

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ЯРОСЛАВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Дякив Артём Дмитриевич

Реабилитационные риски при операциях на щитовидной железе

14.01.17 - Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Пампутис Сергей Николаевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент
Тимофеева Любовь Анатольевна

Ярославль - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	15
1.1. Современные взгляды на проблему патологии щитовидной железы	15
1.2. Качество жизни – как критерий формирования лечебной тактики	16
1.3. Конгломератный загрудинный зоб: проблемы диагностики и хирургического лечения	19
1.4. Гормональная заместительная терапия в послеоперационном периоде	22
1.5. Генетический полиморфизм при подборе гормональной заместительной терапии	23
1.6. Резюме	26
Глава 2. Материалы и методы исследования	27
2.1. Объект исследования.....	27
2.2. Используемые методы исследования	30
2.2.1. Клинические и лабораторные исследования пациентов	30
2.2.2. Методы лучевой и морфологической диагностики	32
2.2.3. Исследование качества жизни	35
2.2.4. Методика фармакогенетического тестирования	36
2.2.5. Методы статистического анализа	37
2.3. Методы хирургического лечения	38
2.4. Резюме.....	40
Глава 3. Оценка влияния реабилитационных рисков на качество жизни пациентов оперированных по поводу патологии щитовидной железы..	41
3.1. Оценка качества жизни пациентов, оперированных по поводу патологии щитовидной железы	41
3.2. Оценка факторов, влияющих на качество жизни пациентов, оперированных по поводу патологии щитовидной железы	53
3.3. Влияние различных факторов на реабилитацию пациентов после операций на щитовидной железе	59
3.4. Резюме	64
Глава 4. Особенности диагностической и лечебной тактики у пациентов с зобами большого размера	70
4.1. Особенности дооперационного периода и предоперационного обследования	70
4.2. Диагностическая эффективность клинических методов, УЗИ и системы Tirads	77
4.3. Диагностическая эффективность РКТ/МРТ.....	85
4.4. Особенности анестезиологического и хирургического пособия	92
4.5. Резюме	98

Глава 5. Планирование реабилитационных мероприятий у пациентов с патологией щитовидной железы на основании медико-генетического тестирования	103
5.1. Предоперационное фармакогенетическое обследование, как фактор определяющий хирургическую тактику	103
5.2. Влияние результатов фармакогенетического тестирования на выбор реабилитационных мероприятий	110
5.3. Резюме.....	115
Заключение.....	118
Выводы.....	130
Практические рекомендации.....	132
Список используемых сокращений	134
Список литературы.....	135

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия в мире существенно изменился подход к лечению пациентов с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ). Более глубокий и научный подход к этой проблеме связан не только с получением новых знаний об этиологии, патогенезе и особенностях развития патологии ЩЖ. Сегодня ее рассматривают как серьезную медико-социальную проблему [103], с учетом распространенности, многообразия проявлений и глубиной нарушений, влияющих на физическую и социальную адаптацию человека [60]. Выбор тактики при различной патологии ЩЖ является одним из наиболее дискуссионных и вариативных вопросов [42]. Наряду с большим числом методик и технологий [40, 85, 86], в тактике присутствует значительный элемент субъективизма, базирующийся не только на опыте ведущих клиник и ведущих специалистов, но и на традициях и технологиях отдельных клиник, собственном опыте хирургов. При этом варианты оценки эффективности лечения произвольны и выбираются подчас, исходя из конкретной задачи [78].

Несмотря на сужение показаний к хирургическому лечению, число операций на ЩЖ растет, что объясняется совершенствованием диагностики и большей выявляемостью патологии ЩЖ. Разнообразие проявлений патологии ЩЖ и различный экономический потенциал клиник объясняют отсутствие единой лечебной тактики, а личный опыт хирурга часто определяет подходы к хирургическому лечению, что подчас приводит к операционным осложнениям и ухудшению качества жизни (КЖ) пациентов [13, 30]. Анализ опыта ведущих клиник мира свидетельствует о том, что при многообразии методических рекомендаций и алгоритмов в настоящее время устоявшиеся стандарты ведения больных с патологией ЩЖ отсутствуют, они являются одними из самых лабильных и вариативных, так как до конца не определены критерии оценок.

Расширение арсенала лечебных методик, появление новых методов консервативного лечения, адекватная заместительная терапия позволяют

расширить возможности для хирургов, однако ключевой вопрос реабилитации после операций, как правило, остается вне их поля зрения. Вместе тем, физическая и социальная реабилитация пациентов является одним из ключевых моментов лечения. В последние годы активно обсуждаются варианты хирургических вмешательств, использование на дооперационном этапе различных методик топической, лабораторной и морфологической диагностики [6, 9], варианты лечения осложнений [47, 97]. Это обусловлено тем, что реабилитация и КЖ пациентов после операций на ЩЖ зависят от того, насколько пациент обследован на предоперационном периоде, насколько соблюдены принципы безопасности в ходе операции и в полной мере использован арсенал реабилитационных технологий в послеоперационном периоде.

Сегодня существует очевидная проблема разрозненности в работе врачей различных специальностей, от согласованности действий, которых зависит успех диагностики и лечения пациентов и тесно связанные с ними реабилитационные риски. Отсутствуют конкретные мировые алгоритмы мультидисциплинарного ведения пациентов с патологией ЩЖ на предоперационном, интраоперационном и послеоперационном этапах. В частности, спорными являются вопросы, какие из факторов являются значимыми при реабилитации пациентов, и каким образом можно спрогнозировать реабилитационные риски у больных [7]. Сегодня среди пациентов с патологией ЩЖ наиболее проблемными являются больные с коморбидной патологией [70], с гипертиреозом, раком и ЩЖ больших размеров [23]. Это пациенты, которые длительно получали консервативное лечение и были направлены на операцию ввиду его неэффективности [36]. У этих пациентов наряду с особенностями диагностического процесса существует необходимость в персонализации техники и объема операции [35], а также в послеоперационной реабилитации.

Таким образом, вопросы реабилитации пациентов, перенесших оперативное лечение на щитовидной железе, считаются актуальными и требуют мультидисциплинарного подхода в их решении.

Соответствие диссертационного исследования паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 – «Хирургия» (медицинские науки). В диссертационном исследовании представлено «изучение заболеваний, в лечении которых важнейшее значение приобретают методы кровавого и бескровного оперативного вмешательства, разработку новых оперативных вмешательств и новых хирургических технологий, совершенствование методов ранней диагностики и лечения хирургических болезней», что соответствует формуле специальности 14.01.17 – «Хирургия». Диссертация посвящена комплексной оценке методов лучевой диагностики и лабораторных методик у лиц с патологией ЩЖ, что способствует улучшению дифференциальной диагностики и улучшению качества оказания помощи этим пациентам. На основании применения внедренных в практику разработанных методов и установления реабилитационных рисков улучшилось КЖ пациентов после хирургического лечения. Диссертационное исследование соответствует пунктам 2 и 4 области исследований: «разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» и «экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» специальности 14.01.17 - «Хирургия» (медицинские науки).

Степень разработанности темы исследования

Вопросы оперативного лечения пациентов с различной патологией ЩЖ являются темой широкого обсуждения хирургического сообщества. Организация медицинской помощи пациентам представляет собой сложную систему диагностических и лечебных мероприятий, последовательность и объем которых зависит от клинических и лабораторных особенностей патологии ЩЖ. Наличие большого числа международных гайдлайнов и рекомендаций [28, 84] и

отсутствие мировых стандартов свидетельствуют об их несовершенстве и поиске новых научно обоснованных решений. В последние годы в большинстве рекомендаций звучит мысль о том, что критерием выбора метода лечения является КЖ пациентов после операции, спрогнозировать которое возможно с учетом реабилитационных рисков. Вместе с тем приоритетность различных компонентов диагностики и лечения пациентов с патологией ЩЖ изучена недостаточно, часто анализ проводится прицельно и касается какого-то одного компонента. Настала необходимость в выработке единой комплексной оценки.

Перечень методик диагностики заболеваний ЩЖ внушительен и включает в себя, прежде всего, клинические и лабораторные тесты. Для успеха операции важное значение имеет точная топическая диагностика. Сегодня ведущим методом оценки структурных изменений в ЩЖ является УЗИ [72]. УЗИ является методом «первой линии» в большинстве клинических рекомендаций. Однако в отдельных группах больных (загрудинный зоб, РЩЖ, зоб с явлениями компрессии) возможности его ограничены, и в алгоритм на предоперационном этапе приходится включать другие методы лучевой диагностики. Имеются отдельные работы по применению РКТ и МРТ, однако комплексная оценка применения этих методов отечественными учеными не проводилась.

Одним из важных компонентов реабилитации после операций на ЩЖ является адекватная заместительная лекарственная терапия при доброкачественных заболеваниях и супрессивная терапия при высокодифференцированном РЩЖ. В последние годы появилась информация о существовании индивидуальных, генетически обусловленных особенностях метаболизма отдельных препаратов [38, 76]. Метаболизм перорально применяемых тиреоидных гормонов имеет генетически обусловленную специфику ЩЖ, однако работ, посвященных фармакогенетическому тестированию пациентов, которым выполнены операции на ЩЖ, в современной литературе нет. Вышеизложенное позволяет говорить, что вопросы оценки реабилитационных рисков после операций на ЩЖ нуждаются в изучении, что является мотивом для данного исследования.

Цель исследования: оптимизация диагностической и хирургической тактики с позиции реабилитации у пациентов после операции на щитовидной железе на основании использования современных диагностических и лечебных методик.

Задачи исследования

1. Оценить качество жизни пациентов с патологией щитовидной железы и определить влияние особенностей оперативного лечения на реабилитацию в послеоперационном периоде.

2. Оценить реабилитационные риски у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в различные сроки после операций.

3. Изучить диагностические возможности различных методов лучевой диагностики у пациентов с загрудинным и конгломератным зобом с позиции выбора хирургической тактики.

4. Изучить влияние однонуклеотидного полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 у пациентов с патологией щитовидной железы на послеоперационную реабилитацию.

Научная новизна

Впервые предложено оценивать реабилитационные риски при выборе хирургического лечения патологии ЩЖ.

Предложена трактовка оценки реабилитационных рисков у больных после операций на ЩЖ на основе комплексной оценки традиционных клинических и инновационных инструментальных и лабораторных критериев.

Установлена волатильность и приоритетность факторов, влияющих на реабилитацию пациентов с различной патологией ЩЖ в различные сроки после операции. Дана объективная оценка значимости основных критериев реабилитации в различные сроки после хирургических вмешательств.

Доказана эффективность и приоритетность применения методов лучевой диагностики (РКТ и МРТ) при зобах большого размера.

Установлено, что замедленный метаболизм левотироксина при его применении в качестве заместительной гормональной терапии в послеоперационном периоде реализуется через полиморфизм Val174Ala в гене SLCO1B1.

Впервые предложено использовать данные фармакогенетического тестирования: 1. При определении объема оперативного вмешательства на щитовидной железе: получено положительное решение о выдаче патента на изобретение № 2732290 «Способ прогнозирования эффективности лечения гипотиреоза» (от 15.09.2020 года); 2. При подборе медикаментозной терапии тиреоидными гормонами: «Способ выбора объема оперативного лечения при патологии щитовидной железы» (заявка на изобретение № 2020104291 от 30.01.2020 года).

Теоретическая и практическая значимость

При проведении настоящего исследования в полной мере реализовано определение значимости реабилитационных рисков и их влияния на КЖ пациентов. В исследовании наглядно демонстрируются факторы, оказывающие влияние на реабилитацию пациентов с патологией ЩЖ в послеоперационном периоде, что дает возможность в дальнейшем использовать предложенный вариант решения задач в идентичных случаях.

Определены приоритетные факторы, влияющие на послеоперационную реабилитацию пациентов с патологией ЩЖ. Доказано, что на реабилитацию влияют неконтролируемые (пол, возраст, морфология, сопутствующая патология внутренних органов) и «артифициальные» параметры (давность заболевания, техника и объем операции, осложнения вовремя и после операции, эффективность подбора заместительной гормональной терапии).

Доказанная более высокая эффективность РКТ/МРТ при топической диагностике и подтверждении компрессионного синдрома при шейно-

медиастинальном зобе и зобе большого размера, позволяет говорить о целесообразности включения этих методов лучевой диагностики в перечень инструментального обследования пациентов с объемом ЩЖ более 100 см³.

Установленная зависимость увеличения концентрации тиреоидных гормонов и наличия нежелательных лекарственных реакций от однонуклеотидного полиморфизма гена *SLCO1B1 Val174Ala*, позволяет: включить фармакогенетическое тестирование в перечень предоперационной лабораторной диагностики у пациентов с заболеваниями ЩЖ и использовать его результаты при планировании оперативного лечения и в послеоперационном периоде при подборе гормональной заместительной терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее высокие показатели качества жизни отмечаются у пациентов после органосохраняющих операций на ЩЖ, зависящие от сроков реабилитационного периода.

2. Реабилитационные риски операций на ЩЖ прогнозируемы. Они базируются на оценках КЖ пациентов, объема ткани ЩЖ до операции, выраженности компрессии органов шеи и верхнего средостения, исходной функции ЩЖ, техники и объема операции, осложнений во время и после операции, объема оставленной ткани ЩЖ, послеоперационного дистиреоза и эффективности подбора гормональной терапии, а также эстетических результатов.

3. У пациентов с конгломератным, загрудинным и зобом объемом более 100 см³ комплекс диагностических методик в обязательном порядке должен включать РКТ или МРТ органов шеи и верхнего средостения.

4. При планировании хирургического лечения пациентов с патологией ЩЖ целесообразно использование фармакогенетического тестирования по определению однонуклеотидного полиморфизма гена *SLCO1B1 Val174Ala*.

Апробация результатов и степень достоверности

Локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации одобрено проведение диссертационного исследования, что имеет подтверждение в протоколе № 19 от 26 октября 2017 года.

На заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «22» ноября 2017 года утверждена тема диссертации, что имеет подтверждение в протоколе № 3. Регистрационный номер НИОКТР АААА-А17-117121920109-6.

Комиссия по проверке первичной документации изучила представленное диссертационное исследование и установила, что все исследования зарегистрированы в установленном порядке.

Диссертационное исследование имеет подтверждение статистически достоверным числом проанализированных проспективных клинических случаев с использованием статистически обоснованного комплекса современных диагностических методик. Методы математической обработки результатов исследования соответствуют поставленным задачам.

На совещании кафедр хирургического профиля Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «2» ноября 2020 года проведена апробация диссертации, что подтверждено протоколом № 138.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на научных конференциях и симпозиумах различного уровня: областных конференциях хирургов и эндокринологов города Ярославля; в 2014 году в г. Санкт-Петербург

на форуме с международным участием «Современные технологии в эндокринной хирургии»; в 2015 году в г. Самара на XXV Российском симпозиуме по эндокринной хирургии и в г. Москва на VII съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине; в 2016 году в г. Москва на VII Всероссийском конгрессе эндокринологов, в г. Мюнхен на 18 Европейском конгрессе эндокринологов и в г. Лейпциг на 28 Европейском конгрессе специалистов ультразвуковой диагностики; в 2017 году в г. Москва на Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» и в г. Судак на XXVII Российском симпозиуме по эндокринной хирургии. В 2018 году в г. Ярославль на Всероссийской конференции «Новые технологии в хирургии», в г. Рязань на X Всероссийской конференции общих хирургов, в г. Саранск на XXVIII Российском симпозиуме по эндокринной хирургии «Калининские чтения», в г. Барселона на 20 Европейском конгрессе эндокринологов; в 2019 году в г. Казань на XXIX Российском симпозиуме с международным участием «Калининские чтения» и г. Москва на VIII (XXVI) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение».

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, научно определен дизайн исследования, а также произведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. В качестве лечащего врача автор принимал участие в обследовании (организация клинических и лабораторных обследований пациентов, выполнение ТАПБ узлов ЩЖ) и хирургическом лечении пациентов (участие в качестве ассистента при открытых операциях и при выполнении малоинвазивного лечения), участвующих в исследовании. Автором произведен ретроспективный анализ и статистическая обработка историй болезни из архива лечебного учреждения. Для статистической обработки полученных результатов автором разработана электронная «База

данных больных с узловыми заболеваниями щитовидной железы, отражающая статистику больных с определенными вариантами диагностических оценок и хирургическими вмешательствами, пролеченных в негосударственном учреждении здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД», на которую получено свидетельство о государственной регистрации №2019620402. Автор провел анализ с интерпретацией результатов клинических, лабораторных, лучевых и морфологических методов обследования, оформил диссертационное исследование. Автор подготовил публикации в научных изданиях, в том числе в рецензируемых изданиях, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ. Автор принимал участие в разработке и оформлении пакета документов на изобретение «Способ прогнозирования эффективности лечения гипотиреоза», на который получен патент № 2732290 от 15.09.2020 г.

Автор участвовал в разработке и оформлении документов заявки на изобретение «Способ выбора объема оперативного лечения при патологии щитовидной железы» (получена приоритетная справка по заявке на изобретение №2020104291 от 30.01.2020 года). Доля участия автора в сборе материала – 100%, в выполнении операций и ведении больных – 78%.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты и основные положения исследования внедрены в практическую работу хирургического, эндокринологического отделений и центра лучевой диагностики ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г.Ярославль».

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс хирургических и терапевтических кафедр ФГБОУ ВО Ярославского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации: кафедры хирургических болезней,

кафедры госпитальной хирургии, кафедры терапии педиатрического факультета.

Публикации

Результаты исследования отражены в 16 работах, опубликованных в общероссийских медицинских журналах, из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ – 3 и 1 работа – в Scopus.

Получен патент на изобретение № 2732290 от 15.09.2020 года «Способ прогнозирования эффективности лечения гипотиреоза».

Получена приоритетная справка по заявке на изобретение № 2020104291 от 06.03.2020 года «Способ выбора объема оперативного лечения при патологии щитовидной железы».

Объем и структура диссертационного исследования

Исследование изложено на 155 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, 3 главы собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. В перечне используемой литературы представлены 168 источников, включая 79 работ отечественных и 89 - зарубежных авторов. В качестве иллюстраций использовано 33 таблицы и 49 рисунков и диаграмм.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные взгляды на проблему патологии ЩЖ

Современная ситуация, касающаяся патологии ЩЖ, достаточно противоречива. С одной стороны, имеется отчетность ВОЗ об успехах в профилактике [116] и снижении случаев, приводящих к летальным исходам и инвалидизации, с другой – есть данные, свидетельствующие об увеличении пациентов с патологией ЩЖ [91, 117, 145]. Считается, что патология ЩЖ «управляема», существуют национальные и мировые программы ее решения [73]. Несмотря на это, ежегодно более 700 миллионов людей с заболеваниями ЩЖ обращаются за помощью, в том числе в хирургические и онкологические клиники [43, 69, 147]. Есть мнение, что разработка программ профилактики и современных методик раннего выявления патологии ЩЖ привели к росту заболеваемости [123, 148]. Распространенность и многообразие патологии ЩЖ делают ее социально-значимой [114], что дает основания для негативных прогнозов [167]. Одной из причин роста выявления патологии ЩЖ считают появление методов лучевой диагностики, выявляющих начальные структурные изменения в ЩЖ [49, 135, 137, 157]. Фактом является, что истинное число пациентов с патологией ЩЖ продолжает расти [54, 145]. Суммарный показатель по всей России имеет значимые отличия от данных обследования в конкретных регионах [67]. Число больных с гипотиреозом [50], гипертиреозом [44, 75] и опухолями ЩЖ [83, 133] составляет несколько сотен миллионов. Несмотря на это, единого диагностического алгоритма при патологии ЩЖ не существует, хотя доминирует мнение, что выбор диагностической тактики должен строиться с учетом структурных и функциональных изменений в ЩЖ [79, 130].

