V.33 (9). P.1971-1977.
- 181 Baloch Z.W., Fleisher S., Livoski V.A. [et al.] Diagnosis of “follicular neoplasm” a grey zone in thyroid fine needle aspiration cytology // Diagn. Cytopathol. 2002. V. 26. P. 41-44.
- 182 Barakate M.S., Agarwal G., Reeve T.S. [et al.] Total thyroidectomy is now a preferred option for surgical management of Graves' disease // ANZ. J. Surg. 2002. V.72 (5). P. 321-324.
- 183 Barclay L. Ethanol ablation safe, effective method for thyroid cystic nodules. Medscape Medical News. 2003.
- 184 Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. V. 96. P. 592–599.

- 185 Bartos M., Kuzdak K., Kukulsky K., Narebsky J., Pomorsky L. Treatment of solitary toxic thyroid nodules with the use of percutaneous ethanol injections // Wiad. Lek. 2000. V. 53, N 1-2. P. 22-29.
- 186 Belfiore A., Garofalo M.R., Giuffrida D., Runello F., Filetti S., Fiumara A. [et al.] Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. V. 70. P. 830–835.
- 187 Bielecka-Dabrowa A., Mikhailidis D.P., Rysz J., Banach M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism // Thyroid Res. 2009. N 2. P. 4.
- 188 Biondi B., Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism // Nat. Rev. Endocrinol. 2010. N 8. P. 431–443.
- 189 Biondi B. Invited commentary: cardiovascular mortality in subclinical hyperthyroidism: an ongoing dilemma // Eur. J. Endocrinol. 2010. V. 162. P. 587–589.
- 190 Bitterman A., Uri O., Levanon A., Baron E., Lefel O., Cohen O. Thyroid carcinoma presenting as a hot nodule // Otolaryngol. Head, Neck Surg. 2006. V. 134 (5). P. 888-889.
- 191 Bojarska-Szmygin A., Ciechanek R., Jezierska B., Zaorska-Rajca. Thyrotropin receptor antibodies (TRAb) as a test of surgical treatment effectiveness in Graves-Basedow's diseases // Pol. Merkur. Lekarski. 2002. V. 13(75). P. 196-199.
- 192 Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix TH. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality // Eur. J. Endocrinol. 2011. V. 165. P. 491–497.
- 193 Brkjcic B., Sucic M., Borikov V. [et al.] Treatment of autonomous and toxic thyroid adenomas by percutaneous ultrasound-guided ethanol injections // Acta Radiol. 2001. V. 42(5). P. 321-324.
- 194 Brona A., Bohdanowicz-Pawlak A., Jdrzejuk D., Milewicz A. Fibrinogen and D-dimmers levels in patients with hyperthyroidism before and after radioiodine therapy // Endokrynologia Polska. 2011. V. 62(5). P. 409–415.
- 195 Bubnov A.N., Kuzmichev A.S., Fedotov Yu.N. Management of nodular thyroid goiter // Symposium on Endocrine Surgery. 2003. S-Petersburg. P. 23-34.
- 196 Bulow P.I., Laurberg P., Knudsen N. [et al.] Increase in incidence of hyperthyroidism predominantly occurs in young people after iodine fortification of salt in Denmark // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V. 91. P. 3830–3834.

- 197 Calò P.G., Pisano G., Medas F., Tatti A., Tuveri M., Nicolosi A. Risk factors in reoperative thyroid surgery for recurrent goiter: our experience // *G. Chir.* 2012. V. 33(10). P. 335-338.
- 198 Cappeli C., Pirola I., De Martino E. [et al.] The role of the imagining in Graves disease: A cost-effectiveness analysis // *Eur. J. Radiol.* 2008. V. 65(1). P. 99-103.
- 199 Cappelli C., Braga M., De Martino E., Castellano M., Gandossi E., Agosti B. [et al.] Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: experience at an endocrine center in Italy // *Surgery Today.* 2006. V. 36. P. 25–30.
- 200 Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M. [et al.] Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults // *JAMA.* 2006. V. 295(9). P. 1033–1041.
- 201 Carlé A, Knudsen N, Pedersen IB, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Laurberg P. Determinants of serum T4 and T3 at the time of diagnosis in nosological types of thyrotoxicosis: a population-based study // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. V. 169(5). P. 537-545.
- 202 Carneiro-Ramos M.S., Dinis G.P., Nadu A.P. [et al.] Blockage of angiotensin-II type 2 receptor prevents thyroxine-mediated cardiac hypertrophy by blocking // *Cardiol.* 2010. V. 105. P. 325–335.
- 203 Carty S.E., Cooper D.S., Doherty G.M., Duh Q.Y., Kloos R.T., Mandel S.J., [et al.] Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer // *Thyroid.* 2009. V. 19. P. 1053–1058.
- 204 Cashman E.C., Bresnihan M., Timon C. Patients' quality of life post thyroidectomy // *B-ENT.* 2011. V. 7(4). P. 261-265.
- 205 Cesur M., Corapcioglu D., Bulut S., Gursoy A., Yilmaz A.E., Erdogan N., Kamel N. Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules // *Thyroid.* 2006. V. 16(6). P. 555-561.
- 206 Chen W.J., Yeh Y.H., Lin K.H., Chang G.J., Kuo C.T. Molecular characterization of thyroid hormone-inhibited atrial L-type calcium channel expression: implication for atrial fibrillation in hyperthyroidism // *Cardiol.* 2011. V. 106. P. 163–174.
- 207 Chianelli M., Bizzarri G., Todino V., Misischi I., Bianchini A., Grazianno F., Guglielmi R., Pacella C.M., Gharib H., Papini E. Lazer ablation and 131-iodine: a 24-month pilot study of combined treatment for large toxic nodular goiter // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. V. 201, N 3. 59-67.

