**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

**ШЕРЕМЕТ МИХАЙЛО ІВАНОВИЧ**

УДК 616.44-006.5-02:546.15

**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ВУЗЛОВИХ ФОРМ ЗОБА**

**ТА ПРОФІЛАКТИКА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ**

14.01.03 – хірургія

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

Тернопіль - 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Полянський Ігор Юлійович,**

Буковинський державний медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри хірургії та очних хвороб

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Шідловський Віктор Олександрович**, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри загальної та оперативної хірургії з топогра­фічною анатомією, травматологією і ортопедією;

доктор медичних наук, професор **Черенько Сергій Макарович**, Український науково-практичний центр ен­докринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ Укра­їни, завідувач хірургічним відділом, заступник дирек­тора з наукової роботи.

**Провідна установа:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра факультетсь­кої хірургії.

Захист відбудеться 22 лютого 2007 року о 14 годині на засіданні спе­ціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Тернопільського державного ме­дичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 4 січня 2007 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор Я.Я. Боднар

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** За останній час нетоксичний вузловий зоб утримує одне з провідних місць у тиреопатології серед населення більшості областей України (Шідловський В.О., 2001; Десятерик В.І., 2005; Ларін О.С., Черенько С.М., 2005). Поширеність вузлового зоба у 2005 році порівнянно з 1995 ро­ком зросла у 5 разів.

Чернівецька область відноситься до ендемічної зони за захворюваністю щи­топодібної залози (Паньків В.І., Сидорчук І.Й., Маслянко В.А., 2000). Захворюва­ність на дифузний зоб по Чернівецькій області за 2005 рік склала 5535 чоловік, що складає 607,2 випадків на 100 тис. на­селення (по Україні – 439,6 випадків на 100 тис. населення).

На відміну від застарілих поглядів відносно початкових тиреоїдних гіперпла­зій як на компенсаторний механізм, нові відомості свідчать про наявність на поча­ткових стадіях захворювання порушень гормоноутворення (прихований або суб­клінічний гіпотиреоз), що призводять до дисфункції різних систем організму (Балаболкин М.И., 1997).

Разом з тим, до цього часу, патогенез розвитку гіпотиреозу, його клінічні та субклінічні прояви вивчені недостатньо повно.

За останній час приділяється значна увага процесам активації молекулярного кисню у патогенезі багатьох захворювань (Барабой В.А, 1997; Ляпіс М.О., 2000; Полянський І.Ю., 2005). Досліджено активність процесів пероксидного окиснення при гіпо- та гіпертиреозі (Ром – Богуславская Е.С. и др., 1997; Громова О.В., 2005), раку щитоподібної залози (Sadani G.R., Nadkarni G.D., 1996; ManoT. et al., 1998) та дифузній гіперплазії щитоподібної за­лози (Геряк С.М. та ін., 2005). Однак при вузлових евтиреоідних формах зобу такі дослідження практично відсутні.

Основним методом лікування хворих на вузлові форми зоба (ВФЗ) є операти­вне втручання (Брейдо И.С.,1998; Ларин О.С., 2001; Черенько М.П., 2001; Шідловський В.О., 2001; Черенько С.М., 2003), однак його результати за­лишаються далекими від оптимальних.

Для виконання операції на щитоподібній залозі більшість хірургів використовують доступ, запропо­нований Кохером у 1907 р., однак, до цього часу залишається високою частота післяопераційних ускладнень: кровотеча після операції зустрічається від 0,5 до 2,7 % випадків; інтраопераційне пошкодження поворотних гортанних нервів – від 0,7 до 10,7 %; пошкодження верхнього гортанного нерва – від 0,2 до 20 % ; гіпопаратиреоз – від 1 до 9,4 % (Бондаренко В.О., 2001;

Черенько С.М., 2003). Після операції часто виникають келоїдні дефор­мації шиї (Безруков О.Ф., 2001; Бондарев В.І. та ін., 2005), а у 30-89 % хворих в різні строки після операції виникає гіпотиреоз (Фесенко В.П., 2001; Черенько С.М., 2002; Аристархов В.Г., 2003).

Разом з тим, комплексної профілактики цих ускладнень до цього часу не розроблено.

При зростанні кількості хворих на вузлові форми зоба та автоімунні тиреоїдні розлади залишається далеким від розуміння патогенез вузлоутворення, а існуючим методам лікування притаманна висока частота рецидиву захворювання, розвиток функціональних та органічних порушень щитоподібної залози.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фраг-ментом планової комплексної науково-дослідної ро­боти кафедри клінічної імуно­логії, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного універ­ситету на тему „Зоб на Північній Буковині (епідемі­ологія, клінічні особливості, лікування, профілактика” (№ державної реєстрації 0103U004374). У виконанні цієї роботи автором особисто проведено клінічне об­стеження хворих на вузлові форми зоба, дослідження у них процесів пероксид­ного окиснення та антиокси-да­нтного захисту, обгрунтувано доцільність застосування в ком­плексному лікуванні та профілактиці післяопераційних ускладнень даларгіну із дотриманням біоетич­них вимог дисертаційних досліджень (висновок комісії з біоетичної експертизи № 19 від 12.11.05). У більшості випадків автором виконано оперативне втручання з використанням розробленого доступу на щитоподібній залозі. Тема дисертації за­тверджена Проблемною комісією „Хірургія” 3 липня 2002 року, протокол № 10.

**Мета дослідження.** Покращити результати хірургічного лікування хворих на вузлові форми зоба шляхом дослідження процесів пероксидного окис­нення та імунологічних порушень і розробки патогенетично обґрунтованого ком­плексного лікування таких хворих та профілактики післяопераційних ускладнень.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити особливості клінічного перебігу та морфологічних форм ендеміч­ного зобу на Буковині.

2. Дослідити активність процесів пероксидного окиснення, окиснювальної модифікації білків, стан системи антиоксидантного захисту у хворих на вузлові форми зоба.

3. Вивчити процеси пероксидного окиснення у хворих на вузлові форми зоба, їх зв’язок з імунологічними порушеннями та функціональним станом щитоподібної залози в до – та післяопераційному періоді.

4. Обґрунтувати об’єм передопераційної підготовки у хворих на вузлові форми зоба.

5. Вдосконалити окремі етапи оперативних втручань на щитоподібній залозі.

6. Розробити комплексне післяопераційне лікування хворих на вузлові форми зоба, засоби профілактики післяопераційних ускладнень, у першу чергу гіпотиреозу, дати оцінку їх ефективності.

*Об’єкт дослідження.* Хворі на вузлові форми зоба.

*Предмет дослідження.* Процеси пероксидного окиснення, окиснювальної модифікації білків, активність ферментів антиоксидантного захисту, параметри клітинної та гуморальної ланок імунітету хворих на вузлові форми зоба, функціональний стан щитоподібної залози.

*Методи дослідження:* клінічні (анамнез, фізикальне обстеження); лабораторні (аналіз крові, сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограма); радіоімунні (вміст Т3, Т4 та ТТГ у сироватці крові); інструментальні (ультразвукове дослідження щитоподібної залози, тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія; гістологічне дослідження; методи статистичної обробки результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше у хворих на вузлові фор­ми зоба комплексно досліджено процеси пероксидного окиснення, окислюваль­ної модифіка­ції білків, антиоксидантного захисту, простежена імунологічна реак­тивність та взаємозв’язок цих процесів із функціональними порушеннями щи­то­подібної залози.

Розкрито нові механізми розвитку післяопераційного гіпотиреозу, в основі яких лежить активація процесів окислювальної модифікації білків та імунні пору­шення.

Вперше патогенетично обґрунтована необхідність проведення передопера­ційної та післяопераційної антиоксидантної та імунотропної терапії, доведена їх ефективність.

**Практичне значення одержаних результатів.** Запропоновано новий оперативний доступ до щитоподібної залози, який забезпечує кращі умови для загоєння рани, скорочує термін перебування хво­рих у стаціонарі на 2±0,16 ліжко-дні (деклараційний патент на винахід 49214 UA, МКИ А 61В17/00).

