

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД "ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНИ"

УДК 616.441-006.5-0.008.61-0.35-07-089

ДОЛЯ ОЛЕГ СЕРГІЙОВИЧ

**ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДА ВИБОРУ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ  
ТОКСИЧНОГО ЗОБУ**

14.01.03 — хірургія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Запоріжжя — 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор  
**Завгородній Сергій Миколайович**,  
ДЗ «Запорізька медична академія  
післядипломної освіти МОЗ України»,  
завідувач кафедри трансплантології та  
ендокринної хірургії з курсом серцево-  
судинної хірургії

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**Черенько Сергій Макарович**,  
Український науково-практичний центр  
ендокринної хірургії, трансплантації  
ендокринних органів та тканин МОЗ  
України, заступник директора з наукової  
роботи, завідувач відділу ендокринної  
хірургії

доктор медичних наук, професор  
**Ковальов Олексій Олексійович**,  
ДЗ «Запорізька медична академія  
післядипломної освіти МОЗ України»,  
завідувач кафедри онкології

Захист дисертації відбудеться «3» квітня 2012 року о 15 годині  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.01 при ДЗ «Запорізька  
медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (69096 м. Запоріжжя,  
бульвар Вінтера, 20).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДЗ «Запорізької медичної  
академії післядипломної освіти МОЗ України» (69096 м. Запоріжжя, бульвар  
Вінтера, 20).

Автореферат розісланий «1» березня 2012 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради, к.мед.н. \_\_\_\_\_ С.Є. Гребенніков

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Серед захворювань ендокринної системи патологія щитоподібної залози (ЩЗ) займає лідируюче положення (І.І. Дедов, 2002; В.І.Паньків, 2006). Автоімунна патологія ЩЗ виявляється у 1 – 2 % серед населення жіночої статі (F. Lombardo, M.F. Messina et al., 2008). До її складу належить токсичний зоб з найбільш яскравою клінічною картиною. У вітчизняній номенклатурі також поширена назва дифузного токсичного зоба (ДТЗ) та базедової хвороби, в англомовній - хвороба Грейвса. Він же є причиною 80 % синдрому тиреотоксикозу, основної причини скарг хворих (А.Ф. Романчишен, 2009).

Запропоновано декілька методів лікування ДТЗ. Проте всі вони не є етіотропними, а лише впливають на фізіологічні механізми синтезу тиреоїдних гормонів і завдяки цьому опосередковано на певні ланки патогенезу, змінюючи умови розвитку хвороби, і тим самим сприяють виникненню ремісії. На даний час найпоширенішим методом лікування залишається хірургічний. Цьому методу лікування присвячено багато публікацій вітчизняних та закордонних авторів (В.О. Бондаренко, 2001; Ю.І.Караченцев, 2001; В.Г. Арістархов, 2003; І. Бузіашвілі, 2005; С.М. Черенько і співавт., 2005; Х. Курихара, 2006; С. Carrelli et al., 2006; С.С. Харнас і співавт., 2007; S.Y. Giles, 2008). При виконанні оперативного втручання на щитоподібній залозі (ЩЗ) з видаленням паренхіми, хірург, окрім зменшення кількості функціонуючих тироцитів, також втручається в перебіг аутоімунних процесів через вилучення антигена і більшої кількості антигенпрезентуючих клітин, які необхідні для розвитку аутоімунних реакцій (M. Hermann et al., 1998; T.K. Palit et al., 2000). Різноплановий підхід до цього методу викликає ряд питань, деякі з них розглянуті досить добре і широко висвітлені в літературі, але залишаються і дискусійні положення. Так, техніка і методики втручання на ЩЗ майже не зазнають змін вже протягом 40 років, але об'єм тиреоїдного залишку й досі є наріжним каменем у тиреоїдній хірургії (L. Andaker et al., 1992; P. Miccoli et al., 1996). Розроблені механізми техніки операції, які зводять до мінімуму ускладнення під час операцій, але протягом багатьох років їх кількість залишається сталою і складає близько 2 % (А.Ф. Романчишен, П.Н.Яковлев, 2009). Механізми адекватної підготовки хворого до оперативного втручання, компенсація основної та супутньої патології зробили досягненням історії такий факт як тиреотоксичний криз в післяопераційному періоді, але тривалість антитиреоїдної терапії продовжує дискутуватись (H. Allanic et al., 1990; R.V. García-Mayor et al., 1992). При визначенні тактики лікування та об'єму оперативного втручання не враховуються зміни антитиреоїдного імунітету, основи аутоімунного захворювання. Залишена тиреоїдна паренхіма може бути як субстратом для

прихованого перебігу хвороби, виникненню рецидиву, так і не виправдати покладені на неї надії щодо адекватного гормонального забезпечення. Окремою проблемою постає хірургічне лікування рецидиву ДТЗ. Повторне оперативне втручання є одним з найбільш ризикованих стосовно пошкодження гортанних нервів (М.П. Черенько, 1977; І.В. Комісаренко та співавт., 1997; Н.Б. Приймач, 2001). Разом з цим сучасні досягнення світової медицини дозволяють повному переглянути проблему розвитку післяопераційного гіпотиреозу та шляхи його корекції, рівень компенсації. Детальне дослідження ланок патогенезу і досить добірливе його висвітлення в спеціалізованій літературі потребує постійного імплементації наукових досягнень у практику.

У зв'язку з цим актуальним залишається проблема вибору об'єму оперативного втручання у хворих ДТЗ; повнота оцінки операційно-анестезіологічного ризику при збільшенні об'єму операції; прогнозування динаміки клінічних проявів у післяопераційному періоді.

Невирішеною залишається проблема зменшення кількості рецидивів захворювання у довгостроковій перспективі, дискутуються питання строків та показань до виконання оперативного втручання.

Вирішенню зазначених питань і присвячена ця робота.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, роботами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження є складовою наукової роботи кафедри трансплантології, ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»): «Оптимізація хірургічних методів лікування хворих на токсичний зоб» (№ держреєстрації 0109U001741).

**Мета дослідження.** Покращити результати хірургічного лікування хворих ДТЗ шляхом розробки алгоритму лікування на основі вивчення антитиреоїдного імунітету та теоретичного обґрунтування диференційованого підходу до вибору об'єму оперативного втручання.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчити зміни антитиреоїдного імунітету у хворих ДТЗ на етапі передопераційної підготовки до хірургічного втручання на щитоподібній залозі.

2. Визначити фактори ризику виникнення післяопераційного гіпотиреозу та рецидивів ДТЗ як проявів недостатньої ефективності хірургічного лікування.

3. Розробити лікувально-діагностичний алгоритм та диференційований підхід до вибору метода оперативного втручання на ЩЗ у хворих ДТЗ в залежності від виявлених змін антитиреоїдного імунітету.

4. Вдосконалити техніку оперативного втручання для попередження пошкодження поворотного нерву, в тому числі, при хірургічному лікуванні рецидиву ДТЗ.

5. Оцінити ефективність запропонованих методів лікування хворих ДТЗ у порівнянні з традиційними.

*Об'єкт дослідження:* хворі на ДТЗ.

*Предмет дослідження:* аутоантитіла до ЩЗ і зв'язок їх рівня до операції з віддаленими результатами лікування.

*Методи дослідження:* фізикальне обстеження; лабораторне обстеження - імуноферментний аналіз гормонів ЩЗ та антитиреоїдних антитіл; інструментальне обстеження - УЗД ЩЗ, серця, комп'ютерна томографія (КТ) ока та його м'язів, ретробульбарного простору, екзофтальмометрія, електрокардіографічне обстеження (ЕКГ); морфологічне та морфометричні обстеження: цитологічне дослідження матеріалу пункційної біопсії та гістологічне - видалених препаратів; методи статистичної обробки отриманих даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Науково обґрунтовано вплив аутоімунних факторів ризику розвитку рецидиву та гіпотиреозу у віддаленому післяопераційному періоді у хворих ДТЗ, яким виконане органозберігаюче оперативне втручання на ЩЗ.

На основі отриманих даних вперше розроблено диференційний підхід до вибору об'єму оперативного втручання на ЩЗ і обґрунтовані показання до радикальної операції у хворих ДТЗ в залежності від виявлених факторів ризику.

Виходячи із патогенезу аутоімунного ураження ЩЗ при ДТЗ, науково доведена ефективність застосування радикальних методів корекції тиреотоксикозу при виявленні високих рівнів антитиреоїдних антитіл.