- 208 Chisholm E.J., Kulinskaya E., Tolley N.S. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone // Laryngoscope. 2009. V. 119. P. 1135–1139.
- 209 Chow T.L., Chu W., Lim B.H., Kwok S.P. Outcomes and complications of thyroid surgery: retrospective study // Hong Kong Med. J. 2001.V. 7(3). P. 261-265.
- 210 Coban E., Aydemir M., Yazicioglu G., Ozdogan M. Endothelial dysfunction in subjects with subclinical hyperthyroidism // Journal of Endocrinological Investigation. 2006. V. 29(3). P. 197–200.
- 211 Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J. [et al.] Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid. 2009. V. 19. P. 1167–214.
- 212 Dahl P., Danzi S., Klein I. Thyrotoxic cardiac disease // Cur. Heart Fail. Res. 2008. V. 5. P. 170–176.
- 213 Dănciulescu Miulescu R., Carșote M., Trifănescu R., Ferechide D., Poiană C. Antithyroid drugs induced agranulocytosis and multiple myeloma: case report and general considerations // J. Med. Life. 2013. V. 6(3). P. 327-31.
- 214 de Rooij A., Vandenbroucke J.P., Smit J.W., Stokkel M.P., Dekkers O.M. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. // Eur. J. Endocrinol. 2009. V. 161(5). P. 771–777.
- 215 De Vos R.J., Bouvy N.D., Bonjer H.J. [et al.] // Fine needle aspiration cytology of thyroid nodules; how accurate is it? // Cytopathology. 2001. V. 12. P. 399-405.
- 216 Del Prete, Russo D., Caraglia M. [et al.] Percutaneous ethanol injection of autonomous thyroid nodules with volume larger than 40 ml; three years follow-up // Clin.Radiol. 2001. V. 56(11). P. 895-901.
- 217 Delange F., Benker G., Caron Ph. [et al.] Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency //European Journal of Endocrinology. 1997. V. 136. P. 180-187.
- 218 Dörr M., Wolff B., Robinson D.M. [et al.] The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005. V. 90(2). P. 673–677.
- 219 Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, Pisharodi L. Radiofrequency abla-

- tion of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy // Surgery. 2001. V. 130(6). P. 971-7.
- 220 Enomoto K., Uchino S., Watanabe S., Enomoto Y., Noguchi S. Recurrent laryngeal nerve palsy during surgery for benign thyroid diseases: risk factors and outcome analysis // Surgery. 2014. V. 155(3). P. 522-528.
- 221 Erbil Y., Bozbora A., Yanik B.T., Ozbey N., Salmaslioğlu A., Ozarmağan S. Predictive factors for recurrent non-toxic goiter in an endemic region // J. Laryngol. Otol. 2007. V. 121(3). P. 231-236.
- 222 Erem C. Thyroid disorders and hyper coagulability. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2011. V. 37(1). P. 17–26.
- 223 Ertek S., Cicero A.F. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology // Arch. Med. Sci. 2013 V. 9(5). P. 944-952.
- 224 Fay W.P., Garg N., Sunkar M. Vascular functions of the plasminogen activation system // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007. V. 27(6). P. 1231-1237.
- 225 Ferrara A. Therapeutic indications for autonomous adenoma of the thyroid: 71 cases // Ann. Ital. Chir. 2000. V. 71(2). P. 177-180.
- 226 Fisher J.N. Management of thyrotoxicosis // South. Med. J. 2002. V. 95(5). P. 493-505.
- 227 Franco M., Chavez E., Perez-Mendez O. Pleiotropic effects of thyroid hormones: learning from hypothyroidism // J. Thyroid Res. 2011. V. 3 (2). P. 1030.
- 228 Galetta F., Franzoni F., Fallahi P. [et al.] Changes in autonomic regulation and ventricular repolarisation induced by subclinical hyperthyroidism // Biomed. Pharmacol. 2010. V. 64. P. 546–559.
- 229 Ghandour A., Reust C. Hyperthyroidism: a stepwise approach to treatment // J. Fam. Pract. 2011. V. 60. P. 388–395.
- 230 Gimondo P., Pizzi C., Gimondo S., Messina G. Ultrasonography, with Doppler color, and cytological correlations in Plummer's disease // Radiol. Med. 1998. V. 95(3). P.193-198.
- 231 Giuffrida D., Gharib H. Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules // Am. J. Med. 1995. V. 99. N 6. P. 642-650.
- 232 Goldstein R.E., Netterville J.L., Burkey B. [et al.] // Implications of follicular neoplasms atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine needle aspiration of thyroid nodules // Ann. Surg. 2002. V. 235(5). P. 656-662.
- 233 Gu L.Q., Zhao L., Zhu W. [et al.] Relationships between serum levels

