

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

на правах рукописи

САХИПОВ ДАМИР РЕНАТОВИЧ

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТАКТИКА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор А.Н. Вачёв**

Самара – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Современные данные об этиологии и патогенезе ДТЗ	12
1.2 Морфологические изменения ткани щитовидной железы при ДТЗ	19
1.3 Лечение больных с ДТЗ	21
1.3.1 Лечение ДТЗ тиреостатическими препаратами	23
1.3.2 Лечение ДТЗ радиоактивным йодом	26
1.3.3 Предоперационная подготовка	28
1.4 Обоснование выбора объема операции у больных с ДТЗ	31
1.5 Факторы риска рецидива тиреотоксикоза после операции субтотальной резекции щитовидной железы	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Общая характеристика больных	45
2.2 Методы обследования пациентов	49
2.3 Методы подготовки пациентов к операции	54
2.4 Способ определения объема операции	56
2.5 Методы хирургического лечения пациентов	57
2.6 Распределение пациентов по группам	59
2.7 Методы морфологического исследования	61
2.8 Изучение отдалённых результатов	62
2.9 Методы статистической обработки результатов	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	69
3.1. Непосредственные результаты операций	69
3.2. Отдаленные результаты оперативного лечения I группы	71
3.3. Выявление факторов риска рецидива тиреотоксикоза	73
3.4. Морфологическое обоснование выбора объёма операции	81
3.5. Отдалённые результаты операций во II группе	86
3.5.1. Отдалённые результаты операций в подгруппе А II группы	87

3.5.1. Отдалённые результаты операций в подгруппе Б II группы	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лечение больных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) остается нерешенной задачей современной медицины. И, прежде всего, это связано с тем, что отсутствует единый общепринятый подход к лечению данной категории больных. Известно, что посредством консервативной терапии не всегда удается достигнуть стойкого клинического эффекта, а рецидив заболевания, по разным данным, может достигать 80% [Дедов И.И. и соавт., 2008; Валдина Е.А., 2006; Ветшев П.С., 2006; Menconi F. et al., 2014]. Известны способы малоинвазивного лечения больных с ДТЗ [Селиверстов О.В., Привалов В.А. и соавт., 2000]. В Российской Федерации ведущую роль в лечении этих пациентов занимает хирургический метод лечения. При этом выбор оптимального объема операции у конкретного больного с ДТЗ остается предметом обсуждения [Калинин А.П. и соавт., 2004; Ветшев П.С. и соавт., 2006; Курихара Х., 2006; Харнас С.С. и соавт., 2008; Каширова Т.В. и соавт., 2009; Сальменбаева Г.К., 2009; Андреев М.М., 2010; Аристархов В.Г. и соавт., 2010, 2011, 2012; Меньков А.В., 2010; Цуркан А.Ю. и соавт., 2011; Чазымов Р.А., 2011; Белоконев В.И. и соавт., 2012, 2013; Куранова Т.А. и соавт., 2012; Какчекеева Т.Т. и соавт., 2013; Макаров И.В. и соавт., 2013, 2014, 2015; Романчишен А.Ф. и соавт., 2013; Трошина Е.А. и соавт., 2014].

Принципиально сегодня известно два подхода к выбору объема операции у больных с диффузным токсическим зобом. Первый подход заключается в том, что больным ДТЗ выполняется субтотальная резекция щитовидной железы (СТР ЩЖ) [Калинин А.П. и соавт., 2004; Жураев Ш.Ш. и соавт., 2009; Аристархов В.Г. и соавт., 2010, 2012; Андреев М.М., 2010; Куранова Т.А. и соавт., 2012; Бебезов Б.Х. и соавт., 2013; Какчекеева Т.Т. и соавт., 2013; Романчишен А.Ф., 2009, 2013; Макаров И.В. и соавт., 2013, 2014; Annerbo M. et al., 2012; Sugino K., 2012]. Оптимальным объемом оставляемой ткани щитовидной железы (ЩЖ) считают объем 2-6 мл. Проблема этого подхода заключается в том, что у 10-30% больных в отдаленном периоде наблюдается рецидив заболевания [Калинин А.П. и соавт.,

2004; Фадеев В.В., 2005; Ветшев П.С. и соавт., 2006; Аристархов В.Г. и соавт., 2010, 2012; Цуркан А.Ю. и соавт., 2011; Романчишен А.Ф., 2009, 2013; Макаров И.В. и соавт., 2010, 2013, 2014; Sung T.Y. et al., 2015]. Это считается крайне неудовлетворительным результатом лечения.

Тем не менее, несмотря на высокий процент рецидива заболевания после субтотальной резекции щитовидной железы, у многих больных после операции удается достичь эутиреоидного состояния. Таким образом, не вызывает сомнений тот факт, что для выполнения данной операции необходимо определить четкие показания и проводить строгий отбор пациентов.

Учитывая накопленные данные об этиологии и патогенезе заболевания, многие авторы рекомендуют выполнять всем без исключения пациентам тиреоидэктомию [Ветшев П.С. и соавт., 2006; Мамаева С.К., 2008; Цуркан А.Ю. и соавт., 2011; Трунин Е.М. и соавт., 2011; Белоконев В.И. и соавт., 2012; Ванушко В.Э. и соавт., 2012; Шляхтич С.Л. и соавт., 2015; Bahn R.S., et al., 2011; Al-Adhami A. et al., 2012; Limonard E.J. et al., 2012; Annerbo M. et al., 2012; Park J.H. et al., 2013; Woods R., 2014; Adwoa Oropoku-Boateng et al. 2015; Sung T.Y. et al., 2015; Wojic T. et al., 2015; Stathopoulos P. et al., 2015]. Подобная тактика полностью исключает возможность рецидива заболевания, а гипотиреоз является ожидаемым исходом. Российская ассоциация эндокринологов (2014) также рекомендует всем больных с диффузным токсическим зобом выполнять тиреоидэктомию (ТЭ). Но и у этого подхода есть недостаток. Он заключается в том, что в послеоперационном периоде часто развиваются различные специфические осложнения. Так, транзиторная гипокальциемия после операции может достигать 68% [Зенкова А.В., 2010; Хрыщанович В.Я. и соавт., 2010; Кузнецов Н.С. и соавт., 2012; Page C. et al., 2007; Tredici P. et al., 2010; Asari R. et al., 2012; Sousa Ade A. et al., 2012; Edafe O. et al., 2014; Feroci F. et al., 2014; Ritter K. et al., 2015; Shah M. et al., 2015], и у 1-10% больных влечет за собой стойкий гипопаратиреоз [Cavicchi O. et al., 2007; Page C. et al., 2007; Kovacevic B. et al., 2011; Prichard R.S. et al., 2011; Chapman D.B. et al., 2012; Hammerstad S.S. et al., 2013; Wojic T. et al., 2015; Selberherr A. et al., 2015]. В группу риска входят

больные пожилого возраста [Erbil Y. et al., 2007]. Повреждение гортанных нервов при выполнении тиреоидэктомии наблюдают у 0,5–20% больных [Попова Ю.В., Романчишен А.Ф., 2005; Ветшев П.С. и соавт., 2007; Ильичева Е.А. и соавт., 2011; Корита В.Р. и соавт., 2011; Ягудин Р.К. и соавт., 2012; Готовяхина Т.В., 2014; Харнас С.С. и соавт., 2015; Christou N. et al., 2013]. Еще у 13% больных оториноларингологи диагностируют парез гортани амбулаторно [Емельянова А.М. и соавт., 2011; Ильичева Е.А. и соавт., 2011]. Наиболее часто это проявляется той или иной степенью выраженности дисфонии и затруднения дыхания. В особо тяжелых ситуациях развивается декомпенсированный стеноз гортани, что требует формирования трахеостомы. Это, в свою очередь, существенно утяжеляет течение послеоперационного периода и значительно ухудшает качество жизни пациентов после операции.

Принято считать, что послеоперационный гипотиреоз является легко устранимым осложнением. Однако изучение отдаленных результатов у больных с некомпенсированным послеоперационным гипотиреозом показало, что у данной категории смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы на 15% выше, чем в общей популяции [Курихара Х., 2006]. Причина этого, вероятнее всего, заключается в неадекватной заместительной терапии гипотиреоидного состояния. Недостаточная доза гормонов и субклинический гипотиреоз приводят к нарушению липидного обмена, развитию атеросклероза, нарушению обмена электролитов, инфаркту миокарда. Незначительная, но при этом хроническая передозировка тиреоидных гормонов вызывает гипертрофию миокарда, ишемическую болезнь сердца, нарушения ритма [Калинин А.П. и соавт., 2004; Быстрова Т.В. и соавт., 2006; Валдина Е.А., 2006; Моргунова Т.Б. и соавт., 2010; Некрасова Т.А. и соавт., 2015; Biondi B. et al., 2002; Wiersinga W.M., 2002; Dorr M. et al., 2008; Martínez-Quintana E. et al., 2013].

Таким образом, можно констатировать, что единый подход к выбору объема операции у больных с ДТЗ сегодня остается предметом дискуссии.

Степень разработанности темы

Вопрос выбора способа хирургического лечения диффузного токсического зоба до сих пор является широко обсуждаемым. Проведенные ранее исследования указывают на то, что и при выполнении субтотальной резекции щитовидной железы, и при выполнении тиреоидэктомии могут наблюдаться как положительные, так и отрицательные результаты. Так, согласно «Национальным рекомендациям по лечению ДТЗ» (2014), всем пациентам необходимо удалять щитовидную железу. Однако в вышедшем в 2016 году «Национальном руководстве «Эндокринология» рекомендуется выполнять предельно-субтотальную резекцию щитовидной железы. Очевидно, что сегодня основным нерешенным тактическим вопросом хирургического лечения больных с ДТЗ следует признать вопрос о том, кому из больных можно выполнять операцию субтотальной резекции щитовидной железы с минимальным риском рецидива заболевания в послеоперационном периоде, а каким больным следует выполнять сразу тиреоидэктомию из-за явной угрозы рецидива заболевания.

Таким образом, не вызывает сомнений тот факт, что объем операции у больных с ДТЗ должен быть индивидуализирован. Это может напрямую зависеть от патогенетически определенных особенностей течения заболевания.

Цель исследования

Улучшение отдаленных результатов хирургического лечения больных с диффузным токсическим зобом посредством разработки и внедрения индивидуализированного подхода к определению объема операции на щитовидной железе.

Задачи исследования

1. Изучить отдаленные результаты после различных способов хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом.
2. Определить прогностически значимые факторы риска рецидива тиреотоксикоза после операции субтотальной резекции щитовидной железы.
3. Изучить морфологические изменения ткани железы в зависимости от уровня аутоиммунной стимуляции.

4. Разработать критерии и обосновать выбор объема операции в зависимости от выявленных до операции факторов риска рецидива тиреотоксикоза с позиции доказательной медицины.

Научная новизна

Уточнена значимость различных факторов прогнозирования рецидива тиреотоксикоза после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы.

Впервые разработан способ индивидуального выбора объема операции на щитовидной железе у больных с ДТЗ (Патент РФ №2557946 от 30.06.2015). При этом с морфологической точки зрения подтверждено, что риск рецидива тиреотоксикоза высок у больных с титром антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ рТТГ), превышающим референсное значение (1,5 Ед/л). На основании этого разработан индивидуализированный подход к выбору объема операции у больных с ДТЗ.

Впервые обоснована и доказана возможность выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы с минимальной возможностью риска рецидива заболевания. При этом уточнены факторы, участвующие в патогенезе развития рецидива заболевания после ее выполнения.

Теоретическая и практическая значимость

Определение и правильная интерпретация значений тиреостимулирующих антител у больных с диффузным токсическим зобом по предложенному автором способу даёт возможность хирургу выбрать необходимый объем операции на щитовидной железе с точки зрения воздействия на патогенез заболевания.

Внедрение разработанного способа индивидуализированного подхода к выбору объема операции у больных с ДТЗ позволяет добиться снижения частоты развития различных неудовлетворительных результатов в целом на 63,4%.

Выполнение операции по разработанному алгоритму приводит к отказу от проведения заместительной гормональной терапии в послеоперационном периоде у значительной части больных.

Использование индивидуализированного подхода к выбору объема операции на щитовидной железе в зависимости от уровня тиреостимулирующих антител приводит к улучшению отдалённых результатов лечения больных с диффузным токсическим зобом, что позволяет улучшить качество жизни пациентов после операции.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследование состоит из двух этапов. Первый этап исследования был ретроспективный. При его выполнении оценивались результаты стандартной современной практики хирургического лечения больных с ДТЗ. На основании изучения результатов этого этапа было выявлено значительное количество осложнений, которые оказались сопоставимыми с современными литературными данными. Была выдвинута гипотеза о необходимости индивидуализированного подхода при принятии решения об объеме операции у больных с ДТЗ. Для проверки гипотезы был проведен второй (проспективный) этап исследования.

В процессе исследования были использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования, создана электронная база данных. Полученные результаты систематизированы и статистически обработаны. На основании этого сделаны выводы и даны практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Обоснованность выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы у больных ДТЗ с точки зрения отдаленных результатов.
2. Обоснование индивидуализированного подхода к выбору объема операции у больных с ДТЗ.

Степень достоверности работы

Достоверность полученных в данной работе результатов подтверждается достаточным объемом клинических, лабораторных, инструментальных и функциональных методов исследований 249 больных с ДТЗ. Достоверность обусловлена однородностью выборки участников исследования, применением необходимых методов статистического анализа (таблицы сопряженности, критерий χ^2 («хи-квадрат»)) Пирсона, критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса,

корреляционно-регрессионный анализ). Для объективизации оценки отдалённых результатов были использованы показатели, предусмотренные доказательной медициной.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на: научно-практической конференции «Ратнеровские чтения – 2011» (Самара, 2011); научно-практической конференции «Ратнеровские чтения – 2013» (Самара, 2013), XXV Российском симпозиуме «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Самара, 2015).

Внедрение результатов исследования

Предложенный в работе индивидуализированный подход к выбору способа операции при ДТЗ внедрен в практическую работу хирургического отделения №2 (эндокринной хирургии) клиники факультетской хирургии Клиник Самарского государственного медицинского университета. Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре факультетской хирургии, кафедре хирургических болезней №1 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, изучена специализированная отечественная и зарубежная литература. Был разработан алгоритм обследования и лечения больных с ДТЗ, проанализирована медицинская документация больных с ДТЗ, которые находились на стационарном лечении в хирургическом отделении №2 (эндокринной хирургии) клиники факультетской хирургии Клиник Самарского государственного медицинского университета. Самостоятельно выполнил 133 (53,4%) операции больным с ДТЗ, в качестве ассистента входил в состав операционной бригады на 98 (39,4%) операциях. Автор участвовал в разработке способа дооперационного определения объема операции у больных с ДТЗ (Патент РФ №2557946 от 30.06.2015). Самостоятельно

проведена оценка отдаленных результатов лечения пациентов с ДТЗ, выполнена статистическая обработка полученных материалов.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в соответствии с утвержденной в ГБОУ ВПО «СамГМУ Минздрава России» комплексной межкафедральной научной темой «Хирургическое лечение щитовидной и околощитовидных желез». Номер государственной регистрации темы 115012130023.

Соответствие заявленной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки) по нескольким областям:

1. Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний.
2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения хирургических больных.
3. Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По результатам проведенного диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Получен патент РФ на изобретение №2557946 от 30.06.2015.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста. Состоит из введения, основной части, заключения и списка литературы. Библиографический указатель содержит 438 источников, в том числе 217 отечественных источников и 221 иностранных. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами, 13 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные данные об этиологии и патогенезе ДТЗ

Диффузный токсический зоб – многофакторное заболевание. В структуре эндокринной патологии заболевание занимает третье место после сахарного диабета и аутоиммунного тиреоидита [181; 414]. У 80% больных с гипертиреозом именно ДТЗ является основной причиной тиреотоксикоза. Соотношение больных женщин и мужчин колеблется от 7:1 до 10:1. Наиболее распространенный возраст больных с ДТЗ от 30 до 50 лет [10; 81]. Социологические и медицинские исследования демонстрируют, что распространенность заболевания продолжает неуклонно увеличиваться [110; 169; 213; 260].

Длительное время основной причиной заболевания называли факторы внешнего воздействия. Полагали, что ведущими из них являются условия внешней среды, инфекционные заболевания, тяжелые операционные вмешательства, лекарственные препараты, травмы, особенно, черепно-мозговые [59; 422; 432]. Другие авторы отмечали возросшую роль применения гормональных контрацептивов [318; 343], йододефицитной эндемичности [100; 316], а также радиационного поражения щитовидной железы в условиях зобной эндемии [59; 115; 185; 269]. По мнению Л.А. Суплотова (2002), С.В. Дора и соавт. (2012), М.Р.В. Vanderpump (2009), М. Abraham-Nordling et al. (2011), на манифестацию гипертиреоза может повлиять увеличенное потребление йода. В последние 10 лет появились работы, показывающие связь между возникновением ДТЗ и энтеровирусом [293]. И.И. Дедов и соавт., (2008), Nithiyananthan Ratnasingam et al. (2005), R.S. Douglas et al. (2009), L. Mertens et al. (2010) выдвигают на первый план генетическую природу заболевания.

Как в отечественных, так и в зарубежных работах убедительно отражено значение наследственных факторов в развитии заболевания. Так, были изучены антигены HLA-B8, -DR3, DQA1× 0501, CTLA-4 [43; 82; 153; 177; 233; 410]. Было показано, что у больных с антигенами B8 и DR3 заболевание проявляется в молодом возрасте, протекает тяжелее и склонно к рецидивам после проведенного

лечения. Также была доказана важная роль в генных изменениях цитотоксических лимфоцитов и агонистов рецептора ИЛ-1 [153; 155; 350; 394; 437].

Некоторые авторы указывали на семейную предрасположенность. Около 70% больных с ДТЗ имели отягощенный семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы [5; 21; 29; 178; 181; 386]. М.И. Балаболкин (2000) показал, что если один из монозиготных близнецов болен ДТЗ, то для второго риск заболевания достигает 60%. В случае дизиготных пар этот риск снижается до 9%. Свидетельством генетической природы заболевания является высокая частота семейных форм диффузного токсического зоба. Антитела к различным элементам ЩЖ у родственников обнаруживались чаще, чем в общей популяции [267]. В настоящее время ведутся работы по изучению связи риска заболеваемости ДТЗ с X-хромосомой [257].

М. Lantz (2008) придавал значение взаимодействию генетических и экологических факторов. Отмечена также роль эмоционально-стрессовых факторов, курения [61; 309; 377; 416; 419]. При этом, риск развития ДТЗ у курящих увеличивался в 1,9 раза, а эндокринной офтальмопатии (ЭОП) на фоне имеющегося заболевания – в 7,7 раза [309].

Кроме этих факторов были представлены результаты, доказывающие значимость состояния иммунной системы в развитии заболевания [72; 75; 81; 82; 84; 94; 96; 99; 106; 111; 183; 233; 350; 426].

На сегодняшний день ДТЗ трактуется как генетически детерминированное заболевание, в формировании которого значительную роль играет дефект в системе иммунологического контроля [33; 70; 75; 79; 84; 96; 106; 126; 155; 243; 262; 290; 370; 394]. В частности, молекулярная мимикрия и генетическая предрасположенность описаны как основные механизмы, лежащие в основе патологических процессов. Так, в реализации развития ДТЗ показана особая роль генов главного комплекса гистосовместимости (HLA-комплекса) [84; 126; 350; 424]. Этот факт был подтвержден S. Murakami et al. (2005). Авторы в своих работах показали, что в основе механизмов развития всех аутоиммунных тиреопатий лежит первичный дефект тиреоцитов, которые приобретают

способность активировать HLA-антигены II класса. Экспрессия HLA-рецепторов II класса на тиреоцитах в норме отсутствует.

Сегодня считается доказанным, что при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ происходят однотипные процессы. Развитие и течение аутоиммунной патологии в ЩЖ сопровождается нарушениями как в гуморальном (выработка органоспецифических антител к ЩЖ и антител к рецептору тиреотропного гормона), так и в клеточном звене иммунитета. A. Coles et al. (1999), G. Carayanniotis et al. (2000) выделяли следующие механизмы клеточного аутоиммунитета:

1) тимусная (центральная) толерантность, обусловленная разрушением в тимусе аутореактивных Т-лимфоцитов;

2) клоновое неузнавание за счет физического или иммунологического барьера на пути к узнаванию антигена;

3) периферическая толерантность, обусловленная анергией или апоптозом Т-лимфоцитов, в первую очередь за счет экспрессии молекул HLA класса II на непрофессиональных антиген-презентирующих клетках;

4) активная супрессия, обусловленная иммунологическим сдвигом за счет взаимного подавления Т-хелперов 1-го типа (Th1) и Т-хелперов 2-го типа (Th2) при помощи секреции специфических цитокинов (Th1-клетки замедляют типовую гиперчувствительность, а Th2-клетки – аллергический ответ и стимуляцию В-клеток).

Нарушение этих клеточных механизмов приводит к сбою иммунологической толерантности и развитию аутоиммунной агрессии. Интересен факт того, что нарушение в каждом механизме в отдельности не приводило к развитию патологии [126; 155; 259]. Это свидетельствует о том, что аутоиммунная патология ЩЖ – это итог воздействия множества повреждающих факторов.

Таким образом, ключевым звеном в развитии аутоиммунных тиреопатий является Т-клеточная аутоиммунная агрессия, срыв периферической толерантности лимфоцитов к аутоантигенам. Среди механизмов такого срыва –

нарушение супрессии аутореактивных лимфоцитов и появление в сыворотке больных специфических антител (гуморальный механизм).

Основными среди патогенетически и клинически значимых аутоантигенов ЩЖ считаются тиреоглобулин (ТГ) и тиреоидная пероксидаза (ТПО).

Тиреоглобулин является матрицей для синтеза тиреоидных гормонов. В незначительных количествах ТГ высвобождается из щитовидной железы в кровеносное русло, где подвергается воздействию иммунокомпетентных клеток. В избыточном количестве йодированный тиреоглобулин активнее вмешивается в процесс иммуногенеза [335; 358; 415].

В настоящее время ТПО рассматривается большинством авторов как ведущий аутоантиген [72; 329; 385; 418]. Тиреопероксидаза представляет собой мембраносвязанный белок. Функция этого белка заключается в ускорении йодирования молекулы ТГ [312]. Это приводит к усилению антигенных свойств ТГ [342; 359]. ТПО активно участвует в процессах комплемент-зависимой и антителопосредованной цитотоксичности. Однако ее уровень и иммуногенные свойства значительно меньше, чем у ТГ. Несмотря на это, антитела к ТПО при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ встречаются чаще, чем к ТГ [72; 336].

Еще одним важным белковым компонентом ЩЖ является рецептор тиреотропного гормона (рТТГ). Он относится к G-белок-сопряженным рецепторам [277; 328; 423].

Антитела к тиреоглобулину (АТ ТГ) относятся к Ig класса G [281]. Они обнаруживаются у 30-49% больных ДТЗ, 80% - аутоиммунным тиреоидитом, 10-15% с неаутоиммунными заболеваниями [358]. АТ ТГ обладают значительной цитотоксичностью по сравнению с антителами к ТПО (АТ ТПО). Но при этом доказано, что участия в цитолизе ткани железы они, как правило, не принимают [235]. Отсюда вытекает важнейший вывод о том, что титры определяемых в крови больных АТ ТГ не коррелируют, как правило, с состоянием функции ЩЖ. В противовес этому, АТ ТПО обладают выраженной цитотоксичностью, что приводит к развитию деструктивных процессов в ткани ЩЖ. АТ ТПО определяют у 90–95% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, у

80% пациентов больных ДТЗ, а также у 20% пациентов с неаутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [336].

Именно поэтому повышенный и высокий уровень антител к ТГ и ТПО чаще всего диагностируется у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Однако достаточно часто выявляется незначительно или умеренно повышенный их уровень и у здоровых людей. Исследования, проведенные британскими учеными, показали, что у 26% здоровых женщин и у 9% здоровых мужчин были выявлены АТ ТПО и/или АТ ТГ [413]. Наличие этих антител является фактором риска развития гипотиреоза. Распространенность носительства АТ ТГ и АТ ТПО увеличивается с возрастом, достигая максимума среди женщин в возрасте 40-60 лет [337].

В 1966 г. с помощью меченого тиреотропного гормона (ТТГ) на мембране тиреоцитов удалось обнаружить рецептор ТТГ [366]. В дальнейшем было показано, что антитела класса IgG из сыворотки больных конкурируют с ТТГ за связь с этими рецепторами [332; 380]

На современном этапе развития иммунологии установлено, что основным механизмом в развитии ДТЗ является формирование аутоантител к рецептору ТТГ [106; 155; 238; 243; 426]. Процесс появления аутоантител, вероятнее всего, связан с нарушением активной супрессии лимфоцитов [84]. Необходимо подчеркнуть особенность течения этого заболевания. ДТЗ развивается при практически сохранном органе-мишени. В то время как при других аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа и др.) клинические проявления манифестируют после разрушения большей части желез-мишеней [84].

В.В. Фадеев и соавт. (2005) в своей работе показали, что диагностическая ценность антител к ТГ и ТПО статистически значимо уступает таковой для АТ рТТГ. Специфичность определения уровня АТ рТТГ значимо не отличается от таковой для АТ ТПО и АТ ТГ. Таким образом, наибольший интерес в плане верификации иммуногенных состояний, протекающих с клиникой гипертиреоза, представляют АТ рТТГ.

Номенклатура АТ рТТГ достаточно сложна, что связано с наличием большого числа методов их определения: биологические методы, TSIB, ELISA [89; 183].

Все антитела к рецептору ТТГ принято обозначать как TRAb (англ. thyroid receptor antibodies – антитела к рецептору ТТГ). Они обладают разным действием на рецептор ТТГ. Существует несколько вариантов классификаций TRAb. Все они основаны на характере взаимодействия АТ и рецептора [14; 20; 89; 381].

Согласно наиболее распространенной классификации выделяют 2 основные группы [75; 84; 183]:

- 1) TSAb – антитела, оказывающие стимулирующее воздействие на щитовидную железу (ТСА);
- 2) TSBAb – антитела, блокирующие ТТГ-стимуляцию ЩЖ.

АТ первой группы способны имитировать функцию ТТГ. В результате связывания с рецептором ТТГ запускается аутоиммунный процесс, что приводит к стимуляции (ТТГ-подобный эффект) тиреоидных клеток ЩЖ [353]. Активируется аденилатциклазная и инозитолфосфатная система. Увеличивается продукция цАМФ, в результате чего повышаются захват йода и синтез тиреоглобулина. Так запускается механизм развития тиреотоксикоза. Одновременно происходит увеличение объема ЩЖ [89; 94; 96; 156; 183; 303; 353; 378; 387; 422]. Выработка ТСА лежит в основе развития ДТЗ [84; 183; 369; 241].

ТТГ блокирующие антитела предотвращают активацию рецептора тиреотропного гормона. Это приводит к нарушению взаимодействия ТТГ со своим рецептором и, соответственно, снижению выработки тиреоидных гормонов. Эти антитела могут быть причиной развития гипотиреоза [349; 352].

АТ рТТГ, в отличие от антител к ТПО и ТГ, специфичны именно для диффузного токсического зоба. По данным отечественных и зарубежных авторов ТСА обнаруживаются практически у всех больных ДТЗ (до 99%). Транзиторно их появление наблюдается и при других аутоиммунных поражениях ЩЖ: тиреоидит Хашимото, де Кервена [37; 82; 84; 99; 183; 360; 403; 406]. Среди здорового населения их регистрируют только у 1% [261]. Определение уровня АТ рТТГ

способствует решению одной из основных клинических проблем. Так, этот показатель используют для дифференциальной диагностики ДТЗ от других заболеваний ЩЖ, протекающих с синдромом тиреотоксикоза [64; 369].

Наиболее высокий уровень АТ рТТГ был отмечен у больных с сочетанием ДТЗ и эндокринной офтальмопатии [21; 157; 230; 270; 311; 399; 421]. Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) – прогрессирующее хроническое заболевание мягких тканей орбиты и глаза, развивающееся на фоне дисфункции щитовидной железы с неблагоприятным зрительным и косметическим прогнозом [30].

Причины развития ЭОП при болезни Грейвса в настоящее время продолжают изучаться [157; 167; 168; 210; 285]. Тесная взаимосвязь между ДТЗ и ЭОП может свидетельствовать о том, что все эти заболевания являются следствием одного аутоиммунного процесса с различными проявлениями в ЩЖ и глазах [231; 327; 421]. Повышенная экспрессия рТТГ в орбитальных тканях, особенно при активной ЭОП [421], может свидетельствовать о том, что иммунореактивность против общих антигенов лежит в основе всех этих состояний [21, 135, 231, 421].

Возникновение и прогрессирование данной патологии зависит от множества факторов, ведущими из которых считают курение, дисфункцию ЩЖ и методы лечения тиреотоксикоза [28, 30, 35, 51, 70, 325, 374].

В зависимости от того, какой тип изменений обнаруживают в острой фазе болезни, различают: ЭОП с поражением преимущественно глазодвигательных мышц, ЭОП с поражением клетчатки, ЭОП смешанного генеза [30]. Те или иные клинические проявления ЭОП наблюдаются у 25-63% больных ДТЗ [21; 46; 130; 231; 244; 273; 348; 428; 429]. У многих больных без явной офтальмопатии находят минимальные изменения тканей орбиты. Посредством ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной или магнитно-резонансной томографии, возможно диагностировать ЭОП у большинства больных с ДТЗ [244; 273; 282; 429].

В тяжелых случаях ЭОП является инвалидизирующим заболеванием. Стойкая мучительная диплопия, низкая острота зрения, экзофтальм в

значительной степени ухудшают качество жизни пациентов. По данным литературы, чувство уверенности в себе снижено у 71% больных ЭОП, а 40% пациентов считают себя социально изолированными [283].

У больных с декомпенсированной функцией ЩЖ (как с гипертиреозом, так и с гипотиреозом), чаще выявляется более тяжелая форма ЭОП [283]. Убедительной доказательной базы, свидетельствующей о том, что лечение тиреостатиками и операция значимо влияют на течение ЭОП, нет. При этом, терапия радиоактивным йодом (I^{131}) может провоцировать развитие и прогрессирование ЭОП. По литературным данным, у 15-37% больных после радиойодтерапии манифестирует или прогрессирует ЭОП [179; 209; 210; 236; 249; 334; 398].

По мнению большинства авторов, выраженность проявлений эндокринной офтальмопатии напрямую зависит от уровня АТ рТТГ [157]. Последние определяют тяжесть и прогноз заболевания, что свидетельствует о том, что ТТГ является первичным аутоантигеном при ЭОП [131; 270; 283].

Таким образом, для выбора адекватного метода лечения у больных с ДТЗ необходимо оценивать уровень аутоиммунной стимуляции. Это позволит провести более качественную дифференциальную диагностику и приведет к обоснованному выбору хирургического лечения.

1.2 Морфологические изменения ткани щитовидной железы при ДТЗ

Морфологические изменения ткани щитовидной железы у больных с ДТЗ имеют большое разнообразие. Особо следует отметить факт того, что гистологическая картина может иметь существенные различия при схожей клинической картине заболевания [7]. Отличительными морфологическими признаками токсического зоба являются гиперпластические процессы в тиреоидном эпителии, трансформация эпителия, дистрофия стромы [194; 208]. Принципиально принято выделять несколько вариантов строения щитовидной железы в зависимости от преобладания различных пролиферативных процессов [31; 194]. При коллоидном варианте преобладают процессы усиленной пролиферации тиреоидного эпителия с образованием сосочкообразных выростов.

Эпителий кубический с трансформацией в клетки Ашкенази. Для классического варианта характерны пролиферативные изменения со стороны тиреоидного эпителия. Фолликулярные клетки при этом либо кубической, либо низкой цилиндрической формы. В большом количестве присутствует жидкий коллоид, появляются клетки Ашкенази. Реже наблюдается вариант, когда гиперпластические процессы выражаются в появлении мелких фолликулов на фоне большого количества хорошо васкуляризированной соединительной ткани. В целом же, обильная васкуляризация ЩЖ характерна для всех форм токсического зоба. При этом, отмечают изменения, как диаметра просвета сосудов, так и строения стенки. В.Б. Шадлинский (1998) отмечал расширение кровеносных сосудов, полнокровие, утолщение и гиалиноз интимы. Вокруг сосудов часто обнаруживаются очаговые и диффузные кровоизлияния.

Особенностью токсических форм зоба может служить диффузная либо очаговая лимфоидная инфильтрация. При этом морфологи обнаруживают деформацию эпителия, клетки Ашкенази. Лимфоидная инфильтрация, наличие моноцитов, плазмацитов и макрофагов зачастую встречаются при различных формах токсического зоба и не могут служить специфическими морфологическими критериями [32].

По мнению В.Г. Аристархова и соавт. (2011), морфологические изменения ткани щитовидной железы могут коррелировать с тяжестью тиреотоксикоза. Так, при легкой степени тяжести в микропрепаратах авторы выявляли умеренно выраженные процессы пролиферации эпителия с формированием сосочков, фолликулы средних размеров. Для средней и тяжелой форм заболевания были характерны резко выраженная пролиферация эпителия, сосочки, фолликулы неправильной формы и разных размеров с жидким коллоидом.

Мнения различных авторов о влиянии активности аутоиммунного процесса на морфологические изменения ткани щитовидной железы отличаются [8; 31]. По мнению В.Н. Горбенко (1987), морфологические изменения, характерные для аутоиммунного повреждения ЩЖ, могут быть связаны с длительным приемом тиреостатиков. Е.Н. Филимонова (1967), напротив, считает, что продолжительное

применение тиреостатиков приводит к развитию соединительной ткани и склерозированию ткани ЩЖ. Д.А. Дрометр (2009) указывает, что на фоне выраженного аутоиммунного воспаления развитие и прогрессирование патологических процессов приводит к преобладанию пролиферативных изменений с выраженными тиреостимулирующими свойствами.

По мнению ряда авторов, лимфоидная и плазмочитарная инфильтрация щитовидной железы может напрямую зависеть от титра АТ ТПО [31; 194; 402; 411].

Очевидно, что результаты исследований, посвященных изучению морфологических изменений щитовидной железы при токсических формах зоба, отличаются разнообразием представленных данных, хотя и имеют много общего. Между тем, по мнению А.А. Zeitlin et al. (2008), выбор способа оперативного лечения у больных с ДТЗ часто зависит именно от морфологических изменений щитовидной железы.

Таким образом, убедительных данных за то, что характер и степень изменений в щитовидной железе напрямую зависят от уровня ее аутоиммунной стимуляции, на сегодняшний день нет. При этом неправильная трактовка патоморфологических процессов, происходящих в органе, может привести к развитию рецидива заболевания.

1.3 Лечение больных с ДТЗ

Несмотря на значительные успехи современной медицины, вопрос лечения больных с диффузным токсическим зобом до сих пор остается одним из ведущих в хирургической эндокринологии. Терапия послеоперационного гипотиреоза и рецидива тиреотоксикоза у пациентов с ДТЗ до сих пор остается трудной задачей для терапевтов-эндокринологов. Это обусловлено развитием патологических обменно-метаболических синдромов и сложностью адекватной коррекции нарушенной эндокринной регуляции организма [10; 36; 116; 134; 139; 182; 196; 197; 228; 240; 287]. Такое специфическое для хирургии щитовидной железы осложнение, как парез гортани, до настоящего времени останавливает

эндокринологов разных стран от направления больного с ДТЗ на оперативное лечение.

В арсенале современной медицины есть три основных метода лечения больных с ДТЗ:

- 1) лечение тиреостатическими препаратами;
- 2) лечение радиоактивным йодом;
- 3) хирургическое лечение.

Несмотря на появление новых лекарственных препаратов, у специалистов, занимающихся лечением ДТЗ, до сих пор нет общей позиции и четкого протокола по терапии данного заболевания. Это связано с тем, что на сегодняшний день не существует метода лечения, обеспечивающего 100% коррекцию иммунологических нарушений и восстановление нормальной функции ЩЖ [4; 93; 170]. Считается, что терапия должна обеспечить быстрое устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, достижение эутиреоидного состояния. При этом риск осложнений для больного должен быть минимальным [170; 426]. Ни один из известных способов лечения не является, по своей сути, этиотропным, не обладает 100% эффективностью и не приводит к достижению стойкого эутиреоза у абсолютного большинства пациентов. Каждый из этих методов имеет свои ограничения и противопоказания.

