

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

**ГЕРАСИМЕНКО ВОЛОДИМИР ЛЕОНІДОВИЧ**

**УДК 616–07: 441–008.61–089**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБА  
НА ПІДСТАВІ МОРФОДІАГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ**

**14.01.03 – Хірургія**

**Автореферат дисертації  
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук**

**Тернопіль - 2004**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Інституті проблем ендокринної патології  
ім. В.Я. Данилевського АМН України

Наукові керівники: доктор медичних наук, професор **Караченцев Юрій Іванович**,  
Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН  
України, директор

доктор біологічних наук **Малова Наталія Георгіївна**,  
Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН  
України, заступник директора з наукової роботи

Офіційні опоненти:

- академік АМН України, доктор медичних наук, професор **Павловський Михайло Петрович**,  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, завідувач  
кафедри факультетської хірургії.

- доктор медичних наук, професор **Шідловський Віктор Олександрович**,  
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач  
кафедри факультетської хірургії з курсом дитячої хірургії

Провідна установа: Інститут загальної та невідкладної хірургії АМН України, м. Харків.

Захист дисертації відбудеться 22 червня 2004 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої  
ради К58.601.01 у Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ  
України за адресою: 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Тернопільської державної медичної академії ім.  
І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

Автореферат розісланий 19 травня 2004 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор медичних наук, професор

Боднар Я.Я.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Вивчення захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) є одним із пріоритетних напрямків в галузі ендокринології, а пошук ефективних методів їхнього лікування залишається актуальним (Балаболкін М.І., 1998, 2002; Дедов І.І. та співавт., 2000; Тронько М.Д., 2002). На 2002 рік в Україні зареєстровано 40256 хворих на тиреотоксикоз, що складає 83,4 на 100 тис. населення.

Аналіз джерел літератури свідчить, що одним із найбільше важких ендокринних захворювань ЩЗ залишається дифузний токсичний зоб (ДТЗ) (Шевченко С.І., Сивожелезов А.В., 1997; Павловський М.П. та співавт., 1999; Рибаків С.І. та співавт., 2003).

ДТЗ є автоімунним захворюванням. При ДТЗ відбувається посилення проліфераційних процесів у ЩЗ, підвищення секреції тиреоїдних гормонів (ТГ), розвиток клінічних ознак гіпертиреозу і значне збільшення залози. Вказується і на особливості генетичного спадкування хвороби Грейвса; при цьому захворювання набагато частіше трапляється у жінок (Тронько М.Д. та співавт., 1990; Романчішен А.Ф., 2001; Рибаків С.І., Комісаренко І.В., 2003; Балаболкін М.І., 2002).

Не всі проблеми ДТЗ вже вирішені. Це стосується насамперед різних аспектів лікування хворих на ДТЗ. Тому в 24-83 % випадків при використанні традиційних методів лікування виникають рецидиви цього захворювання (Арістархов В.Г., 2001; Романчішен А.Ф., 2001).

Відомо, що на сьогодні у світі застосовують три основні методи лікування ДТЗ: медикаментний, хірургічний і з допомогою радіоїоду. При медикаментній терапії застосування тиреостатичних препаратів поліпшує клінічний перебіг захворювання і деякі гормональні показники. Проте, при перерві у застосуванні тиреостатиків досить часто настає рецидив ДТЗ, а пролонгація медикаментної терапії може підсилити процеси автоімунізації (Калінін А.П. та співавт., 2000). Частота рецидивів ДТЗ при застосуванні тиреостатичної терапії сягає (16-51) % (Черенько М.П., 1991; Арістархов В.Г., Кирилов Ю.Б., 1998). Низка авторів вважає, що терапія радіоактивним йодом є ефективним способом лікування токсичного зоба, забезпечуючи усунення тиреотоксикозу більше ніж у 90 % хворих (Фадєєв В.В. та співавт., 2000). Однак метод має досить істотні недоліки. Промєневе навантаження становить небезпеку у відношенні можливого канцерогенного ефекту. Розвиток післяопераційного гіпотиреозу відзначається у більшості хворих (до 80 % випадків), яких лікували радіоактивним йодом, і протікає він у важчій формі, ніж після субтотальної резекції ЩЗ (Федак І.Р. та співавт., 1999; Koornstra J.J., Kerstens M.N., 1999; Черенько М.П. та співавт., 2000; Фадєєв В.В., Мельніченко Г.А., 2000). Більшість авторів вважає,

що ефективним і радикальним методом лікування ДТЗ є хірургічний (Арістархов В.Г. та співавт., 1998; Калінін А.П. та співавт., 1995, 2000; Балаболкін М.І., 2000).

У низці досліджень виявлено визначений зв'язок морфофункціонального стану тиреоцитів і кальцитонін-продукуючих клітин (КтК) (Горбенко В.М., 1987; Murray K., 1991; Олейнік В.А., Бенікова О.О., 1992). Показано також, що Кт паракринним шляхом впливає на тиреоцити і сприяє їхній проліферації. Водночас, немає переконливих свідчень про вплив КтК на перебіг ДТЗ (Позивайло С.М., Бриндак О.І., 1990; Kuh Q.Y., Grosman R.F., 1995; Takahashi M.H. et al., 1995).

У ЩЗ, поряд із Кт, продукується й другий олігопептидний гормон — соматостатин, що активізує автоімунні процеси в організмі. Тому дослідження його ролі у розвитку автоімунних процесів у ЩЗ має, можливо, не тільки теоретичне, але й практичне значення для визначення тактики лікування хворих.

Оскільки якість хірургічного лікування такої імунозалежної патології, як ДТЗ, залежить від стану паренхіми ЩЗ, функціональної активності її фолікулярного та парафолікулярного апаратів, виразності автоімунного процесу в ній, то можливість оцінки морфотипу ЩЗ до операції дозволить адекватно коректувати тактику хірургічного лікування на всіх його етапах та знизити частоту розвитку післяопераційного гіпотиреозу і рецидиву захворювання.

Таким чином, недоліки існуючих методів і відсутність патогенетично обґрунтованих схем лікування ДТЗ, прогнозування подальшого росту частоти даного захворювання визначають актуальність пошуку більш ефективних методів хірургічного лікування ДТЗ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України „Розробка нового комбінованого хірургічного лікування дифузного токсичного зобу із застосуванням криогенних технологій” (№ держреєстрації 0100U001602). Автором виконано розділ стосовно оптимізації хірургічного лікування дифузного токсичного зобу на підставі морфодіагностичних критеріїв.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність хірургічного лікування і післяопераційної реабілітації хворих на дифузний токсичний зоб шляхом оптимізації операційної тактики на підставі встановлення морфологічних й імуноморфологічних особливостей у структурі щитоподібної залози.

**Завдання дослідження.** 1. Вивчити особливості гістоструктури щитоподібної залози, гормонального та імунного статусів у хворих різних вікових груп з урахуванням ступеня виразності клінічних виявів дифузного токсичного зобу.

2. Дослідити морфофункціональний стан кальцитонін- і соматостатин-продукуючих клітин щитоподібної залози, оцінити його прогностичне значення у хірургічному лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб.

3. У залежності від особливостей гістоструктури щитоподібної залози при дифузному токсичному зобі розпрацювати оптимальну тактику передопераційного приготування, хірургічного лікування, реабілітаційних післяопераційних заходів для хворих на дифузний токсичний зоб.

4. Вивчити ефективність індивідуалізованого методу хірургічного лікування дифузного токсичного зобу в ранньому і віддаленому післяопераційних періодах.

*Об'єкт дослідження:* хворі на дифузний токсичний зоб.

