

САХИПОВ ДАМИР РЕНАТОВИЧ

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

14.01.17 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Самара, 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Вачёв Алексей Николаевич

Официальные оппоненты:

Аристархов Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней с курсом урологии, заведующий кафедрой;

Меньков Андрей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии им. А.И. Кожевникова, профессор кафедры.

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск.

Защита состоится «17» июня 2016 г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.085.01 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 «б»).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats/2016>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан « » _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Корымасов Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Лечение больных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) остается нерешенной задачей современной медицины. И, прежде всего, это связано с тем, что отсутствует единый общепринятый подход к лечению данной категории больных. Известно, что посредством консервативной терапии не всегда удается достигнуть стойкого клинического эффекта, а рецидив заболевания, по разным данным, может достигать 80% [Дедов И.И. и соавт., 2016; Menconi F. et al., 2014]. Известны способы малоинвазивного лечения больных ДТЗ [Селиверстов О.В., Привалов В.А. и соавт., 2000]. В Российской Федерации ведущую роль в лечении этих больных занимает хирургический метод лечения. При этом выбор оптимального объема операции у конкретного больного с ДТЗ остается предметом обсуждения [Меньков А.В., 2010; Аристархов В.Г. и соавт., 2012; Белоконев В.И. и соавт., 2013; Какчекеева Т.Т. и соавт., 2013; Романчишен А.Ф. и соавт., 2013; Макаров И.В. и соавт., 2014, 2015; Трошина Е.А. и соавт., 2014].

Принципиально сегодня известно два подхода к выбору объема операции у больных с диффузным токсическим зобом. Первый подход заключается в том, что больным ДТЗ выполняется субтотальная резекция щитовидной железы [Аристархов В.Г. и соавт., 2012; Бебезов Б.Х. и соавт., 2013; Какчекеева Т.Т. и соавт., 2013; Романчишен А.Ф., 2009, 2013; Макаров И.В. и соавт., 2014, 2015; Annerbo M. et al., 2012; Sugino K., 2012]. Оптимальным объемом оставляемой ткани щитовидной железы (ЩЖ) считают объем 2-6 мл. Проблема этого подхода заключается в том, что у 10-30% больных в отдаленном периоде наблюдается рецидив заболевания [Калинин А.П. и соавт., 2004; Фадеев В.В., 2005; Цуркан А.Ю. и соавт., 2011; Аристархов В.Г. и соавт., 2012; Макаров И.В. и соавт., 2014; Романчишен А.Ф., 2009, 2013; Sung T.Y. et al., 2015]. Это считается крайне неудовлетворительным результатом лечения.

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

Учитывая накопленные данные об этиологии и патогенезе заболевания, многие авторы рекомендуют выполнять всем без исключения пациентам тиреоидэктомию [Трунин Е.М. и соавт., 2011; Белоконев В.И. и соавт., 2012; Ванушко В.Э. и соавт., 2012;

Шляхтич С.Л. и соавт., 2015; Woods R., 2014; Adwoa Opoku-Boateng et al., 2015; Sung T.Y. et al., 2015; Bojic T. et al., 2015]. Подобная тактика полностью исключает возможность рецидива заболевания, а гипотиреоз является ожидаемым исходом. Но и у этого подхода есть недостаток. Он заключается в том, что в послеоперационном периоде часто развиваются различные специфические осложнения. Так, транзиторная гипокальциемия после операции ТЭ может достигать 68% [Зенкова А.В., 2010; Кузнецов Н.С. и соавт., 2012; Edafe O. et al., 2014; Feroci F. et al., 2014; Ritter K. et al., 2015; Shah M. et al., 2015], и у 1-10% больных влечет за собой стойкий гипопаратиреоз [Chapman D.B. et al., 2012; Hammerstad S.S. et al., 2013; Bojic T. et al., 2015; Selberherr A. et al., 2015]. В группу риска входят больные пожилого возраста [Erbil Y. et al., 2007]. Повреждение гортанных нервов при выполнении тиреоидэктомии наблюдают у 0,5–20% больных [Попова Ю.В., Романчишен А.Ф., 2005; Ильичева Е.А. и соавт., 2011; Ягудин Р.К. и соавт., 2012; Готовяхина Т.В., 2014; Харнас С.С. и соавт., 2015; Christou N. et al., 2013]. Еще у 13% больных оториноларингологи диагностируют парез гортани амбулаторно [Емельянова А.М. и соавт., 2011; Ильичева Е.А. и соавт., 2011]. Наиболее часто это проявляется той или иной степенью выраженности дисфонии и затруднения дыхания. В особо тяжелых ситуациях развивается декомпенсированный стеноз гортани, что требует формирования трахеостомы. Это, в свою очередь, существенно утяжеляет течение послеоперационного периода и значительно ухудшает качество жизни пациентов после операции.