Выбор необходимого метода лечения часто сложен и неоднозначен. Нередко он определяется сложившейся практикой, принадлежностью специалистов к той или иной научно-практической школе, уровнем развития и обеспечения системы здравоохранения. Очевидно лишь одно – при выборе тактики лечения необходимо ориентироваться на тяжесть заболевания, пол, размер щитовидной железы, возраст больного, наличие сопутствующей патологии, эффект от предшествующего лечения [59].

В различных странах врачи имеют те или иные предпочтения по выбору метода лечения ДТЗ. Так, в США и ряде европейских стран, до 95% врачей рекомендуют терапию радиоактивным I131 независимо от размеров зоба, длительности заболевания и других факторов [218; 289; 306; 356]. По данным

Европейской тиреоидной ассоциации, операция на первом этапе лечения выполняется лишь 7,3% больных ДТЗ. Американская тиреоидная ассоциация приводит данные о том, что операция, как первичный способ лечения, показана только 2% пациентов [218]. Оперативное пособие выполняется чаще всего больным, у которых есть противопоказания к другим способам лечения [301].

За последние годы в нашей стране также стали появляться работы, посвященные лечению радиоактивным йодом [63; 107; 157; 162; 164; 176; 179; 209; 210; 211]. Однако все же ведущим методом лечения остается консервативная терапия и, при ее неэффективности, – оперативное лечение [4; 81; 93; 170].

1.3.1 Лечение ДТЗ тиреостатическими препаратами

К основным средствам консервативной терапии ДТЗ относят производные имидазола и тиоурацила. Их действие заключается в торможении реакций органификации йода, угнетение синтеза тиреоидных гормонов вследствие нарушения йодирования тирозинов. В настоящее время наиболее часто используют 2 основных тиреостатических препарата: тиамазол (мерказолил, тирозол), пропилтиоурацил (пропицил). Мерказолил тормозит сульфирование и дейодирование обоих колец гормона, а пропилтиоурацил – дейодирование фенольного кольца и превращение Т₄ в Т₃. Кроме того, данные препараты блокируют процесс дейодирования тиреоглобулина и уменьшают его количество. Карбимазол почти полностью ингибирует биосинтез гормонов и снижает гиперактивность щитовидной железы в фазе, предшествующей их биосинтезу. Кроме того, он действует непосредственно на лимфоциты посредством блокады синтеза аутоантител [22; 183]. Существует точка зрения, что эффект антитиреоидных препаратов связан не только с блокадой пероксидазы, но и с их влиянием на течение аутоиммунных процессов в щитовидной железе [190; 340]. Имеются данные, что тиреостатические препараты угнетают высвобождение простагландина Е₂, интерлейкина-1 α и интерлейкина-6 из тиреоидных клеток. По данным В.Ю. Свириденко и соавт. (1991), А.Р. Weetman et al. (1984) было отмечено иммуномодулирующее влияние мерказолила, а также непосредственное влияние препарата на В-лимфоциты и клон Т-лимфоцитов, стимулирующих

синтез аутоантител. Также было показано, что тиамазол стимулирует экспрессию Fas-лиганды, тем самым запускает апоптоз Т-лимфоцитов, инфильтрирующих ткань щитовидной железы [13].

Однако существует и другая точка зрения. Она заключается в том, что под действием тиреостатиков появляется лимфоидная инфильтрация ЩЖ [125]. На фоне приема тиреостатических препаратов развиваются структурные изменения тиреоидной паренхимы и увеличивается удельный вес соединительнотканых элементов [88].

В настоящее время наибольшее распространение получили две схемы тиреостатической терапии. Низкие дозы тиреостатиков (схема «блокируй») либо более высокие дозы в сочетании с приемом левотироксина (схема «блокируй и замещай»). Преимуществом схемы «блокируй» является возможность использования низких доз применяемых препаратов и, соответственно, низкая частота их побочных эффектов. Применение данной схемы предполагает постоянный контроль за состоянием тиреоидного статуса и коррекцию доз препаратов.

При использовании схемы «блокируй и замещай» применяются высокие дозы тиреостатиков, которые гарантированно подавляют функцию ЩЖ и вызывают медикаментозный гипотиреоз. Для коррекции гипотиреоза назначают тироксин в средней дозе 50 мкг/сут. Критерием эффективности подобной терапии является нормализация уровня свободного Т₄, что происходит в среднем через 3-4 недели лечения. Уровень ТТГ еще продолжительное время может оставаться подавленным (до 6 месяцев) [81; 161; 170; 425]. Считается, что комбинированная терапия более предпочтительна у пациентов с высоким риском рецидива тиреотоксикоза, а также при невозможности регулярного контроля состояния тиреоидной функции.

Однако на сегодняшний день нет единой точки зрения на необходимую продолжительность консервативной терапии. Большинство эндокринологов рекомендуют курс непрерывной тиреостатической терапии от 12 до 24 месяцев [59; 133; 170]. По данным P. Anagnostis et al. (2013), продолжительность приема

тиреостатиков более 24х месяцев является независимым фактором развития стойкой ремиссии заболевания.

Обязательной составляющей комплексной консервативной терапии ДТЗ считают использование β -адреноблокаторов. Эффект от этих препаратов заключается не только в прямом воздействии на β -адренорецепторы, но и в способности уменьшать периферическую конверсию Т4 в активный Т3 [59; 161; 214]. Так, С.В. Якубовский и соавт. (2014) в своем исследовании показали успешное применение реамберина в комплексной терапии гипертиреоза.

Однако известно, что при длительном приеме тиреостатиков возможно возникновение побочных эффектов. В первую очередь, это развитие агранулоцитоза, тромбоцитопении и апластической анемии, что обусловлено токсическим влиянием применяемых препаратов на костный мозг. Известно, что вероятность развития агранулоцитоза повышается в 6 раз у больных старше 40 лет, а при применении больших доз тиамазола вероятность возрастает до 8 раз [4; 133].

В редких случаях может развиваться тяжелый васкулит, холестатическая желтуха, токсический гепатит, аутоиммунный инсулиновый синдром с гипогликемическим состоянием, волчаночноподобный синдром. Частота развития побочных эффектов при лечении тионамидами составляет, по разным данным, от 0,17 до 2,8%. Крапивница, лихорадка, артралгии возникают в среднем у 10% [4, 81, 426]. Также в литературе встречаются предположения о возможности ракового перерождения ЩЖ под влиянием антитиреоидных препаратов [120].

Основным недостатком терапии тиреостатиками всеми авторами признается высокая частота рецидивов после прекращения лечения. Так, стойкой компенсации тиреотоксикоза удается достичь у 20–30% больных [46; 106; 133; 183; 232; 426]. Частота рецидива заболевания после проведенной консервативной тиреостатической терапии составляет от 35 до 80% [4; 37; 46; 81; 232; 238; 344; 372; 426]. Именно по этой причине высказывается точка зрения о том, что назначение тиреостатиков оправдано лишь в качестве подготовки больных к радикальному лечению [46; 170; 184; 232; 238].

1.3.2 Лечение ДТЗ радиоактивным йодом

Радиоактивный йод применяют для лечения ДТЗ более 60 лет. Однако именно за последние годы данная методика получила широкое распространение. Зарубежными авторами был проведен анкетный опрос, касающийся выбора метода лечения ДТЗ. Установлено, что 69% опрошенных врачей в США выбрали терапию радиоактивным йодом, в Европе их число составило 22%, в Китае – 22% и в Японии – 11% [223]. При анализе затрат на терапию ДТЗ в США подсчитано, что общая стоимость хирургического лечения составила 33195\$, радиоактивным йодом – 23610\$ [307]. Ожидаемым исходом лечения является достижение стойкого гипотиреоза. Очевидными достоинствами лечения ДТЗ с помощью I131 являются минимальный риск рецидива заболевания, отсутствие тяжелых осложнений, встречающихся при оперативном лечении [50; 76; 107; 132; 164; 179; 201; 232; 268; 289; 306; 331; 356; 426].

Однако число пациентов, получающих лечение радиоактивным йодом в России, незначительно. Это связано как с объективными (нехватка медицинских учреждений, проводящих лечение I131), так и субъективными факторами. В первую очередь, это настороженное отношение пациентов и врачей к данной методике, а также большое количество ограничений [50; 201].

Абсолютными противопоказаниями к использованию I131, по мнению большинства авторов, являются беременность и лактация [133; 175; 181; 426]. В литературе встречается много публикаций о возможности утяжеления эндокринной офтальмопатии после радиойодтерапии [179; 209; 210; 236; 249; 334; 398]. Ряд авторов отказываются использовать этот метод у молодых пациентов, в том числе у детей [44; 175; 426]. Больным с большим размером зоба также не показано проведение радиойодтерапии, поскольку может потребоваться многократное введение изотопа в течение нескольких месяцев или даже лет [373]. Это, в свою очередь, увеличивает риск развития радиационного тиреоидита с дальнейшим увеличением объема ЩЖ [133; 179]. В результате развивается болезненное воспаление щитовидной железы, которое длится несколько недель и требует назначения глюкокортикостероидов.

Некроз тиреоцитов, индуцированный радиоактивным йодом, происходит постепенно. Интервал от начала лечения до достижения эу- или гипотиреоидного состояния составляет от 6 до 18 недель, а у отдельных больных и превышает этот период. Отмечено, что клинические и лабораторные проявления гипертиреоза до наступления компенсации могут сохраняться и даже ухудшиться. В период лечения I131 пациенты нуждаются в назначении тиреостатиков, прием которых может быть возобновлен только через 3-7 дней после применения радиоактивного йода [81; 175; 179].

Зарубежными авторами были изучены отдаленные результаты лечения ДТЗ радиоактивным йодом. При этом показано увеличение частоты развития рака легкого, почек, мозга, костей и желудка, молочной железы, а также бесплодия и тяжелого остеопороза у женщин в пременопаузальном периоде после использования радиойодтерапии [225; 245; 325; 346]. Описаны случаи развития рака щитовидной железы (анapластической карциномы) после лечения I131 [330; 361]. В ряде исследований отмечается сочетание рака щитовидной железы с ДТЗ. Частота наблюдений составляет по разным данным от 3,4 до 19% [146; 151; 242; 250; 253; 275; 284; 407].

За последние 5 лет появились работы, свидетельствующие о развитии рецидива тиреотоксикоза после применения радиоактивного йода [123; 162]. По данным некоторых авторов к группе риска рецидива заболевания следует относить больных со значительным объемом щитовидной железы (более 50 мл), с узловыми образованиями, повышенным уровнем АТ рТТГ [76; 108]. С.Р. Winslow et al. (1998), Т. Angusti et al. (2000) указывали на возможность развития гипопаратиреоза после применения радиоактивного йода. Радиоактивный йод может способствовать развитию и прогрессированию ЭОП. Так, было показано, что у 15-37% больных после применения радиойодтерапии было отмечено развитие и прогрессирование ЭОП [136; 179; 209; 210; 237; 249; 334; 368; 398].

Несмотря на имеющиеся данные об успешном применении радиоактивного йода в лечении больных с ДТЗ в зарубежных странах, в России, в настоящее

время, данный метод лечения весьма ограничен в применении и не является методом выбора как у эндокринологов, так и хирургов.

1.3.3 Предоперационная подготовка

Хирургический метод лечения уже многие годы остается ведущим в лечении ДТЗ [24; 25; 26; 37; 38; 39; 46; 98; 101; 102; 103; 104; 148; 151; 199; 200; 220; 222; 226; 242; 297; 317; 321; 347; 355; 364; 375; 400; 404; 405; 408; 436].

Это обусловлено тем, что терапия тиреостатическими препаратами не приводит к стойкому клиническому эффекту. Радиойодтерапия также не лишена недостатков и имеет малое распространение в нашей стране. Преимуществом хирургического метода лечения, по сравнению с другими, является наиболее быстрая ликвидация тиреотоксикоза. По данным А.П. Калинина и соавт. (2004), около 40% больным ДТЗ выполняют те или иные оперативные вмешательства.

Показания к хирургическому лечению в настоящее время определены довольно четко. Это неэффективность медикаментозной терапии, непереносимость тиреостатиков, формирование ЭОП и тиреотоксического сердца, сочетание ДТЗ с узловыми образованиями, большие размеры щитовидной железы (40 мл и более), появление признаков механической компрессии окружающих анатомических структур, планирование беременности [37; 38; 81; 120; 147; 148; 151; 263; 310; 319; 322; 407].

Противопоказания для хирургического лечения ДТЗ сводятся к таковым при любом плановом оперативном вмешательстве. Это острый период инфаркта миокарда, ОНМК, онкологические и инфекционные заболевания, психические расстройства [81].

К относительному противопоказанию можно отнести субкомпенсированный тиреотоксикоз. Основной целью предоперационной подготовки подобного больного является достижение компенсации тиреотоксикоза. В первую очередь, это нормализация лабораторных показателей (свободный Т4), а также деятельности сердечно-сосудистой системы и обменных процессов. Желательно, чтобы подготовка больного к операции осуществлялась в

условиях специализированного эндокринологического центра. Однако на практике она нередко проводится в амбулаторных условиях.

Предоперационное ведение больного включает в себя обязательное назначение тиреостатиков и бета-адреноблокаторов. В среднем, подготовка к операции продолжается 3-6 недель. При этом хорошо известно, что истинный медикаментозный эутиреоз, подтвержденный результатами гормональных исследований, достигается обычно позднее [193].

Антитиреоидные препараты приводят к снижению синтеза тиреоидных гормонов, ускорению выведения йодидов из ЩЖ, торможению йодирования тиреоглобулина и превращение его в тироксин. В качестве тиреостатического средства используется также перхлорат калия. Этот препарат назначается с целью блокирования захвата йода ЩЖ. Бета-адреноблокаторы приводят к уменьшению токсического действия избытка гормонов щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему, периферической конверсии Т4 в Т3.

Однако не у всех больных посредством назначения этих двух групп препаратов возможно добиться компенсации тиреотоксикоза. Это особенно актуально у больных с упорным, непрерывно-рецидивирующим течением заболевания.

В литературе продолжают упоминаться препараты йода (раствор Люголя, йодид калия) в качестве резерва терапии [49; 81; 120; 121; 127]. Они снижают гиперфункцию щитовидной железы, ингибируют образование и выделение тиреоидных гормонов, снижают кровенаполнение ЩЖ. Однако использование их в качестве монотерапии не всегда приводит к достижению компенсации тиреотоксикоза. В ряде случаев, возможно развитие рефрактерности и к ним, и к антитиреоидным препаратам. Поэтому данную группу препаратов в последнее время практически не используют.

Отдельные авторы указывают на возможность использования глюкокортикостероидов при выраженном гипертиреозе. Эти препараты ингибируют синтез простагландинов. Их применяют с целью иммуносупрессии и компенсации вторичной надпочечниковой недостаточности [57; 154].

Кроме того, есть упоминание об использовании гипербарической оксигенации [114; 120; 154], рентгеноконтрастных веществ, ингибиторов калликреин-кининовой системы (контрикал, гордокс, трасилол), иглорефлексотерапии, магнитотерапии для достижения компенсации тиреотоксикоза.

В настоящее время в клинической практике широко применяют различные методы экстракорпоральной детоксикации – плазмаферез (ПФ), гемосорбция, энтеросорбция. При помощи этих методов добиваются удаления циркулирующих в крови аутоантител и иммунных комплексов, а также продуктов метаболизма. Методы экстракорпоральной коррекции становятся доминирующими в подготовке больного к операции при непереносимости тиреостатиков, неэффективности проводимой терапии. Их использование позволяет в кратчайшие сроки перед операцией достичь компенсации или субкомпенсации тиреотоксикоза [120; 121; 128; 138; 158; 189; 212; 276; 323; 365; 420].

Наиболее часто на практике используют плазмаферез. Ряд авторов предпочитают использовать дискретный ПФ [77; 90]. Однако при этом могут развиваться аллергические реакции на чужеродные белки и плазмозамещающие препараты. Этих недостатков лишен метод экстракорпоральной гепаринопреципитации плазменных белков или селективный ПФ [113; 128; 138; 143; 189]. Включение этой методики в схему подготовки больных к операции позволяет ускорить достижение эутиреоидного состояния, нормализовать показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, избежать тиреотоксической реакции в послеоперационном периоде [137; 142; 158; 188].

В литературе встречаются данные об успешном применении озонотерапии в качестве предоперационной подготовки [48; 145]. Объясняют положительный эффект его действия тем, что озон обладает антигипоксическим и иммуномодулирующим действием.

Есть работы об успешном применении эндоваскулярной эмболизации щитовидных артерий как этапа подготовки к радикальному вмешательству. Суть методики заключается в выключении щитовидной железы из кровотока за 3–4 дня

до операции. Данный временной интервал основан на практическом материале – значимое уменьшение объема ЩЖ (максимально на 15-20% от исходного) и уменьшение васкуляризации (по данным УЗИ ЩЖ с доплеровским картированием в динамике после эмболизации) отмечали именно в эти сроки. В дальнейшем, существенного изменения размеров ЩЖ не происходило. Использование данной методики приводит к уменьшению интраоперационной кровопотери, потенцированию предоперационной тиреостатической терапии [42; 71; 247; 438].

Критериями адекватности предоперационной подготовки считают, в первую очередь, нормализацию частоты сердечных сокращений и артериального давления, достижения референсных значений свободных Т4 и Т3. Долгое время некомпенсированный тиреотоксикоз являлся абсолютным противопоказанием к выполнению оперативного вмешательства. В последние годы возможности анестезиологического обеспечения операций на щитовидной железе существенно расширились. В литературе появились работы, свидетельствующие о допустимости выполнения хирургического вмешательства при субкомпенсированном тиреотоксикозе после проведенной подготовки [73; 119].

Таким образом, предоперационная подготовка больных с ДТЗ остается сложной, специализированной и многоплановой задачей. А результат подготовки больного к операции во многом предопределяет успех хирургического лечения.

1.4 Обоснование выбора объема операции у больных с ДТЗ

История развития хирургического лечения больных с ДТЗ берет свое начало в XIX веке. Английский хирург Н. Листер в 1871 г. впервые выполнил оперативное вмешательство на щитовидной железе. J. Miiculicz в 1884 г. предложил способ двусторонней клиновидной резекции ЩЖ, получивший всеобщее признание. Позднее операция Микулича была модифицирована А.В. Мартыновым, С. Crile, и F. Lahey, которые расширили объем резекции. Радикальность выполняемой операции увеличилась, а летальность снизилась. Однако этого оказалось недостаточно. По данной методике оставлялось не менее

10 г ткани, что приводило к частым рецидивам заболевания. В настоящее время этот способ уже не применяется.

В 1902 г. Т. Kocher предложил свой способ хирургического лечения ДТЗ. Суть заключалась в выполнении перевязки четырех щитовидных артерий и субтотальной резекции обеих долей ЩЖ с оставлением 4-6 г ткани. В нашей стране данная методика субтотальной резекции щитовидной железы получила широкое распространение в модификации О.В. Николаева (1952). По данному способу выполняется субтотальная субфасциальная резекция ЩЖ с внутрикапсулярной перевязкой сосудов и оставлением 2-6 г ткани ЩЖ в виде кусочка ладьевидной формы по бокам от трахеи. Перешеек при этом удаляется. Несмотря на то, что данная методика применяется давно и техника ее выполнения детально изучена, даже опытному хирургу нелегко оценить размеры оставляемой ткани щитовидной железы. Недооценка объема тиреоидного остатка (ТО) ткани приводит к развитию гипотиреоза или рецидиву тиреотоксикоза в послеоперационном периоде. Перечисленные недостатки реже встречаются при способе субтотальной резекции щитовидной железы, который был предложен Е.С. Драчинской в 1963 году [62]. Он заключается в тотальном субфасциальном удалении одной из долей щитовидной железы с перешейком и резекции контрлатеральной доли. Оставляют часть ткани верхнего полюса около 3-6 г и питающей его верхней щитовидной артерией. Это позволяет легче рассчитывать размеры культи железы, так как оставляемый во время операции один из верхних полюсов имеет довольно стандартную форму [37].

Этот этап хирургического лечения можно назвать «органосохраняющим». В большинстве случаев (до 80%) после операции развивался гипотиреоз. Таким образом, основной задачей на данном этапе развития хирургии ЩЖ при ДТЗ была профилактика гипотиреоза путем сохранения наиболее адекватного объема остатка щитовидной железы [6; 12; 15; 16; 17; 18; 27; 67; 78; 81; 86; 102; 117; 146; 186; 226; 322; 404].

С развитием иммунологии появились новые данные об этиологии и патогенезе ДТЗ. А с внедрением в широкую клиническую практику

синтетических аналогов L-тироксина начался новый этап – радикального хирургического лечения. Это привело к изменению позиции многих хирургических школ в вопросе выбора объема операции. Широко стала выполняться тиреоидэктомия. Однако споры о необходимом объеме операции, основанные на новых данных о патогенезе ДТЗ, идут до сих пор.

Таким образом, на сегодняшний день можно выделить 2 группы выполняемых операций на щитовидной железе при ДТЗ: субтотальные резекции в различных модификациях и тиреоидэктомия.

Условием оперативного вмешательства на ЩЖ по любой из существующих методик является: сохранение адекватного количества тиреоидной ткани с целью достижения эутиреоидного состояния или же тотальное удаление ЩЖ и предупреждение рецидива заболевания.

Послеоперационный гипотиреоз и рецидив тиреотоксикоза при выполнении СТР нельзя отнести к техническим дефектам выполнения операции, поскольку их развитие, во многом, определяется не только оперативной техникой, но и морфо-функциональным состоянием щитовидной железы.

Сегодня среди хирургов по-прежнему нет единого подхода к выбору объема операции у больных ДТЗ. Это обусловлено разными взглядами на цель оперативного пособия [1; 16; 17; 18; 19; 24; 38; 40; 97; 101; 102; 103; 104; 171; 173; 198; 215; 220; 221; 226; 232; 242; 324; 364; 400; 405; 434]. В первую очередь, это касается развития гипотиреоза.

Сторонники органосохраняющих резекционных методик (субтотальная резекция щитовидной железы) стремятся достигнуть в послеоперационном периоде эутиреоза. Развившийся после операции гипотиреоз они расценивают как осложнение [1; 15; 16; 17; 18; 23; 54; 81; 97; 101; 102; 103; 104; 152]. Развитие данного состояния обусловлено удалением большей части ЩЖ, как аутоантигена, с оставлением минимального количества функционирующей ткани. В тоже время количество ткани не должно быть столь большим, чтобы привести к гипертиреозу под воздействием тиреостимулирующих антител и увеличенной тиреотропной стимуляции. Частота послеоперационного гипотиреоза по различным данным

может достигать 92% [16; 17; 18; 78; 102; 103; 104; 165; 191; 198; 199; 200; 324; 405]. Сторонники предельно субтотальных методик резекции щитовидной железы с оставлением 1-2 г тиреоидной ткани воздерживаются от выполнения тиреоидэктомии не из-за угрозы развития гипотиреоза [78; 98; 123; 150; 152; 202; 298; 308; 383]. По их мнению, данная методика предотвращает рецидив тиреотоксикоза, сохраняет функцию ЩЖ и уменьшает риск возможных интраоперационных осложнений – повреждение возвратных нервов и околощитовидных желез.

Все органосохраняющие операции и исследования в этом направлении сводятся к тому, чтобы каким-либо способом рассчитать оптимальную массу (или объем) оставляемой ткани щитовидной железы. По литературным данным оптимальная масса тиреоидного остатка должна варьировать от 1 до 6 г [1; 2; 3; 6; 12; 15; 16; 18; 67; 97; 101; 102; 103; 104; 152; 154; 165; 186; 198; 308; 317; 322; 389]. Ряд авторов считают, что масса тиреоидного остатка является не единственным фактором, влияющим на исход оперативного лечения у больных с ДТЗ [15; 22; 27; 207].

Были проведены исследования, в которых оценивали изменения тиреоидного остатка в отдаленном периоде. Установлено, что зачастую изменения, происходящие в ткани щитовидной железы после СТР, не позволяют полноценно обеспечивать ее функцию. Именно поэтому эутиреоидное состояние является исходом операции не более, чем у 40-50% больных [16; 18; 54; 78; 101; 102; 103; 104; 152; 165; 173; 200; 324; 404]. Однако у 10-30% больных выполнение органосохраняющих операций приводит к развитию рецидива тиреотоксикоза [6; 54; 78; 81; 98; 102; 103; 104; 109; 116; 198; 199; 200; 315; 404; 405; 431]. По мнению В.И. Белоконева и соавт. (2012), на сегодняшний день вообще отсутствуют критерии, позволяющие прогнозировать исход субтотальной резекции щитовидной железы у конкретного больного.

Больные с рецидивом тиреотоксикоза после оперативного лечения составляют самую тяжелую категорию. Рекомендации по лечению этой группы пациентов противоречивы. Ряд авторов высказывается против повторного

оперативного вмешательства. Это объясняется тем, что число различных осложнений увеличивается более чем в 10 раз [203; 303]. При этом, возможности консервативной терапии у данной категории больных, как правило, ограничены.

Таким образом, неудовлетворительные результаты лечения ДТЗ посредством резекционных методик очевидны. Современные данные о ключевых звеньях патогенеза заболевания, когда тиреоидный остаток является мишенью для тиреостимулирующих антител, заставили многих авторов изменить точку зрения на цель оперативного лечения больных с ДТЗ.

Другая точка зрения на объем операции при ДТЗ заключается в том, что больным удаляют всю железу. Такое радикальное вмешательство считают патогенетически обоснованным, оптимальным и рациональным объемом операции, поскольку щитовидная железа, будучи мишенью для тиреостимулирующих антител, полностью удаляется. При этом исключается возможность рецидива заболевания, а гипотиреоз является ожидаемым исходом [24; 25; 40; 46; 171; 179; 181; 191; 199; 215; 220; 221; 222; 226; 232; 234; 242; 265; 279; 288; 300; 324; 326; 364; 400; 405; 431].

Вместе с тем, тиреоидэктомия несет в себе ряд отрицательных последствий. Одним из специфических послеоперационных осложнений следует признать гипокальцемию. Различают транзиторную (до 6 месяцев) и стойкую (6 месяцев и более после операции) гипокальцемию. Частота развития временного послеоперационного гипопаратиреоза после выполнения операции тиреоидэктомии, по разным данным, достигает 0,9-68% [69; 95; 195; 229; 252; 255; 256; 294; 299; 304; 313; 339; 362; 382; 384; 393; 397]. При этом стойкое снижение уровня кальция в отдаленном периоде может достигать 1–10% [69; 95; 242; 252; 255; 294; 362; 376; 391; 392]. К факторам, способствующим развитию послеоперационного гипопаратиреоза, относят: пожилой возраст больных, синдром «голодной кости», опыт хирурга, объем оперативного вмешательства, общий объем щитовидной железы, повторная операция, отсутствие визуализации всех четырех околощитовидных желез во время операции [252; 274]. Кроме того, выраженный спаечный процесс у больных с ДТЗ и неудовлетворительная

визуализация во время хирургического вмешательства, могут приводить к повреждению околощитовидных желез [409].

Следует отметить, что сегодня остается нерешенным вопрос о том, какое количество околощитовидных желез является достаточным для поддержания нормального уровня кальция в сыворотке крови. A.R. Sasson et al. (2001) полагают, что для сохранения нормального уровня кальция достаточно одной функционирующей околощитовидной железы. Другие авторы сообщают о необходимости сохранения целостности трех желез. Эта позиция обусловлена тем, что гиперплазия резидуальной паратиреоидной ткани зачастую не в состоянии полноценно компенсировать околощитовидную недостаточность [367]. Отдельно необходимо упомянуть о возможности интратиреоидного расположения паратиреоидных желез. В своей работе Z.W. Grajek et al. (2015) показали, что частота развития послеоперационного гипопаратиреоза зависит от способа достижения гемостаза при выполнении тиреоидэктомии. Очевидно, что вероятность развития перманентного гипопаратиреоза будет наибольшей после выполнения тиреоидэктомии [339; 435]. В значительно меньшем проценте случаев гипопаратиреоз развивается после субтотальной резекции щитовидной железы [195; 248; 288; 292; 339].

Таким образом, больные с ДТЗ после выполнения им тиреоидэктомии, в большей степени подвержены развитию послеоперационного гипопаратиреоза. При этом основным пусковым механизмом является развитие транзиторной послеоперационной гипокальциемии за счет снижения концентрации паратгормона [149; 264; 363; 382; 401]. Это приводит к увеличению длительности пребывания пациента в стационаре, дополнительному назначению как препаратов кальция, так и активных форм витамина D [159; 305; 391; 392]. В свою очередь, постоянный прием витамина D может привести к гиперкальциемии и развитию почечной недостаточности [296; 314]. Заместительная гормональная терапия аналогами паратиреоидного гормона имеет ряд недостатков в связи со сравнительно коротким периодом циркуляции паратгормона в плазме крови, быстрым разрушением его в желудочно-кишечном тракте и низкой

биодоступностью вследствие большой молекулярной массы и высокой гидрофильности [227].

Другим специфическим осложнением хирургического лечения ДТЗ является повреждение возвратного гортанного нерва и, как следствие, изменение фонации [55; 254]. Повреждение возвратного гортанного нерва при выполнении операции тиреоидэктомии выявляется у 0,2-20% больных [9; 45; 47; 53; 91; 141; 147; 216; 256; 384]. У 13% больных оториноларингологи амбулаторно диагностируют отсроченный вариант пареза гортани [66; 74]. Такой широкий диапазон представленных данных связан с тем, что на основании клинической картины не всегда удается выявить данное осложнение, поскольку возможно бессимптомное течение пареза гортани [41; 53; 258]. Важными факторами являются методы и сроки диагностики осложнения. Чаще только после непрямой ларингоскопии удается выявить в той или иной степени выраженности парез гортани [55; 239]. По данным Е.А. Ильичевой и соавт. (2011), у 66% больных с выявленным парезом гортани методом непрямой ларингоскопии было отмечено сохранение фонации. Однако даже анатомическая целостность гортанных нервов не исключает возможность развития пареза. Дело в том, что клинические симптомы повреждения возвратного гортанного нерва и причины его транзиторного пареза могут быть разнообразными (избыточная скелетизация нерва, неврит, вызванный рубцовой тканью, демиелинизацией, термическое повреждение электрокоагулятором и др.) и зачастую остаются неизвестными [53].

Если нарушение функции голосовых связок, подтвержденное при помощи непрямой или фиброоптической ларингоскопии, сохраняется на протяжении одного года, то парез следует считать постоянным [74; 384]. У 30% пациентов с послеоперационным нарушением подвижности голосовых складок формируется стойкий необратимый парез гортани [55; 74].

С клинической точки зрения, наиболее тяжело протекает двустороннее поражение возвратного гортанного нерва. Подобное поражение, по данным литературы, встречается довольно редко – до 1% больных [53; 74; 195]. В результате такого поражения происходит двусторонний паралич гортани с

формированием декомпенсированного стеноза, который требует формирования трахеостомы. При повторных операциях по поводу рецидива тиреотоксикоза после операции частота повреждения возвратного гортанного нерва увеличивается и может достигать 30% [1; 9; 216].

По мнению ряда авторов, при выполнении тиреоидэктомии процент развития гипопаратиреоза и пареза возвратных гортанных нервов после операции значительно выше по сравнению с таковым при выполнении СТР ЩЖ [74; 95; 195; 339; 371].

Гипотиреоз после тиреоидэктомии является ожидаемым прогнозируемым исходом. Однако представление о том, что гипотиреоз принадлежит к легко устранимым патологическим состояниям, не всегда соответствует истине. Проведенное исследование показало, что у больных с послеоперационным некомпенсированным гипотиреозом смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы на 15% выше, чем в общей популяции [98]. Причина этого заключается в неадекватной заместительной гормональной терапии. Недостаточная доза гормонов и субклинический гипотиреоз приводят к нарушению липидного обмена, развитию атеросклероза, нарушению обмена электролитов, инфаркту миокарда [37; 81; 240; 338; 430]. Незначительная, но при этом хроническая передозировка тиреоидных гормонов вызывает гипертрофию миокарда, ишемическую болезнь сердца, нарушения ритма. В исследовании, проведенном в Голландии, было проанализировано качество жизни и изучен прогноз у 1149 женщин. Риск развития инфаркта миокарда и кальциноза аорты был выше у пациенток с субклиническим гипотиреозом [291].

Многолетняя практика показывает, что на фоне монотерапии L-тироксином в большинстве случаев удается достичь нормального уровня ТТГ и свободного Т4. При этом уровень свободного Т3 часто остается ниже нормы. Большинство больных при этом чувствуют себя удовлетворительно. Однако у 10-15% пациентов сохраняется клиническая симптоматика гипотиреоза, несмотря на нормализацию уровня ТТГ [388].

К таким же выводам пришла и другая группа авторов [116]. Несмотря на кажущуюся простоту заместительной терапии, большое число пациентов с гипотиреозом остается длительное время в состоянии декомпенсации. Однако даже у пациентов с эутиреозом ряд показателей качества жизни остается низким по сравнению с таковыми у людей без нарушения функции ЩЖ [240; 427].

Таким образом, следует признать, что сегодня нет патогенетически обоснованных четких критериев выбора объема операции у больных с ДТЗ.

1.5 Факторы риска рецидива тиреотоксикоза после операции субтотальной резекции щитовидной железы

Существуют разные точки зрения на причину рецидива тиреотоксикоза после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы. На сегодняшний день в литературе доминирует мнение о том, что развитие рецидива тиреотоксикоза после операции субтотальной резекции щитовидной железы напрямую зависит от объема тиреоидного остатка. Рекомендуемый «безопасный» объем оставляемой ткани щитовидной железы, позволяющий избежать рецидива заболевания должен быть не более 6 мл.

Так, А.А. Нарычев (1971) берет в расчет соотношение частоты пульса к основному обмену веществ. Полученный результат приравнивается к массе оставляемой тиреоидной паренхимы. А.Ф. Романчишен и соавт. (2003) представили опыт лечения более 2000 больных ДТЗ. Оптимальный объем оставляемой ткани щитовидной железы составляет 4-6 мл. Предпочтение отдавалось субтотальной резекции по методике Е.А. Драчинской. К таким же выводам пришли И.В. Макаров и соавт. (2013, 2014). В исследовании были представлены результаты лечения больных с ДТЗ за 10 лет. Авторы производили расчет тиреоидного остатка интраоперационно с использованием стерильного циркуля. Затем производили его взвешивание и, таким образом, устанавливали окончательный размер культи. В среднем масса его составляла 4-6 г.

А.Ю. Цуркан и соавт. (2011) определяли объем тиреоидного остатка визуально в зависимости от степени увеличения ЩЖ и тяжести течения

тиреотоксикоза. В раннем послеоперационном периоде оценивали размер оставленной ткани при помощи УЗИ.

С.В. Федоров и соавт. (2005) предложили способ СТР ЩЖ. Проводили резекцию $\frac{3}{4}$ объема меньшей доли ладьевидно, огибая верхний полюс железы с латеральной и медиальной поверхности. Далее формировали культю доли из нижнего полюса и субкортикального слоя по задней поверхности. Перевязку нижней щитовидной артерии не производили. Затем выполнялась субтотальная резекция противоположной доли с сохранением по заднемедиальной поверхности 2-4 г ткани.

Существует методика математического прогнозирования вероятности развития послеоперационного гипотиреоза или рецидива тиреотоксикоза. Она позволяет выбрать адекватный объем тиреоидного остатка с помощью двух уравнений линейной дискриминантной функции с высоким уровнем статистической значимости. Если при постановке 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 мл. А при достижении максимума во втором уравнении наиболее ожидаемо развитие гипотиреоза после операции. Объем тиреоидного остатка, в таком случае, составит 4,4–6,5 мл. Точность определения вероятности развития послеоперационного рецидива тиреотоксикоза и гипотиреоза составила 100% [6].

