

На правах рукописи

ГУДИЕВА
Мадина Бексолтановна

**ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ
ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2017

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ

Научный руководитель:

Седов Валерий Михайлович - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бубнов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова».

Котив Богдан Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник клиники и кафедры госпитальной хирургии Военно-Медицинской Академии им. С.М.Кирова.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 201__ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.090.05 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский Университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8 и на сайте www.spb-gmu.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 201__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Мясникова Марина Олеговна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся увеличением и гиперфункцией щитовидной железы (ЩЖ), развивающееся в результате выработки антител к рецепторам тиреотропного гормона (а/т рТТГ). ДТЗ относят к жизнеугрожающим заболеваниям, так как тиреотоксикоз вызывает необратимые изменения во всех органах и тканях организма. По распространенности в структуре эндокринной патологии ДТЗ занимает второе место после сахарного диабета, в связи с чем диагностика и лечение диффузного токсического зоба остается актуальной проблемой современной медицины. В России, при отсутствии ремиссии заболевания в результате консервативной терапии, основным методом лечения ДТЗ остается хирургический, однако споры о выборе объема операции (субтотальная резекция ЩЖ или тиреоидэктомия) продолжаются.

Сторонники органосохраняющих методов оперативного вмешательства (В.Г.Аристархов, 2003; Ш.М.Абдурахманов, 2007; N,Kutev, 2007) считают, что у большинства больных после субтотальной резекции ЩЖ восстанавливается состояние эутиреоза или развивается легко коррегируемый гипотиреоз и качество жизни этих больных не отличается от качества здоровых людей. Выполняя субтотальную резекцию ЩЖ при ДТЗ, по мнению авторов, исключается риск развития тяжелого послеоперационного гипотиреоза и связанных с ним осложнений, а также менее вероятны гипопаратиреоз (6-20%) и повреждение гортанных нервов (2-10%).

Другие авторы (В.В. Фадеев, 2004; В.Э. Ванушко, 2006; С.С. Харнас, 2007; С.Ф. Ку, 2005; G. Lal, 2005; A. Nart, 2008; P. Sialberg, 2008) считают методом выбора при хирургическом лечении ДТЗ – тиреоидэктомию.

Объясняется это тем, что заболевание является аутоиммунным и после субтотальной резекции ЩЖ остается высокий риск рецидива тиреотоксикоза, а это приводит к повторной операции с более высокой частотой послеоперационных осложнений. Однако данное вмешательство влечет за собой ряд других осложнений. Наблюдение за больными после тиреоидэктомии показывает, что зачастую не достигаются целевые значения тиреотропного гормона (ТТГ), что свидетельствует о некомпенсируемом гипотиреозе. У данной категории пациентов в дальнейшем отмечается патологическое увеличение массы тела, нарушения психического статуса в виде глубокой депрессии и тревоги. Еще одним часто встречающимся осложнением тиреоидэктомии,

выполненной по поводу ДТЗ, является транзиторный гипопаратиреоз (O. Thomusch et al., 2000; A. Diklic et al., 2005; N. Palestini et al., 2005). Основной причиной развития послеоперационного гипопаратиреоза является удаление или травматизация паращитовидных желез. Однако явления гипокальциемии развиваются и при сохраненных функционирующих паращитовидных железах.

В развитии данного осложнения важную роль играют и такие факторы, как тиреотоксикоз с повышенной скоростью ремоделирования кости, низкий предоперационный уровень кальция и витамина Д, возраст пациента.

Но, несмотря на знания патогенеза, единых стандартов по профилактике и лечению послеоперационного транзиторного гипопаратиреоза не разработано.

Таким образом, развитие послеоперационных осложнений как в ближайшем периоде, так и в отдаленные сроки после операции, отсутствие единых показаний к выбору объема оперативного вмешательства при ДТЗ, доказывают актуальность изучения предикторов неблагоприятных послеоперационных исходов и целесообразность разработки правил лечения и реабилитации больных после тиреоидэктомии, в частности, оптимальную схему профилактики и коррекции послеоперационной транзиторной гипокальциемии.

