

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ИСХОД СУБТОТАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

А.Ю. Цуркан¹, В.Э. Ванушко², Г.А. Манушакян²

¹Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

²ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”, Москва

А.Ю. Цуркан – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии Воронежской государственной медицинской академии; В.Э. Ванушко – доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”; Г.А. Манушакян – аспирант ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”

Были изучены отдаленные результаты субтотальной резекции щитовидной железы (СРЩЖ) у 82 больных с болезнью Грейвса (БГ). Мы исследовали влияние трех факторов на исход СРЩЖ: объем щитовидной железы до операции, морфологическую структуру тиреоидной ткани и объем тиреоидного остатка. Исходы СРЩЖ изучали на основании уровня ТТГ крови через 3, 6, 12 мес, 2 и 3 года после операции. На основании исследования было установлено, что объем щитовидной железы до операции не влияет на исход СРЩЖ при БГ. Морфологические изменения удаленной тиреоидной ткани в виде формирования коллоидных узлов у пациентов с БГ статистически значимо повышают риск развития рецидива заболевания после СРЩЖ. Хирург, интраоперационно определяя объем тиреоидного остатка, ошибается как в сторону увеличения, так в сторону уменьшения, со средним отклонением около 35%. Различные исходы СРЩЖ при одинаковом объеме тиреоидного остатка позволяют нам заключить, что этот исход скорее зависит от напряженности аутоиммунного процесса, нежели от объема оставленной тиреоидной ткани. Исходя из современных представлений об этиологии и патогенезе БГ, оптимальным объемом операции при этом заболевании является тиреоидэктомия.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, лечение, тиреоидэктомия.

Prognostic factors of the outcomes of subtotal thyroid resection in graves disease

A.J. Tsurkan, V.E. Vanushko, G.A. Manushakjan

¹ Medical Academy of Voronesh

²Federal Endocrinological Research Centre, Moscow

The long-term results of subtotal resection of thyroid gland on 82 patients with Graves' disease were studied. There was analysed the influence of three factors on outcome at Graves' disease: volume of a thyroid gland before operation, morphological structure of thyroid tissue and volume of thyroid remnant. Outcomes of subtotal resection of thyroid gland were studied on the basis of thyrotropic hormone level of blood in 3, 6, 12 months, 2 and 3 years after operation. Based on research it has been established that the volume of thyroid gland before operation does not influence to outcome of subtotal resection of thyroid gland with Graves' disease. Morphological changes of removed thyroid tissue in the form of colloidal nodules at patients with Graves' disease statistically significantly raise risk of development of postoperative complications after subtotal resection of thyroid gland. The surgeon defining the volume of thyroid remnant during the operation could be mistaken as towards its increase so towards its reduction, with an average deviation about 35%. Various outcomes of subtotal resection of thyroid gland at the same volume of thyroid remnant let us conclude that this outcome depends more on intensity of autoimmune process rather than on the volume of thyroid remnant. According modern views to aetiology and pathogenesis of Graves' disease, the optimum volume of operation at Graves' disease is thyroidectomy.

Key words: graves' disease, treatment, thyroidectomy.

Для корреспонденции: Ванушко Владимир Эдуардович – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11
ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”

Введение

В нашей стране одним из самых распространенных способов радикального лечения болезни Грейвса (БГ) является операция. Это во многом связано с именем О.В. Николаева, предложившего в 1932 г. для лечения БГ оригинальную методику субтотальной субфасциальной резекции щитовидной железы (СРЩЖ). В те времена считалось, что избыток гормонов при БГ обусловлен увеличением щитовидной железы (ЩЖ) (“гормонов много, потому что железа увеличена”). Возникал вопрос, каким образом уменьшить и нормализовать продукцию гормонов? Ответ был однозначный – нужно уменьшить увеличенную ЩЖ, т. е. резецировать, оставив небольшое количество тиреоидной ткани, которое и обеспечит нормальную продукцию гормонов.

На современном этапе развития медицины, когда широко известна и доказана аутоиммунная природа развития БГ, подобный подход к хирургическому лечению этого заболевания является неоправданным. Но и в наши дни СРЩЖ широко распространена. Поэтому в нашей статье мы не будем рассматривать современные аспекты этиологии и патогенеза БГ, а попробуем изучить влияние различных факторов на исходы этой операции.