Вперше науково обґрунтоване застосування розробленого диференційного підходу з метою зменшення аутоімунного навантаження на хворого ДТЗ, що позитивно впливає на перебіг тиреоїдасоційованих захворювань.

**Практичне значення одержаних результатів.** Визначення рівня антитиреоїдних антитіл («Спосіб визначення тактики хірургічного лікування дифузного токсичного зоба на догоспітальному етапі»; патент України на корисну модель № 53211. – 2010) у пацієнтів з ДТЗ при плануванні оперативного втручання дозволяє покращити діагностику аутоімунних порушень та планувати об'єм оперативного втручання.

Розроблений диференційний підхід до вибору об'єму оперативного втручання в залежності від рівнів аутоімунних антитіл дозволяє чітко орієнтуватися у виборі хірургічної тактики, прогнозувати наслідки оперативного втручання у віддаленому післяопераційному періоді і обґрунтовано відмовитися від виконання органозберігаючих втручань у хворих з високим рівнем антитиреоїдних антитіл.

Запропоновані підходи до оцінки виявлених аутоімунних змін у хворих ДТЗ впроваджені в практичну медицину відділень комунальних закладів «Запорізька обласна клінічна лікарня» (КУ «ЗОКЛ»), «Обласний клінічний ендокринологічний диспансер» (КУ «ОКЕД ЗОР»).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в учбовий процес на кафедрі трансплантології, ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», кафедрі госпітальної хірургії Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана на кафедрі трансплантології, ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». Мета та завдання дисертації сформульовані разом з науковим керівником, професором С.М. Завгороднім. Автор дослідження приймав участь в 95 % операцій, провів набір та клінічне обстеження хворих, брав участь в сонографічних обстеженнях щитоподібної залози та серця, виконанні електрокардіографії. Самостійно виконав аналіз літературних джерел, провів статистичну обробку даних, написав усі розділи дисертації. Сумісно з науковим керівником розробив основні теоретичні і практичні положення дисертаційної роботи, сформулював висновки та практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, самостійно обстежував хворих, проводив аналіз літератури та архівного матеріалу. У наукових статтях, патентах та актах впровадження використаний клінічний матеріал автора.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 50-річчю ендокринної хірургії у м. Львові «Актуальні питання ендокринної хірургії» (м. Львів 2008), науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання медицини і фармації» (м.Запоріжжя, 2009), сумісному засіданні асоціацій хірургів та ендокринологів Запорізької області (м. Запоріжжя, 2009), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Третій український ендокринологічний тиждень» (м.Київ, 2009), 22 з'їзді хірургів України (м. Вінниця, 2010), 2 українсько-російському симпозиумі «Сучасні аспекти хірургічної ендокринології» (м.Харків, 2011).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт, з них 3 – статті в фахових наукових виданнях, затверджених ВАК України, та 3 праці – в збірниках матеріалів та тез конференцій та з'їздів, а також 1 патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація надрукована на 170 сторінках машинописного тексту, складається зі змісту, вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. У дисертаційній роботі

міститься 78 таблиць, 10 рисунків та 5 додатків. Список використаних джерел складає 280 джерела, з них – 114 кирилицею, 166 - латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Основу роботи склав аналіз лікування 118 хворих ДТЗ лише з імунним генезом розвитку хвороби, направлених для оперативного лікування лікарем ендокринологом у зв'язку з неефективністю призначеної консервативної тиреостатичної терапії. Оперативне втручання проводилось в клініці госпітальної хірургії ЗДМУ та клініці трансплантології, ендокринної хірургії з курсом серцево-судинної хірургії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» на базі КУ «ЗОКЛ» протягом 2005 – 2010 років. Загальна кількість хворих була розподілена на дві групи. Перша – 66 пацієнтів, які були прооперовані за загальноприйнятими методиками (об'єм операції визначався емпірично). Друга 52 хворих – об'єм оперативного втручання визначався в залежності від виявлених змін аутоімунітету.

Пацієнти обох груп спостереження були відповідні за статтю, віком, варіантами перебігу ДТЗ, методиці анестезіологічного забезпечення і відрізнялися лише хірургічною тактикою. У хворих першої (контрольної) групи (n=66) обстеження проводили за загальноприйнятою схемою: опитували скарги та анамнез захворювання, визначали гормональний стан без урахування змін антитиреоїдного імунітету, оцінювали сонографічну картину ЩЗ, при потребі виконували тонкогolkову аспіраційну біопсію (ТАПБ), обов'язковим до виконання вважали стандартну ЕКГ, проводився огляд анестезіолога, при необхідності хворі консультувались профільними спеціалістами: кардіологом, офтальмологом; за їх рекомендаціями обстеження доповнювалось ехокардіоскопією, екзофтальмометрією та КТ орбіт.

Для обстеження хворих другої (основної) групи (n=52) була використана спеціально розроблена в клініці методика. Вона включала об'єм обстеження першої групи з обов'язковим урахуванням рівнів антитиреоїдних антитіл при визначенні тактики лікування, анамнез доповнювався з'ясуванням обставин захворювання (етіологічним фактором був психоемоційний стрес у 33 (63,5 %) хворих), генетичної схильності (захворювання щитоподібної залози у сім'ях 12 (23 %) хворих), довготривалості антитиреоїдної терапії (з'ясовувалась у всіх хворих). Залежно від об'єму обстеження аутоімунних змін у хворих груп спостереження були виділені підгрупи, де визначали рівень антитіл до тиреопероксидази (Ат-ТПО) та рівень антитіл до рецептора ТТГ (Ат-рТТГ).

Аналіз сироватки крові на гормони та антитіла виконувався за допомогою імунологічного електрохемилюмінесцентного аналізу, який базується на принципі підсилення люмінесцентного сигналу з використанням в якості

мічених компонентів комбінації ферменту пероксидази та субстрату для неї, яка забезпечує високу аналітичну та функціональну чутливість метода - рівень виявлення концентрацій до 0,5 нг/мл. Лабораторний комплекс Elecsys 2010 фірми Хоффманн-Ла Рош ЛТД (Швейцарія).

Встановлена закономірність змін антитиреоїдного аутоімунітету була покладена в основу вибору об'єму оперативного втручання у хворих основної групи (патент України №53211 – 2010).

Більшість хворих в обох групах спостереження були віком 45 років і старше: в першій групі - 51,5 %, в другій – 53,8 %.

Серед обстежених в обох групах переважали жінки, відповідно 80,3 % в першій та 86,3 % в другій групі.

Залежно від тяжкості перебігу захворювання хворі розподілялись згідно класифікації В.Г. Баранова (1955), в основі якої лежать прояви змін серцево-судинної системи та толерантність до фізичного навантаження. Хворих з легким ступенем тиреотоксикозу не було. В обох групах спостереження переважали хворі з середньою тяжкістю захворювання 60,6 % в першій групі та 67,3 % в другій.

Серед екстратиреоїдних проявів ДТЗ найбільш яскравим є розвиток ендокринної офтальмопатії (ЕОП). Розподіл її проявів відносно тяжкості захворювання був дещо не рівномірним. В контрольній групі у хворих з середньою тяжкістю захворювання ЕОП зареєстрували у 33,3 %, а з тяжким перебігом – 24,3 %. В основній групі характер розподілу був аналогічний – 38,4 % хворих з середньою тяжкістю захворювання та 13,7 % з тяжким перебігом відповідно.

Одним з проявів ускладненого перебігу ДТЗ є розвиток тиреотоксичної кардіоміопатії (ТТ КМП). В обох групах спостереження визначається очевидна перевага патологічної синусової тахікардії (в 1 групі – 42,4 %, в 2 групі – 44,2 %) та постійної форми фібриляції передсердь (ФП) (в 1 групі – 13,6 %, в 2 групі – 17,3 %), розподіл інших форм ТТ КМП не такий рівномірний через малу кількість зустрічаємості. Окрім того зустрічались хворі з поєднанням кардіальної патології - ФП з екстрасистолями різного генезу.

Оперативне лікування проводили після комплексної передопераційної підготовки, яка проводилась в залежності від тяжкості стану в амбулаторних умовах чи ендокринологічному стаціонарі та призначалась із урахуванням перебігу захворювання, наявності супутньої патології, тяжкості катаболічного синдрому.