Степень разработанности темы исследования:

Метод оперативного лечения диффузного токсического зоба остается дискуссионным вопросом. При выполнении субтотальной резекции щитовидной железы, считавшаяся до последнего времени основным методом хирургического лечения ДТЗ, а также при тиреоидэктомии, рекомендуемой в настоящее время, могут наблюдаться как положительные, так и отрицательные результаты. Оценка послеоперационных результатов показала, что после органосохраняющих операций по поводу ДТЗ отмечено до 30% рецидивов заболевания. А после тиреоидэктомии у ряда больных развивается некомпенсируемый гипотиреоз, несмотря на многократные коррекции заместительной гормонотерапии, а это влечет за собой характерные для гипотиреоза осложнения (сердечно-сосудистые нарушения, гиперхолестеринемия, бесплодие и другие). У данной группы пациентов отмечается патологическое увеличение массы тела, ухудшение психического статуса в виде нарастания тревоги и длительной депрессии. В результате тиреоидэктомии часто развивается послеоперационный транзиторный гипопаратиреоз, не связанный с повреждением паращитовидных желез.

Выявление предикторов этих осложнений и разработка профилактических мер может позволить избежать как рецидива тиреотоксикоза и тяжелого гипотиреоза, так и послеоперационной транзиторной гипокальциемии.

Цель работы: определить предикторы высокого риска развития рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции щитовидной железы и математически обосновать алгоритм применения этих предикторов для повышения эффективности хирургического лечения диффузного токсического зоба. Разработать программу профилактики послеоперационной транзиторной гипокальциемии больным диффузным токсическим зобом, которым планируется тиреоидэктомия.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ результатов лечения больных диффузным токсическим зобом, перенесших тиреоидэктомию и субтотальную резекцию щитовидной железы.

2. Выявить факторы риска рецидива тиреотоксикоза и послеоперационного гипотиреоза у больных диффузным токсическим зобом после субтотальной резекции щитовидной железы.

3. Описать математической формулой прогностическое значение предикторов рецидива тиреотоксикоза и рассчитать коэффициент риска данного осложнения после субтотальной резекции щитовидной железы.

4. Оценить динамику изменения массы тела, психический статус (глубину депрессии и тревоги) у больных диффузным токсическим зобом после оперативного лечения.

5. Изучить изменения кальциевого обмена у больных диффузным токсическим зобом.

6. Разработать рекомендации по профилактике послеоперационной транзиторной гипокальциемии.

Научная новизна. Установлена зависимость результатов хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом от длительности заболевания, исходного объема щитовидной железы и уровня тиреоидных гормонов.

Выявлены предикторы послеоперационного рецидива тиреотоксикоза, гипотиреоза, а также послеоперационной гипокальциемии при различных объемах оперативного лечения диффузного токсического зоба.

Впервые разработана прогностическая формула при помощи дискриминантного анализа для оценки степени риска развития рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции щитовидной железы.

Разработана схема профилактики послеоперационной гипокальциемии при тиреоидэктомии по поводу диффузного токсического зоба.

Впервые проведена оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS больных, перенесших различные объемы оперативного лечения по поводу диффузного токсического зоба.

Практическая значимость работы. Использование прогностической формулы с расчетом коэффициента D при выборе оперативного вмешательства индивидуально для каждого пациента, снижает риск развития рецидива после органосохраняющих операций на щитовидной железе по поводу диффузного токсического зоба до 70%.

Применение препаратов витамина Д в предоперационной подготовке больных диффузным токсическим зобом, которым планируется тиреоидэктомия, снижает риск развития послеоперационной транзиторной гипокальциемии до 96%.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При субтотальной резекции ЩЖ по поводу диффузного токсического зоба длительное течение заболевания, наличие офтальмопатии и кардиомиопатии, низкий предоперационный уровень ТТГ, а также коэффициент D в прогностической формуле, являются предикторами рецидива заболевания; высокий титр антител к ТПО – предиктор послеоперационного гипотиреоза.

2. Коэффициент D в прогностической формуле позволяет оценить возможный послеоперационный результат субтотальной резекции щитовидной железы при диффузном токсическом зобе.

3. Масса тела у больных после тиреоидэктомии по поводу диффузного токсического зоба продолжает увеличиваться (на фоне проводимой заместительной терапии) по сравнению с массой тела больных, перенесших субтотальную резекцию ЩЖ.

4. Уровень тревоги и депрессии чаще встречаются и тяжелее протекают у больных, перенесших тиреоидэктомию, по сравнению с больными, которым выполнялась субтотальная резекция щитовидной железы по поводу диффузного токсического зоба.

5. Тиреоидэктомия, выполненная по поводу диффузного токсического зоба, в 42,3% случаях приводит к развитию транзиторной гипокальциемии.

