

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ІМ. В. П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

ШЛЯХТИЧ Сергій Леонович

УДК 616.441-008.61-089.87:612.017.1

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ДИФУЗНОГО
ТОКСИЧНОГО ЗОБА НА ПІДСТАВІ КЛІНІКО-
ІМУНОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ
ЗАХВОРЮВАННЯ**

14.01.14 – ендокринологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України **Тронько Микола Дмитрович**, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», директор інституту, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Власенко Марина Володимирівна**, ДВНЗ «Вінницький медичний університет ім. М. І. Пирогова», завідувача кафедрою ендокринології

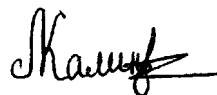
доктор медичних наук, професор **Шідловський Віктор Олександрович**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», професор кафедри хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією ім. проф. Л. Я. Ковальчука

Захист відбудеться « ____ » _____ 20 __ р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 з ендокринології в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» (04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69.

Автореферат розісланий « ____ » _____ 20 __ р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук



Калинська Л.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Дифузний токсичний зоб (ДТЗ) є спадковим автоімунним захворюванням, що характеризується стійкою патологічною гіперсекрецією тиреоїдних гормонів із розвитком синдрому тиреотоксикозу.

Натепер ДТЗ розглядають як класичне автоімунне захворювання, в основі патогенезу якого є синтез та зв'язування антитіл до тиреотропного гормону (ТТГ) з *a*-субодиницею рецептора ТТГ на мембрані тиреоцита, що призводить до активації аденілатциклази, підвищення рівня внутрішньоклітинного цАМФ, результатом чого є фосфорилування протеїнкінази А та активації різних транскрипційних факторів. Ці процеси призводять до збільшення захвату йоду, посиленого синтезу тиреоїдної пероксидази і тиреоглобуліну та, в кінцевому результаті, до гіперфункції щитоподібної залози (ЩЗ) [Кандроп В. И., 2001; Фадеев В. В., 2013; Girgis C. M., 2011; Sanders J., 2002; Ludgate M., 2000].

Незважаючи на значні досягнення у вивченні патогенезу ДТЗ, в його діагностиці і лікуванні залишається багато дискусійних питань, а саме недостатньо вивчена кореляція між титрами антитіл до рецептора ТТГ (АТ рТТГ) в крові хворих та функціональним станом щитоподібної залози (ЩЗ), відсутні критерії інтерпретації рівнів антитіл, а саме граничні значення для прогнозування ремісії під час медикаментозного лікування або розвитку рецидиву захворювання.

Як відомо, існують три основні методи лікування ДТЗ: медикаментозний, хірургічний та радіойодтерапія [Петунина Н. А., 2009; Bartalena L., 2013].

Немає сумнівів, що хірургічне втручання посідає важливе місце в лікуванні ДТЗ, оскільки забезпечує швидке усунення тиреотоксикозу. Проте багато дискусій точиться щодо оптимальних показань до хірургічного лікування та об'єму оперативного втручання. Єдиної думки і стандартизованого підходу щодо вирішення цього питання наразі немає. Більшість авторів пропонують тиреоїдектомію (ТЕ), оскільки вважають розвиток післяопераційного гіпотиреозу не ускладненням, а метою операції при ДТЗ. Свій підхід вони аргументують тим, що за наявності залишку тиреоїдної тканини зберігається «мішень» для автоантитіл [Мамаева С. К., 2008; Цуркан А. Ю., 2011; Annerbo M., 2012; Sung T. Y., 2015; Adwoa Oropku-Boateng, 2015; Wojic T., 2015; Limonard E. J., 2012; Stathopoulos P., 2015; Wilhelm S. M., 2010]. Інші пропонують виконувати субтотальну резекцію (СР) з диференційованим підходом до об'єму залишку тиреоїдної тканини, щоб досягти еутиреоїдного стану у хворих [Беззозов Б. Х., 2013; Sugino K., 2012; Maschuw K., 2012]. Багато дослідників намагались розрахувати «оптимальну» масу або об'єм залишку тиреоїдної тканини [Брейдо І. С., 1998; Ванушко В. Е., 2005; Гуда Б. Б., 2007]. На сьогоднішній день існують лише два методи їх визначення: перший – розрахунок маси залишку здійснюють за допомогою виділення із видаленої тканини ЩЗ частини такого ж об'єму та зважування її, другий – розрахунок об'єму виконується за допомогою інтраопераційного ультразвукового дослідження (УЗД). Проте функціональний стан кукси після операції не завжди корелює з її розміром, оскільки за

однакового об'єму тиреоїдного залишку в одних випадках виявляється післяопераційний гіпотиреоз, а в інших – рецидив тиреотоксикозу [Макаров І. В., 2013; Цой О. Г., 2010; Кириллов Ю. Б., 1993; Sasaki A., 2009]. Виходячи з цього, актуальність подальшого пошуку «оптимального» об'єму тиреоїдного залишку є сумнівною.

В сучасній медицині все більшого значення набуває вивчення якості життя хворих. Відома теза «лікувати хворого, а не хворобу» є квінтесенцією всіх інтеграційних процесів у медичних науках, на меті якої – досягнення високої якості життя у кожного конкретного хворого. Останнім часом у наукових дослідженнях підтверджується відсутність значущої різниці в якості життя хворих після виконання тиреоїдектомії та у здорових осіб, оскільки застосування адекватних доз препаратів левотироксину забезпечує стійкий еутиреоїдний стан у прооперованих пацієнтів [Харнас С. С., 2008; Моргунова Т. Б., 2010].

Сьогодні дослідження в хірургії ДТЗ сконцентровані навколо двох проблем: як уникнути специфічних ускладнень та рецидивів [Сахипов Д. Р., 2016; Какчекеева Т. Т., 2013; Ветшев П. С., 2006; Курихара Х., 2006].

У багатьох клініках України, за умови відсутності Національних протоколів лікування ДТЗ, традиційною операцією залишається субтотальна резекція за О. В. Ніколаєвим, яка передбачає видалення більшої частини долі ЩЗ методом субфасціальної резекції, за якої операцію починають з перетину перешийку з подальшим видаленням тканини ЩЗ та формуванням кукс на бокових поверхнях трахеї. Але, в більшості випадків ЩЗ при цій патології має значну ретротрахеальну частину, яку неможливо об'єктивно оцінити при виконанні субтотальної резекції, а також неможливо чітко візуалізувати поворотні гортанні нерви (ПГН), оскільки кукса залишається саме на вході останніх до гортані, отже, за даної точки зору, складно уникнути ускладнень та рецидивів.

Як і всі оперативні втручання, хірургічне лікування ДТЗ може супроводжуватись кровотечею, а в даному випадку цей ризик підвищений через значну васкуляризацію та збільшену швидкість кровотоку в тканині залози, що зумовлює пошук оптимальних методів гемостазу. Традиційний метод інтраопераційного гемостазу – лігування судин – не забезпечує прецизійну техніку операції. Це обґрунтовує пошук нових методів та інструментів, які здатні зменшити або виключити негативні наслідки деяких традиційних підходів.

Технологія електрозварювання біологічних тканин була розроблена в Інституті електрозварювання ім. Є. О. Патона НАН України. Наявний досвід доводить, що при застосуванні зварювальної технології досягається повна герметизація з'єднання в місці зварювального шва та забезпечується його асептичність. Причому в ряді випадків операції проходять без застосування ендолігатур і кліпс [Патон Б. Є., 2013; Супрун І. С., 2014; Іващенко В. Є., 2014]. Технологія електрозварювання при оперативному лікуванні ДТЗ досі не вивчалася і, на наш погляд, можливість її застосування в тиреоїдній хірургії є перспективним предметом дослідження.

Таким чином, зростання захворюваності на ДТЗ та нестратифікований ризик супутніх ускладнень (внаслідок нестійкого стану ремісії) при консервативному лікуванні та рецидивів після хірургічного втручання, а також відсутність в Україні єдиного стандартизованого підходу щодо вибору адекватної тактики лікування з урахуванням імунологічних показників, виводить проблему розробки адекватного алгоритму лікування ДТЗ на рівень пріоритетних і актуальних.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових наукових досліджень ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»: «Вивчити віддалені результати лікування дифузного токсичного зоба з метою розробки методів профілактики його ускладнень та рецидивів» (2009-2011 рр., номер державної реєстрації 0107U12352), «Вивчити віддалені результати лікування дифузного токсичного зоба, ускладненого офтальмопатією, з метою створення комплексних програм діагностики та лікування» (2011-2013 рр., номер державної реєстрації 0111U002347).

Мета дослідження – оптимізувати лікування ДТЗ шляхом вдосконалення алгоритму лікувального процесу на підставі клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та застосування нових підходів до хірургічного втручання.