Характер оперативних втручань значним чином варіював від тотального видалення всієї тиреоїдної паренхіми до виконання резекцій обох часток з залишенням паратрахеальної смужки і формування таким чином редукованих залишків часток з обох сторін від трахеї. У випадках виконання тиреоїдектомії



(TE) візуалізацію поворотних нервів під час операції вважали обов'язковою. Для цього під час операції до структури, схожої на нерв, торкались спеціальним електродом з електричними імпульсами. У разі виникнення нервово-м'язової передачі, м'яз - *Musculus vocalis* – скорочувався, приводячи в рух голосові зв'язки, що реєструвалось на моніторі у вигляді піку кривої та звуковим сигналом (H. Dralle, C. Sekulla, K. Lorenz, et al., 2008).

Більшість випадків виконання субтотальної резекції ЩЗ (СР ЩЗ) зі збереженням об'єму залишеної паренхіми приблизно 6-8 грамів проводили в модифікації О.В. Ніколаєва – 76,3 % в контрольній та 76,5 % в основній групах. Коли перев'язка полюсних судин призводила до значних ішемічних змін, що візуально виявлялось зміною забарвлення паренхіми ЩЗ, виконували операцію Е.С. Драчинської. Одним з показань до іншого варіанту СР ЩЗ було вузлове ураження тієї чи іншої частки, тоді виконували операцію Hartley-Dunhill: гемитиреоїдектомію ураженої частки з вузлом та резекцію протилежної частки.

В обох групах оперативне втручання проводили під ендотрахеальним наркозом зі штучною вентиляцією легень у поєднанні з внутрішньовенним знеболенням. Після оперативного втручання у всіх пацієнтів знеболення проводилось внутрішньом'язовим введенням ненаркотичних анальгетиків. З метою попередження розвитку тиреотоксичного кризу та зменшення травматичного набряку тканин оточуючих ЩЗ протягом трьох діб внутрішньовенно вводили глюкокортикоїди (1 раз на добу за знижуючою схемою, в перерахунку на преднізолон 90 – 60 – 30 мг). Перша ін'єкція виконувалась на ввідному наркозі.

Всі видалені препарати ЩЗ підлягали обов'язковому гістологічному дослідженню з підтвердженням або уточненням діагнозу. У випадках поєднання дифузного ураження з вузлоутворенням, морфологічну верифікацію патології здійснювали доопераційно шляхом ТАПБ. Фарбування препаратів виконували гематоксилін-еозином за методикою Ван-Гізона с попередньою фіксацією десяти відсотковим розчином нейтрального формаліну. Для оцінки гістологічної картини використовували світлові мікроскопи «Ахіорпан 2» з відеокамерою DXC - 151A (Sony, Японія) з використанням імерсійної техніки (Р. Ліллі, 1969; А. Хем, Д. Кормах, 1982, 1983). Нами вивчались паралелі між клінічною картиною хворих ДТЗ, виявленими змінами антитиреоїдного імунітету та результатами морфологічних і морфо-метричних досліджень тиреоїдної паренхіми.

Отримані результати підлягали статистичній обробці за допомогою пакета прикладних комп'ютерних програм Statistica 6.0, StatSoft, Inc.1984-2001 з використанням параметричних та непараметричних критеріїв. Серед параметричних методів використовували критерій Ст'юдента (t), а непараметричних - критерії Манна-Уїтні (U). Для порівняння груп за ознакою,

яка мала якісну характеристику, використовували точний критерій Фішера (ТКФ). Для виявлення взаємозв'язків використовували кореляцію Спірмана (R).

При виявленні у хворих обох груп поєднаної хірургічної патології виконували симультанні операції (виконано 2 (4 %) операцій в 1 групі та 3 (4,3%) операції в 2 групі). Вони включали оперативні втручання на шлунково – кишковому тракці та втручання на судинах нижніх кінцівок.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Клінічна характеристика пацієнтів 1 та 2 груп визначає співставленість за віком, статеву приналежністю, перебігом ДТЗ, методики анестезіологічного забезпечення. Відмінність була лише у виконаному об'ємі оперативного втручання, об'ємі передопераційного обстеження через деталізацію аутоімунних процесів у щитоподібній залозі.

Застосований уніфікований об'єм передопераційної підготовки обох груп спостереження був детально проаналізований. У результаті встановлено, що досягнути однакових рівнів компенсації в обох групах спостереження не вдалось. Результат гормонального стану хворих на момент оперативного втручання у групах спостереження представлений у таблиці 1.

*Таблиця 1.*

**Розподіл хворих за рівнем компенсації тиреотоксикозу**

Група \ Рівень компенсації	Контрольна (n=66)	Основна (n=52)	Всього
Субкомпенсація	19 (28,8 %)	19 (36,5 %)	38 (32,2 %)
Еутиреоз	41 (62,1 %)	28 (53,9 %)	69 (58,5 %)
Гіпотиреоз	6 (9,1 %)	5 (9,6 %)	11 (9,3 %)
Всього	66 (100 %)	52 (100 %)	118 (100 %)

Завдяки застосуванню комплексної медикаментозної терапії знизити рівень тиреоїдних гормонів у контрольній групі до нормальних значень вдалося у 62,1 % хворих, а в основній - у 53,9 %. Різниця у 8,2 % обумовлена більшою кількістю хворих з субкомпенсованим тиреотоксикозом в основній групі, причиною її є більша кількість хворих основної групи з понадмірною гіпертрофією паренхіми ЩЗ, що підтверджується позитивним кореляційним зв'язком між рівнем в-Т4 та об'ємом паренхіми з високим статистичним рівнем значимості ( $R = + 0,5666$   $p = 0,007$ ). Таким чином, застосування стандартизованого підходу в призначенні антитиреоїдної терапії потрібно переглянути в бік збільшення дози тиреостатичних препаратів за їх початкового призначення у хворих з понадмірною гіпертрофією паренхіми ЩЗ у порівнянні з дозами, призначеними хворим, у яких нормальний об'єм ЩЗ.

Фактор об'єму паренхіми ЩЗ у лікуванні хворих ДТЗ є дуже суттєвим, як при застосуванні консервативної терапії, так і інших методів лікування. Він набирає ознак одного з основних, що впливають на виникнення післяопераційних ускладнень. Виявлена кореляційна асоціація була позитивною, отже, носила прямо пропорційний характер та статистично значима ( $R = + 0,2074$   $p = 0,032$ ). При визначенні факторів, що впливають на об'єм ЩЗ, у нашому дослідженні встановлено, що вік, доза тиреостатиків, тривалість лікування від початку призначення антитиреоїдних препаратів до оперативного втручання та рівень Ат-ТПО на нього не впливають. Опосередкований вплив створює кількість рецидивів тиреотоксикозу через фізіологічні механізми дії ТТГ, та прямий вплив на об'єм ЩЗ має рівень Ат-рТТГ. Таким чином, маючи позитивну динаміку рівня Ат-рТТГ, можна стверджувати, що об'єм ЩЗ також буде зростати.

Щодо виявлених змін антитиреоїдного імунітету: отримані значення Ат-ТПО знаходились в широких межах – від 10 до 2797 Од/мл, але при розгляді визначеного рівня Ат-ТПО у хворих контрольної групи, яким виконана субтотальна резекція ЩЗ, питома частка хворих до 73 % отримала значення до 500 Од/мл. При оцінці динаміки рівня цих антитіл з плином часу встановлена позитивна та статистично достовірна залежність між анамнезом та рівнем Ат-ТПО ( $R = + 0,2844$   $p = 0,0263$ ). Дивись рис. 1.