- of thyroid hormones and serum concentrations of symmetric dimethylarginine (ADMA) and N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT- pro BNP) in patients with Graves' disease // Endocrine. 2011. V. 39. P. 266–271.
- 234 Guntekin U., Gunes Y., Tuncer M. [et al.] QTc dispersion in hyperthyroidism and its association with pulmonary hypertension // Pacing Clin. Electrophysiol. 2009. V. 32. P. 494–499.
- 235 Gurgul E., Sowinski J. Primary hyperthyroidism--diagnosis and treatment. Indications and contraindications for radioiodine therapy // Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur. 2011. V. 14(1). P. 29-32.
- 236 Haddad F., Jiang W., Bodell P.W., Qin A.X., Baldwin K.M. Cardiac myosin heavy chain gene regulation by thyroid hormone involves altered histone modifications // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2010. V. 299. P. 1968–1980.
- 237 Harada Y., Akiyama H., Yoshimoto T., Urao Y., Ryuzaki M., Handa M. Thyroid storm with multiple organ failure, disseminated intravascular coagulation, and stroke with a normal serum FT3 level // Intern Med. 2012. V. 51(17). P. 2379-2383.
- 238 Hari Kumar K.V., Pasupuleti V., Jaraman M. Role of Thyroid Doppler in differential diagnosis of thyrotoxicosis // Endocr. Pract. 2009. V. 15(1). P. 6-9
- 239 Harrel J.H., Kilani R.K., Lascola C.D., Bartz S.K. MR imaging of fetal goiter // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2011. V. 32(8). P. 160.
- 240 Hassan I., Danila R., Maurer E., Osei-Agymang T., Zielke A. Severe Graves' ophthalmopathy may be a risk factor for the development of post thyroidectomy hypocalcaemia // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008. V. 116. P. 614–618.
- 241 Heeringa J., Hoogendoorn E.H., van der Deure W.M. [et al.] High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study // Arch. Intern. Med. 2008. V. 168. P. 2219–2224.
- 242 Hegedus L., Dossing H., Bennebaek S.N. Laser thermal ablation of benign thyroid nodules – indications, technique,, effects and side effects // Materials of International Scientific conference “Minimally invasive technologies in endocrine surgery”. P. 117-120. St. Petersburg. 2008.
- 243 Hiromatsu Y. [et al.] Increased serum soluble F as in patients with Graves' disease // Thyroid. 1999. V. 9(4). P. 341-345.
- 244 Huang S.M., Chow N.H., Lee H.L. [et al.] The value of color flow Doppler ultrasonography of the superior thyroid artery in the surgical management of Graves' disease // Arch. Surg. 2003. V. 138(2). P. 146-151

- 245 Hundahl S.A., Cady B., Cunningham M.P. Initial results from prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996 // Cancer (Cytopathol). 2000. V. 89. P. 202-217.
- 246 Jacobson E.M., Tomer Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH-receptor and PTPN 22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future // J. Autoimmun. 2007. V. 28(2-3). P. 85-98.
- 247 Janowitz P., Ackmann S. Langzeitergebnisse der ultraschallgesteuerten Alkoholinstillation bei Patienten mit focalen Shilddrusenautonomic und Hyperthyreose // Med. Klin. 2001. V. 96(8). P. 451-456.
- 248 Jiskra J., Kubinyi J., Telička Z. Radioiodine 131I therapy of hyperthyroidism on an outpatient basis - safe, effective and economic option // Vnitr Lek. 2012. 58(2). P. 94-98.
- 249 Kaminski G., Michalkiewicz D., Makowski K. [et al.] Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism // Clinical Endocrinology. 2011. V. 74(4). P. 501–507.
- 250 Kasturi S., Ismail-Beigi F. Effect of thyroid hormone on the distribution and activity of Na, K ATPase in ventricular myocardium // Arch. Biochem. Biophys. 2008. V. 475. P. 121–127.
- 251 Kasuga Y., Kobayashi S., Fujimori M., Shingu K., Asanuma K., Hama Y., Ito K., Maruyama M., Amano J. Changes in thyroid function and immunological parameters long after subtotal thyroidectomy for Graves' disease // Eur. J. Surg. 1998. V. 164(3). P. 173-178.
- 252 Kittisupamongkol W. Hyperthyroidism or thyrotoxicosis? // Clev. Clin. J. Med. 2009. V. 76(3). P. 152
- 253 Klima G., Rothlauer W. Sonography of the thyroid gland //Acta Med. Austriaca 2000. V. 27, N.2. P. 42-44.
- 254 Kostka A. Risk factors of early recurrence after surgical treatment in Graves disease // Folia Med. Cracov. 2004. V. 45(1-2). P. 97-119.
- 255 Kozlowski D., Budrejko S., Lip G.Y. [et al.] Dronedarone: an overview // Ann. Med. 2012. V. 44. P. 60–72.
- 256 Krohn K., Führer D., Bayer Y., Eszlinger M., Brauer V., Neumann S., Paschke R. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter // Endocr. Rev. 2005. V. 26(4). P. 504-524.
- 257 Lacka K., Fraczek M. Classification and etiology of hyperthyroidism // Pol. Merkur. Lekarski. 2014. V. 36(213). P. 206-211.
- 258 Lefevre J.H., Tresallet C., Leenhardt L., Jublanc C., Chigot J.P.,