Завдання дослідження:

1. Дослідити в динаміці (3, 6, 12 міс.) гормональні та імунологічні показники (ТТГ, АТПО, АТ рТТГ) при консервативному лікуванні ДТЗ в залежності від тривалості захворювання.

2. Порівняти характер змін гормональних та імунологічних показників (ТТГ, АТПО, АТ рТТГ) у пацієнтів зі стійкою ремісією ДТЗ та рецидивами захворювання в процесі антитиреоїдної терапії.

3. Проаналізувати гормональні та імунологічні показники (ТТГ, АТПО, АТ рТТГ) у пацієнтів з післяопераційним рецидивом ДТЗ.

4. Порівняти результати хірургічного лікування ДТЗ з оцінкою частоти післяопераційних ускладнень при різній тактиці оперативного втручання (тиреоїдектомія та субтотальна резекція).

5. Оцінити ефективність технології електрозварювання при хірургічному лікуванні ДТЗ.

6. Розробити алгоритм лікування хворих на дифузний токсичний зоб з урахуванням імунологічних показників.

Об'єкт дослідження: дифузний токсичний зоб у хворих в процесі медикаментозного та хірургічного лікування.

Предмет дослідження: структурний та функціональний стан щитоподібної залози, показники органоспецифічного гуморального імунітету та якості гемостазу у хворих на ДТЗ при медикаментозному та хірургічному лікуванні.

Методи досліджень: загальноклінічні, інструментальні, імуноферментні, радіоімунологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Проведене комплексне дослідження дозволило доповнити наукові дані щодо характеру змін імунологічних показників (АТПО та АТ рТТГ) у процесі медикаментозного лікування ДТЗ та визначити взаємозв'язок між кількісною величиною титра АТ рТТГ та перебігом захворювання, залежно від його тривалості.

Вперше чітко визначені граничні рівні АТ рТТГ, які можуть бути надійним маркером контролю за ефективністю консервативної терапії та прогнозування розвитку рецидиву, як в процесі медикаментозної терапії, так і після хірургічного втручання.

Вперше доведено, що концентрація АТ рТТГ $\leq 4,13$ МО/л у хворих на ДТЗ може вважатись показником імунологічної ремісії ДТЗ, не дивлячись на те, що цей рівень перевищує референтні лабораторні значення, а рівень АТ рТТГ ≥ 17 МО/л через 12 міс. медикаментозного лікування ДТЗ є предиктором рецидивування хвороби і вказує на безперспективність подальшої антитиреоїдної терапії.

Вперше в Україні, на підставі вивчення АТ рТТГ та АТПО до і після субтотальної резекції ЩЗ та тиреоїдектомії, результатів комп'ютерної томографії органів ший, порівняння частоти ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень та необхідної дози препаратів тиреоїдних гормонів (для замісної терапії) за різних об'ємів хірургічного втручання обґрунтовано, що стандартизованим підходом при хірургічному лікуванні ДТЗ є виключно тиреоїдектомія.

На підставі вивчення динаміки антитиреоїдних антитіл у хворих з післяопераційним рецидивом ДТЗ доведено, що тривале консервативне лікування післяопераційного рецидиву є безперспективним, у зв'язку з відсутністю зниження рівнів АТ рТТГ.

Обґрунтовано, що застосування електрозварювального методу гемостазу при хірургічному лікуванні ДТЗ суттєво скорочує час хірургічного втручання, рівень інтраопераційної крововтрати, приводить до скорочення тривалості больового синдрому та суттєвого зменшення кількості ниткових лігатур.

Наукова значимість роботи. На підставі комплексного аналізу гормональних, імунологічних, ультразвукових показників розроблено стандартизований підхід щодо вибору адекватної тактики медикаментозного та хірургічного лікування ДТЗ, який дозволяє мінімізувати ризики розвитку ускладнень і рецидивів. Розроблено та впроваджено алгоритм лікування ДТЗ в залежності від імунологічних показників. Доведено ефективність методу електрозварювання при хірургічному лікуванні ДТЗ.

Обґрунтованість і вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій. Положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості обстежених пацієнтів, використанні сучасних, інформативних, адекватних поставленим завданням методів досліджень (загально-клінічні, біохімічні, інструментальні). Отримані дані проаналізовані, узагальнені та

обговорені з урахуванням даних літератури за останні 10 років. Висновки базуються на даних проведеного дослідження.

Практичне значення отриманих результатів. У роботі вперше вдосконалено та запропоновано для впровадження в клінічну практику алгоритм лікування хворих на ДТЗ, розроблений з урахуванням імунологічних показників. Згідно зазначеному алгоритму при певних значеннях АТ рТТГ довготривале консервативне лікування недоцільне і тому, для запобігання можливих супутніх ускладнень, слід призначати хірургічне втручання.

Аргументовано доведено, що стандартизованим підходом при хірургічному лікуванні ДТЗ є виключно тиреоїдектомія.

Вперше продемонстровано високу ефективність використання електрозварювального методу гемостазу при хірургічному лікуванні ДТЗ.

Розроблено та впроваджено у клінічну практику «Спосіб гемостазу при проведенні хірургічного втручання на щитоподібній залозі» (Патент України на корисну модель № u201106582) та «Спосіб хірургічного лікування дифузного токсичного зоба» (Патент України на корисну модель № u 2016 11037), які включають тиреоїдектомію з використанням техніки електрозварювання біологічних тканин, що дозволяє уникнути післяопераційних рецидивів захворювання, суттєво скоротити час хірургічного втручання та рівень інтраопераційної крововтрати. Також при цьому досягається скорочення тривалості больового синдрому та суттєве зменшення кількості ниткових лігатур.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто сформульовано ідею дослідження, проведено інформаційно-патентний пошук та сплановано виконання дослідження з відбором клінічних груп, завдань досліджень і відповідних методів для їх виконання. Здобувач особисто здійснив ретроспективне (аналіз історій хвороб) та проспективне дослідження: клінічне обстеження хворих, інтерпретація лабораторних та інструментальних досліджень, їх порівняльний аналіз та створення бази даних. Особисто були проведені всі операційні втручання за розробленою методикою з використанням методу електрозварювання тканини щитоподібної залози в Київському міському центрі ендокринної хірургії КМКЛ № 3. Дослідження ефективності технології електрозварювання виконувались автором сумісно із співробітниками кафедри загальної хірургії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Здобувач виконав статистичну обробку матеріалу з використанням самостійно обраних методів варіаційної статистики та обґрунтування висновків і практичних рекомендацій.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, що включені в дисертацію, оприлюднені і обговорені на науково-практичній конференції «Рани, раньова інфекція, пластика та електрозварювання живих тканин» (Київ, 2011), II конгресі асоціації ендокринологів України (Київ, 2012), VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Зварювання та термічна обробка живих тканин: теорія, практика, перспективи» (Київ, 2013), X науково-практичній конференції з міжнародною участю «Зварювання та термічна обробка живих тканин: теорія, практика, перспективи» (Київ, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць. Із них 7 наукових статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з яких 4 статті у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, 3 тезів у матеріалах конференцій та з'їздів. Отримано 3 патенти на корисні моделі.

Обсяг та структура дисертації. Повний обсяг дисертації становить 169 сторінок тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу, що характеризує матеріали і методи дослідження та лікування, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 8 рисунками, та 21 таблицею. Список використаної літератури містить 305 джерел, з яких 158 публікацій – з кириличною графікою і 147 публікацій – з латинською графікою, що складає 28 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Загальна характеристика обстежених хворих та методи дослідження. Дослідження проводилось на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України» та Київського міського центру ендокринної хірургії КМКЛ № 3.

Загалом у дослідження були включені 297 хворих: 261 (87,87 %) жінка і 36 (12,12 %) чоловіків віком від 19 до 75 років, з яких у 267 осіб був діагностований ДТЗ та у 30 осіб – токсична аденома (група порівняння). Контрольну групу (для спостереження та аналізу змін гормонального стану пацієнтів) склали 25 здорових осіб аналогічного віку та статі.

Для виконання завдань дослідження всі пацієнти з ДТЗ (267 осіб) були розподілені на групи: хворі, що отримували тільки консервативну терапію (112 осіб), хворі, яким було проведено хірургічне лікування (130 осіб), хворі з післяопераційним рецидивом ДТЗ (25 осіб).

Пацієнти, що отримували тільки консервативне лікування (112 осіб) були розподілені на дві групи залежно від тривалості захворювання. Згідно із завданнями дослідження, в процесі медикаментозного лікування ДТЗ антитиреоїдними препаратами в цих групах була проаналізована динаміка структурного стану ЩЗ, рівнів ТТГ, тиреоїдних гормонів, АТПО і АТр ТТГ до початку та протягом тривалого медикаментозного лікування. Вміст АТ рТТГ, АТПО вивчався через 3, 6, 12 місяців після початку лікування.