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

Степень разработанности темы

Вопрос выбора способа хирургического лечения больных с диффузным токсическим зобом до сих пор является широко обсуждаемым. Проведенные ранее исследования указывают на то, что и при выполнении субтотальной резекции щитовидной железы, и при выполнении тиреоидэктомии могут наблюдаться как положительные, так и отрицательные результаты.

Так, согласно «Национальным рекомендациям по лечению ДТЗ» (2014), всем пациентам необходимо удалять щитовидную железу. Однако в вышедшем в 2016 году «Национальном руководстве «Эндокринология» рекомендуется выполнять предельно-субтотальную резекцию щитовидной железы. Очевидно, что сегодня основным

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

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Изучить отдаленные результаты после различных способов хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом.
2. Определить прогностически значимые факторы риска рецидива тиреотоксикоза после операции субтотальной резекции щитовидной железы.
3. Изучить морфологические изменения ткани железы в зависимости от уровня аутоиммунной стимуляции.
4. Разработать критерии и обосновать выбор объема операции в зависимости от выявленных до операции факторов риска рецидива тиреотоксикоза с позиции доказательной медицины.

Научная новизна работы

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

Впервые разработаны четкие критерии дооперационного определения способа операции на щитовидной железе у больных с ДТЗ (Патент РФ №2557946 от 30.06.2015). При этом с морфологической точки зрения подтверждено, что риск рецидива тиреотоксикоза высок у больных с титром антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ рТТГ), превышающим референсное значение (1,5 Ед/л). На основании этого

разработан индивидуализированный подход к выбору объема операции у больных с ДТЗ.

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

Теоретическая и практическая значимость

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

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

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

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

Методология и методы исследования

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

В процессе исследования были использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования, создана электронная база данных.

Полученные результаты систематизированы и статистически обработаны. На основании этого сделаны выводы и даны практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

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

Степень достоверности работы

Достоверность полученных в данной работе результатов подтверждается достаточным объемом клинических, лабораторных, инструментальных и функциональных методов исследований 249 больных с ДТЗ. Достоверность обусловлена однородностью выборки участников исследования, применением необходимых методов статистического анализа (таблицы сопряженности, критерий χ^2 («хи-квадрат») Пирсона, критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, корреляционно-регрессионный анализ). Для объективизации оценки отдалённых результатов были использованы показатели, предусмотренные доказательной медицины.

Апробация работы

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

Внедрение результатов исследования

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

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, изучена специализированная отечественная и зарубежная литература. Был разработан алгоритм обследования и

лечения больных с ДТЗ, проанализирована медицинская документация больных с ДТЗ, которые находились на стационарном лечении в хирургическом отделении №2 (эндокринной хирургии) клиники факультетской хирургии Клиник Самарского государственного медицинского университета. Автор самостоятельно выполнил 133 (53,4%) операции больным с ДТЗ, участвовал первым ассистентом на 98 (39,4%) операциях. Автор участвовал в разработке способа дооперационного определения объема операции у больных с ДТЗ (Патент РФ №2557946 от 30.06.2015). Самостоятельно проведена оценка отдаленных результатов лечения пациентов с ДТЗ, выполнена статистическая обработка полученных материалов.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

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

Соответствие заявленной специальности

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

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

Публикации по теме диссертации

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

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста. Состоит из введения, основной части, заключения и списка литературы. Библиографический

указатель содержит 438 источников, в том числе 217 отечественных источников и 221 иностранных. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами, 13 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа основана на результатах обследования и хирургического лечения 249 больных диффузным токсическим зобом, последовательно поступавших на лечение в хирургическое отделение №2 клиники факультетской хирургии Клиник СамГМУ Минздрава России с 2006 по 2015 гг. Специальной выборки больных не проводилось.

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

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

Среди 249 пациентов женщин было 212 (85,1%), мужчин – 37 (14,9%), соотношение 5,7:1. Средний возраст составил $49,2 \pm 13,7$ лет. На больных трудоспособного возраста, от 20 до 60 лет, пришлось 75,9%.

Длительность заболевания до операции составила от 3 месяцев до 38 лет, средняя длительность $5,4 \pm 4,6$ лет. У 88,4% больных анамнез заболевания превышал 2 года. Следует отметить, что рецидивирующее течение заболевания на фоне консервативной терапии было выявлено у 223 (89,6%) больных, при этом у 143 (64,3%) из них было 2 и более рецидива. Все эти больные длительно амбулаторно получали лечение препаратами тиреостатического ряда.

Специфические осложнения длительно существующего тиреотоксикоза и длительной тиреостатической терапии были выявлены у 200 (80,3%) пациентов. При этом гипертиреоз наиболее часто приводил к поражению миокарда. У 76 (30,5%) пациентов ДТЗ сочетался с эндокринной офтальмопатией (ЭОП).