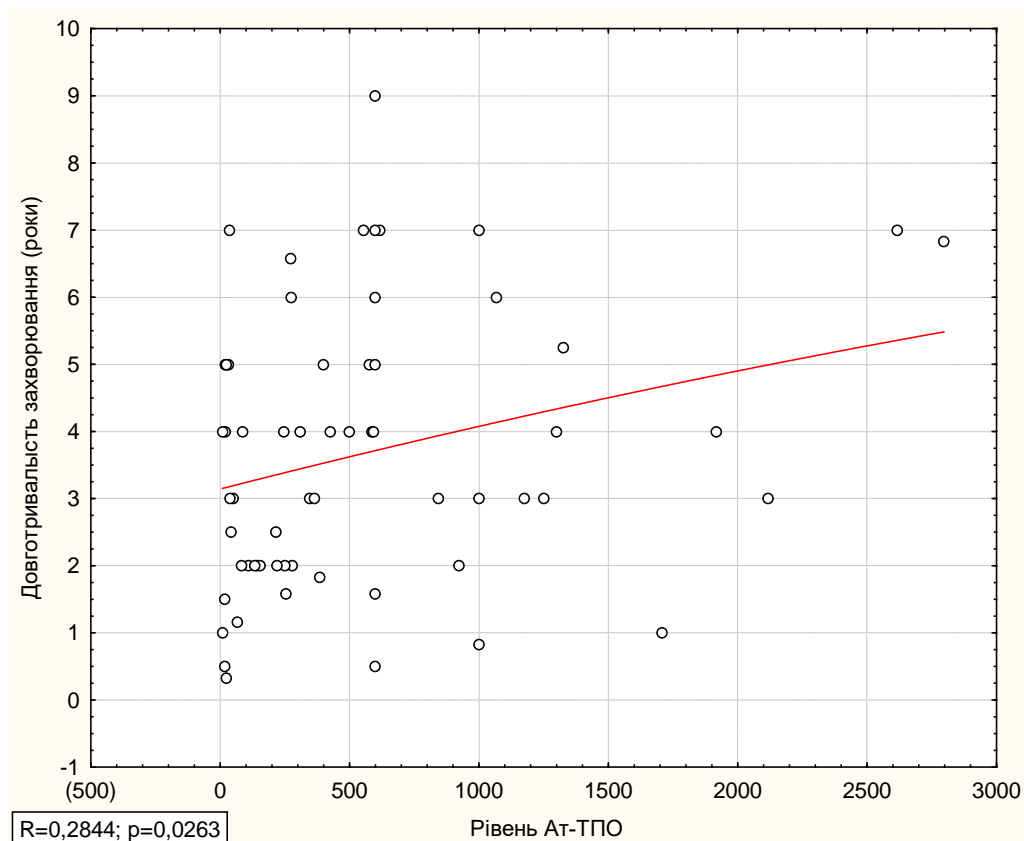


Рис. 1. Розподіл рівнів Ат-ТПО в залежності від довготривалості захворювання

Тобто, чим довше триває перебіг аутоімунних процесів, тим вищий показник рівня антитіл. У післяопераційному періоді визначили динаміку об'єму тиреоїдного залишку за допомогою УЗД, рівень його гормональної функції, яку визначали за рівнем тиреоїдних гормонів та порівнювали з рівнем Ат-ТПО. Встановили, що у хворих з рівнем Ат-ТПО більше 300 Од/мл спостерігається зменшення об'єму тиреоїдного залишку у віддаленому періоді спостереження. Дані гормональних досліджень при цьому відображають поступову втрату ендокринологічної функції тиреоїдного залишку, що потребує в наступному замісної терапії препаратами лівотироксину. Таким чином, можна стверджувати, що при визначенні рівня Ат-ТПО на доопераційному етапі більше 300 Од/мл внаслідок продовження перебігу руйнівних процесів в залишеній паренхімі ЩЗ протягом певного часу невідворотно виникатиме гіпотиреоз. Тому в цій групі хворих показано виконання радикального втручання в об'ємі тиреоїдектомії. При розгляді рівнів Ат-ТПО у хворих з рецидивом захворювання та без рецидиву виявлено відсутність статистично достовірної різниці ( $U = 52$   $p = 0,284$ ). Таким чином, рівень Ат-ТПО не виступає маркером рецидиву захворювання.

Досліджено ряд факторів, що впливають на виникнення рецидиву ДТЗ, серед них: стать, вік, об'єм тиреоїдного залишку, який визначали сонографічно через 1 міс після операції, рівень Ат-рТТГ. При визначенні кореляційних залежностей між статтю та виниклим рецидивом ДТЗ зв'язок виявився дуже слабким та статистично не достовірним ( $R = 0,06$   $p = 0,489$ ), отже, стать не впливає на вірогідність розвитку рецидиву ДТЗ. Середній вік у цієї групи хворих склав ( $37,3 \pm 14,6$ ) років, що в порівнянні з даними в середньому по віковій характеристиці груп спостереження значно молодший, але він належить до вікової групи зрілих, а не людей молодого віку. Тому стверджувати, що молодий вік є групою ризику з розвитку рецидиву, згідно отриманих нами даних, неможливо. За даними, отриманими в ранньому післяопераційному періоді, встановлено, що об'єм тиреоїдного залишку склав ( $8,65 \pm 4,70$ ) см<sup>3</sup>. Таким чином, припущення, що причиною розвитку рецидиву захворювання є надмірний об'єм залишеної тиреоїдної паренхіми, не вірне. При визначенні рівнів Ат-рТТГ, як основної ланки розвитку хвороби, встановлено, що у хворих на момент розвитку рецидиву він становив 19,2 (13,4; 38,9) Од/л. Таким чином, виявляється, що причиною розвитку рецидиву ДТЗ у віддаленому післяопераційному періоді при виконанні адекватній за об'ємом операції, що передбачає збереження ендокринної функції, є високий рівень Ат-рТТГ. Рівень Ат-рТТГ у хворих контрольної групи з рецидивом захворювання знаходився в діапазоні від 8,0 до 40 Од/л. Тобто, у хворих, у яких виник рецидив захворювання після субтотальної резекції ЩЗ, рівень антитіл був більше 8 Од/л. Ці дані дозволяють стверджувати наступне. Якщо при визначенні рівня

Ат-рТТГ отримані значення будуть нижче за вказану межу, тоді можливе виконання оперативного втручання за однакових умов та об'єму, результат якого не супроводжуватиметься розвитком рецидиву захворювання у віддаленій перспективі. Таким чином, хворим основної групи з рівнем Ат-рТТГ більше 8 Од/л виконували тиреоїдектомію. Отримані обидві залежності були покладені в основу визначення об'єму оперативного втручання у хворих основної групи з урахуванням віддалених результатів (патент України на корисну модель №53211 – 2010 «Спосіб визначення тактики хірургічного лікування дифузного токсичного зоба на догоспітальному етапі»).

Оскільки рівень Ат-рТТГ є основним фактором в розвитку рецидиву захворювання на ДТЗ, з'ясовували, що впливає на його зростання. При аналізі ряду взаємозв'язків виявили одну з причин оманливого припущення при визначенні тривалості консервативної терапії. Виявлена статистично достовірна асоціація віку хворого з рівнем Ат-рТТГ ( $R = + 0,3654$   $p = 0,0397$ ). І в той же час відсутність такої асоціації у хворих цієї групи з анамнезом ( $R = - 0,2135$   $p = 0,2407$ ). Враховуючи, що вік хворого є об'єктивним фактором, а анамнез захворювання - його складовою, але фактором суб'єктивним, можна зробити висновок, що з плином часу, при відсутності терапії або її неефективності, рівень Ат-рТТГ буде зростати. При визначенні термінів виникнення захворювання лікар може отримувати некоректні дані через їх високий суб'єктивізм. При визначенні термінів консервативного лікування і не отриманні очікуваних результатів у визначений строк, слід переглянути лікування в бік альтернативних методів. Оскільки, чим довше хворий не отримує патогенетично обґрунтоване лікування, тим вищий рівень Ат-рТТГ, і при збільшенні часу на тиреостатичну терапію не відбувається наближення вірогідності видужання.

У результаті виконаного оперативного втручання видалені препарати ЩЗ підлягали гістологічному дослідженню. За результатами отриманих висновків виявлена ще одна особливість. У випадках, коли тривалість передопераційної підготовки достатньо довга, в результаті дії антитиреоїдних препаратів синтез гормонів припиняється і класичні ознаки гістологічної картини тиреоїдної паренхіми з гіпертиреозом майже зникають. У випадку, коли оперативне втручання виконано в цей період часу, гістологічна картина виготовлених препаратів зовсім не типова для аутоімунної тиреопатії з класичними ознаками гіперфункції тиреоїдної паренхіми. При мікроскопічному дослідженні тканини ЩЗ класична гістоструктура ДТЗ (циліндричний епітелій із сосочковими розростаннями в бідних колоїдом неправильної зіркоподібної форми фолікулах, проліферація нових фолікулів) виявлена лише у 32,2 % хворих, переважно з тяжким субкомпенсованим ДТЗ з невеликим анамнезом захворювання; у 44,9 % хворих типова гістоструктура тиреотоксичного зоба виявлена не у всій залозі

(тотальне), а в окремих її ділянках (вогнищеве ураження). У цих хворих, крім вказаних змін, виявлена значна лімфоцитарна інфільтрація тканини ЩЗ з формуванням великих лімфоїдних фолікулів з гермінативними центрами. У решти 22,9 % хворих гістологічна структура ЩЗ відповідала макро-мікрофолікулярному зобу з морфологічними ознаками гіперфункції фолікулярного епітелію. Дана гістологічна картина зустрічалась у хворих з неодноразовим рецидивом захворювання при лікуванні тиреостатичними препаратами та довготривалим анамнезом хвороби до оперативного лікування. Таким чином, виявлені морфологічні зміни у цієї групи хворих виникають під впливом довготривалої терапії препаратами тіамазолу та відображають його пошкоджуючий ефект на фолікулярний епітелій.