Серед 130 хворих, яким було проведено хірургічне лікування, субтотальна резекція ЩЗ була виконана 65 пацієнтам (50 %), тиреоїдектомія – також 65 пацієнтам (50 %). Прооперовані хворі спостерігались як в ранній і пізній післяопераційний період, так і впродовж 5 років після операційного лікування. Дослідження гормональних і імунологічних (АТПО, АТ рТТГ) показників проводилось до хірургічного втручання та в різні терміни після нього (6 місяців, 12 місяців, 5 років) з метою порівняння віддалених результатів лікування і визначення кореляції між рівнями антитіл та наявним тиреоїдним залишком.

У хворих з післяопераційним рецидивом тиреотоксикозу (25 осіб), проведено ретроспективний аналіз об'єму оперативного втручання, а також досліджено рівні АТПО та АТ рТТГ в процесі консервативного лікування (під час підготовки до операційного втручання чи лікування I^{131}). Рівні антитіл хворих даної групи порівнювали з аналогічним показником у хворих з маніфестним ДТЗ та з рецидивуючим перебігом захворювання (під час антитиреоїдної терапії), задля вивчення рівнів антитіл, що призводять до післяопераційного рецидиву захворювання.

Згідно із завданнями дослідження, проведено порівняння безпосередніх результатів хірургічного лікування (час оперативного втручання, кількість ранніх післяопераційних ускладнень, а саме кровотеч і пошкодження поворотних гортанних нервів) та віддалених результатів операційного втручання (розвиток стійкого гіпопаратиреозу (ГПТ), гіпотиреозу та рецидиву тиреотоксикозу) в залежності від об'єму операції (СРЩЗ чи ТЕ).

Серед хворих, яким була виконана тиреоїдектомія, у 33 осіб операційне втручання проводилось із застосуванням методики електрозварювання, у 32-х пацієнтів – із використанням традиційного лігатурного методу гемостазу. Для оцінки ефективності методу електрозварювання проводили порівняння часу оперативного втручання, інтраопераційної крововтрати, рівнів гемоглобіну та еритроцитів, термінів післяопераційного больового синдрому та субфібрилітету, кількості ниткових лігатур, а також ранніх хірургічних ускладнень (кровотеч).

Окремо були обстежені 30 пацієнтів з токсичною аденомою (ТА), як група порівняння при дослідженні імунологічних показників у пацієнтів з ДТЗ.

З метою встановлення/підтвердження діагнозу ДТЗ проводилось обов'язкове обстеження пацієнтів, що передбачало застосування клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Обстеження пацієнтів включало: аналіз анамнестичних даних, скарг пацієнтів, клінічне обстеження (огляд, пальпація), загальноклінічні та біохімічні аналізи крові, гормональне обстеження (визначення ТТГ, Т4-вільного, Т3-вільного у сироватці венозної крові методом радіоімунологічного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми «Immunotech» Чехія), імунологічне обстеження (визначення АТПО та АТ рТТГ методом імуоферментного аналізу), електрокардіографія, УЗД ЩЗ (проводилось за допомогою апаратів «Toshiba» SSA-580A та «Ultima» РА ГРИС 941217.01343 ИЗ за стандартною методикою в положенні лежачи із закинутою назад головою). Також, виконувалось ультразвукове дослідження серця (перед операційним втручанням), рентгенографія (шийно-загрудинного простору з контрастуванням стравоходу). За наявності ускладнень тиреотоксикозу або ранніх післяопераційних ускладнень обов'язковими були консультації кардіолога, окуліста, отоларинголога (з проведенням непрямой ларингоскопії). Аналіз ретротрахеальної частини ЩЗ проводили за даними комп'ютерної томографії (КТ) органів ший.

«Електрозварювання» тканин під час операційного лікування хворих на ДТЗ здійснювали високочастотним апаратом ЕК-300М1, який призначений для

з'єднання (зварювання), коагуляції та розсічення м'яких біологічних тканин при проведенні хірургічних операцій.

Оцінку крововтрати під час застосування традиційного методу гемостазу та техніки «електрозварювання», виконано за допомогою аналізу інтраопераційної та ранньої післяопераційної крововтрати в першу добу та післяопераційних кровотеч (протягом 6 діб після операційного втручання), а також визначення показників «червоної крові» (гемоглобін та еритроцити). Інтраопераційну крововтрату визначали гравіметричним методом за Wangensteen в модифікації E. Sacers і G. Whiteeemburg [Norris E., 1948], згідно з яким кількість втраченої крові визначали за різницею маси просякнутих кров'ю та сухих серветок, тампонів, кульок, простирадл, халатів. Отриману величину збільшували на 50 % і додавали масу крові, яка знаходиться в ємності електровідсмоктувача. Похибка методу становить 10-12 %.

Ранню післяопераційну крововтрату оцінювали за масою крові, яка знаходилась в ємності вакуумно-аспіраційної дренажної системи. Спостереження за дренажними системами проводили впродовж 20-24 годин після операційного втручання, а також протягом 6 діб після операції фіксували випадки пізніх післяопераційних кровотеч.

В процесі дослідження підраховували кількість ниткових лігатур, які використовувались під час традиційних оперативних втручань та під час використання техніки «електрозварювання».

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням пакету статистичних програм Microsoft Excel з використанням методів варіаційної статистики (критерію t Стьюдента при визначенні вірогідності різниці середніх величин). Дані наведені як $M \pm m$. Різницю вважали вірогідною при $P < 0,05$. Кореляційний аналіз між рядами показників розраховували за допомогою критерію χ^2 (Пірсона).

Результати досліджень та їх обговорення

Відповідно до завдань дослідження, проведено спостереження за клінічним перебігом захворювання, структурним станом ЩЗ і динамікою гормональних та імунологічних показників у 112 хворих у процесі довготривалої (12 місяців) медикаментозної терапії антитиреоїдними препаратами, в залежності від тривалості захворювання. Співвідношення за статтю становило – 9 (8 %) чоловіків і 103 (92 %) жінки. Вік пацієнтів варіював від 19 до 70 років і, в середньому, дорівнював $41,25 \pm 1,19$ роки. Тривалість захворювання на момент початку обстеження коливалась від 1 місяця до 15 років і, в середньому, склала $25,09 \pm 2,76$ місяці.

Для вивчення динаміки структурного стану ЩЗ, гормональних та імунологічних показників залежно від тривалості захворювання, усі хворі були розподілені на 2 групи: перша група, яку склали 46 осіб (з них чоловіків – 4, жінок – 42) із тривалістю захворювання до року і друга група, яку склали 66 осіб (з них 5 чоловіків і 61 жінка), що хворіли більше 1 року. Тривалість

захворювання в першій групі становила в середньому 3,96 міс., а в другій – 3,32 роки. Таке розподілення мало на меті вивчення динаміки рівня антитіл до ЩЗ при маніфестації захворювання та при довготривалому перебігу аутоімунного процесу.

Окремо обстежені пацієнти з токсичною аденомою (ТА), з метою використання їхніх імунологічних показників як групи порівняння при вивченні вмісту АТ рТТГ.

Структурний стан щитоподібної залози хворих на дифузний токсичний зоб у процесі консервативного лікування. Аналіз розмірів ЩЗ (за даними пальпації) засвідчив відсутність різниці в розмірах зобу у пацієнтів з різною тривалістю захворювання. В обох групах переважали пацієнти з зобом II ступеня: в 1-й групі їхня частка становила 78 %, в 2-й – 76 %.

В процесі довготривалої антитиреоїдної терапії також не виявлено вірогідних змін загального об'єму ЩЗ за даними УЗД. Так, в 1-й групі пацієнтів розміри ЩЗ коливалися від 9,3 до 83,19 см³ (в середньому – $33,10 \pm 2,83$ см³), а в 2-й групі – від 9,83 до 137,68 см³ (в середньому – $29,68 \pm 2,95$ см³) ($P > 0,05$).

Встановлено, що за тривалішого перебігу захворювання збільшується (майже вдвічі) кількість пацієнтів з вогнищевими утвореннями ЩЗ. Так, в 2-й групі кількість пацієнтів з вогнищевими утвореннями ЩЗ перевищувала аналогічний показник 1-ї групи (18,2 % хворих проти 8,7 %). Після проведення цитологічного дослідження у 16 пацієнтів з вогнищевими утвореннями, були отримані наступні результати: вузловий зоб виявлений у 3 (2,7 %) пацієнтів, вузли з аденоматозною гіперплазією фолікулярного епітелію – 9 пацієнтів (8 %), малоінформативні пунктати (рідкий колоїд, поодинокі дрібні групи клітин фолікулярного епітелію) – у 3 пацієнтів (2,7 %), папілярна карцинома – у 1 пацієнта (0,9 %).