- Menegaux F. Re-operative surgery for thyroid disease // Langenbecks Arch. Surg. 2007. V. 392. P. 685–691.
- 259 Liebert M.A. Thyroid fine needle aspiration (FNA) and cytology // Thyroid. 2003. V. 13(1). P. 80-86.
- 260 Liel Y., Barchana M. Long term follow-up of patients with initially benign fine needle aspirations // Thyroid. 2001. V. 11. P. 775-778.
- 261 Limonard E.J., Bisschop P.H., Fliers E., Nieveen van Dijkum E.J. Thyroid function after subtotal thyroidectomy in patients with Graves' hyperthyroidism // Scientific World Journal. 2012. V. 54. P. 87-96.
- 262 Lin H., Mitasikova M., Dlugosova K. [et al.] Thyroid hormones suppress epsilon PKC-signaling, down regulate connexin-43 and increase lethal arrhythmia susceptibility in non-diabetic and diabetic rats // J. Physiol. Pharm. 2008.V. 59. P. 271–285.
- 263 Lombardi S.P. Video assisted thyroidectomy: reports on the experience of a single center in more than nine hundred cases: Materials of International Scientific conference “Minimally invasive technologies in endocrine surgery”: St. Petersburg, 2008. P. 120-121.
- 264 Loy M., Cianchetti M.E., Cardia F., Melis A., Boi F., Mariotti S. Correlation of computerized gray-scale sonographic findings with thyroid function and thyroid autoimmune activity in patients with Hashimoto's thyroiditis // J. Clin. Ultrasound. 2004. V. 32(3). P. 136-140.
- 265 Loy M., Perra E., Melis A., Cianchetti M.E., Piga M., Serra A., Pinna G., Mariotti S. Color-flow Doppler sonography in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis // Acta Radiol. 2007. V. 48(6). P. 628-634.
- 266 Maeda S., Shimizu R., Minami S. Video assisted neck surgery for thyroid and parathyroid diseases // Biomed. Pharmacoter. 2002. V. 56. Suppl. 1. P. 923-953.
- 267 Mallory K.F., Pollard R.E., Nelson R.W., Hornof W.J., Feldman E.C. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency heat ablation for treatment of hyperthyroidism in cats.// J Am. Vet. Med. Assoc. 2003. V. 223(11). P. 1602-1607.
- 268 Manouras A., Markogiannakis H., Lagoudianakis E., Antonakis P., Genetzakis M., Papadima A. [et al.] Unintentional parathyroidectomy during total thyroidectomy // Head & Neck. 2008. V. 30. P. 497–502.
- 269 Martin S., Dutescu M.I., Sirbu A., Barbu C. [et al.] The clinical value of human leukocyte antigen HLA-DRB1 subtypes associated to Graves' disease in Romanian population // Immunol. Invest. 2014. V. 43(5). P. 479-490.

