

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

А.Ю. Цуркан², В.Э. Ванушко¹, Д.Г. Бельцевич¹

¹ ФГУ “Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ”, Москва

² ГОУ ВПО “Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Росздрава”

Debatable questions of surgical treatment of Graves' disease

A. Tsurkan, V. Vanushko, D. Belzevich

Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) – системное, аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким патологическим повышением продукции тиреоидных гормонов, которое в 50–75% случаев сочетается с эндокринной офтальмопатией [5].

Распространенность болезни Грейвса (БГ) в общей популяции достигает в зависимости от региона 2–5%, а ежегодная заболеваемость составляет 5–7 человек на 100 000 населения [20]. По данным П.С. Ветшева, С.К. Мамаевой (2006), БГ чаще встречается у женщин, чем у мужчин (от 7:1 до 10:1), в возрасте от 30 до 50 лет [8]. В.В. Фадеев (2004) отмечает, что синдром стойкого тиреотоксикоза в 75–80% случаев ассоциируется с БГ [25].

R.S. Douglas и соавт. (2009) указывают на то, что в этиологии БГ генетическая предрасположенность играет ведущую роль по сравнению с факторами окружающей среды [40]. В работах отечественных и зарубежных исследователей отражено значение наследственных факторов сцепленных с HLA-B8, -DR3, DQA1 × 0501, CTLA-4 [9, 13, 17, 25, 35, 48]. У больных с антигенами B8 и DR3 заболевание проявляется в молодом возрасте, протекает тяжелее и склонно к рецидивам после проведенного лечения. M. Kammoun-Krichen и соавт. (2008) на основании проведенного ими мета-анализа описали генный полиморфизм TNF-308 A/G БГ [50]. К.В. Савостьянов и соавт. (2004), L. Muixi и соавт. (2008), R.P. Sibarani (2009), A.A. Zeitlin и соавт. (2008) указывают на важное значение локуса MHC, гена сериновой эстеразы цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) и гена антагониста рецептора интерлейкина-1 в развитии БГ [9, 58, 72, 79].

Немаловажное значение M. Lantz (2008) придает взаимодействию экологических и генетических

факторов [55]. Значительное увеличение потребления йода в регионах йодного дефицита может ускорить манифестацию БГ у предрасположенных лиц [66]. R. Vita (2009), X. Vos и соавт. (2008) отмечают эмоциональные стрессорные факторы, а В. Jurecka-Lubieniecka (2007), В. Quadbeck (2006) указывают на экзогенные факторы, такие как курение, которые могут потенцировать реализацию генетической предрасположенности к БГ [49, 65, 77, 78]. Курение повышает риск БГ в 1,9 раза, а развитие эндокринной офтальмопатии при уже имеющейся БГ – в 7,7 раза [49].

К настоящему времени признано, что основным этапом патогенеза БГ является выработка антител, которые связываются с рецептором ТТГ и стимулируют функцию щитовидной железы (ЩЖ) [66].

Диагностика БГ на первом этапе предусматривает определение тиреотропного гормона (ТТГ), затем, при обнаружении пониженного уровня ТТГ, пациенту определяют уровень свободных фракций тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Более углубленное обследование требует определения уровня антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), проведения скинтиграфии, УЗИ с цветным доплеровским картированием [5, 25, 46, 61].

В настоящее время существует 3 метода лечения БГ [12, 25, 45]:

1) консервативное лечение препаратами группы тионамидов назначается для достижения эутиреоидного состояния перед операцией и отдельным больным в качестве базового курса лечения, который в ряде случаев позволяет достичь ремиссии;

2) терапия радиоактивным йодом (¹³¹I) (противопоказана беременным и при грудном вскармливании);

Адрес для корреспонденции: Цуркан Анжелика Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Воронежской государственной медицинской академии.

E-mail: TsurkanAngelika@yandex.ru

3) оперативное лечение.

Ни один из вариантов лечения не идеален. У каждого есть как преимущества, так и недостатки [25, 43, 45]. На основании литературных данных можно выделить следующие наиболее спорные вопросы хирургического лечения больных БГ:

1) какой метод лечения следует выбрать: терапию ^{131}I или операцию?

2) когда показано оперативное вмешательство и в каком объеме?

3) послеоперационный гипотиреоз (ПОГ) – это осложнение или ожидаемый исход операции?

4) какие факторы определяют прогноз хирургического лечения больных БГ?

Выбор метода лечения зависит от тяжести заболевания, размеров зоба, предпочтений пациента [10]. Многие клиницисты рекомендуют терапию ^{131}I [25, 32, 45, 51, 56, 67]. При этом М.С. Шеремета и соавт. (2009), проведя обзор имеющихся исследований, показали, что использование радиоiodтерапии способствует прогрессированию офтальмопатии [31]. P. Sialberg и соавт. (2008) обращают внимание на отсутствие возможности дать рекомендации относительно преимуществ терапии ^{131}I или хирургического вмешательства поскольку отсутствуют хорошо спланированные исследования по этому вопросу. Авторы отмечают, что безопасность радиоiodтерапии у детей окончательно не доказана [71]. Ряд исследователей отдают предпочтение хирургическому вмешательству [21, 36, 43, 71, 75]. Операция, выполненная опытным квалифицированным хирургом, обеспечивает быстрое избавление больного от тиреотоксикоза и в некоторых клинических ситуациях является единственным правильным решением.

