

В.Я. ХРЫЩАНОВИЧ¹, С.И. ТРЕТЬЯК¹, Е.В. БОГОМАЗОВА²

ГИПОТИРЕОЗ ПОСЛЕ ГЕМИТИРЕОИДЭКТОМИИ: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ФАКТОРЫ РИСКА, ЛЕЧЕНИЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ «Республиканская больница медицинской реабилитации «Городище»²,
Республика Беларусь

Цель. Оценить частоту встречаемости и факторы, оказывающие влияние на развитие гипотиреоза после гемитиреоидэктомии.

Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ историй болезни 251 пациента, перенёсших гемитиреоидэктомию, в ближайшем периоде послеоперационного наблюдения. Выявление послеоперационного гипотиреоза было основано на изучении уровня тиреотропного гормона и клинических симптомов. Взаимосвязь между развитием гипотиреоза, возрастом и характером патологии щитовидной железы была изучена путём корреляционного анализа.

Результаты. У 37 из 214 пациентов (17%) биохимические критерии свидетельствовали о развитии гипотиреоза в послеоперационном периоде. 163 пациента (76%) сохранили эутиреоидный статус без медикаментозной поддержки или на фоне невысоких доз левотироксина. Чаще всего послеоперационный гипотиреоз развивался у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. При этом корреляционный анализ показал обратную зависимость сывороточного ТТГ от возраста пациентов.

Заключение. Гипотиреоз развивается у небольшого количества пациентов после гемитиреоидэктомии. Некоторые пациенты сохраняют эутиреоидный статус без медикаментозной поддержки. На развитие послеоперационного гипотиреоза оказывает влияние возраст пациентов и в большей степени воспалительный характер патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: гипотиреоз, гемитиреоидэктомия, тиреоидит, хирургическое лечение

Objectives. To estimate the incidence and factors influencing hypothyroidism development after hemithyroidectomy.

Methods. A retrospective review of 251 patients in the nearest postoperative period who underwent hemithyroidectomy was performed. The incidence of postoperative hypothyroidism was based on thyrotropin values and clinical symptoms. The relationship between hypothyroidism, age and the character of thyroid pathology was investigated using correlation analysis.

Results. 37 of 214 patients (17%) became biochemically hypothyroid postoperatively. 163 patients (76%) became euthyroid without intervention or with low doses of thyroxine. More often postoperative hypoparathyroidism developed at patients with autoimmune thyroiditis. Thus the correlation analysis has shown the inverse relationship serum TSH from the age of patients.

Conclusions. A minority of patients become hypothyroid after hemithyroidectomy. Some patients with biochemical hypothyroidism will become euthyroid without intervention. Development of postoperative hypothyroidism is influenced by the age of patients and in a greater degree by the inflammatory character of the thyroid gland pathology.

Keywords: hypothyroidism, hemithyroidectomy, thyroiditis, surgery

Введение

В настоящее время традиционно значительному количеству пациентов, перенёсших гемитиреоидэктомию по поводу

узлового зоба, назначают заместительную терапию тиреоидными гормонами в послеоперационном периоде. При этом наиболее частыми показаниями для лечения пациентов из этой группы левотироксином

являются: предотвращение рецидива зоба, уменьшение риска злокачественной конверсии, компенсация гипотиреоза [1]. Следует отметить, что до сих пор не получено убедительных данных относительно необходимости гормонотерапии в первых двух случаях. Несмотря на то, что назначение левотироксина показано пациентам с перманентным гипотиреозом, в раннем послеоперационном периоде постановка этого диагноза достаточно сложна, поскольку у целого ряда пациентов гипотиреоз может носить транзиторный характер и регрессировать без применения медикаментозного лечения. В мировой литературе опубликованы результаты нескольких исследований, оценивающих функцию щитовидной железы после гемитиреоидэктомии по поводу доброкачественной тиреоидной патологии [1–7]. Как следует из этих сообщений, частота встречаемости гипотиреоза находится в пределах 5–35% и зависит от периода времени, прошедшего после операции, и от того, что исследователи вкладывают в понятие «гипотиреоз». По нашему мнению, существует необходимость разработки точных критериев для определения понятия «послеоперационный гипотиреоз», что может позволить уже в ранние сроки после операции выявлять пациентов, нуждающихся в хронической гормонзаместительной терапии левотироксином.