Мы выделили три фактора, наиболее часто упоминаемые в литературе, которые, по мнению ряда исследователей, могут оказывать влияние на исход СРЩЖ: объем ЩЖ до операции, морфологическая структура тиреоидной ткани и объем тиреоидного остатка [1, 5, 8, 9–12].

Материал и методы

Были изучены отдаленные результаты СРЩЖ у 82 больных с БГ. Из них было 63 женщины (76,8%) и 19 мужчин (23,2%). Средний возраст составил $39,68 \pm 10,03$ года (от 23 до 69 лет). Средняя длительность заболевания составила $3,85 \pm 2,94$ года (от 1 года до 14 лет). Значения антител к рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ) в сыворотке крови колебались от 1,9 до 48 МЕ/л (медиана 10 МЕ/л). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) объем ЩЖ в среднем до операции составил $43,17 \pm 16,75$ см³. У 12 больных (14,7%) выявлено сочетание БГ с узловыми образованиями, которые по данным прицельной пункционной биопсии имели морфологическую структуру узлового коллоидного зоба. Сцинтиграфия ЩЖ выполнена 11 больным, у которых по данным обследования не была выявлена эндокринная офтальмопатия. У этих пациентов было установлено диффузное повышение захвата ^{99m}Tc-пертехнетата всей ЩЖ.

Обязательным условием для выполнения оперативного лечения являлась подготовка, направленная на компенсацию тиреотоксикоза (нормальные пока-

затели св. Т₃ и св. Т₄ в крови). Всем больным выполнена СРЩЖ. Оперативное лечение было проведено по следующим показаниям: неэффективность консервативной терапии, размеры зоба более 40 мл, непереносимость тиреостатиков, отказ от лечения радиоактивным йодом. Объем тиреоидного остатка при выполнении оперативных вмешательств оценивали визуально в зависимости от степени увеличения ЩЖ и тяжести тиреотоксикоза. В раннем послеоперационном периоде и отдаленные сроки после операции объем тиреоидного остатка определяли при помощи УЗИ. После операции всем больным проведено гистологическое исследование удаленной ткани ЩЖ, подтвержден диагноз БГ, и выделены различные морфологические варианты: “классический”, “классический” + коллоидные узлы, аутоиммунный процесс с В-клеточной трансформацией тиреоцитов, аутоиммунный процесс с узлообразованием. Исходы СРЩЖ изучали на основании уровня ТТГ крови через 3, 6, 12 мес, 2 и 3 года после операции. В данной работе мы использовали термин “рецидив БГ” скорее для удобства изложения материала, хотя речь в данном случае идет о персистенции заболевания.

Методы статистической обработки. Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США) на базе научно-исследовательской лаборатории биостатистики Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова [6]. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате $M \pm s$; в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате $Me [Q_1; Q_3]$). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся непараметрический дисперсионный анализ Kruskal-Wallis ANOVA. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (ТКФ). Вычислялись 95% доверительные интервалы (ДИ) для абсолютного риска (АР) и отношения шансов (ОШ). При проверке гипотез статистически значимыми результаты считались при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным литературы, имеется неоднозначная трактовка влияния объема ЩЖ, ее морфологической структуры и объема тиреоидного остатка на результаты хирургического лечения больных БГ [1, 2, 3, 7, 9–12]. Анализируя зависимость исхода СРЩЖ

Таблица 1. Зависимость исхода СРЩЖ от объема ЩЖ до операции

Исход операции	Объем ЩЖ до операции, см ³				
	через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес	через 2 года	через 3 года
Рецидив	(n = 0) –	(n = 1) 49	(n = 3) 45,33 ± 5,51	(n = 8) 45,25 ± 11,21	(n = 9) 44,78 ± 10,58
Эутиреоз	(n = 35) 41,54 ± 11,63	(n = 30) 41,73 ± 12,29	(n = 25) 40,60 ± 11,28	(n = 16) 40,81 ± 10,04	(n = 15) 40,80 ± 10,39
Гипотиреоз	(n = 47) 44,38 ± 19,76	(n = 51) 43,90 ± 19,09	(n = 54) 44,24 ± 19,12	(n = 58) 43,53 ± 18,82	(n = 58) 43,53 ± 18,82
p, Kruskal–Wallis ANOVA	0,996	0,717	0,802	0,653	0,697

