

**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 зростає у 5 разів.

Чернівецька область відноситься до ендемічної зони за захворюваністю щитоподібної залози (Паньків В.І., Сидорчук І.Й., Маслянюк 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 гормонотворення (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; Mano T. et al., 1998) та дифузній гіперплазії щитоподібної залози (Геряк С.М. та ін., 2005). Однак при вузлових еутиреоїдних 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 фрагментом 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 антиоксидантного захисту, обґрунтовано 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 Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub> та ТТГ у сироватці крові); інструментальні (ультразвукове дослідження щитоподібної залози, тонкоголова 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  $2 \pm 0,16$  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); XX 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 висвітлені 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 I-б - III 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  $T_3$ ,  $T_4$  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 злякисні 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 однібічний вузловий та багатовузловий зоб (91,66 %) та двобічний багатовузловий зоб (8,34 %). Середній вік хворих склав  $39 \pm 1,2$  років.

Контрольну (I-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 (II-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 -  $T_3$ ,  $T_4$  та ТТГ у сироватці крові визначали за допомогою радіоімунного аналізу. Використовували стандартні набори (РІА- $T_3$ - СТ, РІА- $T_4$ -СТ, TSH (кат. 3459 та 3461) фірми IMMUNOTECH IRMA (Чехія).

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

Визначали абсолютну кількість В-лімфоцитів (ЕАС- РОК), концентрацію імуноглобулів IgA, IgM 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 І.Д., Гаришвили Т.Г. (1977) та активність церулоплазміну (ЦП) за модифікованим методом Ревіна М.І. (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 (GST) 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 (декларацийний патент на винахід № 49214 А від 19.09.2002). Запропонований спосіб відрізняється тим, що II-а та III-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 IV-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  $2 \pm 0,16$  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  $39,61 \pm 1,23$  до  $50,51 \pm 1,99$  о.о.г./ г білка;  $p < 0,001$ ). 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 спостерігалось 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  $46,19 \pm 2,75$  до  $60,68 \pm 2,92$  о.о.г./г білка;  $p < 0,001$ ), а активність ферментів АОЗ суттєво зменшувалась: ГП- з  $191,55 \pm 14,55$  до  $166,65 \pm 15,85$  мкмоль/хв·г тканини, GST - з  $24,65 \pm 1,82$  до  $12,72 \pm 1,43$  мкмоль/хв·г гомогенату, ( $p < 0,001$ ).

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 ( $39,61 \pm 1,23$  та  $50,71 \pm 1,99$  о.о.г./г. білка відповідно,  $p < 0,001$ ). Введення даларгіну призводило до вірогідного зниження цього показника – у хворих дослідної групи цей показник був вірогідно нижчим, ніж у хворих контрольної групи ( $50,71 \pm 1,99$  та  $46,19 \pm 2,75$  о.о.г./г білка відповідно,  $p < 0,05$ ).

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 II-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 ( $77,20 \pm 5,61$  проти  $87,24 \pm 3,81$  о.о.г./г білка,  $p < 0,05$ ).

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  $8,88 \pm 0,57$  до  $13,05 \pm 1,41$  мкмоль/л еритроцитів;  $p < 0,001$ ), 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 ( $11,71 \pm 1,05$  проти  $10,49 \pm 1,15$  мкмоль/л еритроцитів). У хворих дослідної групи рівень МА у цей період був вірогідно нижчим, ніж у хворих контрольної групи ( $8,93 \pm 1,46$  проти  $11,71 \pm 1,05$  мкмоль/л еритроцитів;  $p < 0,01$ ) 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  $50,71 \pm 1,99$  до  $59,59 \pm 1,43$  о.о.г./г білка;  $p < 0,05$ ) 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 ( $4,49 \pm 0,40$  та  $3,28 \pm 0,20$  о.о.г./г. білка відповідно,  $p < 0,05$ ).

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 II-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 I-ої групи в цей період знижувався порівняно з аналогічним показником на 3-ю добу, однак перевищував його параметри до операції, а у хворих II-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, однак 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 I-ої групи була нижча, ніж до оперативного втручання та у практично здорових людей. Привертає увагу те, що активність КТ у хворих II-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 II-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 I-ої групи, а у хворих II-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 ( $59,96 \pm 1,78$  проти  $68,60 \pm 4,29$  о.о.г/г білка;  $p < 0,001$ ). У хворих дослідної групи цей показник був в 1,8 раза вищим, ніж у хворих I-ої групи і зостав на 24,2 % порівняно з доопераційним періодом (з  $59,96 \pm 1,78$  до  $108,34 \pm 6,90$  о.о.г/г білка;  $p < 0,001$ ).

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  $T_h$  дещо збільшена, але ці відмінності статистично не вірогідні. Питома вага  $T_s$  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 IgM, однак це збільшення статистично не вірогідне. Поряд з цим, мало місце вірогідне зростання концентрації IgG – з  $15,59 \pm 0,39$  до  $17,23 \pm 0,48$  г/л ( $p < 0,05$ ).