Подходы к лечению также индивидуальны, сегодня хирургическое лечение патологии ЩЖ является предметом дискуссии [12, 34, 41]. Ряд авторов считает, что большей части пациентов с эутиреозом и доброкачественными

очаговыми изменениями в ЩЖ хирургическое и медикаментозное лечение не показано [16]. Но есть доброкачественные заболевания ЩЖ, которые являются показанием для хирургического лечения [15, 22, 90]. Единое мнение о выборе, показаниях и объемах операций между эндокринологами, онкологами и хирургами отсутствует [45, 105]. Самым обсуждаемым вопросом является стандартизация схем лечения доброкачественной и онкологической патологии ЩЖ [71]. Развитие новых технологий и оборудования, неудовлетворительные результаты профилактики операционных осложнений [87], отсутствие значимых отличий КЖ в послеоперационном периоде после традиционных операций привели к появлению новых видов операций: роботизированных [96], видеоассистированных [20, 151], малоинвазивных [127] вмешательств.

Таким образом, несмотря на наличие видимых успехов в профилактике заболеваний ЩЖ, число пациентов с данной патологией не уменьшается. При этом, до настоящего времени обсуждаются вопросы стандартизации подходов, в том числе, и к хирургическому лечению заболеваний ЩЖ.

1.2. Качество жизни – как критерий формирования лечебной тактики

При выборе варианта хирургического лечения важную роль имеет его обоснование. Ранее показаниями для операций на ЩЖ считали вероятность развития осложнений, угрожающих жизни, вероятность инвалидизации, отсутствие адекватной консервативной терапии, развитие тяжелых сопутствующих заболеваний [61]. Со временем отношение к хирургическому лечению изменилось и на смену «агрессивной» тактике пришло понимание того, что нужны критерии, объективно определяющие итоги лечения. В первую очередь обращали внимание на косметические аспекты, уменьшение риска осложнений, гормональных нарушений и рецидивов [33]. Появились полярные мнения. Часть российских и зарубежных хирургов [39, 92] рекомендуют тиреоидэктомию в качестве единственно «правильной» операции, поскольку данная операция гарантирует отсутствие рецидива заболевания. Иная точка

зрения – выжидательная тактика [11, 80]. Она основана на том, что выполнение необязательных операций приводит к различным осложнениям: кровотечениям [123], дисфонии [46, 63], гипотиреозу, гипопаратиреозу [26], ухудшающим КЖ пациентов в послеоперационном периоде.

Одним из вариантов является выполнение органосохраняющих операций [5]. Сторонники таких операций считают, что риск рецидива заболевания преувеличен, а рецидив узлов ЩЖ или ДТЗ не обязательно должен лечиться хирургически. Сегодня признано, что послеоперационный гипотиреоз является состоянием, влияющим практически на все органы и системы [74], а подбор дозы тиреоидных гормонов не всегда быстр и успешен, причем длительный прием экзогенного левотироксина-натрия может приводить к осложнениям [27, 136]. Опрос членов Американской Тиреоидной Ассоциации [113], показал, что единого мнения о назначении гормональной терапии нет. Исходя из этого, существует мнение, что сохранение функции ЩЖ является более физиологичным, чем замещение ее с помощью лекарств.

Отсутствие единого мнения специалистов о «ключевых точках» определения эффективности хирургического лечения привело к тому, что за основу стали брать не мнение врачей, а мнение пациентов об успехе лечения. В качестве критерия эффективности лечения стали использовать интегральный показатель КЖ, который можно использовать как критерий при разработке подходов к хирургическому лечению пациентов с болезнями ЩЖ [17]. Считается, что оценка КЖ объективно отражает влияние болезни и лечения на состояние человека во всем многообразии факторов связанных и не связанных с болезнью [29]. А постоянный мониторинг за этим показателем позволяет формировать лечебную тактику [58, 66], а осложнения, возникающие во время и после операций на ЩЖ, влияют на КЖ [14].

Оценку КЖ проводят с использованием стандартизированного опросника, заполняемого больным. В числе опросников, рекомендованных МАPI, наиболее значим SF-36 и его модификации. Хотя опросник SF-36 лишен специфи-

ческих вопросов, он является наиболее используемым ввиду своей эффективности, авторитетности и высокой репрезентативности. Кроме общих опросников, есть опросник ThyPRO, специально созданный для оценки КЖ пациентов с заболеваниями ЩЖ [163], который не получил широкого распространения.

Несмотря на выраженный элемент субъективности тестов, большинство исследований отмечает, что хирургическое лечение в ранние сроки негативно сказывается на КЖ [3, 99]. Гипотиреоз после операций на ЩЖ ряд ученых считают не осложнением [68], а ожидаемым эффектом операции. К такому «результату» сложно относиться позитивно, так как помимо выраженных изменений во внутренних органах, выявляемых при обследовании пациентов [162], сами больные с гипотиреозом отмечают значительное снижение КЖ [37,119]. Развитие гипотиреоза, который развивается у всех пациентов после тиреоидэктомии, в 13,2% после гемитиреоидэктомии и в 43,7% после резекции ЩЖ не зависит от формы зоба, определяется радикальностью операции. Изменения КЖ после открытых и хирургических видеоассистированных вмешательств на ЩЖ послужили толчком к разработке малоинвазивных методов лечения, использующих для навигации УЗИ. К этим методам относятся лазерная абляция [100, 141], радиочастотная абляция [154], высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук [118, 121]. Перечисленные методы позволяют устранять патологические очаги в ЩЖ без значительного разрушения нормальной ткани и минимизировать влияние на КЖ [32]. S. Oddo S. et al. (2018) установили, что ИЛФ приводит к уменьшению размеров узлов, сохранению эутиреоза и улучшению КЖ за счет уменьшения дискомфорта в шее [132]. Подобные данные были получены и при изучении отдаленных результатов. Было выявлено, что без нарушения функции ЩЖ через 12 месяцев после ИЛФ объем узлов ЩЖ уменьшился на 53,6%, через 2,5 года - на 66,4%, 3,5 года - на 77,1%. В работах по оценке результатов лечения УЗ с помощью HIFU, также были представлены положительные результаты по влиянию на КЖ и отсутствию влияния на функцию ЩЖ [120]. Изучение публикаций показало,

что сравнительная оценка КЖ пациентов после вмешательств на ЩЖ касается открытых и видеоассистированных вмешательств, а анализу КЖ после малоинвазивных вмешательств, особенно в сравнительном контексте не уделено достаточного внимания. Однако, оценка одних лишь показателей КЖ, основывающихся на мнении пациента, создает возможности для ошибок и спекуляций ввиду наличия элемента субъективизма и психологических особенностей больных [18].

Вторым проблемным моментом шкал КЖ является ретроспективность оценок. Оценка КЖ со стороны самих больных не позволяет установить объективное влияние на физическое и социальное состояние человека самой операции, так как больные не обладают специальными знаниями [21].

Таким образом, по субъективной оценке, пациентов, перенесших оперативное лечение, КЖ снижается. В настоящее время хирурги, планируя оперативное лечение, все чаще руководствуются не только традиционными показаниями, но и субъективными суждениями пациента в послеоперационном периоде. При этом для установления истинного объективного влияния на КЖ пациента, его физическое и социальное состояние, нужна профессиональная медицинская оценка результатов операции с позиции прогнозирования течения заболевания и ранжирования реабилитационных рисков.

1.3. Конгломератный загрудный зоб: проблемы диагностики и хирургического лечения.

Открытые и видеоассистированные операции на ЩЖ являются технически сложными хирургическими вмешательствами [64]. Это связано с анатомическим строением данной зоны, размерами и положением ЩЖ, широкой вариативностью расположения околощитовидных желез и лимфатических узлов [48, 52]. С хирургической точки зрения наибольшие сложности представляют загрудный зоб и конгломератный зоб больших размеров. С позиции оценки КЖ эта группа больных «благополучна», так как пациенты долгое время не обра-

щаются к врачам и не предъявляют жалоб, а загридинный зоб выявляется случайно при рентгенографии грудной клетки [158]. Эндокринологи являются сторонниками выжидательной тактики, предпочитая хирургическому вмешательству динамическое наблюдение или медикаментозное лечение. Это является причиной того, что поступление на операции больных с ЩЖ большого размера сегодня не является редкостью [56]. Увеличенная ЩЖ сдавливает трахею, пищевод и магистральные сосуды, а при опухолях нарушает их структуру [88], что отрицательно сказывается на самочувствии больного. Есть положительная корреляция между размером зоба, предоперационной одышкой и компрессией трахеи, что может привести к прогрессирующей дыхательной недостаточности [77, 115]. Увеличенная ЩЖ создает сложности при интубации трахеи и грозит осложнениями при выполнении операции [53]. По рекомендациям всем пациентам с патологией ЩЖ на первом этапе выполняется УЗИ [93, 140]. Использование стандартов обследования пациентов с ЩЖ больших размеров требует расширения перечня диагностических методик [24]. Кроме эндоскопических методов (ларингоскопия, бронхо-скопия, фиброгастроуденоскопия) предлагается определять степень сужения трахеи с помощью спирографии, а в качестве ключевого параметра при выборе хирургической тактики предлагается использовать объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1).

Планирование операции основывается на информации о размерах ЩЖ, ее взаимоотношениях с близлежащими органами. В ряде работ указывается на расширение диагностических возможностей УЗИ за счет появления новых технологий (соноэластография, эхоконтрасты) [19, 143]. Но физические особенности метода ограничивают его использование при изучении патологии средостения. Поэтому, при больших зобах и загридинном зобе, необходимо использовать РКТ или МРТ, которые обладают большими, чем УЗИ, возможностями топической диагностики [81, 104, 106]. РКТ и МРТ имеют преимущества: фиксированные изображения, большое число срезов и полипроекторность [51,

142]. Выбор метода диагностики на предоперационном этапе определяется задачей - получение максимальной информации о характере процесса и оценка вероятных реабилитационных рисков. В работах, посвященных оценке РКТ и МРТ в диагностике патологии ЩЖ [122, 138], подчеркивается, что статистически значимые ассоциации обнаруживаются между РКТ и УЗИ лишь в отношении количества узлов, размера «доминирующих» узлов и кальцинатов [131]. Недостатком РКТ является отсутствие прогностических КТ-признаков малигнизации узлов ЩЖ. Но имеются статистически значимые ассоциации между УЗИ и РКТ в многомерном анализе узлов ЩЖ малого размера. Ряд авторов считает, что КТ и МРТ имеют хороший диагностический потенциал при оценке узлов ЩЖ [124, 155], они могут предоставить ценную информацию, особенно при ретростернальном зобе, раке ЩЖ с инвазией [144], при эктопии и метастазировании [150]. Таким образом, вопрос выбора оптимальных методов топической диагностики при ретростернальных зобах и зобах большого размера остается актуальными и нуждается в изучении.

Другим важным вопросом в проблеме «больших» и за грудиных зобов является выбор метода лечения [152]. По мнению Гостимского А.В. и соавт. (2017) по мере увеличения узлов ЩЖ «опускается» в средостение, что может привести к сдавлению трахеи, пищевода, магистральных сосудов [25]. Поэтому за грудиный зоб является абсолютным показанием к операции, причем предлагают оперировать больных раньше, даже при отсутствии симптоматики, так как клинические проявления компрессии органов шеи часто не зависят от объема ЩЖ [8]. Sajid B. с соавт. (2017) отметили, что клинические проявления: удушье, дисфагия и дисфония, отмечаются при сужении 70% просвета трахеи [146]. Поэтому при решении вопроса об обезболивании методом выбора является наркоз с интубацией трахеи. При возникновении трудностей рекомендуют использовать интубацию по фибробронхоскопу [135] или видеоларингоскопии [110]. Doulaptsi M. et al. (2019) считают, что «оценка хирургических рисков и планирование послеоперационного ухода необходимы

для достижения оптимальных результатов в лечении пациентов с медиастинальным зобом и зобом больших размеров» [101].

Таким образом, вопросы предоперационной инструментальной диагностики, а также необходимость и способы выполнения оперативного пособия больным загрудинным зобом и зобом больших размеров до настоящего времени остаются обсуждаемыми. С точки зрения реабилитационных рисков они требуют дальнейшего изучения и уточнения.

1.4. Гормональная заместительная терапия в послеоперационном периоде

Важной частью реабилитации пациентов в послеоперационном периоде является адекватная гормональная терапия [31, 149, 160]. При оставлении значительной части ЩЖ необходимость в назначении заместительной гормональной терапии является сомнительной. Но часть врачей, аргументируя высокой вероятностью развития гипотиреоза, рекомендует назначение левотироксина всем больным независимо от объема операции на ЩЖ [125]. Другие врачи рекомендуют назначение препаратов только при доказанном гипотиреозе [10, 82]. Важным вопросом терапии является выбор гормонального препарата и определение диапазонов терапевтического ТТГ. Но не определены позиции эффективности препарата в профилактике рецидивного узлового зоба и злокачественных опухолей ЩЖ [95, 139, 168].

Сегодня левотироксин-натрия и его аналоги являются наиболее назначаемыми гормональным препаратом и увеличение их потребления отмечается во всем мире [89]. Однако подбор доз, режим приема и сам факт назначения препарата во многих ситуациях являются спорными [108, 165]. Ряд авторов считают, что нельзя полагаться на уровень ТТГ, как на маркер оптимального результата лечения пациентов с первичным гипотиреозом. Авторы считают, что КЖ ухудшают усталость, невропатическая боль, потеря веса, непереносимость холода, проблемы с дыханием и глотанием. Но статистически значимых связей между этими симптомами и уровнем ТТГ не установлено.

В настоящее время левотироксин-натрия является препаратом выбора для восстановления эутиреоидного статуса у пациентов с гипотиреозом [98], так как большая часть 3,3', 5-трийодтиронина (Т3) в организме вырабатывается вне ЩЖ путем дейодирования Т4. Предполагают, что периферическое преобразование из Т4 в Т3 обеспечивает точное количество Т3, необходимое каждому органу [126].

Монодейодирование Т4 обычно происходит по мере необходимости в периферических тканях, поэтому нет необходимости также принимать Т3. В настоящее время выявлено, что в некоторых случаях клинические проявления гипотиреоза могут сохраняться при заместительной терапии левотироксином-натрия, несмотря на нормализованные уровни.

1.5. Генетический полиморфизм при подборе гормональной заместительной терапии.

В публикациях последних лет указывается на то, что одной из вероятных причин появления осложнений и развития побочных эффектов левотироксина-натрия является генетическая изменчивость ферментов, участвующих в метаболизме препарата [153, 159]. Сегодня идентифицированы три дейодиназы, а именно йодтиронин-дейодиназы 1, 2 и 3 типа, отличающиеся своими каталитическими свойствами и распределением в тканях. Экспрессия этих ферментов изменяется в течение жизни в зависимости от различных потребностей каждого органа и старения. Дейодиназы позволяют тканям настраивать увеличение или уменьшение внутриклеточной концентрации гормонов ЩЖ на уровне отдельных клеток независимо от плазмы. Генетические вариации ведут к изменениям в периферических 5'-дейодиназах (которые являются ферментами селенопротеина [107]) и к сбою механизма катализа преобразования Т4 в Т3 по мере необходимости тканей. Люди с низкой периферической 5'-дейодиназной активностью могут быть неспособны метаболизировать Т4 до Т3 в адекватных количествах и могут лучше отвечать

на комбинированную заместительную терапию, чем на один Т4. В связи с этим в последние годы актуальными являются исследования по разработке комбинированных препаратов Т3 и Т4 с позиции персонализации лечения [128]. Для этого необходимо учитывать влияние генов дейодиназ и белков-переносчиков тиреоидных гормонов на концентрацию свободного Т3 в тканях, что сложно без генотипирования пациентов, предъявляющих характерные жалобы и имеющих низкое отношение св. Т3/св. Т4 [102, 164].

В частности, индивидуальный эффект на терапию тиреоидными гормонами объясняют полиморфизмом (SNPs) в гене DIO2, кодирующем дейодиназу-2, которая обеспечивает превращение Т4 в Т3 в тканях. Этим же фактом объясняют различия в фармакокинетике L-тироксина у различных пациентов. Полиморфизм гена DIO2 Thr92Thr (Thr92Ala и Ala92Ala) влияет на стабильность и активность фермента, что, в свою очередь, изменяет метаболизм гормонов ЩЖ, заключающийся в изменении скорости дейодирования левотироксина-натрия, что приводит к снижению уровня сывороточного и внутриклеточного Т3. Особенно этот эффект выражен у пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином-натрия после операции. Исследование Castagna M.G. et al. (2017) впервые показало, используя альтернативный метод классического ферментативного анализа дейодиназы, что DIO2 Thr92Ala снижает активность DIO2 [94].

Еще один из факторов, влияющих на метаболизм «экзогенного» левотироксина-натрия, является его метаболизм в печени, являющейся «живым барьером» на пути большинства медикаментов, всасывающихся в кишечнике. Особого внимания с этой точки зрения заслуживает ген транспортера растворенных веществ 1В1 (SLCO1В1), отвечающий за синтез в гепатоцитах полипептидов - транспортеров органических анионов 1В1(ОАТР1В1) [129]. Степень экспрессии этого гена может влиять на фармакокинетику и биодоступность различных лекарственных препаратов. Эндогенными субстратами ОАТР1В1 являются желчные кислоты, эстрадиол, простагландин Е2 и гормоны ЩЖ (Т3 и

T4) [153]. Есть сведения о том, что аналог OATP1B1 - переносчик органических анионов OATP1C1 (Slc21a14), может участвовать в транспорте тироксина через гематоэнцефалический барьер [161].

Одним из возможных однонуклеотидных полиморфизмов гена *SLCO1B1* считают с.521T>C, результатом которого является замена в 174 положении (Val174Ala) аминокислотной структуры белка валина на аланин [38]. Исследования, проведенные в этом направлении, подтвердили связь ОНП с.521T>C с повышенным уровнем сульфатов тиреоидных гормонов. Установлено, что поглощение и метаболизм тиреоидных гормонов при генотипе с.521CC менее эффективен, по сравнению с генотипом с.521TT. Имеющийся у человека полиморфизм *SLCO1B1* (Val174Ala) на 24% увеличивает концентрацию тироксин-сульфата. Генотип с полиморфизмом с.521T>C считается вариантом с низкой активностью, который связан с более низким поглощением субстратов OATP1B1 *in vitro*.

Генетический полиморфизм гена *SLCO1B1* приводит к тому, что при назначении обычных доз, у ряда людей концентрация левотироксина-натрия в крови становится высокой и способствует развитию побочных эффектов, у других - лечение оказывается малоэффективным, а концентрация препарата остается слишком низкой. Таким образом, полиморфизм дейодиназ оказывает влияние на КЖ пациентов [109, 166]. В частности, Jo S. (2019), был определен тот факт, что носители полиморфизма Thr92Ala в гене D2 (*DIO2*) демонстрируют клиническое улучшение при добавлении лиотиронина (LT3) к терапии LT4 [112]. Установлено, что трансфециро-ванный D2 вызывает дозозависимый апоптоз, что указывает на то, что избыток внутриклеточного T3 может быть смертельным [111], а однонуклеотидный полиморфизм в D2 (Thr92Ala) связан с повышенной резистентностью к инсулину у пациентов без диабета и диабета 2 типа (DM2).

В связи с этим, при планировании операций у пациентов с патологией ЩЖ с учетом реабилитационных рисков, встает вопрос о необходимости изуче-

ния геномных характеристик больного при потенциальной необходимости назначения левотироксина-натрия после операций. Данное направление улучшения КЖ пациентов, перенесших операцию на ЩЖ изучено недостаточно.