1. Профилактическое применение препаратов витамина Д в предоперационном периоде предотвращает развитие транзиторной гипокальциемии до 95,8%.

Внедрение в практику. Прогностическая формула для оценки риска развития рецидива заболевания после операции, прием препаратов витамина Д наряду со стандартной предоперационной подготовкой к тиреоидэктомии у больных диффузным токсическим зобом применяется в клинике факультетской хирургии и факультетской терапии с курсом эндокринологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (СПб., ул. Льва Толстого 6-8).

Апробация диссертации. Основные положения и материалы диссертации доложены и обсуждены на совместных заседаниях кафедры факультетской хирургии и проблемной комиссии ? 6 «Инвазивные технологии» ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (2015, 2016 гг.). Материалы исследования опубликованы в научно-медицинских журналах, в том числе в изданиях, рекомендуемых ВАК – 6 статьи. Материалы исследования доложены на IX научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (Ростов-на-Дону, 2014); на международном научном форуме «Современные технологии в эндокринной хирургии: клинические потребности и современная реальность» (Санкт-Петербург, 2014); на V международном молодежном медицинском конгрессе.

Публикации: По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них: 6 - статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и 1 статья в зарубежном медицинском журнале.

Личное участие автора в получении результатов. Автором проведено обследование и лечение больных диффузным токсическим зобом до и после оперативного лечения. Самостоятельно проведены 35 операций (22 субтотальные резекции щитовидной железы и 13 тиреоидэктомий), более чем в 100 различных оперативных вмешательствах на щитовидной железе принимал непосредственное участие. Автором самостоятельно изучена специализированная отечественная и зарубежная литература, осуществлен анализ полученных результатов исследования, проведена статистическая обработка и оформление их в виде диссертации.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 104 страницах печатного текста. Состоит работа из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложения результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (87 отечественных и 62 зарубежных источника). Диссертация написана на русском языке и иллюстрирована 15 таблицами и 18 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач было обследовано 196 больных, оперированных по поводу ДТЗ в период с 1990г по 2015г.

Все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 146 больных, у которых проводилось общеклиническое исследование и изучение функционального состояния ЩЖ до и после оперативного вмешательства. В данной группе пациентов выявляли предикторы возможного рецидива тиреотоксикоза или послеоперационного гипотиреоза.

Во вторую группу вошли 50 человек, у которых проведено детальное исследование кальциевого обмена и оценена функциональная активность паращитовидных желез до и после операции.

У больных первой группы (146 человек) проведен тщательный сбор анамнестических данных (характер начала заболевания, наследственный фактор, курение, стрессовые ситуации, предшествующие дебюту заболевания). Оценивались исходные показатели лабораторных и инструментальных обследований, их динамика на фоне проводимой терапии через 6 и 18 месяцев. Ретроспективно оценивались следующие показатели: содержание в сыворотке крови ТТГ, свободного T_4 (св. T_4), свободного T_3 (св. T_3), антител к рецептору ТТГ (а/т рТТГ) и ТПО. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и скинтиграфии ЩЖ оценивали объем и функциональную активность щитовидной железы, а также наличие узловых образований. В группе 120 женщин и 26 мужчин, возраст больных на момент операции был от 19 до 77 лет, средний возраст $49,29 \pm 1,9$ лет.

Во второй группе проведен анализ кальциевого обмена у больных до и после оперативного лечения. В группе из 50 человек 46 женщин (92%) и 4 мужчин (8%). Средний возраст больных $44,32 \pm 1,6$ лет. Оценивали уровень общего (Ca общ) и ионизированного кальция (Ca иониз),

паратиреоидного гормона (ПТГ) для оценки функционального состояния паращитовидных желез и концентрацию $25(OH)D$ в сыворотке крови как до операции, так и через 24ч после нее. В исследование не включались пациенты, перенесшие ранее операцию на ЩЖ, с сопутствующими заболеваниями паращитовидных желез, а также принимавшие препараты, влияющие на обмен кальция (препараты кальция и витамина Д), антирезорбтивные лекарства, гормональную заместительную терапию для женщин, находящихся в менопаузе.

Отдаленные результаты оперативного лечения оценивали через 12-18 месяцев: определялся уровень ТТГ крови, оценивалась динамика массы тела и психического статуса больного (изучение уровня тревоги и депрессии по шкале HADS).