Концентрація ЦК 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 ( $24,21 \pm 0,79$  та  $26,33 \pm 0,51$  % відповідно, ( $p < 0,05$ )). Така ж закономірність характерна для активних Т-лімфоцитів. Концентрація  $T_s$  суттєво не відрізнялась від

такої до операції, однак питома вага  $T_h$  вірогідно знижувалася – з  $39,73 \pm 1,16$  до  $36,87 \pm 0,79$  % ( $p < 0,05$ ). 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, однак не відрізнялась від цього показника до операції та у практично здорових людей. Кількість активних Т-лімфоцитів при цьому майже не змінювалась, а питома вага  $T_h$  та  $T_s$  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 IgM 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 IgM, а концентрація IgG була вірогідно вищою, ніж у практично здорових людей ( $15,59 \pm 0,39$  та  $17,34 \pm 0,57$  г/л відповідно,  $P < 0,05$ ).

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 механізмів розвитку післяопераційного гіпотиреозу нами 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  $T_3$  та  $T_4$ .

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

Виявлено, що рівень ТТГ у обстежених хворих без ознак СГ знаходився в межах фізіологічної норми ( $4,7 \pm 0,6$  мОд/л). У хворих з явищами СГ рівень ТТГ був на 32 % вищим ( $6,9 \pm 0,7$  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  $7,3 \pm 0,6$  до  $6,1 \pm 0,7$  мОд./л,  $p < 0,01$ ).

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 ( $12,81 \pm 1,08$  та  $8,17 \pm 1,21$  мкмоль/л еритроцитів відповідно,  $p < 0,01$ ), 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 практично здорових людей ( $57,16 \pm 1,63$  та  $39,61 \pm 1,23$  о.о.г/г білка відповідно,  $p < 0,001$ ), і вірогідно перевищував цей показник у хворих контрольної групи ( $50,71 \pm 1,99$  о.о.г / г білка відповідно,  $p < 0,05$ ).

У хворих з явищами СГ спостерігалось вірогідне зростання рівня СМ, який майже у 2 рази перевищував аналогічний у практично здорових людей ( $4,29 \pm 0,41$  та  $2,82 \pm 0,42$  о.о.г/г білка відповідно;  $p < 0,05$ ) 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, однак 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 ( $77,20 \pm 5,61$  та  $65,38 \pm 4,17$  відповідно,  $p < 0,05$ ).

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 практично здоровими людьми. На 3-ю добу після оперативного втручання цей показник зростав з  $39,61 \pm 1,23$  до  $61,03 \pm 1,72$  о.о.г / г білка; ( $p < 0,001$ ). 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 ( $2,82 \pm 0,42$  та  $4,49 \pm 0,43$  о.о.г / г білка відповідно,  $p < 0,001$ ), 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 ( $58,16 \pm 2,78$  та  $77,20 \pm 5,61$  о.о.г./ г білка відповідно;  $p < 0,01$ ).

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  $T_h$  у хворих з СГ була вірогідно вищою, ніж у хворих без СГ ( $44,92 \pm 1,23$  та  $39,73 \pm 1,16$  % відповідно;  $p < 0,05$ ).

Слід підкреслити, що у хворих з СГ спостерігається вірогідне зростання питомої ваги В-лімфоцитів (з  $21,83 \pm 0,82$  до  $25,76 \pm 0,87$  %;  $p < 0,01$ ), 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 її гормони, структура яких змінюється в результаті ОМБ.

При дослідженні показників гуморального імунітету встановлено, що рівень IgG був вищим у хворих з явищами СГ ( $17,23 \pm 1,14$  г/л проти  $15,59 \pm 1,12$  г/л,  $p > 0,05$ ).

Про активність гуморального імунітету свідчить зростання у хворих з явищами СГ концентрації ЦК (з  $86,11 \pm 1,21$  од. до  $88,29 \pm 1,33$  од.,  $p > 0,05$ ).

При дослідженні 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  $35,67 \pm 0,75$  % до  $39,79 \pm 0,77$  %;  $p < 0,05$ ), вірогідно перевищуючи аналогічні показники у хворих без СГ ( $39,79 \pm 0,77$  % та  $35,48 \pm 0,96$  % відповідно,  $p < 0,05$ ). Питома вага активних Т-лімфоцитів у хворих з СГ також зростала впродовж всього періоду спостереження (з  $25,23 \pm 0,85$  % до  $28,11 \pm 0,82$  %;  $p < 0,05$ ), вірогідно відрізняючись від такої у хворих без СГ ( $28,11 \pm 0,82$  % та  $24,92 \pm 0,72$  % відповідно;  $p < 0,05$ ). Питома вага  $T_h$  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 ( $42,19 \pm 1,07$  % та  $37,78 \pm 0,84$  % відповідно;  $p < 0,05$ ).