В исследованиях А.Ф. Романчишина и соавт. (2003), S.Y. Giles (2008) дифференцированный рак ЩЖ (РЩЖ) на фоне БГ выявляется у 3,4–3,8% больных, а по данным С. Cercì и соавт. (2007), Y. Erbil (2008), РЩЖ в сочетании с БГ страдают до 9% больных [21, 38, 43, 44]. С. Carpellì и соавт. (2006) изучили распространенность РЩЖ при различных заболеваниях ЩЖ, сопровождающихся тиреотоксикозом, у 2449 пациентов. Они сравнили группы больных БГ, узловым и многоузловым токсическим зобом. РЩЖ чаще диагностировался у больных БГ (6,5%), чем у больных с узловым (4,4%) или многоузловым токсическим зобом (3,9%). Поражение лимфатических узлов (ЛУ) выявлено у 56% больных БГ, у 23% – с многоузловым токсическим зобом и ни в одном случае – с узловым токсическим зобом. Отдаленные метастазы обнаружены у одного больного БГ. С. Carpellì и соавт. считают, что злокачественные образования, связанные с БГ, более агрессивны, чем с многоузловым или узловым токсическим зобом [36].

Частота обнаружения РЩЖ в пальпирующихся на фоне БГ солитарных узлах достигала 13,5%, что диктует необходимость расширения показаний к хирургическому лечению больных с узлами на фоне БГ [21].

На сегодняшний день нет однозначного мнения о **показаниях к хирургическому лечению** БГ [8]. Большинство авторов определяют следующие показания к оперативному лечению:

1) зоб больших размеров (более 40 мл) [7, 21, 25, 29, 54, 73, 75];

2) БГ в сочетании с узловыми образованиями (более 1,0–1,5 см) в ЩЖ или опухолями [7, 21, 25, 29, 33, 41, 54, 59];

3) наличие выраженных осложнений тиреотоксикоза [25, 29, 41];

4) при неэффективности консервативной терапии [7, 21, 25, 29, 30, 73];

5) непереносимость тиреостатиков [29, 54, 59, 73];

6) если радикального излечения нужно добиться в максимально быстрые сроки [7, 21, 39, 59];

7) пациентам, которые не могут по разным причинам лечиться при помощи других видов терапии [15, 25, 69];

8) больные с эндокринной офтальмопатией [33, 25, 39, 54, 73];

9) дети, молодые женщины, беременные женщины [7, 21, 25, 33, 39, 41, 54, 75].

Существуют различные подходы к **определению объема оперативного вмешательства** у больных БГ. Многие исследователи придерживаются позиции выполнения органосохраняющих операций [4, 6, 21, 23, 26, 53, 69, 73].

В.Г. Аристархов (2003) указывает на то, что предотвратить послеоперационный гипотиреоз (ПОГ) позволяет правильная оценка возможного состояния паренхимы ЩЖ у больных на дооперационном этапе. Объем тиреоидного остатка, по его мнению, следует определять с учетом возраста больного, длительности заболевания, лечения тиреостатиками и в том случае, если он колеблется в пределах от $1/8$ до $1/12$ массы ЩЖ. Срочное гистологическое исследование помогает узнать морфологическую структуру ткани ЩЖ, ее регенерационную способность и ориентироваться в определении количества оставляемой ткани с целью профилактики ПОГ. Автор считает, что одной из важнейших причин развития ПОГ являются аутоиммунные процессы в ткани ЩЖ, поэтому в послеоперационном периоде необходимо иммуномодулирующее воздействие на тиреоидный остаток инфракрасным спектром лазерного излучения с длиной волны 0,89 мкм [4].

А.Ф. Романчишин (2003) представил опыт хирургического лечения более 2000 больных БГ. Он

придерживается своей техники – модифицированной операции Е.С. Драчинской. Лучшие функциональные результаты были отмечены у пациентов с тиреоидным остатком от 4 до 6 см³ [21].

N. Kutev и соавт. (2007) ретроспективно оценили результаты субтотальной резекции ЩЖ 207 больных БГ. Они установили, что через 5 лет после операции гипотиреоз выявлен у 63% пациентов, нормальная функция ЩЖ определялась в 36% случаев, а тиреотоксикоз – у 2%. После 5 лет наблюдения не произошло статистически значимых изменений функций ЩЖ. Многомерный анализ показал, что на исход операции влияли вес остатка, возраст и пол. Рецидивы отсутствовали при весе остатка менее 5 г. N. Kutev и соавт. рекомендуют для достижения нормальной функции ЩЖ – оставлять тиреоидный остаток от 6 до 8 г, при этом у пожилых женщин – остаток должен быть менее 6 г, а у молодых людей более 8 г [53].

Ш.М. Абдурахманов (2007) исследовал 73 больных БГ и определил, что у них присутствуют нарушения системы иммунитета, плохо поддающиеся коррекции хирургическим способом, сохраняющиеся в послеоперационном периоде и играющие определенную роль в развитии послеоперационных осложнений, таких, как ПОГ, тиреотоксические кризы и рецидивы. Автор предлагает применять ортотопическую реимплантацию в объеме 10% от массы удаленной ЩЖ с расширенной резекцией ЩЖ, что способствует, по его мнению, снижению частоты послеоперационных осложнений [1].