Необходимо отметить, что до настоящего времени не выработан чёткий алгоритм, позволяющий проводить послеоперационную оценку резидуальной тиреоидной функции у пациентов, перенёсших гемитиреоидэктомию. Как показал анализ литературных данных, во многих зарубежных странах заместительная терапия левотироксином носит эмпирический характер и необходимость её назначения является усмотрением оперирующего хирурга или семейного врача. Как известно, хронический аутоиммунный тиреоидит со временем может

приводить к прогрессивному снижению тиреоидной функции, однако роль лимфоцитарной инфильтрации резецированного участка железы остаётся неясной [1, 2]. В настоящее время существует предположение, что пациенты с аутоиммунным тиреоидитом и лимфоцитарной инфильтрацией щитовидной железы имеют более высокий риск развития гипотиреоза в послеоперационном периоде [2], что необходимо учитывать при решении вопроса о необходимости заместительной терапии.

Целью настоящего исследования было установление частоты встречаемости гипотиреоза у пациентов, перенёсших гемитиреоидэктомию; изучение степени влияния патологического процесса и возраста на развитие послеоперационного гипотиреоза, а также разработка лечебно-диагностического алгоритма для этой группы пациентов.

Материал и методы

Проведён ретроспективный анализ историй болезни 251 пациента, перенёсших гемитиреоидэктомию в период с 1 октября 2005 по 1 марта 2010 гг. и проходивших в раннем и отдалённом послеоперационном периоде лечение в ГУ «Республиканская больница медицинской реабилитации «Городище», ГУ «Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации «Аксаковщина». Из исследования были исключены пациенты после тотальной и субтотальной тиреоидэктомии, с гистологически подтверждённым раком щитовидной железы, с эмпирически начатой терапией тироксином сразу после операции. Были изучены пол, возраст пациентов в период выполнения операции, гистопатологический диагноз, послеоперационный уровень тиреотропного гормона (ТТГ). Нормальным считали уровень ТТГ 0,17–4,05 мМЕ/л. Биохимическим критерием развития гипотире-

оза являлся ТТГ $>4,05$ мМЕ/л. У всех пациентов с повышенным уровнем ТТГ была произведена оценка клинических симптомов гипотиреоза на основании записей в медицинской документации или путём анкетирования. Повышенный уровень ТТГ и наличие симптомов заболевания свидетельствовали о развитии манифестного гипотиреоза. В случае повышения ТТГ в раннем послеоперационном периоде и постепенной его нормализации без фармакотерапии, гипотиреоз считали транзиторным.

Все цифровые данные были представлены как среднее \pm стандартное отклонение (S.D.). Сравнение результатов исследования проводили с использованием метода непараметрической статистики Mann-Whitney. Кроме того, был проведён однократный корреляционный анализ. Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

С 1 октября 2005 по 1 марта 2010 гг. 251 пациенту была выполнена гемитиреоидэк-

томия. При этом критериям включения в исследование соответствовали 214 пациентов, из них узловой зоб был выявлен у 96 (45%), фолликулярная аденома – у 95 (44%), тиреоидит Hashimoto – у 23 (11%). Женщин было 193, мужчин – 21. Средний возраст составил $48 \pm 12,9$ лет (от 17 до 77 лет). У 37 пациентов, по данным послеоперационного гистологического исследования, был верифицирован рак щитовидной железы, что послужило основанием для назначения супрессивной терапии левотироксином в раннем послеоперационном периоде.