- 270 Materazzi G., Berti P., Miccoli P. Minimally invasive video assisted thyroidectomy // Materials of International Scientific conference “Minimally invasive technologies in endocrine surgery”. St. Petersburg, 2008. P. 123-125.
- 271 Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H. Japan Cancer Surveillance Research Group Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007: a study of 21 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project // Japan. J. Clin. Oncol. 2013. V. 43. P. 328–336.
- 272 Mc Caffrey M. Evaluation of the thyroid nodule // Cancer Control. V. 7(3). 2005. P. 223-228.
- 273 McLaughlin N., Cohan P., Barnett P., Eisenberg A., Chaloner C., Kelly D.F. Early morning cortical levels as predictors of short-term and long-term adrenal function after endonasal transsphenoidal surgery for pituitary adenomas and Rathke's cleft cysts // World Neurosurg. 2013. V. 80(5). P. 569-575.
- 274 Meskhi I., Sikharulidze E., Lomidze N., Mizandari M., Natmeladze K. Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases: 12-month follow-up experience // Georgian Med. News. 2006. V. (140). P. 7-10.
- 275 Messarah M., Saoudi M., Boulakaud M.S., Feki A.E. Oxidative stress induced by thyroid dysfunction in rat erythrocytes and heart // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2011. V. 31. P. 33–41.
- 276 Miccoli P., Berti P., Bendinelli C. [et al.] Minimally invasive video-assisted surgery of the thyroid: a preliminary report // Langenbecks Arch. Surg. 2000. V.385, N 6. P. 261-264.
- 277 Miccoli P., Berti P., Raffaelli M. [et al.] Minimally invasive video-assisted thyroidectomy //Amer. J. Surg. 2001. V. 181 (6). P. 567-570.
- 278 Mina A., Favaloro E.J., Koutts J. Haemostatic dysfunction associated with endocrine disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2007. V. 33(8). P. 798–809.
- 279 Miya A., Miyauchi A. Surgical treatment based on guideline for the treatment of Graves' disease in Japan // Nihon Rinsho. 2012. V. 70(11). P. 1927-1931.
- 280 Miyabayashi C., Ooiwa A., Katakura M. et al. A successful treatment of percutaneous radiofrequency ablation for advanced thyroid cancer // Gan. To Kagaku Ryoho. 2005. V. 32, N.11. P. 1875-1877.
- 281 Monchic J.M., Donatini J., Iannucilli J. [et al.] Radiofrequency ablation

- and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and well-differentiated thyroid carcinoma // Ann. Surg. 2006. V. 244, N.2. P. 296-304.
- 282 Montesano T., Toteda M., D'Apollo R., Di Nicola A.D., Acqualagna G., Ciancamerla M., Ticconi F., Ugolini F., Filesi M., Ronga G. 131I therapy and Graves' disease in a long term observation: euthyroidism is a suitable goal. Our experience // Clin. Ter. 2014. V. 165(2). P. 139-144.
- 283 Monzani F., Carracio N., Basolo F. [et al.] Surgical and pathologic changes after percutaneous ethanol injection therapy of thyroid nodules // Thyroid. 2000. V. 10(12). P. 1087-1092.
- 284 Monzani F., Tognini S., Polini A. Percutaneous ethanol injection therapy of thyroid nodules: is there still an indication? // Materials of International Scientific conference "Minimally invasive technologies in endocrine surgery". St.Petersburg, 2008. P. 125-128.
- 285 Nair C.G., Babu M.J., Menon R., Jacob P. Hypocalcaemia following thyroidectomy: An analysis of 806 patients // Indian J. Endocrinol. Metab. 2013.17(2). 298-303.
- 286 Negro R., Valcavi R., Toulis K.A. Incidental thyroid cancer in toxic and nontoxic goiter: Is TSH associated with malignancy rate? Results of a meta-analysis // Endocr. Pract. 2013. V. 19(2). P. 212-218.
- 287 Nglob Q.G., Isip-Tan I.T. Thyroid cancer in Plummer's disease // BMJ Case Rep. 2013. P. 201-203.
- 288 Nyström H.F., Jansson S., Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005 // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2013. V. 78(5). P. 768-776.
- 289 Osman F., Franklyn J.A., Holder R.L., Sheppard M.C., Gammage M.D. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study // Journal of the American College of Cardiology. 200. V. 49(1). P. 71-81.
- 290 Oszukowska L., Knapska-Kucharska M., Lewinski A. Effects of drugs on the efficacy of radioiodine therapy in hyperthyroid patients // Arch. Med. Sci. 2010. V. 6. P. 4–10.
- 291 Padmanabhan H. Amiodarone and thyroid dysfunction // South Med. J. 2010. V. 103. P. 922–930.
- 292 Palit T.K., Miller C.C., Miltenburg D.M. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis // J. Surg. Res. 2000. V. 90(2). P. 61-65.
- 293 Palitzsch K.D. Prevention and multimodal therapy of hyperthyroidism // Internist (Berl). 2008. V. 49. P. 1428–1436.