1.6. Резюме

В последнее время на фоне увеличения количества больных с заболеваниями ЩЖ, происходит совершенствование методов диагностики, лечения и послеоперационной реабилитации пациентов с данной патологией. При этом вопросы послеоперационной реабилитации и КЖ пациентов с большим конгломератным и загрудинным зобом, остаются не до конца изученными. Особенно это касается предоперационной инструментальной диагностики, выставления показаний к оперативному лечению, адекватного объема операции и правильно подобранной заместительной гормональной терапии с учетом индивидуального генетического полиморфизма. Учитывая имеющиеся реабилитационные риски, влияющие на КЖ пациентов в послеоперационном периоде, возникает необходимость в изменении лечебно-диагностических методик при планировании оперативного лечения.

Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ № 1705н от 29.12.2012 года «О порядке организации медицинской реабилитации», его пункту № 11, медицинская реабилитация «осуществляется в соответствии с профилем заболевания пациента для определения индивидуальной программы реабилитации пациента...» [59].

В связи с этим, совершенствование существующих подходов, позволяющих оценить и снизить реабилитационные риски и способствовать улучшению качества жизни пациентов с патологией ЩЖ, остается крайне актуальным.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект исследования

В соответствии с целью и задачами было проведено исследование в нескольких группах пациентов. В ходе исследования решались несколько разнонаправленных задач. Исследование было не рандомизированным слепым когортным.

Всего в исследовании участвовало 628 пациентов с хирургической патологией щитовидной железы в 2016-2018 годах. Критериями включения в группу исследования были планирование или уже выполненное оперативное лечение на щитовидной железе. Условием для выполнения хирургических операций были эутиреоз или гипотиреоз (на основании клинической картины, оценки уровня гормонов крови). Перед поступлением выполнялись УЗИ ЩЖ (с градацией по системе TIRADS) и при необходимости ТАПБ узлов ЩЖ с цитологическим исследованием (с градацией по системе TBSRTC). Все пациенты были прооперированы в плановом порядке. Характер оперативного вмешательства зависел от морфологических и функциональных изменений в ЩЖ.

Критериям исключения были низкая комплаентность пациента, отказ пациента от исследования и отдаленность проживания пациента, поскольку возникали сложности по сбору информации в разные сроки послеоперационного периода (3, 6 и 12 месяцев). Все пациенты дали информированное согласие на проведение исследования.

Все результаты исследований пациентов были занесены в «База данных больных с узловыми заболеваниями щитовидной железы, отражающая статистику больных с определенными вариантами диагностических оценок и хирургическими вмешательствами, пролеченных в негосударственном учреждении здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции

Ярославль ОАО «РЖД») (№2019620402 свидетельство о государственной регистрации, 15.03.2019 г.) (рис. 2.1.1) [65].



Рисунок 2.1.1 – Полученное свидетельство о государственной регистрации базы данных пациентов

Одним из разделов исследования была оценка КЖ пациентов, перенесших оперативное лечение на ЩЖ на основании анализа ответов пациентов в опроснике SF-36. В этот раздел проспективного исследования вошли 145 больных с хирургической патологией ЩЖ, которым были выполнены различные по объему операции: тиреоидэктомия, резекция ЩЖ, гемитиреоидэк-томия и малоинвазивное лечение узлов ЩЖ под контролем УЗИ. Все пациенты были разделены на три группы. В первую группу с выполненным малоинвазивным лечением под контролем ультразвука (ИЛФ) вошли 32 пациента; во вторую группу с выполненной тиреоидэктомией (ТЭ) вошли 73 пациента и в третью группу органосохраняющих операций (ООО) вошли 40 пациентов с гемитиреоидэктомией и резекцией ЩЖ. Пациенты заполняли опросник SF-36 перед операцией и в послеоперационном периоде через 3, 6 и 12 месяцев.

Вторым разделом исследования было изучение реабилитационных рисков (РР) у больных с зобами больших размеров и шейно-медиастинальной

локализации. Для этого было выполнено ретроспективное когортное исследование по материалам клиники за 2016-2018 годы. Согласно критериям отбора (значительное увеличение ЩЖ в объеме) были сформированы две группы сравнения. Первая группа включала в себя 69 пациентов с объемом ЩЖ более 100 см³. Вторая группа – 559 пациентов, имеющих объем ЩЖ менее 100 см³ (рисунок 2.1.2).

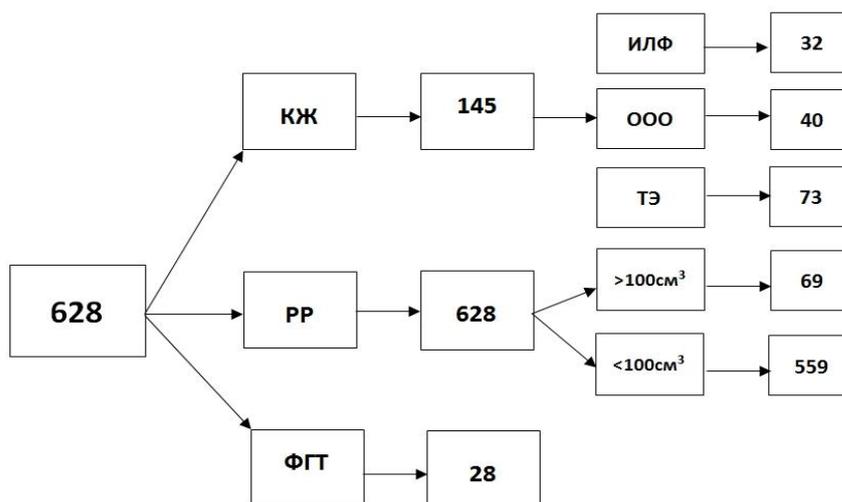


Рисунок 2.1.2 – Общее количество пациентов в исследовании и распределение их по группам

С учетом сложности диагностики и оперативного лечения пациентов с объемом ЩЖ более 100 см³ оценивали реабилитационные риски и степень их прогнозируемости при использовании различных методов лучевой диагностики и выборе индивидуальной хирургической тактики.

Третий раздел работы посвящен изучению реабилитационных рисков, связанных с послеоперационной гормональной терапией, а также ее влияния на позитивную оценку оперативного лечения и гладкое течение реабилитационного периода. Для этого было проведено проспективное нерандомизированное аналитическое исследование, основанное на фармакогенетическом тестировании (ФГТ). В эту группу исследования вошли 28 пациентов, которым планировалось оперативное лечение на ЩЖ. У этих пациентов на дооперационном этапе амбулаторно изучили частоту полиморфизмов гена *SLCO1B1*. В последующем эти пациенты были прооперированы. По полу-

ченным результатам фармакогенетического тестирования была изучена возможность планирования объема удаляемой ткани ЩЖ (приоритетная справка по заявке на изобретение «Способ выбора объема оперативного лечения при патологии щитовидной железы», № 2020104291 от 06.03.2020 года) и возможность прогнозирования эффективности лечения послеоперационного гипотиреоза (патент на изобретение № 2732290 от 15.09.2020 года «Способ прогнозирования эффективности лечения гипотиреоза»). [55]

Тип исследования и принципы рандомизации

В соответствии с классификацией медицинских исследований данное исследование является когортным ретроспективным, так как отбор больных и формирование групп проходило на основании проведенных ранее клинических исследований (то есть исходы наступили до того, как началось исследование) в большой группе больных.

В диссертационное исследование включены пациенты имеющие узловое образование ЩЖ, подтвержденного данными УЗИ. Исследование можно считать поперечным сплошным, так как обследование каждого из пациентов конкретными диагностическими методами проводилось однократно. Исследование является одноцентровым, так как проводилось на материале одного крупного лечебного и научного учреждения. Уровень доказательности исследования может быть оценен как «2», а рекомендации по результатам исследования могут быть отнесены к категории «B» (Оксфордская классификация доказательности научных свидетельств).

2.2. Используемые методы исследования

2.2.1. Клинические и лабораторные исследования пациентов

Все вошедшие в исследование пациенты на предоперационном этапе, были консультированы хирургом (соискатель) с клиническим обследованием: сбор жалоб, анамнеза, осмотр и пальпацию передней

поверхности шеи и зон регионарного лимфоттока, заполнение карты оценки качества жизни (SF-36).

Специалист при сборе жалоб обращал внимание на жалобы, указывающие на наличие объемного образования шеи: дискомфорта в шее, чувства сдавления, «комка в горле», одышка, першение, изменение тембра и звучности голоса, дисфагию, болезненность и выраженное неудобство при надавливании. Также оценивались жалобы, указывающие на изменения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем.

Сбор анамнеза заключался в установлении факта различной эндокринной патологии у больного и его родных. Анализировались данные обследований пациентов, которые проводилось ранее (оценивалась динамика изменений). Подробно собиралась информация о медикаментах, которые принимает и принимал больной ранее.

Давалась оценка общему состоянию пациентов, отдельных органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем. Осматривали переднюю поверхность шеи: отмечали видимую косметическую деформацию, оценивали подкожную венозную сеть, признаки сдавления вен верхней половины тела. При увеличении ЩЖ пальпаторно оценивали субъективно ее размер, отмечали подвижность при глотании ЩЖ, изменение кожных покровов над ней (рисунок 2.2.1.1).

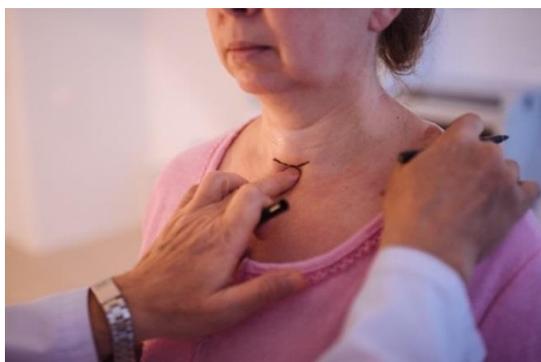


Рисунок 2.2.1.1 – Предоперационный осмотр пациента с разметкой для оптимального доступа к ЩЖ

Также пальпаторно определяли степень увеличения ЩЖ, оценивали ее эластичность и подвижность относительно трахеи и при глотании, а также

болезненность при пальпации. При выявлении узлов ЩЖ производили оценку их размеров, плотности и локализации. Также оценивали увеличение и эластичность различных групп лимфатических узлов шеи.

Определение лабораторных показателей

Всем пациентам во время предоперационной подготовки выполняли общий анализ крови и биохимический анализ крови. Для исследования функции ЩЖ производили количественное определение свободных фракций тироксина (св.Т4) и трийодтиронина (св.Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ). Также выполняли исследование уровня кальцитонина. Для определения уровней показателей использовали автоматическую модульную аналитическую платформу COBAS 8000 фирмы Roche Diagnostics GmbH (Germany) и тест-системы того же производителя. Основные лабораторные показатели (ТТГ, Т4 свободный) исследовались так же и на послеоперационном этапе (3, 6 и 12 месяцев) для определения гормонального статуса пациента и необходимости медикаментозной коррекции. Диапазон допустимых значений лабораторных показателей отражен в таблице 2.2.1.1.

Таблица 2.2.1.1. Референсные значения лабораторных показателей

Показатель	Допустимые значения
ТТГ	0.4 – 4.2 мкМЕ/мл
Т4 свободный	10 - 35 нмоль/л
Т3 свободный	2.6 нмоль/л
Кальцитонин	0 – 5.33 пмоль/л у мужчин; 0 – 0.36 пмоль/л у женщин

Лабораторное исследование проводили в клинико-диагностической лаборатории ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г.Ярославль».

2.2.2. Методы лучевой и морфологической диагностики

Ультразвуковое исследование

Всем пациентам, включенным в исследование, до операции проводилось УЗИ щитовидной железы по протоколу, принятому в клинике

(рисунок 2.2.2.1). Для УЗИ применяли сканеры Mindray DC-8 (Mindray, Китай) и GE Logiq P9 (General Electric, США) с линейными датчиками 7,5-12 МГц и базовыми опциями. УЗИ выполняли по стандартной методике в положении исследуемого лежа на спине с валиком под плечами. Оценивали расположение ЩЖ, ее форму и размеры. Измеряли длину, ширину и толщину правой и левой долей ЩЖ по максимальной размеру. При наличии пирамидальной доли проводилось ее измерение, но с учетом, как правило, ее малого объема в суммарный объем ЩЖ она не включалась. Также определяли наличие узлов в ЩЖ. При их выявлении оценка ультразвуковых изображений узлов проводилась согласно рекомендациям TIRADS [1].

Железа расположена типично.			
Толщина перешейка 6 мм.			
Правая доля		Левая доля	
Толщина	21 мм	Толщина	17 мм
Ширина	23 мм	Ширина	23 мм
Длина	66 мм	Длина	60 мм
Объем	15,9 см ³	Объем	11,7 см ³
Суммарный объем 27,6 см³			
В нижнем сегменте у передней поверхности гиперэхогенный узел 6*8*6мм с выраженной аморфной кальцинацией, деформирующий капсулу, кровоток интенсивный.		без очаговых изменений.	
Контуры железы ровные. Вне узла ткань однородна, обычной эхогенности.			
В режиме ЦДК и ЭД кровоток не изменен.			
Суммарный объем долей превышает стандарты ВОЗ (25см ³).			
Увеличение лимфоузлов шеи и надключичных областей не выявлено.			
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Увеличение щитовидной железы 1 степени. Узел правой доли. TIRADS 4-5.			

Рисунок 2.2.2.1 – Образец протокола УЗИ ЩЖ

Компьютерная томография

Данный метод применяли у пациентов с зобом больших размеров (более 100 см³ по данным УЗИ), загрудинном расположении ЩЖ, смещении и сдавлении органов шеи (рис. 2.2.2.2). Исследование выполняли на рентгеновском мультidetекторном 64-х срезовом спиральном компьютерном томографе экспертного класса - SOMATOM Definition AS (Siemens, Germany) по стандартным методикам в горизонтальной, сагиттальной и вертикальной плоскостях. КТ выполняли в Центре лучевой диагностики ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» г.Ярославль.

Магнитно-резонансная томография

Показаниями для выполнения МРТ были такие же, как и для выполнения КТ: у пациентов с подозрением на зоб больших размеров (более 100 см³ по данным УЗИ), загрудинное расположение ЩЖ, смещение и сдавление органов шеи. Исследование выполняли на аппарате Healthcare Signa Profile HD 0,2Т Open MRI System (GE, USA) с применением стандартных методик в сагиттальной и аксиальной плоскостях при толщине срезов 5 мм. МРТ выполняли в Центре лучевой диагностики ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-медицина» г.Ярославль.

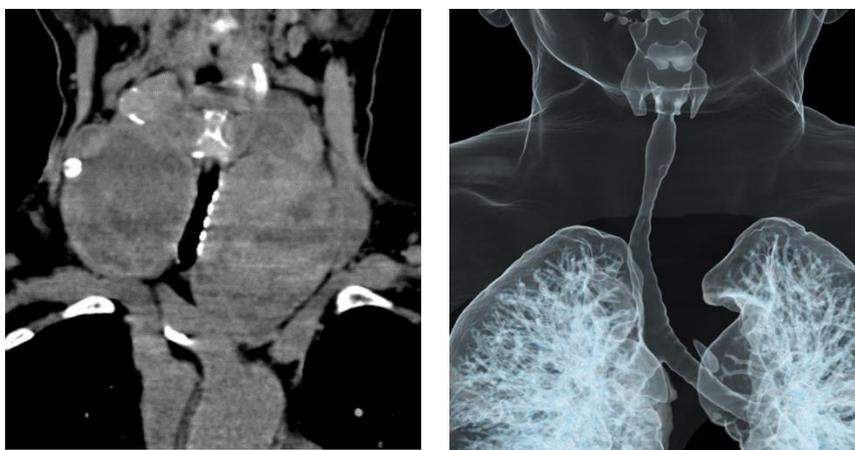


Рисунок 2.2.2.2 – Компьютерная томография органов шеи и грудной клетки с 3D-моделированием при многоузловом зобе IV ст. со смещением и сдавлением трахеи.

Морфологическое исследование

Пациентам с выявленными при выполнении УЗИ очаговыми образованиями ЩЖ была выполнена ТАПБ под ультразвуковым контролем. Пациенты перед ТАПБ подписывали информированное согласие на проведение исследования. Во время исследования пациента укладывали на кушетку с валиком под плечами в положение лежа на спине. ТАПБ выполнялась по методике «free-hand» иглой 21G. Предварительно проводилось УЗИ для определения траектории иглы. Затем выполняли пункцию, положение иглы оценивали на экране монитора. Забранный материал распределяли на

предметных стеклах, делая мазок. В лаборатории материал фиксировали и окрашивали по Романовскому и Папаниколау, затем выполняли микроскопию. Результаты цитологического исследования формулировали согласно The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (Международной цитологической классификации патологии ЩЖ) [2]. Данные дооперационного цитологического исследования сопоставляли с результатами патоморфологического исследования. Цитологическое исследование препаратов выполняли в цитологической лаборатории ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ярославль».

2.2.3. Исследование качества жизни

КЖ больных, перенесших различные операции на ЩЖ, оценивали с помощью опросника SF-36 [157]. В опроснике пункты были сгруппированы в шкалы: физическое функционирование (ФФ/PF), телесная боль (ТБ/VP), общее здоровье (ОЗ/GH), ролевая деятельность (РФ/RF), социальное функционирование (СФ/SF), жизнеспособность (ЖС/VT), эмоциональное состояние (ЭС/RE) и психическое здоровье (ПЗ/MH). Обозначенные шкалы формируют два основных показателя: физическое и душевное благополучие. Показатели шкал меняются от 0 до 100, где показатель 100 отражает полное здоровье. Результаты исследования КЖ отображаются по 8 шкалам в виде оценок в баллах, сформированных таким образом, что на более высокий уровень качества жизни указывает более высокая оценка.

Результаты регистрировались в виде бальной оценки по шкалам. Оценка показателей прямо пропорциональна зависела от уровня КЖ пациента. Оценочные шкалы были сгруппированы в два показателя: физический компонент здоровья (ФКЗ/PH-S) и психологический компонент здоровья (ПКЗ/MH-S). В ФКЗ входят ФФ, РФ, ТБ и ОЗ. В ПКЗ входят ПЗ, СФ, ЖС и ЭС (таблица 2.2.3.1). Расчет результатов проводили с учетом пересчета полученных баллов по таблицам и по формулам.

Таблица 2.2.3.1 – Две шкалы оценки КЖ с входящими в них показателями

ФКЗ/PH-S	ПКЗ/МН-S
ФФ, РФ, ТБ и ОЗ	ПЗ, СФ, ЖС и ЭС

2.2.4. Методика фармакогенетического тестирования

На дооперационном этапе оценивали наличие полиморфизма Val174Ala в гене человека SLC01B1. Исследование проводили на амплификаторе «iCycler iQ5» (BioRad) в режиме реального времени с диагностическими наборами для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-ЭКСПРЕСС». Исследования выполняли в генетической лаборатории ЧУЗ клиническая больница «РЖД-Медицина» г.Ярославля.

Выделенную из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» фирмы «Литех» геномную ДНК человека подвергали анализу. С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров с помощью набора для выявления полиморфизма Val174Ala в гене SLC01B1 также фирмы «Литех». В каждом цикле амплификации прибором автоматически осуществляли детекцию продуктов амплификации. По заданному для образцов каналу программа на основании этих данных строила кривые накопления флуоресцентного сигнала. Результат основанный на оценке кривых мог содержать три типа заключений: гомозигота по аллели 1, гетерозигота, гомозигота по аллели 2 (рисунок 2.2.4.1).