Е.М. Трунин (2002) изучил результаты хирургического лечения 336 больных БГ и считает целесообразным при этом заболевании использование методики операции двухсторонней субтотальной резекции ЩЖ по модифицированной методике Е.С. Драчинской. При сочетании БГ с узлом (узлами) выбор методики зависит, по его данным, от локализации узлов. Так, если единичный узел, то использовать способ Е.С. Драчинской, если узлы с обеих сторон – оставлять ткань ЩЖ по заднемедиальному краю органа (методика О.В. Николаева). При установлении злокачественности узла методику оперативного вмешательства Е.М. Трунин предлагает выбирать в соответствии с онкологическими канонами [23].

Н.В. Адриановская (2007) представила результаты хирургического лечения 197 больных БГ в Пермской больнице с 2001 по 2007 г. Автор для улучшения отдаленных результатов лечения больных БГ рекомендует математическое прогнозирование вероятности развития ПОГ или рецидива тиреотоксикоза, которое позволяет определить адекватный объем тиреоидного остатка с помощью двух уравнений линейной дискриминантной функции с высоким уровнем статистической значимости. Точность диагностики

послеоперационного рецидива тиреотоксикоза и ПОГ составила 100%. Н.В. Адриановской установлено, что если при подстановке данных больного в уравнения классификационных функций достигается максимум в первом из них, то наиболее вероятен рецидив тиреотоксикоза и рекомендуемый объем тиреоидного остатка 1,8–4,4 см³. А если достигается максимум во втором уравнении, то наиболее ожидаемо развитие ПОГ. Объем тиреоидного остатка должен составлять 4,4–6,5 см³. В отдаленном периоде эутиреоидное состояние достигнуто у 24,4% больных, ПОГ развился у 54,6%, послеоперационный рецидив тиреотоксикоза – 21% [2].

Г.А. Бавыкина, А.В. Меньков (2007) предлагают с помощью интраоперационной цитоморфометрии определять выраженность лимфоидной инфильтрации ткани ЩЖ и в зависимости от результатов дифференцированно подходить к выбору объема оперативного вмешательства у больных с БГ, выполнять субтотальную резекцию ЩЖ с сохранением от 3 до 5 см³. Отсутствие лимфоидной инфильтрации позволяет сохранить клинически значимый объем тиреоидного остатка [6].

А.А. Федаев и соавт. (2007) объем тиреоидного остатка определяют измерением в трех проекциях сформированных культей и морфологически исследуют функциональную активность ЩЖ. Исследователи предлагают оставлять тиреоидный остаток меньше 5 г [26].

A. Sasaki и соавт. (2009) 42 пациентам с БГ выполнили эндоскопическую субтотальную тиреоидэктомию через грудной доступ. Они рекомендуют данный метод как безопасный с превосходным косметическим эффектом у больных БГ при ЩЖ небольшого размера [68].

U. Lerner и соавт. (2008), проанализировав результаты хирургического лечения 49 больных БГ, сообщили, что выполнение субтотальной резекции с оставлением тиреоидного остатка около 3 г позволяет достигнуть нормальной функции ЩЖ у 66,7% больных и надолго избавить пациента от тиреотоксикоза [73]. В.И. Белоконев и соавт. (2007) отмечают, что оперативное вмешательство у больных БГ с сохранением ткани ЩЖ до 3 г соответствует предельно субтотальной резекции и является оптимальным [18].

В настоящее время некоторые авторы предлагают дифференцированный подход – объем операции выбирать индивидуально с учетом выраженности тиреотоксикоза. Другие разрабатывают методики предельно субтотальных резекций ЩЖ, демонстрируя их преимущества перед вмешательствами иного объема [42]. О. Alsanea и соавт. (2000) рекомендуют для большинства пациентов операцию Hartley-Dunhill (гемитиреоидэктомию, с одной стороны, и субто-

Таблица 1. Частота послеоперационных осложнений у больных БГ

Автор, год, страна	Объем операции	Число больных	Рецидив, %	Парез возвратного гортанного нерва, %	П/о гипопаратиреоз, %
Курихара Х., 2006, Япония [15]	ПСП	187	Не было	Не было	Не было
	СР	205	3,0	Не было	Не было
Харнас С.С. и соавт., 2007, Россия [27]	Т	40	Не было	0,8	0,8
	СР	85	4,7	2,4	2,4
Ку С.Ф. и соавт., 2005, Гонконг [52]	Т	98	Не было	2,6	3,1
	СР	119	5,9	5,0	0,8
Nart А. и соавт., 2002, Австралия [60]	Т	119	Не было	0,8	0,8
	СР	1246	4,2	0,4	0,1
Palit Т.К. и соавт., 2000, США [63]	Т	538	Не было	0,9	1,6
	СР	6703	7,9	0,7	1,0

Примечание: Т – тиреоидэктомия, ПСП – предельно субтотальная резекция, СР – субтотальная резекции.

тальную резекцию – с другой), оставляя приблизительно 4–5 г ткани ЩЖ, а больным с офтальмопатией Грейвса делать тиреоидэктомию [33]. Н. Dralle и соавт. (2004) считают, что тиреоидэктомию следует выполнять в случае БГ с тяжелым тиреотоксикозом, при беременности, кормлении грудью, сочетании БГ и РЩЖ. Во всех остальных случаях допустимо проведение субтотальной резекции ЩЖ [41].