Как показали лабораторные и/или клинические данные, манифестный гипотиреоз развился у 37 пациентов (17%), который потребовал назначения заместительной терапии левотироксином в дозе $78,2 \pm 24$ мкг/сутки (25–145 мкг/сутки). Из них 17 пациентов были оперированы по поводу фолликулярной аденомы, 15 – узлового зоба, 5 – аутоиммунного тиреоидита. Следует отметить, что максимальная гормонопотребность была отмечена в группе пациентов, которым выполняли гемитиреоидэктомию

Таблица 1

Пациенты с биохимическими и/или клиническими признаками послеоперационного гипотиреоза на фоне заместительной терапии

Пациент (пол, диагноз)	Возраст (лет)	Послеоперационный уровень ТТГ (μ МЕ/л)	Симптомы	Лечение, мкг/сутки
1. Женский, АИТ*	63	61,6	Мышечная слабость, утомляемость	125
2. Женский, АИТ	70	16,4	Утомляемость, прибавка в весе	75
3. Женский, АИТ	76	10,6	Нет	100
4. Женский, зоб	75	9,9	Нет	75
5. Женский, зоб	50	5,81	Нет	50
6. Женский, ФА [°]	47	50	Утомляемость, отеки	75
7. Мужской, ФА	47	5,2	Нет	50
8. Женский, ФА	37	26,8	Сонливость	75
9. Женский, ФА	43	14,6	Нет	75
10. Женский, ФА	44	10,5	Нет	100
11. Женский, ФА	55	10	Нет	75
12. Женский, ФА	44	8,24	Нет	50
13. Женский, ФА	67	6,5	Нет	75

*АИТ, аутоиммунный тиреоидит; [°]ФА, фолликулярная аденома

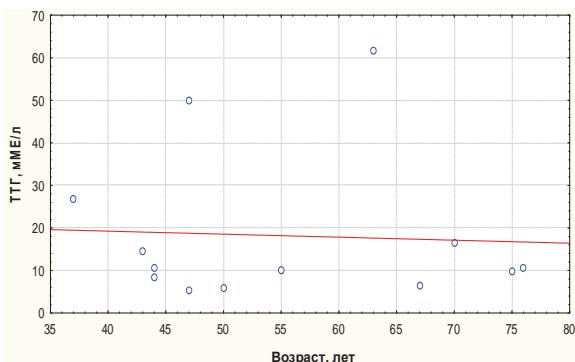


Рис. 1. Корреляционный анализ сывороточного ТТГ и возраста у пациентов с послеоперационным гипотиреозом

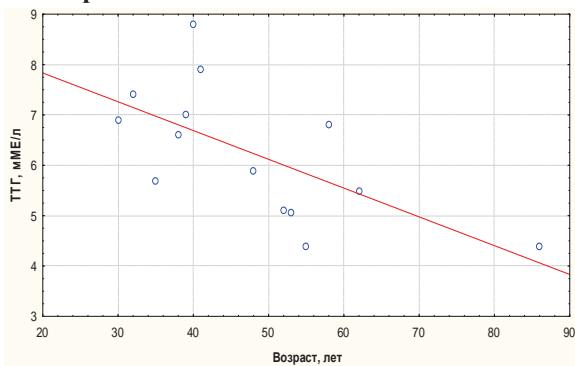


Рис. 2. Корреляционный анализ сывороточного ТТГ и возраста у пациентов с послеоперационным субклиническим гипотиреозом

по поводу аутоиммунного тиреоидита – $95 \pm 20,9$ мкг/сутки левотироксина, против $77,9 \pm 19,5$ и $73 \pm 28,1$ мкг/сутки у пациентов с фолликулярной adenомой и узловым зобом соответственно ($p < 0,05$). Несмотря на проводимую заместительную терапию, биохимические и/или клинические признаки гипотиреоза имели место в 13 случаях (35%) (таблица 1). Корреляционный анализ показал обратную зависимость уровня сывороточного ТТГ от возраста пациентов ($r = -0,5$), но она не была статистически достоверной ($p = 0,08$) (рис. 1). Таким образом, из всех 214 пациентов, которым была выполнена гемитиреоидэктомия, манифестирующий послеоперационный гипотиреоз был выявлен в 5 (22%) случаев аутоиммунного тиреоидита, 17 (17%) – фолликулярной adenомы, 15 (15%) – узлового зоба.