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

При дослідженні показників гуморального імунітету в післяопераційному періоді встановлено, що рівень IgA був високовірогідно вищим, ніж у хворих без СГ ( $2,82 \pm 0,19$  г/л та  $1,68 \pm 0,14$  г/л відповідно;  $p < 0,01$ ). 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  $15,59 \pm 0,39$  г/л до  $23,14 \pm 0,59$  г/л;  $p < 0,001$ ), а через місяць після операції – майже на 60 % (з  $15,59 \pm 0,39$  г/л до  $24,88 \pm 0,71$  г/л;  $p < 0,001$ ). 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  $86,31 \pm 3,58$  од. до  $131,29 \pm 7,11$  од.;  $p < 0,001$ ).

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 I-у групу (20 осіб) ввійшли хворі, які в післяопераційному періоді отримували тільки знеболюючі препарати. У II-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 II-ої групи вже з I-ої доби після оперативного втручання був вірогідно нижчим, ніж у хворих I-ої групи ( $9,86 \pm 1,17$  та  $13,27 \pm 1,46$  мкмоль/л еритроцитів відповідно;  $p < 0,001$ ), прогресивно знижувався на 3-ю добу, а на 5-у добу після операції наближався до таких у практично здорових людей. Параметри ОМБ у хворих I-ої групи прогресивно зростали з I-ої до 3-ьої доби після операції (з  $56,63 \pm 1,77$  до  $61,03 \pm 1,72$  о.о.г./г білка;  $p < 0,05$ ), а у хворих II-ої групи вірогідно знижувались, досягаючи на 5-у добу післяопераційного періоду параметрів, близьких до таких у практично здорових людей.

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

При дослідженні показників клітинного імунітету встановлено, що питома вага Т-лімфоцитів у хворих I-ої групи вірогідно зростала не тільки у найближчому післяопераційному періоді, але і через місяць після оперативного втручання (з  $38,23 \pm 0,72$  до  $39,79 \pm 0,77$  %). У хворих II-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 I-ої групи ( $35,73 \pm 0,82$  проти  $39,79 \pm 0,77$  %;  $p < 0,05$ ). Концентрація активних Т-лімфоцитів у хворих I-ої групи мала тенденцію до зростання, при чому у віддалених строках після оперативного втручання була вірогідно вищою, ніж у хворих II-ої групи ( $28,11 \pm 0,82$  проти  $25,91 \pm 0,74$  %;  $p < 0,01$ ). Концентрація  $T_h$  у хворих I-ої групи мала незначну тенденцію до зростання впродовж всього періоду спостереження, а у хворих II-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 I-ої групи мала місце вірогідна тенденція до зростання - у віддалених строках після оперативного втручання цей показник був

вірогідно вищим, ніж у практично здорових людей ( $25,74 \pm 0,91$  та  $21,17 \pm 0,93$  % відповідно;  $p < 0,01$ ). Введення даларгіну хворим II-ої групи призводило до зменшення концентрації В-лімфоцитів - через місяць після операції вона була вірогідно нижчою, ніж у хворих I-ої групи ( $20,97 \pm 0,92$  проти  $25,74 \pm 0,91$  %,  $p < 0,001$ ).

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

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

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

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 I-ої групи був вірогідно вищим, ніж у практично здорових людей ( $6,9 \pm 0,5$  проти  $2,4 \pm 0,8$  мОд/л;  $p < 0,001$ ), перевищуючи допустимі параметри, характерні для субклінічного гіпотиреозу. У хворих II-ої групи мало місце зниження цього показника до максимально допустимих параметрів. У віддалені строки після оперативного втручання у хворих I-ої групи рівень ТТГ перевищував ці параметри ( $7,3 \pm 0,6$  та  $5,3 \pm 0,6$  мОд/л відповідно), а у хворих II-ої групи практично не відрізнявся від такого у практично здорових людей ( $3,8 \pm 0,6$  та  $2,4 \pm 0,8$  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  $39,61 \pm 1,23$  до  $59,59 \pm 1,43$  о.о.г./г білка) та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту: глутатіонпероксидази – на 5,3 %; каталази – на 10,2 %; церулоплазмину – 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 %; церулоплазмину – 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  $2\pm 0,16$  доби строки стаціонарного лікування хворих.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Полянський І.Ю., Мешишен 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.
3. Дейбук Г.Д., Шамрей Г.П., Білоокий, В.В., Шеремет М.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).
4. Шеремет М.І. Антиоксидантна терапія у комплексному лікуванні вузлового зоба // Буковинський медичний вісник. – 2002. –Т.6, № 1-2. – С. 84 – 87.
5. 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).

6. Полянський І.Ю., Шеремет М.І., Шамрей Г.П. Активність процесів пероксидного окиснення та стан систем антиоксидантного захисту у хворих на вузловий евтореоїдний 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).
7. 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).
8. 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).
9. 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).
10. 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).
11. 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).
12. Шамрей Г.П., Дейбук Г.Д., Білоокий В.В., Шеремет М.І. Сучасні підходи до показів та техніки оперативних втручань при деяких захворюваннях щитоподібної 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).

13. 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 щитовидной железы, созданию предпосылок 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 далагрина - 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 Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>. 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  $2 \pm 0,16$  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 examined – 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.