В ході дослідження, КТ ший виконана 52 хворим з розмірами ЩЗ від 16 до 82 см³. У 41 пацієнта з розмірами ЩЗ більше ніж 18 см³ (в середньому $34 \pm 6,4$ см³), при КТ дослідженні спостерігалось розповсюдження обох часток ЩЗ в середнє та заднє середостіння з ознаками циркулярного охоплення трахеї. У хворих з розмірами ЩЗ, в середньому меншими за $18 \pm 2,78$ см³, було виявлено лише збільшення розмірів залози без циркулярного охоплення трахеї та інвазії у верхнє середостіння. З вищенаведеного зроблено висновок, що навіть при «відносно невеликих» розмірах дифузного зоба, існує вірогідність наявності значної ретротрахеальної частини ЩЗ.

Аналіз функціонального стану ЩЗ пацієнтів обох груп у процесі антитиреоїдної терапії виявив очікуване зменшення рівнів тиреоїдних гормонів і зростання рівня ТТГ, тобто, в усіх пацієнтів був зафіксований стан медикаментозної компенсації ДТЗ. Різниці в термінах компенсації захворювання у пацієнтів з дебютом ДТЗ та рецидивом захворювання не виявлено.

Порівняльна оцінка окремих імунологічних показників у хворих із синдромом тиреотоксикозу. При дослідженні динаміки титрів АТПО в процесі медикаментозного лікування ДТЗ з'ясовано, що на початку терапії титри АТПО були значно підвищеними у пацієнтів 1 та 2 групи в порівнянні з групою хворих з

ТА (в 1-й групі – $283,33 \pm 86,61$ МО/мл, в 2-й групі – $207,34 \pm 42,52$ МО/мл проти $11,04 \pm 2,23$ МО/мл в групі хворих з ТА; $P < 0,05$), які очікувано не знижувалися в процесі терапії. З'ясовано, що у пацієнтів 1-ї групи рівень АТПО після 6 міс. лікування становив $241,52 \pm 93,29$ МО/мл ($P > 0,05$), в 2-й групі – $164,42 \pm 83,95$ МО/мл ($P > 0,05$). Таким чином, аналіз динаміки титрів АТПО не виявив вірогідних змін у пацієнтів обох груп в процесі антитиреоїдної терапії. Отримані нами результати співпадають з даними наукових джерел і підтверджують тези про відсутність кореляції між рівнями АТПО та функціональним станом ЩЗ при ДТЗ [Дедов И. И., 2002; Латкина Н. В., 2000].

При дослідженні титрів АТ рТТГ у хворих на ДТЗ в процесі антитиреоїдної терапії, отримані результати, що представлені в табл. 1.

Таблиця 1

**Динаміка титрів АТ рТТГ хворих на ДТЗ
в процесі тиреостатичної терапії**

Групи пацієнтів	АТ рТТГ (МО/л)			
	до лікування	3 міс	6 міс	12 міс
ДТЗ (1 група) n = 46	$17,19 \pm 2,17$	$11,68 \pm 3,21$	$6,15 \pm 1,29^*$	$8,04 \pm 2,01^*$
ДТЗ (2 група) n = 66	$14,20 \pm 2,04$	$13,15 \pm 3,31$	$5,41 \pm 1,46^*$	$8,18 \pm 2,5^*$

Примітка. * – $P < 0,05$ різниця порівняно з показниками до лікування за t-критерієм Стьюдента.

Як видно з наведеної таблиці, титри АТ рТТГ у хворих на ДТЗ, що були значно підвищеними до лікування, вірогідно зменшувались тільки через 6 міс. від початку безперервної антитиреоїдної терапії. При контролі через 12 міс., рівні АТ рТТГ були вірогідно меншими, ніж на початку лікування, але не досягали референтних лабораторних значень. Описані зміни відбувались у пацієнтів з ДТЗ незалежно від тривалості захворювання. Таким чином, перший контроль рівня АТ рТТГ доцільно проводити не раніше, ніж через 6 міс. після початку лікування. Виходячи з того, що через 12 міс. після антитиреоїдної терапії рівень АТ рТТГ стабілізується, то в цей термін можливо здійснити прогнозування подальшого перебігу захворювання.

Серед 66 хворих на ДТЗ, які лікувались більше одного року, стійка ремісія тиреотоксикозу (відсутність клінічної симптоматики та еутиреоїдний стан протягом 6 міс. після закінчення лікування) була досягнута у 24 пацієнтів, а у 42-х спостерігались рецидиви захворювання при плановому зменшенні дози антитиреоїдних препаратів.

Задля вивчення чинників виникнення рецидиву ДТЗ під час медикаментозної терапії, здійснений порівняльний аналіз розмірів зоба та титрів АТ рТТГ у пацієнтів з ремісією та рецидивами ДТЗ до початку та через 6 місяців медикаментозного лікування (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльна оцінка результатів медикаментозного лікування у хворих з ремісією та рецидивами ДТЗ до початку і через 6 місяців лікування

Групи	Вік, роки	Розміри зоба, см ³	АТ рТТГ, МО/л	
			до лікування	через 6 міс лікування
Ремісія (n=24)	40,66±2,84	22,02±1,98	12,28±3,57	4,13±1,05*
Рецидив (n=42)	43,37±2,24	39,27±4,63	24,27±2,86	17,22±3,37*
P	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примітки:

P – вірогідність показників між групами за t-критерієм Стьюдента;

* – P<0,05 різниця порівняно з показниками до лікування за t-критерієм Стьюдента.

Як видно з вищенаведеної таблиці, у хворих з рецидивуючим перебігом ДТЗ спостерігались більші розміри зоба, ніж у пацієнтів з ремісією захворювання (P < 0,05).

Також встановлено, що до лікування рівень титрів АТ рТТГ у хворих з рецидивним перебігом ДТЗ значно перевищував аналогічний показник групи пацієнтів з ремісією захворювання (P < 0,05). При контролі, здійсненому через 6 місяців антитиреоїдної терапії встановлено, що титри АТ рТТГ знижувались (P < 0,05) як у пацієнтів зі стійкою ремісією, так і у пацієнтів з рецидивуючим перебігом ДТЗ, однак у останніх цей показник був майже у чотири рази вищим, ніж у пацієнтів з ремісією захворювання (17,22±3,37 проти 4,13±1,05 МО/л).

У хворих з ремісією ДТЗ рівень титрів АТ рТТГ через 6 міс. терапії досягав мінімальних значень – 4,13 ± 1,05 МО/л, але при цьому перевищував референтні лабораторні значення (1,5 МО/л), що не впливало на стійкість ремісії.

Враховуючи той факт, що рівень АТ рТТГ досягає мінімальних значень через 6 місяців антитиреоїдної терапії і надалі стабілізується, отримані результати дозволили зробити висновок, що рівень АТ рТТГ вищий ніж 17 МО/л через 12 міс. медикаментозного лікування ДТЗ, є предиктором рецидивування хвороби і вказує на безперспективність подальшої антитиреоїдної терапії.

Концентрація АТ рТТГ на рівні 4,13 МО/л, незважаючи на референтні лабораторні значення ($\leq 1,5$ МО/л), може вважатись показником імунологічної ремісії ДТЗ та потребує подальшого клінічного спостереження за хворими.

Клінічні та окремі імунологічні характеристики хворих з післяопераційним рецидивом дифузного токсичного зоба. Окремо обстежено групу пацієнтів з післяопераційним рецидивом ДТЗ, яку склали 25 жінок віком від 23 до 73 років (середній вік – $53,56 \pm 2,31$). При ретроспективному вивченні медичної документації пацієнтів виявлено, що час від першого операційного втручання до розвитку рецидиву тиреотоксикозу коливався від 1 до 29 років і становив, в середньому $13,33 \pm 1,66$ роки. При ретроспективному аналізі об'єму хірургічного втручання, з'ясовано, що в 20 випадках хворим на ДТЗ була виконана субтотальна резекція ЩЗ, в 5 – гемітиреоїдектомія і резекція контрлатеральної частки. При дослідженні об'єму ЩЗ пацієнтів з післяопераційним рецидивом ДТЗ за допомогою УЗД, виявлено, що розміри зоба становили $18,05 \pm 3,13$ см³, при цьому мінімальний об'єм був 3 см³, а максимальний – 79,26 см³. При дослідженні функціонального стану тиреоїдного залишку у всіх пацієнтів з післяопераційним рецидивом ДТЗ був зафіксований стан декомпенсації.

