

УДК 616.441-008.61-07-08

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА

**И.В. Макаров, Р.А. Галкин, А.С. Шпигель, Е.А. Лебедева, С.В. Булгакова, Р.М. Романов, В.Н. Кудашкин**

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

**Для цитирования:** Макаров И.В., Галкин Р.А., Шпигель А.С., Лебедева Е.А., Булгакова С.В., Романов Р.М., Кудашкин В.Н. **Актуальные вопросы диагностики и лечения пациентов с токсическими формами зоба.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2023;23(4):77-86. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.77-86

### ■ Сведения об авторах

Макаров И.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института педиатрии. ORCID: 0000-0002-1068-3330

E-mail: i.v.makarov@samsmu.ru

Галкин Р.А. – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии Института педиатрии. ORCID: 0000-0003-3665-3161

E-mail: r.a.galkin@samsmu.ru

Шпигель А.С. – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии.

ORCID: 0000-0001-6573-3035 E-mail: a.s.shpigel@samsmu.ru

Лебедева Е.А. – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии.

ORCID: 0000-0001-6494-3778 E-mail: e.a.lebedeva@samsmu.ru

Булгакова С.В. – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии. ORCID: 0000-0003-0027-1786

E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru

Романов Р.М. – ассистент кафедры хирургии Института педиатрии. ORCID: 0000-0001-7799-4865 E-mail: romanovr2009@rambler.ru

Кудашкин В.Н. – студент 5 курса Института педиатрии. ORCID: 0000-0001-9099-3517 E-mail: kudashkin445@gmail.com

Рукопись получена: 08.06.2023

Рецензия получена: 28.09.2023

Решение о публикации: 06.11.2023

### ■ Аннотация

Наиболее частой причиной тиреотоксикоза является диффузный токсический зоб (ДТЗ) – от 75 до 80% случаев, в 20–25% случаев наблюдается многоузловой токсический зоб (МТЗ). В работе проведен обзор статей, представленных в международных базах данных и связанных с различными аспектами диагностики и лечения токсических форм зоба.

■ **Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, многоузловой токсический зоб, токсические формы зоба, распространенность, диагностика и лечение тиреотоксикоза.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

### ■ Список сокращений

ЩЖ – щитовидная железа; ДТЗ – диффузный токсический зоб; МТЗ – многоузловой токсический зоб; а/т к рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона; а/т к ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе; а/т к ТГ – антитела к тиреоглобулину; ТФЗ – токсическая форма зоба; ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; РИТ – радиоiodтерапия; ПТУ – пропилтиоурацил; СРЩЖ – субтотальная резекция щитовидной железы; ПОГПТ – послеоперационный гипопаратиреоз; ВГН – возвратный гортанный нерв; ИОНМ – интраоперационный нейромониторинг; КЖ – качество жизни; ТЭ – тиреоидэктомия.

## TOPICAL ISSUES OF TOXIC GOITER DIAGNOSIS AND TREATMENT

**Igor V. Makarov, Rudolf A. Galkin, Aleksandr S. Shpigel, Elena A. Lebedeva, Svetlana V. Bulgakova, Roman M. Romanov, Vyacheslav N. Kudashkin**

Samara State Medical University (Samara, Russia)

**Citation:** Makarov IV, Galkin RA, Shpigel AS, Lebedeva EA, Bulgakova SV, Romanov RM, Kudashkin VN. **Topical issues of toxic goiter diagnosis and treatment.** *Aspirantskiy vestnik Povolzhya.* 2023;23(4):77-86. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.77-86

### ■ Information about authors

Igor V. Makarov – PhD, Professor, Head of the Department of Surgery of the Institute of Pediatrics. ORCID: 0000-0002-1068-3330

E-mail: i.v.makarov@samsmu.ru

Rudolf A. Galkin – PhD, Professor, Department of Surgery of the Institute of Pediatrics. ORCID: 0000-0003-3665-3161

E-mail: r.a.galkin@samsmu.ru

Aleksandr S. Shpigel – PhD, Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Outpatient Care and Transfusiology.

ORCID: 0000-0001-6573-3035 E-mail: a.s.shpigel@samsmu.ru

Elena A. Lebedeva – PhD, Professor, Department of Hospital Therapy with a course of Outpatient Care and Transfusiology.

ORCID: 0000-0001-6494-3778 E-mail: e.a.lebedeva@samsmu.ru

Svetlana V. Bulgakova – PhD, Associate professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics. ORCID: 0000-0003-0027-1786

E-mail: s.v.bulgakova@samsmu.ru

Roman M. Romanov – assistant of the Department of Surgery of the Institute of Pediatrics. ORCID: 0000-0001-7799-4865

E-mail: romanovr2009@rambler.ru

## Abstract

Among the causes of thyrotoxicosis, the diffuse toxic goiter is found in 75-80% of cases, the toxic multinodular goiter is observed in 20-25% of cases. The article presents the data on various aspects of surgical treatment of thyroid diseases found in international databases.

**Keywords:** Graves' disease, diffuse toxic goiter, toxic multinodular goiter, toxic goiter, prevalence, diagnosis and treatment of thyrotoxicosis.

**Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

## АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным ВОЗ, среди всей эндокринной патологии распространённость заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) занимает второе место после сахарного диабета. По результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик заболеваний щитовидной железы среди населения РФ за период 2009–2018 гг., частота зоба различной этиологии среди населения РФ остаётся высокой: 1230 случаев на 100 000 населения. При этом медиана ежегодного прироста распространённости составляет 7,5 случая на 100 000 населения. Распространённость тиреотоксикоза различной этиологии составляет 132 случая, а медиана ежегодного прироста – 3,1 случая на 100 000 населения [1–4]. Наиболее частой причиной тиреотоксикоза являются диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса (БГ) – 75–80% случаев, а также многоузловой токсический зоб (МТЗ) – 20–25% случаев. Как правило, тиреотоксикозом чаще страдают женщины, мужчины заболевают в 8 раз реже. Соотношение женщин к мужчинам составляет, по данным различных авторов, от 5:1 до 13:1 [5–7].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Длительное время основной причиной возникновения ДТЗ называли факторы внешнего воздействия. Полагали, что ведущими из них являются условия внешней среды, инфекционные заболевания, тяжёлые операционные вмешательства и некоторые лекарственные препараты [8]. Другие авторы отмечали возросшую роль йоддефицитной эндемичности, радиационное поражение щитовидной железы [9]. Курение, высокое потребление йода с пищей, стресс и беременность также предрасполагают к возникновению ДТЗ [10, 11]. Современная точка зрения на этиологию и патогенез ДТЗ основана на аутоиммунном характере заболевания, характеризующемся инфильтрацией тиреоидных антиген-специфических Т-клеток в ткани, экспрессирующие рецептор тиреотропного гормона. Стимулирующие аутоантитела активируют рецепторы ТТГ, что приводит к гиперплазии щитовидной железы и нерегулируемой продукции и секреции ее гормонов. Наиболее показательными являются антитела к рецептору тиреотропного гормона (а/т к рТТГ), а также антитела к тиреоидной пероксидазе (а/т к ТПО) и к тиреоглобулину (а/т к ТГ) [12, 13]. Исследования близнецов, страдающих ДТЗ, показали, что 80% предрасположенность к данной патологии является генетической [14].