Х. Курихара (2006) представляет опыт лечения 495 пациентов с БГ. При сравнении 3 групп больных с разным объемом тиреоидного остатка от 1,0 до 6,2 г показано, что масса тиреоидного остатка не должна превышать 2 г. Предельно субтотальная резекция с оставлением около 1,0–1,5 г ткани может рассматриваться как хирургический метод для полного предотвращения рецидивов тиреотоксикоза, тяжелого ПОГ, а также как значительно уменьшающий риск хирургических осложнений, таких, как гипокальциемия и парез возвратного гортанного нерва [15].

Большинство зарубежных [52, 54, 59, 60, 63, 71, 74, 75] и некоторые отечественные специалисты [25, 27, 28] наиболее оправданным вмешательством с учетом современных данных патогенеза БГ считают выполнение тиреоидэктомии. Т.К. Palit и соавт. (2000) в Техасе (США) провели мета-анализ 35 исследований, включающих 7241 пациента с БГ, которые подверглись тиреоидэктомии и субтотальной резекции. Продолжительность наблюдений в послеоперационном периоде составила 5,6 года. Авторами установлено, что после тиреоидэктомии рецидивов тиреотоксикоза не отмечалось, а после субтотальной резекции рецидив наблюдался у 8%, эутиреоидного состояния удалось достичь у 60% больных. Парез возвратного гортанного нерва диагностирован у 0,9% пациентов после тиреоидэктомии и у 0,7%

больных после субтотальной резекции. Постоянный гипопаратиреоз выявлен у 1,6 и 1,0% больных соответственно. В ходе исследования Т.К. Palit и соавт. определили отсутствие статистически значимого различия в частоте осложнений после тиреоидэктомии и субтотальной резекции [63]. Подобные результаты получены С.Ф. Ку и соавт. (2005), G. Lal и соавт. (2005), А. Nart и соавт. (2008), P. Sialberg и соавт. (2008) [52, 54, 60, 71]. А. Nart и соавт. (2008) после выполнения тиреоидэктомии, установили снижение уровней АТ-рТТГ, а также регресс офтальмопатии у всех пациентов [60]. М. Testini и соавт. (2007) представили систематический обзор, выполненный на основании всестороннего литературного поиска. Исследователи приходят к выводу о том, что количество послеоперационного гипопаратиреоза после тиреоидэктомии можно снизить путем совершенствования хирургической техники, а также применив микрохирургический подход и аутотрансплантации парашитовидных желез [74].

В.Э. Ванушко и соавт. (2006), С.С. Харнас и соавт. (2007) признают, что тиреоидэктомия является наиболее патогенетически обоснованной операцией, исключаяющей рецидив тиреотоксикоза и не приводящей к увеличению частоты послеоперационных осложнений. Тиреоидэктомию, по мнению авторов, следует считать операцией выбора при БГ [27, 28].

При оценке результатов хирургического лечения большое значение уделяется **послеоперационным осложнениям** (табл. 1). К ранним послеоперационным осложнениям относят кровотечение, повреждение возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз. Послеоперационные кровотечения выявляются у 0,9–1,5% больных БГ [62, 70, 76]. На основании данных ряда авторов, частота повреждений возврат-

ного гортанного нерва варьирует от 0,2 до 15,0% [14, 52, 60, 63]. По мнению П.С. Ветшева и С.К. Мамаевой (2006), это зависит от того, кто и когда его диагностирует: хирург или отоларинголог. При повторных операциях вследствие рецидива тиреотоксикоза частота повреждения возвратного гортанного нерва составляет в среднем 5,6% [8]. Выявление послеоперационного транзиторного гипопаратиреоза не превышает 3,1% [27, 52], а стойкого гипопаратиреоза – 1,6% [60, 63].

В.Г. Аристархов (2003), Г.А. Бовыкина и соавт. (2007), А.Ф. Романчишин и соавт. (2003), Е.М. Трунин (2002), А.А. Федаев и соавт. (2007), U. Lerner и соавт. (2008) к поздним послеоперационным осложнениям относят ПОГ и для его профилактики предлагают выполнять органосохраняющие вмешательства [4, 6, 21, 23, 26, 73]. Однако не всегда удается точно установить объем оставляемой ткани. Большой клинический опыт П.С. Ветшева и С.К. Мамаевой (2006) показывает, что определение массы тиреоидного остатка достаточно субъективно [8]. Н.З. Суаришвили (2008) при сравнении массы тиреоидного остатка, вычисленной по данным УЗИ в разные сроки после оперативного вмешательства с массой указанной в протоколе операции, определенной визуально, установила, что только у 9,8% больных масса тиреоидного остатка, указанная в протоколе операции совпала с массой, определяемой по УЗИ: у 70,7% пациентов масса тиреоидного остатка оказалась больше, чем указано в протоколе операции, а у 19,5% больных – меньше [22].

Функциональное состояние тиреоидного остатка после операции, по мнению Н.А. Петуниной (2004), не зависит от его объема. При равном тиреоидном остатке возможны различные исходы хирургического лечения: эутиреоидное состояние, гипотиреоз, рецидив тиреотоксикоза. Определяющим фактором послеоперационного тиреоидного статуса является соотношение титров АТ-рТТГ и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [20]. Н.В. Латкина (2000) указывает, что даже при тиреоидном остатке 10 г возможно развитие ПОГ, при этом резко возрастает частота рецидива тиреотоксикоза [16]. Тиреоидный остаток менее 3 г также не исключает рецидива (2–10%), и вероятность ПОГ составляет 40% [47]. А.П. Калинин и соавт. (2000) утверждают, что из двух зол – рецидив или ПОГ – меньшим все-таки является ПОГ [12].