Розроблено алгоритми для діагностики вузлових форм зоба, які до­зволяють виділити групи пацієнтів з високим ризиком виникнення післяоперацій­них ускладнень.

Обґрунтовано доцільність і доведено ефективність використання даларгіну до- та після оперативного втручання у хворих на вузлові форми зоба для корекції процесів пероксидного окиснення.

Розроблено новий метод профілактики післяопераційного гіпотиреозу, який полягає у цілеспрямованому впливі на активність процесів пероксидного окиснення, окиснювальної модифікації білків, активації систем антиоксидантного захисту, доведена його ефективність (деклараційний патент на винахід 68476 UA, МКИ А 61К31/00; рішення про видачу деклараційного патенту МПК (2006) А61К 38/08, А61Р 5/14; раціоналізаторська пропозиція № 68/05).

**Особистий внесок здобувача.** Автор сумісно з науковим керівником ви­значив мету і завдання дослідження, розробив і реалізував план клінічних, біохі­мічних та імунологічних досліджень, самостійно провів набір і об­робку клініч­ного матеріалу, особисто брав участь у обстеженні хворих на вузлові форми зоба, самостійно виконав більшість оперативних втручань у хворих, про­водив після­операційне їх лікування.

Автор особисто провів аналіз літератури, здійснив розробку основних теоре­тичних положень роботи, написав усі розділи дисертації, сформулював сумісно з науковим керівником основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації.

Сумісно з науковим керівником, автором розроблено та запатентовано новий спосіб оперативного доступу до щитоподібної залози, а також спосіб профілак­тики післяопераційних ускладнень у хворих на вузлові форми зоба.

У наукових статтях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належать результати клінічного обстеження хворих, визначення показників про- та антиоксидантних систем, імунного статусу в крові у цих хворих, а також методи корекції та оцінка їх ефективності, оформлення статей. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладені дані автора.

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні наукові положення дисертації оприлюднені на всеукраїнській науково – практичній конференції „Проблеми поєднаної патології в хірургії” (Чернівці, 1999), на науково – практичній конференції „Перитоніт як ускладнення гострих хірургічних захворювань” (Чернівці, 2002); ХХ з’їзді хірургів України (Тернопіль, 2002), з’їзді хірургів Республіки Молдова (Кишинів, 2003); на науково – практичній конференції „Йододефіцитні захворювання як медико–соціальна проблема” (Чернівці, 2004); підсумкових науково-практичних конференціях спів­робітників Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 1998-2005 рр.).

**Публікації.** Основні положення, висновки та практичні рекомендації вис-віт­лені у 13 наукових працях, у тому числі 8 у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (з них 6 робіт у співавторстві та 2 самостійно), 2 – у матеріалах з’їздів, 2 деклараційні пате­нти на винахід. Отримано позитивне рішення про видачу деклараційного патенту „Спосіб профілактики післяопераційного гіпотиреозу”.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 148 сто­рінках комп’ютерного тексту і складається із вступу, семи розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання отриманих результатів, списку використаних джерел літератури (всього 286 найменувань) та додатків. Робота ілюстрована 7 рисунками та 34 таблицями. Бібліографічний опис використаних джерел, ілюстрації та додатки викладені на 42 сторінках.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Об’єкт та методи дослідження.** Клінічний матеріал склали 120 хворих, з яких 80 хворих на вузловий евтиреоїдний зоб та 40 хворих з ознаками субклінічного гіпотиреозу І-б - ІІІ ступеня. Діагноз верифіковано клінічно, за допомогою ультразвукового дослідження, підтверджено гістологічно після оперативного втручання. До­сліджували гормональну активність щитоподібної залози (ЩЗ) шляхом визначення у сироватці крові активності Т3, Т4 та рівня ТТГ до операції, у найближчому піс­ляопераційному періоді, а також у віддалених строках після операції (через 6 та 12 мі­сяців після операції).

З метою морфологічної верифікації характеру патології проводили тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію з цитологічним дослідженням пунктату. Даних за злоякісні новоутворення в залозі у виділеній групі хворих не виявлено.

Всім хворим до операції проводили загальноклінічні обстеження. Для до­слідження стану голосових зв’язок, виконували ларингоскопію до та після операції.

Досліджували активність прищитоподібних залоз до операції та в найближ­чому післяопераційному періоді шляхом визначення рівня іонів кальцію в плазмі крові.

Показами до операції було наявність вузла в щитоподібній залозі більше 3 см в діаметрі, або збільшення його розмірів за 6 місяців на 5 мм і більше на тлі консервативного лікування.

Для оцінки збільшення ЩЗ використовували 4-охступеневу класифікацію зоба (ВООЗ, 1994). За ураженням ЩЗ хворих розпо­ділили на однобічний вузловий та багатовузловий зоб (91,66 %) та двобічний ба­гатовузловий зоб (8,34 %). Середній вік хворих склав 39±1,2 років.

Контрольну (І-у) групу склали 30 хворих на вузловий евтиреоїдний зоб, які в післяопераційному періоді отримували тільки знеболюючі та десенсибілізуючі препарати (2 мл 5 % р-ну трамадолу або 1 мл 3 % р-ну кетанову, 2 мл 50 % р-ну анальгину, 1 мл 1 % р-ну димедролу).

Дослідну (ІІ-у) групу склали 50 хворих, яким впродовж 3-х діб до операції та у найближчому післяопераційному періоді внутрішньом’язово вводили по 2 мг даларгіну через 8 годин.

Контрольна та дослідна група не відрізнялись за об’ємом операції та видом інтраопераційного знечулення.

Для оцінки ефективності використання даларгіну нами виділено 2 групи хво­рих з субклінічним гіпотиреозом, у яких рівень ТТГ коливався від 5,01 до 10,00 мОд/л. В одну групу (20 осіб) ввійшли хворі, які в післяопераційному періоді отримували тільки знеболюючі препарати. У другу (20 осіб)- входили хворі, яким за 3 доби до оперативного втручання та у найближчому післяопераційному періоді щоденно вводили по 2 мг даларгіну через 8 годин.

Після операції всім хворим призначали L- тироксин за загальноприйнятою схемою.

Вміст тиреоїдних гормонів - Т3, Т4 та ТТГ у сироватці крові визначали за до­помогою радіоімунного аналізу. Використовували стандартні набори (РИА-Т3- СТ, РИА-Т4-СТ, ТSН (кат. 3459 та 3461) фірми IMMUNOTECH IRMA (Чехія).

Досліджували абсолютну кількість Т- лімфоцитів (Е- РОК), кількість актив­них Т- лімфоцитів (А-Е-РОК), Т-супресорів (Тs) та Т-хелперів (Тh) (Ме­тодичні рекомендації для оцінки імунного статусу людини. Львів, 1999).

Визна­чали абсолютну кількість В-лімфоцитів (ЕАС- РОК), концентрацію імуноглобулів IgA, IgМ та IgG, кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за стандартним методом.

Оцінку процесів пероксидного окиснення проводили шляхом визна­чення в сироватці крові параметрів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) за методикою Мещишена І.Ф. (1999); рівня середніх молекул (СМ) за методикою Габриеляна М.І. і співавт. (1991), активності глутатіонпе­роксидази (ГП) за методикою Геруша І.В. та співавт. (1998) та каталази (КТ) за методом Королюк М.А. та співавт. (1988); в еритроцитах – вміст малонового альдегіду (МА) за методом

Стальної И.Д., Гаришвили Т.Г. (1977) та активність церулоплазміну (ЦП) за модифіко­ваним методом Ревіна M.I. (1977).

Досліджували про- та антиоксидантну активність у 5 % гомогенатах паранодулярної (макроскопічно не зміненої) та зобно зміненої тире­оїдної тканини. Для цього, під час операції брали видалену тканину щитоподібної залози, з якої готували 5 % гомогенати, в яких визначали активність ГП та ступінь ОМБ за вищевказаними методами. Активність глутатіон-S-трансферази (ГST) визначали за методикою В.А. Костюка та ін. (1984).