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА ЗДОРОВЬЯ		ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
Исследуемый материал - кровь. Дата взятия материала «03» 10. 2019 г.		Врач-клинического фармаколога по результатам генетического тестирования	
Исследование № <u>32</u>			
ФИО: А-ва А.В.	Диагноз: ДУЗ	SLCO1B1 Val174Ala - TT - норма - аллели, отвечающие за повышенный риск развития побочных эффектов не обнаружены.	
Дата рождения: _____	Отделение: амб.		
Пол: женский	ФИО направлявшего врача: _____		
Генетическое тестирование на полиморфизм гена SLC01B1 Val174Ala		ФИО и подпись врача _____ Дата: 04.10.2019 г.	
SLCO1B1 Val174Ala	TT	норма	гомозигота
ФИО врача _____		Дата исследования «04» 10. 2019 г.	

Рисунок 2.2.4.1 – Генетическая карта здоровья с результатом генетического тестирования

При выявлении гетерозиготы СТ или гомозиготы СС, то есть имеющего полиморфизма (в 174 положении аминокислотной последовательности белка SLCO1B1 замена валина на аланин), способствующего увеличению концентрации в плазме тироксин-сульфата на 24%, побочное действие препарата будет выражено сильнее, при этом безопасная максимальная дозировка препарата будет объективно ниже.

При выявлении гомозиготы ТТ, то есть без полиморфизма (в 174 положении аминокислотной последовательности белка SLCO1B1 замена валина на аланин), нет увеличения концентрации в плазме тироксин-сульфата и выраженность побочного действия препарата будет минимальна, при этом безопасная максимальная дозировка препарата будет объективно выше.

2.2.5. Методы статистического анализа

Результаты, полученные при проведении диссертационного исследования были обработаны стандартными статистическими методами, применяемыми при медицинских исследованиях. База данных пациентов была создана на основе комплекта прикладного программного обеспечения Microsoft Office 2010 и сформирована в виде многовходовых таблиц сопряженности в Microsoft Excel, которая содержит информацию о пациентах, оперированных в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г.Ярославль». В сформированную базу автором заносились признаки, параметры и критерии, наблюдаемые значения и учитываемые переменные. Качественные данные были сохранялись с использованием абсолютных и относительных частот. Качественные характеристики анализировались с помощью непараметрического критерия χ^2 для оценки статистической значимости различий частот изучаемых признаков. С помощью коэффициента различия средних величин по критерию Стьюдента и уровню его значимости (t) оценивали статистическую достоверность. Статистически

значимые различия между показателями были приняты при $p < 0,05$. При помощи персонального компьютера с использованием программ «Microsoft Excel 2010», «Microsoft Access 2010» и «Stat Soft STATISTICA 10.0» производился анализ данных и построение графиков, иллюстрирующих результаты,

2.3. Методы хирургического лечения

В качестве хирургического лечения были использованы традиционные варианты оперативного лечения, а также было использовано малоинвазивное лечение под контролем ультразвука с использованием лазерной деструкции.

1. **Малоинвазивное лечение под контролем ультразвука.** Данный метод применялся у пациентов с солидным узлами или узловыми образованиями с небольшим количеством коллоида и кистозной жидкости при ультразвуковом сопровождении на аппарате УЗИ экспертного класса [4]. Выполнению ИЛФ предшествовало стандартное клиническое обследование пациента и собеседование с пациентом. После этого он давал добровольное информированное согласие на проведения лечения. Обязательным условием было выполнение ТАПБ с цитологическим подтверждением доброкачественного процесса (Bethesda 2). Для ИЛФ использовали диодный лазер работающий в импульсном режиме излучения с длиной волны 1047 нм (рисунок 2.3.1).



Рисунок 2.3.1 – Аппарат «ЛАМИ»

ИЛФ выполнялась врачом-хирургом и врачом УЗ-диагностики. Хирург осуществлял введение иглы, ее позиционирование, установку и перемещение

световода, определение режима лазерного воздействия на ткань. Врач УЗ-диагностики обеспечивал обязательный постоянный ультразвуковой контроль с помощью аппарата УЗИ экспертного уровня.

В таблице 2.3.1 представлены задаваемые перед началом работы параметры аппарата «Лами».

Таблица 2.3.1 – Основные рабочие параметры аппарата «ЛАМИ»

	Рабочий параметр	Показатель	Единицы измерения
1	Мощность излучения	3,5-4,5	ватт
2	Длительность импульса	200	мсек
3	Интервал между импульсами	10	мсек
4	Количество импульсов	2000-2500	шт

Ожидаемый эффект от проводимого лечения достигался за счет локального воздействия на ткань узла ЩЖ. Выполняли лечение в амбулаторных условиях без обезболивания.

Оперативное лечение

Оперативное лечение на ЩЖ выполняли согласно имеющихся общепризнанных методик [62].

Объем выполненного оперативного лечения на ЩЖ был следующий:

- гемитиреоидэктомия – удаление одной доли ЩЖ с перешейком;
- резекция ЩЖ – удаление части доли ЩЖ или фрагмента;
- субтотальная резекция ЩЖ – удаление большей части ЩЖ с оставлением ткани ЩЖ в опасных зонах;
- тиреоидэктомия - полное удаление ЩЖ без оставления ткани.

Метод выбора оперативного лечения основывался на совокупности полученных данных на до- и интраоперационном этапах лечения. Использовали 2 варианта доступа к ЩЖ по передней поверхности шеи: стандартный с длиной кожного разреза от 5 см и минидоступ с длиной разреза до 3.5 см.



Рисунок 2.3.2 – Выполнение тиреоидэктомии и макропрепарат

2.4. Резюме

Сформированная выборка из генеральной совокупности отражает исследуемый контингент больных и его особенности. Для проверки существующих гипотез, в рамках сформулированных цели и задач исследования, количество наблюдений достаточное. Методы диагностики и лечения, используемые в диссертационном исследовании современны и адекватны решаемым задачам.

Глава III.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ РИСКОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При оценке реабилитационных рисков после операций на ЩЖ важным показателем является восстановление физической и социальной активности, возможность полноценного возвращения к активной трудовой деятельности. Сегодня разработана основанная на субъективных оценках пациента интегральная система SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item short form health survey), отражающая характеристику физической, социальной и эмоциональной адаптации.

3.1. Оценка качества жизни пациентов, оперированных по поводу патологии щитовидной железы

С помощью опросника SF-36 была проведена оценка КЖ пациентов, которым выполнены различные по объему операции на ЩЖ. Пациенты заполняли опросник SF-36 до операции и в разные сроки после операции (3, 6 и 12 месяцев).

Исследования проводились у 145 пациентов с патологией ЩЖ, средний возраст составил $48,6 \pm 16,2$ года. Из 145 пациентов женщин было 125, мужчин – 20. Больным были выполнены различные по объему вмешательства: у 73 выполнена тиреоидэктомия, у 12 – резекция ЩЖ, у 28 – гемитиреоидэктомия, у 32 – интерстициальная лазерная фотокоагуляция (ИЛФ) узлов ЩЖ. Среди исследуемых пациентов были сформированы три группы. Первая группа – 32 пациента с выполненным малоинвазивным лечением под контролем ультразвука (ИЛФ); вторая группа – 73 пациента с выполненной радикальной операцией тиреоидэктомией (ТЭ) и третья группа – 40

пациентов с органосохраняющими операциями (ООО): гемитиреоидэктомией и резекцией ЩЖ.

При оценке возрастных и гендерных параметров имелись отличия (таблица 3.1.1), в частности в группе ИЛФ мужчин было 6,2%, а при ООО - 15,0% и ТЭ - 15,1%. В группе ИЛФ пациентов моложе 40 лет было 40,6% (средний возраст $44,0 \pm 6,4$ лет), в группе ООО – 25,0% (средний возраст больных после гемитиреоидэктомии $49,6 \pm 4,7$ лет), а в группе радикальных операций (тиреоидэктомия) – 16,4% (средний возраст $51,8 \pm 10,4$ лет).

Таблица 3.1.1 – Возрастные группы и пол пациентов

Возраст	ИЛФ (n=32)		ООО (n=40)		Тиреоидэктомия (n=73)	
	жен	Муж	жен	муж	жен	муж
≤ 30 лет	3	-	2	-	2	-
> 30 ≤ 40 лет	8	2	7	1	8	2
> 40 ≤ 50 лет	8	-	6	1	19	5
> 50 ≤ 60 лет	10	-	14	2	15	2
> 61 год	1	-	5	2	18	2
Всего	30	2	34	6	62	11

Данные различия в группах объяснялись особенностями патологии ЩЖ, в частности большей частотой развития многоузлового токсического зоба («функциональной автономии») и рака ЩЖ в более зрелом возрасте.

В таблице 3.1.2 представлено распределение по объемам выполненного оперативного лечения в зависимости от морфологического исследования.

Таблица 3.1.2 – Оперативные вмешательства и патология ЩЖ

Операции на ЩЖ	РЩЖ	Аденома ЩЖ	Доброкачественные неопухолевые болезни	Общее кол-во
ИЛФ	-	-	32	32
Гемитиреоидэктомия	3	11	18	32
Резекция ЩЖ	-	-	8	8
Тиреоидэктомия	12	10	51	73
Всего	15	21	109	145

**в группу включены больные с диффузным и многоузловым токсическим зобом, узловым и многоузловым эутиреоидным зобом.*

При анализе ответов пациентов на вопросы опросника SF-36 до операции суммарные показатели ($M \pm \sigma$) указывали на сохранение пациентами

физической активности ($\Phi\Phi/РF = 82,4 \pm 11,2$) и выполнение повседневных обязанностей ($РД/РP = 77,5 \pm 9,5$), наличие дискомфорта в области шеи, в том числе и присутствие болевого синдрома ($ТБ/ВР = 81,0 \pm 15,4$).

Но значительное число пациентов было старше 50 лет (71 человек; 48,9%), наличие коморбидной патологии повлияло на показатели общего здоровья ($ОЗ/ГН = 61,3 \pm 10,5$), жизненной активности ($ЖС/VT = 61,0 \pm 12,7$) и показатель положительных эмоций (настроение, наличие депрессии, тревоги) ($ПЗ/МН = 61,2 \pm 8,9$). Показатели социального функционирования ($СФ/SF = 75,6 \pm 11,2$) и эмоционального состояния ($ЭС/RE = 73,8 \pm 9,7$) имели промежуточные значения (рисунок 3.1.1).

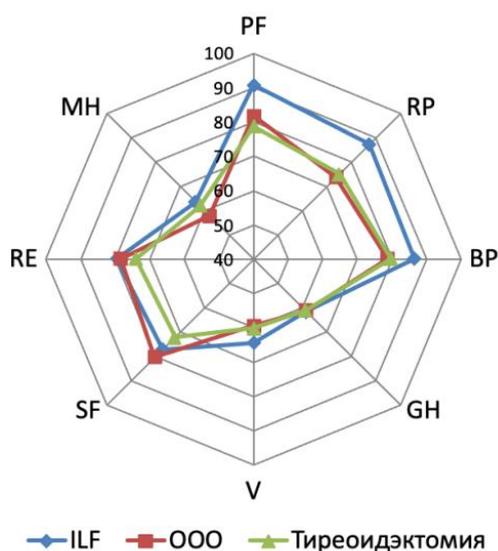


Рисунок 3.1.1 – Исходные показатели КЖ у пациентов с патологией ЩЖ.

Таким образом, на дооперационном этапе средние показатели физического психологического компонентов здоровья оказались на средних значениях: $\PhiКЗ/PH-S = 75,7 \pm 10,3$ и $ПКЗ/МН-S = 68,0 \pm 9,8$ соответственно. При детальном изучении показателей у пациентов с различными вариантами хирургического лечения были установлены различия в исходных параметрах. Пациенты, которым выполняли ИЛФ, исходно имели более высокие показатели по всем параметрам шкалы. Интегральные показатели КЖ у них также оказались выше (табл. 3.1.3), но отличия были недостоверны ($p > 0,05$).

Таблица 3.1.3 – Интегральные показатели КЖ у пациентов на дооперационном этапе

Показатели КЖ	ИЛФ (n=32)	ООО (n=40)	Тиреоидэктомия (n=73)
Физический компонент здоровья (ФКЗ/PH-S)	81,5± 11,2	74,4± 8,3	73,7± 7,8
Психологический компонент здоровья (ПКЗ/MH-S)	71,2± 9,7	66,8± 8,7	67,2± 8,5
Суммарный показатель КЖ	76,4± 10,4	70,6± 8,3	70,4± 8,5

Перенесенные хирургические вмешательства на ЩЖ отразились на показателях КЖ пациентов (рисунок 3.1.2). Через 1 год после всех операций суммарный показатель КЖ стало выше: 71,8 → 73,3 → 73,4 → 76 ($p>0,05$).

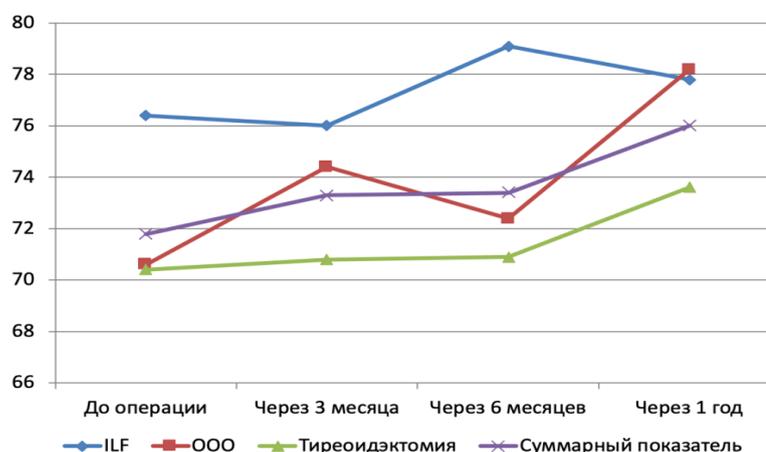


Рисунок 3.1.2 – Изменение суммарного показателя КЖ (SF-36) после хирургических вмешательств на ЩЖ

Наиболее значимая динамика пациентами отмечена после органосохраняющих вмешательств (табл. 3.1.4).

Таблица 3.1.4 – Оценка общего самочувствия пациентов после операций на ЩЖ по данным общего опросника SF-36

Оценка больного	Органосохраняющие вмешательства (ИЛФ+ООО) (n=72)		Тиреоидэктомия (n=73)	
	Число	Процент	Число	Процент
Значительно лучше	26	36,1%	12	16,4%
Несколько лучше	24	33,3%	31	42,5%
Такое же	18	25,0%	24	32,9%
Несколько хуже	4	5,6%	4	5,5%
Значительно хуже	0	0	2	2,7%

При исследовании установлено, что существенного отличия в общем самочувствии больных после различных по объему операций на ЩЖ не было

($p>0,05$). После операции большинство пациентов отметили улучшение самочувствия, причем чаще всего изменение статуса не было связано с объемом операции, особенностями наркоза, хирургического доступа, длительностью операции.

При оценке отдельных параметров КЖ были получены данные, которые конкретизировали изменения самочувствия больных. При оценке физического функционирования было установлено, что средний показатель незначительно снижался через 3 месяца после операции (с $82,4 \pm 11,3$ до $80,7 \pm 10,3$), а затем в течение года прогрессивно рос (через 6 месяцев - $86,8 \pm 13,2$, через 1 год - $88,3 \pm 10,3$). После различных вмешательств динамика показателя ФФ/РФ была различной (рисунок 3.1.3).

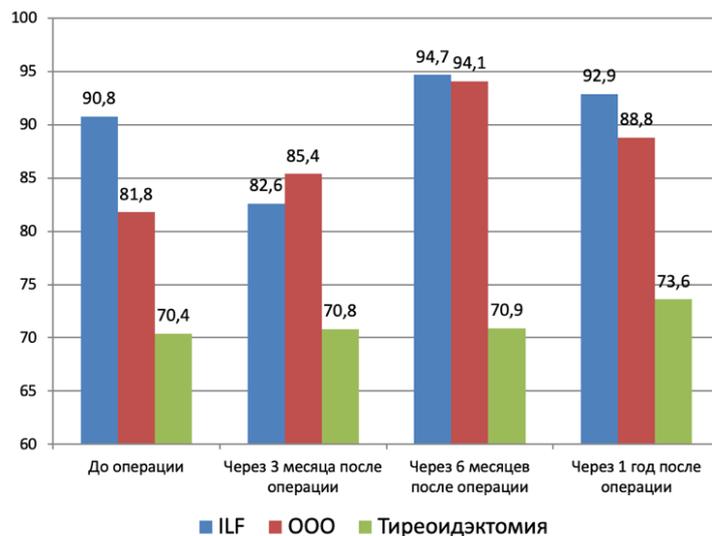


Рисунок 3.1.3 – Изменение показателя ФФ/РФ в разные сроки послеоперационного периода

Показатель РФ/РР (ролевое функционирование), который обусловлен физическим состоянием имел выраженную положительную динамику, говорящую о позитивных последствиях операций (до операции - $77,5 \pm 8,6$, через 3 месяца - $81,5 \pm 9,6$, через 6 месяцев - $82,8 \pm 10,2$, через 1 год после операции - $88,3 \pm 9,4$). После ИЛФ данный показатель практически не менялся: $87,4 \rightarrow 87,4 \rightarrow 88,7 \rightarrow 87,9$ балла (рис. 3.1.4), а после открытых вмешательств он рос, причем наиболее значимо после ООО: $74,7 \rightarrow 82 \rightarrow 86,1 \rightarrow 87,5$ баллов.

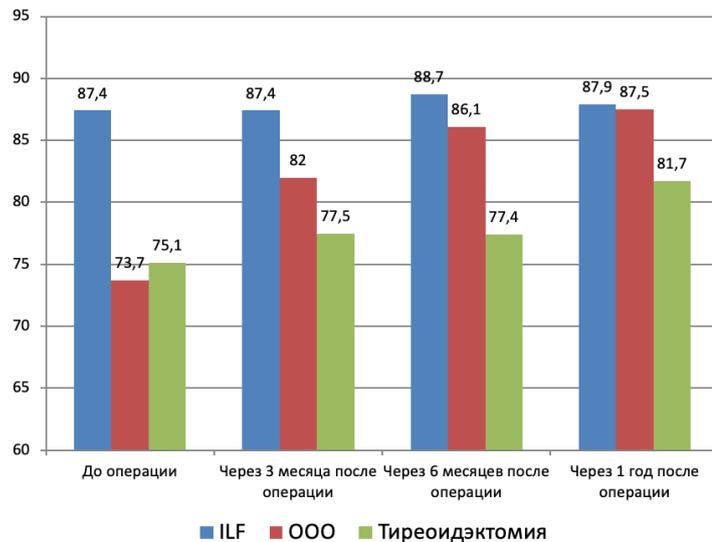


Рисунок 3.1.4 – Изменение показателя ролевого функционирования РД/РР в послеоперационном периоде

Суммарный показатель интенсивности боли (ТБ/ВР) менялся незначительно (до операции - $81,0 \pm 10,4$, через 3 месяца – $82,9 \pm 9,6$, через 6 месяцев – $80,0 \pm 8,7$, через 1 год – $83,8 \pm 10,5$). При ИЛФ узлов ЩЖ этот показатель был высоким: 87,4 - 88,7 баллов (рис. 3.1.5), что говорило об отсутствии болевого синдрома. Самые низкие показатели были после ТЭ, что объяснялось как более широким доступом и пересечением мышц в ряде случаев, так и формированием более выраженного рубцового процесса. После ООО в первые 3 месяца отмечалась явная положительная динамика. Через 6 месяцев в связи с рубцовым процессом болевые ощущения нарастали, но через 1 год после операции боли пациентов беспокоили уже меньше, так как к этому времени рубец уже был сформирован.