Таблица 2. Зависимость исхода СРЩЖ от морфологических изменений тиреоидной ткани через 3 мес после операции

Морфологические изменения	Эутиреоз (n = 35), абс. (%)	Гипотиреоз (n = 47), абс. (%)	p
“Классический” вариант	13 (37,1)	19 (40,4)	0,263
Вариант с В-клеточной трансформацией тиреоцитов	12 (34,3)	18 (38,3)	
“Классический” + коллоидные узлы	8 (22,9)	4 (8,5)	
Вариант с тенденцией к узлообразованию	2 (5,7)	6 (12,8)	

от объема ЩЖ до операции, нам не удалось установить статистически значимых отличий (табл. 1). Пациенты с разными исходами СРЩЖ через 3, 6, 12 мес, 2 и 3 года после операции не различались по объему ЩЖ до оперативного лечения.

Несомненный интерес представляет изучение влияния морфологической структуры удаленной ЩЖ на результаты хирургического лечения больных БГ. Анализ морфологических изменений удаленной тиреоидной ткани у больных БГ с различными исходами через 3 мес после операции также показал отсутствие статистически значимых отличий (табл. 2).

В табл. 3 приведена зависимость исходов СРЩЖ от морфологических изменений ЩЖ через 6 мес после операции. Единственный рецидив выявлен у больной с сочетанием БГ и коллоидных узлов. У пациентов с эутиреозом и гипотиреозом преобладали “классический” вариант БГ и аутоиммунный процесс с В-клеточной трансформацией тиреоцитов – 70 и 80,5% случаев соответственно.

Анализируя зависимость исходов СРЩЖ от морфологических изменений ЩЖ через 12 мес после операции (табл. 4) установлено, что рецидивы выявлены во всех наблюдениях сочетания БГ и коллоидных узлов. В группе пациентов с эутиреозом и гипотиреозом наиболее часто при гистологическом исследовании диагностирован либо «классический» вариант БГ, либо аутоиммунный процесс с В-клеточной трансформацией тиреоцитов – 72 и 81,4% соответственно.

При изучении исходов СРЩЖ в более отдаленные сроки (2 и 3 года) (табл. 5, табл. 6) установлено, что рецидив заболевания в 75 (через 2 года) и 77,8% (через 3 года) случаев развивался при сочетании БГ

с коллоидными узлами (p < 0,001; ТКФ). ОШ рецидива к 3-му году наблюдения – 48 (6–467).

Существует мнение, что объем тиреоидного остатка является самым важным фактором, определяющим исход операции [2, 4, 10]. И прежде чем исследовать это влияние, нами была проведена работа по сравнительной оценке результатов интраоперационного визуального определения объема оставленной ткани ЩЖ хирургом и объема тиреоидного остатка, вычисленного при УЗИ сразу после операции. Исследование проведено у 82 больных с БГ (табл. 7). Очевидно, что при выполнении СРЩЖ оставить тиреоидную ткань, объем которой соответствовал заявленному в протоколе операции, стало возможным лишь у 11 больных (13,4%), у 56 пациентов (68,3%), объем тиреоидного остатка превышал указанный в протоколе операции, у 15 больных (18,3%) был занижен. Среднее отклонение составило 35,4%.

В табл. 8 приведена зависимость исходов СРЩЖ от объема тиреоидного остатка в различные сроки после СРЩЖ. Через 3 мес после операции рецидивов БГ не выявлено, поэтому анализ объема тиреоидного остатка в эти сроки проводили только у больных с эутиреозом и гипотиреозом. При сравнении объема оставленной ткани ЩЖ в этих группах пациентов статистически значимых различий не обнаружено.