Г.А. Бовыкина, А.В. Меньков (2007) отказались от визуальной оценки размеров тиреоидного остатка. Вариабельность относительного объема ткани при этом затрудняет правильную интерпретацию адекватности объема выполненного оперативного вмешательства. Авторы предложили оригинальную методику интраоперационной цитоморфометрии. При этом определяли выраженность лимфоидной инфильтрации ткани ЩЖ. В зависимости от результатов рекомендовали дифференцированно подходить к выбору объема оставляемой ткани ЩЖ. В среднем от 3 до 5 мл. Отсутствие лимфоидной инфильтрации позволяет сохранить клинически значимый объем тиреоидного остатка.

А.А. Федаев и соавт. (2007) предлагали измерять объем сформированных культей в трех проекциях. Масса остатка не должна превышать 5 г. Обязательным считают морфологическое исследование функциональной активности ЩЖ.

Ш.Ш. Жураев и соавт. (2009) проанализировали результаты хирургического лечения 192 больных с ДТЗ. Резекцию щитовидной железы проводили по усовершенствованному способу с учетом степени функциональной активности на основании интраоперационной оценки морфофункционального состояния щитовидной железы при токсических формах зоба. Оптимальный объем оставляемой культи доли щитовидной железы должен соответствовать размеру концевой фаланги мизинца больного. Тем самым, авторы предложили индивидуальный подход к определению объема резекции щитовидной железы. Это позволило значительно улучшить результаты операции и снизить частоту послеоперационного гипотиреоза и рецидива токсического зоба до 0,5%.

Ряд исследователей предлагали выполнять предельно субтотальную резекцию щитовидной железы с сохранением до 3 г ткани. По их мнению, это позволяло нормализовать функцию ЩЖ у 66,7% больных, предотвратить рецидив тиреотоксикоза и минимизировать риск развития пареза гортани и гипокальциемии [98; 322].

В.Г. Аристархов и соавт. (2011) предлагали рассчитывать количество тиреоидного остатка в зависимости от возраста больного, стажа заболевания, лечения тиреостатиками. При этом производился расчет относительной части оставляемой ткани. Так, в зависимости от возраста больного и длительности лечения, объем может составлять от 1/8 до 1/12 от исходной массы. При этом для коррекции иммунопатологических процессов предлагается воздействовать на тиреоидный остаток инфракрасным спектром лазерного излучения с длиной волны 0,89 мкм.

Неоднозначно мнение авторов о влиянии активности аутоиммунного процесса на количество оставляемой ткани. Н.А. Шапиро и соавт. (2001), А.А. Старостина (2011) оценивали аутоиммунную напряженность по степени лимфоидной инфильтрации. Считали, что чем больше выражен аутоиммунный

компонент, тем больший объем ткани ЩЖ подлежит хирургическому удалению. Другой точки зрения придерживались С.С. Слесаренко и соавт. (2003). Исследователи предлагали при выявлении выраженной лимфоидной инфильтрации массу тиреоидного остатка увеличивать в 1,5 раза.

Однако помимо объема тиреоидного остатка, в литературе описаны и другие возможные факторы риска рецидива тиреотоксикоза после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы.

Так, по мнению И.В. Макарова и соавт. (2013, 2014), вероятность рецидива заболевания увеличивается у больных со стажем тиреотоксикоза более 2х лет. Н. Курихара (2006), А.С. Абдулхаликов (2011), N. Kutev et al. (2007) отмечали зависимость исхода операции от возраста или пола пациентов. Причем многие авторы указывали на потенциально высокий риск рецидива у людей в возрасте до 20 лет [56; 105; 278; 357]. М.Б. Гудиева и соавт. (2013) в проведенном исследовании сделали предположение, что на увеличение количества больных с рецидивом тиреотоксикоза после операции СТР ЩЖ может влиять изменение потребления йода, стресс, экология, питание, курение.

Проведены исследования, которые отмечают высокую вероятность рецидива заболевания после оперативного лечения у больных с высоких титром антитиреоидных антител [101; 102; 103; 295; 396]. Однако по мнению других авторов, высокий титр АТ ТПО, наоборот, способствует развитию гипотиреоза после СТР ЩЖ [54; 198], а уровень АТ ТГ не оказывает решающего влияния на прогнозирование отдаленных результатов лечения [160; 272]

С.Н. Завгородний и соавт. (2011) в своем исследовании изучили взаимосвязь между тяжестью течения ДТЗ и уровнем АТ рТТГ. Авторы пришли к заключению, что при высоком титре тиреостимулирующих антител показано выполнение тиреоидэктомии.

Есть работы, в которых вероятность рецидива тиреотоксикоза после операции оценивали по уровню АТ рТТГ [198; 215]. При этом, значение 80 Ед/л и более трактовали как потенциально высокий риск рецидива и рекомендовали более радикальные способы хирургического лечения [34; 46; 99; 130; 131; 174;

241; 302; 354]. Кроме того, дополнительным фактором риска считается наличие эндокринной офтальмопатии [38; 99; 130; 131; 157; 198].

По мнению ряда авторов, при планировании объема операции необходимо учитывать структурные изменения ЩЖ. Так, при значительном ее увеличении и формировании узловых образований на фоне ДТЗ, риск рецидива тиреотоксикоза значительно выше [99; 177; 404].

Группа исследователей провела оценку прогностически значимых показателей, определяющих исход хирургического лечения больных с ДТЗ. Они пришли к выводам, что рецидиву тиреотоксикоза способствуют высокий титр АТ рТТГ после операции, большие размеры ЩЖ, наличие ЭОП, объем тиреоидного остатка до 11 мл [198].

Некоторые авторы изучали генетические маркеры, позволяющие прогнозировать рецидив заболевания [56; 80; 140; 172; 204; 333].

Широкий диапазон представленных данных демонстрирует отсутствие единого подхода к выбору способа оперативного вмешательства. При этом, необходимо особо подчеркнуть, что однозначных критериев определения того или иного объема операции на сегодняшний день нет.

Таким образом, вопрос выбора способа хирургического лечения больных с диффузным токсическим зобом до сих пор является широко обсуждаемым. Отсутствуют не только единые методики выполнения операций, но имеются существенные различия в целях вмешательства. Некоторые авторы продолжают выполнять субтотальную резекцию щитовидной железы всем пациентам, страдающим ДТЗ. Другие продолжают разрабатывать методики предельно субтотальных резекций ЩЖ, демонстрируя их преимущества перед вмешательствами иного объема. Однако высокий процент рецидива заболевания в отдаленном периоде, не позволяют с ними согласиться. Третьи, опираясь на новые знания о патогенезе и возможности заместительной гормональной терапии, считают операцией выбора ТЭ и лишь в исключительных случаях допускают выполнение СТР. Однако количество осложнений (гипопаратиреоз, парез гортани), существенно влияющих на послеоперационную реабилитацию и

качество жизни в дальнейшем, а также до конца нерешенные вопросы коррекции послеоперационного гипотиреоза, побуждают искать новые пути решения задачи хирургического лечения больных с диффузным токсическим зобом.

Таким образом, сегодня основным нерешенным тактическим вопросом хирургического лечения больных с ДТЗ следует признать вопрос о том, кому из больных можно выполнять операцию субтотальной резекции щитовидной железы с минимальным риском рецидива заболевания в послеоперационном периоде, а каким больным следует выполнять сразу удаление щитовидной железы из-за явной угрозы рецидива тиреотоксикоза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных

Работа выполнена на кафедре и в клинике факультетской хирургии Клиник Самарского государственного медицинского университета. Базой для клинического исследования было хирургическое отделение №2 (отделение эндокринной хирургии) клиники факультетской хирургии.

Работа основана на результатах обследования и хирургического лечения 249 больных диффузным токсическим зобом, последовательно поступавших на лечение в отделение с 2006 по 2015 гг. Специальной выборки больных не проводилось.

Диагноз ДТЗ был установлен врачом-эндокринологом на основании клинической картины и анамнеза заболевания, физикального обследования, ультразвуковых данных, исследования гормонального и иммунологического статуса.

Критериями включения в исследование были: 1) больные с ДТЗ и доказанными показаниями к операции; 2) длительность наблюдения после операции 1-6 лет.

Критериями исключения были: 1) наличие функциональной автономии щитовидной железы; 2) рак щитовидной железы; 3) ранее выполненная операция на щитовидной железе; 4) ранее проведенная терапия радиоактивным йодом.

Среди 249 пациентов женщин было 212 (85,1%), мужчин – 37 (14,9%), соотношение 5,7:1.

Возраст больных колебался от 17 до 81 года, средний возраст составил $49,2 \pm 13,7$ лет. Распределение больных по возрастным группам представлено в таблице 1.

Возраст больных

Возраст (лет)	Число больных
До 20	3 (1,2%)
21-30	28 (11,2%)
31-40	36 (14,5%)
41-50	57 (22,9%)
51-60	68 (27,3%)
61-70	43 (17,3%)
71-80	13 (5,2%)
Старше 80	1 (0,4%)
Итого	249 (100%)

Наибольшее число больных было в возрастной группе от 41 до 60 лет – 125 (50,2%), меньше всего - в группах до 20 лет – 3 (1,2%) и старше 70 лет – 14 (5,6%) больных. На больных трудоспособного возраста, от 20 до 60 лет, пришлось 75,9% в структуре всех оперированных больных.

Сопутствующие заболевания были диагностированы у 158 (63,5%) больных. Нозологическая структура сопутствующих заболеваний представлена артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, различными вариантами нарушения ритма, пороками сердца (рисунок 1). Необходимо отметить, что часто поражение сердечно-сосудистой системы имело вторичный характер и расценивалось как развивающаяся тиреотоксическая кардиомиопатия и формирование тиреотоксического сердца. К прочим были отнесены заболевания мочеполовой и пищеварительной систем.



Рисунок 1. Структура сопутствующей патологии

Длительность заболевания до операции составила от 3 месяцев до 38 лет, средняя длительность $5,4 \pm 4,6$ лет. Распределение больных в зависимости от анамнеза заболевания представлено в таблице 2.

Таблица 2

Длительность заболевания

Длительность заболевания	Число больных
Менее 1 года	9 (3,6%)
1-2 года	20 (8,0%)
2-5 лет	111 (44,6%)
Более 5 лет	109 (43,8%)
Итого	249 (100%)

Таким образом, у значительного числа больных (88,4%) анамнез заболевания превышал 2 года. Следует отметить, что рецидивирующее течение заболевания на фоне консервативной терапии было выявлено у 223 (89,6%) больных, при этом у 143 (64,3%) из них было 2 и более рецидива. Все эти больные длительно амбулаторно получали лечение препаратами тиреостатического ряда.

Специфические осложнения длительно существующего тиреотоксикоза и длительной тиреостатической терапии были выявлены у 200 (80,3%) пациентов. Структура этих осложнений представлена в таблице 3.

Таблица 3

Осложнения длительно существующего тиреотоксикоза и длительной тиреостатической терапии

Характер осложнения	Число больных
Тиреотоксическое сердце	154 (61,8%)
Компрессионный синдром	45 (18,1%)
Эндокринная офтальмопатия	76 (30,5%)
Непереносимость тиреостатиков	21 (8,4%)
Лейкопения	41 (16,5%)
Токсический гепатит	3 (1,2%)

Таким образом, наиболее часто гипертиреоз приводил к поражению миокарда. У 76 (30,5%) пациентов ДТЗ сочетался с эндокринной офтальмопатией (рисунок 2).

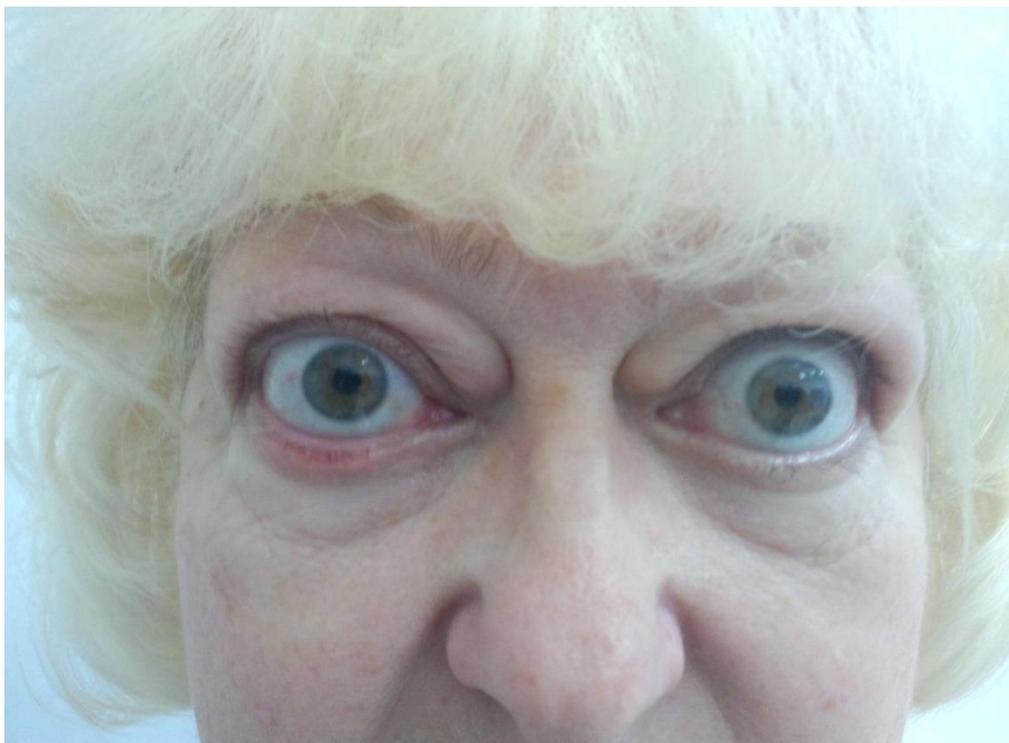


Рисунок 2. Больная с эндокринной офтальмопатией

2.2 Методы обследования пациентов

При обследовании больных применяли клинические (сбор жалоб и анамнеза, осмотр, пальпация, определение глазных симптомов тиреотоксикоза), лабораторные и инструментальные методы исследования. Всех пациентов перед операцией осматривал врач-эндокринолог.

При осмотре и сборе анамнеза в стационаре обращали внимание на такие симптомы как сердцебиение, нарушение сердечного ритма, слабость, потливость, быструю утомляемость, потерю в весе, тремор верхних конечностей, увеличение глазных яблок, слезоточивость, ощущение «песка в глазах», чувство давления на шее (рисунок 3), затруднение при глотании, осиплость голоса. Клинические проявления заболевания представлены в таблице 4.

Клинические проявления у больных с ДТЗ

Симптомы	Число больных
Сердцебиение	52 (20,1%)
Нарушение ритма	35 (14,1%)
Слабость	90 (36,1%)
Потливость	80 (32,1%)
Потеря веса	32 (12,9%)
Тремор	38 (15,3%)
Увеличение глазных яблок	71 (28,5%)
Слезоточивость	64 (25,7%)
Ощущение «песка» в глазах	59 (23,7%)
Чувство давления на шее	31 (12,4%)
Затруднение при глотании	9 (3,6%)
Осиплость голоса	5 (2,1%)



Рисунок 3. Больная с компрессионным синдромом

При поступлении в стационар исследовали общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови по стандартным методикам. Перед операцией, в раннем и позднем послеоперационном периодах определяли уровень кальция крови. Исследования выполняли оптимизированными унифицированными тестами, при этом референсный диапазон был 2,1-2,6 ммоль/л.

Для оценки компенсации тиреотоксикоза перед операцией исследовали уровень свободного Т4 (референсные значения 12-22 пмоль/л). В отдаленном периоде для изучения тиреоидного статуса проводили оценку свободного Т4 через 1, 2, 6, 12 месяцев и далее 1 раз в год. Уровень свободного Т3 (референсные значения 1,3-3,1 нмоль/л) и ТТГ (референсные значения 0,27-4,2 мкЕД/мл) изучали через 2-6 месяцев после выписки или изменения схемы заместительной гормональной терапии.

С целью оценки тяжести кардиальной патологии использовали следующие методы исследования: электрокардиография, трансторакальная и, при необходимости, чреспищеводная эхокардиоскопия (ЭХОКС). Данная методика проводилась на аппаратах Logic 5, Logic 7 фирмы General Electric (США). Ультразвуковое исследование проводилось по стандартному протоколу. В совокупности эти методы позволяли выявить различные виды нарушения ритма, степень дилатации камер сердца, внутрисполостной тромбоз. Больных с кардиальной патологией перед операцией осматривал кардиолог.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы до операции было выполнено всем больным. Исследование проводили по стандартной методике на аппаратах Logic 5, Logic 7 фирмы General Electric (США). При этом определяли объем органа, также изучали характер структурных изменений щитовидной железы. Особое значение УЗ метод имел при планировании пациентам выполнения субтотальной резекции щитовидной железы.

По данным УЗИ щитовидной железы объем её составил от 8,4 до 295 мл, в среднем $48,9 \pm 44,0$ мл. Распределение больных по степени увеличения щитовидной железы представлено в таблице 5.

Распределение больных в зависимости от объема щитовидной железы

Объем	Число больных
Менее 20 мл (норма)	52 (20,9%)
20-50 мл	119 (47,8%)
50-100 мл	56 (22,5%)
Более 100 мл	22 (8,8%)

Таким образом, у 197 (79,1%) было выявлено увеличение щитовидной железы. По нашему мнению, это могло быть связано с естественным развитием патоморфологических процессов в щитовидной железе на фоне заболевания, а также с длительным и, иногда, бесконтрольным приемом тиреостатиков. У 57 (22,9%) больных были жалобы на чувство давления и сдавления на шее, ощущение нехватки воздуха. У 45 (18,1%) больных по данным УЗИ и рентгенографии были выявлены признаки компрессии органов шеи. При этом преобладало смещение трахеи, что клинически проявлялось ощущением давления или сдавления на шее.

По данным УЗИ, выполненного в амбулаторных условиях, у 136 (54,5%) пациентов были описаны изменения ткани щитовидной железы, подозрительные в отношении узловой трансформации. Для исключения функциональной автономии им была выполнена сцинтиграфия щитовидной железы. Исследование проводилось на двух детекторном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе «Ifinia Hawkeye» с рабочей станцией «Xeleris» (General Electric, Израиль). Дополнительно при подозрении на наличие узлового образования выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) под ультразвуковым контролем. По результатам сцинтиграфии щитовидной железы и ТАБ узловые изменения, включая функциональную автономию, были исключены у всех 136 больных.

Рентгенологическое обследование проводили при подозрении на компрессионный синдром. Обзорная рентгенография трахеи в двух проекциях выполнена 45 (18,1%) больным. Это позволяло выявить сдавление (рисунок 4а) или смещение трахеи (рисунок 4б).



а



б

Рисунок 4. Рентгенограммы трахеи больных с компрессионным синдромом

Для определения степени активности аутоиммунного процесса при ДТЗ исследовали уровень тиреостимулирующих иммуноглобулиновых комплексов. Уровень антител оценивали до начала лечения, перед операцией, в отдаленном послеоперационном периоде для оценки изменения активности аутоиммунного процесса. Исследование проводили на анализаторе Architect i2000 фирмы Abbott (США). При этом референсным диапазоном был уровень АТ рТТГ менее 1,5 Ед/л.

Интраоперационно у 103 (41,4%) больных для определения объема тиреоидного остатка использовали УЗИ. Объем рассчитывался интраоперационно при помощи мобильного ультразвукового датчика (Logic Book XP фирмы General Electric, США). При этом после формирования культи тиреоидного остатка проводили сшивание претиреоидных мышц, после чего врачом ультразвуковой

диагностики выполнялось исследование по стандартному протоколу. В отдаленном периоде при помощи УЗИ изучали изменения в тиреоидном остатке. УЗИ в разные сроки после операции выполнено 100% больных. Исследование проводили через 2, 6 месяцев и далее 1 раз в полгода.

Все больные в обязательном порядке после операции были осмотрены оториноларингологом вне зависимости от степени изменения фонации. Пациенты с диагностированным парезом гортани повторно были консультированы оториноларингологом через 2, 6, 12 месяцев после операции.

2.3 Методы подготовки пациентов к операции

Для достижения компенсации тиреотоксикоза всем пациентам проводилась предоперационная подготовка. Она заключалась в назначении перед операцией тиреостатиков (мерказолил, тирозол, пропицил) и бета-блокаторов (метопролол, бисопролол, анаприлин) еще на амбулаторном этапе. Критериями компенсации заболевания считали нормализацию уровня свободного Т4 в крови, достижение нормосистолии (частота сердечных сокращений менее 90 ударов в минуту), целевых значений артериального давления (САД менее 140 мм рт.ст.).

Тиреостатики до операции получали 228 (91,6%) больных. Кардиологическую подготовку бета-блокаторами проводили 179 (71,9%) больным. 15 (6,0%) больных, в связи с лейкопенией, дополнительно получали глюкокортикостероиды.

У 21 (8,4%) больного была отмечена толерантность к проводимой тиреостатической терапии, еще у 21 (8,4%) пациента была выявлена непереносимость всех групп тиреостатиков. Им потребовалось проведение плазмафереза от 1 до 6 сеансов. Процедуру выполняли в отделении детоксикации Клиник СамГМУ. Использовали для этого аппарат автоматического донорского плазмафереза (Haemonetics® PCS®2+, США). Количество проводимых сеансов было от 1 до 6, среднее $3,1 \pm 1,3$, интервал между сеансами 1-2 дня. За одну процедуру происходило удаление 15-20% объема циркулирующей плазмы в изоволемическом режиме. Плазмозамещение проводилось растворами гидроксипропилированного крахмала 6% и 10% (Инфукол ГЭК, Рефортан и др.),

физиологическим раствором. После каждого сеанса плазмафереза исследовали уровень свободного Т4 для оценки гормонального фона и степени компенсации тиреотоксикоза. Уровень свободного Т4 перед операцией составил от 0,39 до 28 пмоль/л, среднее значение $14,4 \pm 5,6$ пмоль/л. При этом достигнуть компенсации тиреотоксикоза удалось у 232 (93,2%) больных.

У 14 (5,6%) больных на фоне лечения сохранялся незначительно повышенный уровень свободного Т4 при отсутствии клинических признаков гипертиреоза – они были оперированы в состоянии клинической компенсации. У 3 (1,2%) больных на фоне терапии и проводимого плазмафереза сохранялись умеренно повышенный уровень свободного Т4 и отдельные клинические симптомы тиреотоксикоза (тахикардия до 90-95 ударов в минуту, эмоциональная лабильность) – они были оперированы в состоянии клинической субкомпенсации. Распределение больных по достигнутой степени компенсации заболевания перед операцией представлено на рисунке 5.

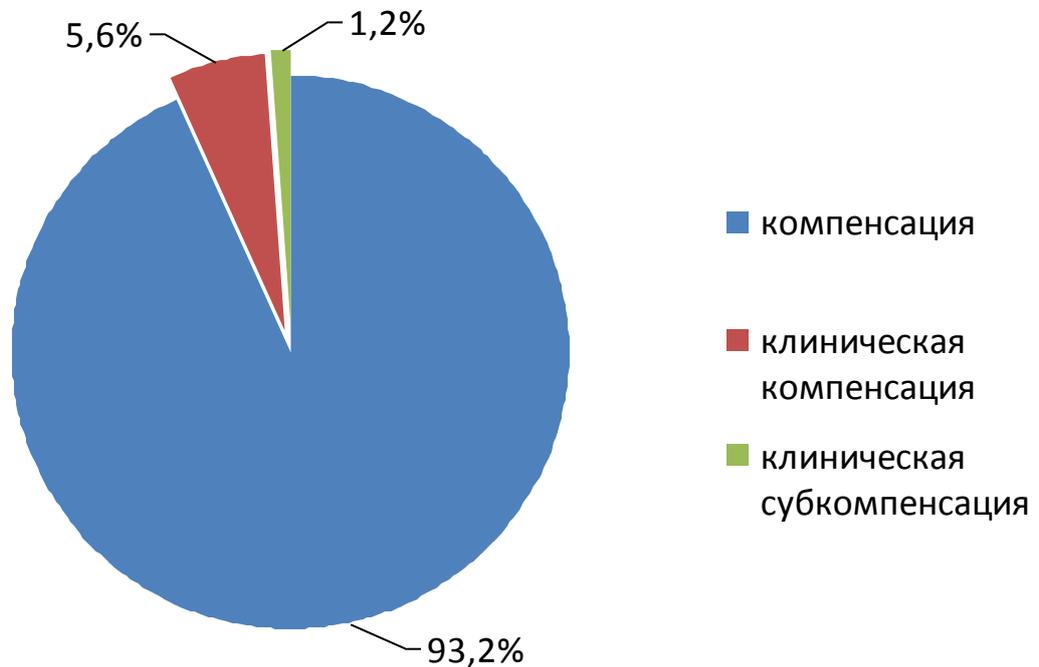


Рисунок 5. Распределение больных по степени компенсации тиреотоксикоза до операции

Особенности анестезиологического пособия у больных, оперированных в состоянии клинической субкомпенсации, заключались в том, что использовали эндотрахеальный наркоз, на этапе премедикации не применяли атропин, интраоперационно, при отсутствии противопоказаний, инфузоматом вводили парентерально бета-блокаторы.

Таким образом, современными способами коррекции гипертиреоза перед операцией удалось добиться относительной компенсации заболевания у всех больных.

2.4 Способ определения объема операции

На основании изучения факторов риска рецидива тиреотоксикоза после операции субтотальной резекции щитовидной железы был разработан «Способ дооперационного определения объема операции у больных диффузным токсическим зобом» (Патент РФ №2557946 от 30.06.2015). Цель изобретения – дооперационное определение объема операции у больных с ДТЗ и снижение числа послеоперационных осложнений. Это достигается тем, что перед выполнением операции больному ДТЗ определяют уровень антител к рецепторам ТТГ и на основании полученных результатов определяют объем необходимой операции.

Способ осуществляли следующим образом. У больного диффузным токсическим зобом после определения показаний к операции и оценки степени компенсации заболевания забирали 1 мл венозной крови натощак при температуре в помещении 20-24°C в вакуумную систему (пробирку) без антикоагулянта и доставляли в лабораторию для иммуноферментного анализа в течение 2-х часов в герметичном контейнере при температуре 2-8°C и определяли уровень антител к рецепторам ТТГ. Измерение производили в Ед/л (единица на литр). На следующем этапе производили оценку полученных результатов. Значения меньше референсного значения (1,5 Ед/л) трактовали как отрицательные, а больше или равные 1,5 Ед/л трактовали как положительные.

При значениях данного показателя равных и больше референсного значения (1,5 Ед/л) у больных прогнозировали высокий риск рецидива

заболевания при оставлении тиреоидного остатка любого объема и таким пациентам выполняли полное удаление щитовидной железы (тиреоидэктомия).

При уровне антител к рецепторам ТТГ меньше 1,5 Ед/л (референсного значения) прогнозировали низкий риск развития рецидива тиреотоксикоза в послеоперационном периоде. Данной группе пациентов выполняли субтотальную резекцию щитовидной железы с сохранением общепринятых объемов тиреоидного остатка (2-6 мл).

2.5 Методы хирургического лечения пациентов

Все 249 пациентов были оперированы. Показания к операции были общепринятыми: неэффективность консервативной терапии, рецидивирующее течение заболевания, непереносимость тиреостатиков, лейкопения, формирование эндокринной офтальмопатии, формирование тиреотоксического сердца, наличие механической компрессии. Решение о выполнении оперативного пособия принимали при наличии хотя бы одного критерия (таблица 6).

Таблица 6

Показания к операции

Показание	Число больных
Толерантность к консервативной терапии	21 (8,4%)
Рецидивирующее течение заболевания	223 (89,6%)
Эндокринная офтальмопатия	76 (30,5%)
Непереносимость тиреостатиков	21 (8,4%)
Лейкопения	41 (16,5%)
Компрессионный синдром	45 (18,1%)

Примечание: у 204 (81,9%) больных было сочетание 2 и более показаний к операции

Тиреоидэктомия была выполнена 146 больным, органосохраняющие операции – субтотальная резекция щитовидной железы – 103 больным. Использовались две основные методики резекции: по О.Н. Николаеву и Е.А. Драчинской, а также их модификации. По способу О.Н. Николаева были

оперированы 37 пациентов. Резекция железы в модификации Е.А. Драчинской была выполнена 37 больным, комбинированными способами (удаление одной из долей и резекция контрлатеральной по методике Е.А. Драчинской или О.Н. Николаева) – 29 больным. Характер выполненных операций субтотальной резекции щитовидной железы представлен на рисунке 6.



Рисунок 6. Характер выполненных операций субтотальной резекции щитовидной железы

При выполнении субтотальной резекции щитовидной железы объем остаточной ткани был от 1,0 до 5,3 мл, средний $3,0 \pm 1,2$ мл. Для определения размеров и расчета объема тиреоидного остатка у всех больных использовали переносной ультразвуковой датчик (Logic Book XR фирмы General Electric, США). При этом после завершения основного этапа операции проводили сшивание претиреоидных мышц, после чего при помощи переносного ультразвукового аппарата измеряли и рассчитывали объем остаточной ткани. Для этого использовали следующую формулу, предложенную J. Brunn et al. (1981):

$$V = A \cdot B \cdot C \cdot 0,479,$$

где: А – длина, В – ширина, С – толщина, 0,479 – коэффициент эллипсоидности.

При значениях более 6 мл выполняли резекцию оставшейся ткани и повторяли измерение объема остатка по вышеуказанному алгоритму.

Важным моментом было то, что все больные были оперированы одной бригадой. Длительность операций составила от 1,5 до 2,5 часов. Для лучшей визуализации анатомических структур использовались бинокляры с 3х кратным оптическим увеличением.

2.6 Распределение пациентов по группам

Распределение больных в группы было проведено в зависимости от способа определения объема операции.

I группу (сравнения) составили последовательно поступавшие в клинику больные, которым была выполнена операция субтотальной резекции щитовидной железы с оставлением тиреоидного остатка не более 6 мл. Таких больных было 31. Иммунологические маркеры активности аутоиммунного процесса у больных этой группы при выборе объема операции не учитывали.

II группу (основную) составили 218 больных. В этой группе использовали дифференцированный подход к выбору объема операции на щитовидной железе. Всем больным этой группы до операции определяли уровень антител к рецепторам ТТГ. При уровне антител к рецепторам ТТГ меньше референсного значения (1,5 Ед/л) выполняли субтотальную резекцию щитовидной железы с сохранением общепринятых объемов тиреоидного остатка (не более 6 мл). При значениях антител к рецепторам ТТГ равных или более референсного значения (1,5 Ед/л) выполняли полное удаление щитовидной железы (тиреоидэктомию). Всего во II группе было выполнено 72 операции субтотальной резекции щитовидной железы в различных модификациях (подгруппа А II группы) и 146 операций тиреоидэктомий (подгруппа Б II группы).

У больных I группы были изучены факторы риска рецидива тиреотоксикоза после операции субтотальной резекции щитовидной железы. Для изучения причин рецидива тиреотоксикоза после операции субтотальной резекции щитовидной железы в I группе больные были разделены на 3 категории в зависимости от длительности заболевания: 1 категория – больные с анамнезом

заболевания до 2 лет, 2 категория – больные с анамнезом заболевания от 2 до 5 лет, 3 категория – больные с анамнезом заболевания более 5 лет. Дополнительно были изучены другие широко обсуждаемые в литературе факторы рецидива тиреотоксикоза: объем тиреоидного остатка, пол, возраст, длительность приема тиреостатиков, уровень аутоиммунной стимуляции, наличие ЭОП.

Сравнительная характеристика групп больных с ДТЗ по полу, возрасту, длительности заболевания представлена в таблице 7.

Таблица 7

Сравнительная характеристика групп больных по полу, возрасту, длительности заболевания

Признак	I группа (n=31)	I группа подгруппа А (n=72)	II группа подгруппа Б (n=146)	P	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Мужчины	4 (12,9%)	7 (9,7%)	26 (17,8%)	0,27	0,72	0,37	0,99
Женщины	27 (87,1%)	65 (90,3%)	120 (82,2%)	0,27	0,72	0,37	0,99
Средний возраст (лет)	47,8±12,7	50,1±13,6	49,1±13,9	0,60	0,30	0,60	0,48
Длительность заболевания (лет)	5,1±4,0	4,9±3,1	5,6±5,2	0,87	0,60	0,96	0,63

Примечание. Достоверность различий ($P < 0,05$): P – между I группой и подгруппами, P₁₋₂ – между I группой и подгруппой А, P₁₋₃ – между I группой и подгруппой Б, P₂₋₃ – между подгруппами А и Б

Таким образом, различий между группами больных выявлены не были.

Сравнительная характеристика групп больных с ДТЗ по сопутствующей патологии представлена в таблице 8.

Сравнительная характеристика групп больных по сопутствующей патологии

Признак	I группа (n=31)	I группа подгруппа А (n=72)	II группа подгруппа Б (n=146)	P	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Артериальная гипертензия	11 (35,5%)	28 (45,8%)	67 (45,9%)	0,55	0,83	0,38	0,21
ИБС	8 (25,8%)	14 (19,4%)	29 (19,9%)	0,73	0,60	1,0	0,47
ПИМ	2 (6,5%)	1 (1,7%)	5 (3,4%)	0,40	0,21	0,66	0,35
ХСН	9 (29,0%)	19 (26,4%)	41 (28,1%)	0,95	0,82	0,87	0,99
ОНМК	0 (0%)	1 (1,4%)	2 (1,4%)	0,81	0,99	0,99	1,0
Сахарный диабет	4 (12,9%)	8 (11,1%)	13 (8,9%)	0,75	0,75	0,63	0,50
ХОБЛ	1 (3,2%)	1 (1,4%)	4 (2,7%)	0,79	0,51	0,99	1,0

Примечание. Достоверность различий ($P < 0,05$): P – между I группой и подгруппами, P₁₋₂ – между I группой и подгруппой А, P₁₋₃ – между I группой и подгруппой Б, P₂₋₃ – между подгруппами А и Б

Таким образом, группы исследуемых больных оказались сопоставимы по оцениваемым признакам, статистически значимых различий между ними обнаружено не было.

2.7 Методы морфологического исследования

Для оценки морфологических изменений ткани щитовидной железы у больных с разным уровнем аутоиммунной стимуляции было проведено морфогистологическое исследование. Материалом для гистологического исследования являлась ткань щитовидной железы, полученная во время операции. Препарат железы фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, заливали в парафиновые блоки, препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Изучали светооптически при помощи микроскопа Zeiss (Германия) с x100, x200 и x400 кратным увеличением. Всего исследовано 612 микропрепаратов от 119 больных. Оценивали степень выраженности пролиферативных и склеротических

процессов в морфологических препаратах. Микроскопию осуществлял квалифицированный морфолог.

2.8 Изучение отдалённых результатов

Отдалённые результаты были прослежены у 243 (97,6%) пациентов в сроки от 1 года до 8 лет. 103 из них была выполнена субтотальная резекция щитовидной железы, 140 – тиреоидэктомия. Из пациентов I группы отдалённые результаты были изучены у 31 (100%) больного, из пациентов II группы – у 72 (100%) больных подгруппы А, у 140 (95,9%) больных подгруппы Б.

В отдаленном периоде оценивали уровень ТТГ, свободного Т4, кальция крови, данные УЗИ. Основными показателями, определяющими результаты операции, являлись: развитие рецидива заболевания, наличие стойких послеоперационных осложнений (проявления гипопаратиреоза, различные варианты дисфонии).

Результаты считали хорошими, если не было рецидива тиреотоксикоза, отсутствовали стойкие изменение фонации, гипокальциемия. При этом у части пациентов при использовании дополнительных методов обследования могли быть выявлены некоторые функциональные нарушения, не имеющие клинических проявлений и не требующие медикаментозной коррекции.

Результаты считали удовлетворительными, если не было рецидива тиреотоксикоза, но отмечали легко и умеренно выраженные клинические проявления дисфонии, гипокальциемии, требующие медикаментозной коррекции. При использовании инструментальных методов исследования выявлялись изменения, обусловленные парезом гортани и гипопаратиреозом. При этом пациентам не требовалось применение специальных методов лечения и наблюдения специалиста.

Результаты считали неудовлетворительными при развитии рецидива заболевания, формировании стойкого пареза гортани и гипопаратиреоза, которые требовали медикаментозной коррекции, а также применения специальных методов лечения и постоянного наблюдения у специалиста.

2.9 Методы статистической обработки результатов

Индивидуальные данные больных, вошедших в исследование, были закодированы в буквенно-числовые значения для защиты персональных данных пациента и врачебной тайны.