Показатель общего здоровья (ОЗ/ГН) существенно после операций не менялся, так как в значительной степени зависел от возраста больных и наличия коморбидной патологии: до операции - $61,3 \pm 8,4$, через 3 месяца после операции - $63,0 \pm 9,2$, через 6 месяцев - $64,3 \pm 7,6$, через 1 год - $61,8 \pm 9,5$). После ИЛФ данный показатель прогрессивно рос: $61,6 \rightarrow 63,7 \rightarrow 68,6 \rightarrow 65,1$ баллов (рис. 3.1.6).

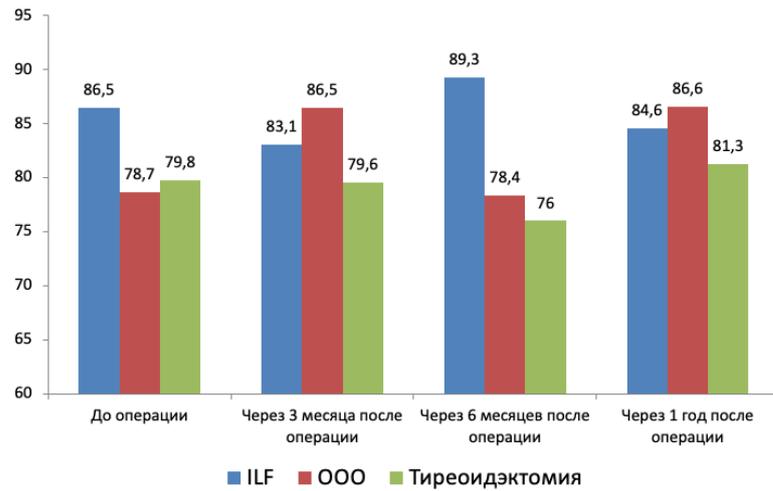


Рисунок 3.1.5 – Изменение показателя интенсивности боли (ТБ/ВР) после хирургических вмешательств на щитовидной железе.

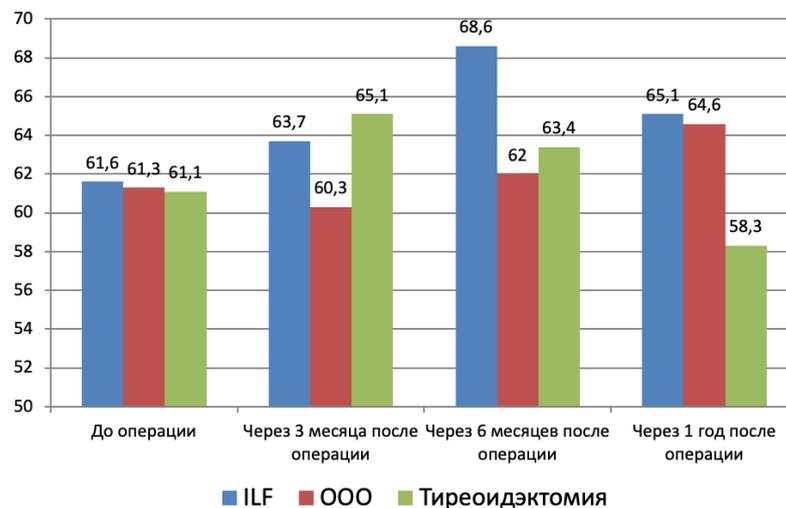


Рисунок 3.1.6 – Изменение показателя общего здоровья (ОЗ/ГН) после хирургических вмешательств на ЩЖ

Подобная динамика отмечена и после ОО. После ТЭ в первые 6 месяцев отмечалось повышение показателя, но через год после операции уровень ОЗ/ГН становился ниже исходного: 61,1 → 65,1 → 63,4 → 58,3 баллов.

Показатель жизненной активности (ЖС/VT) не претерпевал значительных изменений: исходный уровень – 60,1 ± 9,1, в послеоперационном периоде через 3 месяца – 61,9 ± 7,7, через 6 месяцев – 59,8 ± 8,6, через 1 год – 62,6 ± 9,3. Наиболее высоким он был после ИЛФ: 64,5 → 66,7 → 66,7 → 64,6 балла (рисунок 3.1.7).

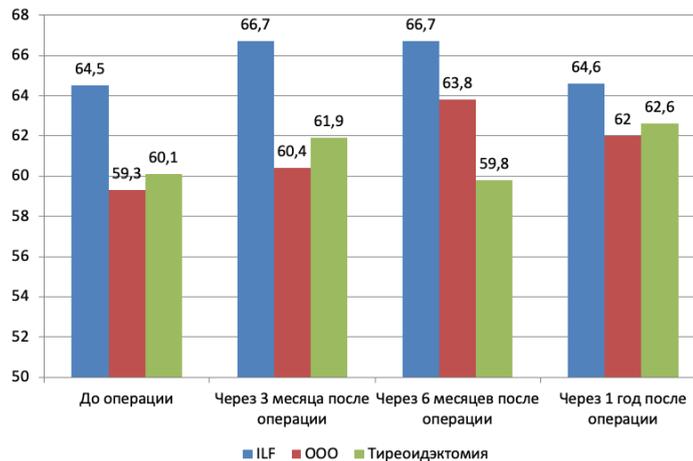


Рисунок 3.1.7 – Изменение показателя жизненной активности (ЖС/VT) после хирургических вмешательств на ЩЖ

Показатель СФ/SF (социальное функционирование) имел средние значения – $75,6 \pm 9,2$, а в послеоперационном периоде менялся незначительно: через 3 месяца – $74,2 \pm 7,7$, через 6 месяцев – $74,0 \pm 10,1$, через 1 год – $78,2 \pm 8,4$. Динамика изменений во всех группах была различной, наиболее значимые изменения показателя были в группе ООО (рис. 3.1.8.).

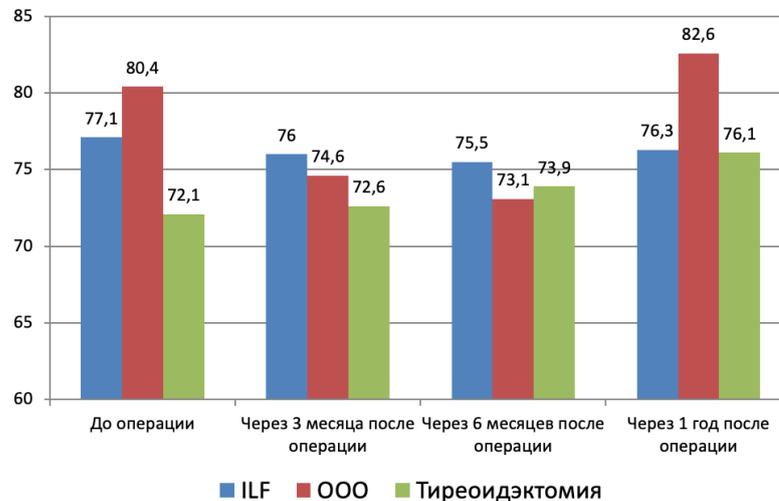


Рисунок 3.1.8 – Изменение показателя социального функционирования (СФ/SF) в послеоперационном периоде

Показатель ЭС/RE (эмоциональное состояние) в первые 6 месяцев после операции значимо не менялся – $73,8 \pm 9,3$, но в послеоперационном периоде, особенно через 1 год показатель имел более высокие значения: через 3 месяца – $76,6 \pm 8,8$, через 6 месяцев – $73,5 \pm 9,4$, через 1 год – $82,5 \pm 11,2$. Наиболее высокие показатели были после ИЛФ ($9,6 \rightarrow 84,4 \rightarrow 79,4 \rightarrow 82,2$) и

ООО (78,4→79,6→72,3→88,4) соответственно (рис. 3.1.9), причем динамика показателя была плохо прогнозируемой.

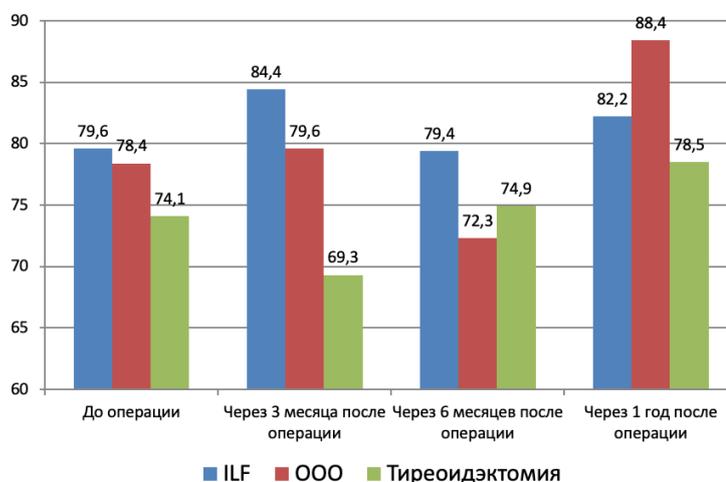


Рисунок 3.1.9 – Изменение показателя эмоционального состояния (ЭС/RE) в послеоперационном периоде

Показатель психического здоровья (ПЗ/МН) после операции имел слабо выраженный положительный тренд: до операции - $61,2 \pm 7,5$, через 3 месяца - $63,2 \pm 8,8$, через 6 месяцев - $64,5 \pm 9,2$, через 1 год - $65,7 \pm 8,7$. Динамика была схожей во всех группах больных (рисунок 3.1.10). Наиболее выраженной она была в группе ООО: $57,9 \rightarrow 61 \rightarrow 60 \rightarrow 64$ балла. У пациентов после ТЭ показатель также рос, но менее значимо $61,9 \rightarrow 64,9 \rightarrow 64,3 \rightarrow 64,9$ балла (рис. 3.1.10).

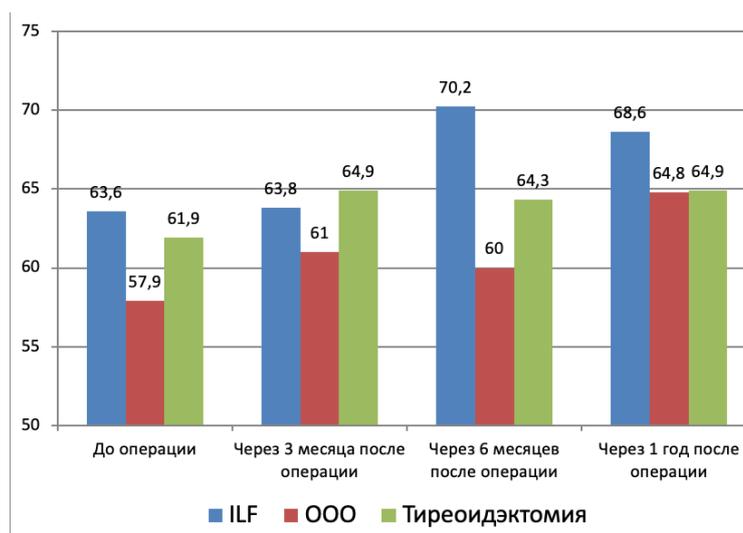


Рисунок 3.1.10 – Изменение показателя психического здоровья (ПЗ/МН) в послеоперационном периоде

При оценке интегрального показателя ФКЗ/PH-S (физический компонент здоровья) была установлена слабая положительная динамика, в значительной степени зависящая от послеоперационных сроков: до – $75,7 \pm 9,3$, через 3 месяца – $77,3 \pm 8,3$, через 6 месяцев – $78,1 \pm 7,6$, через 1 год – $79,7 \pm 9,1$. Наиболее динамичным этот показатель был в группе пациентов с открытыми ОО: $74,4 \rightarrow 79,4 \rightarrow 80,2 \rightarrow 81,9$ балла (рис.3.1.11).

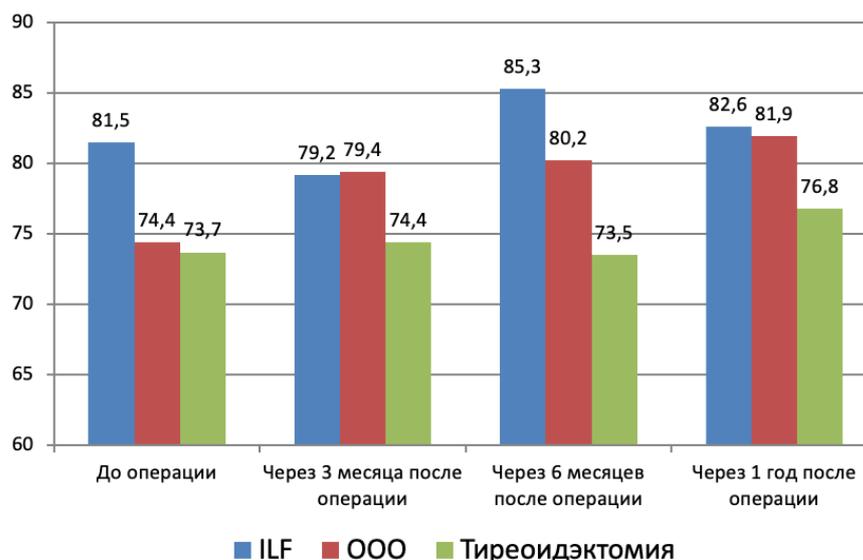


Рисунок 3.1.11 – Изменение показателя физического компонента здоровья (ФКЗ/PH-S) в послеоперационном периоде

При оценке интегрального показателя ПКЗ/МН-S (психологический компонент здоровья) существенной динамики выявлено не было. Суммарный показатель показал, что проведенные операции существенного влияния на психологический статус пациентов не оказали (ПКЗ/МН-S до операции- $68,0 \pm 9,4$, через 3 месяца после операции- $69,0 \pm 8,3$, через 6 месяцев - $68,3 \pm 9,2$, через 1 год - $72,3 \pm 9,4$). При оценке успешности различных по объему операций наиболее значимые результаты были выявлены после открытых органосохраняющих операций: $66,8 \rightarrow 68,6 \rightarrow 64,6 \rightarrow 74,5$ балла (рис.3.1.12).

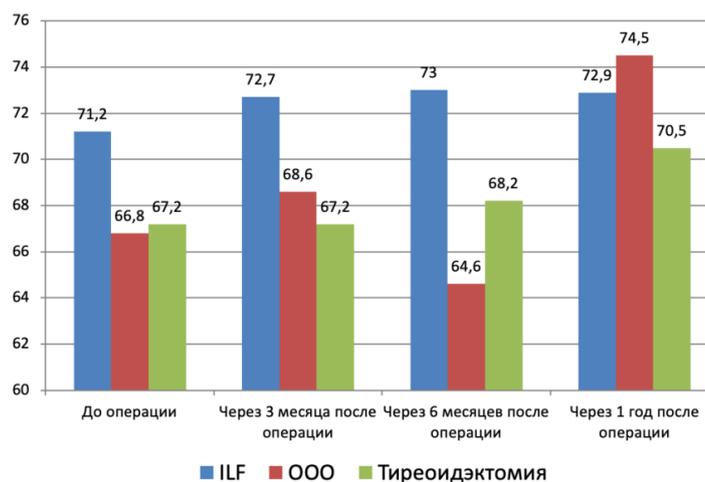


Рисунок 3.1.12 – Изменение показателя ПКЗ/МН-S после хирургических вмешательств

Таким образом, при сравнении различных параметров, характеризующих физическое и психологическое здоровье пациентов, было выявлено, что они имели различную направленность. При этом итоги ТЭ были хуже, чем после ООО и ИЛФ. Оценка динамики показателей внутри групп установила, что направленность изменений была различной и в значительной степени зависела не только от объема и техники операции, но и от характера патологии.

При анализе диаграмм установлено, что после ИЛФ наибольшие позитивные сдвиги наступили через 6 месяцев после вмешательства, которые через 1 год после операции приблизились к достаточно высоким исходным показателям: ФФ/PF 90,8 → 92,9 балла; РФ/RP 87,4 → 87,9 баллов; ТБ/ВР 86,5 → 84,6 баллов; ОЗ/GH 61,6 → 65,1 баллов; ЖС/VT 64,5 → 64,6 баллов; ЭС/RE 79,6 → 82,2 балла; ФКЗ/PH-S 81,5 → 82,6 балла (рисунок 3.1.13).

После открытых вмешательств динамика показателей КЖ существенно зависела от объема операций. Она зависела от глубины гормональных сдвигов и успешности заместительной терапии. После ТЭ динамика была незначительной (рисунок 3.1.14). Показатель ОЗ/GH (общее здоровье) был ниже ($58,3 \pm 9,2$), чем исходные данные ($61,1 \pm 8,3$). После ООО динамика была выраженной (рисунок 3.1.15), однако позитивный тренд каждого из показателей был индивидуален.

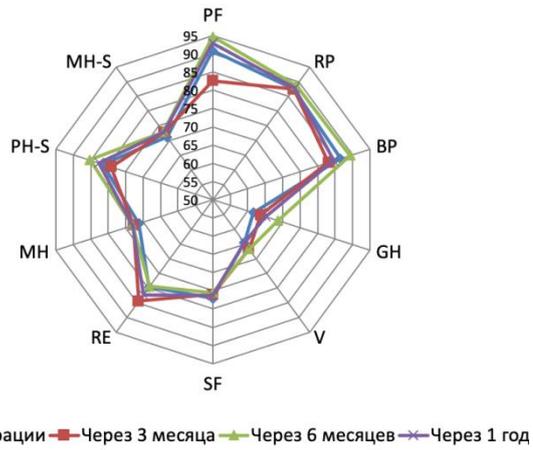


Рисунок 3.1.13 – Изменение показателей КЖ пациентов после ИЛФ

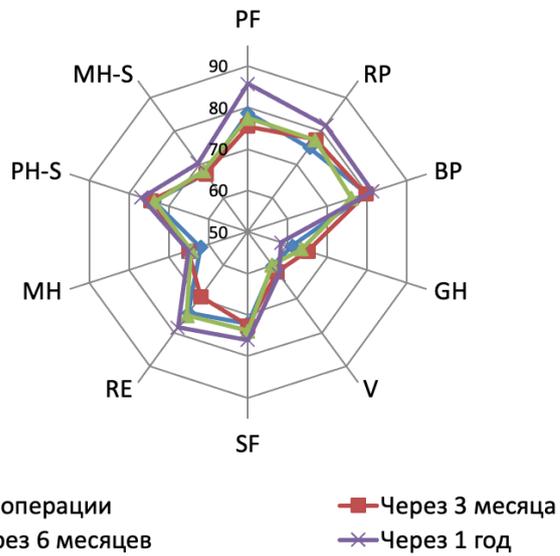


Рисунок 3.1.14 – Изменение показателей КЖ пациентов после ТЭ.

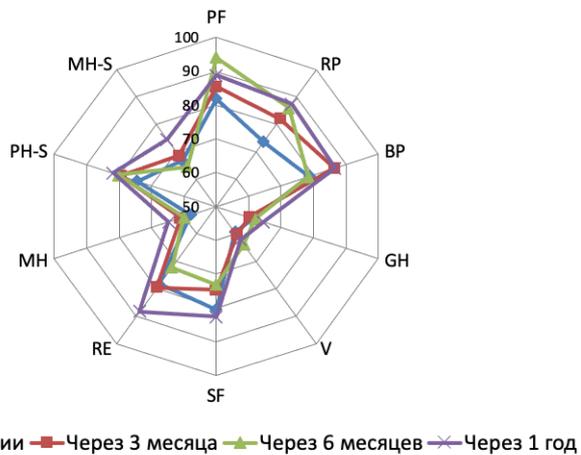


Рисунок 3.1.15 – Изменение показателей КЖ пациентов после ООО

Пациенты с ТЭ, несмотря на статистически недостоверную позитивную динамику основных интегральных показателей ФКЗ/РН-S и ПКЗ/МН-S ($p=0,073$, $p=0,096$) по сравнению с пациентами после гемитиреоидэктомии и резекции ЩЖ, показали достоверно более высокие показатели ФФ/РФ ($p=0,023$) и РФ/РР ($p=0,017$). Полученные данные можно объяснить тем, что больные, которым выполнена ТЭ, были старше по возрасту, имели сопутствующую патологию различной степени выраженности (таблица 3.1.5), а частота осложнений была выше, чем в группе органосохраняющих операций.