Методы лечения:

Все пациенты были оперированы по поводу ДТЗ в связи с отсутствием ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии. В первой группе пациентов (из 146 человек) 101 больному выполнена субтотальная резекция ЩЖ (81 из них по методу Драчинской, 20 – по Николаеву), остальным 45 пациентам произведена тиреоидэктомия.

Вторую группу составили 50 больных, которым была выполнена тиреоидэктомия. 26 пациентов готовились к оперативному лечению по стандартной схеме предоперационной подготовки, а 24 пациентам в схему предоперационной подготовки были включены препараты витамина Д (Холекальциферол) и диета с высоким содержанием кальция. Холекальциферол назначался в течение 1 месяца в дозах согласно клиническим рекомендациям по применению витамина Д в зависимости от уровня $25(OH)D$ в сыворотке крови: при уровне витамина Д менее 20 нг/мл (дефицит витамина Д) или 20-30 нг/мл (недостаточность витамина Д), пациенту назначалось по 50 капель Холекальциферола 2 раза в неделю (50 000 МЕ еженедельно). При нормальных показателях – витамина Д более 30 нг/мл – больной получал по 15капель однократно в неделю (6 000 МЕ еженедельно).

Методы исследования:

Биохимические и гормональные анализы проводились в центральной клинической лаборатории ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Оценка размеров и эхографических характеристик ЩЖ у больных, оперированных с 2008 г., до операции и в послеоперационном периоде проводилась на отделении факультетской хирургии ПСПбГМУ им. Павлова на аппарате «LOGIQ 3 expert» линейным датчиком с частотой 8-10 мГц. У больных,

оперированных ранее (до 2008 г.), данные УЗИ взяты из историй болезни. Сцинтиграфия проводилась на кафедре рентгенологии СПбГМУ. Пациенты получали рег ос радиофармпрепарат (Пертехнетат (^{99m}Tc)).

Всем пациентам, имевшим узловые образования в щитовидной железе, выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с дальнейшим цитологическим исследованием материала.

После операции проводилось плановое гистологическое исследование операционного материала в патологоанатомическом отделении ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Оценка динамики массы тела проводилась с помощью измерения роста (ростомер) и веса (стационарные электронные весы) пациента до и через год после операции. Высчитывался индекс массы тела по формуле: $\text{ИМТ} = m/h^2$, где m – масса тела человека (в килограммах), h – рост человека (в метрах).

Уровень тревоги и депрессии у оперированных больных по поводу ДТЗ оценивали с помощью госпитальной шкалы HADS (the hospital Anxiety and Depression Scale), разработанной в 1983 г. A.S. Zigmond и R.P. Snaith для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги у больных в общесоматической практике (скрининга). Опросник содержит 14 пунктов, каждому из которых соответствует 4 варианта ответа, отражающих степень нарастания симптоматики (от 0 до 3 по нарастающей). При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель и выделяют 3 области его значений:

0-7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);

8-10 баллов – субклинически выраженная депрессия или тревога;

11 и более баллов – клинически выраженная депрессия или тревога.

Статистическая обработка: Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы Statistica v10.

Сравнение частотных показателей в независимых выборках проведено с помощью точного критерия Фишера (так как число наблюдений в некоторых из ячеек таблиц сопряженности меньше 10).

Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение (при нормальном распределении значений признака) или в виде медианы – при распределении, отличающемся от нормального. Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводилось с применением

U-теста Манна–Уитни. Для оценки зависимостей между количественными

признаками проводился корреляционный анализ и вычислялся коэффициент корреляции Спирмена. Для исследования динамики параметров до и после операции применялся критерий Вилкоксона и дисперсионный анализ для зависимых выборок.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для оценки прогноза послеоперационного исхода при субтотальных резекциях щитовидной железы в зависимости от анамнестических и предоперационных данных использовался дискриминантный анализ. На основе этой предварительной информации были выявлены параметры и их коэффициенты значимости, которые затем были сгруппированы и выведена прогностическая формула. Результаты данной формулы позволяют предварительно прогнозировать исход субтотальной резекции ЩЖ.

Для построения прогноза пациенты с эутиреозом и гипотиреозом были объединены в одну группу, так как наибольший интерес вызывали больные с рецидивом заболевания.

Критерий проверки гипотезы – точный двухсторонний критерий Фишера.

Для оценки качества полученного прогноза был проведен ROC-анализ. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров.