- 294 Panagoulis C., Halapas A., Chariatis E., Driva P., Matsakas E. Hyperthyroidism and heart // Hellenic J. Cardiol. 2008. V.49. P. 169–175.
- 295 Pantos C., Xinaris C., Mourouzis I. [et al.] Thyroid hormone receptor alpha 1: a switch to cardiac cell “metamorphosis”? // J. Physiol. Pharmacol. 2008. 59. P. 253–269.
- 296 Papini E., Guglielmi R., Bianchini A. [et al.] Risk of malignancy in non-palpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. N. 87. P. 1941-1946.
- 297 Parma J. [et al.] Inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. V. 94. P. 13-17.
- 298 Patane S., Marte F. Changing axis deviation and paroxysmal atrial flutter associated with subclinical hyperthyroidism // Int. J. Cardiol. 2010. V. 144. P. 31–33.
- 299 Pazaitou-Panayiotou K., Michalakis K., Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism // Horm. Metab. Res. 2012. V. 44(4). P. 255-62.
- 300 Pelizzo M.R., Toniato A., Piotto A., Bernante P., Pagetta C., Bernardi C. Prevention and treatment of intra- and post-operative complications in thyroid surgery // Ann. Ital. Chir. 2001. V. 72(3). P. 273-276.
- 301 Pellegriti G., Mannarino C., Russo M., Terranova R., Marturano I., Vigneri R. [et al.] Increased mortality in patients with differentiated thyroid cancer associated with Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. V. 98. P. 1014–1021.
- 302 Pesce C.E., Shiue Z., Tsai H.L., Umbricht C.B., Tufano R.P., Dackiw A.P., et al. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease // Thyroid. 2010. V. 20. P. 1279–1283.
- 303 Privalov V.A., Seliverstov O.V., Revel-Muroz J.A., Lappa A.V., Gin-iatulin R.U., Kozel A.I. Transcutaneous laser-induced interstitial thermotherapy of nodular goiter // SPIE Proceedings. 2000. V. 3907. P. 278–288.
- 304 Qiu Z.L., Xue Y.L., Shen C.T., Zhu R.S., Luo Q.Y. Graves' disease in an adolescent with dual congenital ectopia and no orthotopic thyroid gland identified by Tc-99m-pertechnetate SPET/CT imaging // Hel. J. Nucl. Med. 2013. V. 16(3). P. 37-39.
- 305 Rago T., Chiavato L., Grasso L., Pinchera A., Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid function in apparently healthy subjects // J. Endocrinol. Invest. 2001. V. 24(10). P. 763-769.

- 306 Reiners C., Schneider P. Radioiodine therapy of thyroid autonomy // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2002. V. 29. P. 471–478.
- 307 Rhee C.M., Bhan I., Alexander E.K., Brunelli S.M. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism // Arch. Intern. Med. 2012. V. 172. P. 153–159.
- 308 Riju R., Jadhav S., Kanthaswamy R., Jacob P., Nair C.G. Is total thyroidectomy justified in multi-nodular goiter // J. Indian Med. Assoc. 2009. V. 107. P. 223–225.
- 309 Robins J., Shnider A.B. Thyroid cancer following exposure to radioactive iodine // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2000. V. 1. P. 197-203.
- 310 Rogula T., Cichoń S. Ultrasonographic evaluation of thyroid tissue perfusion in patients with Graves-Basedow disease as preparation for surgery // Folia Med. Cracov. 2000. V. 41(3-4). P. 121-129.
- 311 Rokni H., Sadeghi R., Moossavi Z., Treglia G., Zakavi S.R. Efficacy of Different Protocols of Radioiodine Therapy for Treatment of Toxic Nodular Goiter: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature // Int. J. Endocrinol. Metab. 2014. V. 12(2). P. 214-224.
- 312 Saleh A., Fürst G., Feldkamp J., Godehardt E., Grust A., Mödder U. Estimation of antithyroid drug dose in Graves' disease: value of quantification of thyroid blood flow with color duplex sonography // Ultrasound Med. Biol. 2001. V. 27(8). P. 137-141.
- 313 Schouten B.J., Brownlie B.W., Frampton C.M., Turner J.G. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population-predictors of outcome // Clinical Endocrinology. 2011. V. 74(2). P. 257–261.
- 314 Schrut G.C., Miasaki F.Y., Paz-Filho G., Cavalcanti T.C., Graf H., de Carvalho G.A. Changes associated with percutaneous ethanol injection in the treatment of thyroid nodules // Endocr. Pathol. 2011. V. 22(2). P. 79-85.
- 315 Shih M.L., Lee J.A., Hsieh C.B., Yu J.C., Liu H.D., Kebebew E. [et al.] Thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: Complications and associated cancers // Thyroid. 2008. V. 18. P. 729–734.
- 316 Shimizu K., Kitagawa W., Akasu H. [et al.] Indications for and limitations of endoscopic thyroid surgery // Nippon Geka GakkaI Zasshi. 2002. V. 103, N 10. P. 708-712.
- 317 Shimizu K., Kumita S., Kitamura Y. [et al.] Trial of auto - transplantation of cryopreserved thyroid tissue for postoperative hypothyroidism in patients with Graves' disease // J. Am. Coll. Surg. 2002. V. 194(1). P. 14-22.
- 318 Shinall M.C., Broome J.T., Baker A., Solorzano C.C. Is potassium iodide