Статистическую обработку полученных материалов проводили с помощью пакетов статистических программ Excel 2007, SPSS 17.0 и «Биостатистика».

Проверялась гипотеза о нормальности распределения величин с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Вычисление критерия Колмогорова-Смирнова производили по формуле:

$$D = \frac{\max|FE - FB|}{n},$$

где: $\max|FE - FB|$ – максимальное значение абсолютной величины разности между теоретической и эмпирической частотами встречаемости изучаемого признака.

Учитывая, что распределение величин отличалось от нормального, для сравнения значений количественных признаков применялись непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса.

Вычисление U критерия Манна-Уитни производили по формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x,$$

где: n_1 – число больных в первой выборке, n_2 – число больных во второй выборке, n_x – численность меньшей из групп.

Вычисление H критерия Краскела-Уоллиса производили по формуле:

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \cdot \sum \frac{R_i^2}{n_i} - 3 \cdot (n+1),$$

где: n – суммарный объем всех выборок, n_i – объем i -той выборки, R_i – сумма рангов в i -той выборке, c – число выборок.

Для сравнения качественных признаков и частот применяли проверку нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий этих величин при помощи критерия χ^2 («хи-квадрат») для таблиц сопряженности.

Расчет производился с использованием четырехпольной таблицы:

	Исход положительный	Исход отрицательный	Всего
Группа контроля	A	B	A+B
Основная группа	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	A+B+C+D

Где: a – положительные результаты в контрольной группе, b – отрицательные результаты в контрольной группе, c – положительные результаты в основной группе, d – отрицательные результаты в основной группе.

Определяли критерий хи-квадрат по формуле:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E},$$

где O – ожидаемое число в клетке таблицы сопряженности, E – ожидаемое число в той же клетке.

По таблице находили критическое значение критерия хи-квадрат Пирсона, которое при уровне значимости $p=0,05$ и числе степеней свободы 1 составляет 3,841. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$. Если ожидаемое число в любой из клеток было меньше 5, то использовали двусторонний вариант точного критерия Фишера.

Вычисление точного критерия Фишера производили по формуле:

$$F = \frac{\sigma_x^2}{\sigma_y^2},$$

где: σ_x^2, σ_y^2 - дисперсии первой и второй выборки соответственно.

Для изучения степени связи между различными показателями рассчитывали коэффициент корреляции. При определении линейной связи между переменными, измеренными в дихотомической и интервальной (либо относительной) шкалах использовали точечно-бисериальный коэффициент корреляции. Точечно-бисериальный коэффициент корреляции рассчитывали по формуле:

$$r = \frac{m_1 - m_0}{\sigma_x} \cdot \sqrt{\frac{n_1 n_0}{n(n-1)}}$$

где: m_1 и m_0 – средние значения X со значением 1 или 0 по Y , σ_x – стандартное отклонение всех значений по X , n_1, n_0 – количество значений X с 1 или 0 по Y , n – общее количество пар. Для оценки силы корреляционной связи использовали таблицу Чеддока:

Абсолютное значение R	Сила корреляционной связи
Менее 0,3	Слабая
От 0,3 до 0,5	Умеренная
От 0,5 до 0,7	Заметная
От 0,7 до 0,9	Высокая
Более 0,9	Весьма высокая

При определении линейной связи между переменными, измеренными в дихотомической шкале, рассчитывали отношение шансов. Для этого использовали следующую четырёхпольную таблицу 2x2:

	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	Всего
Фактор риска есть (1)	A	B	A+B
Фактор риска есть (0)	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	A+B+C+D

Где: a – положительный исход у больных с наличием фактора риска, b – отрицательный исход у больных с наличием фактор риска, c – положительный исход у больных без фактора риска, d – отрицательный исход у больных без фактора риска.

Отношение шансов рассчитывается по следующей формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

Полученный результат интерпретировали следующим образом:

- при $OR > 1$, шансы обнаружить фактор риска больше в группе с наличием исхода, при этом фактор риска имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода;
- при $OR < 1$, шансы обнаружить фактор риска больше в группе с отрицательным исходом, при этом фактор риска имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода;
- при $OR = 1$, шансы обнаружить фактор риска в сравниваемых группах одинакова, фактор не оказывает воздействие на вероятность исхода.

Для оценки статистической значимости отношения шансов рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ). Формула для расчета верхней границы значений 95% ДИ:

$$e^{\ln(OR)+1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Формула для расчета нижней границы значений 95% ДИ:

$$e^{\ln(OR)-1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Если полученные границы ДИ был или выше, или ниже 1, то делали вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом, уровень значимости $p < 0,05$. Если нижняя граница ДИ была меньше 1, а верхняя граница ДИ – выше 1, то делали вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом, уровень значимости $p > 0,05$. При этом показатель доверительного интервала имеет обратную зависимость уровню значимости связи фактора и исхода. Таким образом, чем меньше 95% ДИ, тем более показательной является выявленная зависимость.

Для оценки эффективности диагностического теста рассчитывали чувствительность и специфичность метода. Для этого использовали следующую четырёхпольную таблицу 2x2:

Результаты теста	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	Всего
Положительные (1)	A	B	A+B
Отрицательные (0)	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	A+B+C+D

Где: a – истинно-положительные результаты, b – ложно-положительные результаты, c – ложно-отрицательные результаты, d – истинно-отрицательные результаты.

Чувствительность диагностического теста рассчитывали по формуле:

$$Se = \frac{A}{A+C} \cdot 100\%$$

Специфичность диагностического теста рассчитывали по формуле:

$$Sp = \frac{D}{D+B} \cdot 100\%$$

Полученный результат интерпретировали следующим образом:

- чем больше Se, тем больше вероятность обнаружить положительный исход;
- чем больше Sn, тем больше вероятность исключить положительный исход.

Для объективизации оценки отдалённых результатов были использованы показатели, предусмотренные доказательной медициной (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2000). Рассчитывали такие показатели, как снижение относительного (COP) и абсолютного риска (CAP), повышение относительной (ПОП) и абсолютной пользы (ПАП), повышение относительного (ПОР) и абсолютного риска (ПАР). Указанные показатели рассчитывали по формулам:

- COP = ((ЧНИ II - ЧНИ I)/ЧНИ I)х100%;
- CAP = (ЧНИ II - ЧНИ I)х100%;
- ПОП = ((ЧБИ II - ЧБИ I)/ЧБИ I)х100%;
- ПАП = (ЧБИ II - ЧБИ I)х100%;
- ПОР = ((ЧНИ I - ЧНИ II)/ЧНИ II)х100%;

$$- \text{ПАР} = (\text{ЧНИ I} - \text{ЧНИ II}) \times 100\%,$$

где ЧНИ I – частота неблагоприятных исходов в контрольной группе, ЧНИ II – частота неблагоприятных исходов в основной группе, ЧБИ I – частота благоприятных исходов в контрольной группе, ЧБИ II – частота благоприятных исходов в основной группе.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Непосредственные результаты операций

Для изучения ближайших результатов были проанализированы исходы операций у всех 249 оперированных больных. При этом оценивались такие параметры, как исход лечения, интраоперационные осложнения, ранние послеоперационные осложнения. Результаты оценивали отдельно в I группе и в подгруппах А и Б II группы.

В ближайшем послеоперационном периоде у всех 249 (100%) больных клинические проявления тиреотоксикоза были устранены. У 2 (6,5%) пациентов I группы в 1-е сутки после операции развилась тиреотоксическая реакция в виде тахикардии, которая была купирована приемом бета-блокаторов.

Ни в одной из групп не было интраоперационных кровотечений, которые бы требовали проведение трансфузии компонентов крови.

В раннем послеоперационном периоде все 249 больных вне зависимости от степени изменения фонации были осмотрены оториноларингологом. Различные виды нарушения подвижности голосовых складок были выявлены у 36 (14,4%) пациентов. Степень дисфонии варьировала от незначительного изменения тембра голоса до шепотной речи. У 15 (6,0%) больных изменение фонации было обусловлено отеком голосовых складок. Таким образом, изменение фонации, которое напрямую было связано с парезом гортани, было диагностировано у 21 (8,4%) пациента. Так, среди них односторонний парез левой голосовой складки был выявлен у 7 (33,3%) больных, парез правой голосовой складки у 10 (47,6%) больных. Двустороннее ограничение подвижности голосовых складок диагностировано у 4 (19,1%) пациентов, причем у 2 из них был аддукционный парез гортани, что клинически проявлялось ощущением нехватки воздуха. Одной больной после тиреоидэктомии в виду выраженной одышки была сформирована трахеостома. Через 14 суток трахеостомическая канюля у нее была удалена. На момент выписки из стационара одышки в покое у больной не было.

Все пациенты с нарушением фонации получали лечение, направленное на уменьшение отека, улучшение проводимости нервной ткани, витамины,

физиолечение. При этом у 15 (6,0%) больных после проведенного лечения парез гортани был полностью купирован, а у 21 (8,4%) больного было отмечено значительное улучшение фонации, но сохранялось различной степени выраженности ограничение подвижности голосовых складок. Они были выписаны под наблюдение и лечение у оториноларинголога амбулаторно.

Всем больным после оперативного вмешательства на щитовидной железе исследовали общий кальций крови. Уровень кальция был от 1,42 до 2,6 ммоль/л, среднее $2,22 \pm 0,19$ ммоль/л. Значения кальция менее 2,1 было выявлено у 30 пациентов. Таким образом, частота развития гипопаратиреоза в раннем послеоперационном периоде составила 12,0%. При этом клинически значимые проявления гипопаратиреоза были у 25 (10,0%) больных. Они получали лечение препаратами кальция и активные формы витамина D (альфакальцидол, дигидротахистерол).

Для того, чтобы определить, влияет ли объём операции на развитие пареза гортани и развитие гипопаратиреоза в послеоперационном периоде, мы сравнили частоту развития этих осложнений по группам. Структура осложнений по группам и их сравнение представлена в таблицах 9 и 10.

Таблица 9

Послеоперационные осложнения (сравнение по группам)

Осложнение	I группа (n=31)	I группа подгруппа А (n=72)	II группа подгруппа Б (n=146)	P
Парез гортани	2 (6,5%)	2 (2,8%)	17 (11,6%)	0,079
Гипопаратиреоз	1 (3,2%)	2 (2,8%)	27 (18,5%)	0,056

Таблица 10

Послеоперационные осложнения (сравнение по способу операции)

Осложнение	Субтотальная резекция (n=103)	Тиреоидэктомия (n=146)	P
Парез гортани	4 (3,9%)	17 (11,6%)	0,036
Гипопаратиреоз	3 (2,9%)	27 (18,5%)	0,0001

Таким образом, при сравнении количества осложнений у больных I группы и больных подгруппы А и Б II группы, статистически значимых различий обнаружено не было ($p > 0,05$). Однако при сравнении частоты развития осложнений между различными способами оперативного пособия, оказалось, что при выполнении тиреоидэктомии парез гортани и гипопаратиреоз развивались достоверно чаще ($p = 0,036$ и $0,0001$ соответственно).

В раннем послеоперационном периоде летальных исходов не было.

У всех 146 больных, которым была выполнена операция тиреоидэктомия (подгруппа Б II группы), в послеоперационном периоде прогнозировался стойкий гипотиреоз. Всем им был назначен L-тироксин в расчетной дозировке 1,6 мкг на 1 кг веса с учетом возраста и сопутствующей кардиальной патологии, дозировка составила от 50 до 150 мкг, среднее $80,5 \pm 21,3$ мкг. Все больные после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы (31 пациент I группы и 72 пациента подгруппы Б II группы) были выписаны без заместительной гормональной терапии.

3.2. Отдаленные результаты оперативного лечения I группы

Отдаленные результаты были прослежены у 31 (100%) пациента I группы в сроки от 1 года до 8 лет. При анализе отдаленных результатов, в первую очередь, оценивали гормональный фон (ТТГ и свободный Т4), данные УЗ методов исследования объема и структуры щитовидной железы, частоту развития стойких послеоперационных осложнений (гипопаратиреоза и пареза гортани).

Изучение отдаленных результатов было распределено на 2 периода: исходы операции до 1 года наблюдения и от 1 года до 8 лет. Исходы оперативного лечения по периодам представлены в таблице 11.

Исходы оперативного лечения в I группе

Исход операции	Сроки наблюдения	
	До 1 года	1-8 лет
Рецидив	3 (9,7%)	5 (16,1%)
Эутиреоз	10 (32,2%)	6 (19,3%)
Гипотиреоз	18 (58,1%)	20 (64,6%)
Итого	31 (100%)	31 (100%)

В отдаленном послеоперационном периоде (до 1 года) у 3 (9,7%) пациентов был выявлен низкий уровень ТТГ в крови, что позволило диагностировать рецидив тиреотоксикоза. У 58,1% больных развился гипотиреоз, у остальных больных (32,2%) было констатировано эутиреоидное состояние.

В течение 1 года наблюдения уровень кальция крови составил от 2,05 до 2,4 ммоль/л, среднее $2,29 \pm 0,61$ ммоль/л. У 1 больного с транзиторным гипопаратиреозом кальций нормализовался, при этом клинические проявления гипопаратиреоза отсутствовали.

Также в течение 6 месяцев было отмечено восстановление подвижности голосовых складок у 1 пациента с парезом гортани. Таким образом, стойкого гипопаратиреоза не было ни у одного пациента. Через полгода после операции у 1 пациента сохранялся парез гортани.

При дальнейшем наблюдении в сроки от 1 года до 8 лет еще у 2 больных был выявлен гипертиреоз. Таким образом, частота рецидива заболевания за весь период наблюдения в I группе составила 16,1%. Уровень ТТГ у 5 больных с рецидивом тиреотоксикоза был от 0,0001 до 0,02 мкЕД/мл, среднее значение $0,033 \pm 0,045$ мкЕД/мл. При исследовании свободного Т4 данный показатель был от 17,1 до 36,7 пмоль/л, среднее $25,8 \pm 7,3$ пмоль/л. Клинические проявления тиреотоксикоза были выявлены у 3 больных, у 1 больного – умеренно выраженная тахикардия, у 1 пациента клинические проявления гипертиреоза отсутствовали. Всем 5 больным I группы с рецидивом тиреотоксикоза в

отдаленном периоде были установлены показания к операции. Трое из них были оперированы повторно – выполнена тиреоидэктомия. Две пациентки отказались от операции. Одна из них постоянно принимает тиреостатики и бета-адреноблокаторы, вторая прошла курс терапии радиоактивным йодом.

У 6 (19,3%) больных в сроки от 1 года до 6 лет было диагностировано эутиреоидное состояние. Уровень ТТГ у них был от 1,9 до 3,8 мкЕД/мл, среднее $2,99 \pm 0,8$ мкЕД/мл. Свободный Т4 от 12,9 до 16,5 пмоль/л, среднее $14,4 \pm 1,7$ пмоль/л. Заместительную терапию L-тироксином они не получали.

Гипотиреоидное состояние было диагностировано у 20 (64,6%) пациентов. Уровень ТТГ составил от 4,89 до 8,3 мкЕД/мл, среднее $6,14 \pm 1,02$ мкЕД/мл. Всем пациентам с исходом в гипотиреоз был назначен L-тироксин в дозировке от 25 до 75 мкг.

Развитие стойкого пареза гортани наблюдали у 1 (3,2%) больного. Уровень кальция у всех пациентов был в норме. Стойкого гипопаратиреоза в отдаленном периоде не было ни у одного пациента.

В I группе у 26 (83,9%) больных не было получено данных за рецидив тиреотоксикоза, послеоперационные осложнения отсутствовали. Таким образом, хорошие отдаленные результаты были получены у 83,9% больных. Неудовлетворительные результаты лечения были у 6 (19,4%) пациентов, поскольку у 5 из них развился рецидив заболевания, а у 1 больного был диагностирован стойкий послеоперационный парез гортани.

3.3. Выявление факторов риска рецидива тиреотоксикоза

Для выявления возможных причин неудовлетворительных результатов в I группе, мы изучили основные факторы риска рецидива тиреотоксикоза после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы у 31 (100%) больного этой группы.

Мы сравнили возраст и пол больных с разным исходом операции субтотальной резекции щитовидной железы (таблица 12).

Отдаленные результаты в I группе в зависимости от возраста и пола до операции

Признак	Исход операции			
	Рецидив (n=5)	Эутиреоз (n=6)	Гипотиреоз (n=20)	P
Возраст (лет)	56,8±13,2	48,7±13,8	49,9±12,6	0,317
Мужчины	1 (20%)	0 (0%)	3 (15%)	0,562
Женщины	4 (80%)	6 (100)	17 (85%)	

При сравнении оказалось, что возраст больных с исходом в гипо- и эутиреоидное состояние и рецидивом заболевания статически значимо не различался ($p=0,317$). При сопоставлении пола пациентов и исхода операции статистически значимых различий нами также выявлено не было ($p=0,562$).

Кроме этого, мы изучили зависимость рецидива тиреотоксикоза от длительности заболевания до операции. Для этого больные I группы с разным исходом после операции субтотальной резекции щитовидной железы были дополнительно разделены на 3 категории: 1 категория (длительность заболевания до 2 лет) – 5 пациентов, 2 категория (длительность заболевания от 2 до 5 лет) – 12 пациентов, 3 категория (длительность заболевания более 5 лет) – 14 пациентов. Результаты этого сравнения представлены в таблице 13.

Таблица 13

Отдаленные результаты в I группе в зависимости от длительности заболевания

Исход	Длительность заболевания до операции				P	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1 категория (<2 лет)	2 категория (2-5 лет)	3 категория (>5 лет)					
Рецидив	1 (20%)	1 (8,3%)	3 (21,4%)	0,914	0,51	0,73	0,60	
Эутиреоз	1 (20%)	3 (25%)	2 (14,3%)					
Гипотиреоз	3 (60%)	8 (66,7%)	9 (64,3%)					
Итого	5 (100%)	12 (100%)	14 (100%)					

Примечание. Достоверность различий ($P<0,05$) исхода операции между категориями: P – между тремя категориями, P₁₋₂ – между 1 и категорией, P₁₋₃ – между 1 и 3 категорией, P₂₋₃ – между 2 и 3 категорией

Среди больных со стажем тиреотоксикоза менее 2х лет (категория 1) рецидив развился у 1 (20,0%) человека, у больных с длительностью заболевания 2-5 лет (категория 2) – у 1 (8,3%), у больных с длительностью заболевания более 5 лет (категория 3) – у 3 (21,4%) пациентов. При сравнении исхода операции субтотальной резекции щитовидной в зависимости от длительности заболевания статистически значимых различий нами выявлено не было ($p > 0,05$). Дополнительно мы сравнили частоту рецидива заболевания в различных категориях попарно, статистически значимых различий нами также выявлено не было ($p_{1-2}=0,51$, $p_{1-3}=0,73$, $p_{2-3}=0,6$).

Была изучена связь рецидива тиреотоксикоза с объемом щитовидной железы до операции и объемом оставляемой ткани щитовидной железы при выполнении субтотальной резекции (таблица 14).

Таблица 14

Отдаленные результаты операций в I группе в зависимости объема щитовидной железы до операции и тиреоидного остатка после операции

Признак	Исход операции			
	Рецидив (n=5)	Эутиреоз (n=6)	Гипотиреоз (n=20)	P
Исходный объем, мл	61,9±73,2	32,0±18,2	63,4±71,9	0,585
Объем ТО после СТР, мл	3,2±0,7	3,6±0,72	2,9±1,3	0,429

Оказалось, что дооперационный объем щитовидной железы на исход операции СТР влияние не оказывал ($p=0,585$). У больных с рецидивом заболевания объем тиреоидного остатка на момент выполнения операции был от 2,1 до 3,9 мл, что соответствует общепринятым стандартам. При сравнении объема ТО у больных с различным исходом операции, статистически значимых различий также выявлено не было ($p=0,429$).

Была изучена связь рецидива тиреотоксикоза с наличием эндокринной офтальмопатии. В I группе эндокринная офтальмопатия была выявлена

у 11 пациентов (35,5%). У 3 (40%) из них развился рецидив заболевания, у 1 (16,7%) – этиуреоз, у 7 (35%) – гипотиреоз (таблица 15).

Таблица 15

**Отдаленные результаты в группе сравнения в зависимости от наличия
эндокринной офтальмопатии**

Признак	Исход операции			
	Рецидив (n=5)	Эутиреоз (n=6)	Гипотиреоз (n=20)	P
ДТЗ	2 (40%)	5 (83,3%)	13 (65%)	0,338
ДТЗ + ЭОП	3 (60%)	1 (16,7%)	7 (35%)	

При сравнении отдаленных результатов оказалось, что у больных с сочетанием ДТЗ и ЭОП возможны различные исходы оперативного лечения. Однако различия при этом оказались статистически не значимы ($p=0,338$).

Таким образом, не было выявлено зависимости рецидива тиреотоксикоза от пола, возраста, длительности заболевания и лечения, наличия эндокринной офтальмопатии, объема щитовидной железы до операции и объема тиреоидного остатка при выполнении операции субтотальной щитовидной железы.

В отдаленном периоде после операции был изучен уровень аутоиммунной стимуляции у больных с рецидивом тиреотоксикоза. Оказалось, что у всех 5 больных титр антител к рецепторам ТТГ был от 1,8 до 40 Ед/л, среднее значение $14,1 \pm 15,5$ Ед/л. Это позволило высказать предположение о том, что уровень аутоиммунной стимуляции щитовидной железы является значимым фактором риска рецидива тиреотоксикоза после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы.

Для подтверждения положения о том, что по уровню антител к рецепторам ТТГ возможно прогнозирование риска развития рецидива тиреотоксикоза при выполнении операции субтотальной резекции щитовидной железы, мы всем 26 больным I группы без рецидива заболевания в отдаленном послеоперационном периоде исследовали уровень антител к рецепторам ТТГ. Оказалось, что у больных без рецидива тиреотоксикоза данный показатель был от 0,3 до 1,25 Ед/л,

среднее $0,67 \pm 0,3$ Ед/л. Таким образом, у всех больных без рецидива заболевания антитела к рецепторам ТТГ были ниже референсного значения – 1,5 Ед/л (рисунок 7).

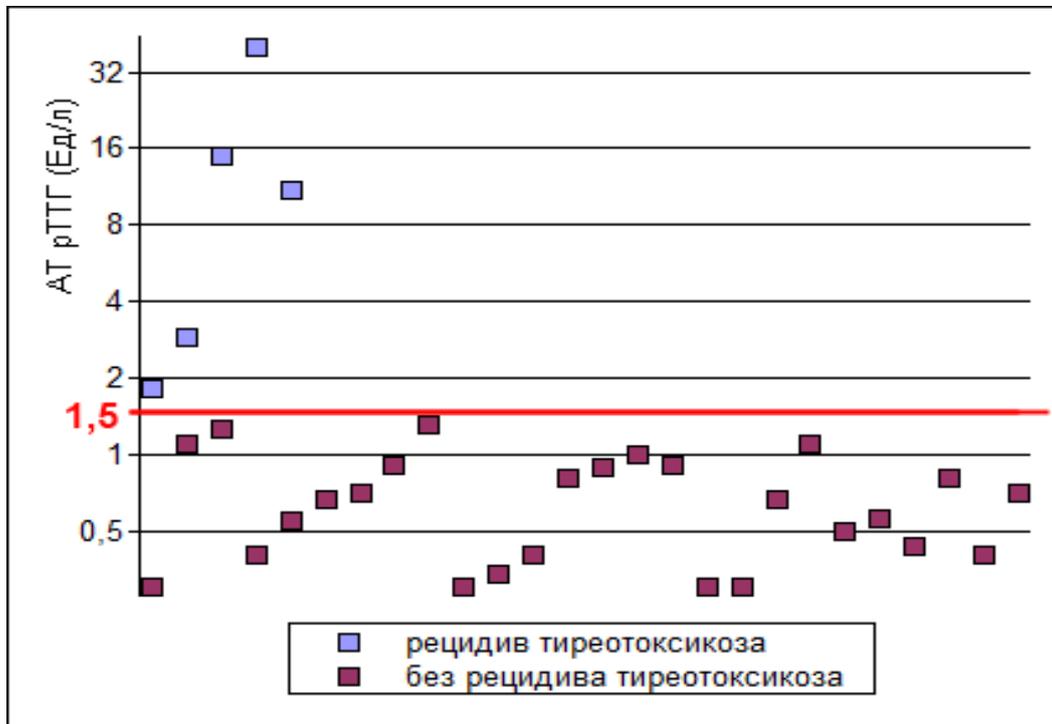


Рисунок 7. Уровень антител к рецепторам ТТГ у больных I группы в отдаленном периоде

При сравнении титра АТ рТТГ у больных I группы с различным исходом после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы было выявлено статистически значимое различие ($p=0,0001$). Дополнительно было проведено сравнение уровня антител к рецепторам ТТГ у больных с рецидивом заболевания, эу- и гипотиреозом между собой попарно (таблица 16).

Уровень АТ рТТГ у больных в I группе

Признак	Исход операции						
	Рецидив (n=5)	Эутиреоз (n=6)	Гипотиреоз (n=20)	P	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
АТ рТТГ, Ед/л	14,1±15,5	0,71±0,38	0,66±0,29	0,0001	0,001	0,004	0,417

Примечание. Достоверность различий ($P < 0,05$) АТ рТТГ у больных с разным исходом операции: P – между больными с тремя различными исходами, P₁₋₂ – между больными с рецидивом и эутиреозом, P₁₋₃ – между больным с рецидивом и гипотиреозом, P₂₋₃ – между больными с эутиреозом и гипотиреозом

Статистически значимые различия были выявлены между больными с рецидивом тиреотоксикоза и исходом в эутиреоз ($p_{1-2} = 0,001$) и между больными с рецидивом тиреотоксикоза и исходом в гипотиреоз ($p_{1-3} = 0,004$). Уровень антител к рецепторам ТТГ у пациентов в эу- и гипотиреоидном состоянии в отдаленном периоде статистически значимо не различался ($p_{2-3} = 0,417$).

Учитывая полученные статистические данные, мы дополнительно изучили корреляционную зависимость между исходом заболевания и факторами риска развития рецидива тиреотоксикоза. Полученные данные представлены в таблицах 17 и 18.

Таблица 17

Отношение между факторами риска и исходом операции

Фактор риска	Рецидив тиреотоксикоза		
	OR	Нижняя граница ДИ (95%)	Верхняя граница ДИ (95%)
Мужчины	1,917	0,44	23,348
Наличие ЭОП	3,375	0,469	24,287

При анализе полученных результатов оказалось, развитие рецидива заболевания напрямую зависит от наличия указанных факторов (отношение шансов составило 1,917 и 3,375). Однако статистической значимости связи между факторами риска и исходом СТР ЩЖ не получено ($p > 0,05$)

Степень корреляции между факторами риска и исходом операции

Фактор риска	Рецидив тиреотоксикоза	
	R	P
Объем ЩЖ	-0,144	0,44
Объем ТО	+0,058	0,758
Возраст	+0,269	0,143
Длительность заболевания	-0,061	0,746
АТ рТТГ	+0,715	0,001

Была выявлена слабая прямая корреляция между объемом ТО и возрастом больных, а также слабая обратная корреляция между объемом ЩЖ и длительностью заболевания до операции. Однако указанная корреляционная связь не является статистически значимой ($p > 0,05$). Высокая прямая степень взаимосвязи была выявлена между уровнем АТ рТТГ и развитием рецидива заболевания (+0,715), при этом она оказалась статистически значимой ($p < 0,05$). Следовательно, чем больше уровень антител к рецепторам ТТГ, тем выше вероятность рецидива заболевания.

Таким образом, проведенный анализ показал, что прогностически значимым фактором риска рецидива тиреотоксикоза после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы при ДТЗ является уровень антител к рецепторам ТТГ.

Для оценки точности диагностического теста мы рассчитали чувствительность и специфичность метода определения антител к рецепторам ТТГ. Они составили 100%.

Исходя из этого, нами был предложен способ дооперационного определения объема операции на щитовидной железе у больных ДТЗ. Всем 218 больным II группы до операции определяли уровень антител к рецепторам ТТГ. При значениях этого показателя меньше референсного значения (1,5 Ед/л) прогнозировали низкий риск развития рецидива тиреотоксикоза в

послеоперационном периоде и выполняли субтотальную резекцию щитовидной железы с сохранением общепринятых объемов тиреоидного остатка (не более 6 мл). При уровне антител к рецепторам ТТГ равным или больше 1,5 Ед/л у больных прогнозировали высокий риск рецидива заболевания при оставлении тиреоидного остатка любого объема и таким больным выполняли полное удаление щитовидной железы (тиреоидэктомия).

Клинический пример №1.

Больная К., 62 лет. Медицинская карта №2417/124, 2010г. Поступила в клинику факультетской хирургии СамГМУ с жалобами на общую слабость, затруднение глотания пищи и дыхания в положении лежа из-за увеличения щитовидной железы, периодические сердцебиения, одышку, отечность лица и ног, повышенную раздражительность, плохой сон. Получала лечение тиреостатиками на протяжении 6 лет. При поступлении была осмотрена эндокринологом, кардиологом. Уровень АТ рТТГ перед операцией был 0,3 Ед/л. Установлен диагноз: ДТЗ 2 степени. Тиреотоксикоз, тяжелая форма, рецидивирующее течение, медикаментозно субкомпенсированный.

Была оперирована в плановом порядке. Выполнена субтотальная резекция щитовидной железы по способу Николаева, объем тиреоидного остатка составил 1,8 мл (по данным интраоперационного УЗИ). В послеоперационном периоде парез гортани не развился, уровень кальция крови без снижения. Выписана на 6-е сутки после оперативного вмешательства без заместительной терапии.

При осмотре через 5 лет уровень ТТГ составил 3,5 мкЕД/мл, данных за рецидив тиреотоксикоза не было.

Клинический пример №2.

Больной Б., 35 лет. Медицинская карта №26750/991, 2011г. Поступил в клинику факультетской хирургии СамГМУ с жалобами на увеличение щитовидной железы, периодическое чувство нехватки воздуха, эпизоды частого сердцебиения, увеличение глазных яблок. Получал лечение мерказолилом на протяжении 10 лет, в анамнезе лейкопения на прием тиреостатиков. При поступлении был осмотрен эндокринологом, кардиологом. Уровень АТ рТТГ

перед операцией был 45 Ед/л. Установлен диагноз: ДТЗ 3 степени. Тиреотоксикоз, тяжелая форма, рецидивирующее течение, медикаментозно субкомпенсированный. Лейкопения (в анамнезе). Эндокринная офтальмопатия.

Был оперирован в плановом порядке, выполнена тиреоидэктомия. В послеоперационном периоде парез гортани не развился, уровень кальция крови без снижения. После операции с 1-х суток был назначен L-тироксин 100 мкг/сут. Выписан на 7-е сутки после оперативного вмешательства.

При осмотре через 1 год уровень ТТГ составил 6,1 мкЕД/мл на фоне приема L-тироксина 100 мкг/сут, была проведена коррекция заместительной гормональной терапии.

На способ дооперационного определения объема операции на щитовидной железе у больных ДТЗ был получен патент РФ на изобретение №2557946 от 30.06.2015г.

3.4. Морфологическое обоснование выбора объёма операции

Для подтверждения положения о том, что при выявленном до операции уровне антител к рецепторам ТТГ меньше референсного значения (1,5 Ед/л) возможно прогнозировать низкий риск развития рецидива тиреотоксикоза при выполнении операции субтотальной резекции щитовидной железы, была изучена взаимосвязь между морфологическими изменениями ткани щитовидной железы и уровнем аутоиммунной стимуляции. Материалом для гистологического исследования являлась ткань щитовидной железы, полученная во время операции. Всего было исследовано 612 микропрепаратов от 119 больных II группы.

В зависимости от уровня АТ рТТГ до операции, все гистологические препараты были разделены на 2 серии. Первую серию составили 154 препарата, полученные при выполнении операции субтотальной резекции щитовидной железы от 28 пациентов подгруппы А 2 группы с низким уровнем аутоиммунной стимуляции (<1,5 Ед/л). Вторую серию составили 458 препаратов, полученных при выполнении операции тиреоидэктомии от 91 пациентов подгруппы Б 2 группы с высоким уровнем стимуляции (>1,5 Ед/л).

При исследовании препаратов первой серии оказалось, что во всех из них преобладали процессы развития соединительной ткани 2-3 степени (рисунок 8).

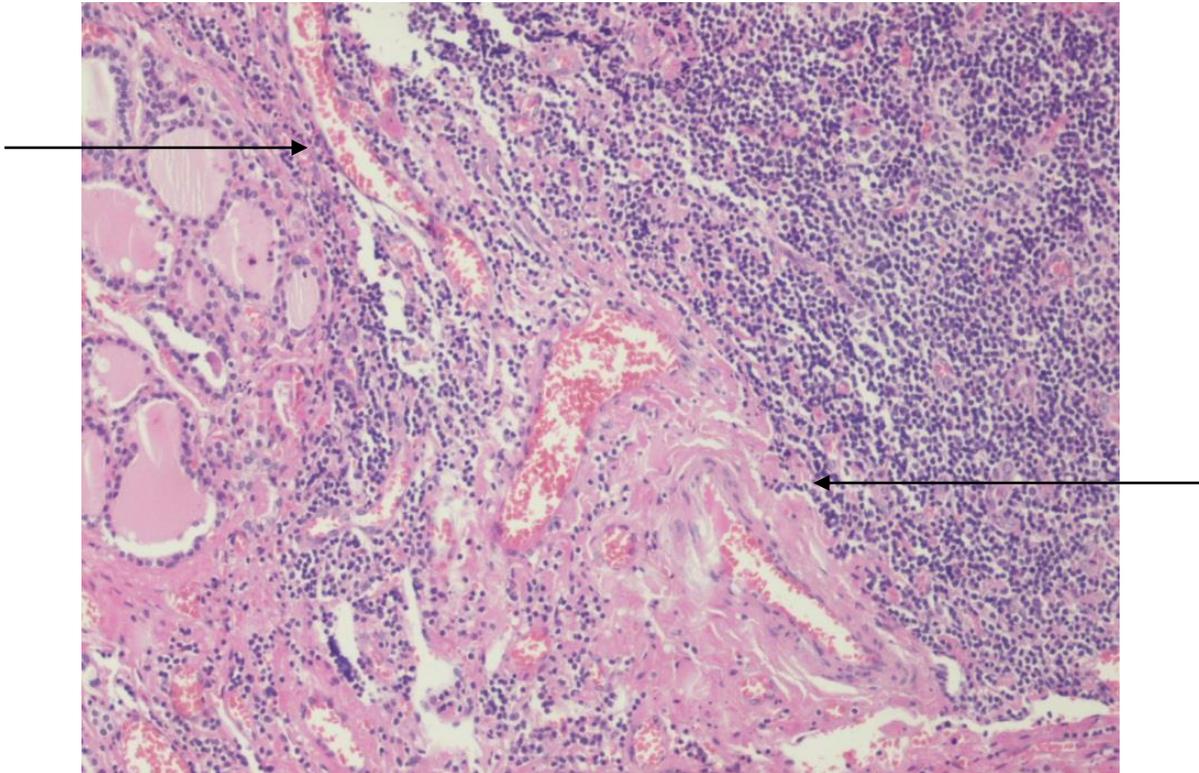


Рисунок 8. Микрофотограмма препарата щитовидной железы. Больной К., 32 лет (медицинская карта № 2314/209). Выраженное разрастание соединительной ткани (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Изменения эпителия выражались в появлении мелких фолликулов, выстланных низким цилиндрическим эпителием. Проллиферативные изменения были выражены слабо или отсутствовали (рисунок 9).