*Предмет дослідження:* морфофункціональний стан щитоподібної залози хворих на дифузний токсичний зоб.

*Методи дослідження.* Морфофункціональний стан щитоподібної залози хворих на дифузний токсичний зоб визначали за допомогою гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних досліджень; клінічний стан хворих оцінювали методами загальноклінічного та ультразвукового дослідження, вміст у сироватці крові трийодтироніну ( $T_3$ ), тироксину ( $T_4$ ) та тиреотропного гормону (ТТГ) визначали радіоімунологічним методом; концентрацію антитіл до тиреоглобуліну та мікросомального антигену визначали імуноферментним способом. Вірогідність отриманих результатів оцінювалася за допомогою параметричних та непараметричних методів статистики.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше у хворих на дифузний токсичний зоб визначено два основні типи змін у щитоподібній залозі: вузло-паренхімний (паренхімно-вузловий) — тип А і фолікулярний — тип Б, що відрізняються гістологічною будовою, гістохімічними і імуногістохімічними показниками. Встановлено вікові і статеві розбіжності морфотипів щитоподібної залози: морфотип А будови щитоподібної залози відзначено переважно в осіб молодшого і середнього віку, причому, переважно у чоловіків. При цьому морфотипі частіше може розвиватися рецидив дифузного токсичного зобу. Морфотип Б частіше трапляється у жінок, ніж у чоловіків і незалежно від статі превалює у похилому і старечому віці. Виявлено морфофункціональні особливості парафолікулярного апарату щитоподібної залози у залежності від типу її будови: при морфотипі А превалюють кальцитоніноцити і підвищений синтез кальцитоніна, а при типі Б будови залози збільшена кількість соматостатиноцитів, посилений синтез соматостатина. Доведено, що лімфоцитарна інфільтрація найчастіше трапляється при морфотипі Б, при якому в щитоподібній залозі формуються лімфоїдні мікрофолікули з великими гермінативними центрами й у них імуногістохімічно виявляються антитіла до тиреоглобуліну.

Доведено наявність кореляції між станом соматостатин-продукуючих клітин, ступенем виразності лімфоцитарної інфільтрації й рівнем антитіл до тиреоглобуліну у щитоподібній залозі.

Встановлено, що показники антитіл до тиреоглобуліну у плазмі крові хворих на дифузний токсичний зоб й у щитоподібній залозі не завжди кількісно корелюють. Тому результати визначення антитіл до тиреоглобуліну у плазмі крові хворих на дифузний токсичний зоб не завжди відображають ступінь важкості автоімунних процесів у самій щитоподібній залозі.

Встановлено розбіжності між рівнем  $T_3$  і  $T_4$  у плазмі крові хворих на дифузний токсичний зоб у залежності від типу будови щитоподібної залози: при морфотипі А у більшості хворих визначають вищі показники  $T_3$  і  $T_4$ , ніж при морфотипі Б.

Вперше науково обґрунтовано, що на тип будови щитоподібної залози у хворих на дифузний токсичний зоб варто зважати при визначенні тактики операційного втручання і післяопераційного лікування. При морфотипі Б необхідно робити більш ошадливу резекцію щитоподібної залози, ніж при морфотипі А, у зв'язку з ризиком розвитку гіпотиреозу в післяопераційному періоді. Встановлено, що операція при морфотипі А повинна бути більш обширною через можливість післяопераційного рецидиву дифузного токсичного зобу.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі отриманих вислідів відпрацьовано нові підходи для визначення тактики хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб на всіх його етапах: передопераційне приготування, операційне втручання і післяопераційне лікування.

Розпрацьовано метод комплексної діагностики патологічних процесів у щитоподібній залозі хворих на дифузний токсичний зоб, який містить гістологічні, гістохімічні, імуногістологічні маркери дифузного токсичного зобу, що дозволяють встановити морфотип щитоподібної залози, виразність автоімунного процесу в ній і адекватно коректувати тактику хірургічного лікування на всіх його етапах.

Результати проведеного дослідження дозволили виділити групи хворих з підвищеним ризиком розвитку гіпотиреозу і рецидиву захворювання і диференційовано підійти до вибору обсягу резекції щитоподібної залози.

Доведено клінічну ефективність оптимізованої тактики хірургічного лікування, що дозволяє знизити частоту розвитку післяопераційного гіпотиреозу і рецидиву захворювання. Розпрацьований метод впроваджено у Львівському обласному ендокринологічному диспансері, Тернопільській міській комунальній лікарні швидкої допомоги, Інституті проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України (м. Харків) та кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, розпрацьовано у співавторстві і

видано за рекомендацією МОЗ України дві методичні рекомендації «Тактика хірургического лечения диффузного токсического зоба» (2001) і «Застосування пункційної біопсії на передопераційному етапі у хворих на дифузний токсичний зоб» (2002).

**Особистий внесок дисертанта.** Автор особисто здійснював підбір тематичних хворих, забезпечував їх всебічне обстеження, операційні втручання, післяопераційне лікування, самостійно провів аналіз результатів клінічних, лабораторних і гормональних обстежень. Дисертант розпрацював диференційовану терапію і проводив контроль ефективності лікування. Автор особисто сформулював усі положення і висновки дисертації. Гістологічні, імуногістохімічні та радіоімунні дослідження здобувач виконав разом зі співробітниками радіоімунологічної та патогістологічної лабораторій ШПЕП ім. В.Я. Данилевського АМН України. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, а також в актах впровадження, що стосується науково-практичної новизни, використано матеріал автора.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднено на VI з'їзді ендокринологів України (Київ, 2001), V Європейському конгресі ендокринологів (Італія, Турін, 2001), науково-практичній конференції хірургів-ендокринологів (Тернопіль, 2001), науково-практичній конференції, присвяченій 150-річчю з дня народження акад. В.Я. Данилевського (Харків, 2002), 47-ій щорічній науково-практичній конференції „Актуальні проблеми ендокринології” (Харків, 2003).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, із них 5 у фахових журналах України, рекомендованих ВАК (2 самостійні статті та 3 – у співавторстві), 4 – у матеріалах конференцій і з'їздів.

**Обсяг і структура дисертації:** Дисертація викладена на 120 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, що містить 163 бібліографічних описів, додатків. Робота ілюстрована 12 таблицями і 44 рисунками. Список використаних джерел літератури та додатки займають 24 сторінки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 109 хворих на ДТЗ, оперованих у клініці Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України. Із них 79 хворих становили основну (дослідну) групу, 30 — контрольну. Серед них було 87 жінок і 22 чоловіків у віці від 27 до 71 року (табл. 1).

У всіх хворих пальпаційно і за результатами сонографії ЩЗ встановлено дифузний характер збільшення залози, клінічно суб'єктивні й об'єктивні симптоми відповідали ДТЗ. У 65 (60 %) хворих стверджено тиреотоксикоз середнього ступеня важкості, у 44 (40 %) хворих — важка форма.

Таблиця 1

## Вікова характеристика хворих на ДТЗ

Показник	Вік хворих						
	20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Усього
Кількість хворих	6	12	28	41	20	2	109
%	5,5	11,0	25,6	37,6	18,3	1,8	100

Загальний обсяг щитоподібної залози був  $(74,89 \pm 13,29)$  см<sup>3</sup> у хворих зі тиреотоксикозом середнього ступеня важкості та  $(75,68 \pm 8,04)$  см<sup>3</sup> у хворих важкої форми.

При обстеженні хворих детально вивчено клінічний статус, показники у сироватці крові: Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТТГ, стан гуморального антитиреоїдного імунітету, зокрема антитіла (АТ) до тиреоглобуліну (ТГл) і до мікросомального антигену (МСА).