В свою очередь тиреотоксикоз у пациентов с многоузловым зобом имеет совсем другую природу и возникает

вследствие развития функциональной автономии узла или узлов ЩЖ. Автономии можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие главного физиологического стимулятора – ТТГ гипофиза. При функциональной автономии клетки ЩЖ выходят из-под контроля гипофиза и синтезируют гормоны в избыточном количестве. Различают многоузловой зоб с гиперфункционирующими узлами и нефункционирующей экстранодулярной паренхимой (60–80% случаев); с нефункционирующими узлами и гиперфункционирующей экстранодулярной паренхимой (10–20%), а также с одновременно гиперфункционирующими узлами и экстранодулярной паренхимой (3–5%) [5].

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика токсических форм зоба (ТФЗ) основана на определении уровня  $cT_4$ ,  $cT_3$ , ТТГ, уровня антител к рецепторам ТТГ (а/т к рТТГ), ультразвуковом исследовании ЩЖ и скинтиграфии [5, 8].

Измерение уровня ТТГ в сыворотке крови имеет наивысшую чувствительность и специфичность из всех анализов крови, используемых при оценке подозрения на гипертиреоз, и должно использоваться в качестве начального скринингового теста [11]. Антитела к рецепторам ТТГ являются высокочувствительным и специфичным методом и выявляются у 99–100% при тиреотоксикозе аутоиммунной этиологии, что позволяет провести дифференциальную диагностику ДТЗ и узловой / многоузловой форм токсического зоба [11, 15]. Антитела к ТГ и ТПО до недавнего времени большинством авторов рассматривались как ведущие аутоантитела и довольно часто использовались в диагностике ДТЗ и МТЗ. Однако в настоящее время установлено, что данные антитела выявляются лишь у 40–60% больных токсическим зобом аутоиммунной этиологии, поэтому использование данного метода лабораторной диагностики не рекомендуется [4, 5, 13].

УЗИ щитовидной железы – наиболее удобный, неинвазивный, быстрый и точный метод диагностики. Не подвергая пациента воздействию ионизирующего излучения, УЗИ позволяет определить размеры и структуру ЩЖ, особенности кровоснабжения и в какой-то степени этиологию тиреотоксикоза, выявить наличие или отсутствие узлов щитовидной железы и их характеристику [16–18].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ЩЖ является методом прямой морфологической (цитологической) диагностики при узловых образованиях ЩЖ и позволяет провести дифференциальный диагноз заболеваний, проявляющихся узловым зобом, и в большинстве случаев

сориентировать врача на возможное злокачественное поражение ЩЖ.

Чувствительность ТАБ в выявлении рака составляет 70–98%, а специфичность – 70–100%. В специализированных центрах доля неинформативных пункций составляет около 5–10% [16, 19, 20].

Показаниями для проведения ТАБ ЩЖ являются: узловые образования ЩЖ равные или превышающие в диаметре 1 см; узловые образования менее 1 см в диаметре, если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм рака ЩЖ; клинически значимое увеличение ранее выявленного узлового образования ЩЖ при динамическом наблюдении [14].

Для диагностики ТФЗ и дифференциальной диагностики узловых форм зоба используется сцинтиграфия ЩЖ. При данном исследовании ЩЖ чаще используется изотоп технеция и/или йода:  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ , реже  $^{131}\text{I}$ .  $^{99m}\text{Tc}$  имеет короткий период полураспада (6 часов), что значительно уменьшает дозу облучения. Сцинтиграфия с пертехнетатом для оценки узлов ЩЖ показывает функциональную активность узла. При сцинтиграфии ЩЖ узлы по степени накопления препарата железой делят на: холодные (нефункционалирующие); теплые (изофункционалирующие); горячие (гиперфункционалирующие). При наличии холодного узла более 1–1,5 см необходимо исключить рак ЩЖ, так как вероятность его возникновения составляет 10%; при обнаружении теплого узла требуется динамическое наблюдение под контролем УЗИ. Горячий узел всегда является доброкачественным, но при его размерах до 3 см наблюдается тиреотоксикоз [13]. При ДТЗ отмечается равномерное распределение изотопа. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии. В ряде случаев автономия может носить диффузный характер за счет диссеминации автономно функционирующих участков по всей ЩЖ [13, 19–21].

Рентгенография органов грудной клетки обычно не используется для визуализации ЩЖ, но она может быть методом, косвенно указывающим на загрудинное расположение ЩЖ, в виде объемного образования, связанного с сужением трахеи, отклонением трахеи или расширением верхнего средостения [22]. При наличии клинических проявлений компрессионного синдрома выполняется рентгенография шейного отдела с контрастированием пищевода [10, 22].

При зобе больших размеров, подозрении на его загрудинную локализацию показано проведение МРТ или КТ [23]. Проведение КТ без контраста не всегда дает точную информацию, а применение йодсодержащего контраста может провоцировать рецидив тиреотоксикоза и противопоказано пациентам с высокой вероятностью малигнизации узлов ЩЖ [24].

## ЛЕЧЕНИЕ

Большинство ученых считает, что целью лечения больных ДТЗ является достижение эутиреоидного состояния с минимальными осложнениями для пациента [25, 26].

В начале лечения ДТЗ перед врачом имеется выбор трех методов лечения: антигипертиреозная тиреостатическая терапия, радиоiodтерапия (РИТ) либо хирургические методы лечения [1, 4, 27]. В США врачи чаще предпочитают РИТ. В Европе и Японии врачи в большей степени отдают предпочтение антигипертиреозной тиреостатической терапии или хирургическому вмешательству [28, 29].

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 [14, 30].

**Консервативная терапия.** Консервативное лечение назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или радиоiodтерапией, а также в отдельных группах пациентов в качестве базового длительного курса лечения, который в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии. В первую очередь речь идет о пациентах с умеренным увеличением объема ЩЖ (до 40 мл). Длительную консервативную терапию нецелесообразно планировать у пациентов с выраженными осложнениями тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, остеопороз и др.). Важным условием планирования длительной тиреостатической терапии является готовность пациента следовать рекомендациям врача (комплаентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи. Тиамазол (тирозол) является в настоящее время препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения ДТЗ, за исключением лечения ДТЗ в первом триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу (ПТУ) [14].

Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а также печеночного профиля, включая билирубин и трансаминазы. У всех пациентов, получающих тиреостатики, при фебрильных состояниях и при фарингите, ангине следует определять уровень лейкоцитов и лейкоформулу. Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов не рекомендуется [13, 31].