Через 6 и 12 мес после операции группы пациентов с различными исходами СРЩЖ отличались по объему тиреоидного остатка статистически значимо. Больные, у которых через 6 и 12 мес возник рецидив заболевания, имели статистически значимо больший объем оставленной тиреоидной ткани по срав-

Таблица 3. Зависимость исхода СРЩЖ от морфологических изменений ЩЖ через 6 мес после операции

Морфологические изменения	Рецидив (n = 3), абс. (%)	Эутиреоз (n = 25), абс. (%)	Гипотиреоз (n = 54), абс. (%)	p
“Классический” вариант	0	10 (40)	22 (40,7)	0,02
Вариант с В-клеточной трансформацией тироцитов	0	8 (32)	22 (40,7)	
“Классический” + коллоидные узлы	3 (100)	5 (20)	4 (7,4)	
Вариант с тенденцией к узлообразованию	0	2 (8)	6 (11,1)	

Таблица 4. Зависимость исхода СРЩЖ от морфологических изменений ЩЖ через 12 мес после операции

Морфологические изменения	Рецидив (n = 3), абс. (%)	Эутиреоз (n = 25), абс. (%)	Гипотиреоз (n = 54), абс. (%)	p
“Классический” вариант	0	10 (40)	22 (40,7)	0,02
Вариант с В-клеточной трансформацией тироцитов	0	8 (32)	22 (40,7)	
“Классический” + коллоидные узлы	3 (100)	5 (20)	4 (7,4)	
Вариант с тенденцией к узлообразованию	0	2 (8)	6 (11,1)	

Таблица 5. Зависимость исхода СРЩЖ от морфологических изменений ЩЖ через 2 года после операции

Морфологические изменения	Рецидив (n = 8), абс. (%)	Эутиреоз (n = 16), абс. (%)	Гипотиреоз (n = 58), абс. (%)	p
“Классический” вариант	0	6 (37,5)	26 (44,8)	0,001
Вариант с В-клеточной трансформацией тироцитов	1 (12,5)	7 (43,8)	22 (38)	
“Классический” + коллоидные узлы	6 (75)	2 (12,5)	4 (6,9)	
Вариант с тенденцией к узлообразованию	1 (12,5)	1 (6,2)	6 (10,3)	

Таблица 6. Зависимость исхода СРЩЖ от морфологических изменений ЩЖ через 3 года после операции

Морфологические изменения	Рецидив (n = 9), абс. (%)	Эутиреоз (n = 15), абс. (%)	Гипотиреоз (n = 58), абс. (%)	p
“Классический” вариант	0	6 (40)	26 (44,8)	<0,001
Вариант с В-клеточной трансформацией тироцитов	1 (11,1)	7 (46,6)	22 (37,9)	
“Классический” + коллоидные узлы	7 (77,8)	1 (6,7)	4 (6,9)	
Вариант с тенденцией к узлообразованию	1 (11,1)	1 (6,7)	6 (10,3)	

Таблица 7. Распределение больных в зависимости от результатов измерения тиреоидного остатка

Результат измерения	Число больных, абс. (%)
Объем тиреоидного остатка по протоколу операции совпал с данными п/о УЗИ	11 (13,4)
Объем тиреоидного остатка по протоколу операции больше, чем при п/о УЗИ	56 (68,3)
Объем тиреоидного остатка по протоколу операции меньше, чем при п/о УЗИ	15 (18,3)
Итого	82 (100)

Таблица 8. Зависимость исхода СРЩЖ от объема тиреоидного остатка

Исход операции	Объем ЩЖ до операции, см ³				
	через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес	через 2 года	через 3 года
Рецидив	(n = 0) –	(n = 1) 16	(n = 3) 9 ± 4,57	(n = 8) 11,5 ± 3,02	(n = 9) 11,8 ± 3,12
Эутиреоз	(n = 35) 6,04 ± 1,15	(n = 30) 7,12 ± 1,19	(n = 25) 5,08 ± 0,81	(n = 16) 6,73 ± 1,22	(n = 15) 7,04 ± 0,85
Гипотиреоз	(n = 47) 5,33 ± 1,23	(n = 51) 4,95 ± 0,76	(n = 54) 4,93 ± 0,91	(n = 58) 6,34 ± 2,33	(n = 58) 6,44 ± 2,62
p, Kruskal–Wallis ANOVA	0,1	<0,001	0,037	0,061	0,12