Виявлена чітка залежність між виразністю морфометричних змін і тяжкістю тиреотоксикозу. Тому морфометричні показники найбільш адекватно відображають структурні і адаптаційні зміни ЩЗ і зв'язок їх з клінічною картиною.

Враховуючи отриману схожу гістоструктуру видалених препаратів (оксифільна метаплазія, лімфоцитарна інфільтрація), яка може бути характерна для синдрому тиреотоксикозу різного генезу та поєднання різних патологічних процесів в ЩЗ (синдром Маріне –Ленантра у 7,6 % хворих груп спостереження), можна зробити висновок, що при формуванні морфологічного висновку слід бути уважним і обов'язково враховувати клініко-лабораторні дані хворого.

Нами був проаналізований перелік показань, з якими ендокринологи направляли хворих ДТЗ на оперативне лікування та характер виконаних оперативних втручань у сформованих підгрупах. Серед показань були виділені такі: поєднання дифузного ураження паренхіми з неопластичними процесами в ЩЗ; ускладнений перебіг ДТЗ, а саме: розвиток тиреотоксичної кардіоміопатії, а також ендокринної офтальмопатії; зоб великих розмірів і, як варіант, розвиток компресійного синдрому при понадмірному об'ємі паренхіми або загруднинному розташуванню зоба; непереносимість тиреостатичних препаратів; рецидив тиреотоксикозу. Також була невелика група хворих, у яких раніш перераховані ознаки не були присутні, а проведене консервативне лікування протягом тривалого терміну бажаного ефекту не дало. Наведений перелік по одному основному критерію, який превалював над іншими, але спостерігалися і поєднання декількох показань в одного хворого.

Чітких, жорстких показань до виконання тієї чи іншої операції у хворих контрольної групи, виходячи з даних клінічної картини чи перебігу захворювання, встановити було не можливо. Розподіл хворих, яким виконано тиреоїдектомію чи субтотальну резекцію ЩЗ по виділеним групам показань, не мав переваг в жодному випадку. Всі показання мали орієнтовний характер без

чітких меж, іноді перекриваючи один одного, залишаючи хірургу на розсуд інтраопераційно вирішувати остаточний варіант оперативного втручання. У більшій мірі перераховані показання могли бути лише орієнтиром для вибору операції як метода лікування, а не показанням до вибору об'єму оперативного втручання.

Винайдена залежність рівнів антитіл та результату оперативного втручання в контрольній групі була покладена в основу вибору об'єму операції в основній групі. Схема вибору об'єму операції представлена на рис. 2.

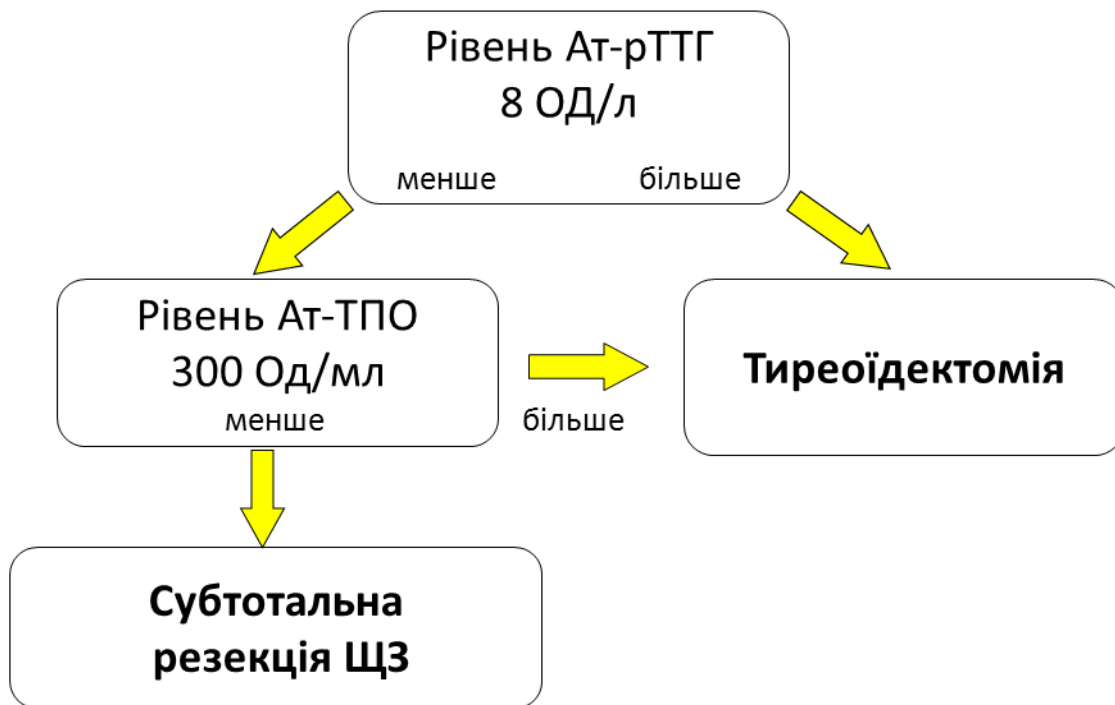


Рис. 2. Запропонований алгоритм вибору об'єму операції в основній групі.

Як результат запровадженого нового підходу, кількість хворих основної групи, яким виконано субтотальну резекцію стала вдвічі меншою, ніж хворих, яким виконано тиреоїдектомію, на противагу контрольній, в якій СР ЩЗ в 1,4 разів більше, ніж ТЕ. Розподіл за об'ємом оперативного втручання серед хворих основної підгрупи, де визначальним був фактор рецидиву ДТЗ, - більш різючий. Так, відношення кількості СР ЩЗ до кількості ТЕ склало 1 : 8. Таким чином, запропонована методика вибору об'єму оперативного втручання в залежності від виявлених змін антитиреоїдного імунітету призвела до збільшення кількості радикальних оперативних втручань в основній групі в порівнянні з характером оперативних втручань в контрольній групі.

Порівнюючи контрольну та основну групу щодо виконання різних варіантів СР ЩЗ, можна зробити висновок, що їх питома вага в загальній

кількості мало відрізнялась, найпоширенішою залишалась модифікація О.В.Ніколаєва: 76,3 % та 76,5 % відповідно.

Як і будь-яке хірургічне втручання, операція на ЩЗ, окрім позитивних результатів, несе і певні ризики для хворого у вигляді ускладнень від проведеного лікування. У ранні терміни після операції виникнення гематоми спостерігали у 1 (1,5 %) хворих контрольної та у 3 (5,8 %) основної груп. Зростання відсотка в основній групі виникло через збільшення кількості хворих з понадмірною гіпертрофією ЩЗ (більше 90 см<sup>3</sup>). Корекція даного ускладнення проводилась консервативними методами, необхідності повторного оперативного втручання не було. У 10 (15,2 %) хворих контрольної групи та 6 (11,5 %) основної на 2 – 3 добу після операції виникла гіпокальціємія. Вона була скоригована призначенням препаратів кальцію. В подальшому, після відміни кальціотропної терапії, рівень іону не знизився у 7 хворих (10,6 %) контрольної та у 5 (9,6 %) хворих основної групи, що трактувалось як перенесений гіпаратиреоз транзиторного характеру. В інших хворих, 3 (4,5%) контрольної групи та 1 (1,9 %) основної, гіпаратиреоз надбав перманентних ознак. Розвиток явищ гіпокальціємії зустрічався як при виконанні радикальних втручань, так і при виконанні СР ЩЗ. Інше специфічне ускладнення - парез гортані. Він виник у контрольній групі у 5 (7,6 %) хворих, мав стійкий характер, клінічні прояви були протягом всього періоду спостереження. В основній групі виявлений у 2 (3,8 %) хворих і лише транзиторного характеру, оскільки клінічні ознаки минули через декілька тижнів після вщухання набрякових явищ.

Не зважаючи на збільшення кількості радикальних оперативних втручань в основній групі у порівнянні з групою контролю, кількісний характер і структура ускладнень, що виникли у хворих, в основній групі не зросли. Тобто, збільшення кількості радикальних оперативних втручань не впливало на частоту виникнення ускладнень у хворих груп спостережень, що було підтверджено при обрахунку точного критерію Фішера ( $p = 0,8259$ ; ТКФ).