Распределение больных по группам

Исследование проведено в 2 этапа. На I (ретроспективном) этапе последовательно поступавшим больным была выполнена операция субтотальной резекции щитовидной железы. Операция выполнялась по методикам О.В. Николаева и Е.С. Драчинской. Объем оставляемой ткани был не более 5 мл (по данным интраоперационного ультразвукового исследования). Таких больных было 31. Иммунологические маркеры

активности аутоиммунного процесса у больных этой группы при выборе объема операции не учитывали.

Во II (проспективный) этап вошли 218 пациентов, у которых мы использовали индивидуализированный подход к выбору объема оперативного вмешательства в зависимости от уровня аутоиммунной стимуляции щитовидной железы.

В зависимости от объема операции больные II группы были разделены на 2 подгруппы. В подгруппу А вошли 72 пациента, которым была выполнена операция субтотальной резекции щитовидной железы, объем оставляемой ткани был не более 5,3 мл (по данным интраоперационного ультразвукового исследования). В подгруппу Б вошли 146 больных, которым была выполнена операция тиреоидэктомия

Сравнительная характеристика сформированных групп больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика сравниваемых групп пациентов

Признак	I группа (n=31)	II группа подгруппа А (n=72)	II группа подгруппа Б (n=146)	P	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Мужчины	4 (12,9%)	7 (9,7%)	26 (17,8%)	0,27	0,72	0,37	0,99
Женщины	27 (87,1%)	65 (90,3%)	120 (82,2%)	0,27	0,72	0,37	0,99
Средний возраст (лет)	47,8±12,7	50,1±13,6	49,1±13,9	0,60	0,30	0,60	0,48
Длительность заболевания (лет)	5,1±4,0	4,9±3,1	5,6±5,2	0,87	0,60	0,96	0,63
Сопутствующая патология	21 (67,7%)	43 (59,7%)	98 (67,4%)	0,82	0,71	0,73	0,99

Таким образом, статистически значимых различий между больными сравниваемых групп не было ($p>0,05$).

Для изучения причин рецидива тиреотоксикоза после операции субтотальной резекции щитовидной железы в I группе больные были разделены на 3 категории в зависимости от длительности заболевания: 1 категория – больные с анамнезом заболевания до 2 лет, 2 категория – больные с анамнезом заболевания от 2 до 5 лет, 3 категория – больные с анамнезом заболевания более 5 лет. Дополнительно были изучены другие широко обсуждаемые в литературе факторы рецидива тиреотоксикоза:

объем тиреоидного остатка, пол, возраст, длительность приема тиреостатиков, уровень аутоиммунной стимуляции, наличие ЭОП.

При поступлении в стационар исследовали общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови по стандартным методикам. Ультразвуковое исследование проводили для определения объема и оценки структурных изменений ткани щитовидной железы. Для определения степени активности аутоиммунного процесса при ДТЗ исследовали уровень тиреостимулирующих иммуноглобулиновых комплексов.

С целью достижения компенсации тиреотоксикоза всем пациентам проводилась предоперационная подготовка. Критериями компенсации заболевания считали нормализацию уровня свободного Т4 в крови, достижение нормосистолии (частота сердечных сокращений менее 90 ударов в минуту), целевых значений артериального давления (САД менее 140 мм рт.ст.). При этом методом плазмафереза в сочетании с медикаментозной терапией перед операцией удалось добиться относительной компенсации заболевания у всех больных.

Для оценки морфологических изменений ткани щитовидной железы у больных II группы с разным уровнем аутоиммунной стимуляции было проведено морфогистологическое исследование. Препарат железы фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, заливали в парафиновые блоки, микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между различными группами признавались достоверными при вероятности безошибочного прогноза $p=95,0\%$ и более ($p<0,05$). Для сравнения значений количественных признаков (учитывая, что распределение отличалось от нормального) применялись непараметрические критерии Манна-Уитни, Н-критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения качественных признаков и частот применяли проверку нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий этих величин при помощи критерия χ^2 («хи-квадрат») для таблиц сопряженности, двустороннего варианта точного критерия Фишера.

Для объективизации оценки отдалённых результатов были использованы показатели, предусмотренные доказательной медициной (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2000).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Непосредственные результаты операций

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

Ни в одной из групп не было интраоперационных кровотечений, которые бы требовали проведение трансфузии компонентов крови. Всего ранние осложнения были выявлены у 51 (20,5%) больного. Из них у 21 (8,4%) был парез мышц гортани, у 30 (11,6%) – гипопаратиреоз. Одной больной после тиреоидэктомии в виду выраженной одышки была сформирована трахеостома. Через 14 суток трахеостомическая канюля у нее была удалена. На момент выписки из стационара одышки в покое у больной не было. Структура осложнений раннего послеоперационного периода представлена в таблице 2.