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики. Достовірність відмінностей визначали з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

З метою зменшення частоти ускладнень з боку операційної рани нами розроблено спосіб оперативного доступу до щитоподібної залози (деклараційний па­тент на винахід № 49214 А від 19.09.2002).Запропонований спосіб відрізняється тим, що ІІ-а та ІІІ-а фасції шиї розсікаються у повздов­жньому напрямку і по цій же лінії роз’єднуються короткі м’язи шиї, які відводяться гачками в боки. Парієта­льний листок ІV-ої фасції шиї розсікається повздовж і також відводиться в боки.

Слід підкреслити, що такий доступ дає можливість виконати будь-який об’єм оперативного втручання на ЩЗ.

Використання запропонованого доступу дозволяє створити оп­тимальні умови для загоєння рани, оскільки мінімально пошкоджуються анатомі­чні структури, не порушується венозний та лімфатичний відтоки, а при зашиванні пошарово з’єднуються однорідні структури, відновлюється топографо-анатомічні співвід­ношення між ними. Як свідчать клінічні дослідження, це прискорює заживлення рани, дозволяє знизити кількість виділень з рани, зменшити біль у ділянці післяопераційної рани, досягнути кращого косметичного ефекту і зменшити термін перебування хворих у стаціонарі на 2±0,16 ліжко-дні.

**Активність процесів пероксидного окиснення та стан антиоксидантних систем у хворих на вузлові форми зоба та їх корекція.**При дослідженні активності процесів пероксидного окиснення у 30 хворих на вузловий евтиреоїдний зоб встановлено, що рівень МА, як кінцевого продукту пероксидного окиснення ліпідів, був на 22,1 % вищим, ніж у практично здорових людей.

Характерно, що у цих хворих спостерігалось збільшення рівня СМ - майже на 18,0 %.

Вірогідно зростала активність ОМБ - майже на 22,0 % (з 39,61±1,23 до 50,51±1,99 о.о.г./ г білка; р<0,001). Все це є доказом активації у хворих на ВФЗ процесів пероксидного окис­нення.

При дослідженні показників антиоксидантного статусу виявлено, що у хворих на вузлові форми зоба спостерігалося зниження активності каталази на 9,3 %, ГП –на 4,7 %, а активності ЦП – на 11,2 %, що дозволяє стверджувати про зниження активності ферментів антиоксидантного захисту у хворих на вузлові форми зоба.

При дослідженні процесів пероксидного окиснення у тканині ЩЗ виявлено, що в зобно зміненій тканині має місце суттєве зростання параметрів ОМБ (з 46,19±2,75 до 60,68±2,92 о.о.г./г білка; р<0,001), а активність ферментів АОЗ суттєво зменшувалась: ГП- з 191,55±14,55 до 166,65±15,85 мкмоль/хв·г тканини, ГSТ - з 24,65±1,82 до 12,72±1,43 мкмоль/хв·г гомогенату, (р<0,001).

Такий дисбаланс між активністю процесів пероксидного окиснення та систе­мами антиоксидантного захисту створює умови для реалізації пошкоджую­чої дії активних форм кисню на структури ЩЗ. З нашого погляду, цими структурами можуть бути не тільки елементи тиреоцитів – клітинна мембрана, внут­рішньоклітинні структури, а також тиреоїдні гормони.

Зважаючи на виявлені закономірності зростання процесів ПО та пригні­чення активності систем АОЗ у хворих на вузлові форми зоба, ми дійшли до висновку про необ­хідність корекції цього дисбалансу.

В якості антиоксидант­ного препарату ми використали даларгін – вітчизняний гексапептид, який, за даними літератури, володіє антиоксидантними, антистресовими, гепатопротекто­рними властивостями (Лучков А.І., 2000).

Для оцінки впливу даларгіну на про – та антиоксидантний баланс нами виділені 2 групи хворих. У контрольну групу ввійшли 30 хворих, яким передопе­раційна підготовка не проводилась, у дослідну – 50 хворих, яким перед операцією вводили даларгін по 2 мг внутрішньом’язево 3 рази на добу впродовж 3-х діб. Встановлено, що у хворих контрольної групи на момент операції МА був на 22,2 % вищим, ніж у практично здорових людей. У хворих до­слідної групи цей показник хоча і перевищував аналогічний у практично здоро­вих людей, однак був на 13,4 % нижчим, ніж у хворих контрольної групи.

Параметри ОМБ у хворих контрольної групи були вищими, ніж у практично здорових людей (39,61±1,23 та 50,71±1,99 о.о.г./г. білка відповідно, р<0,001). Вве­дення даларгіну призводило до вірогідного зниження цього показника – у хворих дослідної групи цей показник був вірогідно нижчим, ніж у хворих контрольної групи (50,71±1,99 та 46,19±2,75 о.о.г./г білка відповідно, р<0,05).

Вважаємо за необхідне акцентувати увагу на тому, що навіть введення далар­гіну у хворих на вузлові форми зоба не призводить до нормалізації показників процесів ПО – рівень МА та параметри ОМБ залишались вищими за контрольні показники.

При дослідженні впливу даларгіну на системи АОЗ встановлено, що актив­ність КТ та ГП у хворих ІІ-ої групи до операції зростала порівняно з контроль­ною гру­пою, прирівнюючись до таких показників у практично здорових людей, але ці відмінності статистично не вірогідні. Актив­ність ЦП була вірогідно вищою у хворих дослідної групи (77,20±5,61 проти 87,24±3,81 о.о.г./г білка, р<0,05).

З метою дослідження впливу даларгіну на стан про- та антиоксидантних систем у найближчому післяопераційному періоді нами проведено порівняльний аналіз цих показників. Хворі контрольної групи у післяоперацій­ному періоді отримували тільки загальноприйняте лікування, а хворим дослідної групи окрім цього щоденно внутрішньом’язово вводили по 2 мг даларгіну через 8 годин впродовж 5- 6 діб після операції.

Встановлено, що у хворих контрольної групи на 1-у добу після операції рі­вень МА високовірогідно зростав (з 8,88±0,57 до 13,05±1,41 мкмоль/л еритроцитів; р<0,001), а у хворих дослідної групи – знижувався. Параметри ОМБ на 1-у добу після операції у хворих обох груп зростали, однак більш виражено – у хворих контрольної групи. Рівень СМ також був вищим у цих хворих.

На 3 добу після операції рівень МА у хворих контрольної групи був вищим від цього ж показника до операції (11,71±1,05 проти 10,49±1,15 мкмоль/л еритроцитів). У хворих дослідної групи рівень МА у цей період був віро­гідно нижчим, ніж у хворих контрольної групи (8,93±1,46 проти 11,71±1,05 мкмоль/л еритроцитів; р<0,01) і майже не відрізнявся від такого у практично здорових людей.

Параметри ОМБ на 3-ю добу післяопераційного періоду у хворих контроль­ної групи вірогідно зростали (з 50,71±1,99 до 59,59±1,43 о.о.г./г білка; р<0,05) порівняно з такими до операції, а у хворих дослідної групи майже не відрізня­лись від показників 1-ої доби після оперативного втручання.

Рівень СМ у хворих контрольної групи прогресивно зростав, перевищуючи цей показник до операції на 31,0 %, а у хворих дослідної групи суттєво знижувався не тільки порівняно з 1-ою добою, але, навіть, з таким до операції (4,49±0,40 та 3,28±0,20 о.о.г./г. білка відповідно, р<0,05).

На 5-у добу післяопераційного періоду виявлено помірне зростання рівня МА у хворих контрольної групи, причому цей показник був на 22,0 % вищим, ніж до опера­ції, а у хворих ІІ-ої групи він не відрізнявся від такого ж показника до операції.

Параметри ОМБ у хворих контрольної групи мали тенденцію до зни­ження порівняно з 3-ю добою і були дещо вищими, ніж до оперативного втручання. У хворих дослідної групи виявлено зниження цього показника на 8 % порівняно з таким у хворих контрольної групи.

