

На правах рукописи



Гребнев Андрей Георгиевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ,
ПРОФИЛАКТИКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОТИРЕОЗА**

14.00.27 — хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2005

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Пермь

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор *Заривчацкий Михаил Федорович*

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор *Четвертных Виктор Алексеевич*

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор *Стяжкина Светлана Николаевна*

доктор медицинских наук, профессор *Репин Василий Николаевич*

Ведущая организация: *Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва)*

Защита состоится « ____ » _____ 2006 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия Росздрава» (614990, г. Пермь, ул. Куйбышева, 39)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Пермской государственной медицинской академии (614000, г. Пермь, ул. Коммунистическая, 26)

Автореферат разослан «*21*» *сентября* 2006 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Л. П. Котельникова

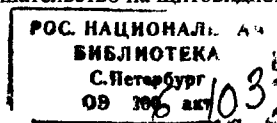
2006 А
2565

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Патология щитовидной железы актуальна как для Российской Федерации в целом, так и для Пермского края, который издавна известен как очаг тяжелой эндемии зоба, имеющий свои особенности течения болезни, разнообразные клинические и патоморфологические ее проявления. Число больных узловыми и диффузными формами зоба неуклонно увеличивается (Дедов И. И., 1999; Евменова Т. Д., 2000; Кашкина Н. В., 2001). Параллельно отмечен и рост количества аутоиммунной патологии щитовидной железы (Калинин А. П., 1998; Бакурадзе Н., 2000; Аристархов В. Г., 2000).

Повышение заболеваемости сопровождается возрастанием хирургической активности и, как следствие, увеличением количества неудовлетворительных результатов лечения, появлением послеоперационных осложнений, из которых чаще отмечается послеоперационный гипотиреоз. По данным литературы, процент послеоперационного гипотиреоза колеблется от 4,8 до 75 %, достигая, по сведениям некоторых авторов, 84,5 % (Волох Ю. А., 1998; Ветшев П. С., 2000; Аристархов В. Г., Кириллов Ю. Б., 2001; Калинин А. П., 2003).

До настоящего времени среди хирургов и эндокринологов нет единой тактики лечения и профилактики этого осложнения. Отдаленные результаты хирургического лечения зоба обычно рассматривают с учетом длительности заболевания, пола и возраста пациентов, объема выполненного оперативного вмешательства. Требуется усовершенствования методика хирургического вмешательства при узловых формах зоба. Мало изучена связь между наличием аутоиммунного процесса и степенью его тяжести, а также морфофункциональной активностью тиреоидного остатка и частотой развития послеоперационного гипотиреоза. Гипотиреоз вызывает развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, репродуктивной и центральной нервной систем, а в случае декомпенсации приводит к смертельному исходу (Балаболкин М. И., Петунина Н. А., 2002; Батчаев Э. О., Гришкин Ю. Н., 2001). До конца не решены проблемы ранней и доступной диагностики послеоперационного гипотиреоза, в том числе его скрытых проявлений. Эндокринологами активно дискутируется проблема целесообразности терапии субклинического послеоперационного гипотиреоза и выбора медикаментозных способов его коррекции. Отсутствие тенденции к уменьшению развития неблагоприятных ближайших и отдаленных результатов оперативного лечения делает актуальным вопросы диспансерного наблюдения за больными, перенесшими хирургическое вмешательство на щитовидной железе.



Исходя из изложенного, необходима разработка критериев прогнозирования гипотиреоза, методов интраоперационной профилактики у больных с высокой степенью риска его развития, усовершенствование способов лечения, что позволит улучшить ближайшие и отдаленные результаты хирургического вмешательства. Решению этих проблем посвящено настоящее исследование.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать методы профилактики и улучшить результаты лечения послеоперационного гипотиреоза путем выявления предоперационных и интраоперационных прогностических критериев его развития в зависимости от нозологии, клинических проявлений, гормонального статуса, морфологических изменений в щитовидной железе и вида оперативного вмешательства, а также усовершенствования способа послеоперационной компенсации функции тиреоидного остатка.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить вероятность развития послеоперационного гипотиреоза у пациентов диффузной токсической и узловыми формами зоба. Разработать комплекс диагностических тестов, позволяющих повысить достоверность прогнозирования его развития.
2. Выявить прогностическую значимость результатов клинического, лабораторного и сонографического методов исследования в развитии послеоперационного гипотиреоза.
3. Выявить наиболее значимые критерии и разработать упрощенный метод прогнозирования вероятности развития послеоперационного гипотиреоза.
4. Оценить значение морфометрического и гистологического исследований для выявления функциональных и компенсаторных возможностей ткани щитовидной железы и определить их роль в развитии послеоперационного гипотиреоза.
5. Разработать методику медикаментозной коррекции послеоперационного гипотиреоза гомеопатическим препаратом «Струмель».

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые изучена частота и клинические проявления послеоперационного гипотиреоза у пациентов с различной патологией щитовидной железы.

На основании комплексного обследования в предоперационном периоде и анализа результатов оперативного лечения пациентов диффузной токсической и узловыми формами зоба определены клинические и лабораторные факторы, влияющие на развитие послеоперационного гипотиреоза.

Впервые разработаны способы прогнозирования развития послеоперационного гипотиреоза путем сравнительного анализа клинических и лабораторных тестов и определения их информативности.