Таблица 3.1.5 – Параметры, влияющие на показатели КЖ

Параметры	ИЛФ	ООО	Тиреоидэктомия
Возраст	44,0±6,4 лет	50,1±9,1 лет	51,8±8,4 лет
Коморбидная патология	12 (25,3%)	22 (55,0%)	47 (64,4%)
Послеоперационные осложнения	0	2,5%	5,5%
Осложнения, не связанные с операцией	0	0	2,7%

3.2. Оценка факторов, влияющих на КЖ пациентов, оперированных по поводу патологии ЩЖ

При оценке факторов, влияющих на показатели КЖ, было установлено, что имеется зависимость от пола и возраста, морфологии, давности заболевания, наличия компрессии органов шеи и верхнего средостения до операции, функции и объема ЩЖ, сопутствующей патологии, техники и объема операции, осложнений во время и после операции, эффективности подбора заместительной гормональной терапии.

При оценке влияния на КЖ пола у прооперированных пациентов были выявлены наиболее значимые различия в показателях: ТБ/ВР- 82,9 у мужчин и 68,4 у женщин, ЭС/РЕ - 74,4 у женщин и 69,8 у мужчин, ПКЗ/МН-S - 65,3 у женщин и 74,3 у мужчин (таблица 3.2.1).

Оценка КЖ зависела от характера патологии, явившейся показанием к вмешательству. При ИЛФ основанием для выполнения вмешательства было подтвержденная доброкачественность узлового образования.

Таблица 3.2.1 – Сравнительная характеристика исходных показателей КЖ пациентов, перенесших операции на ЩЖ, в зависимости от пола SF-36 ($M \pm \sigma$)

Показатели КЖ	Женщины (n=126)	Мужчины (n=19)	p
ФФ/PF	82,5 ± 11,8	81,4 ± 13,2	0,747
РФ/RP	78,2 ± 12,4	73,1 ± 12,4	0,324
ТБ/ВР	82,9 ± 9,5	68,4 ± 8,2	0,005
ОЗ/GH	61,1 ± 11,3	62,6 ± 12,2	0,761
ЖС/VT	61,3 ± 12,6	59,2 ± 10,9	0,812
СФ/SF	75,8 ± 7,7	74,2 ± 10,4	0,814
ЭС/RE	74,4 ± 9,32	69,8 ± 11,3	0,075
ПЗ/МН	61,3 ± 8,16	60,2 ± 9,8	0,872
ФКЗ/PH-S	73,7 ± 5,5	77,4 ± 4,3	0,321
ПКЗ/МН-S	65,3 ± 8,9	74,3 ± 8,8	0,097

Во всех случаях ИЛФ выполнялась пациентам, у которых по результатам ТАПБ было получено цитологическое заключение Bethesda 2 (доброкачественный процесс, риск злокачественности 0-3%). После ОО в 26 (65%) случаях при морфологическом исследовании выявлен коллоидный зоб, аденома ЩЖ – в 11 (27,5%), рак ЩЖ – в 3 (7,5%). У больных, которым была выполнена ТЭ в 10 случаях при патоморфологическом исследовании была установлена аденома ЩЖ (13,7%), в 12 (16,4%) – рак ЩЖ, в 12 (16,4%) – диффузный токсический зоб, в 39 (53%) – коллоидный зоб. У пациентов с аденомами и раком ЩЖ был зафиксирован более низкий уровень КЖ, особенно психологический компонент здоровья (ПКЗ/МН-S), в который входят жизненная активность (ЖС/VT), социальное функционирование (СФ/SF), эмоциональное состояние (ЭС/RE) и психическое здоровье (ПЗ/МН).

При уточнении факторов, влияющих на КЖ после операции, пациенты указывали на ощущение дискомфорта, ощущение узла ЩЖ и боли в шее. Все эти симптомы носили субъективный характер и не имели достоверной градации. До операции указанные жалобы являлись основными (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Предоперационные «локальные» жалобы у оперированных на ЩЖ пациентов

Жалобы	ИЛФ	ООО	Тиреоидэктомия
Дискомфорт	7	18	36
Косметический дефект	5	11	14
Ощущение узла ЩЖ	12	18	34

После операций основной жалобой были боли в шее. Выраженность болевого синдрома, несмотря на субъективность, можно ранжировать. Ее определяли с помощью визуально-аналоговой шкалы боли. Так после ИЛФ узлов ЩЖ болевой синдром при контрольных осмотрах отсутствовал (соответственно: исходный показатель – $1,12 \pm 0,23$ балла, через 3 месяца – $0,88 \pm 0,34$ балла, через 6 месяцев – $0,75 \pm 0,18$ балла, через 1 год – $0,38 \pm 0,3$ балла).

В группе открытых операций через 3 месяца после операции болевой синдром был выражен ($6,12 \pm 1,43$ балла). Он зависел от особенностей техники операции, в частности применения традиционной или инновационной техники. Одной из причин болей была кровоточивость тканей, которая была минимальна при щадящей технике и использовании ультразвукового скальпеля. Также причиной болей был синдром триггерных точек мышцы, поднимающей лопатку, причиной которого является укладка больного на операционном столе с переразгибанием шеи (таблица. 3.2.3).

Таблица 3.2.3 – Особенности техники операций на ЩЖ, влияющие на оценку КЖ пациентов (3 месяца после операции)

Техника операции	ИЛФ		ООО		Тиреоидэктомия	
	Балл	%	балл	%	балл	%
Рассечение мышц	0	0	6	15,0%	20	27,4%
Кровоточивость тканей	1	3,1%	4	10,0%	7	9,6%
Триггерный синдром	0	0	2	5,0%	17	23,3%
Осложнения	0	0	1	2,5%	4	5,5%

В группах ООО и ТЭ болевой синдром купировали внутримышечным введением Кеторола. Анализ показал, что через 3-6 месяцев) после ООО интенсивность болей в области шеи была меньше, чем после ТЭ ($p=0,0073$).

Затем боли уменьшались ($2,67 \pm 0,64$ балла), причиной их в поздние сроки (1 год) был рубцовый процесс в зоне выполненной операции (рис.3.2.2).

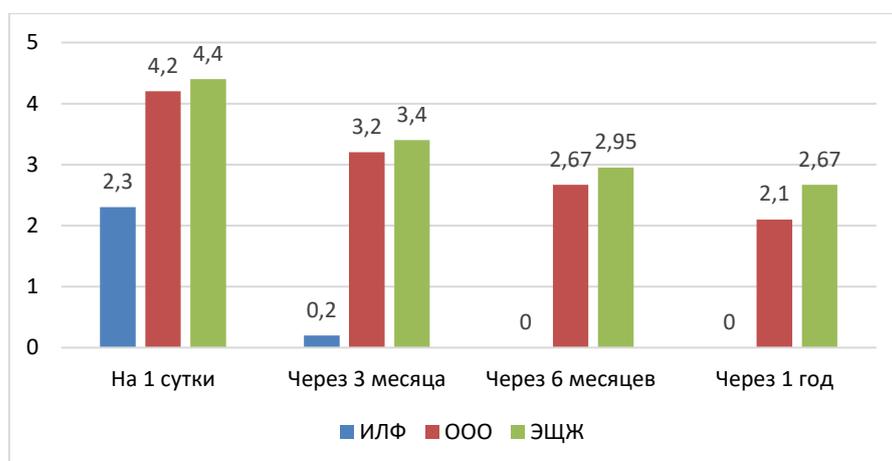


Рисунок 3.2.2 – Сравнительный график показателя «болевого синдром» после ИЛФ, ООО и ТЭ

Так как значительную часть больных, которым выполняли операции, составляли женщины (86,9%), результаты вмешательства в значительной мере оценивались ими с точки зрения эстетического (косметического) результата (рисунок 3.2.3).



Рисунок 3.2.3 – Оценка состояния рубца после операции на ЩЖ: а) больная О., 33 года, 1 год после гемитиреоидэктомии (длина рубца 3см, безболезненный, SBSES = 5 баллов), б) больная С., 41 год, 6 месяцев после тиреоидэктомии (длина рубца =3,5 см, болезненность – незначительная, SBSES = 3 балла).

Нами были изучены эстетические аспекты, оказывающих влияние на КЖ пациентов после операций. В частности, оценивали длину рубца, его болезненность при пальпации, а также использовалась модифицированная оценка с использованием шкалы оценки рубцов Stony Brook Scar Evaluation Scale (SBSES) (таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Эстетические критерии, влияющие на оценку КЖ пациентов чере 1 год после операций

Эстетические критерии	ИЛФ	ООО	Тиреоидэктомия
Длина рубца (см)	0	3,8±1,1	6,2±1,4
Болезненность (случаи %)	0	7,5%	12,3%
SBSES	5,0	4,2±0,3	3,2±0,5

Исследование показало, что эстетические аспекты играют важную роль в оценке самочувствия, в основном влияя на психологический компонент здоровья (ПКЗ/МН-S) и на оценку качества жизни в целом (рисунок 3.2.4).

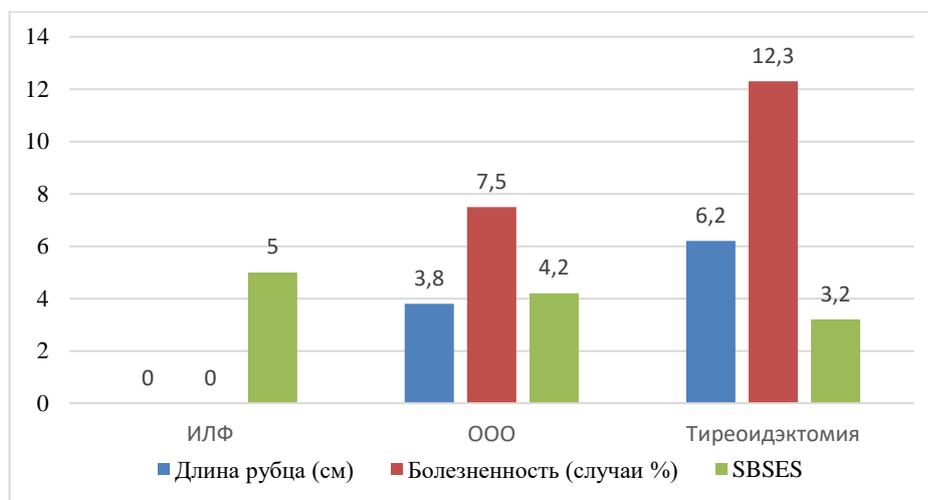


Рисунок 3.2.4 – Сравнительная оценка влияния эстетических аспектов на КЖ

Важным фактором, влияющим на КЖ после операций, был гормональный статус и его коррекция. У всех пациентов определялся уровень ТТГ (исходно, через 3, 6 и 12 месяцев), его сопоставляли с показателями шкалы SF-36. Первичный гипотиреоз – итог радикальных операций, независимо от исходного состояния. После ООО при исходном эутиреозе изменения уровня ТТГ и свободного Т4 были менее выражены (таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.5 – Изменение гормонального статуса у пациентов через 3 и 6 месяцев после операций

Объем операции и послеоперационные сроки		ТТГ (мМЕд/мл)	Св.Т3 (пмоль/л)	Св.Т4 (пмоль/л)
ИЛФ:	Исходный	2,12 ± 0,54	7,2 ± 1,2	17,5 ± 4,2
	через 3 месяца	2,44 ± 0,65	6,8 ± 2,3	19,3 ± 5,4
	через 6 мес.	1,78 ± 0,66	9,3 ± 2,5	18,2 ± 3,2
ООО:	Исходный	2,46 ± 0,76	11,3 ± 3,1	15,3 ± 6,3
	через 3 месяца	3,17 ± 0,87	7,3 ± 3,4*	13,3 ± 6,1
	через 6 мес.	2,88 ± 0,43	9,7 ± 1,92	20,3 ± 5,2*
Тиреоидэктомия:	Исходный	2,56 ± 0,67	10,4 ± 2,2	14,9 ± 6,6
	через 3 месяца	6,17 ± 1,13*	5,7 ± 3,82*	11,5 ± 5,8
	через 6 мес.	3,54 ± 1,25	6,2 ± 3,6*	13,5 ± 7,2

* - достоверно ($p \leq 0,05$) различающиеся значения в сравнении с исходными

Решение о медикаментозной коррекции решалось в зависимости от глубины гипотиреоза (уровня ТТГ и свободного Т4) и данных генетического анализа (глава 5 исследования). При оценке КЖ больных в изучаемых группах были выявлены существенные отличия (таблица 3.2.6).

Таблица 3.2.6 – Показатели КЖ пациентов с различным гормональным статусом через 6 месяцев после операций

Показ-ль КЖ	Пациенты с гипотиреозом (n=21)	Пациенты с эутиреозом (n=124)	Р
ФФ/РФ	77,2 ± 13,6	88,8 ± 13,3	0,27
РФ/РР	69,7 ± 12,8	87,5 ± 6,2	0,043*
ТБ/ВР	80,3 ± 12,3	86,6 ± 16,4	0,36
ОЗ/ГН	59,4 ± 14,8	65,6 ± 15,4	0,53
ЖС/VT	62,7 ± 15,4	64,4 ± 14,4	0,76
СФ/SF	76,1 ± 15,6	82,8 ± 15,5	0,43
ЭС/RE	78,5 ± 16,4	88,4 ± 22,2	0,67
ПЗ/МН	65,7 ± 14,5	69,3 ± 11,3	0,58
ФКЗ/РН-S	68,6 ± 4,6	81,9 ± 11,1	0,036*
ПКЗ/МН-S	68,5 ± 7,8	74,5 ± 12,3	0,39

* - достоверно ($p \leq 0,05$) различающиеся значения

Гипотиреоз существенно влиял на все показатели КЖ, но в большей степени на физическое здоровье. Гормональные нарушения, определяемые по уровню ТТГ, имели достоверную корреляцию с ролевым функционированием (РФ/РР) ($r = -0,397$; $p = 0,009$), и физическим компонентом здоровья (ФКЗ/РН-S) ($r = -0,341$; $p = 0,011$). При коррекции гормональных

нарушений и достижения эутирео-за, независимо от объема операции, показатели физического здоровья и ролевого функционирования становились более высокими. По другим показателям существенной динамики установить не удалось. Необходимость в заместительной гормональной терапии влияла на КЖ пациентов (табл.3.2.7), что было связано с постоянным контролем гормонального статуса.

Таблица 3.2.7 – Показатели КЖ у пациентов, получающих и не получающих заместительную терапию

Показатели КЖ	Нуждающиеся в терапии (n=85)	Не нуждающиеся в терапии (n=60)	P
ФФ/PF	79,8 ± 14,3	92,9 ± 12,3	0,014
РФ/RP	78,3 ± 16,9	87,9 ± 17,2	0,31
ТБ/ВР	80,5 ± 12,9	84,6 ± 17,3	0,74
ОЗ/GH	61,3 ± 11,7	68,1 ± 19,1	0,43
ЖС/VT	62,5 ± 13,3	65,1 ± 14,9	0,83
СФ/SF	74,3 ± 12,4	84,7 ± 17,1	0,12
ЭС/RE	77,5 ± 12,5	89,2 ± 13,6	0,07
ПЗ/МН	61,6 ± 14,2	72,9 ± 15,5	0,08
ФКЗ/PH-S	66,3 ± 12,5	82,6 ± 14,5	0,019
ПКЗ/МН-S	65,5 ± 6,8	77,9 ± 12,9	0,09

Анализ полученных данных показал, что КЖ пациентов в послеоперационном периоде у пациентов с патологией ЩЖ зависит от многих факторов, значение которых различно.

3.3. Влияние различных факторов на реабилитацию пациентов после операций на ЩЖ

Одной из задач работы было установление особенностей реабилитационного периода у пациентов после операций на ЩЖ и определение их в зависимости от конституциональных, технических и индивидуальных факторов. Так как влияние факторов различно, практический интерес представляет выделение приоритетных. Для оценки значимости отдельных факторов в течении реабилитационного периода проведен факторный анализ.

Так как методика факторного анализа строится на линейных соотношениях между исходными количественными признаками с использованием коэффициентов корреляции Пирсона, в анализ были включены количественные признаки, подчиняющиеся нормальному распределению (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Количественные признаки, включенные в факторный анализ

Признак	Единицы
Возраст	годы
Выраженность болевого синдрома	баллы (по шкале боли)
Эстетический эффект	баллы (по SBSES)
Объем ЩЖ до операции по данным УЗИ или КТ	см ³
Объем оставленной ткани ЩЖ после операции по данным УЗИ	см ³
Суммарный показатель качества жизни (ПКЖ)	баллы
Уровень ТТГ после операции	мМЕд/мл
Доза препарата, принимаемого с целью заместительной терапии	мкг

Параметр «возраст» обуславливал наличие коморбидной патологии. Параметр «объем ЩЖ (см³) до операции» подразумевает, что при большом объеме ЩЖ может быть компрессионный синдром и загрудинное расположение. Объем оставленной ткани ЩЖ (см³) при соотношении с исходным объемом ЩЖ являлся маркером объема выполненной операции (ТЭ или ОО). Параметры «осложнения» и «патоморфология», играющие важную роль в реабилитации, не учитывали, так как они не имели количественного выражения. Предполагалось, что они влияют на показатель КЖ. С учетом того, что при реабилитации пациентов временной фактор является существенным, изучалась факторная нагрузка избранных параметров в послеоперационном периоде (3 и 12 месяцев). Анализ показал, что оцениваемые факторы имели достаточно высокий уровень достоверности, но разный приоритет в зависимости от сроков реабилитации. Анализ совокупности параметров через 3 месяца после операций выявил их различную значимость (рис.3.3.1).

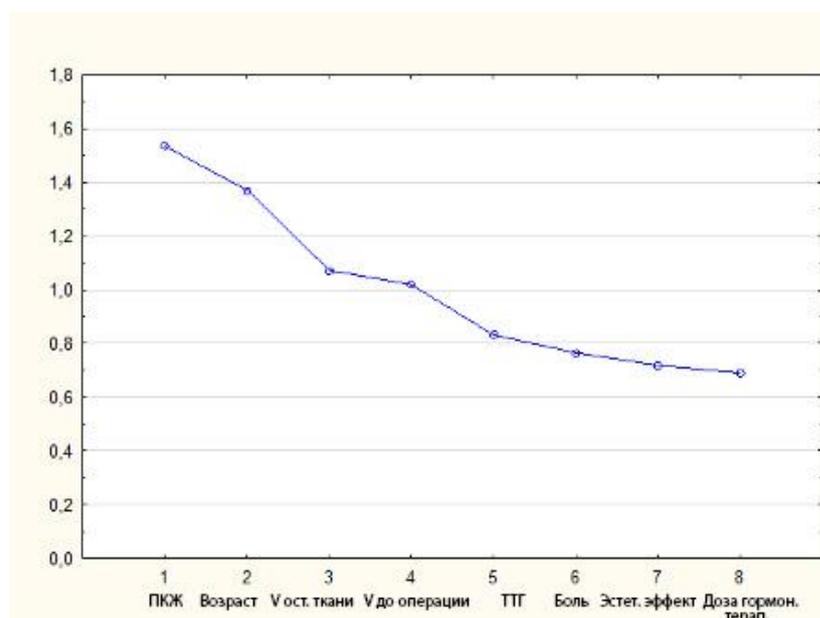


Рисунок 3.3.1 – Факторный анализ параметров реабилитации пациентов после операции через 3 месяца

Уровни значимости каждого параметра был невысок. Тренд графика плавный, не имеет выраженной кривизны и четкости в отношении ключевых параметров. Это объясняется тем, что к 3 месяцу после операции все отобранные параметры были значимы, и многообразие "размывает" оценку. При оценке «графика собственных значений» (критерий осыпи Cattell, 1966) было установлено, что наибольшую факторную нагрузку имели суммарный показатель КЖ (1,534209), возраст (1,369736), объем оставленной ткани ЩЖ (1,072253) и объем ткани ЩЖ до операции (1,018470). Совокупная дисперсия этих параметров составила 62,43%, что говорит о том, что через 3 месяца после операции именно эти параметры определяли физическое и социальное восстановление пациентов (табл. 3.3.2).