Гормональний статус хворих вивчали радіоімунним методом з допомогою наборів РІА-Т<sub>3</sub>-СТ, РІА-Т<sub>4</sub>-СТ виробництва ІБОХ АН РБ (Білорусь), TSH IRMA (ТТГ) виробництва Словаччини. Результати підраховано на приладі для радіоімунохімічного дослідження «Наркотест» (ВО "Моноліт", Україна). Для визначення АТ до Тгл і МСА використано імуноферментний аналізатор АИФ-Ц-013 (Білорусь).

Сімдесяти дев'ятьом хворим застосовували трепанобіопсію і субопераційну експрес-біопсію з наступним гістологічним дослідженням препаратів ЩЗ. Трепанобіопсію робили під місцевою анестезією 0,5 % розчином новокаїну голкою діаметром 1,6 мм із мандреном, пристосованим для отримання тканини. У всіх хворих після трепанобіопсії і субопераційної експрес-біопсії тканину ЩЗ піддавали гістологічному, гістохімічному і імуногістохімічному дослідженням. Для гістологічного дослідження готували парафінові зрізи завтовшки 5 мкм за загальноприйнятим методом (Ліллі Р., 1969; Хем А., Кормак Д., 1982, 1983).

Для гістологічного дослідження загальної морфологічної картини змін ЩЗ застосовували метод фарбування гематоксилином та еозином (Ліллі Р., 1969; Хем А., Кормак Д., 1982, 1983). Для виявлення базальних мембран тиреоїдних фолікулів, гранул глікогену в цитоплазмі клітини



використовували ШИК-реакцію (Пірс Е., 1962; Ліллі Р., 1969). Глікозаміноглікани (ГАГ) виявляли методом Хейла в модифікації Граумана і Клауса (Луппа Х., 1980), нейросекретійні гранули виявляли методом Grimelius (1963) і Grandi (1970), кислу фосфатазу – методом Гомори, а лужну - методом діазосполучення (Пірс Э., 1962; Хем А., Кормак Д., 1982, 1983).

Соматостатин (Ст) і кальцитонін (Кт) у нейросекретійних клітинах ЩЗ виявляли методом прямої імунофлюоресценції (Шторц Х., 1987) з допомогою антисироваток. Препарати вивчали з допомогою люмінесцентного мікроскопа "Люмам-1". Специфічну флюоресценцію оцінювали за ступенем інтенсивності світіння за методом Х. Луппа (1980). Рівень рибо-нуклеїнової кислоти (РНК) у цитоплазмі тиреоцитів, а також лімфоцитів визначали за допомогою мікроспектрального аналізу методом В.Н. Карнаухова (1978).

Стан центральної і внутрішньосерцевої гемодинаміки хворих на ДТЗ ми вивчали за допомогою електрокардіографа ЕКЦТ-02. Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили на діагностичному ультразвуковому комплексі "АЛОКА SSD-500" (Японія).

Ефективність оптимізованого методу хірургічного лікування оцінювали шляхом вивчення безпосередніх результатів у всіх оперованих хворих, а також клінічно-лабораторного обстеження хворих у найближчі (на другу, сьому-дев'яту добу, через три, шість місяців) і віддалений термін (через один рік) після операції. Контрольну групу (30 хворих) становили пацієнти, оперовані за традиційним методом О.В. Николаева, оцінку ефективності якого проводили у той же термін, що й у дослідній групі.

Статистичне вичислення достовірності отриманих даних проводили за методом Ст'юдента-Фішера. Кореляційний аналіз (лінійна кореляція Пірсона) проводили з використанням програм Statistica 6.0 (StatSoft Corp.).

**Результати дослідження.** За останні 10 років у клініці знаходилися на лікуванні 2100 хворих на ДТЗ, 1062 — оперовано у хірургічному відділенні. У зв'язку з цим особливо актуальним питанням є прогнозування і запобігання несприятливим наслідкам хірургічного лікування ДТЗ. Є багато досліджень, за якими ми вивчали окремі аспекти прогностичного значення віку і статі, тривалості хвороби, маси або обсягу тканини ЩЗ, що залишається, ступеня виразності і післяопераційної динаміки клінічних, гормональних, імунологічних, морфологічних та інших ознак ДТЗ. Аналіз публікацій дозволяє зробити висновок, що немає надійних критеріїв для такого прогнозу. Тому, як і раніше, обґрунтованим і необхідним є пошук оптимальної тактики хірургічного лікування ДТЗ.

Проведено поглиблене обстеження 109 хворих на ДТЗ у віці від 27 до 71 року. Серед них жінок було 87 (80 %), чоловіків — 22 (20 %). У 76 (69,9 %) хворих тривалість захворювання була від двох до 12 років, у 33 (30,1 %) хворих від півтора до двох років. До цих хворих належали

переважно особи похилого і старечого віку, у яких ДТЗ розвинувся на тлі попередніх захворювань серцево-судинної системи. Аналіз ехокардіо- і електрокардіографічних показників у хворих на ДТЗ виявив їх залежність від віку, тривалості захворювання. Ці зміни стану центральної і внутрішньосерцевої гемодинаміки обумовлені підвищеним навантаженням на серце внаслідок тривалості захворювання, а також можливим поєднанням з ішемічною хворобою серця. Усім хворим до надходження у клініку проводили медикаментну терапію. При досягненні ремісії лікування переривали і відновлювали знову при погіршенні стану.

У дослідну групу включено 79 хворих (оперовані за оптимізованим методом) і 30 — у контрольну (оперовані за традиційним методом О.В. Николаева). Обидві групи хворих були цілком репрезентативними. У всіх хворих клінічна гіперфункція ЩЗ була підтверджена вислідами гормональних досліджень. Показання для хірургічного втручання не відрізнялися від загальноприйнятих. Усі хворі, які були оперовані в хірургічному відділенні ШЕП, з метою профілактики післяопераційних тиреотоксичних реакцій пройшли медикаментне передопераційне приготування, яке обов'язково містило тиреостатики, глюкокортикоїди і розчин Люголя. Тиреотоксикоз перед операцією у всіх групах хворих розцінювали як суб- або компенсований. Усім хворим контрольної групи проведено субтотальну субфасціальну резекцію ЩЗ за традиційним методом О.В. Николаева. Хворих основної групи оперували за оптимізованим методом з урахуванням морфотипу ЩЗ.

З огляду на той факт, що гістологічна будова ЩЗ при ДТЗ має прогностичне значення для подальшої тактики післяопераційного лікування, усім хворим основної групи на передопераційному етапі виконано трепанобіопсію й експрес-біопсію під час операції. Внаслідок проведеного дослідження й аналізу вислідів виділено два типи будови ЩЗ при ДТЗ, що відрізняються за гістологічною будовою, гістохімічними й імуногістохімічними показниками. Це вузлово-паренхімний (паренхімно-вузловий) тип — тип А і фолікулярний — тип Б. Для першого характерне утворення мікрівузликів або шарів тиреоїдного епітелію. У залежності від переваги тих або інших структур і виділяють паренхімно-вузловий або вузлово-паренхімний морфотип А.

При будові ЩЗ типу А за ДТЗ виявляється підвищений синтез і викид у навколишню тканину Кт.