- solution necessary before total thyroidectomy for Graves's disease? // Ann. Surg. Oncol. 2013. V. 20(9). P. 2964-2967.
- 319 Shinall M.C. Jr, Broome J.T., Nookala R, Shinall J.B., Kiernan C., Parks L., Solórzano C.C. Total thyroidectomy for Graves' disease: compliance with American Thyroid Association guidelines may not always be necessary // Surgery. 2013. V. 154(5). P. 1009-1015.
- 320 Sibel Ertek, Arrigo F. Cicero. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology // Arch. Med. Sci. 2013. V. 9(5). P. 944–952.
- 321 Silva D.R., Gazzana M.B., John A.B., Sigueira D.R., Maia A.L., Barreto S.S. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease // J. Bras. Pneumol. 2009. V. 35. P.179–85.
- 322 Silvestri N.J., Wolfe G.I. Treatment-refractory myasthenia gravis // J. Clin. Neuromuscul. Dis. 2014. V. 15(4). P. 167-178.
- 323 Sisson J.C., Avram A.M., Rubello D., Gross M.D. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2007. V. 34(7). P. 1129–30.
- 324 Smith J.J., Chen X., Schneider D.F., Nookala R., Broome J.T., Sippel R.S., Chen H., Solorzano C.C. Toxic nodular goiter and cancer: a compelling case for thyroidectomy // Ann. Surg. Oncol. 2013 V. 20(4). P. 1336-1340.
- 325 Sonmez B., Erem C., Dogan I., Ersoz H.O., Sonmez M. Efficacy of low and high fixed dose radioactive iodine therapy in patients with toxic nodular goiter // Minerva Endocrinol. 2011. V. 36(2). P. 17–21.
- 326 Soylu L. The superior nerve in thyroid surgery: Materials of International Scientific conference “Minimally invasive technologies in endocrine surgery”. St. Petersburg, 2008. P. 129.
- 327 Spiezio S., Vitale G., Disonma C. [et al.] Ultrasound guided laser thermal ablation in the treatment of autonomous hyperfunctioning thyroid nodules and compressive nontoxic nodular goiter // Thyroid. 2003. V. 13(10). P. 941-947.
- 328 Spiezio S., Garberoglio R., Di Somma C., Deandrea M., Basso E., Limone P.P., Milone F., Ramundo V., Macchia P.E., Biondi B., Lombardi G., Colao A., Faggiano A. Efficacy and safety of radiofrequency thermal ablation in the treatment of thyroid nodules with pressure symptoms in elderly patients // J. Am. Geriatr. Soc. 2007. V. 55(9). P. 1478-1479.
- 329 Spiezio S., Garberoglio R., Milone F., Ramundo V., Caiazzo C., Assanti

- A.P., Deandrea M., Limone P.P., Macchia P.E., Lombardi G., Colao A., Faggiano A. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation // *Thyroid*. 2009. V. 19(3). P. 219-225.
- 330 Studer H., Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia--a changing concept: a review focused on the thyroid gland // *Endocr. Rev.* 1995. V. 16(4). P. 411-426.
- 331 Sturniolo G., Gagliano E., Tonante A., Taranto F., Vermiglio F., Sturniolo G. Toxic multinodular goiter: Personal case histories and literature review // *J. Chir.* 2013. V. 34(9-10). P. 257-259.
- 332 Suarez J., Scott B.T., Suarez-Ramirez J.A., Chavira C.V., Dillmann W.H. Thyroid hormone inhibits ERK phosphorylation in pressure overload induced hypertrophied mouse hearts through a receptor-mediated mechanism // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2011. V. 299. P. 1524–1529.
- 333 Supit E., Pieris A.N. Cost-effective management of thyroid nodules and nodular thyroid goiters // *South. Med. J.* 2002. V. 95(5). P. 514-519.
- 334 Takashima S., Fukuda H., Kobayashi T. Thyroid nodules: clinical effect of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy // *J. Clin. Ultrasound*. 1994. V. 22(9). P. 535-542.
- 335 Takashima S., Takayama F., Saito A., Wang Q., Hidaa K., Sone S. Primary thyroid lymphoma: diagnosis of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement with polymerase chain reaction in ultrasound-guided fine-needle aspiration // *Thyroid*. 2000. V. 10(6). P. 507-510.
- 336 Tamer I., Sargin M., Sargin H. [et al.] The evaluation of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with subclinical hyperthyroidism. // *Endocrine Journal*. 2005. V. 52(4). P. 421–425.
- 337 Tarantino L., Giorgio A., Mariniello N. [et al.] // Percutaneous ethanol injection of large autonomous hyper functioning thyroid nodules. *Radiology*. 2000. V. 214(1). P. 143-148.
- 338 Thientunyakit T., Thongmak S., Premprapha T. Comparative evaluation of two different dosage calculation protocols of iodine-131 in the treatment of hyperthyroidism // *J. Med. Assoc. Thai.* 2010. V. 93(8). P. 969–977.
- 339 Traino A.C., Grosso M., Mariani G. Possibility of limiting the unjustified irradiation in (131) therapy of Graves' disease: a thyroid mass-reduction based method for the optimum activity calculation // *Phys Med.* 2010. V. 26(2). P. 71–79.
- 340 Usha Menon V., Sundaram K.R., Unnikrishnan A.G., Jayakumar R.V., Nair V., Kumar H. High prevalence of undetected thyroid disorders in