Таблица 2

Ранние послеоперационные осложнения

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

Таким образом, по критерию развития ранних послеоперационных осложнений различий между группами не отмечено ($p>0,05$).

В раннем послеоперационном периоде летальных исходов не было.

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

Отдаленные результаты в I группе

Отдалённые результаты были прослежены у 31 (100%) пациента I группы в период от 1 года до 8 лет. При изучении тиреоидного статуса у 6 (19%) больных было диагностировано эутиреоидное состояние, у 20 (65%) – гипотиреоидное состояние, у 5 (16%) – развился рецидив тиреотоксикоза.

Таким образом, частота рецидива заболевания за весь период наблюдения в I группе составила 16%. Стойкий парез гортани наблюдали у 1 (3,2%) больного. Уровень кальция у всех пациентов был в норме. Стойкого гипопаратиреоза в отдаленном периоде не было ни у одного пациента.

Причины рецидива тиреотоксикоза

Был проведен поиск причин, которые могли привести к рецидиву тиреотоксикоза. Для этого был проведен корреляционный анализ зависимости исхода заболевания от известных факторов риска (таблица 3).

Таблица 3

Степень корреляции между факторами риска и исходом операции

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

Оказалось, что высокая степень прямой корреляции была выявлена между уровнем АТ рТТГ и развитием рецидива тиреотоксикоза. При этом уровень корреляции был статистически значимым ($p < 0,05$). По другим факторам, которые широко обсуждаются в литературе, значимой корреляционной связи в проведенном исследовании выявлено не было ($p > 0,05$).

При изучении уровня АТ рТТГ у больных с различным исходом после операции субтотальной резекции щитовидной железы оказалось, что рецидив тиреотоксикоза развился у больных с титром АТ рТТГ более 1,5 Ед/л, у больных без рецидива уровень АТ рТТГ был менее 1,5 Ед/л (рисунок 1).

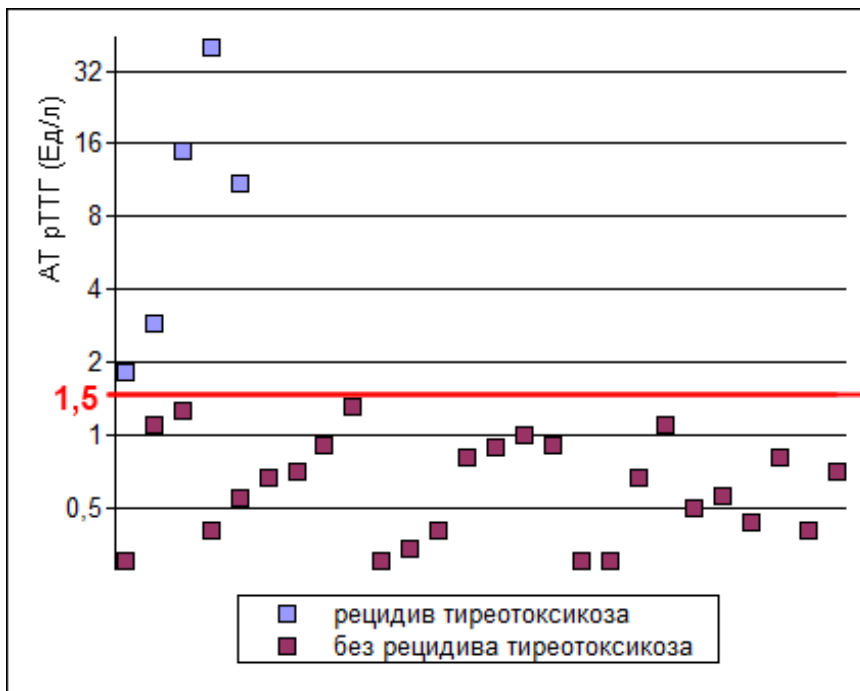


Рисунок 1. Уровень антител к рецепторам ТТГ у больных I группы в отдаленном периоде

При сравнении титра АТ рТТГ у больных I группы с различным исходом после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы было выявлено статистически значимое различие ($p=0,0001$).

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

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

На основании этого мы предположили, что верхняя граница нормы антител к рецепторам ТТГ является показателем, на основании которого можно индивидуализировать тактику хирургического лечения.