По факторной нагрузке признаки распределились следующим образом: показатель КЖ – возраст – объем оставленной ткани ЩЖ – объем ЩЖ до операции – уровень ТТГ – болевой синдром – эстетический эффект - доза препарата, принимаемого с целью заместительной терапии.

Таблица 3.3.2 – Основные параметры, определяющие послеоперационные реабилитационные риски, через 3 месяца после операции.

Значение	Основные реабилитационные параметры Собственные значения (все) Извлечение: основные компоненты			
	Собственные значения	% в общей Дисперсии	Совокупность собственных значений	Суммарный %
ПКЖ	1,534209	19,17761	1,534209	19,17761
Возраст	1,369736	17,12170	2,903945	36,29931
Объем оставленной ткани ЩЖ	1,072253	13,40316	3,976198	49,70247
Объем ЩЖ до операции	1,018470	12,73087	4,994668	62,43334

Итак, в первые месяцы после хирургического вмешательства большой «факторный вес» имеют параметры, непосредственно связанные с операцией. Вместе с тем наиболее значимыми в реабилитации оказались параметры, которые в малой степени зависели от врачей: возраст и индивидуальная оценка КЖ. Значение других факторов было менее значимым, но их, несомненно, следовало учитывать и проводить их коррекцию (таблица 3.3.3)

Таблица 3.3.3 – Суммарная оценка параметров реабилитации через 3 месяца после операции (факторный анализ)

Параметры	Выборка основных компонентов Factor Loadings (Varimax normalized) (все) Extraction: Principal components (Marked loadings are * >,700000)			
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Возраст	-0,177858	0,706320*	0,122642	0,106908
ПКЖ	0,778907*	-0,079531	0,127156	0,061771
Болевой синдром	0,605098	0,221817	0,192851	0,199883
Эстетический эффект	-0,632473	0,166251	0,476232	0,230336
Объем оставленной ткани ЩЖ	0,197142	0,052954	0,779241*	-0,181929
Объем ЩЖ до операции	0,096242	0,108037	-0,157144	0,806142*
Уровень ТТГ	0,343615	0,652619	0,075656	0,115141
Доза препарата	-0,089341	0,582039	-0,348341	-0,428653
Сумма факторных нагрузок всех параметров	1,534209	1,369736	1,072253	1,018470
Вес каждого фактора	0,191761	0,1712170	0,1340316	0,1273087

* - достоверно ($p \leq 0,05$) различающиеся значения

Через год после операции значение изучаемых параметров изменилось, изменились приоритеты. При факторном анализе параметров была отмечена более высокая факторная нагрузка параметров.

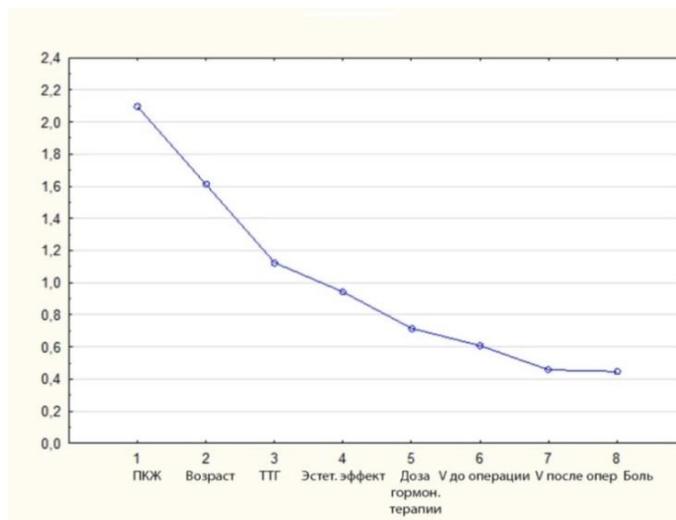


Рисунок 3.3.2 – Факторный анализ параметров реабилитации пациентов через 1 год после операции

На графике выявлена высокая амплитуда собственных значений нескольких параметров (3-х), которая свидетельствует о необходимости их учета при выполнении оценки реабилитационных рисков. Также на графике выявлена низкая амплитуда других параметров, оказавшихся в «факторной осыпи», начиная с третьего параметра (уровень ТТГ – наличие гипотиреоза или эутиреоза). Наиболее значимыми являются три параметра (таблица 3.3.4): показатель качества жизни (2,094960), возраст (1,610127) и уровень ТТГ (1,124220).

Таблица 3.3.4 – Основные параметры, определяющие послеоперационные реабилитационные риски, через 1 год после операции (факторный анализ)

Значение	Основные реабилитационные параметры Собственные значения (все) Извлечение: основные компоненты			
	Собственные значения	% в общей дисперсии	Совокупность собств. значений	Суммарный %
ПКЖ	2,094960	26,18700	2,094960	26,18700
Возраст	1,610127	20,12659	3,705087	46,31359
Уровень ТТГ	1,124220	14,05275	4,829307	60,36634

Собственные значения параметров суммарный показатель КЖ, возраст и уровень ТТГ оказались выше, чем через 3 месяца после операции, что говорит об их определяющем значении при формировании реабилитационных мероприятий. Из параметров, попавших в «факторную осыпь», заслуживают внимания эстетический эффект (0,951261) и доза препарата заместительной терапии (0,723567). При этом, в отдаленные сроки после операций исходный объем ЩЖ (0,465982) и объем оставленной ткани ЩЖ (0,448845) не имеют значения для реабилитации пациентов (табл. 3.3.5).

Фактически в отдаленные сроки операции реабилитация больных зависит от их соматического статуса. Параметры, связанные с операцией, в эти сроки значимого «факторного веса» не имеют.

Таблица 3.3.5 – Суммарная оценка параметров реабилитации через 1 год после вмешательств (факторный анализ)

Параметры	Выборка основных компонентов Factor Loadings (Varimax normalized) (все) Extraction: Principal components (Marked loadings are * >,700000)		
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Возраст	-0,171308	0,798709*	-0,301878
ПКЖ	0,828450*	-0,125435	-0,142094
Болевой синдром	0,358437	0,503760	0,228179
Эстетический эффект	-0,010377	0,795605*	0,217261
Объем оставленной ткани ЩЖ	-0,652933	0,115979	-0,395185
Объем ЩЖ до операции	-0,510128	-0,130862	0,483507
Уровень ТТГ	0,082854	0,144811	0,721247*
Доза препарата	0,755404*	0,139005	0,060928
Сумма факторных нагрузок всех параметров	2,094960	1,610127	1,124220
Вес каждого фактора	0,2618700	0,2012659	0,1405275

* - достоверно ($p \leq 0,05$) различающиеся значения

3.4. Резюме

Вероятность и реализация реабилитационных рисков после операций на ЩЖ зависит от большого числа факторов. Сегодня одним из наиболее объективных критериев успешности лечения больных является КЖ, определяемое с помощью опросника SF-36.

Оценка КЖ пациентов, перенесших различные по объему операции на ЩЖ, была проведена с помощью опросника SF-36, заполняемого на дооперационном этапе и в разные сроки послеоперационного периода (3, 6 и 12 месяцев). Обследованы три группы пациентов: с ИЛФ (32 человека), с органосохраняющими операциями (40 пациентов) и ТЭ (73 пациента). До операции показатели физического и психологического компонентов здоровья оказались на средних значениях: ФКЗ/PH-S = $75,7 \pm 10,3$ и ПКЗ/МН-S = $68,0 \pm 9,8$. Через 1 год после операции, независимо от ее объема суммарный показатель КЖ стал выше, однако, различий этих показателей в зависимости от объема выполненной операции (ИЛФ, ООО, ТЭ) выявлено не было.

При оценке отдельных параметров КЖ были получены данные, которые конкретизировали изменения самочувствия больных. Так, средний показатель ФФ/РФ снижался через 3 месяца после операции с $82,4 \pm 11,3$ до $80,7 \pm 10,3$, а затем в течение года прогрессивно рос (через 6 месяцев - $86,8 \pm 13,2$, через 1 год - $88,3 \pm 10,3$). Показатель РД/РР имел выраженную положительную динамику, говорящую о позитивных последствиях операции на выполнение повседневных обязанностей: до операции РД/РР - $77,5 \pm 8,6$, через 3 месяца = $81,5 \pm 9,6$, через 6 месяцев - $82,8 \pm 10,2$, через 1 год - $88,3 \pm 9,4$). После ИЛФ этот показатель практически не менялся, а после ООО он прогрессивно рос. Показатель ТБ/ВР менялся незначительно: до операции - $81,0 \pm 10,4$, через 3 месяца - $82,9 \pm 9,6$, через 6 месяцев - $80,0 \pm 8,7$, через 1 год - $83,8 \pm 10,5$). При ИЛФ узлов ЩЖ показатель был высоким, что говорит об отсутствии болевого синдрома. Самые низкие показатели были после ТЭ. При этом после ООО в первые 3 месяца отмечалась явная положительная динамика, через 6 месяцев болевые ощущения нарастали, но через 1 год после операции боли пациентов беспокоили меньше. Показатель ОЗ/ГН значимо после операций не менялся, так как в значительной степени зависел от возраста больных и наличия коморбидной патологии: до операции = $61,3 \pm 8,4$, через 3 месяца после операции = $63,0 \pm 9,2$, через 6 месяцев = $64,3 \pm 7,6$, через 1 год = $61,8 \pm 9,5$. После ИЛФ и ООО этот показатель

прогрессивно рос. После ТЭ в первые 6 месяцев отмечалось его повышение, но через год после операции уровень ОЗ/ГН становился ниже исходного. Показатель ЖС/VT не претерпевал значительных изменений: до операции - $60,1 \pm 9,1$, через 3 месяца после операции - $61,9 \pm 7,7$, через 6 месяцев - $59,8 \pm 8,6$, через 1 год - $62,6 \pm 9,3$. Наиболее высоким он был после ИЛФ. Показатель СФ/SF имел средние значения и после операций менялся незначительно: до операции = $75,6 \pm 9,2$, через 3 месяца после операции - $74,2 \pm 7,7$, через 6 месяцев - $74,0 \pm 10,1$, через 1 год - $78,2 \pm 8,4$. Динамика изменений во всех группах была различной, наиболее значима в группе ООО: $80,4 \rightarrow 74,6 \rightarrow 73,1 \rightarrow 82,6$ балла.

Показатель ЭС/RE через 6 месяцев после операции значимо не менялся, через 1 год показатель имел более высокие значения: до операции - $73,8 \pm 9,3$, через 3 месяца - $76,6 \pm 8,8$, через 6 месяцев - $73,5 \pm 9,4$, через 1 год - $82,5 \pm 11,2$. Наиболее высокие показатели были после ИЛФ ($9,6 \rightarrow 84,4 \rightarrow 79,4 \rightarrow 82,2$ балла) и ООО ($78,4 \rightarrow 79,6 \rightarrow 72,3 \rightarrow 88,4$ баллов) соответственно, причем динамика показателя была плохо прогнозируемой. Показатель ПЗ/МН в послеоперационном периоде имел слабо выраженный положительный тренд: $61,2 \pm 7,5$ - до операции, $63,2 \pm 8,8$ - через 3 месяца, $64,5 \pm 9,2$ - через 6 месяцев, $65,7 \pm 8,7$ - через 1 год. Подобная динамика наблюдалась во всех группах больных. Наиболее выраженной она была в группе ООО: $57,9 \rightarrow 61 \rightarrow 60 \rightarrow 64$. У пациентов после ТЭ показатель также рос, но менее значимо.

При оценке интегрального показателя ФКЗ/РН-S установлена слабая положительная динамика, в значительной степени зависящая от сроков после операции: до операции - $75,7 \pm 9,3$, через 3 месяца после операции - $77,3 \pm 8,3$, через 6 месяцев - $78,1 \pm 7,6$, через 1 год - $79,7 \pm 9,1$. Наиболее динамичным этот показатель был в группе пациентов с ООО: $74,4 \rightarrow 79,4 \rightarrow 80,2 \rightarrow 81,9$ балла. При оценке показателя ПКЗ/МН-S существенной динамики не выявлено. Показатель свидетельствует, что проведенные операции существенного влияния на психологический статус пациентов не оказали: до операции -

68,0±9,4, через 3 месяца после операции – 69,0±8,3, через 6 месяцев – 68,3±9,2, через 1 год – 72,3±9,4). При оценке успешности различных по объему операций наиболее значимые результаты были выявлены после ООО.

При сравнении динамики параметров, характеризующих физическое и психологическое здоровье пациентов, было установлено, что они имели различную направленность. При этом итоги ТЭ были хуже, чем после ООО и ИЛФ. После ИЛФ наибольшие позитивные сдвиги наступили через 6 месяцев после операции, которые через 1 год приблизились к достаточно высоким исходным показателям. После ООО динамика показателей КЖ существенно зависела от объема операций. В значительной мере она зависела от глубины гормональных сдвигов и успешности заместительной терапии. После ТЭ динамика была незначительной. Несмотря на позитивную динамику основных интегральных показателей ФКЗ/РН-S и ПКЗ/МН-S ($p = 0,073$, $p = 0,096$) по сравнению с пациентами после ООО, они показали более высокие показатели ФФ/РФ ($p=0,023$) и РФ/РР ($p=0,017$).

При оценке влияния на КЖ пола у прооперированных пациентов были выявлены наиболее значимые различия в показателях: ТБ/ВР - 82,9 у мужчин и 68,4 у женщин, ЭС/РЕ - 74,4 у женщин и 69,8 у мужчин, ПКЗ/МН-S - 65,3 у женщин и 74,3 у мужчин.

Оценка КЖ пациентов также зависела от характера патологии, явившейся показанием к вмешательству. У пациентов с опухолями ЩЖ зафиксирован более низкий уровень КЖ, особенно психологический компонент здоровья (ПКЗ/МН-S), в который входят жизненная активность (ЖС/VT), социальное функционирование (СФ/SF), эмоциональное состояние (ЭС/РЕ) и психическое здоровье (ПЗ/МН).

Также влияние на КЖ пациентов влияли и болевые ощущения в зоне операции. Так после ИЛФ узлов ЩЖ выраженный болевой синдром при контрольных осмотрах отсутствовал (исходный показатель – 1,12±0,23 балла, через 3 месяца – 0,88±0,34 балла, через 6 месяцев – 0,75±0,18 балла, через 1 год – 0,38±0,3 балла). В группе ООО в ранние сроки после вмешательства

болевого синдром был более выраженным ($6,12 \pm 1,43$ балла). В группах ООО и ТЭ в послеоперационном периоде болевой синдром в ранние сроки (3-6 месяцев) был меньше после ООО интенсивность болей в области шеи меньше, чем после ТЭ ($p=0,0073$). В последующем боли уменьшались ($2,67 \pm 0,64$ балла), причиной их в поздние сроки (1 год) был рубцовый процесс в зоне выполненной операции.

Эстетические аспекты (длина рубца, его болезненность при пальпации) изученные с использованием шкалы модифицированной оценки рубцов SBSES, играют важную роль в оценке самочувствия, в основном влияя на психологический компонент здоровья (ПКЗ/МН-S) и на оценку КЖ в целом.

Важным фактором, влияющим на КЖ после операций, был гормональный статус и его коррекция. Гормональные нарушения, имели достоверную корреляцию с ролевым функционированием (РФ/РР) ($r=-0,397$; $p=0,009$), и физическим компонентом здоровья (ФКЗ/РН-S) ($r = - 0,341$; $p = 0,011$). При достижении эутиреоза, независимо от объема вмешательства, показатели ФКЗ/РН-S и РФ/РР становились более высокими. По другим показателям существенной динамики установить не удалось.

Анализ полученных данных показал, что качество жизни пациентов в реабилитационном периоде у пациентов с патологией ЩЖ зависит от многих факторов, значение которых различно. Факторным анализом были выделены приоритетные факторы, достоверно ($p \leq 0,05$) влияющие на течение реабилитационного периода в ранние и отдаленные сроки после операции. В ранний послеоперационный период (3 месяца после операции) на реабилитацию пациентов влияли четыре параметра: возраст ($0,706320$), показатель КЖ ($0,778907$), объем оставленной ткани ЩЖ после операции ($0,779241$) и объем ЩЖ до операции ($0,806142$). Среди этих факторов оказались два, в малой степени, зависящие от врача: возраст и индивидуальная оценка КЖ. В отдаленный послеоперационный период (через 1 год после операции) приоритетными факторами, оказались

следующие: возраст (0,798709), показатель КЖ (0,828450) и дозировка препарата гормональной заместительной терапии (0,755404).

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде из четырех факторов, достоверно влияющих на течение реабилитационного процесса, два оказались связанными с выполнением операции (объем оставленной ткани ЩЖ после операции и объем ЩЖ до операции), а два фактора оказались, в малой степени, зависящие от врача: возраст и индивидуальная оценка КЖ. В отдаленном послеоперационном периоде реабилитация пациентов полностью зависит от их соматического статуса, а факторы, связанные с операцией, значимого «факторного веса» не имеют.

Глава 4

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗОБАМИ БОЛЬШОГО РАЗМЕРА

Среди больных с патологией ЩЖ, нуждающихся в оперативном лечении, особые трудности представляют пациенты с зобами больших размеров, которые могут быть не только причиной компенсированных нарушений дыхания и глотания, но и состояний угрожающих жизни больных. Современные тенденции в лечении патологии ЩЖ (выжидательная тактика) привели к тому, что сегодня число этих пациентов возрастает [57]. Вместе с этим вырастают реабилитационные риски. Кроме того, объективные критерии «готовности» этих пациентов к операции с позиции оценки ближайших и отдаленных результатов отсутствуют. Эта группа пациентов сложна в плане реабилитации и требует особого внимания как при подготовке к операции, так и в ходе операции.

4.1. Особенности дооперационного периода и предоперационного обследования

С целью изучения особенностей реабилитационных рисков у пациентов с зобом больших размеров проведено нерандомизированное ретроспективное групповое исследование особенностей диагностической и лечебной тактики у этой группы больных. Были проанализированы результаты работы клиники по оперативному лечению пациентов с патологией ЩЖ за 2016-2018 годы. Из общего числа прооперированных больных (628) были отобраны 69 пациентов (10,99%) с зобом больших размеров (более 100 см³). В эту группу (А) вошли 48 (69,57%) женщин и 21 (30,43%) мужчина (соотношение 2,3/1). При сравнении в группе Б относительное число женщин было больше (470 (84,08%) женщин; 89 (15,92%) мужчин; соотношение 5,3/1). В группе А средний возраст составил 54,30±10,46 лет, а в группе Б – 50,35±11,99 лет.