Проведено математическое моделирование и определены значения различных показателей, при которых вероятно развитие послеоперационного гипотиреоза у пациентов диффузной токсической и узловыми формами зоба. Рассчитаны уравнения классификации, обладающие высокой степенью достоверности, основанные на использовании общедоступных параметров, характеризующих состояние щитовидной железы и организма в целом.

Проведена оценка морфологических критериев, влияющих на функциональное состояние щитовидной железы и тиреоидного остатка, и их компенсаторно-регенераторные возможности. На основании полученных данных разработан прогноз развития послеоперационного гипотиреоза у пациентов с различными формами зоба.

Впервые в качестве лечебно-профилактического средства у пациентов с послеоперационным гипотиреозом применен гомеопатический препарат «Струмель» и проведено сравнительное изучение эффективности консервативного лечения послеоперационного гипотиреоза с применением L-тироксина и «Струмеля».

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Уточнены клинические и лабораторные факторы прогнозирования развития послеоперационного гипотиреоза. Определена значимость каждого из показателей.

Предложена рациональная схема предоперационного обследования пациентов диффузной токсической и узловыми формами зоба, в том числе тех, которые угрожаемы по развитию послеоперационного гипотиреоза.

Разработаны критерии оценки компенсаторно-приспособительных возможностей тиреоидного остатка, позволяющие более точно оценить его функциональные резервы и прогнозировать развитие послеоперационного гипотиреоза. Рассчитаны уравнения классификации для прогнозирования послеоперационного гипотиреоза, основанные на использовании общедоступных клинико-лабораторных исследований.

Применение в составе лечебного комплекса гомеопатического препарата «Струмель» позволило снизить дозу L-тироксина на 50 % и уменьшить количество пациентов с побочными эффектами и осложнениями от приема препаратов тиреоидных гормонов.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Математическое прогнозирование вероятности развития послеоперационного гипотиреоза у лиц с диффузной токсической и узловыми формами зоба позволяет улучшить результаты оперативного лечения.
2. Для прогнозирования возможности развития послеоперационного гипотиреоза большое значение имеет оценка функциональных и компенсаторных возможностей ткани щитовидной железы с использованием морфометрических и гистологических методов исследования.
3. Препарат «Струмель» является эффективным и безопасным методом коррекции послеоперационного гипотиреоза.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях Ассоциации врачей хирургического профиля г. Перми и Пермской области в 2001, 2003, 2005 гг., на XI (XIII), XII (XIV) и XV Российских симпозиумах по хирургической эндокринологии «Актуальные вопросы хирургической эндокринологии» (Санкт-Петербург, 2003; Ярославль, 2004; Рязань, 2005), на конференции по гомеопатической и антигомотоксической терапии (Пермь, 2000), 4-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии» (Пермь, 2002).

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них — 4 в центральной печати, получено удостоверение № 2375 от 27.09.2005 г.

на рационализаторское предложение «Разработка критериев прогнозирования развития послеоперационного гипотиреоза» (в соавторстве с Заривчацким М. Ф.), получено Свидетельство ВНИТИЦ о регистрации интеллектуального продукта «Способ лечения послеоперационного гипотиреоза с использованием гомеопатического препарата “Струмель”» под № 73200500230 от 07.10.2005 г. (в соавторстве с Заривчацким М. Ф.).

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Практические рекомендации по диагностике, прогнозированию развития и медикаментозной коррекции послеоперационного гипотиреоза внедрены в работу городского центра хирургической эндокринологии на базе КМСЧ № 1 и отделения эндокринологии КМСЧ № 1 г. Перми.

Результаты исследований используются в учебном процессе кафедры хирургических болезней медико-профилактического факультета с курсом сестринского дела в хирургии Пермской государственной медицинской академии при преподавании хирургического лечения патологии органов эндокринной системы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на кафедре хирургических болезней медико-профилактического факультета с курсом сестринского дела в хирургии Пермской государственной медицинской академии на базе городского центра хирургической эндокринологии клинической МСЧ № 1 г. Перми. За период с 2000 по 2005 гг. проведено углублённое обследование и проанализированы результаты лечения 150 пациентов, из которых с узловыми формами зутиреоидного зоба было 107 (в том числе 18 с многоузловыми формами), с диффузной токсической — 43. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст (лет)							Всего
	до 20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	> 70	
Женщины	5	18	17	40	31	21	3	135
Мужчины			4	5	2	4		15
Итого	5	18	21	45	33	25	3	150

Показаниями к операции служили: наличие узлового образования щитовидной железы свыше 3 см в диаметре или узлового образования меньшего размера, но с тенденцией к быстрому росту и с учетом данных пункционной аспирационной биопсии. При диффузном токсическом зобе операции выполнялись у пациентов с осложнённым тиреотоксикозом или увеличением щитовидной железы до III–IV степени после достижения медикаментозного эутиреоза. У 85 пациентов была выполнена гемитиреоидэктомия, у 25 — субтотальная тиреорезекция по Е. С. Драчинской, у 37 — субтотальная тиреорезекция по О. В. Николаеву, у 3 — тиреоидэктомия.