Морфологическое обоснование выбора объема операции

Для подтверждения положения о том, что, ориентируясь на выявленный до операции уровень АТ рТТГ, возможно прогнозировать развитие рецидива тиреотоксикоза при выполнении операции субтотальной резекции щитовидной железы, было проведено морфологическое исследование ткани щитовидной железы. Материалом для исследования являлась ткань щитовидной железы, полученная во время

операции. Всего было исследовано 612 микропрепаратов от 119 больных. В зависимости от уровня АТ рТТГ все гистологические препараты были разделены на 2 серии.

Первую серию составили 154 препарата, полученные при выполнении операции субтотальной резекции щитовидной железы от 28 пациентов подгруппы А II группы с низким уровнем аутоиммунной стимуляции ($<1,5$ Ед/л). Вторую серию составили 458 препаратов, полученных при выполнении операции тиреоидэктомии от 91 пациентов подгруппы Б II группы с высоким уровнем стимуляции ($\geq 1,5$ Ед/л). Оценивали степень выраженности пролиферативных и склеротических процессов в морфологических препаратах.

У больных с титром АТ рТТГ ниже референсного значения ($1,5$ Ед/л) во всех микропрепаратах преобладали процессы развития соединительной ткани 2-3 степени (рисунок 2). Изменения эпителия выражались в появлении мелких фолликулов, выстланных низким цилиндрическим эпителием. Пролиферативные изменения были выражены слабо или отсутствовали (рисунок 3).

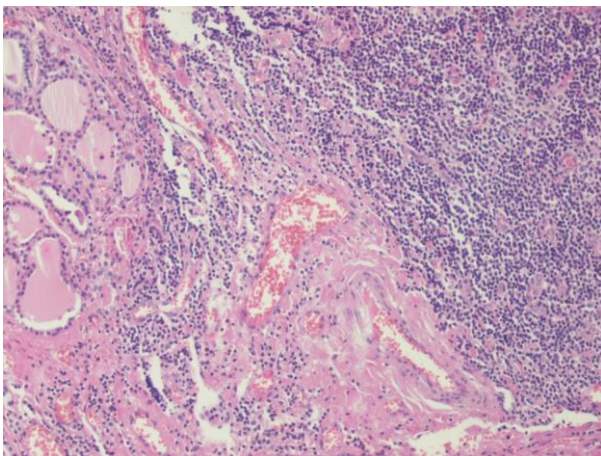


Рисунок 2. Микрофотограмма препарата щитовидной железы. Больной К., 32 лет (ИБ № 2314/209). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

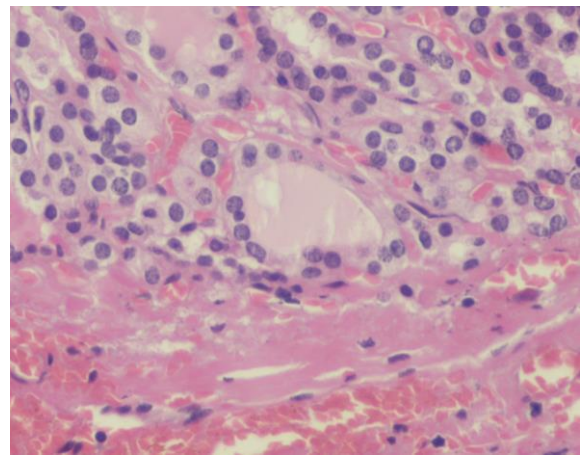


Рисунок 3. Микрофотограмма препарата щитовидной железы. Больная М., 31 год (ИБ № 314/29). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Таким образом, данная гистологическая картина свидетельствовала о преобладании склеротических процессов в щитовидной железе и слабых пролиферативных изменениях.

У больных с титром АТ рТТГ выше референсного значения ($1,5$ Ед/л) в микропрепаратах характерными явлениями были пролиферация эпителия с образованием сосочков, клетки его были кубической формы (рисунок 4). Во всех

препаратах было отмечено большое количество коллоида с интенсивной резорбцией. Степень развития соединительной ткани была незначительная (рисунок 5).

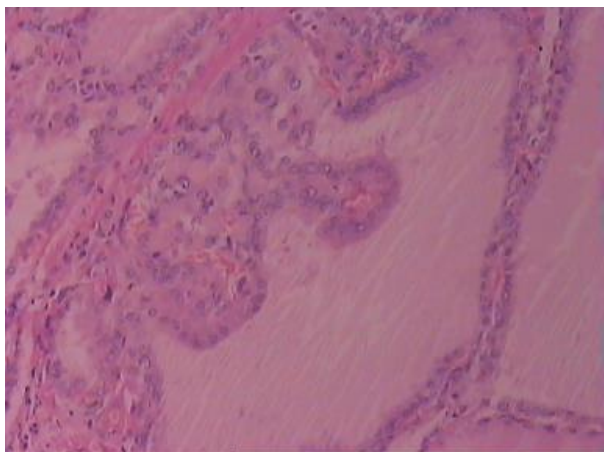


Рисунок 4. Микрофотограмма препарата щитовидной железы. Больная С., 55 лет (ИБ № 15148/569). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200