АТ до Тгл виявлено у ЩЗ усіх хворих описаної групи, однак, у плазмі крові їх визначили тільки у 32 із 79 хворих. Цей факт може свідчити про те, що АТ до Тгл утворюються у самій ЩЗ і в ній же вони, ймовірно, зв'язуються із Тгл. На користь такого припущення можуть свідчити проведені власні імуногістохімічні дослідження. При цьому визначено імунні комплекси, що містять АТ до Тгл у вогнищах ЛЦІ в ЩЗ, у базальних мембранах тиреоїдних фолікулів і в апікальних поверхнях тиреоцитів, а також у їх колоїді. Варто звернути увагу на те, що у ЩЗ цих

хворих вогнища ЛЦІ мали великі центри проліферації, заповнені плазматичними клітинами, що утворюють АТ. Тип А будови ЩЗ при ДТЗ переважає у чоловіків молодого і середнього віку. При цьому типі будови ЩЗ частіше може розвиватися рецидив ДТЗ. На користь такого припущення служать отримані висліди про те, що у ЩЗ при типі А підвищено синтез Кт, зростає кількість КтК у верствах, утворених тиреоїдним епітелієм, а Кт, як було вже зазначено, стимулює проліферативні процеси у ЩЗ і функціональну активність тиреоцитів. Можна припустити, що підвищену функцію КтК стимулює ТТГ, до якого в останніх є рецептори. Таке припущення цілком виправдане, якщо врахувати той факт, що при ДТЗ спостерігається дефект рецепторів до ТТГ на тиреоцитах і останні стають малочутливими до нього. Тому можливе "переключення" впливу цього гормону на КтК.

Морфотип Б будови ЩЗ частіше виявляється в осіб похилого і старечого віку переважно жінок хворих на ДТЗ. За гістологічною будовою паренхіма ЩЗ має більш-менш однорідну гістологічну структуру і представлена різним розміром, формами тиреоїдних фолікулів, що заповнені частіше щільним колоїдом. У таких ЩЗ виявляється трохи більше соматостатиноцитів, ніж при морфотипі А, а також знижено синтез і викид у навколишню тканину Кт. При цьому типі частіше виявляється дифузна ЛЦІ. Очевидно, більше виражена ЛЦІ, у порівнянні з морфотипом А, обумовлена підвищеним синтезом і викидом Ст, що, як відомо, стимулює активність автоімунних процесів на органному рівні, а також знижує синтетичну активність тиреоцитів (Натаров В.В. та співавт., 1990; Rosai J. et al., 1996; Хмельницький О.К., 1999; Богданова Т.І. та співавт., 2000). При типі Б будови ЩЗ, однак виявляються високі рівні АТ до Тгл. Ймовірно, це зв'язано з високим рівнем синтезу Ст, внаслідок чого "захисна" автоімунна реакція, спрямована на нейтралізацію викиду великої кількості Тгл. Синтез АТ до Тгл, підвищений навіть у тому випадку, коли Тгл утворюється в тиреоцитах у невеликій кількості, може служити чинником, що призводить, до розвитку автоімунного тиреоїдиту (АІТ), а у післяопераційному періоді — до гіпотиреозу.

Зіставлення рівнів АТ до Тгл у ЩЗ і в периферійній крові, свідчило про більшу частоту виявлення їх при типі Б, ніж при типі А. Ймовірно, це пояснюється тим, що при А морфотипі залози АТ до Тгл мають меншу можливість зв'язування з останнім. Очевидно, з цим пов'язані суперечливі дані літератури про діагностичну роль визначення АТ до Тгл при ДТЗ і про відносно невисокий відсоток їх наявності при цьому захворюванні у порівнянні з антитілами до МСА (Izembart M. et al., 1988; Kohno T. et al., 1988; Валдіна Є.О., 2001).

З огляду на той факт, що зміни, які відбуваються у ЩЗ, не завжди відповідають показникам специфічного антитиреоїдного імунітету в периферійній крові, а визначення тенденції до автоімунного процесу в ЩЗ має важливе значення для визначення тактики передопераційного лікування і приготування до операції, кільком хворим виконано трепанобіопсію як метод

передопераційної діагностики патологічних процесів у паренхімі ЩЗ. Вибір трепано-, а не аспіраційної біопсії оснований на тому, що при аспіраційній біопсії у матеріалі присутні тільки клітини, а тому немає можливості оцінити загальну структуру ЩЗ. Вибір такої тактики співпадає з повідомленнями літератури (Edneia T., Lambert J., 1989; Javagam G. et al., 1989). При виконанні запропонованого методу в пунктаті є достатній фрагмент тканини, з якої, у залежності від завдання, можна зробити гістологічні зрізи для вивчення загальної структури ЩЗ, а також провести гістохімічні або імуногістохімічні аналізи. Аналізуючи інформаційність зазначеного методу, можна зробити наступний висновок: метод дозволяє виявити імунологічні порушення ЩЗ, антитіла до Тгл, отримати дані про стан базальної мембрани, її гістохімічну характеристику (наявність ГАГ, інтенсивність фарбування), її цілісність, стан основної речовини сполучної тканини, а також визначити рівень Ст і Кт.

Зазначені показники враховувалися при виборі тактики передопераційного лікування і приготування хворих до операції. Отож, при морфотипі Б будови ЩЗ пацієнтам рекомендовано робити більш ощадливу резекцію ЩЗ. Дотримуватися такої тактики спонукають наступні твердження: по-перше, активний автоімунний процес у ЩЗ може призвести до розвитку АІТ з ознаками гіпотиреозу. Тому для запобігання автоімунних порушень у ЩЗ і для профілактики післяопераційного гіпотиреозу була запропонована вже зазначена тактика. Варто звернути увагу і на той факт, що у більшості хворих з вираженими автоімунними порушеннями у ЩЗ титри АТ були в межах норми або перевищували її незначно. Ці факти переконують у тому, що трепанобіопсія є не тільки цінним методом диференційної діагностики захворювань ЩЗ, але й може відігравати важливу роль для діагностики в ній автоімунних процесів.

У тих випадках, коли в пунктатах виявляли ознаки "базедовофікації", а імуногістохімічно стверджено значний викид Кт у навколишню тканину або виявлялося багато його гранул у цитоплазмі клітин, хворим рекомендували продовжити тиреостатичну терапію, а в деяких випадках і збільшити дозу препаратів. Варто звернути увагу на те, що нижчі рівні  $T_3$  і  $T_4$  визначали у хворих при типі Б будови ЩЗ, а також в осіб похилого і старечого віку, незалежно від структури ЩЗ. При морфотипі А будови ЩЗ у плазмі крові хворих виявляли нижчі рівні ТТГ. Можна припустити, що ТТГ у цій групі хворих реалізував свій вплив на тиреоцити через кальцитоніноцити, що мають до нього рецептори. При цьому типі будови ЩЗ збільшена кількість кальцитоніноцитів і підвищена їх функція. Кт, відтак впливає на тиреоцити. При морфотипі Б зменшена кількість і знижена функція кальцитоніноцитів, а рівень ТТГ у плазмі крові вище, ніж у хворих з А-типом будови ЩЗ. Ймовірно, у хворих порушується чутливість кальцитоніноцитів до ТТГ, і вони починають виробляти Ст, бо відомо, що ці клітини здатні продукувати як Кт, так і Ст: як будь-які клітини АПУД-системи, вони можуть "переключатися" із синтезу одного гормону на

синтез іншого. Однак, положення про те, що кальцитоніноцити ЩЗ при визначених ситуаціях можуть втрачати чутливість до ТТГ, необхідно перевірити і воно висловлено лише в якості гіпотези.

При визначенні показань до операції у хворих на ДТЗ ми враховували ступінь важкості захворювання, його стадію, тривалість тиреостатичної терапії, а також наявність ускладнень захворювання: миготлива аритмія, недостатність кровообігу, тиреотоксичний гепатит, стиснення трахеї зобом, алергія до тиреостатика та ін., тобто використовували загальноприйняті критерії. Комплексне передопераційне приготування було спрямоване на усунення або зниження ознак гіпертиреозу, нормалізацію гемодинамічних показників і терапію супровідних захворювань та їх ускладнень. Передопераційна терапія глюкокортикоїдами (гідрокортизон 100–150 мг/доб в/в або преднізолон 30–50 мг/доб в/в) дозволяла, з одного боку, знизити або усунути ознаки тиреотоксикозу, з іншого — знизити ступінь активності автоімунного процесу в самій ЩЗ.