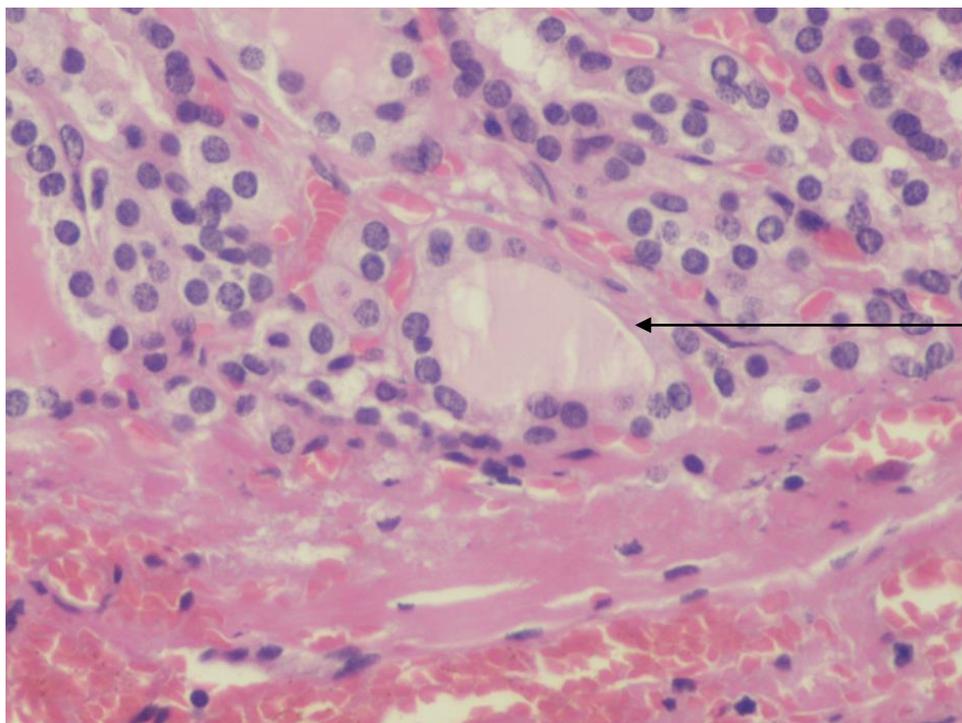


Рисунок 9. Микрофотограмма препарата щитовидной железы. Больная М., 31 год (медицинская карта № 314/29). Мелкие фолликулы, выстланные низким цилиндрическим эпителием (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x400

Таким образом, данная гистологическая картина свидетельствовала о развитии склеротических процессов в щитовидной железе и слабых пролиферативных изменениях при низком уровне аутоиммунной стимуляции щитовидной железы.

Клинический пример №3.

Больная С., 42 лет. Медицинская карта №6750/301, 2012г. Поступила в клинику факультетской хирургии СамГМУ с жалобами на эпизоды частого сердцебиения, слабость, потливость. Получала лечение мерказолилом на протяжении 7 лет. При поступлении была осмотрена эндокринологом, кардиологом. Уровень АТ рТТГ перед операцией был 0,45 Ед/л. Установлен диагноз: ДТЗ 2 степени. Тиреотоксикоз, тяжелая форма, рецидивирующее течение, медикаментозно субкомпенсированный. Тиреотоксическое сердце.

Была оперирована в плановом порядке, выполнена субтотальная резекция щитовидной железы по О.Н. Николаеву, объем тиреоидного остатка – 3,6 мл. В

послеоперационном периоде парез гортани не развился, уровень кальция крови без снижения. Выписана на 6-е сутки после оперативного вмешательства без заместительной гормональной терапии.

При морфологическом исследовании было выявлено значительное преобладание соединительной ткани, фолликулы уменьшены в размере.

При осмотре через 5 лет уровень ТТГ составил 2,9 мкЕД/мл, свободный Т4 16,4 пмоль/л, данных за рецидив тиреотоксикоза не было.

При исследовании микропрепаратов щитовидной железы второй серии характерными явлениями были пролиферация эпителия с образованием сосочков, клетки его были кубической формы (рисунок 10).

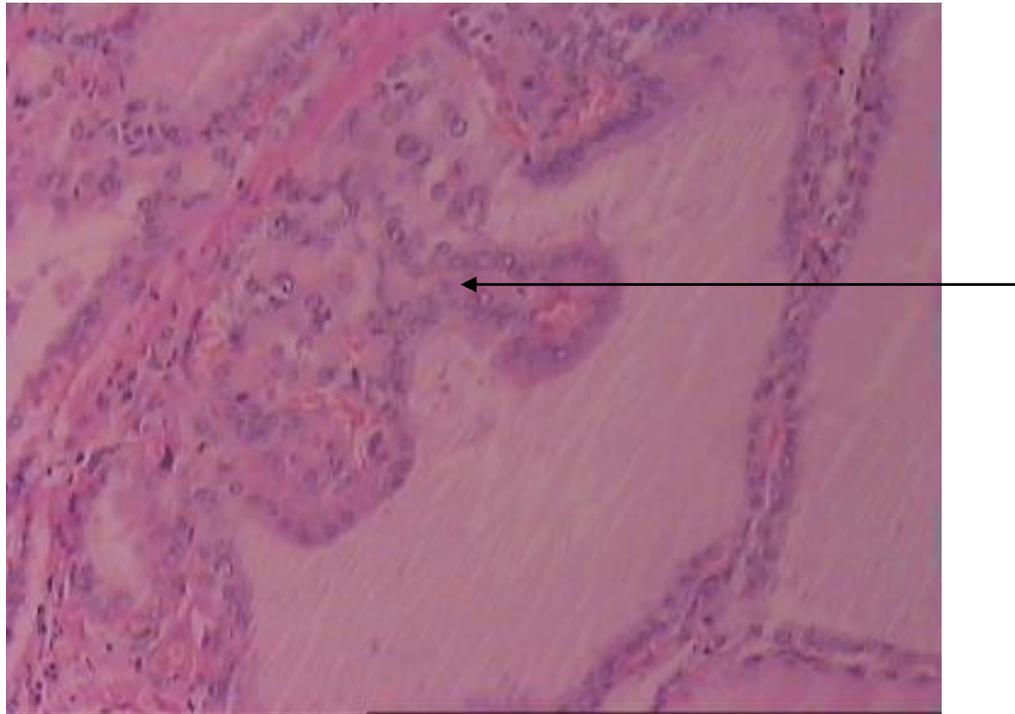


Рисунок 10. Микрофотограмма препарата щитовидной железы. Больная С., 55 лет (медицинская карта № 15148/569). Проплиферация эпителия, формирование сосочков (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

Во всех препаратах было отмечено большое количество коллоида с интенсивной резорбцией (рисунок 11). Степень развития соединительной ткани была незначительная.

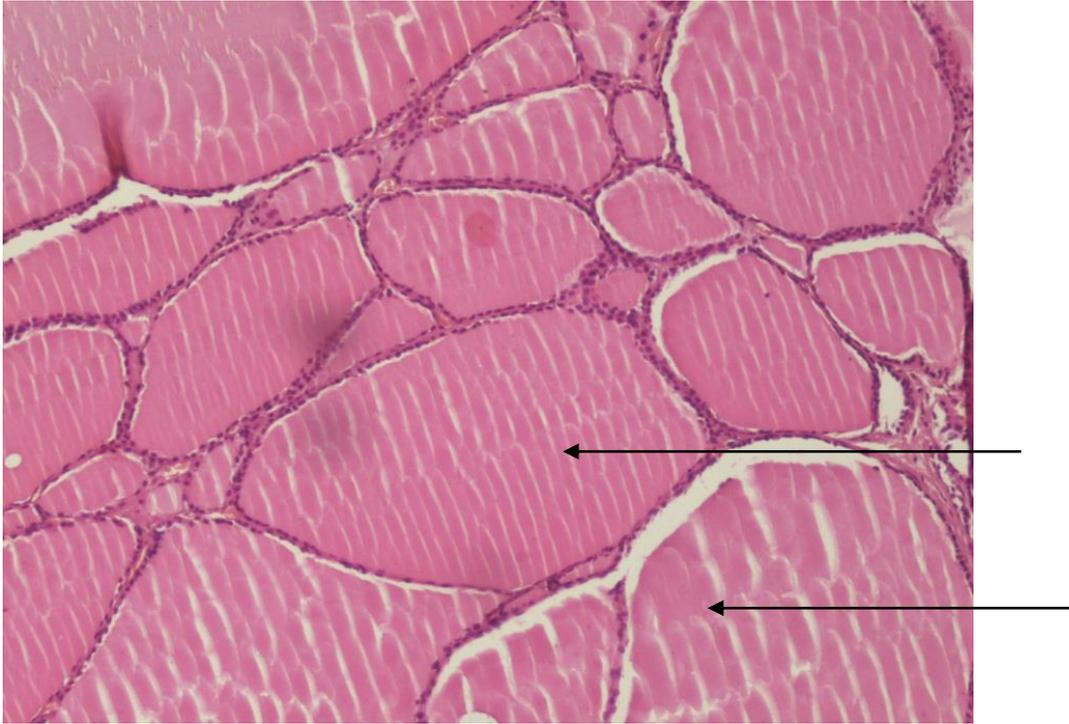


Рисунок 11. Микрофотограмма препарата щитовидной железы. Больная К., 45 лет (медицинская карта № 8912/458). Крупные фолликулы с большим количеством жидкого коллоида (указано стрелкой). Рыхлая строма. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Лимфоидная инфильтрация, плазматические клетки, макрофаги выявлены в препаратах обеих серий в равной степени, что может свидетельствовать об общей аутоиммунной природе заболевания.

Клинический пример №4.

Больная М., 39 лет. Медицинская карта №16750/821, 2013г. Поступила в клинику факультетской хирургии СамГМУ с жалобами на частое сердцебиение, слабость, дрожь в теле, потливость. Получала лечение тиреостатиками (мерказолил, тирозол) на протяжении 5 лет. При поступлении была осмотрена эндокринологом, кардиологом. Уровень АТ рТТГ перед операцией был 8,5 Ед/л. Установлен диагноз: ДТЗ 2 степени. Тиреотоксикоз, тяжелая форма, рецидивирующее течение, медикаментозно субкомпенсированный. Тиреотоксическое сердце.

Была оперирована в плановом порядке, выполнена тиреоидэктомия. В послеоперационном периоде парез гортани не развился, уровень кальция крови без снижения. После операции с 1-х суток был назначен L-тироксин 125 мкг/сут. Выписана на 7-е сутки после оперативного вмешательства.

При морфологическом исследовании были выявлены выраженные пролиферативные изменения, фолликулы крупных размеров с большим количеством коллоида.

При осмотре через 1,5 года уровень ТТГ составил 2,2 мкЕД/мл на фоне приема L-тироксин 125 мкг/сут, свободный Т4 – 17,2 пмоль/л.

Таким образом, развитие морфологических изменений ткани щитовидной железы напрямую зависит от степени активности аутоиммунного процесса. При высоком уровне аутоиммунной стимуляции наблюдаются морфологические изменения, свидетельствующие о преобладании процессов пролиферации и трансформации эпителия (рисунок 10 и 11). Это, в свою очередь, способствует развитию гиперпластических процессов ткани щитовидной железы, что на фоне сохраняющейся высокой аутоиммунной стимуляции может привести к рецидиву тиреотоксикоза при выполнении резекционных методик. Из этого следует, что оставление ткани щитовидной железы при такой гистологической картине нецелесообразно.

Проведенное морфологическое исследование показало, что у больных с низким титром тиреостимулирующих АТ рТТГ были выявлены выраженные процессы склероза ткани и слабые пролиферативные изменения (рисунок 8 и 9). При таком типе морфологических изменений дальнейшее прогрессирование заболевания после выполнения резекции щитовидной железы маловероятно, т.к. замещение фолликулов на склеротическую ткань не способствует дальнейшему развитию процессов гиперплазии и гиперфункции ткани на фоне низкого титра аутоиммунной стимуляции.

3.5. Отдалённые результаты операций во II группе

Отдалённые результаты были прослежены у 212 (97,2%) пациентов II группы в сроки от 1 года до 6 лет. После выполнения субтотальной резекции

щитовидной железы (подгруппа А II группы) результаты были изучены у всех 72 (100%) оперированных больных, после выполнения тиреоидэктомия (подгруппа Б II группы) у 140 (95,9%) оперированных больных.

3.5.1. Отдалённые результаты операций в подгруппе А II группы

В отдаленном периоде все больные после выполнения субтотальной резекции щитовидной железы были обследованы (таблица 19).

Таблица 19

Отдаленные результаты в подгруппе А II группы

Показатель	Исход лечения	
	Эутиреоз (n=18)	Гипотиреоз (n=54)
ТТГ, мкЕД/мл (M±m)	2,4±1,1	5,9±1,5
Св. Т4, пмоль/л, (M±m)	14,9±4,7	13,8±3,8
Св. Т3, нмоль/л, (M±m)	1,8±0,55	1,5±0,35
АТ рТТГ, Ед/л, (M±m)	0,8±0,35	0,9±0,24
Объем тиреоидного остатка, мл, (M±m)	7,7±3,9	5,7±1,8
Кальций крови, ммоль/л, (M±m)	2,21±0,5	2,28±0,9

При изучении тиреоидного статуса были получены следующие результаты: у 17 (23,6%) пациентов был диагностирован эутиреоз, они не получали заместительную терапию L-тироксином, у 55 (76,4%) было диагностировано гипотиреоидное состояние. При этом манифестный гипотиреоз с клиническими проявлениями был выявлен у 37 (51,4%) больных, у 18 (25%) – был выявлен субклинический гипотиреоз. При этом тяжелых форм гипотиреоза нами отмечено не было. Следует отметить, что примерно половине пациентов (48,6%) заместительная гормональная терапия не требовалась. У 17 больных было эутиреоидное состояние, у 18 – диагностировано умеренное повышение уровня ТТГ и нормальные значения свободного Т4. При этом клинические проявления

гипотиреоза отсутствовали. Рецидива тиреотоксикоза не было ни у одного пациента.

При исследовании в отдаленном периоде титр АТ рТТГ у всех 72 (100%) был менее 1,5 Ед/л.

Были сопоставлены исходы лечения после операции субтотальной резекции щитовидной железы у пациентов I группы и подгруппы А II группы (рисунок 12 и таблица 20).

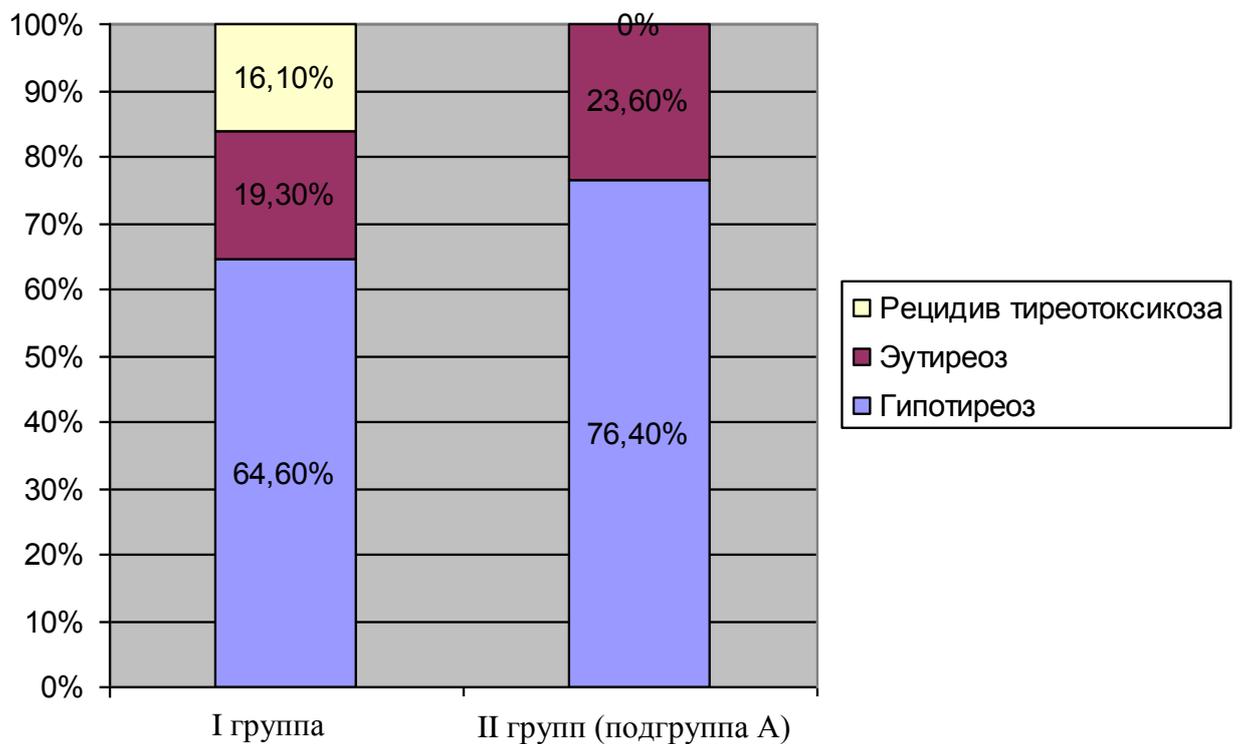


Рисунок 12. Исходы оперативного лечения после выполнения субтотальной резекции щитовидной железы

Таблица 20

Сравнение исходов оперативного лечения после операции субтотальной резекции щитовидной железы

Исход	I группа (n=31)	II группа подгруппа А (n=72)	P
Гипотиреоз	20 (64,6%)	55 (76,4%)	0,23
Эутиреоз	6 (19,3%)	17 (23,6%)	0,79
Рецидив тиреотоксикоза	5 (16,1%)	0 (0%)	0,0019

При сравнении отдаленных результатов оказалось, что частота развития гипотиреоза в обеих группах статистически значимо не различалась ($p=0,23$). Стойкость достигнутого эутиреоидного состояния без заместительной гормональной терапии в проведенном исследовании составила 19,3% у больных I группы и 23,6% у больных подгруппы А II группы, статистически значимых различий нами получено не было ($p=0,79$). Однако в I группе было 5 пациентов (16,1%) с рецидивом заболевания. В подгруппе А II группы рецидива заболевания не было выявлено ни у одного пациента. Таким образом, частота развития рецидива тиреотоксикоза в обеих группах имела статистически значимое различие ($p=0,0019$).

Были изучены послеоперационные осложнения. На протяжении первого года наблюдения кальций крови у 1 больного с гипокальциемией нормализовался, клинические проявления гипопаратиреоза отсутствовали, 1 пациент принимал препараты кальция и активные формы витамина D. Все больные были осмотрены оториноларингологом. Через 4 месяца после операции было отмечено восстановление подвижности голосовых складок у одного из двух пациентов с парезом гортани. Таким образом, у больных подгруппы А II группы частота развития стойкого послеоперационного гипопаратиреоза и пареза гортани составила 1,4%. При этом хорошие результаты были получены у 70 (97,2%) больных с исходом в эу- и гипотиреоз, стойкие послеоперационные осложнения у них отсутствовали. Неудовлетворительные результаты были и отмечены у 2 (2,8%) больных с парезом гортани и гипопаратиреозом.

Было проведено сравнение отдаленных результатов лечения после выполнения операции СТР ЩЖ у больных I группы и II группы (подгруппа А) с позиции доказательной медицины (таблица 21).

Оценка отдаленных результатов после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы

Результаты	I группа (n=31)	II группа подгруппа А (n=72)	P
Хорошие	25 (80,6%)	70 (97,2%)	0,008
Удовлетворительные	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Неудовлетворительные	6 (19,4%)	2 (2,8%)	0,008

Оказалось, что больных с хорошими отдаленными результатами в II группе было больше на 16,6%, различие статистически значимо достоверно ($p=0,008$). Повышение относительной пользы при выполнении операции субтотальной резекции щитовидной железы у больных с низким титром АТ рТТГ составило 20,6%. Число неудовлетворительных результатов в сравниваемых группах также оказалось статистически значимым ($p=0,008$). При этом снижение относительного риска развития неблагоприятных результатов у больных в подгруппе А II группы составило 85,6%.

Таким образом, проведенный анализ полученных отдаленных результатов свидетельствует о том, что выполнение субтотальной резекции щитовидной железы у больных с титром антител к рецепторам ТТГ ниже референсного значения ($<1,5$ Ед/л) не приводит к рецидиву тиреотоксикоза в отдаленном периоде (различия являются статистически значимыми, $p=0,0019$). При этом развитие гипотиреоидного или эутиреоидного состояния не зависит от уровня АТ рТТГ (различия статистически не значимы, $p>0,05$). Хороших отдаленных результатов в подгруппе А II группы было достоверно больше ($p=0,008$, различие статически значимо).

3.5.1. Отдалённые результаты операций в подгруппе Б II группы

Все 140 прослеженных пациентов после выполнения операции тиреоидэктомии в отдаленном периоде получали заместительную гормональную

терапию L-тироксинном. Дозировка препарата варьировала от 50 до 150 мкг, среднее $86,3 \pm 24,8$ мкг. Коррекцию заместительной гормональной терапии проводили в зависимости от уровня ТТГ, свободного Т4, возраста больных и наличия сопутствующей кардиальной патологии. Отдаленные результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22

**Отдаленные результаты оперативного лечения больных подгруппы Б
II группы**

Показатель	Сроки наблюдения		
	3 месяца	1 год	Более 2 лет
ТТГ, мкЕД/мл ($M \pm m$)	$6,1 \pm 4,2$	$4,9 \pm 3,5$	$3,9 \pm 1,5$
Св. Т4, пмоль/л, ($M \pm m$)	$14,7 \pm 5,7$	$15,8 \pm 4,8$	$16,1 \pm 5,2$
Св. Т3, нмоль/л, ($M \pm m$)	$1,9 \pm 0,45$	$1,6 \pm 0,44$	$1,7 \pm 0,49$
АТ рТТГ, Ед/л, ($M \pm m$)	$10,8 \pm 15,5$	$7,8 \pm 8,3$	$2,1 \pm 1,2$
Кальций крови, ммоль/л, ($M \pm m$)	$2,13 \pm 0,5$	$2,23 \pm 1,1$	$2,3 \pm 0,9$

При изучении тиреоидного статуса через 3 месяца оказалось, что гипотиреоз был компенсирован у 90 (64,3%) больных. У 11 (7,9%) больных был выявлен медикаментозный тиреотоксикоз, уровень ТТГ при этом был ближе к нижней границе нормы (0,4 мкЕД/мл) или менее. У 39 (27,8%) был выявлен некомпенсированный гипотиреоз. Всем 50 (35,7%) больным с декомпенсированным тиреоидным профилем была проведена коррекция дозировки L-тироксина.

При обследовании больных через 1 год после оперативного лечения гипотиреоз был компенсирован у 107 больных (76,4%), у 26 (18,6%) были клинико-лабораторные признаки гипотиреоза, у 7 (5%) выявлен медикаментозный субклинический тиреотоксикоз. Коррекция заместительной терапии была проведена 33 (23,6%) больным.

Изучение тиреоидного профиля у больных в сроки от 2 до 6 лет после операции показало, что компенсация гипотиреоза была достигнута у 123 (87,8%) больных, у 4 (2,9%) пациентов был выявлен медикаментозный тиреотоксикоз, у 13 (9,3%) – гипотиреоидное состояние. Таким образом, у 17 (12,1%) больных в отдаленном периоде не были достигнуты целевые значения гормонального фона щитовидной железы. При изучении причин неадекватной коррекции послеоперационного гипотиреоза оказалось, что 5 (3,6%) пациентов нарушали режим приема L-тироксина, 12 (8,5%) больных не имели возможность регулярного наблюдения у врача-эндокринолога.

Динамика изменения среднего значения уровня антител к рецепторам ТТГ в отдаленном периоде показана на рисунке 13.



Рисунок 13. Динамика изменения уровня АТ рТТГ в отдаленном периоде

Особо следует отметить, что через 1 год после выполнения операции тиреоидэктомии у больных сохранялся высокий уровень антител к рецепторам ТТГ ($7,8 \pm 8,3$ Ед/л). Только через 2 года после оперативного лечения была отмечена тенденция к уменьшению уровня АТ рТТГ.

В отдаленном периоде (более 1 года после операции) были изучены специфические послеоперационные осложнения после операции тиреоидэктомии

и субтотальной резекции щитовидной железы. Результаты представлены в таблицах 23, 24.

Таблица 23

**Послеоперационные осложнения в отдаленном периоде
(сравнение по группам)**

Осложнение	I группа (n=31)	II группа подгруппа А (n=72)	II группа подгруппа Б (n=140)	P
Парез гортани	1 (3,2%)	1 (1,4%)	5 (3,6%)	0,663
Гипопаратиреоз	0 (0%)	1 (1,4%)	10 (7,1%)	0,169

Таблица 24

**Послеоперационные осложнения в отдаленном периоде
(сравнение по способу оперативного пособия)**

Осложнение	Субтотальная резекция (n=103)	Тиреоидэктомия (n=140)	P
Парез гортани	2 (1,9%)	5 (3,6%)	0,37
Гипопаратиреоз	1 (0,97%)	10 (7,1%)	0,018

В отдаленном периоде стойкая гипокальциемия была выявлена у 10 больных после операции тиреоидэктомии. Все они принимали препараты кальция (карбонат кальция) и активные формы витамина D (альфакальцидол, дигидротахистерол). Стойкое нарушение фонации через 1 год после операции сохранялось у 5 пациентов. Таким образом, частота развития стойкого послеоперационного гипопаратиреоза и пареза гортани после выполнения операции тиреоидэктомии составила 7,1% и 3,6% соответственно. Следует отметить, что сочетание пареза гортани и гипопаратиреоза было у 2-х больных (1,4%).

При проведении сравнения количества стойких послеоперационных осложнений между группой сравнения и подгруппами А и Б II группы, статистически значимых различий обнаружено не было ($p > 0,05$). Сравнение

частоты развития послеоперационных осложнений между различными способами выполнения оперативного пособия показало, что стойкий гипопаратиреоз развивается достоверно чаще после выполнения тиреоидэктомии ($p=0,018$). При этом развитие пареза гортани не зависит от объема операции ($p=0,36$).

Таким образом, в подгруппе Б II группы у 127 (90,7%) отслеженных больных были получены хорошие результаты (отсутствовали стойкие послеоперационные осложнения). Неудовлетворительные результаты были у 13 (9,3%) больных, у которых в отдаленном периоде были признаки пареза гортани и гипопаратиреоза.

Было проведено сравнение хороших, удовлетворительных и неудовлетворительных отдаленных результатов оперативного лечения у больных I группы (без индивидуализированного подхода) и II группы (индивидуализированный подход) с использованием критериев доказательной медицины (таблица 25).

Таблица 25

Оценка отдаленных результатов оперативного лечения

Результаты	I группа (n=31)	II группа (n=212)	P
Хорошие	25 (80,6%)	197 (92,9%)	0,03
Удовлетворительные	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Неудовлетворительные	6 (19,4%)	15 (7,1%)	0,03

В I группе хорошие отдаленные результаты были получены у 80,6% больных, во II группе – у 92,9% пациентов. При сравнении было выявлено статистически значимое различие ($p<0,05$). Таким образом, снижение относительного риска развития неблагоприятных результатов от использования дифференцированного подхода при выборе объема операции у больных ДТЗ составило 63,4%. При этом повышение относительной пользы при использовании дифференцированного подхода у больных II группы составляет 15,2%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования

После получения результатов исследования мы сопоставили их с данными, содержащимися в литературных источниках. В связи с этим для обсуждения были вынесены 2 вопроса: 1) обоснованность выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы у больных ДТЗ с точки зрения отдаленных результатов; 2) обоснование индивидуализированного подхода выбора способа операции у больных с ДТЗ.

Обоснованность выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы у больных ДТЗ с точки зрения отдалённых результатов

В настоящее время при выборе способа хирургического лечения больных с диффузным токсическим зобом многие авторы отдают предпочтение тиреоидэктомии [24; 25; 38; 40; 46; 105; 171; 173; 199; 215; 220; 221; 226; 232; 242; 324; 364; 400; 405; 434]. При этом целью оперативного лечения является достижение стойкого гипотиреоза. Однако еще не так давно общепринятым способом хирургического лечения была операция субтотальной резекции щитовидной железы [6; 12; 16; 17; 18; 23; 27; 67; 78; 81; 97; 101; 102; 103; 104; 146; 148; 152; 186; 200; 226; 322; 404]. При этом хирурги стремились избежать развития тяжелого послеоперационного гипотиреоза. Это достигалось сохранением во время операции объема щитовидной железы в пределах 2-6 мл. Целью операции было достижение эутиреоидного состояния. Сегодня стало очевидно, что при таком подходе у значительного процента оперированных больных (от 10 до 30%) в отдаленном периоде развивается рецидив заболевания [16; 18; 46; 81; 101; 102; 103; 104; 148; 152; 180; 181; 199; 200; 405]. Выполнение же повторных оперативных вмешательств сопряжено с высоким риском развития стойких послеоперационных осложнений. На основании того, что примерно у 70% больных с ДТЗ операция резекции щитовидной железы приводит к устранению тиреотоксикоза, можно сделать вывод о том, что для выполнения субтотальной резекции щитовидной железы необходим, прежде всего, строгий отбор пациентов.

Сегодня известно большое количество исследований, в которых были изучены факторы риска развития рецидива тиреотоксикоза после операции субтотальной резекции щитовидной железы. Но до настоящего времени существуют разные точки зрения на эту проблему.

По мнению большинства авторов, основной причиной рецидива заболевания после СТР ЩЖ является объем тиреоидного остатка [1; 16; 17; 18; 97; 102; 103; 104; 308; 389]. Все сторонники этого мнения указывают, что необходимым условием успеха оперативного лечения является оставление не более 6 мл ткани щитовидной железы [1; 27; 67; 97; 102; 103; 104; 198; 308; 389]. Мы не можем согласиться с этой точкой зрения. Полученные в данной работе результаты свидетельствуют о том, что исход оперативного лечения без рецидива заболевания в отдаленном периоде у больных с «безопасным» объемом тиреоидного остатка не может быть гарантированным. Это соответствует результатам А.Ю. Цуркан (2011). Так, в выполненном исследовании у больных группы сравнения объем тиреоидного остатка на момент выполнения операции был от 2,1 до 3,9 мл, что не превышало общепринятые стандарты. При этом рецидив тиреотоксикоза развился у 16,1% больных. Таким образом, положение о том, что только от объема тиреоидного остатка зависит развитие рецидива тиреотоксикоза, результаты выполненного исследования опровергают. Однако следует полностью согласиться с авторами, указывающими на необходимость объективной оценки объема оставляемой ткани щитовидной железы после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы [12; 15; 17; 27; 88; 102; 103; 165].

Кроме того, в выполненном исследовании показаны данные, в соответствии с которыми мы не можем согласиться с утверждением, что вероятность рецидива тиреотоксикоза напрямую зависит от размеров и структуры щитовидной железы до операции [1; 76; 99; 108; 177; 198; 404]. Полученные в работе результаты свидетельствуют о том, что исход операции субтотальной резекции щитовидной железы в I группе не зависел от дооперационного объема ЩЖ и наличия узловых образований ($p=0,589$ и $0,784$ соответственно).

Другие авторы в качестве возможных предикторов развития рецидива тиреотоксикоза указывают на гендерные и возрастные факторы [1; 56; 98; 278; 317; 357]. Однако по результатам выполненной работы, убедительных данных, подтверждающих это положение, получено не было. Средний возраст у больных с исходом в эу- и гипотиреоидное состояние и рецидивом тиреотоксикоза статистически значимо не различался ($p=0,317$).

Известны работы, в которых было показано, что влияние анамнеза заболевания и длительности дооперационной терапии тиреостатиками на исход оперативного лечения весьма значительно [17; 54; 102; 103]. Так, по данным И.В. Макарова и соавт. (2013, 2014), целенаправленно изучавших отдаленные результаты операции СТР ЩЖ, вероятность рецидива тиреотоксикоза после выполнения резекционных методик была выше у пациентов с анамнезом заболевания более 2х лет. К такому же выводу пришел А.С. Абдулхаликов (2011). Полученные в данной работе результаты свидетельствуют о том, что эти положения не могут являться основными прогностическими факторами риска рецидива тиреотоксикоза. Так, при анализе исходов операции резекции щитовидной железы в I группе, в зависимости от длительности заболевания, статистически значимых различий нами выявлено не было ($p=0,914$).

Неоднозначно и мнение о том, что на исход оперативного лечения существенно влияет активность аутоиммунного процесса и наличие эндокринной офтальмопатии [1; 38; 99; 102; 103; 104; 105; 130; 135; 136; 174; 198]. Так, по данным ряда авторов, высокий титр антител к ТПО и ТГ является вероятным фактором риска развития рецидива заболевания после СТР ЩЖ [102; 103; 104; 295]. Однако известно, что АТ ТПО обладают выраженной цитотоксичностью, что приводит к развитию деструктивных процессов в ткани ЩЖ и, соответственно, гипофункции в отдаленном периоде [198; 336]. Антитела к ТГ в патогенезе развития ДТЗ участия не принимают [198; 235]. А.А. Старостина (2011) указывает на высокую вероятность рецидива заболевания у всех больных с ДТЗ в связи с выраженной лимфоидной инфильтрацией ткани щитовидной железы. Полученные в ходе данной работы результаты

морфологического исследования ткани ЩЖ не позволяют согласиться с данными утверждениями. В работе было показано, что в серии препаратов ЩЖ, полученной от больных подгрупп А и Б II группы, лимфоидная инфильтрация ткани, плазматические клетки и макрофаги были выявлены во всех препаратах в равной степени. При этом у больных подгруппы А II группы в отдаленном периоде до 6 лет рецидива заболевания не было.

Сегодня определено, что в основе развития ДТЗ лежит нарушение различных звеньев иммунной системы. В первую очередь, это проявляется лимфоидной инфильтрацией ткани щитовидной железы и образованием аутоантител [75; 84; 152; 183; 339]. Аутоантитела оказывают не повреждающее, а стимулирующее – ТТГ-подобное действие. Стимуляция происходит более длительно, чем от воздействия ТТГ [81; 84; 180; 183]. Так, в последние 5-10 лет появились работы, в которых изучалось влияние АТ рТТГ на исход оперативного лечения больных с ДТЗ. Большинство авторов сходятся во мнении о том, что высокую вероятность рецидива заболевания после оперативного лечения можно прогнозировать лишь при значительном повышении уровня тиреостимулирующих антител [68; 99; 198; 215]. Однако полученные в данной работе результаты у больных I группы показали, что уровень АТ рТТГ у больных с развившимся рецидивом тиреотоксикоза колебался от 1,8 до 40 Ед/л при референсном диапазоне менее 1,5 Ед/л. Таким образом, рецидив тиреотоксикоза можно прогнозировать у больных даже с незначительным повышением уровня АТ рТТГ. При этом уровень тиреостимулирующих антител у больных I группы без рецидива заболевания в отдаленном периоде был достоверно ниже референсного значения (1,5 Ед/л).

По данным литературы, большинство хирургов при выполнении операции субтотальной резекции щитовидной железы не учитывают патоморфологические процессы, происходящие в ткани щитовидной железы [6; 12; 16; 18; 23; 67; 78; 81; 146; 148; 152; 186; 200; 226; 322; 404]. Однако, по мнению А.А. Zeitlin et al. (2008), именно от морфологических изменений часто зависит выбор способа оперативного лечения у больных с ДТЗ. При этом неправильная трактовка

патоморфологических процессов, происходящих в органе, может привести к развитию рецидива заболевания.

Проведенный в данной работе анализ морфологических изменений ткани щитовидной железы был сопоставлен с дооперационным уровнем аутоиммунной стимуляции. Исследование продемонстрировало, что у больных с нормальным титром тиреостимулирующих антител АТ рТТГ (подгруппа А II группы) были выявлены выраженные процессы склероза ткани и слабые пролиферативные изменения. На основании этих данных было сделано заключение о том, что при таком типе морфологических изменений дальнейшее прогрессирование заболевания после выполнения субтотальной резекции щитовидной железы маловероятно. Дело заключается в том, что замещение фолликулов на склеротическую ткань не способствует дальнейшему развитию процессов гиперплазии и гиперфункции ткани на фоне низкого титра аутоиммунной стимуляции.

Были исследованы отдаленные результаты после операции СТР ЩЖ у больных II группы (подгруппа А) с низким уровнем аутоиммунной стимуляции. Оказалось, что ни у одного больного из этой подгруппы за все время наблюдения (до 6 лет) не развился рецидив заболевания. При этом в этой подгруппе удалось снизить относительный риск развития неблагоприятных результатов на 85,6%.