Для оцінки впливу виконаного лікування у хворих ДТЗ визначали гормональний стан, динаміку змін функцій серця, зворотність проявів ЕОП та фактори, що на них впливають. Основним діагностичним критерієм гормонального стану виступав рівень ТТГ, як об'єктивний фактор, та вільні фракції тиреоїдних гормонів (в-Т4), за умови їх визначення до початку призначення корегуючої терапії. Отримані результати хірургічного лікування хворих груп спостереження оцінювали під час контрольних оглядів, які проводили в термін через 1, 2, 4, 6, 12, 24, та 36 місяців після втручання.

За результатами проміжних даних отриманих рівнів в-Т4 у хворих, яким виконано тиреоїдектомію (42,4 % в контрольній та 67,3 % – в основній групі) виник післяопераційний гіпотиреоз. Це закономірний результат, який є



наслідком виконаного відповідного об'єму оперативного втручання. Але у ряду хворих з субтотальною резекцією ЩЗ отримані безпосередні результати відрізнялись від очікуваного еутиреозу. У загальній кількості в 10 (26,3 %) – контрольної та у 6 (35,3 %) хворих основної групи, яким виконана субтотальна резекція ЩЗ, виник стійкий гіпотиреоз у строки до 2 місяців післяопераційного періоду. Окрім того, у 5 (13,2 %) хворих контрольної групи в перший місяць відзначався легкий гіпотиреоз, який минув до третього післяопераційного місяця. Слід зауважити, що у цих хворих гіпотиреоз носив саме транзиторний характер і епізодів повернення гіпотиреодного стану більш зареєстровано не було.

Отже, із отриманих даних можна зробити проміжний висновок, що в загальній сукупності у кожного третього, четвертого хворого, яким виконана субтотальна резекція ЩЗ в об'ємі, що передбачає залишення функціонуючої паренхіми в кількості достатній для нормального гормонального стану, за лабораторними даними, в ранні терміни після операції виникає стійкий гіпотиреоз, який потребує в наступному призначень замісної терапії препаратами лівотироксину. У нашому дослідженні частка таких хворих досягнула 29 %. І спостерігається невелика частка хворих, приблизно кожний десятий (9,1 %), у яких гіпотиреоз ніс транзиторний характер. Такі хворі були виявлені лише серед тих, кому виконана СР ЩЗ у модифікації за О.В.Ніколаєвим. Статистично значимих зв'язків між післяопераційним рівнем ТТГ та в-Т4 в ранньому періоді та тією чи іншою модифікацією СР ЩЗ не виявлено ( $p = 0,763$ ).

Хворих з підвищеним рівнем в-Т4 в обох групах спостереження не було. Тому всі інші хворі, яким виконана СР ЩЗ, мали еутиреодний стан.

Можна припустити, що у хворих з гіпотиреозом у ранньому післяопераційному періоді та виконаною СР ЩЗ замалий об'єм тиреоїдного залишку є основною причиною недостатньої ендокринної функції. Проте таких відповідностей не знайдено, як і варіант перебільшеного об'єму тиреоїдного залишку, який визначали на початку спостереження з розвитком рецидиву у віддаленому періоді. Орієнтуючись на дані сонографії, виконали порівняння об'єму тиреоїдного залишку у хворих з різними варіантами гормон продукуючої функції. У хворих із гіпотиреозом середній об'єм тиреоїдних залишків складав  $(6,02 \pm 3,82)$  см<sup>3</sup>, а з еутиреодним станом обох груп спостереження середній об'єм тиреоїдних залишків, визначений в перші два місяця післяопераційного періоду, складав  $(9,90 \pm 5,13)$  см<sup>3</sup>, що статистично достовірно більше ( $t = -2,082$   $p = 0,049$ ). Отже, на перший погляд основною причиною розвитку гіпотиреозу в післяопераційному періоді, як безпосереднього результату операційного втручання на ЩЗ, є менший об'єм тиреоїдного залишку в порівнянні з групою хворих, у яких спостерігався

еутиреоз. Тому потрібно збільшити об'єм тиреоїдного залишку при виконанні тієї чи іншої методики субтотальної резекції ЩЗ з 6 до 9,9 см<sup>3</sup>, що попередить розвиток гіпотиреозу, хоча ці дані будуть розходитись з загально відомими рекомендованими літературними даними ряду вітчизняних та закордонних авторів щодо об'єму тиреоїдного залишку. Отже, як і зазначалось раніше, не тільки методика оперативного втручання не гарантує відповідний результат гормонального стану, а й тотожний об'єм залишеної тиреоїдної паренхіми має різні рівні інкреторної функції.

Виконане оперативне втручання мало значну позитивну динаміку на прояви тиреотоксичної кардіоміопатії у хворих обох груп спостереження. Зворотність патологічної тахікардії та екстрасистолії, як результат радикальної методики лікування ДТЗ, не викликала сумніву. Ці прояви ТТ КМП виникають на початку захворювання, мають в основі свого розвитку фактор надлишку тиреоїдних гормонів, який ліквідується внаслідок оперативного втручання. Щодо фібриляцій передсердь, особливо у варіанті постійної форми, прогноз результатів виліковування не такий сприятливий. До оперативного втручання пацієнтів з фібриляціями передсердь обох груп спостереження було 18 (15,3 %), протягом перших двох місяців внаслідок відновлення синусового ритму їх кількість зменшилась до 10 (8,5 %) – 4 хворих в контрольній групі, та 6 в основній. При виборі об'єму оперативного втручання наявність того чи іншого варіанту прояву тиреотоксичної кардіоміопатії не було керівним у виборі виконання радикального оперативного втручання чи субтотальної резекції. Розглядаючи наведені результати, можна зауважити, що незалежно від виконання радикального чи органозберігаючого оперативного втручання на ЩЗ при досягненні еутиреоїдного стану позитивна динаміка в проявах кардіоміопатії спостерігалась у всіх хворих, окрім групи з постійною формою ФП. У цій групі у частини хворих (55 %) значної динаміки в проявах ТТ КМП не спостерігалось. Серед причин такого результату виділили дві групи. Перша - виконане оперативне втручання, а саме СР ЩЗ, зберігало субклінічний тиреотоксикоз, а отже, і зберігалась нестабільність збудливості кардіоміоцитів. Друга – відбувся розвиток міокардіосклерозу зі зміною геометрії порожнин серця. Підводячи підсумки, можемо зазначити, що на зміни функціонування серцево-судинної системи в післяопераційному періоді має значний позитивний вплив відновлення еутиреоїдного стану за рахунок як ендогенної секреції тироксину, так і адекватної компенсації гіпотиреозу екзогенним його введенням. І суттєвим гальмуючим фактором у позитивній динаміці змін відіграють незворотні деструктивні зміни кардіоміоцитів, що вже розвинулись на момент оперативного втручання. Збереження еутиреозу (хворі з медикаментозно коригованим гіпотиреозом та без гіпотиреозу) забезпечувало відсутність дисметаболічної кардіоміопатії у переважної більшості хворих. У

11,9 % хворих з ТТ КМП позитивних змін в функціонуванні серцево-судинної системи не відбулось.

Віддалені результати оперативного лікування вдалось відстежити у 105 (89,0 %) зі 118 (100 %) хворих. Зведені результати динаміки гормонального стану представлені в таб.2.

Таблиця 2

**Динаміка ендокринної функції тиреоїдного залишку у хворих груп спостереження**

Термін спостереження Група Стан функції	1 місяць		більше 3 років	
	Контр (n = 66)	Основ (n = 52)	Контр (n = 57)	Основ (n = 48)
Гіпотиреоз	38 (57,6 %)	41 (78,8 %)	37 (64,9 %)	45 (93,7 %)
Еутиреоз	28 (42,4 %)	11 (21,2 %)	11 (19,3 %)	2 (4,2 %)
Тиреотоксикоз	0	0	9 (15,8 %)	1 (2,1 %)
Всього	66 (100 %)	52 (100 %)	57 (100 %)	48 (100 %)

Слід зауважити, що аналіз отриманих даних таблиці 2 слід розглядати через призму виконаної операції. Так, результатом ТЕ був лише гіпотиреоз, протягом всього періоду спостереження, а - СР ЩЗ було три варіанти розвитку післяопераційного гормонального статусу.