Изучение сывороточного ТТГ позволило выявить субклинический гипотиреоз у

14 пациентов (7%) (ТТГ, $6,2 \pm 1,3$ мМЕ/л; левотироксин, $57,1 \pm 15,3$ мкг/сутки), которым выполняли гемитиреоидэктомию по поводу фолликулярной adenомы (9 пациентов), узлового зоба (4 пациента), тиреоидита де Кервена (1 пациент). Следует отметить, что была выявлена статистически достоверная корреляция между ТТГ и возрастом пациентов ($r = -0,5$; $p = 0,03$), то есть с увеличением возраста послеоперационный уровень ТТГ приближался к верхней границе нормы (рис. 2).

В послеоперационном периоде эутиреоидный статус сохранили 163 пациента (76%), из них у 78 был выявлен узловый зоб, у 69 – фолликулярная adenома, у 16 – аутоиммунный тиреоидит. Показатели ТТГ соответствовали физиологическим значениям в 155 случаях $2,1 \pm 0,2$ мМЕ/л. У 8 пациентов ТТГ был супрессирован ($0,1 \pm 0,05$ мМЕ/л) на фоне приема левотироксина 50 мкг/сутки ($P < 0,05$). В то же время только 10 пациентов (4,7%) не получали заместительную терапию, в остальных 153 случаях гормонопотребность была невысокой – $60,6 \pm 19,2$ мкг/сутки левотироксина. Необходимо отметить, что из всех пациентов, которым выполняли гемитиреоидэктомию, эутиреоидный статус после операции был отмечен в 81% узлового зоба, 73% – фолликулярной adenомы, 70% – аутоиммунного тиреоидита.

Обсуждение

Таким образом, частота встречаемости манифестирующего послеоперационного гипотиреоза в раннем периоде после гемитиреоидэктомии послеоперационном периоде составила 17%. При этом после назначения заместительной терапии биохимические и/или клинические признаки гипофункции щитовидной железы сохранялись у 13 пациентов. Чаще всего гипотиреоз имел место у пациентов, оперированных по поводу

аутоиммунного тиреоидита – в 22% случаев от всех пациентов с этой патологией, несколько реже – в 17% и 15% от всех случаев фолликулярной аденомы и узлового зоба соответственно. Вместе с тем, в пределах нозологической формы заболевания щитовидной железы эутиреоз был отмечен в 81% и 73% случаев узлового зоба и фолликулярной аденомы, соответственно, против 70% случаев аутоиммунного тиреоидита. Корреляционный анализ указал на определённую зависимость развития послеоперационного манифестного и субклинического гипотиреоза от возраста пациентов. То есть у возрастных пациентов гемитиреоидэктомия в меньшей степени влияла на развитие гипотиреоза, а большее влияние оказывал характер выявленной патологии щитовидной железы. В то же время пол пациентов не являлся в какой-либо мере значимым предиктором развития послеоперационного гипотиреоза, поскольку в анализируемой группе оперированных преобладали женщины. Полученные данные в значительной степени согласуются с результатами исследования J.Berglund et al. [2], которые указали на более высокую вероятность манифестации гипотиреоза у 30–40-летних пациентов (в 200 раз) с выраженной лимфоцитарной инфильтрациейрезированной доли щитовидной железы, по сравнению с 50–60-летними пациентами (в 3,6 раза).