Такие послеоперационные осложнения, как ПОГ и рецидив тиреотоксикоза, В.В.Фадеев (2004) называет двумя прогнозируемыми исходами: гипотиреоз в случае удаления практически всей ЩЖ и рецидив при традиционной субтотальной резекции [25].

Ряд исследователей обозначают ПОГ как цель операции, а не как осложнение [6, 8, 16, 25, 27]. Патогенез тиреотоксикоза при БГ связан не с большим объемом гиперфункционирующей ткани, а с циркуляцией стимулирующих ЩЖ антител. Поэтому при субтотальных резекциях ЩЖ в организме остается тиреоидный остаток, который является “мишенью” для АТ-рТТГ [24].

Частота рецидивов тиреотоксикоза варьирует от 0,6 до 15,2% [7, 15, 27, 52, 63] и возрастает с увеличением срока наблюдения. М.И. Балаболкин и соавт. (2000) отмечают, что если первые 5 лет после хирургического лечения БГ рецидивы наблюдаются у 5–10% больных, то через 10–15 лет – более чем у 50% больных [29]. Х. Курихара (2006) в своей работе показывает, что частота рецидивов в течение первых 5 лет после операции у больных с тиреоидным остатком 6,2 г равнялась 3%, у больных с тиреоидным остатком 3,1 г – 1,9%. Частота рецидивов через 10 лет после операции составляла 6,1 и 4,3% соответственно. Через 20 лет после операции уровень рецидивов у больных БГ с тиреоидным остатком 6,2 г составил 8,5% [15].

На протяжении многих лет клиницисты изучают и разрабатывают **факторы прогноза хирургического лечения** [8, 16, 20]. Так, если раньше размеры тиреоидного остатка считали самым важным фактором, определяющим результаты хирургического лечения, то в настоящее время появляется все больше работ, в которых в качестве доминирующих факторов обозначены патогенетические факторы БГ, включая генетические и иммунологические особенности его проявления и течения.

Ж. Мiao и соавт. (2008) на основании ретроспективного изучения 204 больных обнаружили, что больные БГ с большим размером ЩЖ, высокими уровнями АТ-рТТГ, свободной фракции Т3, свободной фракции Т4, вероятнее всего, окажутся нечувствительными к медикаментозному лечению антитиреоидными гормонами [57]. Прогностическое значение АТ-рТТГ при БГ отмечают О.Ж. Brand и соавт. (2009), С. Cappelli (2007), В. Quadbeck и соавт. (2005) [34, 37, 64].

В.И. Кандрор (1999), П.С. Ветшев и соавт. (2000) установили, что у больных с антигенами В8 и DR3 заболевание нередко развивается в молодом возрасте, протекает тяжелее и склонно к рецидивам после проведенного лечения [13, 17]. Исследования Е.А. Валдиной (2001) показали повышение вероятности рецидива тиреотоксикоза после операции у больных с фенотипом HLA-B8 и DR3 [7]. И.И. Дедов и соавт. (1991) приходят к заключению, что носители антигенов HLA-DR3, DR1, В8 и В5 увеличивают вероятность рецидива БГ [3]. Н.А. Петунина (2004)

сообщает, что у больных БГ по сравнению со здоровыми людьми имеется преобладание аллеля R и гомозиготы RR гена LMP 2, преобладание четырех аллелей для маркера D6S2414 и двух аллелей и одного генотипа для маркера D6S1271. При этом достоверной корреляции между наличием определенных генетических маркеров и исходами консервативного и хирургического лечения не найдено [20].

Н.В. Латкина (2000), Н.Д. Петрова (2000), Н.А. Петунина (2004), Е.М. Трунин (2002) наиболее важным прогностическим фактором в отношении возможного рецидива тиреотоксикоза после операции считают определение уровня АТ-рТТГ, обнаруживаемых в сыворотке больных БГ в 70–80% случаев. Сохранение повышенного уровня АТ-рТТГ у больных после операции коррелирует с частотой развития рецидива тиреотоксикоза [16, 19, 20, 23]. В.Э. Ванушко и соавт. (2006) называют АТ-рТТГ, расположенные на базальной мембране тиреоцитов, непосредственным пусковым фактором в возникновении БГ. Высокий уровень этих антител способен стимулировать тиреоидный остаток, вызывать гиперплазию и развитие рецидива тиреотоксикоза [28].

Изучение клеточного звена иммунитета у больных БГ позволило обнаружить нарушение соотношения между Т-хелперами и Т-супрессорами. Е.А. Валдина (2001), Е.М. Трунин и соавт. (1998) считают, что к группе высокого риска в отношении рецидива тиреотоксикоза должны быть отнесены пациенты, имеющие уровень АТ-рТТГ более 15%, фенотип HLA-B8 и DR3 и соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры более 2. Сочетание трех факторов делает риск развития рецидива тиреотоксикоза чрезвычайно высоким [7, 11].

Исследование прогностических факторов развития ПОГ, по мнению П.С. Ветшева и соавт. (2006), имеет значение только в том случае, если ПОГ рассматривается как осложнение хирургического лечения БГ [8]. Установлено, что на развитие ПОГ влияют высокий титр АТ-ТПО и степень лимфоидной инфильтрации ткани ЩЖ [20].