Таким образом, проведенный анализ причин рецидива тиреотоксикоза у больных I группы и полученные отдаленные результаты операции СТР ЩЖ у пациентов II группы (подгруппа А) свидетельствуют о том, что при уровне АТ рТТГ ниже референсного значения (1,5 Ед/л) возможно безопасное выполнение органосохраняющих операций. По полученным в работе результатам число таких больных составляет 33,0%.

Обоснование индивидуализированного подхода к выбору способа операции при ДТЗ

Выбор оптимального способа оперативного лечения больных с ДТЗ остается предметом дискуссии до настоящего времени. Сегодня известно два подхода к хирургическому лечению больных ДТЗ. Первый заключается в том,

что больным с ДТЗ выполняют субтотальную резекцию щитовидной железы [1; 2; 3; 6; 12; 15; 16; 17; 18; 67; 78; 81; 97; 102; 103; 148; 152; 165; 186; 226; 308; 389; 404]. Однако при этом частота развития рецидива заболевания может достигать 30% [6; 46; 78; 81; 101; 102; 148; 152; 181; 200; 315; 404; 405; 431]. Поиск причин рецидива тиреотоксикоза продолжается [1; 54; 103; 104; 198; 200; 215].

Второй подход заключается в том, что больным с ДТЗ удаляют всю железу. При этом полностью исключена возможность рецидива заболевания. Целью выполнения тиреоидэктомии является достижение стойкого прогнозируемого гипотиреоидного состояния [24; 25; 46; 105; 191; 199; 215; 220; 226; 242; 324; 364; 400; 405]. Проблема послеоперационного периода для этих больных заключается в том, что после операции удаления ЩЖ часто развиваются стойкие послеоперационные осложнения: парез гортани и, особенно, гипопаратиреоз [195; 242; 248; 288; 292; 339]. Учитывая большой процент развития этих осложнений, Б.Х. Бебезов и соавт. (2013), М.Б. Гудиева и соавт. (2013), И.В. Макаров и соавт. (2015) указывали на необходимость индивидуального подхода к выбору способа лечения больных с ДТЗ. С этим следует полностью согласиться.

Таким образом, можно констатировать, что и при выполнении субтотальной резекции ЩЖ, и при выполнении тиреоидэктомии могут наблюдаться как положительные, так и отрицательные результаты. Так, согласно «Национальным рекомендациям по лечению ДТЗ» (2014), всем пациентам необходимо удалять ЩЖ. Однако в вышедшем в 2016 году «Национальном руководстве «Эндокринология» рекомендовано выполнять предельно-субтотальную резекцию щитовидной железы. Очевидно, что сегодня основным нерешенным тактическим вопросом хирургического лечения больных с ДТЗ следует признать вопрос о том, кому из больных можно выполнять операцию субтотальной резекции щитовидной железы с минимальным риском рецидива заболевания в послеоперационном периоде, а каким больным следует выполнять сразу удаление щитовидной железы из-за явной угрозы рецидива заболевания.

Проведенный в данной работе анализ возможных причин рецидива тиреотоксикоза в I группе после выполнения СТР ЩЖ показал, что единственным прогностически значимым фактором риска развития рецидива может служить уровень АТ рТТГ до операции. Исходя из этого, высокий процент (16,1%) рецидива тиреотоксикоза в отдаленном периоде после выполнения СТР ЩЖ у больных I группы, вероятнее всего, связан с неправильно выбранным способом оперативного пособия. Было установлено, что у всех 72 больных II группы (подгруппа А) с дооперационным нормальным титром АТ рТТГ после выполнения СТР ЩЖ исходом лечения было гипо- и эутиреоидное состояние. Эутиреоидное состояние (без заместительной гормональной терапии) в проведенном исследовании было диагностировано у 19,3% больных I группы и у 23,6% больных подгруппы А II группы. Эти данные полностью соответствуют исследованиям других авторов [16; 18; 23; 54; 78; 98; 101; 102; 103; 104; 105; 152; 165; 191; 198; 200; 324; 346; 388; 404; 405]. Однако в работе было показано, что среди пациентов с послеоперационным гипотиреозом 25% больных также не нуждались в заместительной гормональной терапии. Таким образом, после операции субтотальной резекции щитовидной железы 48,6% пациентов не требовалось назначение L-тироксина. При предложенном в работе подходе к определению показаний к выполнению операции субтотальной резекции ЩЖ, рецидив тиреотоксикоза не развился ни у одного из пациентов в подгруппе А II группы.

Вместе с тем, необходимо отметить, что среди больных с диффузным токсическим зобом, нормальный уровень АТ рТТГ выявляют у незначительного числа пациентов. Возникает вопрос: какую операцию следует выполнять больным с высоким уровнем аутоиммунной стимуляции? В решении этого вопроса следует согласиться со сторонниками выбора радикального способа оперативного лечения больных с ДТЗ [24; 38; 40; 46; 152; 165; 171; 173; 191; 199; 200; 215; 220; 221; 222; 226; 232; 242; 324; 364; 400; 405; 434]. Полученные в работе результаты свидетельствуют о том, что повышенный титр АТ рТТГ является прогностически неблагоприятным фактором развития рецидива заболевания. Так, у больных

I группы с рецидивом тиреотоксикоза в отдаленном периоде уровень АТ рТТГ оказался повышен и варьировал от 1,8 до 40 Ед/л. При этом было выявлено статистически значимое различие между титром АТ рТТГ у больных с исходом в гипо- и эутиреоидное состояние и рецидивом тиреотоксикоза ($p=0,004$ и $0,001$). Это соответствует данным авторов, которые считают, что высокий уровень АТ рТТГ является прогностически важным фактором развития рецидива заболевания [34; 46; 68; 76; 99; 108; 130; 131; 174; 198; 215; 241; 302; 354]. Однако полученные в работе результаты свидетельствуют о том, что у больных даже с незначительным повышением уровня тиреостимулирующих антител также необходимо выполнение радикального хирургического пособия – удаление всей щитовидной железы.

Это положение было подтверждено результатами морфологического исследования ткани ЩЖ у больных с повышенным уровнем аутоиммунной стимуляции щитовидной железы (подгруппа Б II группы). Так, у всех больных, даже с незначительно повышенным титром АТ рТТГ, были выявлены активные процессы гиперплазии, пролиферации и трансформации клеток тиреоидного эпителия. Описанные морфологические изменения были выявлены как у пациентов с умеренно повышенным титром АТ рТТГ (1,5-10 Ед/л), так и со значительным превышением нормы (>30 Ед/л).

Таким образом, развитие рецидива тиреотоксикоза после операции резекции щитовидной железы у больных с ДТЗ зависит не столько от объема остатка железы, а от титра АТ рТТГ и морфологического строения органа. Поэтому нельзя согласиться с большинством авторов, которые основным критерием успеха операции СТР ЩЖ считают объем тиреоидного остатка [1; 27; 67; 97; 102; 103; 198; 308; 389]. Оставленная ткань щитовидной железы у пациентов с повышенным уровнем АТ рТТГ, какой бы по объему она не была, будет оставаться мишенью для тиреостимулирующих антител, и в отдаленном периоде может привести к рецидиву тиреотоксикоза. Именно поэтому оставление ткани щитовидной железы у данной категории пациентов нецелесообразно. Таким больным показана операция в объеме тиреоидэктомии.

Во многих работах было показано, что количество стойких послеоперационных осложнений в отдаленном периоде после выполнения радикальных операций больше, чем после выполнения СТР ЩЖ [195; 248; 288; 292; 339]. При анализе полученных в данном исследовании отдаленных результатов у больных после тиреоидэктомии оказалось, что частота развития стойкого пареза гортани составила 3,6%, что значимо не отличалось от таковой у больных после выполнения резекции щитовидной железы ($p=0,37$). Поэтому мы не можем согласиться с данными Е.А. Ильичевой и соавт. (2011), В.Р. Корита и соавт. (2011), Р.К. Ягудина и соавт. (2012). Однако количество больных с диагностированным стойким гипопаратиреозом было достоверно больше ($p=0,018$). Эти результаты сопоставимы с данными В.Я. Хрыщанович и соавт. (2010), P. Hallgrimsson et al. (2012), X. Guo et al. (2013), Ozogul Bunyami et al. (2014).

Таким образом, полученные в работе отдаленные результаты указывают на необходимость внедрения индивидуализированного подхода к выбору объема операции на щитовидной железе у больных с ДТЗ. При этом основным критерием при определении способа хирургического лечения следует признать уровень АТ рТТГ. У больных с выявленным до операции титром АТ рТТГ ниже референсного значения (1,5 Ед/л) необходимо выполнять субтотальную резекцию щитовидной железы с сохранением ТО не более 4-6 мл. При значениях этого показателя 1,5 Ед/л и более – целесообразнее проводить тиреоидэктомию. Было установлено, что использование индивидуализированного подхода при выборе объема операции у больных с ДТЗ, позволяет снизить относительный риск развития неблагоприятных результатов на 63,4% и приводит к повышению относительной пользы на 15,2%.

ВЫВОДЫ

1. При выполнении больным с ДТЗ субтотальной резекции щитовидной железы, даже при условии сохранения тиреоидного остатка менее 6 мл, в отдаленном послеоперационном периоде рецидив заболевания достигает 16,1%. При выполнении операции тиреоидэктомии в отдаленном послеоперационном периоде сохраняется стойкий гипопаратиреоз у 7,1%.

2. Прогностически значимым фактором развития рецидива тиреотоксикоза после операции субтотальной резекции щитовидной железы является дооперационный титр антител к рецепторам ТТГ равный или выше границы нормы (референсное значение 1,5 Ед/л). Выявлена высокая прямая степень корреляции между уровнем АТ рТТГ и развитием рецидива заболевания (+0,715, $p < 0,05$).

3. Морфологические изменения ткани щитовидной железы напрямую зависят от уровня аутоиммунной стимуляции ЩЖ. При низком уровне аутоиммунной стимуляции щитовидной железы пролиферативные изменения не выражены, а преобладают процессы склерозирования и замещения тиреоидного эпителия. При повышенном уровне аутоиммунной стимуляции щитовидной железы преобладают пролиферативные и гиперпластические процессы.

4. У больных с ДТЗ критерием выбора объема операции следует считать уровень антител к рецепторам ТТГ. Больным с повышенным титром АТ рТТГ ($\geq 1,5$ Ед/л) целесообразнее проводить операцию тиреоидэктомию, больным с низким уровнем аутоиммунной стимуляции ($< 1,5$ Ед/л) следует выполнять операцию субтотальную резекцию щитовидной железы. Такая тактика позволяет снизить относительный риск развития неблагоприятных результатов на 63,4% и приводит к повышению относительной пользы на 15,2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с ДТЗ перед оперативным вмешательством необходимо исследовать титр антител к рецепторам ТТГ.

2. У больных с ДТЗ выполнение операции субтотальной резекции щитовидной железы возможно только при уровне антител к рецепторам ТТГ ниже референсного значения ($<1,5$ Ед/л). При титре равным или выше референсного значения ($\geq 1,5$ Ед/л) следует выполнять тиреоидэктомию (Патент РФ на изобретение №2557946 от 30.06.2015г).

3. При выполнении операции субтотальной резекции щитовидной железы даже при уровне АТ рТТГ ниже референсного значения ($1,5$ Ед/л) целесообразнее оставлять тиреоидный остаток не более 6 мл.

4. С целью объективизации степени подвижности голосовых складок после операции на щитовидной железе целесообразно каждого больного консультировать у оториноларинголога.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С научной и практической точки зрения представляет интерес дальнейшее изучение динамики уровня АТ рТТГ у больных с ДТЗ в зависимости от способа предоперационной подготовки и выбранного объема оперативного пособия. Необходимо продолжить наблюдение за пациентами после хирургического лечения ДТЗ с рассчитанным дооперационным риском развития рецидива заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ ТПО – антитела к тиреопероксидазе

АТ рТТГ – антитела к рецепторам тиреотропного гормона

ДИ – доверительный интервал

ДТЗ – диффузный токсический зоб

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПИМ – перенесенный инфаркт миокарда

САД – систолическое артериальное давление

СТР – субтотальная резекция

ТЗ – трийодтиронин

Т4 – тетраiodтиронин

ТО – тиреоидный остаток

ТСА – тиреостимулирующие антитела

ТГ – тиреоглобулин

ТПО – тиреопероксидаза

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭ – тиреоидэктомия

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

ЭОП – эндокринная офтальмопатия

I131 – радиоактивный йод

TRAb – антитела к рецепторам тиреотропного гормона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхаликов, А.С. Хирургическое лечение рецидивного тиреотоксикоза [Текст] / А.С. Абдулхаликов // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2011. – Т. 23. – № 3. – С. 4-7.
2. Абдурахманов, Ш.М. Аутореимплантация нативной ткани щитовидной железы при диффузном токсическом зобе в профилактике послеоперационных осложнений [Текст] / Ш.М. Абдурахманов. Материалы конференции. – Ташкент, 2007. – С. 765-766.
3. Абдурахманов, Ш.М. Динамика иммунологических параметров больных тиреотоксикозом при расширенной резекции щитовидной железы с реимплантацией [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Абдурахманов Шухрат Мансурович. – Ташкент, 2007. – 21 с.
4. Абрамова, Н.А. Консервативное лечение болезни Грейвса: принципы, маркеры рецидива и ремиссии [Текст] / Н.А. Абрамова, В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51. – № 6. – С. 44-49.
5. Агаев, Р.А. Хирургия щитовидной железы [Текст] / Р.А. Агаев, Д.С. Рафибеков, Ш.М. Чынгышпаев [и др.]. – Баку: All-Press, 2003. – 152 с.
6. Адриановская, Н.В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом в эндемическом районе [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.27 / Адриановская Наталья Валерьевна. – Пермь, 2007. – 26 с.
7. Алешин, Б.В. Руководство по эндокринологии [Текст] / Б.В. Алешин, С.Г. Генес, В.Г. Вогралик. – М.: Медицина, 1973. – 511 с.
8. Алешин, Б.В. О соотношении функциональной активности и пролиферации паренхимы в щитовидной железе. Форма пролиферации тиреоидной паренхимы / Б.В. Алешин, О.И. Бриндак, В.В. Мамина // Проблемы эндокринологии. – 1987. – Т. 33. – № 1. – С. 67-71.
9. Алиматов, Х.А. Хирургическое лечение пареза голосовой складки [Текст] / Х.А. Алиматов, З.Х. Алиматова // Российская оториноларингология. – 2002. – №1. – (Прил.). – С. 65–66.

10. Аметов, А.С. Болезнь Грейвса и функциональная автономия щитовидной железы в регионе с легким йодным дефицитом [Текст] / А.С. Аметов, Л.В. Кондратьева, Л.А. Бугова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т.7. – № 4. – С. 51-55.
11. Аметов, А.С. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе [Текст] / А.С. Аметов, М.Ю. Коншева, И.В. Лукьянова // Consilium medicum. – 2003. – Т. 3. – № 11. – С. 1-6.
12. Андреев, М.М. Отдаленные результаты и качество жизни пациентов после хирургического лечения диффузного токсического зоба [Текст] / М.М. Андреев // Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. – № 7-8. – С. 153-157.
13. Андрусенко, А.Б. Эндокринные заболевания и синдромы: Классификация [Текст] / А.Б. Андрусенко. – М.: Знание, 1998. – 177 с.
14. Аппельганс, Т.В. Спектр антител к ткани щитовидной железы у коренных жителей Горного Алтая и сопоставление результатов при использовании тест-систем различных производителей [Текст] / Т.В. Аппельганс, Т.П. Маклакова, О.Н. Бойко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 12. – С. 38-39.
15. Аристархов, В. Г. Профилактика послеоперационного гипотиреоза при хирургическом лечении диффузного токсического зоба [Текст] / В. Г. Аристархов, Ю. Б. Кириллов, И. В. Пантелеев // Хирургия. – 2001. – № 9. – С. 19–21.
16. Аристархов, В.Г. К вопросу об объеме оперативного вмешательства у больных с диффузным токсическим зобом [Текст] / В.Г. Аристархов. Материалы симпозиума. – Челябинск, 2010. – С. 23–25.
17. Аристархов, В.Г. О влиянии морфологической структуры оставшейся ткани щитовидной железы на послеоперационный гипотиреоз у больных с диффузным токсическим зобом (в помощь практическому врачу) [Текст] / В.Г. Аристархов, М.И. Шилова, А.В. Квасов // Материалы II Украина-Российского симпозиума. Под общей редакцией Ю.И. Караченцева, А.П. Калинина. – Харьков, 2011. – С. 26-31.

18. Аристархов, В.Г. Современное представление об оперативном лечении болезни Грейвса [Текст] / В.Г. Аристархов, А.В. Квасов, Д.А. Пузин. Материалы конференции. – Рязань, 2012. – С.75-77.
19. Байтман, Т.П. Определение объема оперативного вмешательства при диффузном токсическом зобе [Текст] / Т.П. Байтман // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – №12. – С. 1809-1810.
20. Базарный, В.В. Распространенность антитиреоидных аутоантител у жительниц Среднего Урала [Текст] / В.В. Базарный, Е.П. Амон, Т.С. Абрамова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 41-42.
21. Балаболкин, М.И. Фундаментальная и клиническая тиреодология [Текст] / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.
22. Балаболкин, М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний [Текст] / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 752 с.
23. Бебезов, Б.Х. Тактика лечения диффузного токсического зоба [Текст] / Б.Х. Бебезов, М.А. Нуралиев, Т.Т. Какчекеева [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – № 9. – С. 61-67.
24. Белоконев, В.И. Обоснование подходов к отбору пациентов с заболеваниями щитовидной железы для оперативного лечения [Текст] / В.И. Белоконев, А.А. Старостина, З.В. Ковалева [и др.] // Новости хирургии. – 2012. – № 4. – Т. 20. – С. 17-22.
25. Белоконев, В.И. Влияние техники выполнения операции на непосредственные результаты лечения больных с токсическими формами зоба [Текст] / В.И. Белоконев, А.А. Старостина // Хирург. – 2013. – № 1. – С. 42-47.
26. Бобылев, М.К. Этиология, диагностика и современные методы лечения диффузного токсического зоба [Текст] / М.К. Бобылев, Д.В. Коршунов // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – С. 93.

27. Бовыкина, Г.А. Значение результатов интраоперационной цитоморфометрии при выборе объема операции у больных диффузным токсическим зобом [Текст] / Г.А. Бовыкина, А.В. Меньков // Материалы симпозиума. – Саранск, 2007. – С. 32.
28. Болезни щитовидной железы [Текст] / под. ред. Л.И. Браверман. Перевод с английского. – М.: Медицина, 2000. – 417 с.
29. Брейдо, И.С. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы [Текст] / И.С. Брейдо. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 336 с.
30. Бровкина, А.Ф. Эндокринная офтальмопатия [Текст] / А.Ф. Бровкина. – М.: ГОЭТАР, 2004. – 174 с.
31. Бронштейн, М.Э. Морфологические варианты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [Текст] / М.Э. Бронштейн // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37. – № 2. – С. 6-10.
32. Бронштейн, М.Э. Морфологическая диагностика щитовидной железы [Текст] / М.Э. Бронштейн // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Т. 45. – № 5. – С. 34-38.
33. Бубнов, А.Н. Хирургическое лечение токсического зоба, прогнозирование и способы коррекции функциональных нарушений [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 14.01.17 / Бубнов Александр Николаевич. – Ленинград, 1990. – С. 28.
34. Бубнов, А.Н. Возникновение рецидивного токсического зоба [Текст] / А.Н. Бубнов, Е.М. Кузьмичев, Е.М. Трунин // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 1. – С. 21-24.
35. Бурса, Т.Р. Эндокринная офтальмопатия [Текст] / Т.Р. Бурса // Проблемы эндокринологии. – 1998. – № 5. – С. 47-54.
36. Быстрова, Т.В. Состояние сердечнососудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе [Текст] / Т.В. Быстрова, Е.А. Трошина, Ф.М. Абдулхабирова // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 1. – № 3. – С. 5.
37. Валдина, Е.А. Заболевания щитовидной железы [Текст] / Е.А. Валдина. – С-Пб.: Питер, 2006. – 416 с.
38. Ванушко, В.Э. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба [Текст] / В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев, Н.В. Латкина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52. – № 3. – С. 50–56.

39. Ванушко, В.Э. Современные аспекты хирургического лечения наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 14.00.03 / Ванушко Владимир Эдуардович. – Москва, 2006. – 48 с.
40. Ванушко, В.Э. Гипотиреоз как исход хирургического лечения диффузного токсического зоба [Текст] / В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 6. – С. 43-45.
41. Василенко, Ю.С. Голос. Фоониатрические аспекты [Текст] / Ю.С. Василенко. – М.: Дипак, 2013. – 396 с.
42. Вачёв, А.Н. Профилактика периоперационных осложнений у больных с диффузным токсическим зобом [Текст] / А.Н. Вачёв, Е.В. Фролова, Д.Р. Сахипов [и др.] // Сборник научно-практических работ «Ратнеровские чтения – 2011». – С. 92-93.
43. Ветшев, П.С. О показаниях к хирургическому лечению диффузного токсического зоба [Текст] / П.С. Ветшев, М.И. Балаболкин, Н.О. Петунина [и др.] // Хирургия. – 2000. – № 8. – С. 4–7.
44. Ветшев, П.С. Современные аспекты хирургической эндокринологии [Текст] / П.С. Ветшев, О.Ю. Карпова, К.Е. Чилингарида [и др.] / Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Т. 1. – СПб.: Welcome, 2003. – С. 59-64.
45. Ветшев, П.С. Профилактика и лечение нарушений подвижности голосовых складок при операциях на щитовидной железе [Текст] / П.С. Ветшев, О.Ю. Карпова, К.Е. Чилингарида [и др.] // Хирургия. – 2005. – № 10. – С. 28–34.
46. Ветшев, П.С. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба [Текст] / П.С. Ветшев, С.К. Мамаева // Хирургия. – 2006. – № 2. – С. 63–68.
47. Ветшев, П.С. «Ахиллесова пята» в хирургии щитовидной железы [Текст] / П.С. Ветшев, О.Ю. Карпова, М.Б. Салиба // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53. – № 2. – С. 3-8.

48. Водякова, А.В. Патогенетическое обоснование применения озонотерапии при токсическом зобе [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.16 / Водякова Алла Валерьевна. – Саранск, 2009. – 20 с.
49. Галян, А.Н. Коррекция тиреоидного статуса в эффективности периоперационного периода больных с тиреопатиями [Текст] / А.Н. Галян, О.С. Попов, М.М. Ларионов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26. – № 4. – В. 2. – С. 193-196.
50. Гарбузов, П.И. Есть ли перспективы для радиойодтерапии больных тиреотоксикозом в России? [Текст] / П.И. Гарбузов, Б.Я. Наркевич // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2009. – Т. 5. – № 1. – С. 3-7.
51. Герасимов, Г.А. Заболевания щитовидной железы [Текст] / Г.А. Герасимов, Н.А. Петунина. – М.: Здоровье, 1999. – 64 с.
52. Горбенко, В.Н. Диагностика и хирургическое лечение диффузного токсического зоба, сочетающегося с аутоиммунным тиреоидитом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.27; 14.00.03 / Горбенко Владимир Николаевич. – Харьков, 1987. – 23 с.
53. Готовяхина, Т.В. Причины нарушения голосовой функции после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы [Текст] / Т.В. Готовяхина // Российская оториноларингология. – 2014. – № 1. – С. 45–48.
54. Гудиева, М. Б. Отдаленные результаты оперативного лечения больных диффузным токсическим зобом [Текст] / М.Б. Гудиева, С.В. Дора, Е.И. Красильникова [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. академика И.П. Павлова. – 2013. – Т. XX. – № 3. – С. 53-57.
55. Дайхес, Н.А. Профилактика нарушений иннервации гортани при лечении больных узловыми заболеваниями щитовидной железы. Усовершенствованная медицинская технология [Текст] / Н.А. Дайхес, Ю.В. Назарочкин, Е.И. Трофимов [и др.]. – М.: ФГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» Росздрава: Астраханская государственная медицинская академия Росздрава, 2006. – 45 с.

56. Дедов, И.И. Антигены HLA при диффузном токсическом зобе [Текст] / И.И. Дедов, Н.И. Полозкова, И.С. Полянская [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1991. – № 1. – С. 4-5.
57. Дедов, И.И. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения щитовидной железы: Пособие для врачей [Текст] / И.И. Дедов, Г.А. Герасимов, И.П. Гончаров. – М., 1994. – 47 с.
58. Дедов, И.И. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита [Текст] / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев [и др.] // Врач. – 2008. – № 10. – С. 51–57.
59. Дедов, И.И. Эндокринология [Текст] / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 432 с.
60. Дора, С.В. Результаты эпидемиологического исследования по оценке йодного обеспечения Санкт-Петербурга [Текст] / С.В. Дора, Е.И. Красильникова, А.Р. Волкова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7. – № 3. – С. 37-41.
61. Дора, С.В. Изменения характера течения болезни Грейвса в Санкт-Петербурге за период с 1970 по 2010 г. [Текст] / С.В. Дора, Е.И. Красильникова, Е.И. Баранова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8. – № 2. – С. 59-63.
62. Драчинская, Е.С. Хирургия щитовидной железы [Текст] / Е.С. Драчинская, И.С. Брейдо. – Л: Медгиз, 1963. – 235 с.
63. Древаль, А.В. Влияние лечения радиоактивным йодом на течение эндокринной офтальмопатии [Текст] / А.В. Древаль, А.Ф. Цыб, О.А. Нечаева [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – Т. 3. – № 3. – С. 33-40.
64. Дрометр, Д.А. Иммунологические аспекты дифференциальной диагностики синдрома гипертиреоза [Текст] / Д.А. Дрометр, И.А. Тузанкина, А.В. Кияев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – Т. 3. – № 1. – С. 18-23.

65. Дрометр, Д.А. Иммунологические аспекты формирования патологических состояний щитовидной железы, сопровождающихся синдромом тиреотоксикоза (экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.36 / Дрометр Дмитрий Александрович. – Екатеринбург, 2009. – 25 с.
66. Емельянова, А.М. Анализ послеоперационных осложнений при резекции щитовидной железы: парезы, параличи гортани [Текст] / А.М. Емельянова, А.Р. Валеева // Успехи естествознания. – 2011. – № 8. – С. 103.
67. Жураев, Ш.Ш. Способ хирургического лечения диффузного токсического зоба [Текст] / Ш.Ш. Жураев, Б.Б. Баймаханов, Ж.Н. Кыжыров // Хирургия. – 2009. – № 5. – С. 68-70.
68. Завгородний, С.Н. Уровень антител к рецептору тиреотропного гормона и его взаимосвязь с факторами, обуславливающими особенности развития болезни Грейвса-Базедова [Текст] / С.Н. Завгородний, О.С. Доля, Н.Н. Поляков [и др.] // Материалы II Украинно-Российского симпозиума. Под общей редакцией Ю.И. Караченцева, А.П. Калинина. – Харьков, 2011. – С. 139-145.
69. Зенкова, А.В. Состояние функции околощитовидных желез до и после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы [Текст] / А.В. Зенкова // Вестник ОГУ. – 2010. – № 6(112). – С. 74-77.
70. Зефирова, Г.С. Заболевания щитовидной железы / Г.С. Зефирова. – М.: Арт-Бизнес-Центр, 1999. – 215 С.
71. Злобин, А.И. Профилактика интраоперационных осложнений при хирургическом лечении диффузного токсического зоба [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17 / Злобин Александр Иванович. – Москва, 2010. – 22 с.
72. Зубков, А.В. Изучение эпитопной специфичности аутоантител к тиреоидной пероксидазе при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы [Текст] / А.В. Зубков, В.В. Свиридов, Г.А. Кириллова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7. – № 2. – С. 43-48.
73. Ибатуллин, Р.А. Безопасность хирургического вмешательства на щитовидной железе и анестезии на фоне субклинического тиреотоксикоза [Текст]: автореф.

дис. ... канд. мед. наук. 14.01.20; 14.01.17 / Ибатуллин, Руслан Анатольевич. – С-Пб., 2010. – 21 с.

74. Ильичева, Е.А. Особенности течения пареза гортани после хирургического лечения диффузного токсического зоба (проспективное продольное пассивное исследование) [Текст] / Е.А. Ильичева, Е.А. Шпакова, Т.А. Рой [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 3. – С. 51-54.

75. Исаева, М.А. Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [Текст] / М.А. Исаева, З.И. Богатырева, Е.Н. Сучкова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – Т. 3. – № 4. – С. 27-34.

76. Ишейская, М.С. Использование фиксированной активности I131 для лечения пациентов с болезнью Грейвса в амбулаторном режиме [Текст] / М.С. Ишейская, И.В. Слепцов, А.А. Семенов [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т. 9. – № 1. – С. 38-41.

77. Каганов, О.И. Клинико-морфологическое обоснование хирургического лечения больных с токсическими формами зоба (экспериментально-клиническое исследование) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.27, 14.00.15 / Каганов Олег Игоревич. – Самара, 2004. – 24 с.

78. Какчекеева, Т.Т. Результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба (болезни Грейвса) [Текст] / Т.Т. Какчекеева, Б.Р. Салиева, Е.Г. Логочева [и др.] // Вестник КРСУ. – 2013. – Т. 13. – № 1. – С. 114-117.

79. Калинин, А.П. Аутоиммунный тиреоидит: Учебно-методическое пособие [Текст] / А.П. Калинин, Т.П. Кисилева. – Екатеринбург, 1991. – 37 с.

80. Калинин, А.П. Антигены HLA I и II класса и диффузный токсический зоб [Текст] / А.П. Калинин, Т.С. Камынина, Ю.М. Зарецкая [и др.] // Терапевтический архив. – 1993. – Т. 65. – № 3. – С. 81-85.

81. Калинин, А.П. Хирургическая эндокринология [Текст] / А.П. Калинин, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшев. – СПб.: Питер, 2004. – 960 с.

82. Кандрор, В.И. Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы [Текст] / В.И. Кандрор, И.В. Крюкова, С.И. Крайнова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т. 43. – № 3. – С. 25-30.
83. Кандрор, В.И. Повышение уровня FAS-лиганда в сыворотках как возможный механизм их антитиреоидной цитотоксичности при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы [Текст] / В.И. Кандрор // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138. – № 1. – С. 37–39.
84. Кандрор, В.И. Механизмы развития болезни Грейвса и действия тиреоидных гормонов [Текст] / В.И. Кандрор // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – Т. 4. – № 1. – С. 26-34.
85. Карпова, О.Ю. Клиника, диагностика и лечение голосовых и дыхательных нарушений при функциональных и некоторых органических заболеваниях гортани [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 14.00.04 / Карпова Ольга Юрьевна. – Москва, 2001. – 45 с.
86. Кашаев, М.Ш. Профилактика специфических послеоперационных осложнений у больных диффузным токсическим зобом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.27 / Кашаев Марат Шамилович. – Уфа, 2008. – 22 с.
87. Каширова, Т.В. Особенности репродуктивной функции женщин с болезнью Грейвса [Текст] / Т.В. Каширова, В.В. Фадеев, С.Г. Перминова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2009. – Т. 5. – №2. – С. 51-57.
88. Кириллов, Ю.Б. Прогнозирование результатов лечения диффузного токсического зоба [Текст] / Ю.Б. Кириллов, В.Г. Аристархов, И.В. Пантелеев [и др.] // Хирургия. – 1993. – № 5. – С. 23-27.
89. Кирпичёнок, Л.Н. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний [Текст] / Л.Н. Кирпичёнок // Медицинские новости. – 2006. – № 5. – С. 32-38.
90. Колеватов, А.П. Оптимизация хирургической тактики при диффузном токсическом зобе на основе повышения безопасности периоперационного периода и анестезии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.27; 14.00.37 / Колеватов Аркадий Петрович. – Пермь, 2005. – 28 с.

91. Корита, В.Р. Интраоперационная профилактика повреждений нижних гортанных нервов при операциях на щитовидной железе [Текст] / В.Р. Корита, Н.И. Дерягин, С.И. Михеткина // Дальневосточной медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 27-29.
92. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика [Текст] / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Самара: СамГМУ, 2000. – 116 с.
93. Кочергина, И.И. Диффузный токсический зоб [Текст] / И.И. Кочергина // Терапия. – 2015. – №4(4). – С. 6-11.
94. Крюкова, И.В. Тиреоидные антитела при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы и их зависимость от присутствия аутоантигенов [Текст] / И.В. Крюкова, Э.Н. Базарова, М.П. Бирюкова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1989. – № 4. – С. 19-21.
95. Кузнецов, Н.С. Предикторы послеоперационного гипопаратиреоза после тиреоидэктомии и методы его лечения [Текст] / Н.С. Кузнецов, О.В. Симакина, И.В. Ким // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8. – № 2 – С. 20-30.
96. Кузьменко, А.П. Иммунологические факторы в патогенезе аутоиммунных заболеваний эндокринных желез [Текст] / А.П. Кузьменко, Ю.П. Шорин // Проблемы эндокринологии. – 1991. – № 1. – С. 59-61.
97. Куранова, Т.А. Анализ отдалённых последствий оперативного лечения зоба [Электронный ресурс] / Т.А. Куранова, В.И. Осина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 1. Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3754.pdf>
98. Курихара, Х. Оперативное лечение болезни Грейвса: суперсубтотальная резекция щитовидной железы [Текст] / Х. Курихара // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – Т. 165. – №3. – С. 28-30.
99. Латкина, Н.В. Прогностическое значение клинико-иммунологических показателей в определении исходов хирургического лечения диффузного токсического зоба

[Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Латкина Нона Вадимовна. – Москва, 2000. – 27 с.

100. Майорова, Н.М. Состояние зобной эндемии в регионе с умеренным йодным дефицитом и методы ее профилактики [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.03 / Майорова Наталья Михайловна. – Москва, 1995. – 24 с.

101. Макаров, И.В. Современные тенденции и наш опыт лечения диффузного токсического зоба [Текст] / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, М.М. Андреев // Вестник ЮУрГУ. – 2010. – № 24. – С. 54-46.

102. Макаров, И.В. Отдаленные результаты и их прогнозирование в хирургическом лечении диффузного токсического зоба [Текст] / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, М.М. Андреев // Эндокринная хирургия. – 2013. – № 2 – С. 45-51.

103. Макаров, И.В. Болезнь Грейвса: результаты хирургического лечения и их прогнозирование [Текст] / И.В. Макаров, М.М. Андреев // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2014. – № 3-4. – С. 55-62.

104. Макаров, И.В. Особенности клинического течения и выбора тактики хирургического лечения диффузного токсического зоба у мужчин [Текст] / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, В.Я. Шибанов [и др.] // 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. 165-169.

105. Мамаева, С.К. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и прогноз его результатов [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.27 / Мамаева Саида Камиловна. – Москва, 2008. – 25 с.

106. Маркелова, Е.В. Аутоантитела и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса-Базедова и их динамика на фоне терапии тионамидами [Текст] / Е.В. Маркелова, В.В. Лазанович // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – № 2-3. – С. 245-250.

107. Масалова, Н.Н. Эффективность радиойодтерапии тиреотоксикоза в зависимости от терапевтической активности ^{131}I (дозозависимый эффект)

[Текст] / Н.Н. Масалова, Р.В. Захаренко, И.Н. Лукьянов // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2011. – № 1(47). – С. 107-110.

108. Масалова, Н.Н. Эффективность радиойодтерапии и основные предикторы отдаленных результатов при лечении тиреотоксикоза [Текст] / Н.Н. Масалова, Р.В. Захаренко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – №3. – С. 35-37.

109. Мельниченко, Г.А. Стандартные подходы к лечению синдромов тиреотоксикоза и гипотиреоза [Текст] / Г.А. Мельниченко, С.В. Лесникова // Consilium Medicum. – 2000. – Т. 2. – № 5. – С. 14-17.

110. Мельниченко, Г.А. Аутоиммунный тиреоидит: клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов [Текст] / Г.А. Мельниченко // Материалы 2-го Российского тиреоидологического конгресса «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы». – Москва, 2002. – С. 5–18.

111. Мельниченко, Г.А. Диффузный токсический зоб [Текст] / Г.А. Мельниченко // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11. – № 2. – С. 79.

112. Меньков, А.В. Прогнозирование послеоперационного гипотиреоза при хирургическом лечении диффузного токсического зоба [Текст] / А.В. Меньков // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 62. – № 2. – С. 45-48.