Дослідження титрів АТ рТТГ у пацієнтів з післяопераційним рецидивом ДТЗ виявило значне підвищення цих показників в порівнянні з рівнями хворих з маніфестним ДТЗ ($24,93 \pm 3,06$ проти $17,19 \pm 2,17$ МО/л; $P < 0,05$). На відміну від інших груп хворих, рівень АТ рТТГ у пацієнтів з післяопераційним рецидивом ДТЗ не знижувався протягом медикаментозного лікування ($24,93 \pm 3,06$ МО/л – до лікування і $22,97 \pm 3,29$ МО/л – через 6 міс. після початку терапії; $P > 0,05$). Таким чином, довготривале медикаментозне лікування післяопераційного рецидиву ДТЗ є безперспективним через відсутність зменшення рівнів АТ рТТГ і, як наслідок цього, неможливість досягти імунологічної ремісії захворювання.

Результати хірургічного лікування дифузного токсичного зоба. Наступним етапом дослідження було порівняння результатів хірургічного лікування хворих на ДТЗ, в залежності від об'єму операції. Для порівняння результатів двох різних за об'ємом операційних втручань (субтотальна резекція ЩЗ та тиреоїдектомія) проаналізовано результати хірургічного лікування 130 хворих на ДТЗ. Порівнювалися загальні показники (тривалість операційного втручання, об'єм інтраопераційної крововтрати, кількість виділень по дренажу, тривалість стаціонарного лікування) (табл. 3); кількість ранніх післяопераційних ускладнень (кровотеч і пошкоджень поворотних гортанних нервів) (табл. 4) та пізніх післяопераційних ускладнень (параліч голосових зв'язок, розвиток стійкого гіпопаратиреозу і рецидиву тиреотоксикозу) (табл. 5).

Згідно отриманих даних, не було виявлено вірогідних відмінностей в таких оціночних критеріях операційного втручання як тривалість операції, об'єм інтраопераційної крововтрати та тривалість післяопераційного стаціонарного лікування. Вірогідні відмінності спостерігались тільки в наявності кукси ЩЗ та кількості виділень по дренажу (табл. 3).

**Порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування
залежно від об'єму оперативного втручання**

Показники	Кількість хворих (n = 130)	
	ТЕ (n = 30)	СРЦЗ (n = 65)
Середня тривалість операції (хв.)	110,83 ± 6,4	108,79 ± 2,39
Середній об'єм інтраопераційної крововтрати (мл)	84,8 ± 1,39	85,4 ± 1,46
Об'єм кукси ШЗ (см ³)	0	2,2 ± 0,06
Середня кількість виділень по дренажу (мл)	46,6 ± 0,93	65,86 ± 1,33*
Середня тривалість гіпертермії (год.)	20,12 ± 0,68	20,62 ± 0,67
Середня тривалість післяопераційного стаціонарного лікування (доба)	6,77 ± 0,06	6,59 ± 0,07

Примітка.* – P < 0,05 різниця між показниками груп хворих після СРЦЗ та ТЕ за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження ранніх післяопераційних ускладнень в залежності від об'єму хірургічного втручання представлені в табл. 4. Як видно з наведених даних, після двох конкуруючих типів операційних втручань (ТЕ та СРЦЗ) не спостерігалось вірогідних відмінностей у частоті виникнення таких ускладнень, як післяопераційна кровотеча, гіпопаратиреоз та парез поворотних гортанних нервів (χ^2 -тест у відповідності до критерію).

Таблиця 4

**Порівняльна характеристика ранніх післяопераційних ускладнень
при проведенні СРЦЗ та ТЕ у хворих на ДТЗ**

Характеристики	Операційне втручання		P
	СРЦЗ (n = 65)	ТЕ (n = 65)	
Післяопераційна кровотеча, n	3 (4,6 %)	2 (3,1 %)	0,6483
Транзиторний ГПТ, n	6 (9,2 %)	5 (7,7 %)	0,7526
Парез ШГН, n	6 (9,2 %)	5 (7,7 %)	0,7526

Дослідження розвитку пізніх післяопераційних ускладнень проведено у терміни від 6 до 12 міс. після операційного втручання (для паралічу голосових зв'язок та стійкого ГПТ) та 5 років (для рецидиву ДТЗ). Аналіз пізніх післяопераційних ускладнень залежно від об'єму операційного втручання у хворих на ДТЗ представлено в табл. 5. Як видно з представленої таблиці, вірогідної різниці щодо частоти розвитку паралічу голосових зв'язок і стійкого гіпопаратиреозу у досліджених групах не виявлено (χ^2 -тест у відповідності до критерію).

Таблиця 5

Порівняльна характеристика пізніх післяопераційних ускладнень при виконанні СРЦЗ та ТЕ у хворих на ДТЗ

Характеристики	Операційне втручання		P
	СРЦЗ (n = 65)	ТЕ (n = 65)	
Параліч голосових зв'язок, n	2 (3,1 %)	1 (1,5 %)	0,5591
Стійкий ГПТ, n	3 (4,6 %)	1 (1,5 %)	0,3097
Рецидив ДТЗ, n	2 (3,1 %)	0 (0 %)	0,1541

Таким чином, отримані нами дані не підтверджують існуючі тези, що після виконання тиреоїдектомії частіше розвиваються такі післяопераційні ускладнення, як парез гортані та стійкий післяопераційний гіпопаратиреоз [Хрыщанович В. Я., 2010; Guo Z., 2013; Wojc T., 2015; Buniyami N. A., 2014].

Встановлено, що у 124 (95,4 %) пацієнтів після проведення СРЦЗ та ТЕ діагностовано післяопераційний гіпотиреоз; у 6 (4,6 %) пацієнтів після проведеної СРЦЗ зафіксовано еутиреоїдний стан.

При порівнянні добової дози препаратів левотироксину (яка забезпечує стан еутиреозу) через 12 міс. після хірургічного втручання, не було виявлено вірогідної різниці між групами: у пацієнтів після СРЦЗ доза препарату становила $125,5 \pm 12$ мкг, а після ТЕ – $131,75 \pm 14$ мкг ($P > 0,05$).

Надалі проведено порівняльний аналіз рівнів АТПО (табл. 6) та АТ рТТГ (табл. 7) в різні терміни після хірургічного втручання. Досліджено динаміку зниження титрів АТПО та АТ рТТГ після субтотальної резекції ЩЗ і тиреоїдектомії протягом року після хірургічного лікування (6 міс., 12 міс.) та у віддалений період (5 років) після нього.

Виявлено, що рівень АТПО, який до операції становив $456,41 \pm 32,2$ МО/мл, вірогідно знижувався впродовж усього періоду спостереження як після СРЦЗ, так і після ТЕ. Потрібно підкреслити, що через 6 міс. після хірургічного лікування не виявлено вірогідної різниці між рівнями АТПО у пацієнтів після СРЦЗ ($199,33 \pm 57,04$ МО/мл) та ТЕ ($135,58 \pm 24,4$ МО/мл) ($P > 0,05$); через

12 міс. після хірургічного втручання рівень антитіл продовжував вірогідно зменшуватись в обох групах, але різниці між рівнями АТПО після СРЩЗ та, відповідно, після ТЕ також не спостерігалось ($92,48 \pm 34,17$ МО/мл після СРЩЗ; $52,75 \pm 10,25$ МО/мл після ТЕ) ($P > 0,05$). У віддалений період спостереження (5 років) було виявлено, що рівень АТПО зменшився на 76,2 % (порівняно з першим спостереженням) у групі пацієнтів, яким була проведена СРЩЗ і на 82,7 % – після ТЕ. Отже, рівень АТПО був вірогідно меншим у пацієнтів, яким була виконана тиреоїдектомія (табл. 6).

Таблиця 6

Рівень АТПО у хворих на ДТЗ після субтотальної резекції ЩЗ та тиреоїдектомії в різні терміни після хірургічного лікування

Оперативне втручання	Рівень АТПО, Од/мл		
	6 міс	12 міс	5 років
СРЩЗ	$199,33 \pm 57,04$	$92,48 \pm 34,17$	$47,38 \pm 4,45$
ТЕ	$135,58 \pm 24,4$	$52,75 \pm 10,25$	$23,40 \pm 2,89$
P	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

Примітка. Різниця титрів АТПО між групами хворих після СРЩЗ та ТЕ за t-критерієм Стьюдента.