Тиамазол или ПТУ в начале назначается в относительно больших дозах: 30–40 мг тиамазола (на 2 приема), с уменьшением дозы препарата на 5 мг через 2 недели приема или ПТУ – 300–400 мг (на 3–4 приема) также с уменьшением дозы препарата на 50 мг через 2 недели приема под контролем лейкоцитов крови и ТТГ. На фоне такой терапии спустя 4–6 недель у 90% пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня  $\text{сT}_4$ .

Следует помнить и о довольно часто встречающихся побочных эффектах тиреостатиков (чаще тиамазола): сыпь, крапивница, артралгия (1–5%). Незначительные

кожные реакции купируются одновременной антигистаминной терапией без остановки тиреостатической терапии. Они могут разрешиться спонтанно или после замены на альтернативный тиреостатик [32]. В случае серьезной аллергической реакции назначать альтернативный препарат не рекомендуется. Редкие, но серьезные побочные эффекты включают гепатит, антифосфолипидный синдром и агранулоцитоз (количество нейтрофилов  $<500$  / мл), который встречается в 0,1–1,0% случаев [8, 11, 15, 26].

Агранулоцитоз, как правило, возникает внезапно в течение 3 месяцев после начала терапии. Кумулятивная частота индуцированного тиреостатической терапией агранулоцитоза и панцитопении через 100 и 150 дней после начала тиреостатической терапии наблюдается в 0,28 и 0,29% соответственно [5, 32]. ПТУ редко вызывает агранулоцитоз, но может вызвать некроз печени, очень редко васкулит мелких сосудов [32, 33].

Пациент должен быть предупрежден о побочных эффектах тиреостатических препаратов и необходимости без промедления обратиться к лечащему врачу при появлении зудящей сыпи, желтухи (пожелтения кожных покровов), ахолического кала или потемнения мочи, артралгии, болей в животе, тошноты, лихорадки или фарингита.

Если в качестве основной терапии ДТЗ выбран тиамазол, прием препарата следует продолжать в течение 12–18 месяцев, затем постепенно прекратить прием при достижении референсных значений ТТГ [33]. Уровень ремиссии, по-видимому, выше в Европе и Японии; долгосрочное европейское исследование показало, что частота ремиссии составляет 50–60% после 5–6 лет лечения [34].

Более низкий уровень ремиссии был описан у мужчин, курильщиков (также особенно среди мужчин) и людей с зобом больших размеров ( $\geq 80$  г). Этих пациентов следует обследовать чаще и с более короткими интервалами после отмены антитиреоидных препаратов. Напротив, у пациентов с легкой формой заболевания, небольшим зобом и нормальным уровнем а/т к рТТГ частота ремиссии превышает 50%, что делает использование антитиреоидных препаратов потенциально более благоприятным для этой группы пациентов [18, 29].

Наряду со значительным количеством побочных эффектов имеются исследования, подтверждающие высокую частоту рецидивов тиреотоксикоза после терапии антитиреоидными препаратами (52,7%) по сравнению с РИТ – 15% или хирургическим вмешательством – 10% [34].

Суммируя данные литературы, для тиреостатической терапии ДТЗ предложены следующие показания [24, 32]: пациенты с высокой вероятностью ремиссии (пациенты, особенно женщины, с легкой формой заболевания, небольшим зобом и низким титром а/т к рТТГ); пожилые люди или другие люди с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими хирургический риск; лица, находящиеся в домах престарелых или других лечебных учреждениях, которые не могут соблюдать правила радиационной безопасности; пациенты, у которых ранее выполнялись операции на шее либо проводилась лучевая терапия заболеваний шеи; невозможность обращения в специализированный хирургический центр.

На сегодняшний день не существует метода лечения, обладающего 100-процентной эффективностью и приводящего к достижению стойкого эутиреоза у абсолютного большинства пациентов. Любой метод имеет свои ограничения и противопоказания [13, 35].

**Радиойодтерапия.** РИТ при ДТЗ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12–18 месяцев), невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным [5, 30].

Во всем мире большая часть пациентов с болезнью Грейвса, равно как и с другими формами токсического зоба, в качестве лечения получает именно РИТ. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиваться при оперативном лечении. Единственными противопоказаниями к лечению  $^{131}\text{I}$  являются беременность и грудное вскармливание, а также ДТЗ или МТЗ IV-V степени по О.В. Николаеву с компрессионным синдромом [5]. Однако при изучении отдаленных результатов лечения ДТЗ радиоактивным йодом было выявлено достоверное увеличение частоты развития рака легкого, почек, мозга, костей, желудка, молочной железы, также наблюдали развитие бесплодия и тяжелого остеопороза у женщин, находящихся в менопаузе [7].

Для РИТ предложены следующие показания [24, 32]: женщины, планирующие беременность в будущем (более чем через 4–6 месяцев после радиойодтерапии, при условии нормального уровня гормонов щитовидной железы); лица с сопутствующими заболеваниями, повышающими хирургический риск; пациенты, у которых ранее выполнялись операции на шее либо проводилась лучевая терапия заболеваний шеи; невозможность обращения в специализированный хирургический центр; наличие противопоказаний антитиреоидной тиреостатической терапии.

**Хирургическое лечение.** Вопрос о том, является ли хирургический метод лечения более эффективным, чем РИТ, в качестве окончательного лечения, предотвращающего рецидивы гипертиреоза, является дискуссионным. Периодические систематические обзоры результатов этих двух методов лечения противоречивы: они либо показывают преимущество тиреоидэктомии, либо не показывают существенных различий между двумя методами лечения [32].

В нашей стране среди методов лечения заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом, одним из основных является хирургический. Показания к оперативному лечению при ДТЗ возникают в 50–70% случаев [8]. При этом единой точки зрения на объем хирургического вмешательства при ТФЗ нет. Основными видами операций, выполняемыми хирургами в нашей стране и за рубежом, являются тиреоидэктомия и – реже – субтотальная резекция ЩЖ [8, 17, 21].

Показаниями к хирургическому лечению ТФЗ являются: неэффективность тиреостатической терапии, рецидив



или возникновение аллергических реакций, осложнений при ее проведении; зоб больших размеров; компрессионный синдром; подозрение на неопластический процесс на фоне ДТЗ; большие молодого возраста, беременные или планирующие беременность на ближайший срок; необходимость быстрого устранения тиреотоксикоза в кратчайший срок; низкая приверженность пациентов к консервативному лечению; наличие осложнений тиреотоксикоза: тиреотоксическое сердце, мерцательная аритмия, эндокринная офтальмопатия [36].

Тиреоидэктомия остается операцией выбора [8], однако допускается при технических сложностях, невозможности удалить железу, не травмируя ВГН, выполнение субтотальной резекции щитовидной железы (СРЩЖ) [36, 37]. Многие авторы считают целесообразным выполнение СРЩЖ в различных модификациях [20, 24, 32, 38].

В 1902 году 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) [5]. 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 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. 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. В большинстве случаев (до 80%) при данном объеме 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. С появлением синтетического аналога тироксина и выявлением основных патогенетических механизмов тиреотоксикоза основным видом вмешательств стала тиреоидэктомия [11, 39, 40].

## ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Основными осложнениями операций на ЩЖ и тиреоидэктомии в частности являются кровотечения, парез мышц гортани, послеоперационная гипокальциемия и/или гипопаратиреоз [5].

Кровотечение – довольно редкое, но потенциально серьезное осложнение хирургии щитовидной железы, встречающееся в 0,3–4,2% случаев. Интраоперационное

кровотечение затрагивает важные структуры и усиливает влияние других анатомических осложнений. Обычно у пациентов наблюдается отек шеи, боль в шее, а также признаки и симптомы обструкции дыхательных путей (одышка, стридор, гипоксия) в наихудших сценариях [41].

Повреждение трахеи, связанное с тиреоидэктомией, отмечается менее чем у 1% пациентов и обычно рассматривается как техническое событие во время операции, ведущее к необходимости специализированного лечения [37].

Послеоперационный гипопаратиреоз (ПОГПТ) является часто встречающимся осложнением хирургического вмешательства на ЩЖ, обусловленным травмой или удалением околощитовидных желез [25, 42]. По данным различных авторов, после тиреоидэктомии транзиторный гипопаратиреоз встречается существенно чаще (в 0,9–68% случаев), чем стойкий гипопаратиреоз (частота 1–10%) [11, 26]. Частота возникновения ПОГПТ зависит от объема оперативного вмешательства на ЩЖ, а также от опыта хирурга. В специализированных центрах после тиреоидэктомии гипокальциемия отмечается у 1–7,5% больных [43, 44]. Наиболее часто гипокальциемия развивается после операций, выполняемых по поводу ДТЗ [12]. Вероятно, это объясняется нарушениями метаболизма в сочетании с ускоренным remodelированием костной ткани при диффузном токсическом зобе, а также техническими особенностями хирургического вмешательства [10]. Наряду с объемом оперативного вмешательства и характером патологии в качестве predisposing факторов развития ПОГПТ одни авторы называют возраст и пол пациентов [45]. Другими авторами значимой корреляции между возрастом и частотой развития ПОГПТ не установлено [46]. Многие исследователи наиболее значимым фактором риска возникновения послеоперационной гипокальциемии считают дефицит витамина D, имеющийся у пациентов до хирургического вмешательства. Так, концентрация витамина 25(ОН)D3 перед операцией менее 15 нг/мл является достоверным предиктором послеоперационной гипокальциемии [7]. В других работах зависимости концентрации кальция или ПТГ после операции от дооперационного уровня витамина 25(ОН)D3 не обнаружено [29, 47–49]. Как правило, снижение уровня кальция регистрируется уже через 24–48 часов после операции [15, 50].

Временная гипокальциемия чаще всего развивается у пациентов, оперированных по поводу доброкачественных заболеваний ЩЖ, и считается следствием посттравматической (ишемической) дисфункции ОЩЖ [11]. Признаком же постоянного послеоперационного гипопаратиреоза является гипокальциемия в сочетании с низким уровнем ПТГ спустя 6 месяцев и более после операции [51]. Клиническая картина послеоперационного гипопаратиреоза определяется степенью выраженности гипокальциемии и гиперфосфатемии [48, 52]. При прогрессировании нарушений кальциевого статуса отмечают повышение нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности [29]. Имеет место возникновение парестезий и онемение дистальных отделов конечностей, лица, развитие судорожных сокращений лицевой мускулатуры (симптом Хвостека), флексия в лучезапястном суставе, пястно-фаланговых суставах, гиперэкстензия

межфаланговых суставов («рука акушера»), а в ряде случаев бронхо- и ларингоспазм. При постоянной форме наблюдаются изменения психики (ухудшение памяти, нарушение сна, депрессивные состояния). На фоне нарушения кальций-фосфорного обмена могут развиваться катаракта, дефекты эмали зубов, сухость кожи, ломкость ногтей, а также нарушаться рост волос [8, 48]. Повышенная экскреция фосфора и снижение реабсорбции кальция в проксимальных отделах нефрона приводит к образованию камней в почках и как следствие – к почечной недостаточности [8, 32, 48]. На фоне выраженной гипокальциемии может развиваться гипокальциемическая миокардиопатия, сопровождающаяся снижением фракции выброса, появлением тахикардии и фибрилляции желудочков [8]. Диагностика ПОГПТ основывается на результатах исследования уровня кальция (общего с поправкой на альбумин и ионизированного), фосфора в сыворотке крови и уровня ПТГ [25, 53]. Исследования различных авторов описывают, что одним из критериев развития ПОГПТ является снижение уровня ПТГ в первые сутки после операции менее 15 пг/мл, другие авторы указывают на концентрацию ПТГ менее 10 пг/мл [7, 26, 53]. Таким образом, уровень ПТГ рекомендуется проверять сразу в послеоперационном периоде. Кроме того, для того чтобы знать его исходный уровень, необходимо определять ПТГ и кальций до операции.

Повреждение возвратного гортанного нерва (ВГН) – серьезное осложнение операции на ЩЖ, на которое приходится значительный процент судебных-медицинских исков за рубежом. В настоящее время частота стойких повреждений носит спорадический характер и достигает 0,6–1,6% от общего числа процедур; преходящее повреждение возвратного гортанного нерва действительно встречается чаще – 2–11% [15]. Dionigi G. и соавт. (2016) утверждают, что техническими причинами повреждения возвратного гортанного нерва являются рассечение, пережатие, лигатуры, отсасывание, тракция, термические повреждения и физическое сжатие [49]. Визуальная идентификация ВГН во время операции может снизить частоту травм, более того, бугорок Цукеркандля и парацистовидные железы являются ориентирами, которые хирурги могут использовать для его идентификации [37]. Наибольший риск повреждения ВГН наблюдается там, где он проходит рядом со связкой Бери или через нее [48]. Некоторые авторы предлагают использование микрохирургической техники и оптического увеличения как безопасных и эффективных процедур, которые могут помочь в проведении хирургического вмешательства и избежать препятствий в хирургии щитовидной железы [34, 54].