Обследование больных проведено по разработанной нами схеме, где выделено 67 признаков. При сборе анамнеза заболевания обращали внимание на его длительность, приём тиреоидных препаратов до операции, жалобы (слабость, сухость кожных покровов, ломкость волос и ногтей, кровоточивость). Затем проводили объективное обследование с измерением частоты сердечных сокращений, систолического, диастолического и пульсового артериального давления, температуры тела, уровня основного обмена. Лабораторные методы включали в себя общий анализ крови, определение концентрации общего белка биуретовым способом, глюкозы глюкозооксидазным методом, холестерина энзиматическим колориметрическим методом, щелочной фосфатазы оптимизированным кинетическим методом, креатинина методом Яффе, липидов ферментативным методом, общего билирубина фотометрическим количественным методом Йендрашика — Гроффа, ТТГ двухцентровым твердофазным иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов Тиреотропин-ИФА<ДИАплюс> (Москва), белково-связанной и несвязанной форм T_3 (методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов T_3 -ИФА-МТП<ДИ-Аплюс> (Москва), белково-связанной и несвязанной форм T_4 одностадийным конкурентным твердофазным иммуноферментным методом с помощью тест-системы « T_4 ИФА COBAS CORE» (Швейцария), аТГ иммуноферментным методом с помощью тест-системы для количественного определения IgG-антител к тиреоглобулину фирмы Labodia S. A. (Швейцария), аТПО иммуноферментным методом с помощью тест-системы для количественного определения IgG-аутоантител к тиреопероксидазе фирмы Labodia S. A. (Швейцария) в сыворотке крови. Нормальными величинами служили контрольные данные, прилагаемые к тест-системам. Функциональные и компенсаторные возможности щитовидной железы оценивали с помощью индекса компенсации (T_4/T_3) и тиреоидного индекса ($T_3 + T_4/ТТГ$). Инструментальное

обследование щитовидной железы и тиреоидного остатка выполнялось на аппарате Sonoace 8800 Digital Craia, работающем в реальном масштабе времени с линейным датчиком 7,5 МГц.

Морфологическое исследование щитовидной железы включало в себя изучение материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии в предоперационном периоде, с фиксацией препаратов по Майн — Грюнвальду в течение 3 минут и последующей окраской по Романовскому — Гимзе. Проводили также интраоперационную экспресс-диагностику с использованием замораживающего микротомы и послеоперационное макро- и микроскопическое исследование удаленных препаратов с окраской их гематоксилин-эозином и по ван-Гизону. При морфологическом и морфометрическом исследовании в первую очередь оценивали критерии, определяющие степень повреждения ткани щитовидной железы и ее компенсаторно-приспособительные возможности, определяя диаметр фолликула, высоту фолликулярного эпителия и их соотношение между собою, интенсивность окраски коллоида, его вакуолизацию, сосочковые разрастания стенки фолликулов, отложения в ней кальция, холестерина, гиалиноз и фиброз фолликулов, некроз клеток, наличие кровоизлияний, лимфоидной инфильтрации, вычисляли площадь коллоида и стромально-сосудистого компонента. Морфометрические исследования проведены в отделе учебно-методического и научного обеспечения ГОУ ВПО «ИГМА Росздрава» на морфометрической установке «Olympus» с обработкой полученных данных по программе «Морфометрический мастер».

Количественную оценку относительного объема фолликулярного эпителия, коллоида, стромы и лимфоидной ткани определяли методом точечного счёта с использованием стереометрической окулярной вставки Г. Г. Автаңдилова, содержащей 100 равноудалённых точек в 10 полях зрения. В среднем в норме на фолликулярный эпителий приходится 30–48 % от объема железы, на коллоид — 40–55 %, на строму 6–16 %.

Для изучения лечебной эффективности гомеопатического препарата «Струмель» нами отобраны 40 пациентов с манифестным послеоперационным гипотиреозом, которые были разделены на 4 группы, по 10 человек в каждой, в зависимости от метода лечения. В первой группе в качестве лечебного средства применялся L-тироксин в средней терапевтической дозировке 100 мкг/сут, во второй — L-тироксин в дозе 75 мкг/сут с дополнительным включением препарата «Струмель» по 1 табл. 3 раза в день, в третьей — L-тироксин по 50 мкг/сут с дополнительным включением «Струмеля» по 2 табл. 3 раза в день, в четвертой — L-тироксин 50 мкг/сут и препарат «Струмель» по 1 табл. 3 раза в день.

Отдалённые результаты лечения изучали в сроки 4 и 6 месяцев после операции с помощью анкетирования и клинико-лабораторно-инструментального обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя результаты лечения 150 пациентов диффузной токсической и узловыми формами зоба, мы выявили, что послеоперационный гипотиреоз развился у 40 человек. Среди них по поводу диффузного токсического зоба было оперировано 72,5 %, мононодозного и полинодозного эутиреоидного зоба соответственно 7,5 и 20 %. Всем пациентам с развившимся послеоперационным гипотиреозом выполнялись только субтотальные тиреорезекции (92,5 % случаев) и тиреоидэктомии (7,5 % случаев). После тиреоидэктомии послеоперационный гипотиреоз развился в 100 % случаев, после субтотальной тиреорезекции по О. В. Николаеву — в 41,6 %, а после субтотальной тиреорезекции по Е. С. Драчинской — в 50 % случаев.