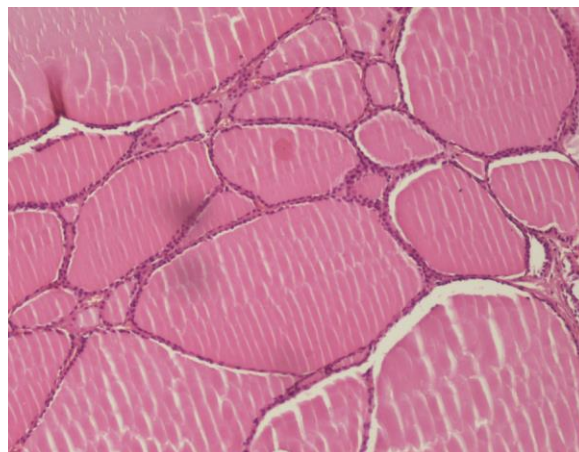


Рисунок 5. Микрофотограмма препарата щитовидной железы. Больная К., 45 лет (медицинская карта № 8912/458). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100

Таким образом, описанные морфологические изменения свидетельствуют о преобладании процессов гиперплазии и пролиферации тиреоидного эпителия. Именно поэтому при высоком уровне аутоиммунной стимуляции оставление тиреоидного остатка в любом объеме нецелесообразно.

Исходя из этого, нами был предложен способ дооперационного определения объема операции на щитовидной железе у больных ДТЗ.

Описание способа определения объема операции

Всем 218 больным II группы до операции определяли уровень антител к рецепторам ТТГ. При значениях этого показателя меньше референсного значения (1,5 Ед/л) прогнозировали низкий риск развития рецидива тиреотоксикоза в послеоперационном периоде и выполняли субтотальную резекцию щитовидной железы с сохранением общепринятых объемов тиреоидного остатка (не более 6 мл). При уровне антител к рецепторам ТТГ равным или больше референсного значения (1,5 Ед/л) у больных прогнозировали высокий риск рецидива заболевания при оставлении тиреоидного остатка любого объема и таким больным выполняли тиреоидэктомию. На способ дооперационного определения объема операции у больных с ДТЗ был получен Патент РФ №2557946 от 30.06.2015.

Отдаленные результаты во II группе

После выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы (подгруппа А II группы) отдалённые результаты (от 1 до 6 лет) были прослежены у всех 72 (100%) оперированных больных. При изучении тиреоидного статуса были получены следующие результаты: у 17 (23,6%) пациентов был диагностирован эутиреоз, они не получали заместительную терапию L-тироксин, у 55 (76,4%) было диагностировано гипотиреоидное состояние. При этом манифестный гипотиреоз с клиническими проявлениями был выявлен у 37 (51,4%) больных, у 18 (25%) – был выявлен субклинический гипотиреоз. При этом тяжелых форм гипотиреоза отмечено не было. Следует отметить, что у 48,6% пациентов заместительная гормональная терапия не требовалась. У 17 больных было эутиреоидное состояние, у 18 – диагностировано умеренное повышение уровня ТТГ и нормальные значения свободного Т4. При этом клинические проявления гипотиреоза отсутствовали. Рецидив тиреотоксикоза не развился ни у одного пациента. При исследовании в отдаленном периоде титр АТ рТТГ у всех 72 (100%) был менее 1,5 Ед/л.

В подгруппе Б II группы после выполнения операции тиреоидэктомии отдаленные результаты были изучены у 140 (95,9%) больных. Ожидаемым исходом был гипотиреоз, все пациенты получали заместительную гормональную терапию (L-тироксин). Динамика изменения среднего значения уровня антител к рецепторам ТТГ в отдаленном периоде показана на рисунке 6.