Рівень СМ у хворих І-ої групи в цей період знижувався порівняно з аналогі­чним показником на 3-ю добу, однак перевищував його параметри до операції, а у хворих ІІ-ої групи цей показник прогре­сивно знижувався і був нижчим, ніж до операції.

Таким чином, проведені дослідження свідчать що включення в комплексне післяопераційне лікування далар­гіну сприяє зниженню рівня показників активності процесів ПО, одначе не при­зводить до їх нормалізації.

При дослідженні впливу даларгіну на активність ферментів АОЗ у хворих на вузлові форми зоба після оперативного втручання встановлено, що на 1-у добу після опе­рації активність КТ у хворих І-ої групи була нижча, ніж до оперативного втру­чання та у практично здорових людей. Привертає увагу те, що активність КТ у хворих ІІ-ої групи знижувалась на 15,0 % порівняно з такою до операції.

Активність ГП у хворих контрольної групи в цей період знижувалась по­рівняно з такою до операції. Мало місце зниження активності ГП і у хворих ІІ-ої групи, однак ці зміни були статистично не вірогідні.

Активність ЦП у хворих контрольної групи на 1-у добу післяопераційного періоду була нижчою, ніж до операції, а у хворих дослідної групи спостерігалось зростання цього показника як порівняно з доопераційним, так і з таким у хворих контрольної групи.

На 3-ю добу після оперативного втручання активність КТ у хворих контроль­ної групи прогресивно знижувалась, причому цей показник був на 9,4 % нижчим від такого до операції. У хворих дослідної групи активність КТ була на 15,0 % ви­щою, ніж у хворих контрольної групи, при цьому цей показник перевищував на 20,0 % аналогічний на 1-у добу після операції і майже не відрізнявся від такого до операції.

Активність ГП у хворих контрольної групи дещо зростала порівняно з 1-ою добою після операції, однак залишалась нижчою від такої до оперативного втручання. Активність ГП у хворих дослідної групи була на 7,0 % вищою, ніж у хворих контрольної групи.

Активність ЦП прогресивно знижувалась у хворих І-ої групи, а у хворих ІІ-ої групи стрімко зростала, перевищуючи цей показник до операції майже на 12,0 %.

На 5-у добу післяопераційного періоду у хворих контрольної групи спостері­галось подальше зниження активності КТ, а у хворих дослідної групи виявлено зростання цього показника на 7,0 % порівняно з попереднім періодом спостереження.

Активність ГП у хворих контрольної групи зростала ста­тистично не вірогідно порівняно з попередніми періодами спостереження, а у хворих дослідної групи цей показник перевищував такий до операції на 8,6 % і був на 9,1 % вищим, ніж у практично здорових людей.

Найбільш виражені зміни у хворих на 5-у добу після операції виявлені нами при дослідженні активності ЦП. У хворих контрольної групи мало місце стійке прогресивне зниження активності ЦП, причому на 5-у добу післяопераційного періоду активність цього ферменту була на 12,0 % нижчою, ніж до операції (59,96 ±1,78 проти 68,60±4,29 о.о.г./г білка; р< 0,001). У хворих дослідної групи цей показник був в 1,8 раза вищим, ніж у хворих І-ої групи і зростав на 24,2 % порівняно з дооперацій­ним періодом (з 59,96±1,78 до 108,34±6,90 о.о.г./г білка; р< 0,001).

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що включення даларгіну в комплексне до – та післяопераційне лікування хворих на вузлові форми зоба призводить до при­гнічення процесів пероксидного окиснення та вірогідного зростання активності ферментів АОЗ впродовж раннього післяопераційного періоду.

**Імунологічна реактивність у хворих на вузлові форми зоба.** При дослідженні показників клітинного імунітету встановлено, що у хворих на ВФЗ загальна кількість Т- лімфоцитів майже не відрізнялась від такого показника у практично здорових людей. Питома вага активних Т-лімфоцитів та Тh дещо збільшена, але ці відмінності статистично не вірогідні. Питома вага Тs у обстежених хворих не відрізнялась від такої у практично здорових людей.

Не виявлено також відмінностей у концентрації В-лімфоцитів.

При дослідженні показників гуморального імунітету встановлено, що у хворих на ВФЗ спостерігається стійка тенденція до зростання концентрації IgA та IgМ, однак це збільшення статистично не вірогідне. Поряд з цим, мало місце вірогідне зростання концентрації IgG – з 15,59±0,39 до 17,23±0,48 г/л (р<0,05).

Концентрація ЦІК хоч і знаходилась у межах фізіологічної норми, однак була дещо вищою, ніж у практично здорових людей.

Нами досліджено динаміку показників клітинного та гуморального імунітету у хворих на ВФЗ у різні строки після оперативного втручання. Встанов­лено, що на 5-6 добу після операції загальна кількість Т-лімфоци­тів мала певну тенденцію до зниження і вірогідно відрізнялась від такої у практично здорових людей (24,21±0,79 та 26,33±0,51 % відповідно, (р<0,05). Така ж закономірність характерна для активних Т-лімфоцитів. Концентрація Тs суттєво не відрізнялась від такої до операції, однак питома вага Тh вірогідно знижувалася – з 39,73±1,16 до 36,87±0,79 % (р<0,05). За­гальна кількість В-лімфоцитів на 5-6-у добу післяопераційного періоду була дещо меншою, ніж до операції.

Через місяць після оперативного втручання загальна кількість Т-лімфоцитів хоч і зростала порівняно з раннім післяопераційним періодом, одначе не відрізнялась від цього показника до операції та у практично здорових людей. Кількість активних Т-лімфоцитів при цьому майже не змінювалась, а питома вага Тh та Тs майже не відрізнялась від показників до операції та у практично здорових людей. Загальна кількість В-лімфоцитів через місяць після оперативного втручання практично не відрізнялась від такої у практично здорових людей.

При дослідженні показників гуморальної ланки імунітету встановлено, що на 5-6-у добу після операції концентрація IgA зростала, а концентрація IgМ дещо зменшувалась, однак перевищувала цей показник у практично здорових людей. Спостерігалось також незначне зростання концентрації IgG.

Через місяць після оперативного втручання спостерігались незначні зміни популяції IgA та IgМ, а концентрація IgG була вірогідно вищою, ніж у практично здорових людей (15,59±0,39 та 17,34±0,57 г/л відповідно, Р<0,05).

Все це свідчить, що у хворих на ВФЗ у найближчому та віддаленому післяопераційному періоді має місце активація імунологічної реактивності, причому як клітинної, так і гуморальної його ланки.

**Деякі механізми виникнення післяопераційного субклінічного гіпотиреозу та їх корекція.** Для дослідження можливих механізміврозвитку післяопераційного гіпотиреозунами виділено групу 20 хворих, у яких до оперативного втручання діагностовано субклінічний гіпотиреоз (СГ) за підвищенням вмісту ТТГ від 5,01 до 10,00 Мод/л (Левченко И.Н., Фадеев В.В., 2002) при нормальних рівнях Т3 та Т4.

Проведено порівняльний аналіз лабораторних показників у хворих цієї групи з такими у хворих з вузловими евтиреоїдними формами зоба (30 хворих) без оз-нак субклінічного гіпотиреозу та у практично здорових людей.

Виявлено, що рівень ТТГ у обстежених хворих без ознак СГ зна­ходився в межах фізіологічної норми (4,7±0,6 мОд/л). У хворих з явищами СГ рівень ТТГ був на 32 % вищим (6,9±0,7 мОд/л).

На 10-у добу після операції рівень ТТГ у хворих без ознак СГ мав тільки певну тенден­цію до зростання, і досягав нормальних показників через 6 місяців після операції. У хворих з СГ спостерігалось вірогідне зростання рівня ТТГ у цей період і тільки через рік після операції мала місце те­нденція до його зниження (з 7,3±0,6 до 6,1±0,7 мОд./л, р<0,01).

Нами досліджено стан про – та антиоксидантних систем у хворих з явищами СГ порівняно з такими у хворих без явищ СГ.