У пациентов с послеоперационным гипотиреозом уже до операции имеются жалобы, характерные для этого заболевания — слабость, ломкость волос и ногтей, кровоточивость десен, осиплость голоса. Кроме того, у них отмечена эозинофилия ($6,88 \pm 1,89$ %), гиперхолестеринемия ($5,6 \pm 0,29$ ммоль/л), значения T_4 составляли $60,0 \pm 1,55$ нг/мл, а ТТГ — $3,7 \pm 0,17$ мк МЕ/мл., что также является достаточно характерным признаком гипотиреоза. Отмечен высокий уровень аутоиммунной агрессии организма к тканям щитовидной железы и тиреоидным гормонам независимо от нозологической формы основного заболевания ($40,0 \pm 5,43$ Мед/мл и $132,0 \pm 10,84$ Мед/мл соответственно). Тиреоидный индекс и индекс компенсации значительно отличались от физиологических значений, составляя $18,0 \pm 0,94$ и $58,4 \pm 2,56$ соответственно.

Математическое прогнозирование развития послеоперационного гипотиреоза. Традиционно, факторами, определяющими исход операции на щитовидной железе, являются состояние больного, возраст и наличие сопутствующих заболеваний, нозологическая форма заболевания и его длительность, объем операции, объем тиреоидного остатка.

С помощью коэффициентов корреляции установлена связь между послеоперационным уровнем тиреоидных гормонов и отдельными показателями общеклинического обследования ($p \leq 0,05$). При полинодозном эутиреоидном зобе выявлена значимая корреляция послеопера-

ционного уровня тиреоидных гормонов и жалоб на похудание, содержания эозинофилов в общем анализе крови, концентрации T_4 и ТТГ до операции, значений ТИ и ИК. Кроме того, имеются корреляционные связи и с другими жалобами (в том числе на слабость, ломкость ногтей, потливость) и, лабораторными данными — значениями индекса лимфоциты/СОЭ и уровнем холестерина до операции, содержанием ат ТПО до и после оперативного лечения, площадью фолликулярного эпителия в микропреparate. В то же время не обнаружено связи между уровнем тиреоидных гормонов с такими, казалось бы, зависимыми показателями, как содержание эозинофилов и концентрация холестерина плазмы крови после операции, уровень ат ТГ.

При монодозном эутиреоидном зобе показатели, коррелирующие с уровнем тиреоидных гормонов после операции, несколько иные. К ним относятся жалобы на ломкость волос, величина систолического и пульсового артериального давления, содержание эозинофилов, уровень T_4 до операции, а также значения ТИ и ИК. По-прежнему, не установлено связи уровня тиреоидных гормонов и концентрации холестерина и антитиреоидных антител.

У пациентов диффузным токсическим зобом имеется корреляция между послеоперационным уровнем тиреоидных гормонов и жалобами на похудание, концентрацией холестерина плазмы крови, уровнем T_4 и ТТГ до операции, объемом тиреоидного остатка, а также со всеми показателями, которые характеризуют напряженность компенсаторных процессов в щитовидной железе: уровнем ат ТПО, значениями ТИ и ИК, площадью фолликулярного эпителия в микропреparate. В то же время не найдено устойчивых связей с содержанием эозинофилов. Таким образом, диагностическую значимость для прогнозирования вероятности развития послеоперационного гипотиреоза, с учетом корреляционных связей, имеют жалобы на похудание и ломкость волос, уровень систолического и пульсового артериального давления, содержание эозинофилов и концентрация холестерина, содержание тиреоидных гормонов до операции, уровень ат ТПО, значения ТИ и ИК, площадь фолликулярного эпителия в микропреparate и объем тиреоидного остатка.

Полученные результаты исследований указывают на то, что, несмотря на высокую диагностическую значимость отдельных параметров предоперационного обследования, отсутствуют показатели, которые с высокой степенью достоверности могут являться основой для построения прогноза вероятности развития послеоперационного гипотиреоза. Эти данные не противоречат заключениям ряда исследователей

о невозможности прогнозирования неблагоприятного исхода операции на основании отдельных показателей общеклинического обследования, в том числе тех, которые указывают на функциональные расстройства щитовидной железы.

Для существенного повышения информативности отдельных показателей целесообразно проводить многофакторный анализ, который позволяет выявить скрытые взаимосвязи между ними. В алгоритме интегральных параметров должны принимать участие показатели, отражающие функциональное состояние самой ткани щитовидной железы, степень ее повреждения, в том числе за счет аутоиммунной агрессии и компенсаторные возможности, а также показатели, показывающие состояние организма в целом. Рассчитав коэффициенты двух линейных функций классификации, мы построили уравнения классификационных функций.

У пациента наиболее вероятно нет послеоперационного гипотиреоза, если при подстановке его данных в уравнения классификационных функций максимум достигается в первом уравнении, и наиболее вероятно его наличие, если максимум — во втором уравнении. Уровень распознавания в первом уравнении достигает 81,6 %, а во втором ≈ 100 %.