Н.З. Суаришвили (2008) отмечает, что высокая степень аутоиммунного процесса в ткани ЩЖ является одной из основных причин послеоперационного рецидива тиреотоксикоза. Об активности аутоиммунного процесса можно судить по результатам ТАБ ЩЖ, поэтому автор рекомендует ввести ТАБ в алгоритм обследования больных БГ, а массу тиреоидного остатка определять с использованием трехмерного моделирования оперативных вмешательств с помощью специальной компьютерной программы. Эталонная модель остатка составляет 10% от объема доли и соответствует 1 мм³. Чем выше, по мнению автора, степень выраженности аутоиммунного про-

цесса, тем меньше случаев ПОГ. Количество рецидивов резко возрастает при значительной выраженности аутоиммунного процесса и требует расширения объема оперативного вмешательства до предельно субтотальной резекции ЩЖ [22].

По данным Н.А. Петуниной (2004), степень выраженности лимфоидной инфильтрации ткани ЩЖ не влияла на исходы оперативного лечения, и более чем у 60% больных имелась выраженная лимфоидная инфильтрация. Высокий уровень АТ-рТТГ, преимущественная секреция Т3 до операции, сочетание БГ с эндокринной офтальмопатией сопряжено с высоким риском послеоперационного рецидива тиреотоксикоза [20].

Х. Курихара (2006) провел клинический анализ 109 наблюдений рецидива тиреотоксикоза после хирургического лечения в клинике в течение 10 лет и установил, что после субтотальной резекции ЩЖ в 53,2% тиреотоксикоз развился раньше, чем через 10 лет после операции. Причем перенесшие операцию в подростковом возрасте обладали более высоким риском развития рецидива, чем оперированные в старшем возрасте [15]. И.И. Дедов и соавт. (2008) утверждают, что на исход операции не влияют возраст пациента, размеры ЩЖ, наличие эндокринной офтальмопатии, а также длительный предоперационный прием мерказолила и его исходная форма [10].

Заключение

Анализ отечественных и зарубежных данных демонстрирует неоднозначность подходов к показаниям, объему операции и хирургической тактике в целом. Эти вопросы по-прежнему остаются спорными. Современные сведения о патогенезе БГ обуславливают целесообразность пересмотра подходов к объему оперативного вмешательства. Генетические и иммунологические аспекты БГ являются доминирующими в плане определения прогноза исходов хирургического лечения. Поэтому даже самый точный расчет массы тиреоидного остатка во время выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств не может обеспечить стойкое эутиреоидное состояние и не согласуется с иммунологической концепцией развития БГ.

Список литературы

1. Абдурахманов Ш.М. Динамика иммунологических параметров больных тиреотоксикозом при расширенной резекции щитовидной железы с реимплантацией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 2007.
2. Адриановская Н.В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом в эндемическом районе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2007.