Встановлено, що до оперативного втручання у хворих з СГ рівень МА був ві­рогідно вищим, ніж у практично здоро­вих людей (12,81±1,08 та 8,17±1,21мкмоль/л еритроцитів відповідно, р<0,01), в той час, як у контрольній групі цей показник статистично не вірогідно відрізнявся від такого у практично здорових людей.

Параметри ОМБ у хворих з СГ були висо­ковірогідно вищими, ніж у практич-

но здорових людей (57,16±1,63 та 39,61±1,23 о.о.г./г білка відповідно, р<0,001), і вірогідно перевищував цей показник у хво­рих контрольної групи (50,71±1,99 о.о.г. / г білка відповідно, р<0,05).

У хворих з явищами СГ спостерігалось вірогі­дне зростання рівня СМ, який майже у 2 рази пере­вищував аналогічний у практично здорових людей (4,29± 0,41та 2,82±0,42 о.о.г./г білка відповідно; р<0,05) і був вищим, ніж у хворих ко­нтрольної групи.

При дослідженні активності ферментів антиоксидантного захисту виявлено, що у хворих з СГ мала місце тенденція до зниження активності КТ, однак статис­тично вірогідних відмінностей при цьому не спостерігалось. Рівень ГП у хворих обох груп майже не відрізнявся, одначе у хворих з СГ мала місце чітка тенденція до зни­ження активності цього ферменту. У хворих дослідної групи активність ЦП була на 11,0 % нижчою, ніж у хворих контрольної групи і вірогідно нижчою, ніж у практично здорових людей (77,20±5,61та 65,38±4,17 відповідно, р < 0,05)

При порівняльному аналізі цих показників у найближчому післяопе­раційному періоді встановлено, що рівень МА у хворих обох груп на 1-у добу пі­сля опе­рації був вищим, ніж у практично здорових людей, а параме­три ОМБ у хворих з СГ на 1-у добу після операції були вищими на 43 % порівняно з прак-тично здоровими людьми На 3-ю добу після оперативного втручання цей по­казник зростав з 39,61±1,23 до 61,03± 1,72 о.о.г. / г білка; (р < 0,001). Пе­ред випи­скою із стаціонару параметри ОМБ у хворих цієї групи перевищували досліджувані по­казники у практично здорових людей на 49,8 % і були на 10,0 % вищими, ніж у хворих без ознак СГ.

Рівень СМ у хворих обох груп мав відчутну тенденцію до зростання порі­вняно з таким у практично здорових людей, особливо на 3-ю добу після операції, причому більш виражено – у хворих з СГ (2,82±0,42 та 4,49 ± 0,43 о.о.г. / г білка відповідно, р<0,001), а на 5-у добу післяопераційного періоду він перевищував нормальні показники у 1,4 рази.

При дослідженні показників активності антиоксидантних систем виявлено, що актив­ність КТ впродовж всього післяопераційного періоду мала чітку тенден­цію до зниження, причому більш вірогідно – у хворих з СГ: на 5-у добу після операції вона була в 1,2 рази нижчою, ніж у практично здорових людей.

Активність ГП у хворих з СГ була дещо нижчою, ніж у хворих контрольної групи та у практично здорових людей.

Активність ЦП прогре­сивно знижувалась у всіх хворих у ранній післяопераційний пе­ріод, однак у хворих з СГ на 6-у добу після операції цей показник був на 24,7 % нижчим, ніж у практично здорових людей (58,16±2,78 та 77,20±5,61о.о.г./ г білка відповідно; р<0,01).

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що у хворих з явищами суб­клі­нічного гіпотиреозу до- та після оперативного втручання має місце значна активація про­цесів пероксидного окиснення на тлі суттєвого зниження активності ферме­нтів антиоксидантного захисту. Можна припустити, що саме активація процесів пероксидного окиснення, особливо ОМБ, є одним із механізмів порушення функції ЩЗ.

При дослідженні показників клітинного та гуморального імунітету у хворих обидвох груп встановлено, що концентрація Тh у хворих з СГ була вірогідно вищою, ніж у хворих без СГ (44,92 ± 1,23 та 39,73 ± 1,16 % відповідно; р<0,05).

Слід підкреслити, що у хворих з СГ спостерігається вірогідне зростання питомої ваги В-лімфоцитів (з 21,83±0,82 до 25,76±0,87 %; р<0,01), яка перевищує цей показник у хворих без СГ.

Саме активація В-ланки імунітету у таких хворих може бути одним з клю­чових механізмів запуску імунних реакцій, спрямованих як на клітинні структури щитоподібної залози, так і на ії гормони, структура яких змінюється в ре­зультаті ОМБ.

При досліджені показників гуморального імунітету встановлено, що рівень IgG

був вищим у хворих з явищами СГ (17,23±1,14 г/л проти 15,59±1,12 г/л, р>0,05).

Про активність гуморального імунітету свідчить зростання у хворих з яви­щами СГ концентрації ЦІК (з 86,11±1,21 од. до 88,29±1,33 од., р>0,05).

При досліджені показників клітинного імунітету в післяопераційному пері­оді ви­явлено, що загальна кількість Т-лімфоцитів у хворих з СГ була вірогідно вищою, ніж у хворих без СГ. Їх питома вага зростала впродовж місяця після оперативного втручання (з 35,67±0,75 % до 39,79±0,77 %; р<0,05), вірогідно перевищуючи аналогічні показники у хворих без СГ (39,79±0,77 % та 35,48±0,96 % відповідно, р<0,05). Питома вага активних Т-лімфоцитів у хворих з СГ також зростала впро­довж всього періоду спостереження (з 25,23±0,85 % до 28,11±0,82 %; р<0,05), вірогідно відрізняючись від такої у хворих без СГ (28,11±0,82 % та 24,92±0,72 % відповідно; р<0,05). Питома вага Тh у хворих з СГ на 5-6-у добу після опера­тивного втручання вірогідно перевищувала аналогічні показники у хворих без СГ і зберігали цю пе­ревагу впродовж місяця після оперативного втручання (42,19±1,07 % та 37,78±0,84 % відповідно; р<0,05).

Для питомої ваги В-лімфоцитів у хворих з СГ було характерно вірогі­дне зростання впродовж місяця порівняно з хворими без СГ (25,74 ± 0,91 % та 21,81 ± 0,94 % відповідно; р<0,05).

При дослідженні показників гуморального імунітету в післяопераційному періоді встанов­лено, що рівень IgA був високовірогідно вищим, ніж у хворих без СГ (2,82 ± 0,19 г/л та 1,68 ± 0,14 г/л відповідно; р<0,01). Впродовж місяця їх концентрація у хво­рих з СГ зростала, в той час як цей показник у хворих без СГ майже не змінювався.

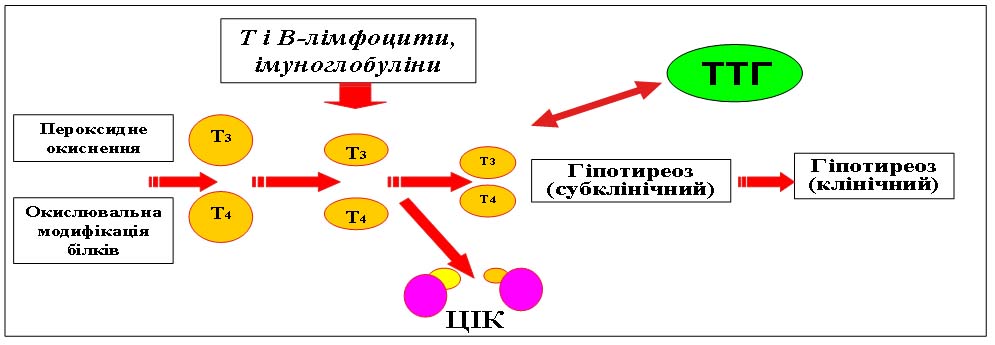
Концентрація IgG у хворих з явищами СГ на 5-6-у добу після операції зросла на 48 % (з 15,59 ± 0,39 г/л до 23,14 ± 0,59 г/л; р< 0,001), а через місяць після операції – майже на 60 % (з 15,59 ± 0,39 г/л до 24,88 ± 0,71 г/л; р< 0,001). У хворих без СГ цей показник майже не змінювався.