Таким образом, классифицирующие функции имеют вид

$$Y_1 = -0,13 \cdot X_1 + 0,90 \cdot X_2 + 0,01 \cdot X_3 - 0,03 \cdot X_4 + 0,00 \cdot X_5 + 0,09 \cdot X_6 - 0,27 \cdot X_7 + 0,00 \cdot X_8 - 0,03 \cdot X_9 - 0,01 \cdot X_{10} - 0,16 \cdot X_{11} + 0,07 \cdot X_{12} + 0,07 \cdot X_{13} + 0,01 \cdot X_{14} + 0,27 \cdot X_{15} + 0,00 \cdot X_{16} + 0,00 \cdot X_{17} + 0,00 \cdot X_{18} + 0,00 \cdot X_{19} + 0,02 \cdot X_{20} + 0,06 \cdot X_{21} + 2,57 \cdot X_{22} - 0,13 \cdot X_{23} - 0,17 \cdot X_{24} - 0,27 \cdot X_{25} - 0,18 \cdot X_{26} + 14,50;$$

$$Y_2 = 0,17 \cdot X_1 + 0,03 \cdot X_2 + 0,04 \cdot X_3 + 0,07 \cdot X_4 - 0,00 \cdot X_5 - 0,13 \cdot X_6 + 0,15 \cdot X_7 - 0,00 \cdot X_8 - 0,06 \cdot X_9 - 0,09 \cdot X_{10} - 0,06 \cdot X_{11} - 0,01 \cdot X_{12} - 0,45 \cdot X_{13} + 0,01 \cdot X_{14} + 0,24 \cdot X_{15} - 0,00 \cdot X_{16} - 0,00 \cdot X_{17} - 0,00 \cdot X_{18} + 0,00 \cdot X_{19} - 0,00 \cdot X_{20} - 0,06 \cdot X_{21} - 0,19 \cdot X_{22} + 0,14 \cdot X_{23} - 0,00 \cdot X_{24} - 0,16 \cdot X_{25} - 0,06 \cdot X_{26} + 12,78; \text{ где:}$$

- содержание эозинофилов в периферической крови (x1)
- содержание эритроцитов в периферической крови (x2)
- содержание лимфоцитов в периферической крови (x3)
- скорость оседания эритроцитов (x4)
- индекс лимфоциты/СОЭ (x5)
- концентрация холестерина в плазме крови (x6)
- концентрация липидов в плазме крови (x7)

- концентрация щелочной фосфатазы в плазме крови (x8)
- концентрация креатинина в плазме крови (x9)
- концентрация общего белка в плазме крови (x10)
- концентрация глюкозы в плазме крови (x11)
- концентрация общего билирубина в плазме крови (x12)
- концентрация T_3 в плазме крови (x13)
- концентрация T_4 в плазме крови (x14)
- концентрация ТТГ в плазме крови (x15)
- концентрация ат ТПО в плазме крови (x16)
- концентрация ат ТГ в плазме крови (x17)
- значения тиреоидного индекса (x18)
- значения индекса компенсации (x19)
- объем щитовидной железы (x20)
- структура ткани (x21)
- наличие очаговых образований (x22)
- структура очаговых образований (x23)
- площадь стромально-сосудистого компонента (x24)
- площадь фолликулярного эпителия (x25)
- площадь коллоида (x26)

Точность прогноза развития послеоперационного гипотиреоза у больных диффузной токсической и узловыми формами зоба составила 78 %.

Применив пошаговый дискриминантный анализ с исключением, мы выяснили, что на 23 шаге из построенной модели были исключены 22 признака, а включены только 6, которые, по-видимому, являются ключевыми. Это: содержание лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов, концентрация липидов и ТТГ, объем щитовидной железы и площадь фолликулярного эпителия. Рассчитав коэффициенты линейных функций классификации и, построив классифицирующие функции и классификационную матрицу для этих признаков, мы получили достаточно высокую точность прогноза вероятности развития послеоперационного гипотиреоза у пациентов диффузной токсической и узловыми формами зоба. При мононодозном эутиреоидном зобе достоверность прогноза составила 89,89 %, при полинодозном эутиреоидном зобе — 66,67 %, а при диффузном токсическом зобе — 83,72 %. Высокая достоверность прогноза позволяет использовать эту формулу из 6 ключевых показателей у пациентов с различными формами зоба.

Морфологические аспекты прогнозирования. В работе были проведено прогнозирование развития послеоперационного гипотиреоза не только при помощи математических моделей, но и морфологического анализа микропрепаратов. На основании полученных данных делались выводы о компенсаторных возможностях ткани щитовидной железы после операции и, соответственно, о вероятности развития послеоперационного гипотиреоза. У пациентов с развившимся послеоперационным гипотиреозом, независимо от нозологической формы зоба, отмечались выраженные морфологические признаки снижения функциональной активности ткани щитовидной железы: увеличение диаметра фолликулов, снижение высоты фолликулярного эпителия, некроз и фиброз фолликулов, наличие кровоизлияний, лимфоидная инфильтрация. При проведении морфометрии относительная площадь лимфоидной инфильтрации тканей и фолликулов, в среднем, была почти в два раза больше, чем у пациентов без послеоперационного гипотиреоза, составив $23,3 \pm 4,55 \%$, ($p < 0,05$), а площадь фолликулярного эпителия была значительно меньше ($27,9 \pm 1,45 \%$, $p < 0,05$). Диаметр фолликула и его соотношение с толщиной фолликулярной стенки у пациентов с послеоперационным гипотиреозом статистически достоверно превышают аналогичные показатели у пациентов без гипотиреоза, составляя $442,64 \pm 6,77$ мкм и $69,7 \pm 6,5$ мкм, ($p < 0,05$) соответственно. Такая же закономерность выявлена и у всех пациентов с диффузной токсической и полинодозной формами зоба ($470 \pm 7,6$ мкм и $65,3 \pm 5,4$) по отношению к больным, страдающим мононодозной формой зоба, и практически здоровым людям ($215,7 \pm 8,7$ мкм и $30,2 \pm 4,7$, $p < 0,05$). Следовательно, чем выше показатель соотношения диаметра фолликула к толщине его стенки и больше диаметр самого фолликула, тем ниже функциональная активность ткани щитовидной железы и тем выше вероятность развития послеоперационного гипотиреоза. Группой риска при этом чаще являются пациенты, страдающие диффузной токсической и полинодозной формами зоба.