Гипотиреоз является потенциальным исходом гемитиреоидэктомии, но, как показали проведённое исследование и публикации иностранных авторов, наблюдается у относительно небольшого количества оперированных пациентов (в 17–35% случаев) [3, 5, 8]. По мнению G.Hannah et al., более предпочтительным является динамическое наблюдение клинически асимптомных пациентов с повышенным ТТГ, нежели раннее начало заместительной терапии левотироксином, что может способство-

вать восстановлению нормальной функции резидуальной тиреоидной ткани [9]. Несмотря на то, что медикаментозная терапия гипотиреоза обычно хорошо переносится пациентами, авторы считают ежедневный и длительный (в течение нескольких лет) приём левотироксина причиной развития целого ряда патологических состояний: уменьшение толерантности к физической нагрузке, дисфункция левого желудочка сердца [10, 11]. Кроме того, хроническая терапия левотироксином у женщин в постменопаузе приводит к ускоренному снижению минеральной плотности костной ткани [12, 13].

Как считают Berglund et al., первые 6 месяцев после операции являются наиболее важными для скрининга гипотиреоза у пациентов, перенёсших гемитиреоидэктомию [8]. Авторы сообщили о 232 пациентах, которым была выполнена лобэктомия со сроками послеоперационного наблюдения 1, 3, 6, 12 месяцев. При этом только у 46 пациентов (20%) развился гипотиреоз, который в 37 случаях (16%) протекал бессимптомно. Следует отметить, что у 40 из них (87%) гипотиреоз был диагностирован в первые 6 месяцев после операции и только у 4 из 46 пациентов (9%) гипотиреоз манифестирует через 1 год после операции. Исследование C.R.McHenry, S.J. Slusarczyk показало, что после гемитиреоидэктомии гипотиреоз развился у 25 из 71 пациента (35%), у 16 из которых (23%) повышение уровня ТТГ было бессимптомным [5]. Необходимо отметить, что у 23 пациентов (92%) из этого исследования гипотиреоз был диагностирован в первые 8 недель после операции.

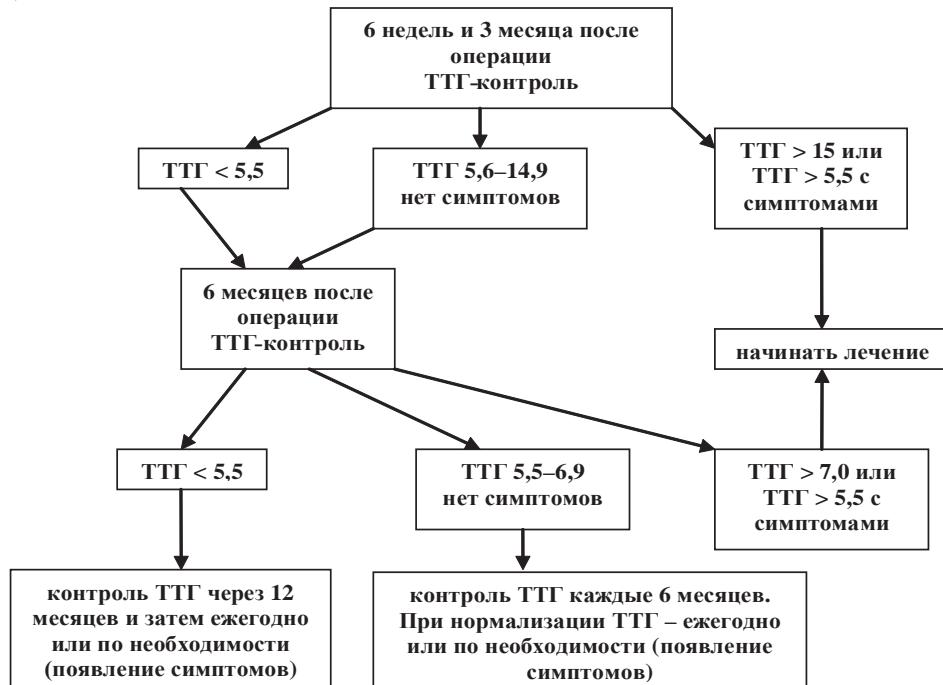
G.Hannah et al. [9], изучив оперированных пациентов с послеоперационным гипотиреозом (по лабораторным данным), установили, что в 33% случаев (4 из 12 пациентов) произошла спонтанная нормализация ТТГ без назначения заместительной