Аналогічні результати отримано при аналізі динаміки рівнів АТ рТТГ, які до операції у хворих на ДТЗ склали $24,84 \pm 3,01$ МО/л та очікувано зменшувались протягом усього періоду спостереження як у пацієнтів після СРЩЗ, так і після ТЕ. Слід зазначити, що через 6 міс. після хірургічного лікування, ми не спостерігали вірогідної різниці рівнів АТ рТТГ між групами хворих – динаміка зменшення рівнів антитіл була однаковою ($19,89 \pm 4,2$ МО/л після СРЩЗ; $13,93 \pm 3,7$ МО/л після ТЕ). Через 12 міс. після хірургічного втручання рівень АТ рТТГ продовжував вірогідно зменшуватися в обох групах хворих, але статистично вірогідної різниці між рівнем АТ рТТГ після СРЩЗ та ТЕ в цей період також не спостерігалось. У віддалений період спостереження (5 років після операційного втручання) виявлено зменшення рівня АТ рТТГ на 76,2 % (порівняно з першим спостереженням) у групі пацієнтів після виконаної СРЩЗ, і на 91,7 % – у пацієнтів після ТЕ. При порівнянні цих показників виявлено, що рівень АТ рТТГ був вірогідно нижчим у пацієнтів, яким була виконана ТЕ ($1,15 \pm 0,13$ МО/л проти $5,48 \pm 0,42$ МО/л; $P < 0,05$) (табл. 7).

Рівень АТрТТГ у хворих на ДТЗ в різні терміни після операції

Оперативне втручання	Рівень АТ рТТГ (МО/л)		
	6 міс	12 міс	5 років
СРЦЗ	19,89 ± 4,2	11,61 ± 3,97	5,48 ± 0,42
ТЕ	13,93 ± 3,7	8,55 ± 3,08	1,15 ± 0,13
P	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Примітка. Різниця титрів АТ рТТГ між групами хворих після СРЦЗ та ТЕ за t-критерієм Стьюдента.

Ефективність технології електрозварювання у хворих на дифузний токсичний зоб. Дослідження ефективності використання технології електрозварювання м'яких тканин, як нового методу гемостазу при хірургічному лікуванні ДТЗ, здійснено шляхом порівняння результатів хірургічного втручання виконаного із застосуванням технології електрозварювання з результатами аналогічних операцій, при яких використовувався традиційний лігатурний метод гемостазу. Проаналізовано результати 65 операційних втручань в об'ємі тиреоїдектомії, які були виконані хворим на ДТЗ. У 33-х випадках тиреоїдектомію виконували за допомогою електрозварювальної техніки (основна група), без використання лігатурного методу гемостазу, включаючи оперативний прийом в межах 4-ї фасції шиї. Група порівняння включала 32 випадки тиреоїдектомій, що були виконані традиційним лігатурним способом гемостазу.

Виявлено, що застосування електрозварювального методу гемостазу при хірургічному лікуванні ДТЗ дозволяє суттєво скоротити час операції та зменшити рівень інтраопераційної крововтрати (табл. 8).

Порівняння загального часу операції та крововтрати при застосуванні методу електрозварювання та традиційного методу гемостазу

Показник	Електрозварювання (n = 33)	Традиційний метод (n = 32)
Загальний час операції, хв	91,83 ± 3,29*	110,83 ± 6,4
I/опер. крововтрата, г	106,2 ± 11,03*	204 ± 18,57
II/опер. крововтрата, г	62,0 ± 6,19	62,17 ± 5,05
Рівень Нб до операції, г/л	132,2 ± 3,37	132,07 ± 2,98
Рівень Нб п/о, г/л	118,9 ± 4,52	117,64 ± 3,33
Еритроцити п/о, $\times 10^{12}$	4,02 ± 0,1	3,88 ± 0,11

Примітка.* – P < 0,05 різниця між показниками при застосуванні методу електрозварювання (основна група) та традиційного лігатурного методу (група порівняння) за t-критерієм Стьюдента.

Дослідження тривалості післяопераційного субфебрилітету продемонструвало, що в основній групі цей показник становив 1 добу, а в контрольній – $1,4 \pm 0,17$ ($P > 0,05$).

Виразність больового синдрому у післяопераційному періоді визначалась у балах. Під балами мали на увазі кількість днів, коли хворому вводять знеболювальні препарати. Встановлено, що виразність больового синдрому в основній групі становила $2,17 \pm 0,22$, а в контрольній групі – $3,2 \pm 0,18$ бали. Таким чином, вираженість післяопераційного больового синдрому була вірогідно меншою ($P < 0,05$) в групі хворих, де під час операційного втручання застосовувалась методика електрозварювання.

Важливим є те, що застосування методики електрозварювання дозволило суттєво скороти кількість ниткових лігатур під час операційного лікування ДТЗ з $60 \pm 4,1$ (в контрольній групі) до $3,5 \pm 0,5$ (в основній групі).

Якість гемостазу при методиці електрозварювання була надійною, жодного випадку кровотечі в ранньому післяопераційному періоді не зафіксовано. Таким чином, електрозварювальна методика гемостазу при хірургічному лікуванні ДТЗ є ефективним методом, що має значні переваги над традиційним лігатурним способом. Отримані нами дані підтвердили результати досліджень, в яких продемонстровано вірогідне скорочення тривалості операції та зменшення об'єму інтраопераційної крововтрати при застосуванні електрозварювального методу при операційних втручаннях на наднирниках [Тронько Н. Д., 2012; Кваченюк А. М., 2012].

Узагальнення результатів проведеного дослідження дозволило розробити алгоритм лікування хворих з ДТЗ, який наведений на рис. 1. Загальноприйняте класичне медикаментозне лікування ДТЗ необхідно доповнити обов'язковим моніторингом АТ рТТГ через 6 та 12 міс. після початку тиреостатичної терапії. Враховуючи той факт, що тільки через 6 міс. після початку терапії відбувається вірогідне зниження АТ рТТГ, то їхній контроль у більш ранні строки є неінформативним і, таким чином, недоцільним. Через 12 міс. лікування на основі значень АТ рТТГ можливо спрогнозувати подальший перебіг захворювання: концентрація АТ рТТГ $\leq 4,13$ МО/мл може свідчити про імунологічну ремісію ДТЗ, а значення АТ рТТГ ≥ 17 МО/мл після довготривалої антитиреоїдної терапії, є предиктором розвитку рецидиву захворювання і, в такому випадку, необхідно проводити хірургічне лікування ДТЗ.

При хірургічному лікуванні ДТЗ доцільно виконувати тиреоїдектомію із застосуванням електрозварювальної техніки гемостазу.

Підсумовуючи вищенаведене, ми вважаємо, що така оптимізація лікувального процесу при ДТЗ дозволить покращити його результати, запобігти розвитку інвалідизуючих ускладнень і підвищити якість життя та працездатність пацієнтів.