При рассмотрении различных форм зоба, учитывая результаты морфологического исследования удаленной части железы, вырисовывается определенная картина. У больных с мононодозной формой заболевания в удаленной части железы сохраняется много нормальных фолликулов и межфолликулярных островков (до 60 %). И даже у больных с развившимся послеоперационным гипотиреозом не отмечено процессов, указывающих на снижение функциональной активности тканей. Диаметр фолликула и толщина фолликулярного эпителия прак-

тически не отличались от нормальных значений. Осложнения возникли лишь в силу большого объема удаленной ткани из-за массивности узлового зоба. Вероятность развития послеоперационного гипотиреоза после гемитиреоидэктомии невелика. Даже после больших по объему резекций значительное количество нормальных фолликулов и часть фолликулов, развивающихся по принципу компенсаторных реакций, позволяют подавляющей массе больных избежать послеоперационного гипотиреоза.

При полинодозной форме эутиреоидного зоба примерно у 50 % выявлен послеоперационный гипотиреоз. Содержание лимфоидной ткани у этих больных в железе увеличивается. Имеется значительная лимфоидная инфильтрация тканей, но цитотоксического разрушения фолликулов железы нет и вокруг узлов, главным образом на периферии, сохраняется до 40 % нормальных фолликулов. При больших по объему узлах нормальных фолликулов сохраняется не более 20 %. Наблюдения показали, что чем меньше по размерам и, чем компактнее располагаются патологические узлы в щитовидной железе до операции, тем большая возможность сохранения малоизмененных и неизмененных фолликулов и стромы железы с последующим значительным снижением или отсутствием осложнений в послеоперационном периоде.

При диффузной токсической форме зоба в железе имеются не только мощные скопления лимфоидной ткани, но и большие склерозированные участки. Сохранившиеся фолликулы резко увеличиваются в размерах, и значительно уплощается эпителий. Нормальных фолликулов остается не более 8–12 %. Меняется соотношение между площадью фолликулов и стромально-сосудистым компонентом в пользу последнего, а также между диаметром фолликула и толщиной его стенки; и на первый план выходят процессы их атрофии и нарушения целостности. К моменту операции у таких больных основная часть железы погибает. Компенсаторные возможности органа крайне низкие. Этим и объясняется высокая частота развития послеоперационного гипотиреоза (примерно, 67,5 % случаев). Вместе с тем, в 32–33 % случаев гипотиреоз после операции не развивается. Это становится возможным только при наличии сохранившихся сгруппированных нормальных фолликулов. Число жизнеспособных фолликулов при этом должно достигать 25 %. Это и есть тот «золотой запас», который позволяет избежать развития послеоперационного гипотиреоза.

Оптимизация лечения послеоперационного гипотиреоза. В нашем исследовании мы обратились к гомеопатической терапии послеоперационного гипотиреоза, в частности к препарату «Струмель» (регистра-

ционное удостоверение П-8-242 № 007988 от 26.11.1996 г.) производства «Biologische Heilmittel Heel GmbH» (Баден-Баден, Германия). Одна таблетка «Струмеля» содержит: Spongia D3 — 150 мг, Calcium iodatum D4 — 90 мг, Acidum silicicum D4, Fucus vesiculosus D4 — по 30 мг, магния стеарат — 1,5 мг, лактозу. В анализированной литературе не найдено сведений об использовании «Струмеля» для коррекции этой патологии. 40 пациентов с манифестным послеоперационным гипотиреозом были разделены на 4 группы, в зависимости от соотношения «Струмеля» и L-тироксина в лечебном комплексе. После подбора всем пациентам поддерживающей дозы L-тироксина в состав лечебного комплекса во II, III, IV группах был введен «Струмель» в различных дозировках, а I группа пациентов изолированно принимала L-тироксин.

Оценивая результаты лечения, проводили обследование пациентов в начале, середине и в конце 12 недельного курса, анализируя субъективные, объективные и лабораторные проявления гипотиреоза. Все признаки заболевания равномерно регрессировали во всех группах в течение периода лечения, а по окончании его прослеживались лишь в единичных наблюдениях, вне зависимости от применяемой терапии. Динамика наиболее характерных лабораторных проявлений гипотиреоза представлена в таблицах 2, 3.