Симптомы нарушения функции ВГН варьибельны – от незначительных до выраженных изменений голоса при одностороннем поражении и до стридора и острой обструкции дыхательных путей при двустороннем [39, 54]. И хотя дисфония после операции на ЩЖ обычно связана с повреждением этого нерва, часто она наблюдается и у пациентов с нормальной подвижностью голосовых складок. Послеоперационные изменения голоса, причем как преходящие, так и стойкие, могут существенно снизить качество жизни пациентов, особенно голосоречевых

профессий. Несмотря на имеющиеся данные литературы, у многих пациентов повреждение ВГН может протекать бессимптомно. Это, вероятно, связано с частичным сохранением функции нерва, вариативностью положения парализованной голосовой складки, а также компенсацией ее функции за счет контрлатеральной голосовой складки. Примерно у трети пациентов с односторонним парезом ВГН клиническая симптоматика может отсутствовать [17, 22]. Тем временем примерно у 33% перенесших хирургическое вмешательство на ЩЖ в предоперационном периоде отмечаются изменения голоса [24]. В связи с этим перед хирургическим вмешательством на ЩЖ рекомендуется исследовать голосовую функцию. Несмотря на то что в настоящее время прямая ларингоскопия является наиболее популярным и, пожалуй, наиболее эффективным методом определения подвижности голосовых складок, некоторыми пациентами данная процедура воспринимается как чрезмерно неприятная и инвазивная. В связи с этим предложен неинвазивный и недорогой способ оценки подвижности голосовых складок – УЗИ гортани [12]. Согласно исследованиям, чувствительность, специфичность и прогностическая ценность данного метода может значительно варьировать. Информативность УЗИ гортани может зависеть от оборудования, квалификации специалиста. Четкая визуализация истинных голосовых складок возможна только у 37% исследуемых, в то время как ложные голосовые складки визуализируются у 93% [26]. Гортань лучше визуализируется у женщин и пациентов с низкой кальцификацией щитовидного хряща. В случаях с плохой визуализацией гортани при УЗИ необходимо выполнять ларингоскопию [34].

Очевидно, что в случае частичного повреждения ВГН восстановление начинается в течение первых нескольких дней после операции и нормальная функция нерва восстанавливается в течение нескольких недель [17, 21, 38]. В 60% случаев преходящего пареза гортани функция ВГН восстанавливается в течение 4 недель, а через 1 год у 89% пациентов [45]. Некоторые исследователи считают целесообразным ставить диагноз «стойкое нарушение функции ВГН» в том случае, если восстановление функции не произошло в течение 12 месяцев [8, 35, 45].

Визуальная идентификация ВГН – распространенная процедура для предотвращения повреждения нервов во время операций на щитовидной и парацистовидной железах. Еще в 1938 году Lahey и Hoover предложили придерживаться принципа рутинной идентификации ВГН во время хирургического вмешательства на щитовидной железе и показали, что этот принцип значительно снижает риск повреждения нерва [48]. Согласно результатам исследований, риск повреждения ВГН, при отсутствии его идентификации во время оперативного вмешательства в 1,4–4 раза выше [50]. Начиная с 1980 года предложен ряд методов интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ), которые включали использование различных устройств, как инвазивных, так и неинвазивных [9, 15]. В настоящее время отмечается рост интереса к ИОНМ. В США 48% общих хирургов используют ИОНМ, в Германии – 90%. Многими авторами высказывается многогранность роли

ИОНМ в хирургической практике, среди них: снижение частоты развития проходящего нарушения функции ВГН при операциях высокого риска; возможность интра-, а не послеоперационной диагностики повреждения ВГН; прогнозирование сохранности ВГН; облегчение выделения ВГН; возможность выявить аномальный ход ВГН; возможность дифференцировать ветви ВГН и нижней щитовидной артерии, в случае их переплетения; решение медико-юридических вопросов и т.д. [48, 50]. Имеется множество исследований, подтверждающих эффективность ИОНМ в клинической практике. Bączynku и соавт. (2014) изучили данные более 850 пациентов после ревизионной тиреоидэктомии, чтобы выяснить, снижает ли проведение ИОНМ частоту повреждения ВГН. Было показано, что частота проходящего и стойкого нарушения функции ВГН в группе пациентов, которым проводили ИОНМ, составила 2,6 и 1,4%, в то время как в группе пациентов, которым ИОНМ не проводился, эти показатели составили 6,3 и 2,45% соответственно [15, 37, 48–50].

Изменение сигнала, получаемого при ИОНМ, может быть основанием для смены тактики хирурга, если оно вызвано сдавлением нерва клипсой или лигатурой. Вовремя устраненное сдавление нерва поможет избежать нарушения функции ВГН до развития в нем изменений. Кроме того, при проведении тиреоидэктомии и потере электрофизиологического сигнала на одной стороне хирург может прибегнуть к тактике «поэтапной тиреоидэктомии», что поможет избежать двустороннего нарушения функции ВГН [11]. Тем не менее даже интраоперационная визуализация нерва и подтверждение его анатомической целостности не гарантируют сохранения функции нерва после операции. Учитывая тенденцию к более частому применению ИОНМ, необходимо знать и недостатки метода: отсутствие абсолютной гарантии защиты ВГН; функциональная оценка ВГН ограничивается короткими временными интервалами; отсутствие стандартизации в проведении методики; экономическая эффективность ИОНМ недостаточно изучена; увеличение операционного времени [50].

## ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ФОРМ ЗОБА

Тиреоидный статус является одним из определяющих факторов в оценке результатов хирургического лечения ТФЗ. При выполнении СРЩЖ в отдаленном послеоперационном периоде частота достижения эутиреоидного состояния варьирует и составляет от 18 до 59%. При этом частота рецидива тиреотоксикоза составляет от 16,1 до 30% [5]. По данным Д.Р. Сахипова и соавт. (2016), после выполненной СРЩЖ эутиреоз достигнут у 19,3%, гипотиреоз – 64,6%, рецидив тиреотоксикоза имели 16,1% [3]. С.С. Харнас (2008) утверждает в исследовании, что в отдаленном послеоперационном периоде у 4,7% развился тиреотоксикоз, 76,5% пациентов имели гипотиреоз, 18,8% – эутиреоз [54]. Согласно данным М.М. Андреева и соавт. (2013), эутиреоидное состояние отмечено у 49,2% пациентов, явления клинического и субклинического гипотиреоза отмечены у 39,9%, а у 10,9% пациентов развился рецидив тиреотоксикоза [1].

Имеется множество точек зрения на факторы, влияющие на тиреоидный статус больных в послеоперационном периоде, а также риск рецидива тиреотоксикоза при выполнении СРЩЖ: количество оставшейся во время операции тиреоидной ткани, ее функциональных резервных возможностей и способности к регенерации, длительность анамнеза заболевания и тиреостатической терапии, пол и возраст пациентов, объем тиреоидного остатка, уровень аутоиммунной стимуляции [5, 18, 27, 30, 33]. В связи с этим определение факторов, оказывающих влияние на исход хирургического лечения больных ДТЗ, представляет большой практический интерес [17].

По современным представлениям, гипотиреоз перестал рассматриваться как осложнение оперативного вмешательства при выполнении ТЭ и стал фактически целью лечения [34]. При исследовании результатов оперативного лечения после ТЭ в структуре жалоб у большинства пациентов выделяют прибавку в весе, зябкость конечностей, перебои в работе сердца, отеки, сонливость, вялость. Реже встречаются жалобы на нарушение аппетита, ломкость ногтей, выпадение волос, боли в суставах [25]. Оценка качества жизни (КЖ) является ведущим показателем определения эффективности хирургического лечения, а также имеет весомое прогностическое значение [21]. Эксперты ВОЗ для выбора наиболее оптимального объема оперативного вмешательства и для оценки его эффективности в отдаленных периодах после операции предлагают изучить КЖ и провести оценку психоэмоционального статуса оперированных пациентов [7].