У всіх хворих операція була виконана під місцевою інфільтраційною анестезією у поєднанні з нейролептанальгезією. В основу тактики операційного лікування покладено метод О.В. Николаєва у модифікації, багато положень якої розпрацьовано у клініці інституту. За оптимізованим методом оперовано 79 хворих на ДТЗ, з них 28 – з морфотипом А і 51 – із морфотипом Б. Метод субтотальної резекції ЩЗ базувався на наступних основних принципах: строго субфасціальне виділення часток ЩЗ у межах міжкапсульного простору, починаючи з передньої поверхні; проведення субтотальної резекції часток з наступним зшиванням кукси; збереження оптимальної кількості паренхіми ЩЗ з урахуванням ступеня виразності автоімунних антитиреоїдних процесів, розмірів ЩЗ, віку хворих, особливостей перебігу захворювання; забезпечення фасціального прикриття кукс з метою профілактики післяопераційних кровотеч, спричинених регіонарним фібринолізом.

Метод операції передбачав наступні важливі етапи: перев'язування основного стовбура верхньої щитоподібної артерії в місці її входження у залозу в межах вісцерального листка четвертої фасції перед початком мобілізації часток; забезпечення превентивного гемостазу перед початком резекції часток шляхом накладання м'якого затискача, який охоплює залозу в її основі; для уточнення морфотипу структури ЩЗ (А або Б) проводили інтраопераційну експрес-біопсію з наступною поглибленою гістологічною оцінкою тканини ЩЗ; залишали оптимальну кількість паренхіми ЩЗ, в залежності від встановленого морфотипу (А або Б) ЩЗ; при морфотипі А (паренхімно-вузловому) субтотальну резекцію ми проводили більш радикально зі залишенням не більше 2-3 г тиреоїдної тканини паратрахеально з кожного боку, тому що ймовірним є післяопераційний рецидив ДТЗ; при морфотипі Б (фолікулярному) виконували ошадливішу резекцію, ніж при морфотипі А у зв'язку з ризиком розвитку в післяопераційному періоді гіпотиреозу.

Кількість паренхіми, що залишається, з кожного боку становила 6-8 г. Для формування кукси з найбільш функціонально придатної паренхіми використовували метод макроскопічного визначення вогнищ ЛЦІ за допомогою 5–10 мл 0,4 % розчину індігокарміну (Караченцев Ю.І., 1997). Через 3–5 хвилин в незабарвлені ділянки кукс кожної частки ЩЗ, які були оточені інтенсивно забарвленим валиком, мультифокально вводили глюкокортикоїди продовженої дії (кеналог) у дозі 40 мг з метою імуносупресії і гальмування функціональної активності ЩЗ.

Післяопераційний період у хворих ґрунтувався на наступних основних принципах: призначення хворим проводили з огляду на особливості морфотипу будови ЩЗ, імунологічних і гормональних показників; хворим з морфотипом А будови ЩЗ протягом перших двох діб після операції призначали по 100–150 мг/доб в/в гідрокортизону з наступним поступовим їх скасуванням. Хворим з типом Б будови ЩЗ, у яких була виражена ЛЦІ, високі титри АТ до ТгЛ, ми призначали по 75–100 мг/доб в/в гідрокортизону у найближчий період після операції. Усіх хворих з морфотипами А і Б ЩЗ забезпечували достатньою кількістю рідини й основних енергетичних речовин; у післяопераційному періоді продовжували комплексну терапію: профілактику електролітних порушень в організмі, усунення метаболічних порушень, профілактику післяопераційної пневмонії, профілактику післяопераційних тромбоемболічних ускладнень, ретельний контроль за перебігом раневого процесу.

Для оцінки ефективності оптимізованого хірургічного лікування було зіставлено безпосередні та віддалені результати перебігу післяопераційного періоду у хворих контрольної і дослідної груп (табл. 2). Виявлено, що у хворих обох груп не відзначено післяопераційних тиреотоксичних реакцій, що свідчить про адекватність передопераційного приготування. Не було летальних наслідків, післяопераційних кровотеч, асфіксії, післяопераційний гіпопаратиреоз настав лише в одному випадку. В усіх хворих рана загоїлася первинним натягом. При досягненні задовільного стану, критерієм якого були відсутність скарг хворих, нормалізація гормонального статусу і результатів загальноклінічних досліджень, хворих виписано з клініки.

Аналіз вихідного вмісту тиреоїдних гормонів показав, що рівень  $T_3$  у контрольній групі та групі А був вірогідно вищим за групу Б. Рівень  $T_4$  в групі з морфотипом А був вірогідно вище обох дослідних груп. Рівень ТТГ мав прямо протилежну спрямованість відносно рівня  $T_3$ .

Порівняння показників тиреоїдного гормонального статусу в контрольній групі і в групі з морфотипами А і Б показало, що передопераційне приготування і сама операція знижували концентрацію ТГ, що закономірно пояснюється хірургічним видаленням значної частини тиреотоксичної тканини.

На сьому-дев'яту добу  $T_3$ ,  $T_4$  і ТТГ нормалізувались тільки у групі з морфотипом А. В останніх дослідних групах в межах норми були лише  $T_4$  і ТТГ, що свідчить про різний ступінь виразності початку позитивної динаміки хірургічного лікування.

Таблиця 2

Динаміка гормональних показників та гуморального антитиреоїдного імунітету  
хворих на ДТЗ дослідних груп ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )

Група, строк спостереження, кількість хворих	Стат. показник	Показник індексу антитіл		Гормональний показник		
		к ТГЛ	к МСА	$T_3$ , нмоль/л	$T_4$ , нмоль/л	ТТГ, мОд/л
1. Здорові особи n=34		0,23±0,07	0,26±0,05	1,90±0,07	87,00±4,58	2,05±0,11
<b>Хворі з морфотипом А:</b> 2. Вихідний рівень n=28	$P_{1-2}$	0,64±0,02 <0,001	0,40±0,02 <0,01	6,20±0,33 <0,001	206,40±9,60 <0,001	0,16±0,02 <0,001
3. Три місяці після операції n=27	$P_{2-3}$ $P_{1-3}$	0,42±0,03 <0,001 <0,01	0,59±0,08 <0,02 <0,001	1,61±0,18 <0,001 >0,1	67,50±8,51 <0,001 <0,02	1,42±0,27 <0,001 <0,001
4. Шість місяців після операції n=25	$P_{2-4}$ $P_{1-4}$	0,48±0,07 <0,02 <0,01	0,38±0,02 >0,1 <0,02	1,37±0,06 <0,001 <0,001	74,65±6,01 <0,001 >0,1	2,98±0,23 <0,001 <0,001
5. Один рік після операції n=24	$P_{2-5}$ $P_{1-5}$ $P_{4-5}$	0,51±0,03 <0,001 <0,001 >0,1	0,35±0,04 >0,1 >0,1 >0,1	2,60±0,22 <0,001 <0,001 <0,001	102,10±12,35 <0,001 >0,1 >0,1	1,02±0,18 <0,001 <0,001 <0,001
<b>Хворі з морфотипом Б:</b> 6. Вихідний рівень n=51	$P_{2-6}$ $P_{1-6}$	1,92±0,03 <0,001 <0,001	1,65±0,02 <0,001 <0,001	5,00±0,27 <0,02 <0,001	178,10±9,20 <0,02 <0,001	0,62±0,15 <0,001 <0,001
7. Три місяці після операції n=48	$P_{6-7}$ $P_{1-7}$	0,42±0,06 <0,001 <0,02	0,50±0,04 <0,001 <0,001	1,06±0,36 <0,001 <0,001	77,17±6,51 <0,001 >0,1	2,53±0,17 <0,001 <0,01
8. Шість місяців після операції n=44	$P_{6-8}$ $P_{1-8}$	0,39±0,07 <0,001 >0,1	0,43±0,03 <0,001 <0,001	1,10±0,12 <0,001 <0,001	92,70±5,79 <0,001 >0,1	3,60±0,23 <0,001 <0,001
9. Один рік після операції n=39	$P_{6-9}$ $P_{1-9}$ $P_{8-9}$	0,67±0,13 <0,001 <0,001 >0,1	0,41±0,02 <0,001 <0,001 >0,1	1,20±0,18 <0,001 <0,001 <0,001	80,82±9,10 <0,001 >0,1 >0,1	3,52±0,14 <0,001 <0,001 >0,1
<b>Контрольна група:</b> 10. До операції n=30	$P_{2-10}$ $P_{6-10}$ $P_{1-10}$	1,68±0,25 <0,001 >0,1 <0,001	1,15±0,31 <0,01 >0,1 <0,001	5,11±0,36 <0,02 >0,1 <0,001	211,90±15,10 >0,1 <0,05 <0,001	0,12±0,02 >0,1 <0,001 <0,001