Эффективность лечения оценивали также по уровню ТТГ и Т₄. У всех пациентов имелся манифестный гипотиреоз с многократно превышающими норму значениями ТТГ и сниженным уровнем Т₄. Через 6 недель лечения у всех пациентов манифестная форма заболевания сменялась на субклиническую, которая сохранялась и после 12 недель комплексного лечения, однако концентрация ТТГ продолжала прогрессивно снижаться (табл. 4).

Таблица 2

Динамика показателей эозинофилов в периферической крови у больных послеоперационным гипотиреозом в процессе моно- и комбинированной заместительной терапии (%) (M ± m)

Группы больных	Начало лечения	P ₁	Через 6 недель лечения	P ₂	Через 12 недель лечения
I	5,8 ± 1,62	0,52	5,5 ± 1,35	< 0,001	2,2 ± 1,23
II	6,88 ± 1,89	0,11	5,4 ± 1,35	0,002	2,12 ± 0,99
III	7 ± 1,49	< 0,001	5,0 ± 1,33	< 0,001	2,4 ± 1,17
IV	6,1 ± 2,51	0,509	5,5 ± 1,27	0,001	2,3 ± 1,16

$p < 0,05$

Таблица 3

Динамика концентрации холестерина (ммоль/л) у больных послеоперационным гипотиреозом в процессе моно- и комбинированной заместительной терапии ($M \pm m$)

Группы больных	Начало лечения	P ₁	Через 6 недель лечения	P ₂	Через 12 недель лечения
I	18,59 ± 0,63	0,001	14,09 ± 0,60	<0,001	6,86 ± 0,28
II	18,89 ± 0,60	0,001	14,63 ± 0,57	0,001	7,45 ± 0,24
III	17,86 ± 0,66	<0,001	13,4 ± 0,44	<0,001	7,85 ± 0,34
IV	18,3 ± 0,59	<0,001	14,33 ± 0,60	0,001	7,33 ± 0,45

$p < 0,05$

Таблица 4

Динамика показателей гормонального статуса у больных послеоперационным гипотиреозом в процессе моно- и комбинированной заместительной терапии ($M \pm m$)

Группы больных	Начало лечения	P ₁	Через 6 недель лечения	P ₂	Через 12 недель лечения
T₄ (нмоль/л)					
I	24,2 ± 1,13	0,001	65,09 ± 1,59	<0,001	100,3 ± 6,79
II	25,67 ± 1,43	0,001	63,05 ± 2,46	0,001	103,2 ± 3,5
III	23,99 ± 1,06	<0,001	59,83 ± 3,32	<0,001	106,8 ± 3,7
IV	23,9 ± 1,22	<0,001	65,9 ± 1,69	0,01	108,4 ± 2,82
ТТГ (мкг Ед/мл)					
I	26,69 ± 1,02	0,001	8,8 ± 0,82	<0,001	4,54 ± 0,24
II	22,7 ± 1,66	0,001	10,84 ± 0,71	0,001	4,56 ± 0,26
III	24,1 ± 1,44	<0,001	16,07 ± 1,02	<0,001	4,93 ± 0,18
IV	26,07 ± 1,29	<0,001	9,08 ± 0,63	0,01	4,56 ± 0,22

$p < 0,05$

Исследования показали, что гомеопатический препарат «Струмель» является эффективным средством для компенсации послеоперационного гипотиреоза. Лишенный побочных эффектов и не вызывающий аллергических реакций, он по своей терапевтической активности может заменить до 50 % подобранной дозы L-тироксина.

ВЫВОДЫ

1. Применение математического прогнозирования вероятности развития послеоперационного гипотиреоза у пациентов диффузной токсической и узловыми формами зоба позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения.

2. Для определения вероятности развития послеоперационного гипотиреоза значимость имеют следующие показатели: содержание эозинофилов, эритроцитов и лимфоцитов периферической крови, скорость оседания эритроцитов, индекс лимфоциты/СОЭ, концентрация холестерина, липидов, щелочной фосфатазы, креатинина, общего белка, глюкозы, общего билирубина, T_3 , T_4 , ТТГ, ат ТПО, ат ТГ в плазме крови, значения тиреоидного индекса и индекса компенсации, объем щитовидной железы и структура ее ткани, наличие и характер очаговых образований, площадь стромально-сосудистого компонента, фолликулярного эпителия и коллоида. Информативность отдельных параметров повышается при использовании многофакторного анализа показателей функционального состояния щитовидной железы и организма в целом.

3. Наиболее значимыми показателями для прогнозирования возможности развития послеоперационного гипотиреоза у пациентов с диффузной токсической и узловыми формами зоба являются: содержание лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов, концентрация липидов и тиреотропного гормона, объем щитовидной железы и площадь фолликулярного эпителия. Классификационные функции, составленные с использованием этих параметров, можно использовать для прогнозирования послеоперационного гипотиреоза у больных различными формами зоба.

4. Морфометрическое и гистологическое исследование микропрепаратов позволяют оценить функциональные и компенсаторные возможности ткани щитовидной железы (тиреоидного остатка), что делает возможным прогнозировать развитие послеоперационного гипотиреоза.

5. Своевременно начатая медикаментозная коррекция послеоперационного гипотиреоза позволяет добиться быстрого исчезновения его проявлений и предупреждает развитие осложнений.