Согласно данным большинства авторов, отмечается снижение КЖ у пациентов, перенесших расширенные операции. При этом снижение показателей КЖ тем существеннее, чем больше объем операции [9, 34, 51]. В исследованиях отмечается достоверное ухудшение КЖ как в физическом, так и в психологическом аспектах после тиреоидэктомии [28]. К причинам ухудшения КЖ пациенты относят: послеоперационный гипотиреоз, пожизненную заместительную терапию и постоянный контроль гормонального статуса [24, 28]. Наиболее низкие показатели КЖ отмечаются в раннем послеоперационном периоде [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса – Базедова), узловым / многоузловым зобом (2014) рекомендуют «тотальную тиреоидэктомию» (ТЭ) как метод выбора хирургического лечения ДТЗ и МТЗ. Хотя в них существуют оговорки, что «операцией выбора при МТЗ является предельно-субтотальная или тотальная тиреоидэктомия». Основная цель хирургического лечения токсических форм зоба, указанная в рекомендациях, – «устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация тиреоидных гормонов и ТТГ, иммунологическая ремиссия заболевания при аутоиммунном тиреотоксикозе». Данную цель можно достигнуть как при выполнении СРЩЖ, так и ТЭ [8].

Как известно, после ТЭ пациенты должны пожизненно принимать синтетический тироксин в качестве



заместительной терапии. Однако, по данным В.В. Фадеева (2012), 10–15% пациентов, несмотря на стойкую нормализацию уровня ТТГ, продолжают предъявлять жалобы, сходные с таковыми при гипотиреозе [30]. Эту ситуацию, когда у пациента сохраняются жалобы, несмотря на стойкую нормализацию уровня ТТГ на фоне монотерапии тироксином, он назвал «синдром НТВ-П», или «на тироксине, но все равно плохо». Именно этот «синдром» на сегодняшний день и представляет одну из основных проблем заместительной терапии гипотиреоза. Также длительный прием экзогенного тироксина (L-T4) может приводить к снижению КЖ у пожилых пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями [34]. Согласно Американской Тиреоидной Ассоциации, единого мнения по поводу заместительной гормональной терапии гипотиреоза на данный момент нет [24].

В настоящее время появились работы по изучению влияния индивидуальных генетических особенностей пациента на фармакокинетику L-T4. Наличие полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1, кодирующего белок – переносчик L-T4, указывает на более длительный период выведения препарата, что в свою очередь обуславливает необходимость коррекции дозы тироксина. Фармакокинетика L-T4 у таких пациентов резко замедлена, и вероятность возникновения побочных эффектов заместительной терапии увеличивается в несколько раз. Индивидуализированный подход к назначению экзогенного тироксина в этом случае обеспечит лучшие результаты хирургического лечения и повысит качество жизни таких пациентов [52].

Пути улучшения данной ситуации мы видим в индивидуальном подходе к каждому пациенту, с учетом тяжести тиреотоксикоза, возраста, пола, уровня антител к р-ТТГ, формы заболевания и наличия или отсутствия полиморфизма гена SLCO1B1, что в итоге должно влиять на объем оперативного вмешательства и эффективность проведенного лечения в целом.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Makarov IV, Galkin RA, Andreev MM. *Diffuse toxic goiter: results of surgical treatment and their prognosis*. М., 2014. (In Russ.). [Макаров И.В., Галкин Р.А., Андреев М.М. *Диффузный токсический зоб: результаты хирургического лечения и их прогнозирование*. Самара, 2014]. ISBN 978-5-473-00901-9
2. Belokonev VI, Pushkin SYu, Kovaleva ZV, et al. Safe thyroidectomy for thyroid and parathyroid diseases. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(6):62-71. (In Russ.). [Белоконев В.И., Пушкин С.Ю., Ковалева З.В., и др. Пути освоения безопасной техники тиреоидэктомии при заболеваниях щитовидной и околощитовидных желез. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(6):62-71]. doi: 10.17116/hirurgia202206162
3. Vachev AN, Frolova EV, Sakhipov DR, Morkovskikh NV. The choice of surgery in patients with diffuse toxic goiter. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;(8):13-17. (In Russ.). [Вачев А.Н., Фролова Е.В., Сахипов Д.Р., Морковских Н.В. Выбор объема операции у больных диффузным токсическим

- зобом (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(8):13-17]. doi: 10.17116/hirurgia2016813-17
4. Bahn RS, Burch Henry B, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417
5. *Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (Graves' disease), nodular/multi-nodular goiter*. 2021. (In Russ.). [Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом]. Available at: [https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/hyperthyr\\_rae.pdf](https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/hyperthyr_rae.pdf)
6. Ablav EE, Bezrukov OF, Zima DV. Diseases of thyroid-parathyroid complex as a social problem. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2017;20(3):146-147. (In Russ.). [Аблаев Э.Э., Безруков О.Ф., Зима Д.В. Заболевания щитовидно-паращитовидного комплекса как социальная проблема. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;20(3):146-147].
7. Juzwizyn J, Dolczewska A, Chabowski M. Quality of Life and acceptance of illness in patients who underwent total thyroidectomy. *Ann Ital Chir*. 2020;91:352-358. doi: 10.1007/s00268-022-06452-w
8. Dedov II, Melnichenko GA, et al. *Russian clinical recommendations*. *Endocrinology*. М., 2016:32-116. [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., и др. *Российские клинические рекомендации*. *Эндокринология*. М., 2016:32-116].
9. Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10-19. (In Russ.). [Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йоддефицитных заболеваний населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):10-19]. doi: 10.14341/probl12433
10. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317-2337. doi: 10.1002/jbmr.483
11. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352:905-917.
12. Piksin IN, Davydkin VI, Vilkov AV, et al. Surgical tactics at good-quality new growths of a thyroid gland. *Scientific almanac*. 2015;(9): 969-73. [Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Вилков А.В., и др. Хирургическая тактика при доброкачественных новообразованиях щитовидной железы. *Научный альманах*. 2015;(9): 969-73. doi: 10.17117/na.2015.09.969
13. Meyer BJ. Diagnosis of Thyroid Disorders Using Radioactive Iodine Isotopes. Experiences and results 1962-1971. *S Afr Med J*. 1972;46(5):87-95.
14. Beltsevich DG, Vanushko VE, Melnichenko GA, et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of (many) nodular goiter in adults (2015). *Endocrine surgery*. 2016;10(1):5-12. [Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узловатого зоба у взрослых (2015 год). *Эндокринная хирургия*. 2016;10(1):5-12. doi: 10.14341/serg201615-12
15. Menconi F, Marccci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4W5):398W402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013
16. Pashentseva AV, Verbovoy AF. Diffuse toxic goiter. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(9):780-788. (In Russ.).