11. Три місяці після операції n=29	P <sub>10-11</sub> P <sub>1-11</sub>	0,68±0,12 <0,001 <0,001	0,46±0,05 <0,02 <0,001	2,06±0,37 <0,001 >0,1	131,80±5,90 <0,001 <0,001	2,25±0,15 <0,001 >0,1
12. Шість місяців після операції n=27	P <sub>10-12</sub> P <sub>1-12</sub>	0,62±0,14 <0,001 <0,01	0,40±0,08 <0,02 >0,1	2,76±0,59 <0,001 >0,1	124,40±14,8 <0,001 <0,01	3,60±1,03 <0,001 >0,1
13. Один рік після операції n=27	P <sub>10-13</sub> P <sub>1-13</sub> P <sub>12-13</sub>	1,07±0,20 >0,1 <0,001 >0,1	0,39±0,08 <0,01 >0,1 >0,1	2,28±0,72 <0,001 >0,1 >0,1	131,96±23,14 <0,001 <0,05 >0,1	3,70±1,07 <0,01 >0,1 >0,1

Примітка: P – істотність різниці між групами

Аналіз вихідних рівнів антитиреоїдних антитіл показав, що середні показники АТ до ТГл і МСА в групі Б були вірогідно і вище, ніж у групі А і незначно вище контрольної групи.

Ефективність оптимізованого хірургічного лікування ми вивчали через три, шість місяців і один рік.

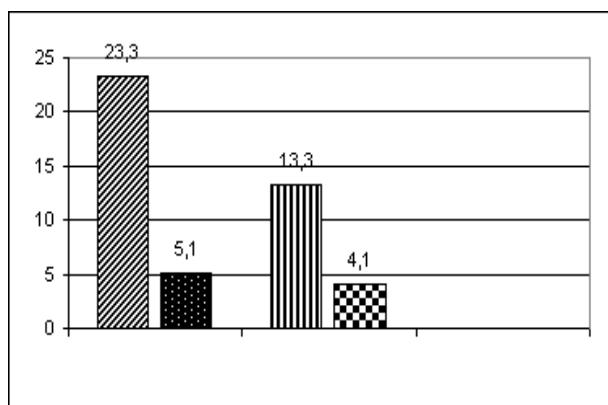
Аналізували клінічний стан хворих, а також показники гормонального імунного статусу. Вивчення динаміки гуморального антитиреоїдного імунологічного стану виявило більш позитивну динаміку показників індексів АТ до ТГл і МСА в групах А і Б на протязі всього строку дослідження (див. табл. 2), що свідчить про ефективність оптимізованої тактики хірургічного лікування (адекватний обсяг резекції ЩЗ, інтраопераційне мультифокальне введення глюкокортикоїдів продовженої дії).

При дослідженні функціонального стану ЩЗ через три-шість місяців після операції у всіх хворих виявлено тенденцію до зниження рівнів ТГ і ТТГ. Клінічно у цих хворих не було відзначено ні рецидиву, ні ознак гіпотиреозу. Динаміка середніх показників ТТГ була наступною: у групі А позитивні ознаки починаються з другої доби після операції і зберігаються у середній межі норми на протязі усього строку дослідження; в групі Б ТТГ у 3 місяці знаходиться в середині межі норми, а з 6–12 місяців починає прагнути до верхньої межі норми; у групі контролю ТТГ зростає на сьому-дев'яту добу після операції та повторює динаміку групи Б. Динаміка Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> істотно не відрізнявся від норми на протязі усього строку дослідження.

Вивчення віддалених результатів хірургічного лікування хворих на ДТЗ через один рік показало, що у всіх обстежених з морфотипом А (28 хворих), морфотипом Б (36 хворих) та контрольної групи (27 хворих) рівень Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> та ТТГ істотно не відрізнявся від норми. Індивідуальний же аналіз показників тиреоїдних гормонів та ТТГ через 12 місяців після операції показав, що у хворих з морфотипом А рецидив тиреотоксикозу виявлено лише у одного

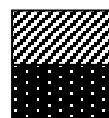


хворого із 24 (4,1 %) обстежених; у хворих з морфотипом Б виявлено два випадки гіпотиреозу із 39 (5,1 %) обстежених, у контрольній групі із 27 обстежених – сім випадків гіпотиреозу



(23,3 %) і три рецидиву ДТЗ (13,3 %) (рис. 1).

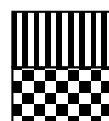
Гіпотиреоз:



Контрольна група

Хворі з морфотипом Б

Рецидив:



Контрольна група

Хворі з морфотипом А

Рис. 1 Ускладнення у хворих на ДТЗ у контрольній та тематичній групах через один рік після операції

Таким чином, порівнювання результатів хірургічного лікування хворих на ДТЗ у більш віддалений термін вказує на клінічну, функціональну й імунну реабілітацію хворих на ДТЗ, оперованих за оптимізованим методом. Оптимізований метод доводить велику ефективність його застосування, що полягає у запобіганні розвитку рецидиву ДТЗ і значному зниженню ризику виникнення гіпотиреозу.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення наукового завдання – підвищити ефективність хірургічного лікування і післяопераційної реабілітації хворих на дифузний токсичний зоб шляхом оптимізації операційної тактики на підставі встановлення морфологічних і імуноморфологічних особливостей у структурі щитоподібної залози.

1. Передопераційне проведення трепанобіопсії, а також інтраопераційної експрес-біопсії з подальшою поглибленою гістологічною оцінкою тканини щитоподібної залози дозволяє уточнити морфотип структури щитоподібної залози: А або Б.

2. У хворих на дифузний токсичний зоб виявлено два типи будови щитоподібної залози: паренхімно-вузловий (вузло-паренхімний) — морфотип А і фолікулярний — морфотип Б, що відрізняються гістологічною будовою, гістохімічними й імуногістохімічними показниками.