Про активність імунних реакцій у хворих з СГ свід­чить динаміка ЦІК. Встановлено, що після оперативного втручання у хворих з СГ їх концентрація була на 47 % вищою, а через місяць зростала на 52 % (з 86,31±3,58 од. до 131,29±7,11од.; р<0,001).

Проведені дослідження свідчать, що у хворих з ознаками субклінічного гіпо­тиреозу має місце значна активація процесів пероксидного окиснення та при­гні­чення систем антиоксидантного захисту, які прогресують після оперативного втручання. Особливо активною є ОМБ, яка, діючи на білкові сполуки, може змі­нити їх форму та структуру, сприяти виникненню антигенних властивостей. Можливо саме це стимулює імунологі­чні реакції, які значно посилені у хворих з явищами субклінічного гіпотиреозу та прогресують після оперативного втручання.

Поєднання структурних змін гормонів з впливом на них імунної системи, з нашого погляду, може призвести до розвитку субклінічного гіпотиреозу, проявом якого є виражене зростання концентрації ТТГ (Рис.1).

При прогресуванні цих процесів можлива маніфестація субклінічного гіпоти­реозу в клінічну його форму, що є важким ускладненням хірургічного ліку­вання хворих на вузлові форми зоба.



**Рис. 1. Схема патогенезу гіпотиреозу.**

В зв’язку з цим, стає очевидною необхідність розробки ефективних методів профілактики цього ускладнення, базою для яких можуть слугувати отримані результати досліджень. Нами запропонований метод профілактики післяопераційного гіпотиреозу у хворих на вузлові форми зоба з високим ризиком виникнення СГ (Деклараційний патент на винахід № 68476 А від 16.08.2004).

Для оцінки ефективності запатентованого способу виділено 2 групи хворих з субклінічним гіпотирео­зом. В І-у групу (20 осіб) ввійшли хворі, які в післяопераційному періоді отриму­вали тільки знеболюючі препарати. У ІІ-у групу (20 осіб) входили хворі, яким, крім знеболюючих препаратів, за 3 доби до оперативного втручання та впродовж 10 діб після опера­ції вводили по 2 мг даларгіну через 8 годин.

При дослідженні динаміки процесів пероксидного окиснення встановлено, що рівень МА у хворих ІІ-ої групи вже з 1-ої доби після оперативного втручання був вірогідно нижчим, ніж у хворих І-ої групи (9,86 ± 1,17 та 13,27 ± 1,46 мкмоль/л еритроцитів відповідно; р<0,001), прогресивно знижувався на 3-ю добу, а на 5-у добу після операції наближався до таких у практично здорових людей. Параметри ОМБ у хворих І-ої групи прогресивно зростали з 1-ої до 3-ьої доби після операції (з 56,63 ± 1,77 до 61,03± 1,72 о.о.г./г білка; р< 0,05), а у хворих ІІ-ої групи вірогідно знижувались, досягаючи на 5-у добу після­операційного періоду параметрів, близьких до таких у практично здорових людей.

У хворих ІІ-ої групи виявлено прогресивне зниження концентрації СМ впродовж перших 5-и діб пі­сляопераційного періоду до параметрів, близьких до норми.

При дослідженні показників АОЗ у хворих обох груп встановлено, що актив­ність КТ у хворих І-ої групи мала відчутну тенденцію до зниження впродовж всього періоду спостереження (з 152,51±12,69 до 138,96±11,43 мкмоль/хв·г Нв), а у хворих ІІ-ої групи прогресивно зростала (з 162,27±11,07 до 181,41±13,72мкмоль/хв·г Нв), вірогідно відрі­зняючись на 5-6-у добу після операції від аналогічного показника у хворих І-ої групи. Активність ГП у хворих І-ої групи мала тільки певну тенденцію до зростання впро­довж найближчого післяопераційного періоду. У хворих ІІ-ої групи активність ГП на 5-у добу післяопераційного періоду була вірогідно вищою, ніж у практично здорових людей (236,82 ± 14,72 та 205,0±17,0 мкмоль/хв · г Нв відповідно; р<0,05). Активність ЦП у хворих І-ої групи мала певну тенденцію до зниження, а у хво­рих ІІ-ої групи зростала вже з 3-ьої доби після оперативного втручання (з 85,62±3,78 до 93,39 ±4,07 о.о.г. / г білка).

При дослідженні показників клітинного імунітету встановлено, що питома вага Т-лімфоцитів у хворих І-ої групи вірогідно зростала не тільки у найближчому післяопераційному періоді, але і через місяць після оперативного втручання (з 38,23±0,72 до 39,79±0,77 %). У хворих ІІ-ої групи питома вага Т – лімфоцитів змінювалась статистично не вірогідно, майже не відрізняючись від такої у практично здорових людей і через місяць після операції була вірогідно нижчою від такої у хворих І-ої групи (35,73±0,82 проти 39,79±0,77 %; р<0,05). Концентрація активних Т-лімфоцитів у хворих І-ої групи мала тенденцію до зростання, при чому у віддалених строках після оперативного втручання була вірогідно вищою, ніж у хворих ІІ-ої групи (28,11±0,82 проти 25,91±0,74 %; р<0,01. Концентрація Тh у хворих І-ої групи мала незначну тенденцію до зростання впродовж всього періоду спостереження, а у хворих ІІ-ої групи – до зниження, практично не відрізняючись у віддалених строках після операції від такої у практично здорових людей.

Аналіз динаміки В-лімфоцитів свідчить, що у хворих І-ої групи мала місце вірогідна тенденція до зростання - у віддалених строках після оперативного втручання цей показник був вірогідно вищим, ніж у практично здорових людей (25,74 ± 0,91 та 21,17 ± 0,93 % відповідно; р<0,01). Введення даларгіну хворим ІІ-ої групи призводило до зменшення концентрації В-лімфоцитів - через місяць після операції вона була вірогідно нижчою, ніж у хворих І-ої групи (20,97±0,92 проти 25,74± 0,91 %, р<0,001).

При аналізі показників гуморального імунітету встановлено, що концентрація IgA у хворих ІІ-ої групи була вірогідно нижчою, ніж у хворих І-ої групи (1,86±0,18 проти 2,82±0,19 г/л; р<0,001). У віддалених строках після операції у хворих І групи рівень IgA був майже у 2 рази вищим, ніж у практично здорових людей (2,97± 0,21 проти 1,59 ± 0,14 г/л; р<0,001), а у хворих ІІ-ої групи практично не відрізнявся від останніх. Концентрація IgG у хворих І-ої групи на 5-6-у добу після операції зростала (з 18,79 ± 0,64 до 23,14 ± 0,59г/л; р<0,001), а у хворих ІІ-ої групи не відрізнялась від такої у практично здорових людей.

У віддалених строках після оперативного втручання мала місце тенденція до зростання IgG у хворих І-ої групи, а у хворих ІІ-ої групи цей показник був вірогідно нижчим, ніж у хворих І-ої групи (16,53 ± 0,68 проти 24,88±0,71 г/л; р<0,001).

У хворих І-ої групи спостерігалась вірогідна тенденція до зростання концентрації ЦІК впродовж всього періоду спостереження, а у хворих ІІ-ої групи виявлена зворотна тенденція – вже з 5-6-ої доби післяопераційного періоду концентрація ЦІК була високовірогідно нижчою, ніж у хворих І-ої групи (97,88±6,37 проти 126,67±6,17 од; р<0,001), а у віддалених строках після операції зменшувалась в 1,5 рази порівняно з хворими І-ої групи (89,93±4,58 проти 131,29±7,11 од; р<0,001).

Основним проявом ефективності використання даларгіну у комплексному лікуванні хворих на ВФЗ є нормалізація гормональної активності щитоподібної залози.