Также в исследовании применен факторный анализ, при котором совокупность переменных, взаимовлияющих друг на друга, не выбирается произвольно. Метод позволяет выявить основные факторы, оказывающие существенное влияние на проблему в целом. Факторный анализ, в противоположность контролируемому эксперименту, опирается на наблюдения над естественным варьированием переменных. Данный вид анализа не требует предварительных гипотез, наоборот, он сам может служить методом выдвижения гипотез.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании в группе больных, среди которых оценивались предикторы рецидива тиреотоксикоза, выявлено, что в результате субтотальной резекции ЩЖ у 31,8% больных восстановилось эутиреоидное состояние, у 43,6% развился послеоперационный гипотиреоз, а в 24,6% случаев зарегистрирован рецидив заболевания. У всех пациентов после тиреоидэктомии развился ожидаемый гипотиреоз.

Независимо от характера перенесенной операции, всем пациентам с послеоперационным гипотиреозом назначалась заместительная гормонотерапия. Дозы Тироксина корригировались в зависимости от уровня ТТГ.

Исследования, проведенные через год после операции, показали, что на фоне проводимой заместительной терапии у всех больных с послеоперационным гипотиреозом после субтотальной резекции ЩЖ, значения ТТГ нормализовались и средний показатель ТТГ составил $3,39 \pm 1,13$ мМЕ/л.

Среди пациентов, которым была выполнена тиреоидэктомия, в 35,9% случаев (14 больных из 39) не удалось достичь целевых значений ТТГ и компенсировать явления гипотиреоза проводимой заместительной гормонотерапией. Среднее значение ТТГ в группе этих пациентов составило $6,36 \pm 1,43$ мМЕ/л, что значительно выше нормальных величин.

Изучение динамики массы тела больных показало, что у пациентов после органосохраняющих операций средняя масса тела практически не изменилась: до операции была $70,4 \pm 1,56$ кг, через год после операции – $71,0 \pm 1,23$ кг. Среди пациентов, которые перенесли тиреоидэктомию, средняя масса тела до операции была равна $70,0 \pm 1,27$ кг, а после оперативного вмешательства на фоне проводимой заместительной терапии увеличилась до $74,5,79 \pm 2,27$ кг (различие статистически достоверно, $p=0,035$). Увеличение массы тела коррелировало с уровнем ТТГ крови: чем выше ТТГ, тем больше масса тела. Также установлено, что число больных с лишней массой тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$) после тиреоидэктомии стало достоверно больше, чем среди больных, которым выполнялась субтотальная резекция ЩЖ.

Уровень тревоги и депрессии у больных, перенесших тиреоидэктомию, был достоверно выше, чем у больных, которым выполнялась субтотальная резекция ЩЖ. Так, клинически значимый уровень тревоги и депрессии после тиреоидэктомии был выявлен у 65,4% больных, а после органосохраняющих операций определялся почти в два раза реже (в 33,3% случаев, что статистически достоверно). При этом уровень тревоги и депрессии также коррелировали с уровнем ТТГ крови – чем выше ТТГ, тем тяжелее тревога и депрессия у больного.

Таким образом, проведенные исследования доказывают, что после тиреоидэктомии у больных часто сохраняется состояние некомпенсированного гипотиреоза, несмотря на проводимую заместительную терапию, отмечается патологическое увеличение массы

тела, развивается тяжелое тревожное и депрессивное состояние. Такие осложнения не отмечены у пациентов после субтотальной резекции ЩЖ.

Важной частью нашего исследования явилось выявление факторов, которые могли указывать в предоперационном периоде на неэффективность органосохраняющей операции.

В результате исследования была установлена отрицательная корреляционная зависимость между временем наступления послеоперационного рецидива заболевания и длительностью течения ДТЗ до операции – чем длительнее анамнез до операции, тем быстрее и чаще развивался рецидив тиреотоксикоза после операции.

Изучение клинических и лабораторных показателей в группе пациентов с рецидивом тиреотоксикоза после субтотальной резекции ЩЖ выявило следующие закономерности.

Рецидив тиреотоксикоза значимо чаще возникал у больных с большим объемом ЩЖ. Среднее значение объема щитовидной железы у обследованных больных оказалось равным 45 см^3 . Больные с послеоперационным рецидивом тиреотоксикоза в 81% имели объем ЩЖ более 45 см^3 (величина статистически значимая).

Значительно чаще рецидив тиреотоксикоза после операции развивался у больных с низким предоперационным уровнем ТТГ, регистрируемым на фоне проводимой тиреостатической терапии ($p=0,046$).