113. Меркулов, И.В. Результаты применения селективного плазмафереза в комплексной предоперационной подготовке больных диффузно-токсическим зобом [Текст] / И.В. Меркулов, И.Д. Райкин, В.С. Усик [и др.] // Хирургия эндокринных желез, СПб. – 1996. – С. 63-65.

114. Мещеряков, В.Л. Гипербарическая оксигенация в комплексной предоперационной подготовке больных диффузным токсическим зобом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.27 / Мещеряков Виталий Львович. – Саратов, 1996. – 25 с.

115. Мишагин, В.А. Радиационные поражения щитовидной железы у лиц, проживающих в условиях зобной эндемии. Методы диагностики и терапии [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук. 14.00.07 / Мишагин Владимир Анатольевич. Москва, 1994. – 32 с.

116. Моргунова, Т.Б. Клинико-лабораторные показатели и качество жизни пациентов с разной степенью компенсации гипотиреоза [Текст] / Т.Б. Моргунова, Ю.А. Мануйлова, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6. – № 1. – С. 54-62.
117. Национальное руководство «Эндокринология» [Текст] / под. ред. академиков РАН И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 752 с.
118. Нарычев, А.А. Токсический зоб [Текст] / А.А. Нарычев. – М.: Медицина, 1971. – 196 с.
119. Неговский, А.А. Анестезиологическое обеспечение операций на щитовидной железе [Текст] / А.А. Неговский, Т.И. Шпажникова, А.А. Знаменский [и др.] // Общая реаниматология. – 2008. – № 6. – С. 65-68.
120. Неймарк, М.И. Периоперационный период в эндокринной хирургии: Руководство для врачей [Текст] / М.И. Неймарк, А.П. Калинин. – М.: Медицина, 2003. – 336 с.
121. Неймарк, М.И. Сравнительная оценка различных методов эфферентной терапии в предоперационной подготовке больных диффузным токсическим зобом [Текст] / М.И. Неймарк, А.Ю. Елизарьев, И.Д. Райкин [и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С. 182-184.
122. Некрасова, Т.А. Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней [Текст] / Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, Е.П. Морозова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11. – № 2. – С. 55-62.
123. Нечаева, О.А. Сравнительный анализ влияния радикального лечения диффузного токсического зоба на показатели качества жизни, связанного со здоровьем [Текст] / О.А. Нечаева, А.В. Древаль, Т.Р. Мамедова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 32. – С. 24-30.

124. Николаев, О.В. Хирургия эндокринной системы [Текст] / О.В. Николаев. – М., 1952. – 192 с.
125. Осите, Л.К. Влияние тиреостатического препарата мерказолила на структуру тироцита [Текст] / Л.К. Осите, А.Р. Далмане // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1978. – № 7. – С.71-78.
126. Осокина, И.В. Ассоциация полиморфных аллелей генов HLA класса II с болезнью Грейвса в тувинской популяции [Текст] / И.В. Осокина, М.Н. Болдырева, В.Т. Манчук [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т. 9. – № 2. – С. 51-54.
127. Ошиков, О.Ш. Оптимизация предоперационной подготовки больных с диффузным токсическим зобом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17 / Ошиков Ошик Шамбиевич. – Бишкек, 2011. – 23 с.
128. Палакян, Х.П. Трансфузионная предоперационная подготовка больных диффузным токсическим зобом [Текст] / Х.П. Палакян, М.Р. Заривчацкий // Актуальные вопросы эндокринной хирургии, хирургической гепатологии и трансфузионной медицины. – Пермь, 2003. – С. 280-292.
129. Пат. 2146884 Российская Федерация, МПК А 61 В 17/00. Способ лечения диффузного токсического зоба [Текст] / О.А. Селиверстов, В.А. Привалов, А.К. Демидов (RU). – № 97102947/14; заявл. 25.02.1997; опубл. 27.03.2000, Бюл. № 21.
130. Петрова, Н.Д. Отдаленные результаты консервативного и оперативного лечения больных диффузным токсическим зобом [Текст] / Н.Д. Петрова, В.Н. Хомякова, Г.А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 6. – С. 12-18.
131. Петунина, Н.А. Прогностические факторы и оптимизация методов лечения диффузного токсического зоба [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук. 14.00.03 / Петунина Нина Александровна. – Москва, 2004. - 48 с.
132. Петунина, Н.А. Подходы к лечению функциональных нарушений щитовидной железы [Текст] / Н.А. Петунина // Качество жизни. Медицина. Болезни эндокринной системы. – 2006. – Т. 14. – № 3. – С. 22–23.

133. Петунина, Н.А. Консервативное лечение диффузного токсического зоба: возможности, проблемы, пути решения [Текст] / Н.А. Петунина // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – № 3. – С. 14-20
134. Петунина, Н.А. Течение беременности у пациенток с гипофункцией щитовидной железы [Текст] / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2010. – № 4. – С. 10-12.
135. Петунина, Н.А. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд [Текст] / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Н.С. Мартиросян // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 6. – С. 24–32.
136. Петунина, Н.А. Лечение болезни Грейвса у больных с эндокринной офтальмопатией [Текст] / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Н.С. Мартиросян // Лечебное дело. – 2015. – № 3. – С. 66-70.
137. Пиксин, И.Н. Комплексная предоперационная подготовка больных диффузным токсическим зобом [Текст] / И.Н. Пиксин, П.И. Шевяк, М.Р. Романов [и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С. 305-306.
138. Пиксин, И.Н. Сочетание плазмафереза и эритродесорбции гемодезом в лечении больных диффузным токсическим зобом [Текст] / И.Н. Пиксин, Е.И. Шибанова, П.И. Шевяк [и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С. 198-200.
139. Подзолков, А.В. Высоко- и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом [Текст] / А.В. Подзолков, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – № 4. – С. 58–68.
140. Полозкова, Н.И. Клинико-лабораторные, гормональные и иммуногенетические критерии выбора методов лечения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.03 / Полозкова Наталья Ивановна. – Москва, 1990. – 23 с.

141. Попова, Ю.В. Послеоперационные осложнения в хирургии щитовидной железы [Текст] / Ю.В. Попова, А.Ф. Романчишен // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Рязань, 2005. – С. 265-268.
142. Привалов, В.А. Особенности предоперационной подготовки и лечения больных диффузным токсическим зобом [Текст] / В.А. Привалов, О.В. Селиверстов, С.В. Яйцев [и др.] // Актуальные вопросы практической и теоретической медицины. – Челябинск, 1997. – С. 128-129.
143. Рафибеков, Д.С. Плазмаферез с криопреципитацией плазмы в комплексной предоперационной подготовке больных диффузным токсическим зобом [Текст] / Д.С. Рафибеков, Д.В. Вишняков, М.Ю. Рзаев [и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С. 334-336.
144. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей [Текст] / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева [и др.]; под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2006. – 1080 с.
145. Романов, М.Д. Математическая модель влияния озонотерапии и плазмафереза на электролитный баланс у больных токсическим зобом [Текст] / М.Д. Романов, А.В. Водякова // Вестник Мордовского университета. – 2006. – № 2. – С. 88-99.
146. Романчишен, А.Ф. Результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба у взрослых, детей и больных мужского пола [Текст] / А.Ф. Романчишен [и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XI (XIII) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. 15–18 июля, 2003. – Спб., 2003. – С. 216-226.
147. Романчишен, А.Ф. Клинические особенности диффузного токсического зоба у мужчин [Текст] / А.Ф. Романчишен, В.А. Волерт // Хирургическая эндокринология. – СПб: Питер, 2005. – С. 43-47.
148. Романчишен, А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез [Текст] / А.Ф. Романчишен. – СПб.: ИПК Вести, 2009. – 412 с.

149. Романчишен, А.Ф. Профилактика гипопаратиреоза после операций на щитовидной железе [Текст] / А.Ф. Романчишен, Г.О. Багатурия, А.В. Зенкова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – Т. 169. – № 2. – С. 39–41.
150. Романчишен, А.Ф. Клинико-морфологические сопоставления у больных с токсическим зобом [Текст] / А.Ф. Романчишен, П.Н. Яковлев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – Т. 170. – № 5. – С. 31-34.
151. Романчишен, А.Ф. Решение актуальных проблем диагностики и лечения болезни Грейвса и рака щитовидной железы в различных регионах мира [Текст] / А.Ф. Романчишен, К.В. Вабалайте, Г.О. Багатурия // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8. – № 1. – С. 19- 27.
152. Романчишен, А.Ф. Клинические особенности диффузного токсического зоба у мужчин [Текст] / А.Ф. Романчишен, В.А. Волерт, К.В. Вабалайте [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2013. – № 4. – С. 14-20.
153. Савостьянов, К.В. Генетическая предрасположенность к развитию диффузного токсического зоба в популяции Москвы [Текст] / К.В. Савостьянов, Д.А. Чистяков, Н.А. Петунина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50. – № 6. – С. 10–13.
154. Сальменбаева, Г.К. Особенности диагностики, течения, клиники и оперативного лечения диффузного токсического зоба [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.27 / Сальменбаева Галия Коляевна. – Великий Новгород, 2009. – 23 с.
155. Саприна, Т.В. Особенности продукции и рецепции цитокинов Th1/Th2-профиля при болезни Грейвса [Текст] / Т.В. Саприна, Т.С. Прохоренко, В.М. Резцова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8. – № 2. – С. 43-49.
156. Свириденко, Н.Ю. Динамика уровня тиреостимулирующих иммуноглобулинов в процессе лечения диффузного токсического зоба [Текст] / Н.Ю. Свириденко, Н.А. Мкртумова, С.И. Крайнова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1991. – № 1. – С. 15-17.

157. Свириденко, Н.Ю. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса [Текст] / Н.Ю. Свириденко, В.Г. Лихванцева, И.М. Беловалова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 2. – С. 23-26.
158. Селиверстов, О.В. Методы экстракорпоральной детоксикации в предоперационной подготовке больных диффузным токсическим зобом [Текст] / О.В. Селиверстов, В.А. Привалов, С.И. Ткачев // Методы эфферентной и квантовой терапии в клинической практике. – Ижевск, 1995. – С. 162-163.
159. Симакина, О.В. Факторы, определяющие развитие гипокальциемии у пациентов с болезнью Грейвса после тиреоидэктомии [Текст] / О.В. Симакина, Н.В. Латкина, Н.С. Кузнецов // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2014. – Т. 10. – № 2. – С. 43-48.
160. Слесаренко, С.С. Профилактика "некорректных" операций при тиреоидной патологии [Текст] / С.С. Слесаренко, В.Л. Мещеряков, М.А. Коссович [и др.] // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – Т. 1. – СПб.: Welcome, 2003. – С. 214-217.
161. Смирнов, В.В. Синдром тиреотоксикоза: причины, диагностика, лечение [Текст] / В.В. Смирнов // Лечащий врач. – 2010. – № 5. – С. 71-79.
162. Солодкий, В.А. Высокодозная радиоiodтерапия болезни Грейвса [Текст] / В.А. Солодкий, Д.К. Фомин, Д.А. Галушко [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. – Т. 4. – № 13. – С. 11
163. Старостина, А.А. К вопросу о целесообразности выполнения тиреоидэктомии у больных с токсическими формами зоба [Текст] / А.А. Старостина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2011. – № 5-6. – С. 169-171.

164. Стронгин, Л.Г. Эффективность лечения 131I в лечении болезни Грейвса [Текст] / Л.Г. Стронгин, Г.В. Шестакова, М.Л. Будкина [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т. 2. – № 3. – С.56-58.
165. Суаришвили, Н.З. Дисфункция щитовидной железы после оперативного лечения диффузного токсического зоба [Текст] / Н.З. Суаришвили, Е.М. Трунин // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Сер. 11. – Вып. 3. – С. 128-133.
166. Суплотова, Л.А. Мониторинг программы профилактики йодного дефицита в Западной Сибири [Текст] / Л.А. Суплотова, Н.В. Шарофилова, М.Р. Некрасова // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 6. – С. 13-16.
167. Табеева, К.И. Клиническое течение эндокринной офтальмопатии после хирургического лечения болезни Грейвса [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.02 / Табеева Камиля Искандеровна. – Москва, 2010. – 24 с.
168. Табеева, К.И. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса [Текст] / К.И. Табеева // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 2. – С. 23-26.
169. Трошина, Е.А. К вопросу о недостатке и избытке йода в организме человека [Текст] / Е.А. Трошина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6. – № 4. – С. 9–16.
170. Трошина, Е.А. Принципы тиреостатической терапии болезни Грейвса (лекция) [Текст] / Е.А. Трошина // Consilium medicum. – 2012. – Т. 12. – № 12. – С. 64-68.
171. Трошина, Е.А. Федеральные клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба [Текст] / Е.А. Трошина, Н.Ю. Свириденко, В.Э. Ванушко [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10. – № 3. – С. 8-19.
172. Трунин, Е.М. Иммунологическое прогнозирование результатов хирургического лечения больных с диффузным токсическим зобом [Текст] / Е.М. Трунин, А.С. Кузьмичев, Т.С. Зубарева [и др.] // Материалы VII (IX) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Липецк. – 1998. – С. 240-242.

173. Трунин, Е.М. Рациональный подход при хирургическом лечении диффузного токсического зоба [Текст] / Е.М. Трунин, А.Н. Бубнов, И.Г. Кандалова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 4(41). – С. 64-68.
174. Трухина, Л.В. Иммунологические, генетические и морфологические маркеры прогнозирования хирургического лечения диффузного токсического зоба [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.03 / Трухина Любовь Валентиновна. – Москва, 2005. – 24 с.
175. Фадеев, В.В. Болезнь Грейвса [Текст] / В.В. Фадеев // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. – № 27(171). – С. 1262-1265.
176. Фадеев, В.В. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение) [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук. 14.00.03 / Фадеев Валентин Викторович. – Москва, 2004. – 42 с.
177. Фадеев, В.В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых [Текст] / В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 2. – С. 47-53.
178. Фадеев, В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение [Текст] / В.В. Фадеев. – М.: Изд. дом ВИДАР. – 2005. – 240 с.
179. Фадеев, В.В. Отдаленные результаты лечения токсического зоба радиоактивным ^{131}I [Текст] / В.В. Фадеев, Б.Я. Дроздовский, Т.Н. Гусева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 1. – С. 3-10.
180. Фадеев, В.В. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в дифференциальной диагностике токсического зоба [Текст] / В.В. Фадеев, Н.А. Абрамова, С.А. Прокофьев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 4. – С. 10-18.
181. Фадеев, В.В. Болезнь Грейвса: диагностика, современные средства лечения [Текст] / В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко // Врач. – 2005. – № 12. – С. 35-39.

182. Фадеев, В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: современность и перспективы [Текст] / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8. – № 3. – С. 17-29.
183. Фадеев, В.В. Современные методы определения антител к рецептору ТТГ в диагностике и лечения болезни Грейвса [Текст] / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т. 9. – № 1. – С. 9-17.
184. Фадеев, В.В. Диагностика и лечение болезни Грейвса [Текст] / В.В. Фадеев // Медицинский совет. – 2014. – № 4. – С. 44-49.
185. Фархутдинова, Л.М. О распространенности болезни Грейвса в Башкирии [Текст] / Л.М. Фархутдинова, З.Ф. Шарипова // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 1. – С. 114-116.
186. Федаев, А.А. Современные принципы диагностики и лечения токсического зоба [Текст] / А.А. Федаев, В.Ю. Горшков, Н.В. Потапов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XVI Российский симпозиум с международным участием по хирургической эндокринологии. – Саранск, 2007. – С. 248-249.
187. Филимонова, Е.Н. Сравнительные данные изменения гистоструктуры щитовидной железы при экспериментальном воздействии 6-меркаптоурацилом и мерказолилом [Текст] / Е.Н. Филимонова // Вопросы нейрогормональной патологии и геронтологии: Сборник научных Трудов. – Горький, 1967. – С. 108-110.
188. Фролкин, А.П. Влияние криопреципитатафереза с трансфузией ультрафиолетом облученной аутоэритроцитарной массы на морфологическую структуру эритроцитов [Текст] / А.П. Фролкин // Озонотерапия. – 2009. – № 1. – С. 14-17.
189. Фролкин, А.П. Эфферентные технологии в лечении больных диффузным токсическим зобом с непереносимостью тиреостатиков [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17 / Фролкин Андрей Петрович. – Ульяновск, 2012. – 21 с.
190. Халлинг, Т.А. Наличие анти тиреоидных антител в сыворотке крови у больных диффузным токсическим зобом до и во время лечения [Текст] /

- Т.А. Халлинг, Л.В. Ярвенюлье // Проблемы эндокринологии. – 1990. – Т. 36. – № 5. – С. 18-20.
191. Харнас, С.С. Отдаленные результаты и качество жизни после хирургического лечения диффузного токсического зоба [Текст] / С.С. Харнас, С.К. Мамаева // Эндокринная хирургия. – 2008. – № 1. – С. 10-14.
192. Харнас, С.С. Профилактика повреждения возвратных гортанных нервов при операциях на щитовидной железе [Текст] / С.С. Харнас, Л.И. Ипполитов, Б.Т. Насимов [и др.] // Врач. – 2015. – № 5. – С. 22-26.
193. Хирургия органов эндокринной системы: Учебное пособие [Текст] / М.Ф. Заривчацкий, О.П. Богатырев, С.А. Блинов [и др.]. – Ростов-н/Д, 2006. – 384 с.
194. Хмельницкий, О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы [Текст] / О.К. Хмельницкий. – С-Пб., 2002. – 286 с.
195. Хрыщанович, В.Я. Ретроспективный анализ хирургических вмешательств на щитовидной железе [Текст] / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк, Т.В. Мохорт [и др.] // Онкологический журнал. – 2010. – Т. 4. – №4 (16); – 2011. – Т. 5. – № 1 (17). – С. 64-70.
196. Хрыщанович, В.Я. Проблемы заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза [Текст] / В.Я. Хрыщанович, С.И. Третьяк // Вестник витебского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 10. – № 1. – С. 89-98.
197. Цитко, Е.В. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с диффузным токсическим зобом [Текст] / Е.В. Цитко, А.Г. Мрочек // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2011. – № 1(5). – С. 124-128.
198. Цой, О.Г. Оценка прогностической значимости объективных клинико-лабораторных и морфологических показателей в исходе хирургического лечения больных диффузно-токсическим зобом [Текст] / О.Г. Цой, В.И. Кровицкий, Н.М. Жумажанов [и др.] // International journal on immunorehabilitation. – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 196-197.

199. Цуркан, А.Ю. Влияние клинических показателей на результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба [Текст] / А.Ю. Цуркан, В.Э. Ванушко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV. – № 2. – С. 259-361.
200. Цуркан, А.Ю. Оценка влияния различных факторов на исход субтотальной резекции щитовидной железы при болезни Грейвса [Текст] / А.Ю. Цуркан, В.Э. Ванушко, Г.А. Манушакян // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7. – № 1. – С. 50-54.
201. Цыб, А.Ф. Радиойодтерапия тиреотоксикоза: руководство [Текст] / А.Ф. Цыб, А.В. Древаль, П.И. Гарбузов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 160 с.
202. Чазымов, Р.М. Особенности клинического течения и хирургическое лечение диффузного токсического зоба у мужчин [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17 / Чазымов Руслан Маликович. – Бишкек, 2011. – 23с.
203. Чилингарида, К.Е. Повторные операции при заболеваниях щитовидной железы [Текст] / К.Е. Чилингарида, П.С. Ветшев, Д.А. Банный // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. – С. 412.
204. Чистяков, Д.А. Генетические маркеры диффузного токсического зоба [Текст] / Д.А. Чистяков, К.В. Савостьянов // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47. – № 2. – С. 3-4.
205. Шадлинский, В.Б. Структурная организация и морфофункциональные особенности щитовидной железы в норме и при струмогенном воздействии [Текст] / В.Б. Шадлинский. – М., 1998. – 170 с.
206. Шапиро, Н.А. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы [Текст] / Н.А. Шапиро, Т.Н. Камнева // Новости клинической цитологии России. – 2001. – № 3-4. – С. 110-116.
207. Шапиро, Н.А. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Цветной атлас: Пособие для врачей [Текст] / Н.А. Шапиро, Т.Н. Камнева. – М., 2003. – 172 с.

208. Шапошникова, В.И. Комплексные морфологические критерии в диагностике заболеваний щитовидной железы [Текст] / В.И. Шапошникова // Архив патологии. – 1991. – Т. 53. – № 2. – С. 23- 26.
209. Шеремета, М.С. Радиойодтерапия болезни Грейвса как фактор риска эндокринной офтальмопатии [Текст] / М.С. Шеремета, И.М. Беловалова, Н.Ю. Свириденко // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 1. – С. 51-55.
210. Шеремета, М.С. Клиническое течение эндокринной офтальмопатии при болезни Грейвса в зависимости от эффекта радиойодтерапии [Текст] / М.С. Шеремета, Н.Ю. Свириденко, И.М. Беловалова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 3. – С. 17–20.
211. Шестакова, Г.В. Предикторы исходов радиойодтерапии болезни Грейвса [Текст] / Г.В. Шестакова, А.С. Ефимов, Л.Г. Стронгин [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6. – № 3. – С. 48-53.
212. Шибанова, Е.И. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба с применением экстракорпоральных методов гемокоррекции [Текст]: дис. ... канд. мед. наук. 14.00.27 / Шибанова Елена Ивановна. – Саранск, 2004. – 104 с.
213. Шилин, Д.Е. Актуальные вопросы лабораторной диагностики заболеваний щитовидной железы (современные рекомендации международных организаций) [Текст] / Д.Е. Шилин // Лаборатория. – 2002. – № 3. – С. 22–25.
214. Шилов, А.М. Бета-адреноблокаторы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.Ш. Авшалумов // Лечащий врач. – 2010. – № 2. – С. 2-7.
215. Шляхтич, С.Л. К вопросу определения критериев объема оперативного вмешательства при диффузном токсическом зобе [Текст] / С.Л. Шляхтич, В.Р. Антонив, А.В. Вовканыч // Хирургия Украины. – 2015. – № 1(53). – С. 47-51.
216. Ягудин, Р.К. К вопросу о состоянии гортани после повреждения возвратных гортанных нервов [Текст] / Р.К. Ягудин, В.Р. Деменков, К.Ф. Ягудин // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 6. – С. 59-63.
217. Якубовский, С.В. Использование сукцинатсодержащих препаратов в комплексном лечении пациентов с диффузным токсическим зобом [Текст] /

С.В. Якубовский, Г.Г. Кондратенко, И.И. Попова // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – № 8. – С. 50-53.

218. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism [Text] / Endocr Pract. – 2002. – V. 8. – N. 6. – P. 457-469.

219. Abraham-Nordling, M. Incidence of hyperthyroidism in Sweden [Text] / M. Abraham-Nordling, K. Byström, O. Törring [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 165. – N. 6. – P. 899-905.

220. Adwoa, Opoku-Boateng. Thyroidectomy in Patients with Graves' Disease [Text] / Opoku-Boateng Adwoa, Wang Tracy S., Sosa Julie Ann // Graves' Disease. – 2015. – P. 99-113

221. Al-Adhami, A. Quality of life after surgery for Graves' disease [Text] / A. Al-Adhami, W. Craig, Z. Krukowski // Thyroid. – 2012. – Vol. 22(5). – P. 494-500.

222. Al-Adhami, A. Changing trends in surgery for Graves' disease: a cohort comparison of those having surgeryintended to preserve thyroid function with those having ablative surgery [Text] / A. Al-Adhami, A.C. Snaith, W.L. Craig, Z.H. Krukowski // J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2013. – Vol. 42(1). – P. 37.

223. Alsanea, O. Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery [Text] / O. Alsanea, O.H. Clark // Endocrinol. Metabol. Clin. – 2000. Vol. 29. – N. 2. – P. 321-337.

224. Anagnostis, P. Predictors of longterm remission in patients with Graves' disease: a single center experience [Text] / P. Anagnostis, F. Adamidou, S.A. Polyzos [et al.] // Endocrine. – 2013. – Vol. 44(2). – P. 448-53.

225. Angusti, T. Thyroid cancer prevalence after radioiodine treatment of hyperthyroidism [Text] / T. Angusti, A. Codegone, R. Pellerito [et al.] // J Nucl Med. – 2000. – Vol. 41(6). – P. 1006-9.

226. Annerbo, M. Management of Grave's disease is improved by total thyroidectomy [Text] / M. Annerbo, P. Stålberg, P. Hellman // World J Surg. – 2012. – Vol. 36(8). – P. 1943-1946.

227. Anthony, T. Development of parathyroid hormone-controlled release system as a potential surgical treatment for hypoparathyroidism [Text] / T. Anthony, P. Fong, F. Goyal // *J. Pediatr. Surg.* – 2005. – Vol. 40. – P. 81-85.
228. Aoki, Y. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002) [Text] / Y. Aoki, R.M. Belin, R. Clickner [et al.] // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17. – P. 1211-1223.
229. Asari, R. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study [Text] / R. Asari, C. Passler, K. Kaczirek [et al.] // *Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 143. – P. 132-137.
230. Bahn, R.S. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: the role of orbital thyroid-stimulating hormone receptor expression [Text] / Rebecca S. Bahn // *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes.* – 2003. – Vol. 10. – Is. 5. – P. 353-356.
231. Bahn, R.S. Graves` ophthalmopathy [Text] / R. S. Bahn // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – N. 8. – P. 726-738.
232. Bahn, R.S. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists [Text] / R.S. Bahn, H.B. Burch, D.S. Cooper [et al.] // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 21. – N. 6. – P. 593-646.
233. Ban, Y. The contribution of immune regulatory and thyroid specific genes to the etiology of Graves' and Hashimoto's diseases [Text] / Y. Ban, Y. Tomer // *Autoimmunity.* – 2003. – V. 36. – N. 6–7. – P. 367-379.
234. Barczyński, M. Randomized clinical trial of bilateral subtotal thyroidectomy versus total thyroidectomy for Graves' disease with a 5-year follow-up [Text] / M. Barczyński, A. Konturek, A. Hubalewska-Dydejczyk [et al.] // *Br J Surg.* – 2012. – Vol. 99. – N. 4 – P. 515-22.
235. Barsouk, A. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against orbital target cells in thyroid-associated ophthalmopathy and related disorders; close relationship between serum cytotoxic antibodies and parameters of eye muscle dysfunction [Text] /

- A. Barsouk, K.A. Peele, J. Kiljanski // *J. Endocrinol. Invest.* – 1996. – V. 19. – N. 6. – P. 334-341.
236. Bartalena, L. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy [Text] / L. Bartalena, C. Marcocci, F. Bogazzi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – V. 338. – P. 73-78.
237. Bartalena, L. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO [Text] / L. Bartalena, L. Baldeschi, A. Dickinson [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158. – N. 3. P. 273-285.
238. Bartalena, L. Antithyroid Drugs [Text] / L. Bartalena // *Thyroid International.* – 2011. – Vol. 2. – P. 3-15.
239. Ben, Nun A. Retrosternal thyroid goiter: 15 years experience [Text] / Nun A. Ben, M. Soudack, L.A. Best // *Isr Med Assoc J.* – 2006. – Vol. 8. – N. 2. P. 106-109.
240. Biondi, B. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart [Text] / B. Biondi, E. Palmieri, G. Lombardi [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – V. 137. – P. 904-914.
241. Bojarska-Szmygin, A. Thyrotropin receptor antibodies (TRAb) as a test of surgical treatment effectiveness in Graves-Bazedow's diseases [Text] / A. Bojarska-Szmygin, R. Ciechanek, B. Jezierska [et al.] // *Pol. Merkuriesz Lek.* – 2002. – Vol. 13. – N. 75. – P. 196-199.
242. Bojic, T. Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves' disease – analysis of 1432 patients [Text] / T. Bojic, I. Paunovic, A. Diklic [et al.] // *BMC Surg.* – 2015. – Vol. 9. – N. 15. – P. 39.
243. Brand, O.J. Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR [Text] / O.J. Brand, S.C. Gough // *Mol Cell Endocrinol.* – 2010. – Vol. 30. – N. 322(1-2). – P. 135-143.
244. Braverman, L.E. The thyroid: a Fundamental and clinical text [Text] / L.E. Braverman, R.D. Utiger // 9th ed Phylodelphia: Lippicott Williams. – Wilkins, 2005. – P. 474-485.

245. Brix, T.H. Validity of self-reported hyperthyroidism and hypothyroidism: comparison of self-reported questionnaire data with medical record review [Text] / T.H. Brix, K.O. Kyvik, L. Hegedus // *Thyroid Int.* – 2001. – Vol. 11. – N. 8. – P. 769-773.
246. Brunn, J. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound [Text] / J. Brunn, U. Block, G. Ruf [et al.] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1981. – Vol. 9. – N. 106(41). – P. 1338-1340.
247. Brzozowski, K. Partial thyroid arterial embolization for the treatment of hyperthyroidism [Text] / K. Brzozowski, P. Piasecki, P. Zięcina [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2012. – Vol. 81(6). – P. 1192-1196.
248. Bunyami, Ozogul. Factors affecting hypocalcaemia following total thyroidectomy: a prospective study [Text] / Ozogul Bunyami, Nuran Akcay Mufide, Akcay Gungor [et al.] // *Eurasian J Med.* – 2014. – Vol. 46(1). – P. 15-21.
249. Burch, H.B. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after ¹³¹I ablation for Graves' disease [Text] / H.B. Burch, B.L. Solomon, D.S. Cooper [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 3016-3021.
250. Cappelli, C. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer: experience at an endocrine center in Italy [Text] / C. Cappelli, M. Braga, E. de Martino // *Surg. Today.* – 2006. – V. 36. – N. 2. – P. 125-130.
251. Carayanniotis, G. Pathogenic thyroglobulin peptides as model antigens: insights on the induction and maintenance of autoimmune thyroiditis [Text] / G. Carayanniotis, Y.C. Kong // *Int. Rev. Immunol.* – 2000. – V. 19. – N. 6. – P. 557-572.
252. Cavicchi, O. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients [Text] / O. Cavicchi, O. Piccin, U. Caliceti [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2007. – Vol. 137. – P. 654-658.

253. Cerci, C. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter [Text] / C. Cerci, S.S. Cerci, E. Eroglu // J. Postgrad. Med. – 2007. – V. 53. – N. 3. – P. 157-160.
254. Cernea, C.R. Negative and positive predictive values of nerve monitoring in thyroidectomy [Text] / C.R. Cernea, L.G. Brandão, F.C. Hojaij [et al.] // Head Neck. – 2012. – Vol. 34(2). – P. 175-179.
255. Chapman, D.B. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia [Text] / D.B. Chapman, C.C. French, X. Leng [et al.] // Am J Otolaryngol. – 2012. – Vol. 33. – P. 216-220.
256. Christou, N. Complications after total thyroidectomy [Text] / N. Christou, M. Mathonnet // J Visc Surg. – 2013. – Vol. 150. – P. 249-256.
257. Chu, X. An X chromosome-wide association analysis identifies variants in GPR174 as a risk factor for Graves' disease [Text] / X. Chu, M. Shen, F. Xie [et al.] // J Med Genet. – 2013. – Vol. 50. – P. 479-486.
258. Chung-Yau, Lo. A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy [Text] / Lo Chung-Yau, Kwok Ka-Fai, Yuen Po-Wing // Arch. Surg. – 2000. – Vol. 135. – N. 2. – P. 204-207.
259. Coles, A. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis [Text] / A. Coles, M. Wing, S. Smith [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 1691-1695.
260. Cooper, G.S. The epidemiology of autoimmune diseases [Text] / G.S. Cooper, B.C. Stroehla // Autoimmun. Rev. – 2003. – Vol. 2. – P. 119-125.
261. Costagliola, S. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease [Text] / S. Costagliola, N.G. Morgenthaler, R. Hoermann [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 90-97.
262. Cremaschi, G.A. Chronic stress influences the immune system through the thyroid axis [Text] / G.A. Cremaschi, G. Gorelik, A.Ji. Klecha [et al.] // Life Sci. – 2002. – Vol. 67. – P. 3171-3179.

263. De Ruijter, S.H. The surgical treatment of Graves' disease [Text] / S.H. De Ruijter // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2006. - V. 150. – N. 24. – P. 1321–1325.
264. Del Rio, L. Parathyroid hormone as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia [Text] / L. Del Rio, A. Castro, R. Bernaldez [et al.] // *Acta Otorrinolaringol. Esp.* – 2011. – Vol. 62 (4). – P. 265-273.
265. Digonnet, A. Near total thyroidectomy is an optimal treatment for graves' disease [Text] / A. Digonnet, E. Willemse, C. Dekeyser [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2010. – Vol. 267(6). – P. 955-960.
266. Dorr, M. The association of thyroid function with carotid artery plaque burden and strokes in a population-based sample from a previously iodine-deficient area [Text] / M. Dorr, K. Empen, D.M. Robinson [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159(2). – P. 145-152.
267. Douglas, R.S. 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 [Text] / R.S. Douglas, T.H. Brix, C.J. Hwang // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 24. – N. 2. – P. 131-148.
268. Douglas, R.S. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism [Text] / R.S. Douglas // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 542-550.
269. Duntas, L.H. Thyroid disease and lipids [Text] / L.H. Duntas // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12(4). – P. 287-293.
270. Eckstein, A.K. Thyrotropin Receptor Autoantibodies Are Independent Risk Factors for Graves' Ophthalmopathy and Help to Predict Severity and Outcome of the Disease [Text] / A.K. Eckstein, M. Plicht, H. Lax [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 3464-3470.
271. Edafe, O. Systematic review and meta-analysis of predictors of postthyroidectomy hypocalcaemia [Text] / O. Edafe, R. Antakia, N. Laskar [et al.] // *Br J Surg.* – 2014. Vol. 101(4). – P. 307-320.

272. Edmonds, C.J. Treatment of Graves' disease by carbimazole: high dose with thyroxine compared to titration dose [Text] / C.J. Edmonds, M. Tellez // *Eur. J. Endocrin.* – 1994. – Vol. 131. – P. 120-124.
273. Enzmann, D.R. Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography [Text] / D.R. Enzmann, S.S. Donaldson, J.P. Kriss // *J Comput Ass Tomogr.* – 1979. – Vol. 3. – P. 815-819.
274. Erbil, Y. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter [Text] / Y. Erbil, A. Bozbora, N. Ozbey [et al.] // *Arch Surg.* – 2007. – Vol. 142. – P. 1182-1187.
275. Erbil, Y. Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma [Text] / Y. Erbil // *J. Laryngol. Otol.* – 2008. – V. 122. – P. 291-295.
276. Ezer, A. Preoperative therapeutic plasma exchange in patients with thyrotoxicosis [Text] / A. Ezer, K. Caliskan, A. Parlakgumus [et al.] // *J Clin Apher.* – 2009. – Vol. 24(3). – P. 111-114.
277. Farid, N.R. Minireview: structural and functional evolution of the thyrotropin receptor [Text] / N.R. Farid, M.W. Szkudlinski // *Endocrinology.* – 2004. – V. 145(9). – P. 4048–4057.
278. Feliciano, D.V. Everything you wanted to know about Graves' disease [Text] / D.V. Feliciano // *Am. J. Surg.* – 1992. – Vol. 164. – P. 404-411
279. Feliciano, D.V. Thyroidectomy is optimal treatment for Graves' disease [Text] / D.V. Feliciano, J.D. Lyons // *J Am Coll Surg.* – 2011. – Vol. 212(4). – P. 714-720.
280. Feroci, F. A systematic review and meta-analysis of total thyroidectomy versus bilateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease [Text] / F. Feroci, M. Rettori, A. Borrelli // *Surgery.* – 2014. – Vol. 155(3). P. 529-540.
281. Gabibov, A.G. Catalytic autoantibodies in clinical autoimmunity and modern medicine [Text] / A.G. Gabibov, N.A.Ponomarenko, E.B.Tretyak [et al.] // *Autoimmunity Reviews.* – 2006. – V. 5. – P. 324-330.