- [Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Диффузный токсический зоб. *Клиническая медицина*. 2017;95(9):780-788. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-9-780-788]
17. Ryabchenko EV. Individual risk factors for recurrence after hemithyroidectomy and thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma in the presence of autoimmune thyroiditis. *Tumors of the head and neck*. 2022;12(4):71-80. (In Russ.). [Рябченко Е.В. Ретроспективное сопоставление индивидуальных факторов риска гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии у пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы, возникшей на фоне аутоиммунного тиреоидита. *Опухоли головы и шеи*. 2022;12(4):71-80. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-71-80]
  18. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective. *Thyroid*. 2011;21:585-591.
  19. Kakcheeva TT, Salieva BR, Logocheva EG, et al. Results of surgical treatment of diffuse toxic goiter (Graves' disease). *Vestnik KRSU*. 2013;13(1):114-117. [Какчиева Т.Т., Салиева Б.Р., Логочева Е.Г. Результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба (болезни Грейвса). *Вестник КРСУ*. 2013;13(1):114-117].
  20. Sleptsov IV, Chernikov RA, Sablin IV, et al. Tension-free thyroidectomy – results of the initial 77 operations. *Endocrine Surgery*. 2021;15(2):13-21. [Слепцов И.В., Черников Р.А., Саблин И.В. Медиальная тиреоидэктомия – результаты первых 77 операций. *Эндокринная хирургия*. 2021;15(2):13-21. doi: 10.14341/serg12718]
  21. Majstrenko NA, Romashchenko PN, Krivolapov DS, et al. Minimally invasive thyroid surgery. *Internation research journal*. 2017;1:144-151. (In Russ.). [Майстренко Н.А., Ромашченко П.Н., Криволапов Д.С., и др. Минимально-инвазивная хирургия щитовидной железы. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017;1:144-151]. doi: 10.23670/IRJ.2017.55.165]
  22. Gostimsky AV, Romanchishen AF, Selikhanov BA. Urgent operations in diseases of the thyroid gland. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;1:60-63. (In Russ.). [Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Селиханов Б.А., Лисовский О.В. Ургентные операции при заболеваниях щитовидной железы, осложненных компрессией шеи и средостения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;1:60-63]. doi: 10.17816/brmma13045]
  23. Aleksandrov Y, Dyakiv A, Semikov V. Expectant management in patients with multinodular goiter: expected development options. In: 20 European Congress of Endocrinology. 2018;56:616 (E162). doi: 10.1530/endoabs. 56.EP162]
  24. Chen AY, Bernet VJ, Carty SE, et al. Surgical Affairs Committee of the American Thyroid Association. American Thyroid Association statement on optimal surgical management of goiter. *Thyroid*. 2014;24(2):181-9. doi: 10.1089/thy.2013.0291]
  25. Khilko SS, Fasofus Ya, Abo HM. Postoperative hypoparathyroidism: Prognosis, prevention and treatment (Review). *Scientific electronic journal Meridian*. 2022;1(63):36-38. [Хилько С.С., Фасофус Я., Або Х.М. Послеоперационный гипопаратиреоз: прогноз, профилактика и лечение (обзор). *Научный электронный журнал Меридиан*. 2022;1(63):36-38].
  26. Melikyan AA, Menkov AV. Postoperative hypoparathyroidism: prognosis, prevention, and treatment (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2020;12(2):101-110. doi: 10.17691/stm2020.12.2.13]
  27. Artyukhin SO, Aristarkhov VG, Puzin DA. Long-term results of surgical treatment of thyroid adenomas. *Kazan medical journal*. 2019;100(6):892-897. (In Russ.). [Артюхин С.О., Аристархов В.Г., Пузин Д.А. Отдаленные результаты хирургического лечения аденом щитовидной железы. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(6):892-897]. doi: 10.17816/KMJ2019-892]
  28. Makarov IV, Pismenny IV, Karpova DO, et al. Surgical treatment of a patient with stage v multinodular toxic goiter, severe thyrotoxicosis, strangulation syndrome and severe comorbidities. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023;1:94-98. [Макаров И.В., Письменный И.В., Карпова Д.О., и др. Хирургическое лечение пациентки с многоузловым токсическим зобом V степени, компрессионным синдромом и тяжелыми сопутствующими заболеваниями. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;1:94-98]. doi: 10.17116/hirurgia202301194]
  29. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2018;7(4):167-186. doi: 10.1159/000490384]
  30. Fadeev VV. Review of European Thyroid Association Guideline (2018) for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(1):4-20. (In Russ.). [Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 года. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2020;16(1):4-20. doi: 10.14341/ket12474]
  31. Gostimskij AV, Karpatskij IV, Matveev ZS, et al. Diagnosis and choice of surgical tactics for cervicothoracic goiter. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2020;23(2):52-53. (In Russ.). [Гостимский А.В., Карпатский И.В., Матвеев З.С., Шудаев И.Р., Селиханов Б.А. Диагностика и выбор хирургической тактики при шейно-загрудном зобе. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;23(2):52-53]. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-52-58]
  32. Romanchishen AF, Kuzmichev AS, Bogatkov AA. Results of surgical treatment of nodular thyroid diseases in senile patients. *Bulletin of Surgery*. 2008;167(3):63-66. (In Russ.). [Романчишен А.Ф., Кузьмичев А.С., Богатиков А.А. Результаты хирургического лечения узловых заболеваний щитовидной железы у больных старческого возраста. *Вестник хирургии*. 2008;167(3):63-66. doi: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-26-33]
  33. Styazhkina SN, Chernyadeva EV, Karmanova VV, et al. Features of diagnostics and treatment of thyrotoxicosis in patients with severe comorbid pathology: clinical case. *Perm Medical Journal*. 2022;39(1):119-123. (In Russ.). [Стяжкина С.Н., Черняева Е.В., Карманова В.В., и др. Особенности диагностики и лечения тиреотоксикоза у пациента с тяжелой коморбидной патологией: клинический случай. *Пермский медицинский журнал*. 2022;39(1):119-123. doi: 10.17816/pmj391119-123]
  34. Smithson M, Asban A, Miller J, Chen H. Considerations for Thyroidectomy as Treatment for Graves' Disease. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019; 12. doi: 10.1177/1179551419844523]
  35. Margolick J, Chen W, Wiseman SM. Systematic review and metaanalysis of unplanned reoperations, emergency department visits and hospital readmission after thyroidectomy. *Thyroid*. 2018;28(5):624-38. doi: 10.1089/thy.2017.0543]
  36. Sugino K, Ito K, Nagahama M, et al. Changes in the thyroid function of Graves' disease patients treated by subtotal thyroidectomy. *Endocr J*. 2012;28:59(12):1115-1120.
  37. Tartaglia N, Iadarola R, Di Lascia A, et al. What is the treatment of tracheal lesions associated with traditional thyroidectomy? Case report and systematic review. *World J Emerg Surg*. 2018;13:15. doi: 10.1186/s13017-018-0175-4]
  38. Makarov IV, Knyazeva VM, Romanov RM. Postoperative complications and quality of life in patients with toxic goiter. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2022;25(3):77-83. (In Russ.). [Макаров И.В., Князева В.М., Романов Р.М. Послеоперационные осложнения и качество жизни