- an iodine sufficient adult in south Indian population // J. Indian Med. Assoc. 2009. V. 107. P. 72–77.
- 341 Ustun F., Yuksel M., Durmus-Altun G., Kaya M., Cermik T.F., Sarikaya A. [et al.] The incidence of recurrence and hypothyroidism after radioiodine treatment in patients with hyperthyroidism in Trakya, a mild iodine deficiency area, during the period 1991-2003 // Ann. Nucl. Med. 2005. V. 19(8). P. 737–742.
- 342 Vaidya B., Williams G.R., Abraham P., Pearce S.H. Radioiodine treatment for benign thyroid disorders: results of a nationwide survey of UK endocrinologists // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2008. V. 68(5). P. 814–20.
- 343 Vardas P. E., Mavrakis H.E. Atrial fibrillation: a symptom treated as a disease? // Hellenic J. Cardiol. 2006. V. 47. P.191–193.
- 344 Varsamidis K., Varsamidou E., Mavropoulos G. Doppler Ultrasonography in predicting relapse of hyperthyroidism in Graves' disease //Acta Radiol. 2000. V. 41(1). P. 45-48.
- 345 Vigario Pdos S., Chachamovitz D.S., Teixeira P.F., Santos M.A., Oliveira F.P, Vaisman M. Impaired functional and hemodynamic response to graded exercise testing and its recovery in patients with sub-clinical hyperthyroidism // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2011. V. 55. P. 203–12.
- 346 Vogen G.D. Video assisted thyroid lobectomy for small nodules // Arch. Surg. 2002. V. 137(3). P. 301-305.
- 347 Völzke H, Schwahn C, Wallaschofski, Dörr M. The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? // J Clin. Endocrinol. Metab. 2007. V. 92. P. 2421–2429.
- 348 Wang Y.Y., Jiao B., Guo W.G., Che H.L., Zu Z.B. Excessive thyroxine enhances susceptibility to apoptosis and decreased contractility of cardiomyocytes // Moll. Cell Endocrinol. 2010. V. 320. P. 65–75.
- 349 Wang Y.Y., Morimoto S., Du C.K. Up-regulation of type-2 iodothyronine de-iodinates in dilated cardiomyopathy // Cardiovasc. Res. 2010. V. 87. P. 636–646.
- 350 Weetman A.P. Graves' disease. N. Eng. J. Med. 2000. V. 343. P. 1236-1248.
- 351 Xiao H., Zhuang W., Wang S. [et al.] Arterial embolisation: a novel approach to thyroid ablative therapy for Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. P. 3583–3589.
- 352 Yamasita H., Watanabe S. Koike E. [et al.] Video-assisted thyroid lobectomy through a small wound in the submandibular area // Amer. J. Surg. 2002. V. 183(3). P. 286-289.

- 353 Yano Y., Sugino K., Akaishi J., Uruno T., Okuwa K., Shibuya H., Kitagawa W., Nagahama M., Ito K., Ito K. Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy //Ann. Nucl. Med. 2011. V. 25(10). P. 749-754.
- 354 Young G.H., Liebeskind D., Messina A.V. Ultrasound guided fine needle aspiration of the thyroid assessed by ultra fast papanicoulau stain: Data from 1135 biopsies with a two-six-year follow-up // Thyroid. 2001. V. 6. P. 581-589.
- 355 Yue W.S., Chong B.H., Zhang X.H. [et al.] Hyperthyroidism-induced left ventricular diastolic dysfunction: implication in hyperthyroidism-related heart failure // Clin. Endocrinol (Oxf.). 2011. V. 74. P. P. 36–43.
- 356 Zakavi S.R., Mousavi Z, Davachi B. Comparison of four different protocols of I-131 therapy for treating single toxic thyroid nodule // Nucl. Med. Commun. 2009. V. 30(2). P. 169–175.
- 357 Zuhur S.S., Ozel A., Kuzu I., Erol R.S., Ozcan N.D., Basat O., Yenici F.U., Altuntas Y. The Diagnostic Utility of Color Doppler Ultrasonography, TSH- Uptake, and TSH-Receptor for Differential Diagnosis of Graves' Disease and Silent Thyroiditis: A Comparative Study // Endocr. Pract. 2014. V. 20(4). P. 310-319.

Под авторской редакцией

Сдано в набор 07.11.18 г. Подписано в печать 12.12.18 г.
Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. П. л. 10,5.
Тираж 300. Заказ № 235.

Издательско-полиграфический центр ДГМУ
Махачкала, ул. Ш. Алиева, 1.