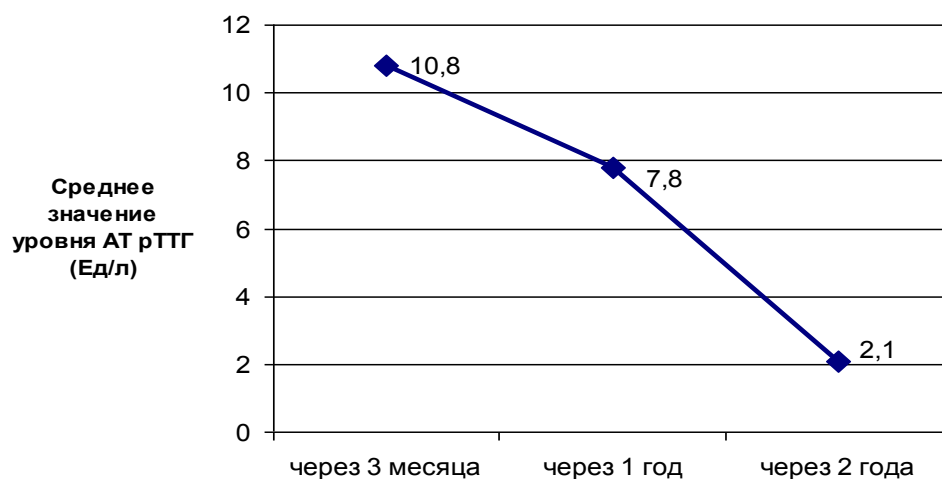


Рисунок 6. Динамика изменения уровня АТ рТТГ в отдаленном периоде

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

Были сопоставлены исходы лечения после операции субтотальной резекции щитовидной железы у пациентов I группы и подгруппы А II группы (таблица 4).

Таблица 4

Сравнение исходов оперативного лечения после операции субтотальной резекции щитовидной железы

Исход	I группа (n=31)	II группа подгруппа А (n=72)	P
Гипотиреоз	20 (65%)	55 (76,4%)	0,23
Эутиреоз	6 (19%)	17 (23,6%)	0,79
Рецидив тиреотоксикоза	5 (16%)	0 (0%)	0,0019

Оказалось, что частота развития гипотиреоза в обеих группах статистически значимо не различалась ($p=0,23$). Однако в I группе было 5 пациентов (16%) с рецидивом заболевания. В подгруппе А II группы рецидива заболевания не было выявлено ни у одного пациента. Таким образом, частота развития рецидива тиреотоксикоза в обеих группах имела статистически значимое различие ($p=0,0019$).

Проведенный анализ полученных отдаленных результатов свидетельствует о том, что выполнение субтотальной резекции щитовидной железы у больных с титром антител к рецепторам ТТГ ниже референсного значения ($<1,5$ Ед/л) не приводит к рецидиву тиреотоксикоза в отдаленном периоде (различия оказались статистически значимыми, $p=0,0019$).

К неудовлетворительным результатам лечения, помимо развития рецидива заболевания, было отнесено наличие стойких послеоперационных осложнений. Для их оценки и сравнения в отдаленном периоде были изучены специфические послеоперационные осложнения после тиреоидэктомии и субтотальной резекции щитовидной железы (таблицы 5, 6).

Таблица 5

Послеоперационные осложнения в отдаленном периоде (сравнение по группам)

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

Таблица 6

Послеоперационные осложнения в отдаленном периоде (сравнение по способу операции)

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

При сравнении количества стойких послеоперационных осложнений между I группой и подгруппами А и Б II группы, статистически значимых различий обнаружено не было ($p > 0,05$). Однако сравнение частоты развития послеоперационных осложнений между различными способами выполнения оперативного пособия показало, что стойкий гипопаратиреоз развивается достоверно чаще после выполнения тиреоидэктомии ($p = 0,018$). При этом развитие пареза гортани не зависит от объема операции ($p = 0,36$).

Отдаленные результаты были изучены с позиции доказательной медицины.

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

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

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

Было проведено сравнение отдаленных результатов лечения после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы у больных I группы и подгруппы А II группы (таблица 7).

Таблица 7

Оценка отдаленных результатов после выполнения операции субтотальной резекции щитовидной железы

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

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

Проведенный анализ полученных отдаленных результатов с позиции доказательной медицины свидетельствует о том, что выполнение субтотальной резекции щитовидной железы у больных с титром антител к рецепторам ТТГ ниже референсного значения ($<1,5$ Ед/л) не приводит к рецидиву тиреотоксикоза в отдаленном периоде (различия являются статистически значимыми, $p=0,0019$). Хороших отдаленных результатов в подгруппе А II группы было достоверно больше ($p=0,008$, различие статистически значимо).

Было проведено сравнение хороших, удовлетворительных и неудовлетворительных отдаленных результатов операций у больных I группы (без индивидуализированного подхода) и II группы (индивидуализированный подход) с использованием критериев доказательной медицины (таблица 8).