И, наконец, среди больных, у которых развился рецидив тиреотоксикоза, статистически значимо чаще встречались офтальмопатия и кардиомиопатия.

Установленные закономерности были использованы для разработки прогностической программы неблагоприятных исходов органосохраняющих операций.

С помощью дискриминантного анализа были выявлены два важнейших параметра – исходный объем ЩЖ и уровень св.Т₄ в сыворотке крови. Для этих параметров вычислены дискриминантные коэффициенты (0,12464 и -0,07065 соответственно), отражающие вклад каждого из показателей в ожидаемый результат оперативного лечения. На основании проведенных исследований была составлена прогностическая формула оценки вероятного исхода оперативного лечения при субтотальной резекции ЩЖ:

$$D = 0,12464 * V - 0,07065 * T_4 - 5,19593,$$

где V – исходный объем щитовидной железы, T₄ – исходный показатель свободного тироксина сыворотки крови.

Показатель D определяет риск рецидива тиреотоксикоза при органосохраняющих операциях и вычисляется для каждого конкретного пациента. При получении значения $D > 0$ – риск рецидива заболевания при выполнении субтотальной резекции ЩЖ очень высокий и степень вероятности равна 70%.

Если же $D < 0$ – после операции у пациента разовьется гипотиреоз или восстановится эутиреоидное состояние с высокой степенью вероятности, приближающейся к 100%.

Общий процент правильной классификации в нашем исследовании составил 92,4%, что доказывает очень высокую степень достоверности прогноза.

Кроме того, установлено, что у больных с выявленным гипотиреозом после органосохраняющих операций в предоперационном периоде часто определялся высокий титр антител к ТПО (статистически достоверный). Данный показатель необходимо учитывать в качестве дополнительного критерия прогноза при выборе метода лечения.

При изучении кальциевого обмена у 50 больных ДТЗ перед нами были поставлены следующие задачи: оценить влияние предоперационного уровня 25(ОН)D на риск развития транзиторной гипокальциемии после тиреоидэктомии и разработать меры профилактики данного осложнения.

В данном исследовании, прежде всего, провели оценку функционального состояния паращитовидных желез с помощью лабораторного исследования уровня паратиреоидного гормона. Уровень ПТГ у всех больных был в пределах нормы как до оперативного вмешательства, так и через 24ч после нее, что свидетельствовало об отсутствии тяжелой травмы или удалении паращитовидных желез во время операции.

Из 26 пациентов, не получавших в предоперационной подготовке препараты витамина Д, у 11 (42,3% случаев) выявлена гипокальциемия (уровень ионизированного кальция через 24ч после операции стал ниже 1,05 ммоль/л). Среди пациентов (24 больных), которые в течение месяца до операции принимали Холекальциферол по схеме, только у одного больного (4,2%) зарегистрировано снижение ионизированного кальция до 1,03 ммоль/л. У этого пациента исходно в предоперационном периоде был дефицит витамина Д (17нг/мл).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования доказывают, что после тиреоидэктомии у больных часто сохраняется состояние

некомпенсированного гипотиреоза на фоне проводимой заместительной терапии, что ведет к патологическому увеличению массы тела, развитию тяжелого тревожного и депрессивного состояния. Такие осложнения не отмечены у пациентов после субтотальной резекции ЩЖ.

На основании полученных данных доказано, что длительное течение ДТЗ до оперативного лечения, низкий предоперационный уровень ТТГ, наличие офтальмопатии и кардиомиопатии, а также коэффициент D в прогностической формуле, зависящий от исходного объема ЩЖ и уровня св.Т₄, можно рассматривать как предикторы рецидива тиреотоксикоза при выполнении субтотальной резекции ЩЖ больным ДТЗ.

Разработанная формула расчета риска послеоперационных осложнений позволяет с большой степенью вероятности рассчитать функциональные нарушения ЩЖ после субтотальной резекции.

Кроме того, установлено, что у больных с выявленным гипотиреозом после органосохраняющих операций в предоперационном периоде часто определялся высокий титр антител к ТПО (статистически достоверный), и данный показатель необходимо учитывать в качестве дополнительного критерия прогноза при выборе метода лечения.

Результаты исследования по применению препаратов витамина Д до оперативного вмешательства убедительно доказывают, что профилактический прием препаратов витамина Д перед тиреоидэктомией по поводу ДТЗ предупреждает развитие транзиторной гипокальциемии. Исходя из этого, считаем целесообразным в программу предоперационной подготовки больных с ДТЗ, которым планируется тиреоидэктомия, включать препараты витамина Д.