Рецидив ДТЗ розвинувся у 10 (23,3 %) хворих обох груп спостереження, яким виконана СР ЩЗ. У контрольній групі у 30 хворих зі збереженим залишком ЩЗ (субтотальна резекція) рецидив зареєстровано у 30 % спостережень. В основній групі виник 1 рецидив у хворого, де об'єм операції визначався в залежності від рівня Ат-ТПО. Таким чином, запропонований новий підхід до визначення об'єму оперативного втручання в залежності від змін антитиреоїдного імунітету, виявлених на до госпітального етапі, привів до статистично достовірного зменшення кількості рецидивів ДТЗ ( $p = 0,02$ ; ТКФ).

В цілому по першій групі у віддаленому періоді питома частка хворих з гіпотиреозом зросла до 64,9 %. В нього увійшли 27 (100 %) хворих, яким виконана ТЕ та 10 (33,3 %) хворих, яким виконана СР ЩЗ. В основній групі розвиток гіпотиреозу встановлено у 35 (100 %) хворих, яким виконана ТЕ та у 10 (76,9 %) хворих з виконаною субтотальною резекцією ЩЗ. Разом по другій групі питома вага також зросла до 93,7 % хворих. З урахуванням ризиків, що виникають при рецидиві захворювання, вважали компенсований медикаментозно післяопераційний гіпотиреоз кращим станом для життя.

Кількість хворих з еутиреозом динамічно зменшувалась протягом терміну

спостереження за рахунок розвитку рецидиву ДТЗ та поповнення кількості хворих з гіпотиреозом через втрату ендокринної функції тиреоїдним залишком. При отриманні безпосередніх результатів кількість хворих з еутиреозом складала в контрольній групі 73,6 %, а в основній 64,7 %, то після закінчення терміну спостереження їх кількість зменшилась до 36,7 % в першій групі та 15,4 % в другій.

Таким чином, динаміка гормон продукуючої функції тиреоїдного залишку свідчить про суттєву різницю в ендокринному статусі протягом достатньо невеликого проміжку спостереження між результатами отриманими після операції та в більш віддалені терміни.

При оцінці змін в офтальмологічному статусі хворих груп спостереження такої значної різниці, як з проявами ТТ КМП, в клінічній картині до та після оперативного втручання не отримано, але позитивна динаміка також спостерігалась. Встановлено, що вплив оперативного лікування на позитивні зміни офтальмологічного статусу залежав від активності процесу в ретробульбарному просторі, терміну тривалості офтальмопатії та об'єму оперативного втручання. При виконанні ТЕ позитивна динаміка спостерігалась у 72,2 % хворих на протигагу СР ЩЗ, де вона спостерігалась лише у 25,8 %. Аналогічне співвідношення позитивної динаміки ЕОП отримано і при спостереженні окремо контрольної та основної групи за розподілом хворих на тих, кому виконано ТЕ та СР ЩЗ.

У результаті застосованого комплексу лікувально-діагностичних заходів та нових підходів до хірургічної тактики у віддаленому післяопераційному періоді вдалося знизити статистично достовірно ( $p = 0,02$ ) кількість рецидивів ДТЗ в основній групі в порівнянні з контрольною (при цьому не збільшилась кількість післяопераційних ускладнень) та встановити, що компенсований післяопераційний гіпотиреоз, як невід'ємний наслідок операції, суттєво більш безпечний, ніж рецидив захворювання.

Отримані результати свідчать про переваги запропонованого нами підходу у лікуванні хворих ДТЗ. При їх застосуванні вдалось знизити кількість хворих з ознаками кардіоміопатії до 11,9 % та зменшити тяжкість перебігу ЕОП.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертації представлене теоретичне обґрунтування і практичне рішення наукового завдання – покращення діагностики, результатів лікування хворих ДТЗ шляхом теоретичного обґрунтування і впровадження в клінічну практику нових підходів до оперативного втручання на ЩЗ, розробки алгоритму

лікування в залежності від диференційованого підходу до об'єму оперативного втручання.

1. У хворих на дифузний токсичний зоб підвищується рівень Ат-рТТГ у 100 %. У 87 % - підвищується рівень Ат-ТПО в прямій залежності від терміну захворювання ( $p = 0,026$ ).

2. Фактором ризику розвитку рецидиву ДТЗ, за однакових умов виконання та об'єму тиреоїдного залишку, є підвищений рівень Ат-рТТГ - більше 8 Од/л. Фактором ризику розвитку гіпотиреозу у віддаленому післяопераційному періоді, за умови залишення достатньої кількості тиреоїдної паренхіми для підтримки адекватної ендокринної функції, є рівень Ат-ТПО більше 300 Од/мл.

3. Розроблений лікувально-діагностичний алгоритм з визначенням рівнів антитиреоїдних антитіл дозволяє, орієнтуючись на отримані дані, диференційовано вибирати ТЕ або СР ЩЗ. При рівні Ат-рТТГ більше 8 Од/л і Ат-ТПО більше 300 Од/мл показана тиреоїдектомія. В усіх інших випадках слід виконувати субтотальну резекцію ЩЗ.

4. Оперативне втручання на ЩЗ повинно виконуватись з прецизійним препаруванням структур у ділянках розташування поворотних нервів та прищитоподібних залоз, особливо у хворих ДТЗ з понадмірною гіпертрофією паренхіми ЩЗ, вузловим її ураженням та аномальним розташуванням. Для ідентифікації нервових структур необхідно використовувати прилад, в основі роботи якого закладений принцип нейромоніторингу, що попереджає пошкодження поворотних нервів у 100 % випадків.

5. Розроблений комплекс заходів дозволив статистично достовірно знизити частоту рецидиву ДТЗ у віддаленому післяопераційному періоді з 30 % в контрольній групі до 10 % в основній ( $p = 0,02$ ), а також знизити кількість хворих з ознаками кардіоміопатії до 11,9 % та зменшити тяжкість перебігу ЕОП у 38,8 % хворих, яким виконана ТЕ, проти 11,9 % з СР ЩЗ обох груп спостереження.

## СПИСОК ДРУКОВАНИХ РОБІТ

1. Медикаментозний патоморфоз щитовидной железы у больных с клиническим гипертиреозом, обусловленным изолированной аутоиммунной тиреопатией и декомпенсированной функциональной тиреоидной гиперфункцией / В. А. Туманский, Ю. В. Мартовицкая, Ю. В. Сорока, О. С. Доля // Патология. - 2010. – Т. 7, №1. - С. 35-39. Особистим внеском автора є набір матеріалу, варіаційно-статистична обробка результатів дослідження, підготовка статті до друку.

2. Симультанні операції в хірургічному лікуванні хворих з ендокринною патологією / С. М. Завгородній, М. Г. Головка, Є. І. Гайдаржи, С. О. Вільховой, І. В. Русанов, Д. А. Децик, О. С. Доля, О. О. Подлужний // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. - 2009. - №1(26). - С. 45-47. Автор особисто брав участь у лікуванні хворих, оперативних втручаннях, забезпечив обробку матеріалу.

3. Тиреотоксичне серце у хворих із зобом до та після хірургічного лікування / С. М. Завгородній, О. С. Доля, М. М. Поляков, С. О. Вільховой // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. - 2009. - №2(31). - С. 19-21. Автор особисто брав участь у лікуванні хворих та написанні статті.

4. Патент 53211 А Україна, А61В17/00. Спосіб визначення тактики хірургічного лікування дифузного токсичного зоба на до госпітального етапі / Завгородній С. М., Доля О. С., Вільховой С. О. ; заявник і патентовласник Запорізька медична академія післядипломної освіти. - №201004312 ; заявл. 19.04.2010 ; опубл. 27.09.2010, Бюл. № 18. Автор особисто брав участь у розробці та впровадженні.

5. Уровень антител к рецептору тиреотропного гормона и его взаимосвязь с факторами, обуславливающими особенности развития болезни Грейвса-Базедова / С. Н. Завгородний, О. С. Доля, Н. Н. Поляков, С. О. Вильховой // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы II украинско-российского симпозиума с международным участием (Харьков, 29-30 сентября 2011 г.). - Харьков, 2011. - С. 139-145. Автор особисто проводив збір даних та виконував статистичну обробку матеріалу.

6. Завгородний С. Н. Динамика проявлений дисметаболической кардиомиопатии у больных с токсическим зобом после оперативного лечения / С. Н. Завгородний, О. С. Доля, С. О. Вильховой // Актуальні питання медицини і фармації : наук.-практ. конф. молодих вчених : тези доп. - Запоріжжя, 2009. - С. 11-12. Автором особисто проведено формування груп пацієнтів, оцінювання післяопераційного перебігу захворювання.