Таблица 8

Оценка отдаленных результатов оперативного лечения

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

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

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

3. Морфологические изменения ткани щитовидной железы напрямую зависят от

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

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

Практические рекомендации

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

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

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

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

Перспективы дальнейшей разработки темы

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

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Сахипов, Д.Р. Профилактика периоперационных осложнений у больных с диффузным токсическим зобом [Текст] / А.Н. Вачёв, Е.В. Фролова, Д.Р. Сахипов [и др.] // Сборник научно-практических работ «Ратнеровские чтения – 2011». – Самара, 2011. – С. 92-93.
2. Сахипов, Д.Р. Зависит ли рецидив токсического зоба после операции от объёма тиреоидного остатка? [Текст] / Д.Р. Сахипов, Е.В. Фролова, С.Е. Евгеньева // Сборник научно-практических работ «Ратнеровские чтения – 2013». – Самара, 2013. – С. 42-43.
3. Сахипов, Д.Р. Возможности выполнения радикальных оперативных вмешательств больным диффузным токсическим зобом в состоянии субкомпенсированного тиреотоксикоза [Текст] / Д.Р. Сахипов, Е.В. Фролова, Н.В. Морковских [и др.] // Сборник научно-практических работ «Ратнеровские чтения – 2013». – Самара, 2013. – С. 43-45.
4. **Сахипов, Д.Р. Взаимосвязь морфологических изменений ткани щитовидной железы с уровнем ее аутоиммунной стимуляции у больных диффузным токсическим зобом [Текст] / А.Н. Вачёв, Д.Р. Сахипов, Е.В. Фролова [и др.] // Морфологические ведомости. – 2014. – № 4. – С. 49-53.**
5. **Сахипов, Д.Р. Клиническое наблюдение больной с первичным гиперпаратиреозом и узловым токсическим зобом [Текст] / А.Н. Вачёв, Е.В. Фролова, Д.Р. Сахипов [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2015. – № 9(1). – С. 42-47.**
6. Сахипов, Д.Р. Впервые выявленная декомпенсированная патология щитовидной железы у больной с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / А.Н. Вачёв, Н.В. Морковских, Е.В. Фролова, Д.Р. Сахипов // 100 избранных лекций по эндокринологии (2 вып.) под ред. Ю.И.Караченцева, А.В. Казакова, Н.А., Кравчун, И.М. Ильиной. – Харьков, 2015. – С. 221-224.
7. Сахипов, Д.Р. Мерцательная аритмия у больных с тиреотоксическим сердцем после операции на щитовидной железе [Текст] / А.Н. Вачёв, Е.В. Фролова, Д.Р. Сахипов [и др.] // Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов эндокринологов «Современные аспекты хирургической эндокринологии – «Калининские чтения». – Самара, 2015. – С. 105-109.

8. Сахипов, Д.Р. Клиническая эффективность морфологически обоснованных операций у больных с узловым зобом [Текст] / Е.В. Фролова, Д.Р. Сахипов, Н.В. Морковских [и др.] // Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов эндокринологов «Современные аспекты хирургической эндокринологии – «Калининские чтения». – Самара, 2015. – С. 237-241
9. Сахипов, Д.Р. Течение мерцательной аритмии у больных с тиреотоксическим сердцем после операции на щитовидной железе [Текст] / А.Н. Вачёв, Е.В. Фролова, Д.Р. Сахипов [и др.] // Сборник научно-практических работ «Ратнеровские чтения – 2015». – Самара, 2015. – С. 30-35.
10. Сахипов, Д.Р. Прогнозирование клинической эффективности операций у больных узловым зобом [Текст] / Е.В. Фролова, Д.Р. Сахипов, Н.В. Морковских [и др.] // Сборник научно-практических работ «Ратнеровские чтения – 2015». – Самара, 2015. – С. 63-67.
11. Сахипов, Д.Р. Морфологические изменения тиреоидного остатка после субтотальной резекции щитовидной железы у больных с послеоперационным рецидивом ДТЗ [Текст] / Д.Р. Сахипов, Е.В. Фролова, С.Н. Блинничев // Сборник научно-практических работ «Ратнеровские чтения – 2015». – Самара, 2015. – С.45-48.
12. Сахипов, Д.Р. Можно ли считать объем тиреоидного остатка единственным фактором риска рецидива тиреотоксикоза [Текст] / Д.Р. Сахипов // **Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5-6 (1). – С. 185-189.**
13. Сахипов, Д.Р. Симультанное хирургическое лечение больной с первичным гиперпаратиреозом и диффузным многоузловым токсическим зобом [Текст] / А.Н. Вачёв, Е.В. Фролова, Д.Р. Сахипов [и др.] // Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов эндокринологов «Современные аспекты хирургической эндокринологии – «Калининские чтения». – Самара, 2015. – С. 480-484.

Патенты

Пат. 2557946 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/48, А 61 В 17/00. Способ дооперационного определения объема операции у больных диффузным токсическим зобом [Текст] / А.Н. Вачёв, Д.Р. Сахипов, Е.В. Фролова, Н.В. Морковских (RU). – № 2014108989/15; заявл. 07.03.14; опубл. 27.07.2015, Бюл. № 21.

Подписано в печать 13.04.2016 г.

Заказ №2778. Тираж 100 экз.

Объем 1 усл. п.л. Формат 60×80/16

Бумага офсетная. Печать оперативная.

Отпечатано в типографии

ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России
443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 «б»