3. Дедов И.И. и др. Антигены HLA при диффузном токсическом зобе // Пробл. эндокринолог. 1991. №1. С. 4–5.
4. Аристархов В.Г. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба в свете профилактики послеоперационного гипотиреоза // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Мат. XI (XIII) Рос. симпоз. с междунар. участ. по хирург. эндокринолог., 15–18 июля 2003. СПб., 2003. С. 16–23.
5. Дедов И.И. и др. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // Пробл. эндокринолог. 2002. Т. 48. №2. С. 6–13.
6. Бovyкина Г.А., Меньков А.В. Значение результатов интраоперационной цитоморфометрии при выборе объема операции у больных диффузным токсическим зобом // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Мат. XVI Рос. симпоз. с междунар. участ. по хирург. эндокринолог., 18–20 сентября 2007 г. Саранск, 2007.
7. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер, 2001.
8. Ветшев П.С., Мамаева С.К. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба // Хирургия. 2006. №2. С. 63–68.
9. Савостьянов К.В. и др. Генетическая предрасположенность к развитию диффузного токсического зоба в популяции Москвы // Пробл. эндокринолог. 2004. Т. 50. №6. С. 10–13.
10. Дедов И.И. и др. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита // Врач. 2008. №10. С. 51–57.
11. Трунин Е.М. и др. Иммунологическое прогнозирование результатов хирургического лечения больных с диффузным токсическим зобом // Мат. VII (IX) Рос. симпоз. по хирург. эндокринолог. Липецк, 1998. С. 240–242.
12. Калинин А.П., Лукьянчиков С.В., Вет Н.К. Современные аспекты тиреотоксикоза: Лекция // Пробл. эндокринолог. 2000. Т. 46. №4. С. 23–26.
13. Кандор В.И. Современные проблемы тиреологии // Пробл. эндокринолог. 1999. №1. С. 3–8.
14. Карпова О.Ю. Клиника, диагностика и лечение голосовых и дыхательных нарушений при функциональных и некоторых органических заболеваниях гортани: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001.
15. Курихара Х. Оперативное лечение болезни Грейвса: суперсубтотальная резекция щитовидной железы // Вест. хирург. 2006. Т. 165. №3. С. 28–30.
16. Латкина Н.В. Прогностическое значение клинико-иммунологических показателей в определении исходов хирургического лечения диффузного токсического зоба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
17. Ветшев П.С. и др. О показаниях к хирургическому лечению диффузного токсического зоба // Хирургия. 2000. №8. С. 4–7.
18. Белоконов В.И. и др. Обоснование выбора способа операции у больных с токсическими формами зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Мат. XVI Рос. симпоз. с междунар. участ. по хирург. эндокринолог., 18–20 сентября 2007 г., Саранск, 2007. С. 24–26.
19. Петрова Н.Д. Отдаленные результаты консервативного и оперативного лечения диффузного токсического зоба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
20. Петунина Н.А. Прогностические факторы и оптимизация методов лечения БГ: Дис. докт. мед. наук. М., 2004.
21. Романчишин А.Ф. и др. Результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба у взрослых, детей и больных мужского пола // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Мат. XI (XIII) Рос. симпоз. с междунар. участ. по хирург. эндокринологии, 15–18 июля 2003. СПб., 2003. С. 216–226.
22. Суаришвили Н.З. Дисфункция щитовидной железы после оперативного лечения диффузного токсического зоба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
23. Трунин Е.М. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (патогенез, диагностика, хирургическое лечение): Дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2002.
24. Фадеев В.В. Диагностика и лечение токсического зоба // Рус. Мед. журн. 2002. Т. 10. №11 (155). С. 513–516.
25. Фадеев В.В. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение): Дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
26. Федаев А.А., Горшков В.Ю., Попанов Н.В. Современные принципы диагностики и лечения токсического зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Мат. XVI Рос. симпоз. с междунар. участ. по хирург. эндокринолог., 18–20 сентября, 2007. Саранск, 2007. С. 248–249.
27. Харнас С.С., Ипполитов Л.И., Мамаева С.К. Отдаленные результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Мат. XVI Рос. симпоз. с междунар. участ. по хирург. эндокринолог., 18–20 сентября, 2007. Саранск, 2007. С. 255–256.
28. Ванушко В.Э. и др. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба // Пробл. эндокринолог. 2006. Т. 52. №3. С. 50–56.
29. Балаболкин М.И. и др. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и возможности прогнозирования его результатов // Пробл. эндокринолог. 2000. Т. 46. №4. С. 34–38.
30. Димов А. и др. Хирургические заболевания щитовидной железы // Хирургия. 2008. №3. С. 46–48.
31. Шеремета М.С., Беловалова И.М., Свириденко Н.Ю. Радиойодтерапия болезни Грейвса как фактор риска эндокринной офтальмопатии // Пробл. эндокринолог. 2009. Т. 55. №1. С. 51–55.
32. Alfadda A. Treatment of Graves' hyperthyroidism-prognostic factors for outcome // Saudi. Med. J. 2007. V. 28. N 2. P. 225–230.
33. Alsanea O., Clark O.H. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 2000. V. 29. N 2. P. 321–337.
34. Brand O.J. et al. Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves' disease (GD) // Hum. Mol. Genet. 2009. V. 25. N 2. P. 654–659.
35. Ban Y., Tomer Y. The contribution of immune regulatory and thyroid specific genes to the etiology of Graves' and Hashimoto's diseases // Autoimmunity. 2003. V. 36. N 6–7. P. 367–379.
36. Cappelli C., Braga M., de Martino E. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: experience at an endocrine center in Italy // Surg. Today. 2006. V. 36. N 2. P. 125–130.