Встановлено, що у найближчому післяопераційному періоді рівень ТТГ у хворих І-ої групи був вірогідно вищим, ніж у практично здорових людей (6,9±0,5 проти 2,4±0,8 мОд/л; р<0,001), перевищуючи допустимі параметри, характерні для субклінічного гіпотиреозу. У хворих ІІ-ої групи мало місце зниження цього показника до максимально допустимих параметрів. У віддалені строки після оперативного втручання у хворих І-ої групи рівень ТТГ перевищував ці параметри (7,3±0,6 та 5,3±0,6 мОд/л відповідно), а у хворих ІІ-ої групи практично не відрізнявся від такого у практично здорових людей (3,8±0,6 та 2,4±0,8 мОд/л відповідно), що є доказом нормалізації функціональної спроможності щитоподібної залози і ліквідації ознак субклінічного гіпотиреозу.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що включення даларгіну в комплексне лікування хворих на ВФЗ є ефективним, сприяє зниженню активності процесів пероксидного окиснення, активації систем антиоксидантного захисту, зменшенню вираженості імунологічних реакцій, нормалізації функції щитоподібної залози.

**Висновки**

У роботі наведено наукове обґрунтування і нове вирішення актуальної задачі – підвищення ефективності лікування хворих на вузлові форми зоба, профілактики у них післяопераційних ускладнень.

1. У хворих на вузлові форми зоба має місце виражена активація процесів пероксид­ного окиснення при значному зниженні активності ферментів антиок­сидантного захисту.
2. Після оперативного втручання на щитоподібній залозі впродовж 7 діб післяопе­раційного періоду спостерігається зростання активності процесів пероксидного окиснення, особливо окиснювальної модифікації білків (з 39,61±1,23 до 59,59±1,43 о.о.г./г білка) та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту: глутатіонпероксидази – на 5,3 %; каталази – на 10,2 %; церулоплазміну – на 14,4 %.
3. У найближчому післяопераційному періоді у хворих на вузловий евтиреоїдний зоб має місце активація імунних реакцій, про що свідчать зростання відносної кількості В – лімфоцитів на 2,7 %, збільшення концентрації у периферійній крові Ig G на 10,5 %.

4. Включення даларгіну в доопераційну підготовку та у післяопераційне лікування хворих на вузлові форми зоба призводить до зниження активності процесів пе­роксидного окиснення, активації ферментів антиоксидантного захисту, змен­шення активності клітинної та гуморальної ланок імунітету.

5. Для зобно зміненої тканини щитоподібної залози характерне зростання окисню­вальної модифікації білків (на 23,9 %), значне пригнічення активності глутатіонпероксидази (на 13,0 %) та глутатіон-S-трансферази (на 48,4 %), що на тлі ак­тивації імунних реакцій може призвести до зміни структури та функції гормонів щитоподібної залози, створення передумов розвитку гіпотиреозу.

6. У хворих на субклінічний гіпотиреоз має місце виражена активація процесів пероксидного окиснення - зростання рівня малонового альдегіду на 25,4 %, окиснювальної модифікації білків – на 31,8 %, та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту: глутатіонпероксидази – на 13,2 %; каталази – на 10,8 %; церулоплазміну – на 8,4 %; актива­ція В – ланки імунітету та надмірна продукція IgA та IgG. Ці процеси прогресують у найближчому післяопераційному періоді, посилюють гормональний дисбаланс і можуть сприяти маніфестації субклінічного гіпотиреозу у клінічну його форму.

7. У хворих на вузлові форми зоба при наявності субклінічного гіпотиреозу включення даларгіну в доопераційну підготовку та у післяопераційне лікування призводить до зниження активності пе­роксидного окиснення: рівень малонового альдегіду зменшується на 37,4 %, окиснювальна модифікація білків – на 30,1 %; стимуляції ферментів антиоксидантного захисту: глутатіонпероксидази – на 8,9 %; каталази – на 9,7 %; церулоплазміну – на 13,9 %; зменшення вираженості імунних реакцій, що сприяє нормалізації гормональної активності щитоподібної залози, ліквідації ознак субклінічного гіпотиреозу.

8. Розроблений оперативний доступ до щитоподібної залози сприяє зниженню частоти післяоперацій­них ускладнень з боку рани на 18,3 %, зменшує на 2±0,16 доби строки стаціонарного лікування хворих.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Полянський І.Ю., Мещишен І.Ф., Шеремет М.І. Оксидантний та антиоксидант­ний стан крові у хворих на вузловий еутиреоїдний зобом // Буковинський меди­чний вісник. – 1999. – Т.3, № 1. – С. 96 – 99. (Здобувач провів клінічне обстеження хворих на вузлові форми зоба, визначив активність систем про- та антиоксидантного захисту в крові у таких хворих, оформив статтю).
2. Шеремет М.І. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих на вузловий еутиреоїдний зоб // Буковинський медичний вісник. -1999. – Т.3,

№ 3 – 4. – С. 86 – 88.

1. Дейбук Г.Д., Шамрей Г.П., Білоокий, В.В., ШереметМ.І. Оптимізація хірургіч­ного лікування патології щитоподібної залози // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т.9, № 3. – С. 111 – 113. (Здобувач провів клінічне обстеження тематичних хворих, визначив покази до операції, самостійно провів оперативне втручання більшості хворих, оформив статтю).
2. Шеремет М.І. Антиоксидантна терапія у комплексному лікуванні вузлового зоба // Буковинський медичний вісник. – 2002. –Т.6, № 1-2. – С. 84 – 87.
3. Полянський І.Ю., Шеремет М.І. Стан клітинного та гуморального імунітету після операцій у хворих на вузлові форми зобу // Шпитальна хірургія. – 2003. – № 3. – С. 24 – 27. (Здобувач провів клінічне обстеження хворих, визначив імунний статус в до - та післяопераційному періоді, оформив статтю).
4. Полянський І.Ю., Шеремет М.І., Шамрей Г.П. Активність процесів пероксид­ного окиснення та стан систем антиоксидантного захисту у хворих на вузловий евтиреоїдний зоб та їх корекція // Клінічна ендокринологія та ендокринна хіру­ргія. – 2003. - №3 (4). – С. 34 – 38. (Здобувач провів набір клінічного матеріалу, визначив активність показників про- та антиоксидантних систем у крові у цих хворих, оформив статтю).
5. Шеремет М.І., Полянський І.Ю. Сучасні підходи до комплексного лікування хворих на вузлові форми зоба та профілактика післяопераційних ускладнень // Буковинсь­кий медичний вісник. – 2004. –Т. 8, № 3 – 4. – С. 238 – 241. (Здобувач провів набір клінічного матеріалу, визначив активність показників про – та антиоксидантних систем, імунного статусу у крові у цих хворих, оформив статтю).
6. Полянський І.Ю., Шеремет М.І. Профілактика післяопераційних ускладнень у комплексному лікуванні хворих на вузлові форми зоба // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 1 (38). – С. 37 – 39. (Здобувач провів набір клінічного матеріалу, визначив стан про – та антиоксидантних систем в крові у цих хворих, приймав участь у лікуванні цих хворих, оформив статтю).
7. Дейбук Г.Д., Шамрей Г.П., Білоокий В.В., Шеремет М.І. Деякі аспекти хірургічного лікування патології щитоподібної залози в екологічно несприятливих умовах // Буковин­ський медичний вісник. – 1999.- Т.3, № 3-4. – С. 40 – 42. (Здобувач проводив клінічне обстеження тематичних хворих, брав участь у операційному та післяопераційному лікуванні цих хворих, оформив статтю).
8. Деклараційний патент на винахід 49214 UA, МКИ А 61В17/00. Спосіб оператив­ного доступу до щитоподібної залози. / Полянський І.Ю., Дейбук Г.Д.,

Шеремет М.І. – № 2001085546. Заявл. 03.08.2001. Опубл. 16.09.2002. Бюл. № 9. – 8 с. (Здобувач провів набір фактичного матеріалу, аналіз отриманих результатів, патентний по­шук, підготовка до друку).