Учитывая все вышесказанное, можно сделать заключение о том, что адекватно выполненная тиреоидэктомия исключает рецидив заболевания, однако из-за многочисленных побочных эффектов она не может являться стандартной операцией для всех больных ДТЗ.

При планировании оперативного вмешательства по поводу ДТЗ необходим индивидуальный подход к выбору объема операции: при коротком анамнезе заболевания и коэффициенте $D < 0$ в прогностической формуле показано выполнение субтотальной резекции ЩЖ. В остальных случаях из-за высокого риска рецидива заболевания необходимо выполнять тиреоидэктомию.

Пациентам с ДТЗ при планировании тиреоидэктомии необходим контроль за уровнем витамина Д до операции. В зависимости от исходного уровня 25(ОН)D в предоперационную подготовку следует включать препараты витамина Д и богатую кальцием диету. Такое дополнение к

стандартной предоперационной подготовке позволило предупредить развитие транзиторной гипокальциемии у 95,8% оперированных больных.

ВЫВОДЫ

1. Тиреоидэктомия, выполненная больным диффузным токсическим зобом, исключает рецидив заболевания, однако часто сопровождается развитием нежелательных явлений, таких как, некомпенсируемый послеоперационный гипотиреоз, патологическое увеличение массы тела, высокий уровень тревоги и депрессии, что редко наблюдается после органосохраняющих операциях.

2. У больных диффузным токсическим зобом после субтотальной резекции щитовидной железы рецидивы тиреотоксикоза достигают 24,6%.

3. Предикторами рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции щитовидной железы являются: длительное течение диффузного токсического зоба до оперативного лечения, низкий предоперационный уровень тиреотропного гормона, наличие офтальмопатии и тиреотоксической кардиомиопатии, а также значение $D > 0$ в прогностической формуле.

4. Динамика массы тела и психический статус больных, перенесших тиреоидэктомию по поводу диффузного токсического зоба, значимо хуже по сравнению с больными, которым была выполнена субтотальная резекция щитовидной железы.

5. После тиреоидэктомии у 42,3% больных с диффузным токсическим зобом при сохраненных паращитовидных железах развивается транзиторная гипокальциемия. Предоперационный дефицит или недостаточность витамина Д является предиктором послеоперационной транзиторной гипокальциемии.

6. Назначение препаратов витамина Д больным с диффузным токсическим зобом при планировании экстирпации щитовидной железы снижает риск развития послеоперационной гипокальциемии до 95,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предикторы послеоперационного рецидива тиреотоксикоза и расчет коэффициента D в прогностической формуле целесообразно использовать для определения объема оперативного вмешательства: субтотальная резекция щитовидной железы или тиреоидэктомия, при хирургическом лечении диффузного токсического зоба.

2. Пациентам с диффузным токсическим зобом, которым предстоит экстирпация щитовидной железы, необходимо за месяц до операции определять уровень 25(ОН)D и включать в схему предоперационной подготовки препараты витамина Д.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Дора, С.В. Взаимосвязь показателей йодобеспечения Санкт-Петербурга и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / С.В. Дора, Е.И. Красильникова, А.Р. Волкова, В.Д. Кравцова, М.Б. Гудиева, Е.А. Григорьева // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – Т. XIX, № 3. – С. 108.
2. Дора, С.В. Изменение характера течения болезни Грейвса в Санкт-Петербурге за период с 1970 по 2010 гг. / С.В. Дора, Е.И. Красильникова, Е.И. Баранова, Е.А. Григорьева, М.Б. Гудиева, А.Р. Волкова // Клинич. и эксперим. тиреодология. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 59-63.
3. Гудиева, М.Б. Отдаленные результаты оперативного лечения больных диффузным токсическим зобом / М.Б. Гудиева, С.В. Дора, Е.И. Красильникова, В.М. Седов, А.Р. Волкова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – Т. XX, № 3. – С. 53-57.
4. Дора, С.В. Современные представления о патогенезе и особенностях клинического течения диффузного токсического зоба / С.В. Дора, А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили, М.Б. Гудиева // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – Т. XXI, №3. – С. 18-21.
5. Дора, С.В. Оценка морфологических показателей у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба / С.В. Дора, М.Г. Рыбакова, М.Б. Гудиева, Г.В. Семикова, А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – Т. XXII, № 1. – С. 68-70.
6. Гудиева, М.Б. Профилактика послеоперационной гипокальциемии у больных диффузным токсическим зобом / М.Б. Гудиева, С.В. Дора, А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили, Е.С. Шилова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2016. – Т. XXIII, № 2. – С. 59-61.