282. Gerding, M. N. Assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters [Text] / M.N. Gerding, M.F. Prummel, W.M. Wiersinga // *Clinical Endocrinology*. – 2000. – Vol. 52. – Is. 5. – P. 641.
283. Gerding, M.N. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy [Text] / M.N. Gerding, J.W. van der Meer, M. Broenink [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxford)*. – 2000. – Vol. 52. – P. 267-271.
284. Giles, S.Y. The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma [Text] / S.Y. Giles // *Surg*. 2008. – V. 144. – N. 6. – P. 1028-1036.
285. Goh, S.Y. Thyroid autoantibody profiles in ophthalmic dominant and thyroid dominant Graves' disease differ and suggest ophthalmopathy is a multiantigenic disease [Text] / S.Y. Goh, S.C. Ho, L.L. Seah [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2004. – Vol. 60. – N. 5. – P. 600-607.
286. Grajek, Z.W. The assessment of the influence of the method for obtaining hemostasis on the occurrence of postoperative complications after thyroid surgery [Text] / Z.W. Grajek, J. Dadan, J.R. Ładny // *Adv Clin Exp Med*. – 2015. – Vol. 24(2). – P. 275-278.
287. Gullo, D. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients [Text] / D. Gullo, A. Latina, F. Frasca [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – Is. 8. – e22552. – P. 1-7.
288. Guo, Z. Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials [Text] / Z. Guo, P. Yu, Z. Liu // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2013. – Vol. 79. – P. 739-746.
289. Gurgul, E. Primary hyperthyroidism - diagnosis and treatment. Indications and contraindications for radioiodine therapy [Text] / E. Gurgul, J. Sowinski // *Nucl Med Rev Cent East Eur*. – 2011. – Vol. 14(1). – P. 29-32.
290. Gutnisky Viviana, J. Two distinct compound heterozygous constellations (R277X/IVS34-1GC and R277X/R1511X) in the thyroglobulin (TG) gene affected in individuals of a Brazilian kindred with congenital goiter and defective TG synthesis

[Text] / J. Gutnisky Viviana, M. Moya Christian, M. Rivolta Carina J. [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 646-657

291. Hak, A.E. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study [Text] / A.E. Hak, H.A.P. Pols, T.J. Visser [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 270-278

292. Hallgrimsson, P. Hypocalcaemia after total thyroidectomy for Graves' disease and for benign atoxic multinodular goiter [Text] / P. Hallgrimsson, E. Nordenström, A. Bergenfelz [et al.] // Langenbecks Arch Surg. – 2012. – Vol. 397(7). – P. 1133-1137.

293. Hammerstad, S.S. Detection of enterovirus in the thyroid tissue of patients with graves' disease [Text] / S.S. Hammerstad, S. Tauriainen, H. Hyoty [et al.] // J. Med. Virol. – 2012. – Vol. 85. – Is. 3. – P. 512-518.

294. Hammerstad, S.S. Excessive Decrease in Serum Magnesium After Total Thyroidectomy for Graves' Disease Is Related to Development of Permanent Hypocalcemia [Text] / S.S. Hammerstad, I. Norheim, T. Paulsen [et al.] // World journal of surgery. – 2013. – Vol. 37(2). – P. 369-375.

295. Harper, M.B. Thyroid disease [Text] / M.B. Harper, E.J. Jr. Mayeaux; In: Taylor R.B. Family medicine: principles and practice. 6th ed. – New York: Springer, 2003. – P. 1042-1052

296. Harris, V.W. Postoperative hypoparathyroidism: Medical and surgical therapeutic options [Text] / V.W. Harris, S. Jan De Beur // Thyroid. – 2009. – Vol. 19. – P. 967-973.

297. Harvard Continuing Education Course «Surgery Thyroid & Parathyroid Glands» [Text]. – Boston. USA, 2008. – November 7–9.

298. Hebenstreit, H. Change of surgical treatment in benign thyroid gland diseases - influence of surgical management on perioperative complications [Text] / H. Hebenstreit, H. Papadi, G. Konrad [et al.] // Acta. Med. Austrіaca. – 2000. – Vol. 27. – N. 2. – P. 45-48.

299. Herranz González-Botas, J. Hypocalcaemia after total thyroidectomy: incidence, control and treatment [Text] / J. Herranz González-Botas, D. Lourido Piedrahita // *Acta Otorrinolaringol Esp.* – 2013. – Vol. 64(2). – P. 102-107.
300. Hessman, C. Outpatient thyroidectomy: is it a safe and reasonable option? [Text] / C. Hessman, J. Fields, E. Schuman // *Am J Surg.* – 2011. – Vol. 201(5). – P. 565-568.
301. Holowell, J.G. Serum thyrotropin, thyroxine, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (NHANES III) [Text] / J.G. Holowell, W.H. Staehling [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 488-499.
302. Hormann, R. Relapse of Graves' disease after successful outcome of antithyroid drug therapy: result of prospective randomized study on the use of levothyroxine [Text] / R. Hormann, B. Quadbeck, U. Roggenbuck [et al.] // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – N. 12. – P. 1119-1128.
303. Hovens, G.C.J. A bioluminescence assay for thyrotropin receptor antibodies predicts serum thyroid hormone levels in patients with, de novo Graves disease [Text] / G.C.J. Hovens, A.M. Buiting, M. Karperien [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – N. 4. – P. 429-435.
304. Huang, S.M. Do we overtreat post-thyroidectomy hypocalcemia? [Text] / S.M. Huang // *World J Surg.* – 2012. – Vol. 36(7). – P. 1503-1508.
305. Hughes, O.R. Hypocalcaemia following thyroidectomy for treatment of Graves' disease: implications for patient management and cost-effectiveness [Text] / O.R. Hughes, D.M. Scott-Coombes // *J Laryngol Otol.* – 2011. – Vol. 125(8). – P. 849-852.
306. Iagaru, A. Treatment of thyrotoxicosis [Text] / A. Iagaru, R. McDougall // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48(3). – P. 379-389.
307. In, H. Treatment options for Graves disease: a cost-effectiveness analysis [Text] / H. In, E. Pearce, A.K. Wong [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2009. – Vol. 209. – P. 170-179.

308. Järhult, J. Alternating from subtotal thyroid resection to total thyroidectomy in the treatment of Graves' disease prevents recurrences but increases the frequency of permanent hypoparathyroidism [Text] / J. Järhult, P.O. Andersson, L. Duncker // *Langenbecks Arch Surg.* – 2012. – Vol. 397(3). – P. 407-12.
309. Jurecka-Lubieniecka, B. Genetic and non genetic risk factors for the occurrence of ophthalmopathy in the course of Graves disease [Text] / B. Jurecka-Lubieniecka // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 122. – N. 1. – P. 231-235.
310. Karbownik, M. Purine metabolism in leukocytes and erithrocytes in Graves and Hashimotos diseases [Text] / M. Karbownik, K. Zasada, D. Wiczechowska [et al.] // *Endocr. Res.* – 2002. – Vol. 28(3). – P. 207-215.
311. Khoo, T.K. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies [Text] / T.K. Khoo, R.S. Bahn // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17. – N. 10. – P. 1013-1008.
312. Khoury, E.L. Presence of the organ specific "microsomal" autoantigen on the surface of human thyroid cells in culture: its involvement in complement-mediated cytotoxicity [Text] / E.L. Khoury, L. Hammond, G.F. Bottazzo [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1981. – Vol. 45. – P. 316-328.
313. Kovacevic, B. Early prediction of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy [Text] / B. Kovacevic, M. Ignjatovic, V. Cuk [et al.] // *Acta Chir Belg.* – 2011. – Vol. 111. – N. 5. – P. 303-307.
314. Kowdley, K.V. Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism [Text] / K.V. Kowdley, B.M. Coull, E.S. Orwoll // *Am. J. M. Sci.* – 1999. – Vol. 317. – N. 5. – P. 273–277.
315. Ku, C.F. Total thyroidectomy replaces subtotal thyroidectomy as the preferred surgical treatment for Graves' [Text] / C.F. Ku, C.Y. Lo, W.F. Chan // *ANZ J. Surg.* – 2005. – Vol. 75. – N. 7. – P. 528–531.
316. Kun, I. Iodine deficiency detected through urinary iodine excretion in school-children living in a goiter prevalent regions of County Mures (December 2005) [Text] / I. Kun, J. Balarz, A. Nasalean [et al.] // *Acta endocrinol.* – 2006. – Vol. 2. – N. 4. – P. 265-267.

317. Kutev, N. Subtotal resection of thyroid gland - optimal method for treatment of Basedow disease [Text] / N. Kutev // *Prognosis*. – 2007. – N. 3. – P. 9-13.
318. Lain, M.G. Body-mass index and mortality in women: Follow-up of the Canadian National Breast Screening Study cohort [Text] / M.G. Lain, A.B. Miller, T.E. Rohan // *International Journal of Obesity*. – 2005. – N. 5. – P. 412-417.
319. Lal, G. Should total thyroidectomy become the preferred procedure for surgical management of Graves' disease? [Text] / G. Lal, P. Ituarte, E. Kebebew // *Thyroid*. – 2005. – Vol. 15. – N. 6. – P. 569-574.
320. Lantz, M. Immigration and the incidence of Graves thyrotoxicosis, thyrotoxic multinodular goiter and solitary toxic adenoma [Text] / M. Lantz // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 12. – N. 11. – P. 419-423.
321. Lee, C. Surgical management of Grave's disease up-to-date in Taiwan. [Text] / C. Lee // *12th Congress of Asian Association of Endocrine Surgeons*. – Tokyo, 2010. – P. 61.
322. Lepner, U. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal thyroidectomy might still be the preferred option [Text] / U. Lepner, I. Seire, V. Palmiste [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2008. - Vol. 44. – N. 1. – P. 22-26.
323. Lew, W.H. Successful preoperative treatment of a Graves' disease patient with agranulocytosis and hemophagocytosis using double filtration plasmapheresis [Text] / W.H. Lew, C.J. Chang, J.D. Lin [et al.] // *J Clin Apher.* – 2011. – Vol. 26. – N. 3. – P. 159-161.
324. Limonard, E.J. Thyroid function after subtotal thyroidectomy in patients with Graves' hyperthyroidism [Text] / E.J. Limonard, P.H. Bisschop, E. Fliers [et al.] // *Scientific World Journal*. – 2012. – Is. 3. - Id. 548796.
325. Linos, D. Should the primary treatment of hyperthyroidism be surgical? [Text] / D. Linos, D. Karakitsos, J. Parademetriou // *Eur. J. Surg.* – 1997. – Vol. 163. – N. 9. – P. 651-657.
326. Liu, J. Total thyroidectomy: a safe and effective treatment for Graves' disease [Text] / J. Liu, A. Bargren, S. Schaefer [et al.] // *J Surg Res.* – 2011. – Vol. 168(1). – P. 1-4.

327. Lu, M. TSH stimulates adipogenesis in mouse embryonic stem cells [Text] / M. Lu, R.Y. Lin // *J. Endocrinol.* – 2008. – N. 196. – P. 159-169.
328. Ludgate, M.E. The thyrotropin receptor as a model to illustrate receptor and receptor antibody diseases [Text] / M.E. Ludgate, G. Vassart // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – Vol. 9. – N. 1. – P. 95-113.
329. Ludgate, M. Animal models of Graves' disease. In *Graves' disease: pathogenesis and treatment* [Text] / M. Ludgate, S. Costagliola, G. Vassart; Ed. B. Rapoport, S.M. McLachlan. – Massachusetts: Kluwer Acad. Publish. – Norwell, 2000. – P. 127-138.
330. Maatouk, J. Anaplastic thyroid carcinoma arising in long-standing multinodular goiter following radioactive iodine therapy: report of a case diagnosed by fine needle aspiration [Text] / J. Maatouk, T.A. Barklow, W. Zakaria [et al.] // *Acta Cytol.* – 2009. – Vol. 53. – N. 5. – P. 581-583.
331. Malik, Mumtaz. Radioiodine I-131 for the therapy of Graves' Disease. *Malays* [Text] / Mumtaz Malik, Shueh Lin Lim, Chong Hui Khaw [et al.] // *J Med Sci.* – 2009. – Vol. 16. – N. 1. – P. 25-33.
332. Manley, S.W. The thyrotrophin receptor in guinea-pig thyroid homogenate: Interaction with the longacting thyroid stimulator [Text] / S.W. Manley, J.R. Bourke, R.W. Hawker // *J. Endocrinol.* – 1974. – N. 61. – P. 437-445.
333. Mann, B. Thyroid morphology and function after surgical treatment of thyroid diseases [Text] / B. Mann, P. Schmale, W. Stremmel // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1996. – Vol. 104. – N. 3. – P. 271-277.
334. Marcocci, C. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy [Text] / C. Marcocci, G. Bruno Bossio, L. Manetti // *Clin. Endocr.* – 1999. – Vol. 51. – P. 503-508.
335. Marino, M. Megalin in thyroid physiology and pathology [Text] / M. Marino, A. Pinchera, R.T. McCluskey [et al.] // *Thyroid.* – 2001. – Vol. 11. – N. 1. – P. 47-56.
336. Mariotti, S. Antithyroid peroxidase antibodies in thyroid diseases [Text] / S. Mariotti, P. Caturegli, P. Piccolo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 71. – P. 661-669.

337. Mariotti, S. The aging thyroid [Text] / S. Mariotti, C. Franceschi, A. Cossarizza [et al.] // *Endocrine Rev.* – 1995. – Vol. 16. – P. 686-715.
338. Martínez-Quintana, E. Subclinical hypothyroidism in grown-up congenital heart disease patients [Text] / E. Martínez-Quintana, F. Rodríguez-González, V. Nieto-Lago // *Pediatr Cardiol.* – 2013. – Vol. 34. – N. 4. – P. 912-717.
339. Maschuw, K. Total versus near-total thyroidectomy in Graves' disease and their outcome on postoperative transient hypoparathyroidism: study protocol for a randomized controlled trial? [Text] / K. Maschuw, K. Schlosser, D. Lubbe // *Trials.* – 2012. – Vol. 6. – N. 13. – P. 234.
340. McKenzie, J. Hyperthyroidism [Text] / J. McKenzie, M. Zakarija: Ed. L. De Groot. – *Endocrinology.* – 1989. – Vol. 1. – P. 646-682.
341. McLachlan, S.M. The molecular biology of thyroid peroxidase: Cloning, expression, and role as autoantigen in autoimmune thyroid disease [Text] / S.M. McLachlan, B. Rapoport // *Endocrine Rev.* – 1992. – Vol. 13. – P. 192-206.
342. McLachlan, S.M. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? [Text] / McLachlan, B. Rapoport // *Thyroid.* – 2004. – Vol. 14. – N. 7. – P. 510-520.
343. McNab, T. Use of antithyroid drugs in euthyroid pregnant women with previous Graves disease [Text] / T. McNab, J. Ginsbern // *Med.* – 2005. – Vol. 28. – N. 3. – P. 127-131.
344. Menconi, F. Diagnosis and classification of Graves' disease [Text] / F. Menconi, C. Marcelli, M. Marino // *Autoimmun Reviews.* – 2014. – N. 13. – P. 398-402.
345. Mertens, L. Handbook of Hyperthyroidism: Etiology, Diagnosis and Treatment. [Text] / L. Mertens, J. Bogaert // New-York.: Nova Science Publishers, 2010. – 384 p.
346. Miccoli, P. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? [Text] / P. Miccoli, P. Vitti, T. Rago [et al.] // *Surg.* – 1996. – Vol. 120. – N. 6. – P. 1020-1025.
347. Miya, A. Surgical treatment based on guideline for the treatment of Graves' disease in Japan [Text] / A. Miya, A. Miyauchi // *Nihon Rinsho.* – 2012. – Vol. 70. – N. 11. – P. 1927-31.

348. Mobius, E. Postoperative complications and long-term results of the surgical treatment of immunogenetic Basedow's disease [Text] / E. Mobius, B. Niermann, A. Zielke [et al.] // *Dtsch. Med. Wocenschr.* – 1998. – Vol. 123. – N. 44. – P. 1297-1302.
349. Morita, T. The occurrence of thyrotropin binding-inhibiting immunoglobulins and thyroid-stimulating antibodies in patients with silent thyroiditis [Text] / T. Morita, H. Tamai, A. Oshima [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 71. – N. 4. – P. 1051-1055.
350. Muixi, L. Peptides presented in vivo by HLA-DR in thyroid autoimmunity [Text] / L. Muixi, I. Alvarez, D. Jaraquemada // *Adv. Immunol.* – 2008. – Vol. 99. – P. 165-209.
351. Murakami, S. Serum levels of interleukin-12 in graves' disease and their dynamic changes after surgery [Text] / S. Murakami, K. Okubo, Y. Tsuji [et al.] // *Surg. Today.* – 2005. - Vol. 35. – P. 1016-1020.
352. Nagayama, Y. Binding domains of stimulatory and inhibitory thyrotropin (TSH) receptor autoantibodies determined with chimeric TSH-lutropin/chorionic gonadotropin receptors [Text] / Y. Nagayama, H.L. Wadsworth, D. Russo [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1991. – N. 88. – P. 336-340.
353. Nakamura, S. Silent thyroiditis with thyroid-stimulation-blocking antibodies (TSBAAb) [Text] / S. Nakamura, M. Sugimoto, J. Kosaka // *Jpn. J. Med.* – 1990. – Vol. 29. – N. 6. – P. 623-627.
354. Nedrebo, B.G. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease [Text] / B.G. Nedrebo, P.I. Holm, S. Uhlving [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 147. – N. 5. – P. 583-589.
355. Noguchi, H. Surgical management of Grave's disease, past and future [Text] / H. Noguchi, S. Uchino, H. Yamashita [et al.] // 12th Congress of Asian Association of Endocrine Surgeons, 2010. – March 23–24.
356. Nwatsock, J.F. Radioiodine Thyroid Ablation in Graves' Hyperthyroidism: Merits and Pitfalls [Text] / J.F. Nwatsock, D. Taieb, L. Tessonier [et al.] // *World J. Nucl. Med.* – 2012. – Vol. 11. – N. 1. – P. 7-11.

357. Okamoto, T. Unfavorable characteristics in patients with early postoperative recurrence of Graves disease after subtotal thyroidectomy [Text] / T. Okamoto, Y. Fujimoto, T. Obara [et al.] // *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. – 1993. – Vol.94. – P. 1043-1046.
358. Okosieme, O.E. Thyroglobulin: current aspects of its role in autoimmune thyroid disease and thyroid cancer [Text] / O.E. Okosieme, A.B. Parkes, L.D. Premawardhana [et al.] // *Minerva Med*. – 2003. – Vol. 94. – N. 5. – P. 319-330.
359. Okosieme, O.E. Thyroglobulin autoantibodies in iodized subjects: relationship between epitope specificities and longitudinal antibody activity [Text] / O.E. Okosieme, L.D. Premawardhana, A. Jayasinghe [et al.] // *Thyroid*. – 2005. – Vol. 15. – N. 9. – P. 1067-1072.
360. Orgiazzi, J. Hyperthyroidism [Text] / J. Orgiazzi, R. Momex // Ed. M. Greer "The Thyroid Gland". – Raven Press. N. Y. – 1990. – P. 405-495.
361. Ozaki Osamu, M.D. Thyroid carcinoma after radioactive iodine therapy for Graves' disease [Text] / M.D. Ozaki Osamu, M.D. Kunihiro Ito, M.D. Takashi Mimura [et al.] // *Wld J Surg*. – 1994. – Vol. 18. – P. 518-521.
362. Page, C. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goiter: report of 351 surgical cases [Text] / C. Page, V. Strunski // *J. Laryngol. Otol*. – 2007. – N. 121. – P. 237-241.
363. Paliogiannis, P. IPTH dosage as a prognosis predictor of postoperative hypocalcemia in patients submitted to total thyroidectomy [Text] / P. Paliogiannis, F. Attene, C. Torre [et al.] // *Ann. Ital. Chir*. – 2011. – Vol. 82(2). – P. 111-115.
364. Park, J.H. Initial experience with robotic gasless transaxillary thyroidectomy for the management of Graves disease: comparison of conventional open versus robotic thyroidectomy [Text] / J.H. Park, C.R. Lee, S. Park [et al.] // *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. – 2013. – Vol. 23. – Is. 5. – P. 173-177.
365. Pasimeni, G. Refractory thyrotoxicosis induced by iodinated contrast agents treated with therapeutic plasma exchange. A case report [Text] / G. Pasimeni, F. Caroli, G. Spriano [et al.] // *J Clin Apher*. – 2008. – Vol. 23. – Is. 2. – P. 92-95.

366. Pastan, I. Binding of hormone to tissue: the first step in polypeptide hormone action [Text] / I. Pastan, J. Roth, V. Macchia // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1966. – Vol. 56. – P. 1802-1809.
367. Pattou, F. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome [Text] / F. Pattou, F. Combemale, S. Fabre [et al.] // World J. Surg. – 1998. – Vol. 22. – P. 718-724.
368. Pauwels, E.K. Health effects of therapeutic use of ¹³¹I in hyperthyroidism [Text] / E.K. Pauwels, J.W. Smit, A. Slats [et al.] // Q J Nucl Med. – 2000. – Vol. 44. – Is. 4. – P. 333-339.
369. Pedersen, I.B. TSH receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goiter: a comparison of two competitive binding assays [Text] / I.B. Pedersen, N. Knudsen, H. Perrild [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2001. – Vol. 55. – Is. 3. – P. 381-390.
370. Peretiany, D. The way of evolving antithyroid peroxidase antibodies. Reevaluation after 2 years [Text] / D. Peretiany // 14 Romanian Congress of Endocrinology, Sibiu. – Acta endocrinol. – 2006. – N. 4. – P. 498.
371. Pesce, C.E. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease [Text] / C.E. Pesce, Z. Shiue, H.L. Tsai [et al.] // Thyroid. – 2010. – Vol. 20. – Is. 11. – P. 1279-1283.
372. Piantanida, E. Outcome Prediction of Treatment of Graves' Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs [Text] / E. Piantanida, A. Lai, L. Sassi [et al.] // Hormone and metabolic research. – 2015. – Vol. 47. – Is. 10. – P. 767-772.
373. Pineda, P. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: effects of administered dose on complications and thyroid function [Text] / P. Pineda, H. Michelsen, M. Rivera [et al.] // Rev Med Chil. – 2000. – Vol. 128. – Is. 5. – P. 499-507.
374. Planck, T. Smoking induces overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy [Text] / T. Planck, B. Shahida, H. Parikh [et al.] // Thyroid. – 2014. – Vol. 24. – Is. 10. – P. 1524-1532.

375. Prasai, A. Total thyroidectomy for safe and definitive management of Graves' disease [Text] / A. Prasai, P.A. Nix, M. Aye [et al.] // *J Laryngol Otol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 1-4.
376. Prichard, R.S. Post-operative partial hypoparathyroidism: an under-recognized disorder [Text] / R.S. Prichard, P.J. Edhouse, S.B. Sidhu [et al.] // *ANZ J. Surg.* – 2011. – Vol. 81. – Is. 7–8. – P. 524-527.
377. Quadbeck, B. Basedow Study Group. Impact of smoking on the course of Graves' disease after withdrawal of antithyroid drugs [Text] / B. Quadbeck // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2006. – Vol. 114. – N. 8. – P. 406-411.
378. Rapoport, B. Thyroid autoimmunity [Text] / B. Rapoport, S.M. McLachlan // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – Is. 9. – P. 1253-1259.
379. Ratnasingam, Nithiyananthan. Genetics of Graves' Disease [Text] / Nithiyananthan Ratnasingam, Gough Stephen // *Thyroid Disease.* – 2005. – P.137-142.
380. Rees, S.B. Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease [Text] / S.B. Rees, R. Hall // *Lancet.* – 1974. – Vol. 2. – P. 427-431.
381. Rees, S.B. Antibodies to the thyrotropin receptor [Text] / S.B. Rees, S.M. McLachlan, J. Furmaniak // *Endocrine Rev.* – 1988. – Vol. 9. – P. 106-121.
382. Ritter, K. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution [Text] / K. Ritter, D. Elfenbein, D.F. Schneider [et al.] // *J Surg Res.* – 2015. – Vol. 197. – Is. 2. – P. 348-353.
383. Robert, J. Short- and long-term results of total vs subtotal thyroidectomies in the surgical treatment of Graves' disease [Text] / J. Robert, S. Mariethoz, J. Pache [et al.] // *Swiss. Surg.* – 2001. – Vol. 7. – N. 1. – P. 20-24.
384. Rosato, L. Complications of total thyroidectomy: incidence, prevention and treatment [Text] / L. Rosato, V.H. Riddell, N. Avenia [et al.] // *Chir Ital.* – 2002. – Vol. 54. – N. 5. – P. 635-642.
385. Ruf, J. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase [Text] / J. Ruf, P. Carayon // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2006. – Vol. 445. – P. 269-277.

386. Rüst, C.A. Graves' disease in monozygotic twins a case report [Text] / C.A. Rüst, B. Knechtle, T. Rosemann // *BMC Endocr Disord.* – 2013. – Vol. 25. – N. 13(1). – P.17.
387. Saravanan, P. Thyroid autoantibodies [Text] / P. Saravanan, C.M. Dayan // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2001. – Vol. 30. – N. 2. – P. 315-337.
388. Saravanan, P. Psychological well-being in patients on adequate doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community based questionnaire study [Text] / P. Saravanan, W.F. Chau, N. Roberts [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* – 2002. – Vol. 57. – P. 577-585.
389. Sasaki, A. Endoscopic Subtotal Thyroidectomy: The Procedure of Choice for Graves' disease? [Text] / A. Sasaki, H. Nitta, K. Otsuka // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33. – N. 1. – P. 67-71.
390. Sasson, A.R. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcaemia [Text] / A.R. Sasson, J.F. Pingpank, R.W. Wetherington [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2001. – Vol. 127. – P. 304-308.
391. Selberherr, A. Avoidance and management of hypoparathyroidism after thyroid gland surgery [Text] / A. Selberherr, B. Niederle // *Chirurg.* – 2015. – Vol. 86. – Is. 1. – P. 13-16.
392. Selberherr, A. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment [Text] / A. Selberherr, C. Scheuba, P. Riss [et al.] // *Surgery.* – 2015. – Vol. 157. – Is. 2. – P. 349-353.
393. Shah, M. Teriparatide Therapy and Reduced Postoperative Hospitalization for Postsurgical Hypoparathyroidism [Text] / M. Shah, I. Bancos, G.B.Thompson [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2015. – Vol. 141. – Is. 9. – P. 822-827.
394. Sibarani, R.P. Genetics of graves' disease: the lost concept [Text] / R.P. Sibarani // *Acta Med. Indones.* – 2009. – Vol. 41. – N. 1. – P. 37-40.
395. Sinha, K. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis [Text] / K. Sinha, J. Das, P.B. Pal [et al.] // *Arch Toxicol.* – 2013. – Vol. 87. – Is. 7. – P. 1157-80.

396. Solomon, B. Current trends in the management of Graves' disease [Text] / B. Solomon, D. Glinoyer, R. Lagasse [et. al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 70. – P. 1518-1524.
397. Sousa, A.A. Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia [Text] / A.A. Sousa, J.M. Salles, J.M. Soares [et al.] // *Rev Col Bras Cir.* – 2012. – Vol. 39. – Is. 6. – P. 476-82.
398. Stan, M. Cohort study on radioactive iodine-induced Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism – implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment [Text] / M. Stan, J.M. Durski, J.P. Brito [et al.] // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23. – P. 620-625.
399. Starkey, K.J. Adipose thyrotrophin receptor expression is elevated in Graves' and thyroid eye diseases ex vivo and indicates adipogenesis in progress in vivo [Text] / K.J. Starkey, A. Janezic, G. Jones [et al.] // *J Mol Endocrinol* 2003; 30: 369—380.
400. Stathopoulos, P. Graves' disease: a review of surgical indications, management, and complications in a cohort of 59 patients [Text] / P. Stathopoulos, S. Gangidi, G. Kotrotsos [et al.] // *Int J Oral Maxillofac Surg.* – 2015. – Vol. 44. – Is. 6. – P. 713-717.
401. Steen, S. Predictive factors for early postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism [Text] / S. Steen, B. Rabeler, T. Fisher [et al.] // *Proceedings (Baylor University. Medical center).* – 2009. – Vol. 22. – N. 10. – P. 124-127.
402. Sugino, K. Follow-up evaluation of patient with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy and risk factor analysis for post-operative thyroid dysfunction [Text] / K. Sugino, T. Mimura, K. Toshima [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 1993. – Vol. 16. – N. 3. – P. 195-199.
403. Sugino, K. Postoperative changes in thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin level in patient with Graves' disease: is subtotal thyroidectomy a suitable therapeutic option for patients of childbearing age with Graves' disease? [Text] / K. Sugino, K. Ito, O. Ozaki [et al.] // *World J. Surg.* – 1999. – Vol. 23. – N. 7. – P. 727-731.

404. Sugino, K. Changes in the thyroid function of Graves' disease patients treated by subtotal thyroidectomy [Text] / K. Sugino, K. Ito, M. Nagahama [et al.] // *Endocr J.* – 2012. – Vol. 28. – N. 59(12). – P. 115-120.
405. Sung, T.Y. Long-Term Effect of Surgery in Graves' Disease: 20 Years Experience in a Single Institution [Text] / T.Y. Sung, Y.M. Lee, J.H. Yoon [et al.] // *Int J Endocrinol.* – 2015. – Id. 542641.
406. Takasu, N. Thyroid-stimulating antibody and TSH-binding inhibitor immunoglobulin in 277 Graves' patients and in 686 normal subjects [Text] / N. Takasu, C. Oshiro, H. Akamine [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 1997. – Vol. 20. – P. 452-461.
407. Tamatea, J.A. Thyroid cancer in Graves' disease: is surgery the best treatment for Graves' disease? [Text] / J.A. Tamatea, K. Tu'akoi, J.V. Conaglen [et al.] // *ANZ J Surg.* – 2014. – Vol. 84. – P. 231-234.
408. Tan, W.B. Surgical management of Graves' disease. Results and changing trend in single institution over a 19-year period [Text] / W.B. Tan, C. Tay, C. Tan [et al.] // *12th Congress of Asian Association of Endocrine Surgeons.* – Tokyo, 2010. – P. 104.
409. Thomusch, O. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients [Text] / O. Thomusch, A. Machens, C. Sekulla [et al.] // *Surgery.* – 2003. – Vol. 133. – P. 180-185.
410. Tomer, Y. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment [Text] / Y. Tomer, A. Huber // *J. Autoimmun.* – 2009. – Vol. 32. – N. 3-4. – P. 231-239.
411. Torre, G. Is euthyroidism the goal of surgical treatment of diffuse toxic goiter? [Text] / G. Torre, G. Borgonovo, A. Arezzo [et al.] // *Eur. J. Surg.* – 1998. – Vol. 164. – N. 7. – P. 495-500.
412. Tredici, P. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy [Text] / P. Tredici, E. Grosso, B. GiBelli [et al.] // *Acta Otorhinolaryng. Ital.* – 2010. – Vol. 31. – P. 144-148.

413. Vanderpump, M.P.J. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey [Text] / M.P.J. Vanderpump, W. Tunbridge, J.M. French [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 43. – P. 55-68.
414. Vanderpump, M.P.J. Epidemiology of Thyroid Dysfunction – Hypothyroidism and Hyperthyroidism [Text] / M.P.J. Vanderpump // *Thyroid International.* – 2009. – Vol. 2. – P. 3-12.
415. Venkatesh, S.G. A comparative review of the structure and biosynthesis of thyroglobulin [Text] / S.G. Venkatesh, V. Deshpande // *Comp. Biochem. Physiol. Pharmacol. Toxicol Endocrinol.* – 1999. – Vol. 122. – Is. 1. – P. 13-20.
416. Vestergaard, P. Smoking and thyroid disorders – a metaanalysis [Text] / P. Vestergaard // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – V. 146. – N. 2. – P. 153-161.
417. Vita, R. A patient with stress-related onset and exacerbations of Graves disease [Text] / R. Vita // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 5. – N. 1. – P. 55-61.
418. Volpe, R. B-lymphocytes in autoimmune thyroid diseases (AITD) [Text] / R. Volpe // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2000. – Vol. 1. – Is. 1-2. – P. 79-86.
419. Vos, X. Age and stress as determinants of the severity of hyperthyroidism caused by Graves' disease in newly diagnosed patients [Text] / X. Vos, N. Smit, E. Endert // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 21. – N. 10. – P. 47-52.
420. Vyas, A.A. Successful treatment of thyroid storm with plasmapheresis in a patient with methimazole-induced agranulocytosis [Text] / A.A. Vyas, P. Vyas, N.L. Fillipon [et al.] // *Endocr Pract.* – 2010. – Vol. 16. – Is. 4. – P. 673-676.
421. Wakelkamp, I.M. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients [Text] / I.M. Wakelkamp, O. Bakker, L. Baldeschi [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxford).* – 2003. – Vol. 58. – P. 280-287.
422. Wang, C. Epidemiology of thyroid disease and implication for screening [Text] / C. Wang, L.M. Crapo // *Endocrin. Metab. Clin. N. Amer.* – 1997. – Vol. 26. – N. 1. – P. 189-218.

423. Wang, H.C. Immune function of thyroid stimulating hormone and receptor [Text] / H.C. Wang, J.R. Klein // *Crit. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 21. – Is. 4. – P. 323–337.
424. Watanabe, M. Independent involvement of CD8+CD25+ cells and thyroid autoantibodies in disease severity of Hashimoto's disease [Text] / M. Watanabe, N. Yamamoto, H. Maruoka // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – Is. 9. – P. 801-808.
425. Weetman, A.P. Evidence for an effect of antithyroid drugs on the natural history of graves' disease [Text] / A.P. Weetman, A.M. McGregor, R. Hall // *J. Clin. Endocr.* – 1984. – Vol.21. – P. 163-172.
426. Weetman, A.P. Graves' disease [Text] / A.P. Weetman // *Thyroid international.* – 2003. – Vol. 2. – P. 34-39.
427. Wiersinga, W.M. Adult Hypothyroidism [Text] / W.M. Wiersinga: in *The Thyroid and its Diseases.* – 2002. – Ch.9.
428. Wiersinga, W.M. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy [Text] / W.M. Wiersinga, L. Bartalena // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. – P. 855-860.
429. Wiersinga, W.M. Graves orbitopathy [Text] / W.M. Wiersinga, G.J. Kahaly. – Basel: KARGER, 2007. – 260 p.
430. Wiersinga, W.M. Cardiovascular risks in patients with subclinical thyroid dysfunction [Text] / W.M. Wiersinga // *Ned Tijdschr Geneesk.* – 2012. – Vol. 156(49). – Is. 46. – Id. 5477.
431. Wilhelm, S.M. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States [Text] / S.M. Wilhelm, C.R. McHenry // *World J Surg.* – 2010. – Vol. 34. – Is. 6. – P. 1261-1264.
432. Winsa, B. Factors influencing the outcome of oral static drug therapy in Graves disease [Text] / B. Winsa, P.A. Dalilberg, R. Jansson [et al.] // *Acta Endocrinol Copenli.* – 1998. – Vol. 122. – P. 722-728.
433. Winslow, C.P. Hypocalcemia as a complication of radioiodine therapy [Text] / C.P. Winslow, A.D. Meyers // *Am. J. Otolaryngol.* – 1998. – Vol. 19. – P. 401-403.
434. Woods, R. Total Thyroidectomy versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy in Patients with Graves' Diseases: a Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials [Text] / R. Woods // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2014. – Vol. 80. – Is. 2. – P. 316.

435. Youssef, T. Assessment of risk factors of incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: a prospective study [Text] / T. Youssef, G. Gaballah, E. Abd-Elaal [et al.] // *Int J Surg.* – 2010. – Vol. 8. – Is. 3. – P. 207-211.
436. Zanocco, K. Is subtotal thyroidectomy a cost-effective treatment for Graves disease? A cost-effectiveness analysis of the medical and surgical treatment options [Text] / K. Zanocco, M. Heller, D. Elaraj [et al.] // *Surgery.* – 2012. – Vol. 152. – Is. 2. – P. 164-172.
437. Zeitlin, A.A. Genetic developments in autoimmune thyroid disease: an evolutionary process [Text] / A.A., Zeitlin M.J. Simmonds, S.C. Gough // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2008. – Vol. 68. – N. 5. – P. 678-682.
438. Zhao, W. Graves' disease treated with thyroid arterial embolization [Text] / W. Zhao, B.L. Gao, M. Tian // *Clin Invest Med.* – 2009. – Vol. 32. – Is. 2. – P. 158-165.