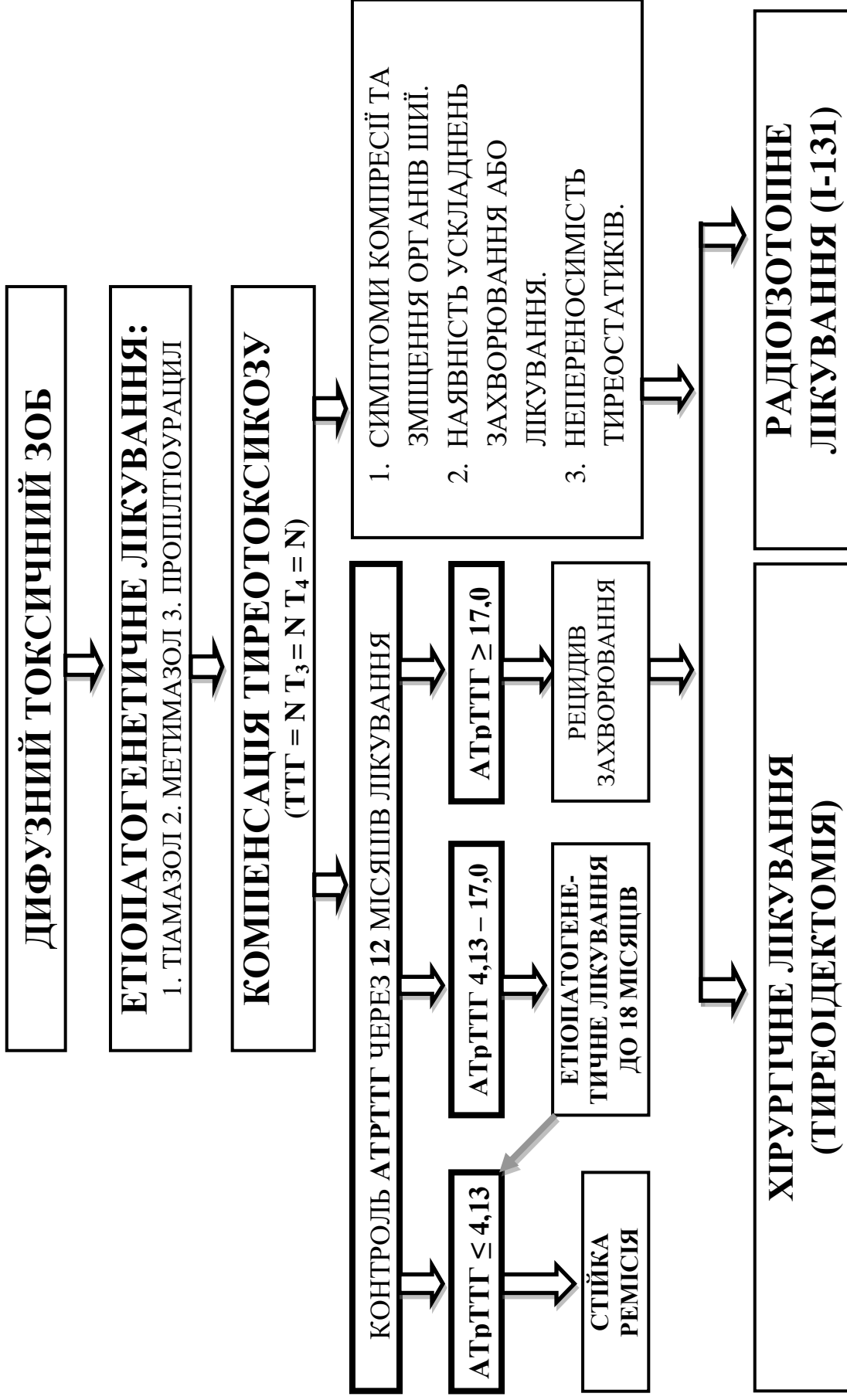


Рис. 1. Алгоритм лікування дифузного токсичного зоба

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі на підставі комплексного аналізу перебігу ДТЗ (тривалість і важкість захворювання, тактика проведеного лікування, клініко-імунологічні характеристики) розроблено алгоритм лікування хворих на ДТЗ з урахуванням імунологічних показників, що дозволяє підвищити ефективність лікувального процесу та поліпшити якість життя пацієнтів.

1. Встановлено, що титри АТ рТТГ у хворих на ДТЗ вірогідно зменшуються тільки через 6 міс. від початку безперервної антитиреоїдної терапії, що свідчить про доцільність першого контролю рівня АТ рТТГ не раніше цього терміну. Через 12 міс. рівень АТ рТТГ стабілізується і в цей період можливо здійснити прогнозування подальшого перебігу захворювання.

2. З'ясовано, що концентрація АТ рТТГ $\leq 4,13$ МО/л (через 12 місяців медикаментозного лікування) може вважатись показником імунологічної ремісії ДТЗ, не дивлячись на те, що цей рівень перевищує референтні лабораторні значення, а рівень АТ рТТГ ≥ 17 МО/л є предиктором рецидивування хвороби і вказує на безперспективність подальшої антитиреоїдної терапії.

3. Виявлено, що титри АТПО значно перевищують показники групи порівняння при маніфестації захворювання та не знижуються під час консервативного лікування.

4. Встановлено, що у пацієнтів з післяопераційним рецидивом ДТЗ титри АТ рТТГ вірогідно вищі ніж у хворих з маніфестним ДТЗ і не знижуються в процесі медикаментозного лікування, тому довготривала антитиреоїдна терапія післяопераційного рецидиву ДТЗ є безперспективною.

5. Доведено, що стандартизованим підходом при хірургічному лікуванні ДТЗ є виключно тиреоїдектомія, оскільки титри АТПО та АТ рТТГ у віддалений післяопераційний період (5 років) були вірогідно нижчі після виконання саме тиреоїдектомії, а частота хірургічних ускладнень та добова доза препаратів тиреоїдних гормонів для замісної терапії гіпотиреозу вірогідно не відрізнялись після виконання субтотальної резекції та тиреоїдектомії.

6. З'ясовано, що електрозварювальний метод гемостазу при хірургічному лікуванні ДТЗ має значні переваги над традиційним лігатурним способом, оскільки він суттєво скорочує час оперативного втручання, рівень інтраопераційної крововтрати, тривалість больового синдрому та приводить до зменшення кількості ниткових лігатур.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Під час медикаментозної терапії ДТЗ важливо оцінювати рівні АТ рТТГ, як основних маркерів імунологічної ремісії захворювання. Рівні АТ рТТГ вищі за 17 МО/л після довготривалої (12 міс.) антитиреоїдної терапії є предикторами розвитку рецидиву тиреотоксикозу і, в такому випадку, необхідно проводити хірургічне лікування ДТЗ.

2. При розвитку післяопераційного рецидиву ДТЗ не доцільно планувати довгострокову антитиреоїдну терапію.

3. Операцією вибору при ДТЗ є тиреоїдектомія, оскільки вона забезпечує повну ліквідацію тиреотоксикозу без ризиків розвитку рецидиву захворювання.

4. При хірургічному лікуванні ДТЗ рекомендовано застосування електрозварювального методу гемостазу, оскільки він є надійним і ефективним, а також має значні переваги порівняно з традиційним лігатурним способом.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Крижановський Я. Й. Впровадження електрозварювання біологічних тканин в хірургію щитоподібної залози / Я. Й. Крижановський, Л. Л. Сук, В. Р. Антонів, С. Л. Шляхтич, М. М. Стець // Науковий вісник НМУ. – 2011. – № 3. – С. 1–6. *(Автором самостійно проведений аналіз даних літературних джерел, виконана статистична обробка результатів, підготовка матеріалу до друку).*

2. Олійник В. А. Динаміка рівнів антитіл до рецептора ТТГ у хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією в процесі тиреостатичної терапії / В. А. Олійник, Ю. В. Булдігіна, Г. М. Терехова, С. Л. Шляхтич // Ендокринологія. – 2013. – Т. 18. – № 4. – С. 4–10. *(Автором самостійно здійснений пошук та аналіз літературних джерел із систематизацією даних з зазначеної проблеми, проаналізовані дані щодо клінічних характеристик хворих, виконана підготовка матеріалу до друку).*

3. Антонів В. Р. Результати використання зварювального електрокоагулятора в хірургії щитоподібної залози / В. Р. Антонів, С. Л. Шляхтич, А. В. Вовканич // Хірургія України. – 2014. – № 1 (49). – С. 67–70. *(Автором самостійно здійснювався аналіз даних літературних джерел, проведення дослідження та узагальнення його результатів, статистична обробка матеріалу та написання статті).*

4. Шляхтич С. Л. Критерії визначення обсягу оперативного втручання при дифузному токсичному зобі / С. Л. Шляхтич, В. Р. Антонів, А. В. Вовканич // Хірургія України. – 2015. – № 1 (53). – С. 47–51. *(Автором самостійно здійснювався аналіз даних наукової літератури із зазначеної проблеми, розроблений дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів та написання статті).*

5. Антонів В. Р. Застосування методу електрокоагуляції тканин та судин при операціях на щитоподібній залозі / В. Р. Антонів, С. Л. Шляхтич // Клінічна

хірургія. – 2015. – № 11.2. – С. 8. *(Автором самостійно здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).*

6. Тронько Н. Д. Аналіз результатів ультразвукових, цитологічних та морфологічних досліджень у хворих на дифузний токсичний зоб / Н. Д. Тронько, С. Л. Шляхтич, Ю. В. Булдигіна, І. Ю. Бережна, В. Р. Антонів // Лікарська справа. – 2015. – № 3–4. – С. 115–120. *(Автором самостійно здійснювався аналіз літературних джерел та клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів дослідження, узагальнення матеріалу та написання статті).*

7. Булдигіна Ю. В. Динаміка гормональних та імунологічних показників у процесі консервативного лікування хворих на дифузний токсичний зоб / Ю. В. Булдигіна, С. Л. Шляхтич // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 6 (70). – С. 35–40. *(Автором самостійно здійснювався аналіз даних наукової літератури із зазначеної проблеми, розроблений дизайн дослідження, проведено статистичну обробку отриманих результатів та написання статті).*

8. Антонів В. Р. Оцінка якості гемостазу при операціях на щитоподібній залозі з використанням високочастотного коагулятора / В. Р. Антонів, С. Л. Шляхтич, В. С. Кульбака, Л. Л. Сук // Клінічна хірургія. – 2013. – № 11 (85). – Додаток. – С. 69–70. *(Автором самостійно проведений аналіз даних літературних джерел, виконана статистична обробка результатів, підготовка матеріалу до друку).*

9. Шляхтич С. Л. Оцінка імунологічного стану пацієнтів із синдромом тиреотоксикозу перед операційним лікуванням / С. Л. Шляхтич, Л. О. Щупачинська // Ендокринологія. – 2012. – № 1 (додаток 1). – С. 129–130.