7. Оптимизация хирургического лечения больных токсическим зобом / С. Н. Завгородний, О. С. Доля, С. О. Вильховой, Н. Н. Поляков, О. В. Пастухов, А. О. Горелик // Матеріали ХХІІ з'їзду хірургів України за міжнародною участю (Вінниця, 1-2 липня. 2010 р.). – Вінниця, 2010. - С. 166. Автор особисто брав участь у розробці та впровадженні методики лікування, підготовці статті до друку.

## АННОТАЦИЯ

### **Доля Олег Сергеевич. Оптимизация метода выбора хирургического лечения токсического зоба - Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. ГУ « Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины». – Запорожье 2012.

Одним из наиболее распространенных методов лечения токсического зоба (ДТЗ) выступает хирургический. Несмотря на то, что оперативный метод является наиболее старым, остается ряд проблемных вопросов связанных с объемом выполненного вмешательства и полученными результатами в раннем и отдалённом периоде. Актуальным остается проблема определения сроков окончания консервативного лечения и показания к радикальному вмешательству, недооцененное влияние аутоиммунных изменений на непосредственные и отсроченные результаты эндокринной функции тиреоидного остатка. В связи с этим, целью данного обследования было улучшение результатов хирургического лечения больных ДТЗ, путем разработки алгоритма лечения на основе изучения антитиреоидного иммунитета и теоретического обоснования дифференцированного подхода к выбору объема оперативного вмешательства. Основу работы составил анализ хирургического лечения 118 больных с ДТЗ. Больные разделены на контрольную – 66 пациентов (объем операции определялся эмпирически) и основную группы – 52 больных (объем операции определялся в зависимости от выявленных уровней антител к тиреопероксидазе (Ат-ТПО) и рецептору ТТГ (Ат-рТТГ)). Установили (патент Украины №53211 – 2010), что у больных с уровнем Ат-ТПО более 300 Ед/мл наблюдается уменьшение объема тиреоидного остатка в отдалённом периоде наблюдения. Данные гормонального исследования у этих больных отражали постепенную потерю эндокринной функции. Поэтому, в этой группе больных допустимо выполнение тиреоидэктомии. У больных контрольной группы с рецидивом заболевания выявили уровень Ат-рТТГ выше 8,0 Ед/л при отсутствии прочих причин возврата болезни. Эти предположения были положены в основу определения объема оперативного вмешательства больным основной группы. Предложенная методика привела к увеличению количества радикальных оперативных вмешательств. В ранние сроки после операции наблюдали ряд осложнений. Однако увеличение количества радикальных оперативных вмешательств статистически достоверно не повлияло на частоту возникновения осложнений у больных групп наблюдения ( $p = 0,826$ ; ТКФ). В ранние сроки после операции в общей совокупности у 29 % больных, которым выполнена субтотальная резекция ЩЖ возникает стойкий гипотиреоз. Все остальные больные были

эутиреодными. Выполнение радикального оперативного вмешательства имело значительное положительное влияние на проявления тиреотоксической кардиомиопатии у больных обеих групп наблюдения. Рассматривая полученные результаты можно заметить, что в не зависимости от выполненного оргоануносящего или оргоаносберегающего оперативного вмешательства на ЩЖ при достижении эутиреоза положительная динамика в проявлениях кардиомиопатии наблюдается у всех больных кроме пациентов с постоянной формой фибрилляций предсердий. Среди них у 55 % больных динамики нет. Отдалённые результаты оперативного лечения удалось проследить у 105 (89 %). Рецидив заболевания возник в контрольной группе у 9 (30 %) больных, в основной – у 1 (10 %) пациента, где объём операции определяли в зависимости от уровня Ат-ТПО. Предложенный новый подход к определению объёма оперативного вмешательства в зависимости от выявленных изменений антитиреоидного иммунитета привел к статистически достоверному снижению количества рецидивов ДТЗ ( $p = 0,02$ ; ТКФ). В целом по первой группе в отдалённом периоде удельный вес больных с гипотиреозом возрос до 64,9 %, в основной группе - до 93,7 %. Количество больных с эутиреозом составило 36,7 % и 15,4 %. То есть динамика гормон продуцирующей функции тиреоидного остатка свидетельствует о существенной разнице в эндокринном статусе в течение достаточно небольшого срока наблюдения. В результате применённого комплекса лечебно-диагностических мероприятий и новых подходов в хирургической тактике в отдалённом послеоперационном периоде удалось установить, что возникающий послеоперационный гипотиреоз в отдалённом периоде является неизбежным финалом патологического процесса.

**Ключевые слова:** Диффузный токсический зоб, антитиреоидные антитела, тиреоидэктомия, субтотальная резекция щитовидной железы, рецидив тиреотоксикоза.

## АНОТАЦІЯ

**Доля Олег Сергійович. Оптимізація метода вибору хірургічного лікування токсичного зобу – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. ДЗ "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України". – Запоріжжя 2012.

В дисертації розглянуті питання оперативного лікування дифузного токсичного зобу (ДТЗ). Метою даного дослідження було покращення результатів хірургічного лікування хворих ДТЗ, шляхом розробки алгоритму



обстеження та лікування на основі вивчення антитиреоїдного імунітету. В основі дослідження є аналіз лікування 118 хворих ДТЗ. Хворі розділені на контрольну групу – 66 хворих, об'єм операції визначався емпірично та основну – 52 хворих, об'єм операції визначався згідно запропонованого алгоритму (патент України №53211 – 2010). Його суть полягала у першочерговому визначенні рівня антитіл до рецептора ТТГ, при виявленні рівня більше 8 ОД/л, виконували тиреоїдектомію в іншому випадку визначали рівень антитіл до ТПО (Ат-ТПО). Коли рівень Ат-ТПО перевищував 300 Од/мл, також виконували тиреоїдектомію, в іншому випадку один з варіантів субтотальних резекцій. Запропонований алгоритм збільшив кількість тиреоїдектомій в двічі в порівнянні з кількістю хворих з субтотальними резекціями. Незважаючи на це, в порівнянні з контрольною групою статистично достовірно кількість ускладнень не зросла ( $p = 0,83$ ; ТКФ). Відстеженні віддалені результати у 89 % хворих. Статистично достовірно зменшилась кількість рецидивів захворювання в основній групі у порівнянні з контрольною ( $p = 0,02$ ; ТКФ). Динаміка гормонпродукуючої функції протягом терміну спостереження свідчить про зростання кількості хворих з післяопераційним гіпотиреозом не зважаючи на еутиреоїдний їх стан в ранньому післяопераційному періоді.

**Ключові слова:** дифузний токсичний зоб, антитиреоїдні антитіла, тиреоїдектомія, субтотальна резекція щитоподібної залози, рецидив тиреотоксикоза.

## ANNOTATION

**Dolya Oleg Sergeevitch. Optimization of the decision making method for Graves disease surgery – Manuscript.**

The thesis for the Candidate's scientific degree in Medicine on a specialty 14.01.03 – surgery. Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Public Health of Ukraine – Zaporizhzhya, 2012.

The thesis concerns the issues of surgery of the Graves' disease (GD). The aim of the work was the improvement of the outcomes of GD surgery by means of design of the algorithm which was based on the investigation of the anti-thyroid immunity and was specially intended for examination and treatment of patients with GD. The work is based on the analysis of 118 cases of the GD. Patients with GD were allocated either into the control group of 66 patients, for whom extent of thyroid resection was determined empirically, or into the investigation group of 52 patients, for whom extent of the surgery was determined according to the designed algorithm (Patent of Ukraine №53211-2010). The principal point of the algorithm was the primary testing of TSH-binding inhibiting immunoglobulins (TBII). If level of TBII exceeded 8 U/l, thyroidectomy was performed; otherwise, level of antibody thyroid

peroxidase (Ab-TPO) was checked. If level of Ab-TPO exceeded 300 U/ml, thyroidectomy was performed as well; otherwise one of the variants of subtotal resections was carried out. Use of the algorithm increased the rate of carried-out thyroidectomy twofold as compared with that of subtotal resections. In spite of this, there has not been statistically significant rise of the complication rate in the investigation group by comparison with that of the control group ( $p = 0,83$ ; Fisher exact). Late outcomes have been followed-up in 89 % cases. It has been revealed statistically significant fall of the recurrence rate in the investigation group as compared with that of the control group ( $p = 0,02$ ; Fisher exact). Evolution of the hormone producing function during the follow-up period evidences the rise of the number of the patients with postoperative hypothyroidism in spite of their euthyroidism in the early postoperative period.

**Key words:** Graves' disease, antibody thyroid, thyroidectomy, subtotal resections thyroid, recurrence.