7. Тер-Оганесянц, Э.А. Отдаленные результаты оперативного лечения диффузного токсического зоба / Э.А. Тер-Оганесянц, Г.В. Семикова, М.Б. Гудиева // сб. тез. V Международного молодежного мед. конгресса. – СПб., 2013. – С. 410.

8. Дора, С.В. Клинико-морфологические сопоставления у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба / С.В. Дора, М.Г. Рыбакова, М.Б. Гудиева, А.Р. Волкова // Морфологическая диагностика в эндокринологии: клинические потребности и современная реальность : материалы Международного науч. форума «Современные технологии в эндокринной хирургии». – СПб., 2014. – С. 7-9.

9. Семикова, Г.В. Клинико-морфологические сопоставления у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба / Г.В. Семикова, М.Б. Гудиева, Э.А. Тер-Оганесянц // сб. науч. тр. студентов и молодых ученых кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г.Ф. Ланга. – СПб., 2014. – С. 24-26.

10. Семикова, Г.В. Оценка клинико-морфологических показателей у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба / Г.В. Семикова, М.Б. Гудиева, Э.А. Тер-Оганесянц, С.В. Дора, М.Г. Рыбакова // Сб. тез. IX науч.-практ. конф. молодых ученых с международным участием. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 165-167.

11. Семикова, Г.В. Роль клинико-морфологических показателей в прогнозировании послеоперационных исходов больных диффузным токсическим зобом / Г.В. Семикова, М.Б. Гудиева, Э.А. Тер-Оганесянц // сб. тез. LXXV науч.-практ. конф. – СПб., 2014. – С. 128.

12. Семикова, Г.В. Сопоставление морфологических критериев с послеоперационными исходами у больных диффузным токсическим зобом / Г.В. Семикова, Э.А. Тер-Оганесянц, М.Б. Гудиева // сб. тез. V Международного молодежного мед. конгр. – СПб., 2013. – С. 406.

13. Гудиева, М.Б. Методы профилактики послеоперационной гипокальциемии у больных диффузным токсическим зобом / М.Б. Гудиева, С.В. Дора, А.Р. Волкова, Е.С. Шилова // От трансляционных исследований – к инновациям : материалы науч. сессии, посвящ. 35-летию ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова». – СПб., 2015. – С. 33.

14. Дора, С.В. Послеоперационная гипокальциемия у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба /

С.В. Дора, М.Б. Гудиева, А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили, Е.С. Шилова // Вестн. Рос. ВМА. – 2015. – Т. 52, ? 4. – С. 109-112.

15. Семикова, Г.В. Анализ клинико-лабораторных и морфологических показателей у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба [Электронный ресурс] / Г.В. Семикова, Э.А. Тер-Оганесянц, М.Б. Гудиева // Студенческий научный форум 2015 : VII Международная студенческая электронная научная конференция. – 2015. – Режим доступа: <https://www.scienceforum.ru/2015/1345/14866>.

16. Dora, S. Clinical and morphological criteria of recurrent hyperthyroidism in surgically treated patients with Graves' disease (abstract) / S. Dora,

M. Rybakova, M. Gudieva, A. Volkova, G. Semikova // 38th Annual Meeting of the ETA. – Santiago de Compostela, Spain, 2014. – P. 251.

17. Semikova, G. Clinical and morphological criteria of recurrent hyperthyroidism in surgically treated patients with Graves' disease (abstract) / G. Semikova, M. Gudieva, E. Ter-Oganesyants, S. Dora, M. Rybakova // XIII International Congress of Medical Science. – Sofia, Bulgaria, 2014. – P. 159.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а/г рТТГ	– антитела к рецепторам тиреотропного гормона
ДТЗ	– диффузный токсический зоб
ИМТ	– индекс массы тела
ПТГ	– паратиреоидный гормон
Са иониз.	– кальций ионизированный
Са общ.	– кальций общий
свТ3	– свободный трийодтиронин
свТ4	– свободный тироксин
ТАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
ТПО	– тиреопероксидаза
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УНЗ	– узловый нетоксический зоб
ЩЖ	– щитовидная железа
25(ОН)D	– 25(ОН)витамин D