1. Деклараційний патент на винахід 68476 UA, МКИ А 61К31/00. Спосіб профілак­тики післяопераційних ускладнень після оперативного лікування вуз­лових форм зоба / Полянський І.Ю, Шеремет М.І. – № 2002086549. Заявл. 06.08.2002. Опубл. 16.08.2004. Бюл. №8. – 6 с. (Здобувачем виконано набір клінічного матеріалу, аналіз отри­маних результатів, підго­товка до друку).
2. Шамрей Г.П., Дейбук Г.Д., Білоокий В.В., Шеремет М.І. Сучасні підходи до показів та техніки оперативних втручань при деяких захворюваннях щитопо-

дібної залози // Матеріали ХХ з’їзду хірургів України. – Тернопіль, 2002. – Т.2. – С. 395 – 397. (Здобувач провів обстеження хворих, самостійно виконав оперативні втручання більшості хворих, оформив статтю).

1. Дейбук Г.Д., Шамрей Г.П, Белоокий В.В., Шеремет М.И. Комплексное лечение узловых форм зоба и профилактика послеоперационных осложнений // Мате­риалы IX съезда хирургов республики Молдова.- Кишинёв, 2003. – С. 195 – 196. (Здобувачем виконано набір клінічного матеріалу, аналіз отри­маних результатів, підго­товка до друку).

**АНОТАЦІЯ**

**Шеремет М.І.** **Комплексне лікування вузлових форм зоба та профілактика післяопераційних ускладнень. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціаль­ністю 14.01.03 – хірургія. - Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2007.

У дисертації приведено наукове обґрунтування і нове вирішення актуальної задачі – підвищення ефективності лікування хворих на вузлові форми зоба, профілактики у них післяопераційних ускладнень. Обстежено 120 хворих, з яких – 80 хворих на вузлові евтиреоїдні форми зоба та 40 хворих з субклінічним гіпотиреозом. Встанов­лено, що у хворих на вузлові евтиреоїдні форми зоба має місце активація процесів пероксидного окиснення, пригнічення активності ферментів антиоксида­нтного захисту, активація імунних процесів, які прогресують у післяопераційному періоді, особливо у хворих з суб­клінічним гіпотиреозом. Вклю­чення в передопераційну підготовку та післяопераційне лікування таких хворих даларгіну призводить до нормалізації цих процесів, попереджує розвиток субклінічного гіпотиреозу. Отримані дані лягли в основу розробленого способу профілактики післяопераційного гіпотиреозу.

Розроблено та запатентовано оперативний доступ до щитоподібної залози, який знижує частоту післяопераційних ускладнень, забезпечує кращий косметичний результат та зменшує строки стаціонар­ного лікування хворих на вузлові форми зоба.

**Ключові слова:** вузловий зоб,пероксидне окиснення, імунітет, післяопераційний гіпотиреоз, да­ларгін.

**АННОТАЦИЯ**

**Шеремет М.И.** **Комплексное лечение узловых форм зоба и профилактика по­слеоперационных осложнений. - Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по спе­циальности 14.01.03 – хирургия. – Тернопольский государственный медицин­ский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, 2007.

В работе приведено научное обосно­вание и новое решение актуальной задачи – повышение эффективности лечения больных с узловыми формами зоба, профилактики у них послеоперационных ос­ложнений.

Обследовано 120 больных, из которых 80 – с узловыми эутиреоидными формами зоба, 40 – с субклиническим гипотиреозом, а также 30 практически здоровых людей.

В динамике изучены выраженность процессов перекисного окисления, окислительной модификации белков, активность ферментов антиоксидантной защиты, состояние клеточного и гуморального иммунитета, прослежена их взаимосвязь с функциональной активностью щитовидной железы.

Установлено, что в зобно­измененной ткани щитовидной железы имеет место существенная активация процессов перекисного окисления: окислительной модификации белков на 23,9 % и снижение активности ферментов антиоксидантной защиты: глутатионпероксидазы на 13 % и глутатион-S-трансферазы на 48,4 % по сравнению с макроскопически не измененной тканью, что на фоне ак­тивации иммунных реакций может привести к изменению структуры и функции гормонов щитоповидной железы, созданию предпосылков к развитию гипотиреоза.

В крови больных с узловыми формами зоба как в до -, так и в послеоперационном периоде также наблюдается активация процессов пере­кисного окисления при значительном снижении активности ферментов антиокси­дантной защиты.

В послеоперационном периоде у таких больных выявлено повышение концентрации В-лимфоцитов, IgA и IgG, что свидетельствует об активации иммунных реакций.

Включение в предоперационную подготовку и в послеоперацион­ное лечение больных с узловыми формами зоба даларгина - препарата, обладающего антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами, приводит к снижению активности процессов перекисного окисления, активации ферментов антиоксидантной за­щиты, уменьшению активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Выделена группа из 20 больных с субклиническим гипотиреозом, у которых уровень ТТГ колебался от 5,01 до 10,0 Мед/л при нормальных показателях Т3 и Т4. Выявлено, что у таких больных наблюдается значительная акти­вация процессов перекисного окисления и снижение систем антиоксидантной за­щиты, активация В – лимфоцитов и чрезмерная продукция IgA и IgG. Эти процессы существенно прогрессируют в ближайшие сроки после оперативного вмешательства.

Высказано предположение, что чрезмерная активация процессов перекисного окисления, особенно окислительной модификации белков на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты может изменить форму и структуру тиреоидных гормонов, способствовать возникновению у них антигенных свойств, которые запускают иммунологические реакции, обуславливающие функциональную недостаточность щитовидной железы в виде субклинического гипотиреоза. Прогрессирование этих процессов в отдаленном послеоперационном периоде способствуют манифестации субклинической формы гипотиреоза в клиническую его форму, что является тяжелым осложнением операционного лечения больных с узловыми формами зоба.

В связи с этим разработан способ профилактики послеоперационного гипотиреоза, который защищенный патентом и заключается в назначении больным с узловыми формами зоба до – и после операции даларгина. Проведенные исследования в различные сроки после оперативного вмешательства свидетельствуют, что его использование приводит к снижению актив­ности процессов перекисного окисления, стимуляции активности ферментов ан­тиоксидантной защиты, уменьшению выраженности иммунных реакций и в конечном результате нор­мализует гормональную активность щитовидной железы.

Разработан рациональный доступ к щитовидной железе, при выполнении которого учитываются анатомо-физиологические особен­ности шеи, создаются оптимальные условия для заживания послеоперационной раны. Доступ позволяет выполнять широкий объем оперативных вмешательств на щитовидной железе, а его применение обеспечивает лучший косметический эффект, снижает частоту послеоперационных осложнений, сокращает сроки лечения больных в стационаре на 2±0,16 койко-дня.

**Ключевые слова:** узловой зоб,перекисное окисление, иммунитет, послеоперационный гипотиреоз, даларгин.

**ANNOTATION**

**Sheremet M.I.** **Complex treatment of nodular forms of goiter and prophylaxis of postoperation complications.** – **Manuscript.**

Dissertation on competition of graduate degree of candidate of medical sciences on speciality 14.01.03. – surgery. – I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University The Ministry of Public Health of Ukraine, Ternopil, 2007.

Dissertation is dedicated to the improvement of efficiency of treatment of patients with the nodular forms of goiter and prophylaxis of postoperative complications. Total of 120 patients, from all examinated – 80 patients with euthyroid nodular form of goiter, 40 patients with subclinical hypothyroidism and 30 practically healthy volunteers were investigated. It has been stated that in the patients with the nodular euthyroid goiter and subclinical hypothy­roidism activation of processes of peroxide oxidation and decline of antioxidant de­fenses enzymes activity was registered in blood and in thyroid tissue before operation and in postoperative period, concentration of B-lymphocytes, Ig A and IgG increases.

Inclusion of dalargyn in pre- and postoperative regimen in patients with nodular goiter results in the decline of activity of processes of peroxidation, activation of en­zymes of antioxidant defense, elimination of signs of subclinical hypothyroidism.

Operative access to the thyroid gland has been worked out, which provides more favorable conditions for the wound healing, diminishes frequency of postoperative wound complications, decreases patient’s stay in the hospital.

**Key words:** nodular goiter, processes of peroxide oxidation, immunity, postoperative hypothyroidism, dalargyn.