нению с больными, у которых констатирован эутиреоз или гипотиреоз. Так, через 6 и 12 мес после операции объем тиреоидного остатка у больных с рецидивом тиреотоксикоза составил – 16 см³ и 9 ± 5,57 см³, у пациентов с эутиреозом – 7,72 ± 1,19 и 5,58 ± 0,81 см³, у больных с гипотиреозом – 4,95 ± 0,76 и 4,93 ± 0,91 см³ соответственно. Увеличение объема тиреоидного остатка в группе с рецидивом БГ через 6 и 12 мес после операции, на наш взгляд, может быть обусловлено ТТГ-подобным гипертрофическим эффектом со стороны АТ-рТТГ. В отдаленные сроки наблюдения после СРЩЖ статистически значимых отличий не выявлено. Таким образом:

1) объем ЩЖ до операции не влияет на исход СРЩЖ при БГ как в ближайшем, так и в отдаленном периоде наблюдения;

2) морфологические изменения удаленной тиреоидной ткани в виде формирования коллоидных узлов у больных БГ статистически значимо повышают риск развития рецидива заболевания после СРЩЖ;

3) хирург, интраоперационно определяя объем тиреоидного остатка, ошибается как в сторону увеличения, так в сторону уменьшения, со средним отклонением около 35%;

4) различные исходы СРЩЖ при одинаковом объеме тиреоидного остатка позволяют нам заключить, что этот исход скорее зависит от напряженности аутоиммунного процесса, нежели от объема оставленной тиреоидной ткани.

Заключение

Проанализировав результаты нашей работы можно с уверенностью сказать, что дальнейшие модификации СРЩЖ, направленные на определение “оптимального” тиреоидного остатка не имеют смысла. В основе этиологии и патогенеза БГ лежат аутоиммунные процессы, которые невозможно уравновесить путем удаления части ЩЖ для поддержания стойкого эутиреоидного состояния. ЩЖ при этом заболевания является органом-мишенью аутоиммунной агрессии, и в условиях наличия современных препаратов для заместительной терапии гипотиреоза она должна быть удалена полностью. Исходя из современных представлений об этиологии и патогенезе БГ оптимальным объемом операции при БГ является тиреоидэктомия. Послеоперационный гипотиреоз, который очень часто развивается и после СРЩЖ, является целью лечения больных с БГ. При условии

выполнения операции в специализированных стационарах и отделениях, а также при наличии современных общедоступных синтетических препаратов для заместительной терапии гипотиреоза качество жизни пациентов после удаления ЩЖ практически не страдает.

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. Аристархов В.Г. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба в свете профилактики послеоперационного гипотиреоза // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XI (XIII) Рос. симпозиума с междунар. участ. по хир. эндокринологии. 15–18 июля, 2003, Санкт-Петербург. СПб., 2003. С. 16–23.
4. Бовыкина 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. симпозиума с междунар. участ. по хир. эндокринологии, 18–20 сентября. Саранск, 2007. С. 32.
5. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы / Е.А. Валдина. СПб.: Питер, 2001.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006.
7. Суаршвили Н.З. Дисфункция щитовидной железы после оперативного лечения диффузного токсического зоба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
8. Brand O.J. et al. Association of the thyroid stimulating hormone receptor gene (TSHR) with Graves' disease (GD) // Hum. Mol. Genet. 2009. V. 25. N2. P. 654–659.
9. Cappelli C. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study // Endocr. J. 2007. V. 54. N5. P. 713–720.
10. Kutev N., Petkov R., Iarimov N. Subtotal resection of thyroid gland – optimal method for threatment of Bazedow disease. Sofia: Prognosis. Khirurgiia, 2007. N3. P. 9–13.
11. Miao J., Zhao Y.J., Wang S. Prognostic factors in the relapse of Graves disease // Zhonghua Nei. Ke Za Zhi. 2008. V. 47. N3. P. 185–188.
12. Quadebeck 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. N9. P. 1047–1054.