терапии. По свидетельству G.Lombardi et al., L.Campion et al., после выполнения гемитиреоидэктомии гипофизарно-тиреоидная ось претерпевает определённую адаптацию, которая характеризуется повышенной секрецией ТТГ, оказывающей влияние на выработку тиролиберина [13, 14]. Подобный адаптационный механизм может существовать, по меньшей мере, 12–18 месяцев после хирургического лечения, но у большинства пациентов не бывает перманентным [13]. P. Cheung et al. [15] наблюдали 103 пациентов после гемитиреоидэктомии с периодичностью 6 месяцев, 1, 2, 3 года и обнаружили повышенные показатели ТТГ в сыворотке крови на всех сроках наблюдения. У четырёх пациентов с лабораторными признаками гипотиреоза уровень ТТГ в последующем достиг физиологических значений.

Учитывая всё вышеизложенное, можно согласиться с обоснованным мнением ряда авторов, которые считают, что измерение уровня ТТГ в послеоперационном периоде необходимо производить через 6

недель, 3 и 6 месяцев. Более раннее определение ТТГ имеет ограниченную диагностическую ценность, поскольку период «полужизни» (half-life) тироксина приблизительно 7 суток, в связи с чем объективно оценить резидуальную функцию щитовидной железы можно только по прошествии пяти таких периодов [3, 5, 13]. Авторы предлагают удлинить интервал лабораторного контроля до 6 месяцев после гемитиреоидэктомии у пациентов с сохранённой тиреоидной функцией, а также для асимптомных пациентов с лабораторными признаками гипотиреоза увеличить длительность наблюдения более 6 месяцев и кратность мониторинга до двух раз в год [5, 8]. Предлагаемые мероприятия в некоторых случаях позволяют восстановить нормальную функцию резидуальной ткани щитовидной железы без использования заместительной гормонотерапии. В настоящее время не получено убедительных доказательств, касающихся увеличения риска каких-либо осложнений, включая рецидив узлового зоба, у пациентов с умеренно повышенным ТТГ

Рис. 3. Адаптированный алгоритм диагностики и лечения послеоперационного гипотиреоза (по G. Hannah et al., 2005) [9]



[3, 8, 15].

Основываясь преимущественно на данных зарубежной литературы [1, 2, 5, 8], считаем необходимым представить адаптированный алгоритм послеоперационного мониторинга за уровнем сывороточного ТТГ, который позволит обоснованно и своевременно проводить диагностику и лечение послеоперационного гипотиреоза, развивающегося после гемитиреоидэктомии (рис. 3).

До настоящего времени существующие сложности, возникающие при мониторинге функции щитовидной железы после гемитиреоидэктомии, обусловлены существованием множества неспецифических симптомов. Вместе с тем, по-прежнему не найдены надёжные предикторы, позволяющие производить скрининг пациентов, предрасположенных к развитию послеоперационного гипотиреоза. Как показало собственное исследование, возможным предиктором гипотиреоза может быть характер патологического процесса в резецированной ткани щитовидной железы – воспалительный или фиброзно-узловой. По мнению G.Hannah et al. [9], балльная оценка степени выраженности лимфоцитарной инфильтрации в удалённой ткани щитовидной железы является основным прогностическим критерием развития гипотиреоза, в особенности у молодых пациентов. Подобного мнения придерживаются U. Bang et al. [16], которые обследовали 92 пациентов, оперированных на щитовидной железе, и установили, что через 24 месяца после операции уровень ТТГ нормализовался у большинства пациентов, но оставался повышенным у пациентов с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией тиреоидной ткани.