3. При визначенні морфотипів щитоподібної залози прогностичне значення має морфофункціональний стан кальцитонін- і соматостатин-продукуючих клітин щитоподібної

залози: збільшення кількості кальцитонін-продукуючих клітин та підвищений синтез кальцитоніну потенціє високу функціональну активність щитоподібної залози (морфотип А) та є одним з маркерів високого розвитку рецидиву дифузного токсичного зобу в післяопераційному періоді. Маркером ризику розвитку післяопераційного гіпотиреозу є підвищена кількість соматостатин-продукуючих клітин в щитоподібній залозі, що потенціє розвиток автоімунних процесів у щитоподібній залозі та гальмує її функціональну активність (морфотип Б). Науково обґрунтовано клінічну доцільність більш радикальної субтотальної резекції щитоподібної залози при морфотипі А (рекомендується залишати паратрахеально з кожного боку не більше 2-3 г тиреоїдної тканини) і більш ошадливої резекції щитоподібної залози при типі Б (кількість паренхіми, що залишається в щитоподібній залозі із кожного боку 6-8 г).

4. Науково обґрунтовано клінічну доцільність більш радикальної субтотальної резекції щитоподібної залози при морфотипі А (рекомендується залишати паратрахеально з кожного боку не більше 2-3 г тиреоїдної тканини) і більш ошадливої резекції щитоподібної залози при типі Б (кількість паренхіми, що залишається в щитоподібній залозі із кожного боку 6-8 г).

5. Методика макроскопічного визначення осередків лімфоцитарної інфільтрації (введення 5-10 мл 0,4 % розчину індигокарміна) дозволяє сформувати кукси з найбільш функціонально активної паренхіми щитоподібної залози.

6. Інтраопераційне мультифокальне введення глюкокортикоїдів продовженої дії (кеналог) у дозі 40 мг/мл при обох морфотипах знижує автоімунну агресію у куксі щитоподібної залози та гальмує її функціональну активність.

7. Запропонована система рекомендацій верифікації морфотипів щитоподібної залози для передопераційної підготовки, хірургічного лікування і післяопераційної реабілітації хворих на дифузний токсичний зоб сприяє зниженню середнього показника тривалості перебування хворих у стаціонарі на 5-6 діб, досягненню стійкої ремісії захворювання і зниженню виникнення рецидиву дифузного токсичного зобу в 3,24 рази та післяопераційного гіпотиреозу в 4,57 рази.

## **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

На підставі отриманих результатів дослідження визначено практичні рекомендації догляду хворих на всіх етапах хірургічного лікування: усім хворим на передопераційному етапі необхідно проводити комплексну оцінку анамнезу захворювання, клінічних виявів, гуморальної ланки антитиреоїдного імунітету і гормонального статусу; визначати морфотип методом трепанобіопсії та інтраопераційної експрес-біопсії щитоподібної залози під час операції.

Умови для операційного втручання у хворих на дифузний токсичний зоб із морфотипами А і Б не відрізняються, але ступінь радикальності операції повинен визначатися з урахуванням морфотипу і аутоімунних змін у щитоподібній залозі.

У віддалений термін після операції для хворих на дифузний токсичний зоб із морфотипами А і Б необхідно виконувати наступні рекомендації:

1. Хворі на дифузний токсичний зоб із морфотипом А (група ризику розвитку рецидиву дифузного токсичного зобу): огляд хворих протягом одного року раз у квартал з контролем рівня  $T_3$ ,  $T_4$  і ТТГ у крові з дослідженням стану гуморального антитиреоїдного імунітету, сонографічним обстеженням; хворим уникати фізичних і емоційних перевантажень; при виявленні початкових клінічних і лабораторних ознак рецидиву дифузного токсичного зобу – рання тиреостатична терапія.

2. Хворі на дифузний токсичний зоб із морфотипом Б (група ризику розвитку гіпотиреозу): щоквартальний огляд хворих протягом одного року після операції з обов'язковим контролем рівня ТТГ у крові, основних показників клітинного й антитиреоїдного імунітету, холестерину і  $\beta$ -ліпопротеїдів; показників ваги і ЕКГ (електрокардіограми). При виявленні клінічних і лабораторних симптомів гіпотиреозу з тенденцією їх прогресування – гормональна замісна терапія, ауто- або алотрансплантація кріоконсервованої щитоподібної залози.

Хворим з високим рівнем аутоімунного потенціалу необхідно призначати курс післяопераційної імуномодельючої терапії.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Герасименко В.Л. Морфологические особенности щитовидной железы у больных диффузным токсическим зобом // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2001. – № 1. – С. 43-44.

2. Герасименко В.Л. Современные аспекты проблемы лечения диффузного токсического зоба // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2001. – № 3. – С. 63-64.

3. Пути оптимизации хирургического лечения диффузного токсического зоба / В.Л. Герасименко, Ю.И. Караченцев, В.В. Хазиев, В.Н. Дубовик, И.А. Лях // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2001. – № 4. – С. 97-100. (Здобувачем самостійно проводилося лікування хворих, аналізувалися одержані клінічні та гормональні показники).

4. Патоморфологічні підходи до диференційованої діагностики дифузного токсичного зоба і його сполучених форм з аутоімунним тиреоїдитом / В.Л. Герасименко, Ю.И. Караченцев, Н.Г. Малова, Е.П. Кудрявцева, В.В. Хазієв // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 4. – С. 32-

33. (Здобувачем самостійно проводився відбір хворих і аналізувалися результати морфологічних досліджень).

5. Герасименко В.Л., Караченцев Ю.І. Нові підходи до хірургічного лікування дифузного токсичного зобу // Шпитальна хірургія. – 2003. – № 3. – С. 27-31. (Здобувачем самостійно виявлено два морфотипи (А і Б) щитоподібної залози і розроблено рекомендації щодо об'єму резекції залози залежно від її морфотипу).

6. Герасименко В.Л., Малова Н.Г., Козаков О.В. Морфологічна характеристика щитоподібної залози у хворих на дифузний токсичний зоб // Ендокринологія. – 2001. – Т.6, додаток. – С. 55. (Здобувачем самостійно аналізувалися результати гістологічних досліджень).

7. Новые методические подходы в изучении морфоструктуры щитовидной железы при диффузном токсическом зобе / Малова Н.Г., Караченцев Ю.И., Сергиенко Л.Ю., Герасименко В.Л. // Матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 150-річчю з дня народження акад. В. Я. Данилевського, „Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань”. – Харків, 2002. – С. 77-78. (Здобувачем самостійно розроблялись морфологічні критерії дифузного токсичного зобу).

8. Thyroid morphological features at the diffuse toxic struma / V. Gerasimenko, Y. Karachentsev, N. Malova, V. Naziev // Proc. 5th European Congress of Endocrinology. – Turin (Italy). – 2001. – P. 804. (Здобувачем самостійно аналізувалися результати гістологічних досліджень трепанобіопсії на передопераційному етапі).

9. Герасименко В.Л. Застосування на передопераційному етапі трепанобіопсії для визначення морфотипу щитовидної залози у хворих на дифузний токсичний зоб // Матеріали 47-ої щорічної наук.-практ. конф. „Актуальні проблеми ендокринології”. – Харків, 2003. – С. 4-7.

## АНОТАЦІЯ

Герасименко В.Л. Оптимізація хірургічного лікування дифузного токсичного зоба на підставі морфодіагностичних критеріїв. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2004.

Робота присвячена розпрацюванню і впровадженню у медичну практику оптимізованої тактики хірургічного лікування ДТЗ на всіх його етапах. Розпрацьовано метод комплексної діагностики патологічних процесів, які розвиваються у ЩЗ хворих на ДТЗ. У результаті проведених морфологічних досліджень виділено два морфотипи ЩЗ при ДТЗ, що відрізняються за гістологічною структурою, гістохімічними і імуногістохімічними показниками. Це вузлово-

паренхімний (паренхімно-вузловий) — тип А та фолікулярний — тип Б. Морфотип А структури ЩЗ переважає у молодому та середньому віці і, передусім, у чоловіків. У цих хворих встановлено велику ймовірність рецидиву захворювання. Морфотип Б структури ЩЗ виявляється у хворих ДТЗ переважно похилого і старечого віку, більше – у жінок. У цих хворих встановлено велику ймовірність розвитку гіпотиреозу.