37. Cappelli C. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study // *Endocr. J.* 2007. V. 54. N 5. P. 713–720.
38. Cerci C., Cerci S.S., Eroglu E. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter // *J. Postgrad. Med.* 2007. V. 53. N 3. P. 157–160.
39. de Ruijter S.H. The surgical treatment of Graves' disease // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2006. V. 150. N 24. P. 1321–1325.
40. Douglas R.S., Brix T.H., Hwang C.J. Divergent Frequencies of IGF-1 Receptor-Expressing Blood Lymphocytes in Monozygotic Twin Pairs Discordant for Graves' Disease: Evidence for a Phenotypic Signature Ascribable to Non-Genetic Factors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 24. N 2. P. 131–148.
41. Dralle H., Sekulla C. Morbidity after subtotal and total thyroidectomy in patients with Graves' disease: the basis for decision-making regarding surgical indication and extent of resection // *Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich.* 2004. V. 98. N 5. P. 45–53.
42. Elsayed Y.A., Abdul-Latif A.M., Abu-Alhuda M.F. Effect of near-total thyroidectomy on thyroid orbitopathy due to toxic goiter // *World J. Surg.* 2009. V. 33. N 4. P. 758–766.
43. Erbil Y. Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma // *J. Laryngol. Otol.* 2008. V. 122. P. 291–295.
44. Giles S.Y. The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma // *Surg.* 2008. V. 144. N 6. P. 1028–1036.
45. Hadj Ali I. Treatment of Graves' disease: 300 cases // *Pres. Med.* 2004. V. 33. N 1. P. 17–21.
46. Hari Kumar K.V. Role of thyroid Doppler in differential diagnosis of thyrotoxicosis // *Endocrin. Pract.* 2009. V. 15. N 1. P. 6–9.
47. Hermann M. Early relapse after operation for Graves' disease: Postoperative hormone kinetics and outcome after subtotal, near-total, and total thyroidectomy // *Surg.* 1998. V. 124. P. 894–900.
48. Heward J.M. Linkage disequilibrium between the human leukocyte antigen class II region of the major histocompatibility complex and Graves' disease: Replication using a population case control and family-based study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. V. 83. P. 3394–3397.
49. Jurecka-Lubieniecka B. Genetic and non genetic risk factors for the occurrence of opthalmopathy in the course of Graves disease // *Eur. J. Endocrinol.* 2007. V. 122. N 1. P. 231–235.
50. Kammoun-Krichen M., Bougacha-Elleuch N., Rebai A. TNF gene polymorphisms in Graves' disease: TNF-308 A/G meta-analysis // *Ann. Hum. Biol.* 2008. V. 35. N 6. P. 656–661.
51. Kobe C. Graves' disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the choice of thyreostatic medication? // *Nuklearmedizin.* 2008. V. 47. N 4. P. 153–156.
52. Ku C.F., Lo C.Y., Chan W.F. Total thyroidectomy replaces subtotal thyroidectomy as the preferred surgical treatment for Graves' // *ANZ J. Surg.* 2005. V. 75. N 7. P. 528–531.
53. Kútev N., Petkov R., Iarúmov N. Subtotal resection of thyroid gland – optimal method for threatment of Bazedow disease // *Prognosis. Khirurgiia (Sofia).* 2007. N 3. P. 9–13.
54. Lal G., Ituarte P., Kebebew E. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? // *Thyroid.* 2005. V. 15. N 6. P. 569–574.
55. Lantz M. Immigration and the incidence of Graves thyrotoxicosis, thyrotoxic multinodular goitre and solitary toxic adenoma // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. V. 12. N 11. P. 419–423.
56. Malabu U.H. Graves' disease in Saudi Arabia: a ten-year hospital study // *J. Pak. Med. Assoc.* 2008. V. 58. N 6. P. 302–304.
57. Miao J., Zhao Y.J., Wang S. Prognostic factors in the relapse of Graves disease // *Zhonghua Nei. Ke Za Zhi.* 2008. V. 47. N 3. P. 185–188.
58. Muixi L., Alvarez I., Jaraquemada D. Peptides presented in vivo by HLA-DR in thyroid autoimmunity // *Adv. Immunol.* 2008. V. 99. P. 165–209.
59. Muller A.F. A working group Thyroid Function Disorders of the Netherlands Association of internal Medicine. Thyroid function disorders – Guidelines of the Netherlands As-socia-tion of Internal Medicine // *Neth. J. Med.* 2008. V. 66. P. 134–142.
60. Nart A., Uslu A., Aykas A. Total thyroidectomy for the treatment of recurrent graves' disease with ophthalmopathy // *As. J. Surg.* 2008. V. 31. N 3. P. 115–118.
61. Ota H. Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2007. V. 67. N 1. P. 41–45.
62. Paksoy M. Csigns and managemelinal strategies in thyroid mases // *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2008. V. 18. N 5. P. 294–299.
63. 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. N 2. P. 161–165.
64. Quadbeck B. Basedow Study Group. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease // *Thyroid.* 2005. V. 15. N 9. P. 1047–1054.
65. Quadbeck B. Basedow Study Group. Impact of smoking on the course of Graves' disease after withdrawal of antithyroid drugs // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2006. V. 114. N 8. P. 406–411.
66. Rapoport B., McLachlan S.M. Graves' Disease: Pathogenesis and Treatment, Kluwer Academic Publishers. Boston, 2000.
67. Rivkees S.A., Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 92. N 3. P. 797–800.
68. Sasaki A., Nitta H., Otsuka K. Endoscopic Subtotal Thyroidectomy: The Procedure of Choice for Graves' disease? // *World J. Surg.* 2009. V. 33. N 1. P. 67–71.
69. Sasou S., Nakamura S., Kurihara H. Suspensory ligament of Berry: its relationship to recurrent laryngeal nerve and anatomic examination of 24 autopsies // *Head Neck.* 1998. V. 26. P. 695–698.
70. Serpell J.W., Phan D. Safety of total thyroidectomy // *ANZ J. Surg.* 2007. V. 77. N 1–2. P. 15–19.
71. Sialberg P., Svensson A., Hessman O. Surgical Treatment of Graves' Disease: Evidence-Based Approach // *World J. Surg.* 2008. V. 32. P. 1269–1277.
72. Sibarani R.P. Genetics of graves' disease: the lost concept // *Acta Med. Indones.* 2009. V. 41. N 1. P. 37–40.
73. Lepner U. et al. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal thyroidectomy might still be the preferred option // *Medicina (Kaunas).* 2008. V. 44. N 1. P. 22–26.
74. Testini M., Gurrado A., Lissidini G. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy // *Minerva Chir.* 2007. V. 62. N 5. P. 409–415

75. *Thompson G.B.* Surgical management in Graves' disease // *Panminerva Med.* 2002. V. 44. N 4. P. 287–293.
76. *Vincent G.* Thyroidectomy over a quarter of a century in the Belgian Ardennes: a retrospective study of 1207 patients // *Acta Chir. Belg.* 2008. V. 108. N 5. P. 542–547.
77. *Vita R.A.* patient with stress-related onset and exacerbations of Graves disease // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 5. N 1. P. 55–61.
78. *Vos X., Smit N., Endert E.* Age and stress as determinants of the severity of hyperthyroidism caused by Graves' disease in newly diagnosed patients // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. V. 21. N 10. P. 47–52.
79. *Zeitlin A.A., Simmonds M.J., Gough S.C.* Genetic developments in autoimmune thyroid disease: an evolutionary process // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2008. V. 68. N 5. P. 671–682.