10. Шляхтич С. Л. Порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування дифузного токсичного зобу / С. Л. Шляхтич, В. Р. Антонів // XXIII з'їзд хірургів України : збірник наукових робіт. – Київ: «Клінічна хірургія», 2015. – С. 614–615.

Деклараційні патенти.

11. Пат. 65220 Україна, МПК (2011) А61В 17/00. Спосіб гемостазу при проведенні хірургічного втручання на щитоподібній залозі / Шляхтич С. Л., Комісаренко І. В., Сук Л. Л., Булдигіна Ю. В.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (UA). – № u201106582; заявл. 26.05.11; опубл. 25.11.11, Бюл. № 22.

12. Пат. Спосіб хірургічного лікування дифузного токсичного зоба / Шляхтич С. Л., Булдигіна Ю. В.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (UA). – № u201106582; заявл. 02.11.16;

13. Пат. 54521 Україна, МПК (2009) А61В 17/00. Спосіб хірургічного доступу до щитоподібної залози / Чернишов С. В., Шляхтич С. Л.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (UA). – № u201006489; заявл. 28.05.10; опубл. 10.11.10, Бюл. № 21.

АНОТАЦІЯ

Шляхтич С. Л. Оптимізація лікування дифузного токсичного зоба на підставі клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2017.

В дисертаційній роботі на підставі комплексного аналізу перебігу ДТЗ (тривалість і важкість захворювання, результати лікування, клініко-імунологічні характеристики) обґрунтовано алгоритм лікування хворих з цією патологією, який дозволить підвищити ефективність лікувального процесу.

На підставі дослідження титрів антитиреоїдних антитіл з'ясовано, що концентрація АТ рТТГ $\leq 4,13$ МО/л може вважатись показником імунологічної ремісії ДТЗ, а рівень АТ рТТГ ≥ 17 МО/л через 12 місяців медикаментозного лікування, є предиктором рецидивування хвороби.

Доведено, що частота хірургічних ускладнень (кровотеча, транзиторний та стійкий гіпаратиреоз, парез поворотних гортанних нервів) вірогідно не відрізняється після виконання субтотальної резекції та тиреоїдектомії. Титри АТПО та АТ рТТГ у віддалений післяопераційний період (5 років) є вірогідно нижчими після виконання тиреоїдектомії. Таким чином, зроблено висновок, що стандартизованим підходом при хірургічному лікуванні ДТЗ є виключно тиреоїдектомія.

Застосування електрозварювального методу гемостазу при хірургічному лікуванні ДТЗ продемонструвало суттєве скорочення часу оперативного втручання, рівня інтраопераційної крововтрати, тривалості больового синдрому та кількості ниткових лігатур.

Ключові слова: щитоподібна залоза, дифузний токсичний зоб, антитіла до тиреопероксидази, антитіла до рецептора ТТГ, антитиреоїдна терапія, субтотальна резекція щитоподібної залози, тиреоїдектомія, метод електрозварювання біологічних тканин.

АННОТАЦИЯ

Шляхтыч С. Л. Оптимизация лечения диффузного токсического зоба на основании клинико-иммунологических особенностей течения заболевания. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев, 2017.

В диссертационной работе, посвященной оптимизации лечения диффузного токсического зоба, на основании проведенного комплексного анализа результатов клинического, гормонального и иммунологического исследования, а

также анализа результатов медикаментозного и хирургического лечения больных данной патологией, разработан алгоритм мероприятий, который позволит повысить эффективность лечебного процесса.

Выявлено, что при длительной медикаментозной терапии ДТЗ (> 12 мес.), увеличивается количество пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы. При анализе результатов КТ шеи пациентов с ДТЗ отмечено, что при размерах зоба, соответствующих $34 \pm 6,4 \text{ см}^3$, наблюдается распространение обеих долей щитовидной железы в среднее и заднее средостение с признаками циркулярного охвата трахеи.

В результате исследования титров антитиреоидных антител в процессе тиреостатической терапии ДТЗ установлено, что достоверное снижение АТ рТТГ происходит только через 6 месяцев после начала антитиреоидной терапии, при наблюдении через 12 мес. их уровень не изменяется. Концентрация титров АТ рТТГ $\leq 4,13 \text{ МО/л}$ при контроле через 12 мес. антитиреоидной терапии может свидетельствовать об иммунологической ремиссии ДТЗ, а уровень АТ рТТГ $\geq 17 \text{ МО/л}$ является предиктором рецидива заболевания.

Изучение титров АТ рТТГ у больных с послеоперационным рецидивом ДТЗ продемонстрировало значительное повышение этого показателя по сравнению с таковым у больных манифестным ДТЗ и отсутствие его снижения при проведении антитиреоидной терапии, что подтверждает бесперспективность планирования медикаментозного лечения послеоперационного ДТЗ, в связи с отсутствием иммунологической ремиссии у таких пациентов.

Доказано, что частота ранних (кровотечение, транзиторный гипопаратиреоз, парез поворотных гортанных нервов) и поздних (паралич голосовых связок, стойкий гипопаратиреоз, рецидив тиреотоксикоза) хирургических осложнений достоверно не отличается при проведении субтотальной резекции щитовидной железы и тиреоидэктомии.

Титры АТПО та АТ рТТГ в отдаленном послеоперационном периоде (5 лет) были достоверно ниже в группе пациентов, которым была выполнена тиреоидэктомия. Количество левотироксина, необходимого для достижения эутиреоидного состояния у пациентов после хирургического вмешательства, достоверно не отличалось между группами пациентов после субтотальной резекции щитовидной железы и тиреоидэктомии.

Таким образом, сделан вывод, что операцией выбора при хирургическом лечении ДТЗ является тиреоидэктомия.

Применение электросварочного метода гемостаза при проведении тиреоидэктомии больным с ДТЗ способствует существенному сокращению времени оперативного вмешательства, уровня интраоперационной кровопотери, продолжительности болевого синдрома и количества ниточных лигатур.

Ключевые слова: щитовидная железа, диффузный токсический зоб, антитела к тиреопероксидазе, антитела к рецептору ТТГ, антитиреоидная терапия, субтотальная резекция щитовидной железы, тиреоидэктомия, метод электросварки биологических тканей.

SUMMARY

Shlyakhtich S.L. Optimization of diffuse toxic goiter treatment on the basis of clinical and immunological features of disease duration. – Manuscript.

Thesis for a Degree of Candidate of Medical Sciences, specialty 14.01.14 – Endocrinology. State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2017.

On the basis of a comprehensive analysis of diffuse toxic goiter (DTG) course (duration and severity of disease, results of treatment, clinical and immunological characteristics) an algorithm for therapy of patients with this pathology, which will allow to increase the efficiency of the treatment process, was substantiated in the dissertation work.

According to the study of antithyroid antibody titers it was determined that the TRAb concentration ≤ 4.13 IU/L can be considered as an indicator of immunologic remission of DTG and TRAb level ≥ 17 IU/L in 12 months after medicamentous therapy is a predictor of disease recurrence.

It was proved that the incidence of surgical complications (bleeding, hypoparathyroidism, paresis of recurrent laryngeal nerves) was not significantly differed after performing subtotal resection and thyroidectomy. TPOAb and TRAb titers are significantly lower after thyroidectomy in remote postoperative period (5 years). Thus, it was concluded that thyroidectomy is exceptionally standardized approach to the surgical treatment of DTG.

A significant decrease in the time of surgical intervention, the level of intraoperative blood loss, the duration of painfull syndrome and the number of spinning ligatures was demonstrated by the use of electric welding method of hemostasis in surgical treatment of DTG.

Key words: thyroid gland, diffuse toxic goiter, thyroid peroxidase antibodies, TSH receptor antibodies, antithyroid therapy, subtotal resection of the thyroid gland, thyroidectomy, electric welding of biological tissues.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТПО	– антитіла до тиреопероксидази
АТ рТТГ	– антитіла до рецептора ТТГ
ВКАМ-1	– внутрішньоклітинні адгезивні молекули 1 типу
ГПТ	– гіпопаратиреоз
ЕОП	– ендокринна офтальмопатія
КТ	– комп'ютерна томографія
МРТ	– магніто-резонансна томографія
ПГН	– поворотний гортанний нерв
ПРТ	– післяопераційний рецидив тиреотоксикозу
СРЩЗ	– субтотальна резекція щитоподібної залози
Т3	– трийодтиронін
Т4	– тироксин
ТА	– токсична аденома
ТЕ	– тиреоїдектомія
ТСІ	– тиреостимулюючі імуноглобуліни
ТТГ	– тиреотропний гормон гіпофіза
УЗД	– ультразвукове дослідження
ЩЗ	– щитоподібна залоза
Нб	– гемоглобін