Заключение

Принимая во внимание ретроспективный характер нашего исследования, доста-

точно сложно прогнозировать последующее изменение функции щитовидной железы после гемитиреоидэктомии. Тем не менее, полученные данные требуют дальнейшего анализа, а в перспективе необходимо выявление других, не менее важных факторов риска послеоперационного гипотиреоза, которые помогут разработать пропективный метод исследования, позволяющий оценить вероятность развития гипофункции щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buchanan, M. A. Thyroid auto-antibodies, lymphocytic infiltration and the development of postoperative hypothyroidism following hemithyroidectomy for non-toxic nodular goiter / M. A. Buchanan, D. Lee // J. R. Coll. Surg. Edin. – 2001. – Vol. 46. – P. 86-90.
2. The influence of different degrees of chronic lymphocytic thyroiditis on thyroid function after surgery for benign, non-toxic goiter / J. Berglund [et al.] // Eur. J. Surg. – 1991. – Vol. 157. – P. 257-260.
3. Hedman, I. Need for thyroxine in patients lobectomised for benign thyroid disease as assessed by follow-up on average fifteen years after surgery / I. Hedman, S. Jansson, S. Lindberg // Acta Chir. Scand. – 1986. – Vol. 152. – P. 481-486.
4. Hypothyroidism following partial thyroidectomy / J. C. Keogh [et al.] // Ir. Med. J. – 1977. – Vol. 70. – P. 261-262.
5. McHenry, C. R. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: Incidence, risk factors, and management / C. R. McHenry, S. J. Slusarczyk // Surgery. – 2000. – Vol. 128. – P. 994-998.
6. Sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine following partial thyroidectomy for nontoxic nodular goiter / C. Shigemassa [et al.] // Metab. Clin. Exp. – 1988. – Vol. 37. – P. 677-682.
7. Preventive effect of levothyroxine in patients operated for non-toxic goiter: A randomized trial of one hundred patients with nine years follow-up / C. Bistrup [et al.] // Clin. Endocrinol. – 1994. – Vol. 40. – P. 323-327.
8. Indications for thyroxine therapy after surgery for non-toxic benign goiter / J. Berglund [et al.] // Acta Chir. Scand. – 1990. – Vol. 156. – P. 433-438.
9. Detecting and denying hypothyroidism after hemithyroidectomy / G. Hannah [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2005. – Vol. 189. – P. 587-591.
10. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive

- therapy with levothyroxine / B. Biondi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 12. – P. 4224-4228.
11. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: Benecial effects of the addition of beta-blockade on diastolic dysfunction / S. Gullu [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 150. – P. 665-661.
12. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma / C. H. Chen [et al.] // J. Formosan. Med. Assoc. – 2004. – Vol. 103. – P. 442-447.
13. Study of the pituitary-thyroid axis in euthyroid goiter after partial thyroidectomy / G. Lombardi [et al.] / J. Endocrinol. Investig. – 1983. – Vol. 6. – P. 485-487.
14. Lipid and thyroid changes after partial thyroidectomy: Guidelines for L-thyroxine therapy? / L. Campion [et al.] // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41. – P. 473-474.
15. Cheung, P. Thyroid function after hemithyroidectomy for benign nodules / P. Cheung, J. Boey, J. Wong // World J. Surg. – 1986. – Vol. 10. – P. 718-723.
16. Thyroid function after resection for non-toxic goiter with special reference to thyroid lymphocytic aggregation and circulating thyroid autoantibodies / U. Bang [et al.] // Acta Endocrinol. – 1985. – Vol. 109. – P. 214-219.

Адрес для корреспонденции

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр-т. Дзержинского, 83,
Белорусский государственный
медицинский университет,
2-я кафедра хирургических болезней,
тел. раб.: +375 172 87-86-52,
тел. моб.: +375 29 624-55-78,
e-mail: vladimirkh77@mail.ru,
Хрыщанович В.Я.

Поступила 21.09.2010 г.