6. В программу комплексного лечения послеоперационного гипотиреоза целесообразно включение гомеопатического препарата «Струмель», который обладает хорошими лечебными свойствами, лишен побочных эффектов и осложнений, а по своей терапевтической активности может заменить до 50 % подобранной дозы L-тироксина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования развития послеоперационного гипотиреоза необходимо построение уравнений классификаций с использованием результатов общеклинического обследования: содержания эозинофилов, эритроцитов и лимфоцитов в периферической крови, скорости оседания эритроцитов, индекса лимфоциты/СОЭ, концентрации холестерина, липидов, щелочной фосфатазы, креатинина, общего белка, глюкозы, общего билирубина, Т₃, Т₄, ТТГ, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в плазме крови, значения тиреоидного индекса и индекса компенсации, объема щитовидной железы, структуры ткани, наличия и структуры очаговых образований, площади стромально-сосудистого компонента, фолликулярного эпителия и коллоида.

2. У пациентов с минимальным объемом обследований целесообразно использовать уравнение классификации из шести ключевых показателей, к которым относятся содержание лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов, концентрация липидов и тиреотропного гормона, объем щитовидной железы и площадь фолликулярного эпителия.

3. Особую настороженность в плане вероятности развития послеоперационного гипотиреоза должны вызывать пациенты диффузной токсической и многоузловой формами зоба, а также пациенты, независимо от формы зоба, которым предстоит большие по объему тиреорезекции.

4. Пациенты, у которых в результатах морфологического исследования содержатся указания на наличие лимфоидной инфильтрации, нарушения нормального соотношения между площадью фолликула и толщиной его стенки, а также другие признаки, свидетельствующие о снижении функциональной активности и компенсаторно-приспособительных возможностей тиреоидной ткани должны обязательно наблюдаться у эндокринолога, учитывая значимость этих факторов для развития послеоперационного гипотиреоза.

5. Всем пациентам с выявленной субклинической формой послеоперационного гипотиреоза показано назначение заместительной терапии.

6. В программу комплексного лечения послеоперационного гипотиреоза, наряду с препаратами тиреоидных гормонов, целесообразно включать гомеопатический препарат «Струмелъ» в дозе по 1 таблетке 3 раза в сутки, что позволяет уменьшить дозировку L-тироксина на 50 % и, соответственно, частоту побочных эффектов и осложнений, которые могут вызывать препараты тиреоидных гормонов.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Заривчацкий, М. Ф. Профилактика и лечение послеоперационного гипотиреоза / М. Ф. Заривчацкий, С. А. Блинов, А. Г. Гребнев, С. А. Денисов // Тезисы докладов 4-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии».— Пермь,— 2002.— С. 101.
2. Заривчацкий, М. Ф. Предоперационная подготовка и послеоперационные осложнения у подростков и взрослых, страдающих диффузным токсическим зобом / М. Ф. Заривчацкий, Х. П. Палакян, А. Г. Гребнев, А. П. Колеватов // Материалы I Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье и образование ребенка».— Пермь,— 2002.— С. 125–128.
3. Гребнев, А. Г. Послеоперационный гипотиреоз / А. Г. Гребнев, М. Ф. Заривчацкий, С. А. Блинов, С. А. Денисов // Актуальные вопросы эндокринной хирургии, хирургической гепатологии и трансфузионной медицины. Материалы трудов, посвященные 60-летию заведующего кафедрой хирургических болезней медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «ПГМА Росздрава» доктора медицинских наук, профессора М. Ф. Заривчацкого — Пермь,— 2003.— С. 54–59.
4. Заривчацкий, М. Ф. Послеоперационный гипотиреоз. / М. Ф. Заривчацкий, С. А. Блинов, А. Г. Гребнев, С. А. Денисов // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XII (XIV) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием.— Ярославль,— 2004. С. 106–107.
5. Гребнев, А. Г. Морфологические аспекты послеоперационного гипотиреоза / А. Г. Гребнев, В. А. Четвертных, М. Ф. Заривчацкий // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XV Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием.— Рязань,— 2005.— С. 113–116.
6. Гребнев, А. Г. Морфологические аспекты прогнозирования послеоперационного гипотиреоза / А. Г. Гребнев, В. А. Четвертных, М. Ф. Заривчацкий // Пермский медицинский журнал.— Том 22.— № 2.— 2005.— С. 58–62.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

ат ТГ	— антитела к тиреоглобулину
ат ТПО	— антитела к тиреопероксидазе
ГЛЮ	— глюкоза
ИК	— индекс компенсации
ИЛСОЭ	— индекс лимфоциты/СОЭ
ЛИМ	— лимфоциты
ПОГ	— послеоперационный гипотиреоз
T ₃	— трийодтиронин
T ₄	— тироксин
ТИ	— тиреоидный индекс
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭОЗ	— эозинофилы
ЭР	— эритроциты

Из фондов Российской национальной библиотеки

Гребнев Андрей Георгиевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ,
ПРОФИЛАКТИКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОТИРЕОЗА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 16.01.2006. Формат 60 × 90/16.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 70 экз. Заказ 1907/2006.

Отпечатано на ризографе
в отделе Электронных издательских систем ОЦНИТ
Пермского государственного технического университета
614600, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29а, к. 113
т. (342) 219-80-33

Из фондов Российской национальной библиотеки

2006A

2565

№ - 2 5 6 5

Из фондов Российской национальной библиотеки