- пациентов с токсическими формами зоба. *Таврический медико-биологический вестник*. 2022;25(3):77-83]. doi: [10.29039/2070-8092-2022-25-3-77-83](https://doi.org/10.29039/2070-8092-2022-25-3-77-83)
39. Chiang FY, Lu IC, Chen HC, et al. Intraoperative neuromonitoring for early localization and identification of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery. *Kaohsiung J Med Sci*. 2010;26:633-9.
  40. Danilov IN, Kovalev AA, Starzhevskaya AV, et al. Surgical treatment of decompensated cicatricial stricture of the esophagus, grade III-IV dysphagia, and compression syndrome caused by nontoxic multinodular goiter: a case report. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(1):72-78. (In Russ.). [Данилов И.Н., Ковалев А.А., Старжевская А.В., и др. Клинический случай хирургического лечения пациента с декомпенсированной рубцовой стриктурой пищевода, дисфагией III-IV степени и синдромом компрессии органов шеи, вызванным многоузловым нетоксическим зобом. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(1):72-78. doi: [10.35401/2541-9897-2023-26-1-72-78](https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-1-72-78)
  41. Lukyanov NS, Lukyanov SV, Blikyan KM, et al. Bleeding in surgical treatment of patients with Graves' disease: literature review and own experience. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2022;25(3):70-76. (In Russ.). [Лукьянов Н.С., Лукьянов С.В., Бликян К.М., и др. Кровотечение при хирургическом лечении больных с болезнью Грейвса: обзор литературы и собственный опыт. *Таврический медико-биологический вестник*. 2022;25(3):70-76].
  42. Makarov IV, Galkin RA, Romanov RM, Golubova VM. Integral assessment of the severity of thyrotoxicosis. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2020;23(2):119-123. (In Russ.). [Макаров И.В., Галкин Р.А., Романов Р.М., Голубова В.М. Интегральная оценка степени тяжести тиреотоксикоза. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;23(2):119-123]. doi: [10.37279/2070-8092-2020-23-2-119-123](https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-2-119-123)
  43. Majstrenko NA, Romashchenko PN, Krivolapov DS. Substantiation of minimally invasive surgeries on thyroid gland. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;126(5):21-28. (In Russ.). [Майстренко Н.А., Ромашченко П.Н., Криволапов Д.С. Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2017;126(5):21-28]. doi: [10.24884/0042-4625-2017-176-5-21-28](https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-5-21-28)
  44. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17055. doi: [10.1038/nrdp.2017.55](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.55)
  45. D'Orazi V, Panunzi A, Di Lorenzo E, et al. Use of loupes magnification and microsurgical technique in thyroid surgery: Ten years experience in a single center. *G Chir*. 2016;37:101-107. doi: [10.11138/gchir/2016.37.3.101](https://doi.org/10.11138/gchir/2016.37.3.101)
  46. Olifirova OS, Kozka AA. Modern electrosurgical technology in the surgical treatment of toxic goiter. *Amur Medical Journal*. 2022;1(32):91-94. (In Russ.). [Олифинова О.С., Козка А.А. Современная электрохирургическая технология в оперативном лечении токсического зоба. *Амурский медицинский журнал*. 2022;1(32):91-94. doi: [10.22448/23115068\\_2022\\_1\\_91](https://doi.org/10.22448/23115068_2022_1_91)
  47. Aristarkhov VG, Kvasov AV, Donyukov AI, et al. Comparative long-term results of surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(8):1317. (In Russ.). [Аристархов В.Г., Квасов А.В., Донюков А.И., и др. Сравнительные отдаленные результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(8):1317]. doi: [10.17116/hirurgia2017813-17](https://doi.org/10.17116/hirurgia2017813-17)
  48. Volkov EV, Batchaeva LKh, Fisher VV, Chernyshyova SG. The impact of intraoperative neurophysiological monitoring in thyroid surgery on the choice of anaesthetic and resuscitation options. *Avicenna Bulletin*. 2022;24(3):298-305. (In Russ.). [Волков Е.В., Батчаева Л.Х., Фишер В.В., Чернышева С.Г. Влияние интраоперационного нейрофизиологического мониторинга на вариант анестезиолого-реанимационного обеспечения в хирургии щитовидной железы. *Вестник Авиценны*. 2022;24(3):298-305]. doi: [10.25005/2074-0581-2022-24-3-298-305](https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-3-298-305)
  49. Dionigi G, Wu CW, Kim HY, et al. Severity of recurrent laryngeal nerve injuries in thyroid surgery. *World J Surg*. 2016;40:1373-1381. doi: [10.1007/s00268-016-3415-3](https://doi.org/10.1007/s00268-016-3415-3)
  50. Kulikov AY, Makarin VA, Kuleshov OV, et al. Lidocaine in thyroid and parathyroid surgery with intraoperative emg-monitoring – to use or to forbid? *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;(3):4045. (In Russ.). [Куликов А.Ю., Макарын В.А., Кулешов О.В., и др. Можно ли использовать лидокаин при операциях на щитовидной и околощитовидных железах с использованием электромиографического нейромониторинга? *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(3):4045. doi: [10.17116/anaesthesiology202203140](https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202203140)
  51. Mirallie E, Borel F, Tresallet C, et al. Impact of total thyroidectomy on quality of life at 6 months: the prospective ThyQoL multicentre trial. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(2):195-205. doi: [10.1530/EJE-19-0587](https://doi.org/10.1530/EJE-19-0587)
  52. Romanov RM, Makarov IV, Galkin RA. Determination of gene SLC01B1 polymorphism of patients with toxic goiter. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2021;24(2):72-75. (In Russ.). [Романов Р.М., Макаров И.В., Галкин Р.А. Определение полиморфизма гена SLC01B1 у пациентов с токсическими формами зоба. *Таврический медико-биологический вестник*. 2021;24(2):72-75]. doi: [10.37279/2070-8092-2021-24-2-72-75](https://doi.org/10.37279/2070-8092-2021-24-2-72-75)
  53. Snyder SK, Lairmore TC, Hendricks JC, Roberts JW. Elucidating mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy and parathyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2008;206:123-30.
  54. Harnas SS, Mamaeva SK. Long-term results and quality of life after surgical treatment of diffuse toxic goiter. *Endocrine surgery*. 2008;2(1):10-14. (In Russ.). [Харнас С.С., Мамаева С.К. Отдаленные результаты и качество жизни после хирургического лечения диффузного токсического зоба. *Эндокринная хирургия*. 2008;2(1):10-14]. doi: [10.14341/2306-3513-2008-1-10-14](https://doi.org/10.14341/2306-3513-2008-1-10-14)

#### ■ Автор для переписки

Макаров Игорь Валерьевич  
Адрес: Самарский государственный медицинский университет,  
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

#### ■ Corresponding Author

Igor V. Makarov  
Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st.,  
Samara, Russia, 443099.

E-mail: [i.v.makarov@samsmu.ru](mailto:i.v.makarov@samsmu.ru)