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволили виділити групи хворих з підвищеним ризиком розвитку гіпотиреозу і рецидиву захворювання і диференційовано підійти до обсягу резекції ЩЗ. При морфотипі Б необхідно робити більш ошадливу резекцію ЩЗ, ніж при морфотипі А, у зв'язку з ризиком розвитку гіпотиреозу в післяопераційному періоді у хворих на ДТЗ. Операція при морфотипі А повинна бути більш обширною через можливість післяопераційного рецидиву ДТЗ.

Використання розпрацьованого оптимізованого хірургічного методу лікування забезпечує тривалу нормалізацію клінічного стану хворих ДТЗ, а також позитивні процеси в імунному статусі, нормалізацію рівня тиреоїдних гормонів, що забезпечує зниження частоти розвитку післяопераційного гіпотиреозу і рецидиву захворювання.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, дифузний токсичний зоб, хірургічне лікування, тиреоїдні гормони, морфологічні методи.

## АННОТАЦІЯ

Герасименко В.Л. Оптимизация хирургического лечения диффузного токсического зоба на основании морфодиагностических критериев. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, 2004.

Работа посвящена разработке и внедрению в медицинскую практику оптимизированной тактики хирургического лечения ДТЗ на всех его этапах: предоперационной подготовки, оперативного вмешательства и послеоперационного ведения. Разработана методика комплексной диагностики патологических процессов, развивающихся в ЩЖ больных ДТЗ, включающая изучение клинического статуса, гормонального уровня ( $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ), гормонального антитиреоидного иммунитета (АТ к ТГл и к МСА) и особенностей морфофункциональной структуры ЩЖ. В результате проведенных морфологических исследований выделено два морфотипа строения ЩЖ при ДТЗ, которые отличаются по гистологическому строению, гистохимическим и иммуногистохимическим показателям. Это узло-паренхиматозный — тип А и фолликулярный — тип Б. Морфотип А строения ЩЖ наблюдается преимущественно у лиц

молодого и среднего возраста и преобладает у мужчин. При этом морфотипе наблюдается повышенный синтез кальцитонина и показателей  $T_3$  и  $T_4$  в сыворотке крови. У этих больных установлена большая вероятность развития рецидива заболевания.

Морфотип Б строения ЩЖ выявляется у больных ДТЗ преимущественно пожилого и старческого возраста и преобладает у женщин. При морфотипе Б повышен синтез  $St$ , больше выражена ЛЦИ и выше титры АТ к ТГл. У этих больных установлена большая вероятность развития заболевания гипотиреоза.

На основании выявленных морфотипов А и Б ЩЖ на предоперационном этапе разработана оптимизированная индивидуальная методика хирургического лечения, учитывающая тип структуры ЩЖ, выраженность аутоиммунных процессов, степень тяжести заболевания, характер осложнений, возрастные особенности больных ДТЗ. Проведенные исследования позволили дифференцированно подойти к объему резекции ЩЖ. При морфотипе Б производили более экономную резекцию ЩЖ, в связи с риском развития гипотиреоза в послеоперационном периоде. Операция при морфотипе А была более радикальной из-за возможности послеоперационного рецидива ДТЗ. Таким образом, усовершенствованные подходы к объему резекции ЩЖ и схемы послеоперационной терапии дали возможность предотвратить непосредственные осложнения, создать предпосылки к снижению частоты гипотиреоза, повысить эффективность послеоперационной реабилитации больных.

При сравнительном анализе оценки хирургического лечения ДТЗ оптимизированный хирургический метод лечения ДТЗ показал большую эффективность по сравнению с традиционным методом лечения по О.В. Николаеву. Использование разработанного оптимизированного хирургического метода лечения обеспечивает продолжительную нормализацию клинического состояния больных ДТЗ, а также положительные процессы в иммунном статусе, нормализацию уровня тиреоидных гормонов, что способствуют снижению частоты развития послеоперационного гипотиреоза и рецидива заболевания.

На основании полученных результатов исследования определены практические рекомендации наблюдения за больными на всех этапах хирургического лечения всем больным на предоперационном этапе необходимо проводить комплексную оценку анамнеза заболевания, клинические проявления гуморального звена антитиреоидного иммунитета и гормонального статуса: определять морфотип методом пункционной биопсии и интраоперационной экспресс-биопсии щитовидной железы во время операции.

Условия для операционного вмешательства у больных ДТЗ с морфотипами А и Б идентичны, однако степень радикальной операции должна определяться с учетом аутоиммунных

изменений в щитовидной железе. Больным с высоким уровнем аутоиммунного потенциала необходимо назначать курс послеоперационной иммуномодулирующей терапии.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, диффузный токсический зоб, хирургическое лечение, тиреоидные гормоны, морфологические методы.

### SUMMARY

Gerasimenko V.L. Optimization of surgical treatment of diffuse toxic goitre on the basis of morphodiagnostic criteria. - Manuscript.

The dissertation on competition of scientific degree of the medical sciences candidate on speciality 14.01.03 - surgery. - I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical Academy, Ministry of Public Health of Ukraine, Ternopil, 2004.

The work is devoted to the development and introduction in medical practice of optimized tactics for the surgical treatment of diffuse toxic goitre on all its stages. The procedure of complex diagnostics of pathological processes in thyroid gland of the diffuse toxic goitre patients is developed. As a result of morphological researches two main morphological variants of diffuse toxic goitre with the different histological structure, histochemical and immunohistochemical parameters were determined. It is parenchymatous variants A and follicular variants B. Morphological variant A of thyroid structure is observed mainly at the young and middle-aged persons and prevails at the men. At these patients the high probability of relapse was predetermined. Morphological variant B of thyroid structure is observed mainly at the elderly and senile age patients and prevails at the women. At these patients the high probability of hypothyroidism was predetermined.

The carried out researches allowed to differentiate the approach to the thyroid resection volume. More sparing resection is reasonable for the morphological variant B because of higher risk of hypothyroidism in the postoperative term. The operation at morphological variant A should be more radical because of an opportunity of postoperative relapse of diffuse toxic goitre. Thus, the advanced approaches to the thyroid resection volume and the postoperative therapy course have enabled to prevent immediate complications, to create the preconditions to hypothyroidism frequency reduction, to increase the efficiency of postoperative rehabilitation of the patients. Application of the optimized surgical method provides the long-term normalization of the patients' clinical condition, the positive processes in the immune status, the normalization of thyroid hormones levels, that reduces the frequency of the postoperative hypothyroidism and relapse of disease.

**Key words:** thyroid gland, diffuse toxic goitre, surgical treatment, thyroid hormones, morphological methods.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АТ	– антитіла
ГАГ	– глікозаміноглікани
ДТЗ	– дифузний токсичний зоб
Кт	– кальцитонін
КтК	– кальцитонін-продукуючі клітини
ЛЩ	– лімфоцелюлярна інфільтрація
МСА	– мікросомальний антиген
Ст	– соматостатин
T <sub>3</sub>	– трийодтиронін
T <sub>4</sub>	– тироксин
ТГ	– тиреоїдні гормони
ТГл	– тиреоглобулін
ТТГ	– тиреотропний гормон гіпофіза
ЩЗ	– щитоподібна залоза
УЗД	– ультразвукове дослідження