Возрастная и гендерная структура анализируемых групп больных представлена в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 – Возраст и пол больных в группах А и Б

Возраст	Пол			
	Мужчины		Женщины	
	Группа А ЩЖ > 100 см ³	Группа Б ЩЖ < 100 см ³	Группа А ЩЖ > 100 см ³	Группа Б ЩЖ < 100 см ³
≤ 30 лет	3	5	3	39
> 30 ≤ 40 лет	3	16	2	79
> 40 ≤ 50 лет	4	29	8	103
> 50 ≤ 60 лет	3	21	17	125
> 60 ≤ 70 лет	5	17	16	102
> 70	3	1	2	22
Всего	21 (30,43%)	89 (15,92%)	48 (69,57%)	470 (84,08%)

В группе пациентов с большими зобами средний объем ЩЖ составил 231,51±102,27 см³ (таблица 4.1.2). Объем ЩЖ от 100 до 150 см³ был у 25 человек (36,23%), 151-200 см³ – у 16 (23,19%), 201-300 см³ – у 16 (23,19%), 301 – 500 см³ - у 8 (11,59%). У 4 (5,80%) пациентов объем ЩЖ был более 500 см³, в том числе у одной пациентки объем ЩЖ был более 1000 см³ (клиническое наблюдение 1).

Таблица 4.1.2 – Объем ЩЖ у пациентов группа А

Объем ЩЖ	Количество	%
100 – 150 см ³	25	36,23%
151-200 см ³	16	23,19%
201-300 см ³	16	23,19%
301 – 500 см ³	8	11,59%
> 500 см ³	3	4,35%
> 1000 см ³	1	1,44
Средний объем ЩЖ	231,51±102,27 см ³	

Клиническое наблюдение 1. Больная К., 59 лет. Диагноз при поступлении: Многоузловой конгломератный загрудинный зоб, явления компрессии, тиреотоксикоз средней степени тяжести, мед. компенсация. Жалобы при поступлении: на одышку в горизонтальном положении, увеличение шеи в объеме, затруднение движений головой. В Многоузловой зоб был диагностирован в 1988 году с рекомендациями по наблюдению с периодическим выполнением УЗИ. 7 лет назад развился тиреотоксикоз, пациентке был назначены тиреостатики, на фоне приема которых удалось добиться эутиреоза. При этом, увеличение шеи стало значительным. Жалоб на дискомфорт в проекции ЩЖ больная не предъявляла. В 2015 году больной было рекомендовано оперативное лечение, от которого она отказалась. В 2017 году после получения результатов УЗИ

(отрицательная динамика в виде увеличения размеров узлов), пациентка дала согласие на операцию, но по месту жительства хирурги ей отказали из-за высокого риска осложнений в связи с большими размерами ЩЖ и возможностью летального исхода. **Status localis.** В передне-боковых областях шеи определяется значительно увеличенная ЩЖ, при глотании не смещается, при пальпации незначительно подвижна. Точно определить размеры узлов ЩЖ при пальпации не возможно так же как и лимфоузлы шеи (рис.4.1.1). **УЗИ: визуализация ЩЖ крайне затруднительна** из-за больших размеров долей. **Перешеек определить невозможно.** Доли ЩЖ визуализируются фрагментарно. Правая доля – 66x62 мм, точно измерить длину не возможно. Левая доля – 70x76 мм, точно измерить длину невозможно. Доли ЩЖ значительно смещены кзади и латерально. Видимые отделы ЩЖ обычной и пониженной эхогенности неоднородной структуры. Узлы с анэхогенными зонами, с множественными перетяжками. Трахея визуализируется не на всем протяжении. С обеих сторон по ходу сосудистых пучков определяются несколько лимфатических узлов 0,4-1,0 см, гипоехогенные, однородные, с сохраненной дифференцировкой. ТАПБ/ЦИТ: Тiгads 2. Пациентке в клинике (повторно) предложено оперативное лечение – получено согласие. Операция: Тиреоидэктомия под интубационным наркозом, в пищевод установлен зонд. Поперечная цервикотомия 10 см с пересечением коротких мышц шеи. При ревизии: левая и правая доли представляют собой конгломераты узлов, различного диаметра. Правая доля, представляющая собой конгломерат узлов, поднимается к нижней челюсти и кольцевидно охватывает трахею, оттесняя ее влево, размером 100x70x180 мм. Левая доля представляет конгломерат узлов, расположена частично за грудиной, также охватывает трахею и поднимается к углу нижней челюсти, размером 80x60x200 мм. Перешеек широкий, трахея не определяется. Со значительными техническими трудностями правая доля этапно выделена из окружающих тканей, отделена от трахеи. Перешеек пересечен. Правая доля удалена полностью. Гемостаз. Затем левая доля этапно прошита, выделена из окружающих тканей и удалена полностью вместе с перешейком и пирамидальной долей. Гемостаз. К ложу ЩЖ трубчатые дренажи, вакуум-аспирация. Послойный шов раны, Асептическая повязка (рис.4.1.1). Гистологическое заключение: узловой макрофолликулярный коллоидный зоб. Выписана с рекомендациями в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение эндокринолога. Диагноз при выписке: Многоузловой коллоидный зоб, синдром компрессии органов шеи, тиреотоксикоз средней степени тяжести, мед. компенсация.



Рисунок 4.1.1 – Больная К. (клиническое наблюдение 1) до операции и удаленный макроперпарат: множественные узлы в обеих долях, объем ЩЖ – 1063 см³, вес – 1200 грамм.

При анализе было установлено, что в группе больных с большими зобами корреляция между объемом ЩЖ и возрастом пациентов практически отсутствует (рисунок 4.1.2).

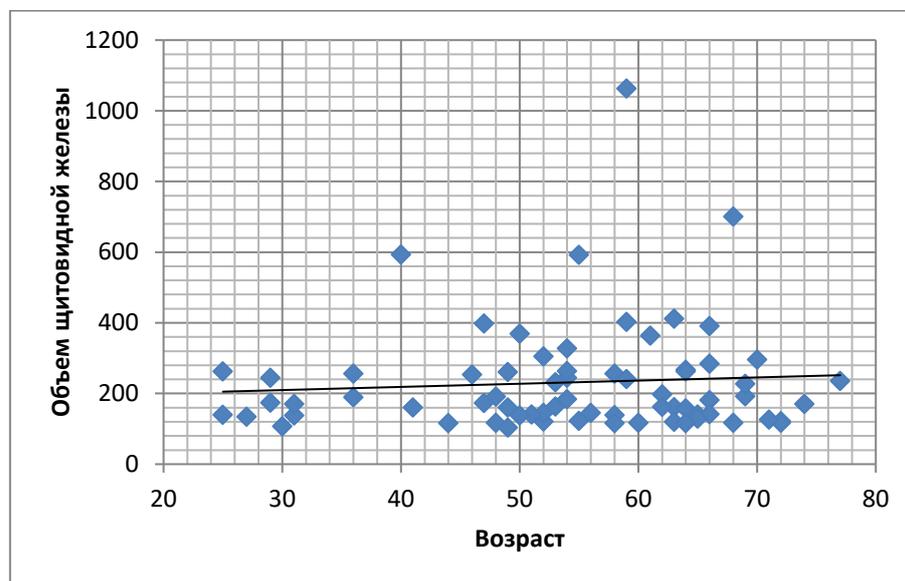


Рисунок 4.1.2 – Распределение пациентов группы А (ЩЖ > 100 см³) по объему ЩЖ и возрасту.

Низкий коэффициент корреляции (0,074033) указывает на то, что силы связи между переменными очень слабые и их можно не принимать в расчет. А вот между длительностью заболевания и объемом ЩЖ корреляция высокая (0,732455), что указывает на то, что важность своевременного принятия решения об оперативном лечении.

При дальнейшей оценке было отмечено, что средний объем ЩЖ у мужчин в этой группе с большими зобами составил $207,33 \pm 123,08$ см³, а у женщин – $241,62 \pm 172,24$ см³ ($p = 0,1038$). Данный недостоверный показатель можно интерпретировать, как незначительный, но нужно иметь в виду, что нормативы ВОЗ нормального объема ЩЖ для мужчин (25 см³) и для женщин (18 см³) имеют иную направленность.

С целью изучения эволюции подходов к диагностике и лечению больных с большими зобами использован ретроспективный материал - результаты работы клиники в 2006-2008 годах. При общем большем числе больных в 2006-2008 годах (825 человек) количество пациентов с зобами

больших размеров было меньшим (44 пациента; 5,33%). Уменьшение числа операций на ЩЖ в клинике за последние три года (2016-2018) на 31,2% говорит о преобладании в последние годы выжидательно-консервативного, подхода к заболеваниям ЩЖ. При этом, настораживает увеличение в 2 раза (69 человек; 10,99%) абсолютного и относительного числа оперированных пациентов с зобами большого размера (рисунок 4.1.3).

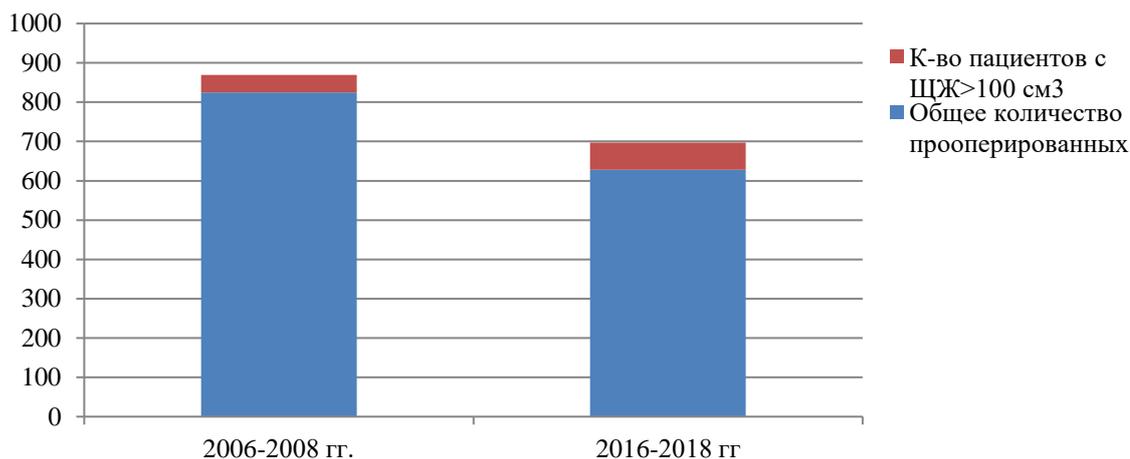


Рисунок 4.1.3 – Прооперированные пациенты в разные временные промежутки

В исследуемый период за 2016-2018 годы оперативные вмешательства на ЩЖ в клинике были выполнены по поводу различной патологии. В группе пациентов А по данным патоморфологического исследования установлен диффузный и многоузловой токсический зоб у 24 человек (34,78%), узловой и многоузловой нетоксический зоб - у 29 человек (42,03%), аденома ЩЖ - у 11 (15,94%), АИТ – у 2 (2,90%), рак ЩЖ – у 3 пациентов (4,35%). В этой группе пациентов в 11 случаях (15,94%) установлено загрудинное расположение ЩЖ.

В группе Б у 102 (18,25%) больных операции были выполнены по поводу диффузного и многоузлового токсического зоба, у 161 (28,80%) – узлового и многоузлового нетоксического зоба, у 135 (24,15%) - аденом ЩЖ, у 159 (28,44%) - рака ЩЖ и у 2 (0,36%) – аутоиммунного тиреоидита. Таким образом, имеются существенные отличия в патоморфологических

результатах у пациентов обеих групп. В группе Б число операций по поводу опухолей (52,59%) было в 2,5 раза больше, чем в группе А (20,29%).

Все пациенты имели длительный анамнез существования патологии ЩЖ (3-35 лет) и находились под наблюдением эндокринологов. Было установлено, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у исследуемых пациентов была гипертоническая болезнь 242 (38,5%), ишемическая болезнь сердца 118 (18,7%) и хроническая обструктивная болезнь легких 48 (7,64%). Прогрессивное ухудшение самочувствия пациенты чаще всего связывали именно с коморбидной патологией, характерной для пожилого возраста.

Все пациенты были госпитализированы в плановом порядке с данными амбулаторных лабораторных и инструментальных исследований. Показаниями к оперативному лечению были данные предоперационного цитологического исследования о вероятности наличия опухоли 328 человек (52,23%), длительное неэффективное консервативное лечение ДТЗ и функциональной автономии ЩЖ (подтвержденное лабораторными исследованиями гормонального статуса) и отказ от проведения радиойодтерапии 221 человек (35,19%). Клинические признаки компрессионного синдрома (проявления давления ЩЖ на трахею и пищевод) были у 79 человека (12,58%).

При первичном осмотре пациенты предъявляли жалобы на видимое утолщение передней поверхности шеи, чувство дискомфорта и «комка» в области шеи, увеличение шеи в объеме, сердцебиение, нарушение ритма сердца, раздражительность, нервозность, гипергидроз, першение в горле, изменение голоса и т.д (таблица 4.1.3). При сборе жалоб особое внимание уделяли пациентам со значительным увеличением ЩЖ.

В группе А на затруднение дыхания и глотания, а также чувство удушья предъявляли 35 человек. Несмотря на ожидание характерных жалоб на ощущение объемного образования в области шеи: чувства удушья, нехватки воздуха, косметический дефект – у 5 человек (7,24%) отсутствовали какие-

либо субъективные ощущения дискомфорта в области шеи, а подтверждение значительного увеличения размеров и объема ЩЖ было выявлено при инструментальном исследовании.

Таблица 4.1.3 – Распределение жалоб пациентов по группам

Жалобы пациентов	Группа А (ЩЖ >100 см ³) n=69	Группа Б (ЩЖ <100 см ³) n=559	Общая группа (А +Б) n=628
Пальпируемое и видимое образование в проекции шеи	58	307	365
Затруднение при глотании	43	42	85
Увеличение щитовидной железы («толстая» шея)	55	101	156
Одышка в покое, затруднение дыхания	47	38	85
Приступы удушья	28	7	35
Боли в области шеи	8	24	32
Одышка при физической нагрузке	55	191	246
Сердцебиение	22	285	307
Чувство сдавления в области шеи	55	20	75
Расширение вен шеи, цианоз губ, одутловатость лица	22	26	48
Потливость	33	234	267
Раздражительность	45	409	454
Усталость, слабость,	52	353	405
Головная боль	32	253	285
Тремор рук	14	201	215
Отсутствие жалоб	5	60	65

Несоответствие клинической картины с методами лучевой диагностики, в 15 (22,7%) случаев установлено при загрудинном расположении увеличенной ЩЖ. Также было установлено, что при преобладающем объеме правой доли ЩЖ над левой, клинические проявления были минимальными, несмотря на значительный объем узлов ЩЖ.

При осмотре и пальпации ЩЖ использование классификации ВОЗ (0 - отсутствие зоба, 1 – пальпируемая ЩЖ, 2– видимая ЩЖ) было лишено смысла, так как не позволяло выстраивать лечебно-диагностическую тактику. Поэтому для клинической оценки ЩЖ использовали классификацию

О.В.Николаева (1955). Согласно ей, III степень увеличения ЩЖ была у 16 (23,2%) человек, IV степень – у 46 (66,7%) человек, а V степень – у 7 (11,1%) человек (рис.4.1.4). Анализ показал, что клиническая оценка увеличения ЩЖ не имела сложностей, так как объем ЩЖ был значительным. Вместе с тем клиническая оценка не позволяла правильно определить размеры и объем ЩЖ, размеры и объем узлов ЩЖ и состояние близлежащих органов.



Рисунок 4.1.4 – Увеличение ЩЖ по Николаеву: а) III степень (объем ЩЖ 160 см³); б) IV степень (объем ЩЖ 400 см³); в) V степень (объем ЩЖ 700 см³).

Также данные осмотра и пальпации не позволяли достоверно определить морфологическую природу патологического процесса в ЩЖ. Анализ показал, что клиническая симптоматика имела существенный элемент субъективности, а каждый из признаков имел определяемый диапазон достоверности. Исходя из этого, была изучена диагностическая эффективность методов обследования у пациентов обеих групп.

4.2. Диагностическая эффективность методов обследования

В методе логистической регрессии, используемом при создании модели, в качестве аргумента применили линейную комбинацию симптомов (независимых переменных). По данным 69 пациентов была построена логистическая модель. Установлена связь между несколькими независимыми регрессорами и зависимой переменной с помощью логистической регрессии.

Регрессионная модель с уровнем значимости $p < 0,05$, $\chi^2 = 459,219$ при 14 степенях свободы была построена на основании пошагового включения учитываемых регрессоров.

Был определен конкретный вклад каждого из симптомов на итоговый результат. Были рассчитаны стандартизованные регрессионные коэффициенты. Уравнение логистической регрессии, составленное по результатам вычислений, выглядит следующим образом:

$$\text{Log} = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n,$$

в котором Log – зависимая переменная; a – константа; b_i – коэффициенты регрессионной функции; x_i – переменные предикторы ($i = 1, 2, \dots, n$).

На основе уравнения логистической регрессии построена модель оценки клинических признаков ЩЖ. Для определения их суммарной прогностической возможности проведен ROC-анализ. При данном ROC-анализе AUC равнялась 0,611 (95% ДИ = 0,490–0,723), специфичность – 72,7%, чувствительность – 63,2%. Предварительный анализ показал, что у пациентов с зобами больших размеров (группа А) клинические признаки (жалобы и данные осмотра, указывающие на компрессионный синдром) не являлись доминирующими в диагностике (рис.4.2.1).

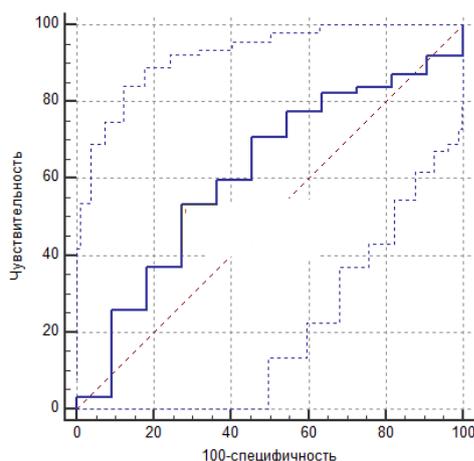


Рисунок 4.2.1 – ROC-кривая, отражающая прогностические возможности клинических методов при зобе больших размеров.

Всем пациентам перед поступлением в стационар амбулаторно было выполнено УЗИ органов шеи. Оно проводилось в стандартных режимах (режим серой шкалы), ЭД и ЦДК. При выполнении УЗИ в поликлиниках решались несколько задач. Во-первых, было необходимо документальное подтверждение увеличения ЩЖ, определение структуры, по возможности, размеров и объема ЩЖ, расположения, размеров и объема узлов ЩЖ. Во-вторых, задачей УЗИ на этом этапе была оценка узловых образований ЩЖ по системе TIRADS с целью выявления показаний для выполнения ТАПБ узлов ЩЖ и получения материала для цитологического исследования. Амбулаторные исследования выполнялись в различных лечебных учреждениях на аппаратах различного класса (в основном линейными (7-14 мГц) и конвексными датчиками) врачами УЗИ различного уровня подготовки.

При анализе протоколов амбулаторного УЗИ у пациентов группы А, было установлено, что в 42 (61,1%) случаев размеры, расположение ЩЖ и ее соотношение с окружающими органами и сосудами не соответствовали истинным размерам ЩЖ, установленным при операции (рисунок 4.2.2). Это было связано с тем, что увеличенная ЩЖ не помещалась полностью в «поле захвата» линейного датчика 7-14 мГц (рис.4.2.2.Б). Измерение размеров ЩЖ без перемещения датчика было невозможно, и врачи УЗИ «составляли» изображение ЩЖ из нескольких полей зрения (рис.4.2.2.Г.) или использовали режим «панорама». Также для измерения врачи применяли секторные датчики (3,5-5 мГц), дающие искажение при осмотре поверхностно расположенных органов (рис.4.2.2.В). С учетом больших размеров ЩЖ и относительно небольших размеров линейного датчика УЗИ (40 мм) несоответствие данных операций и протоколов амбулаторного УЗИ установлено в 42 (61,1%) случаях.

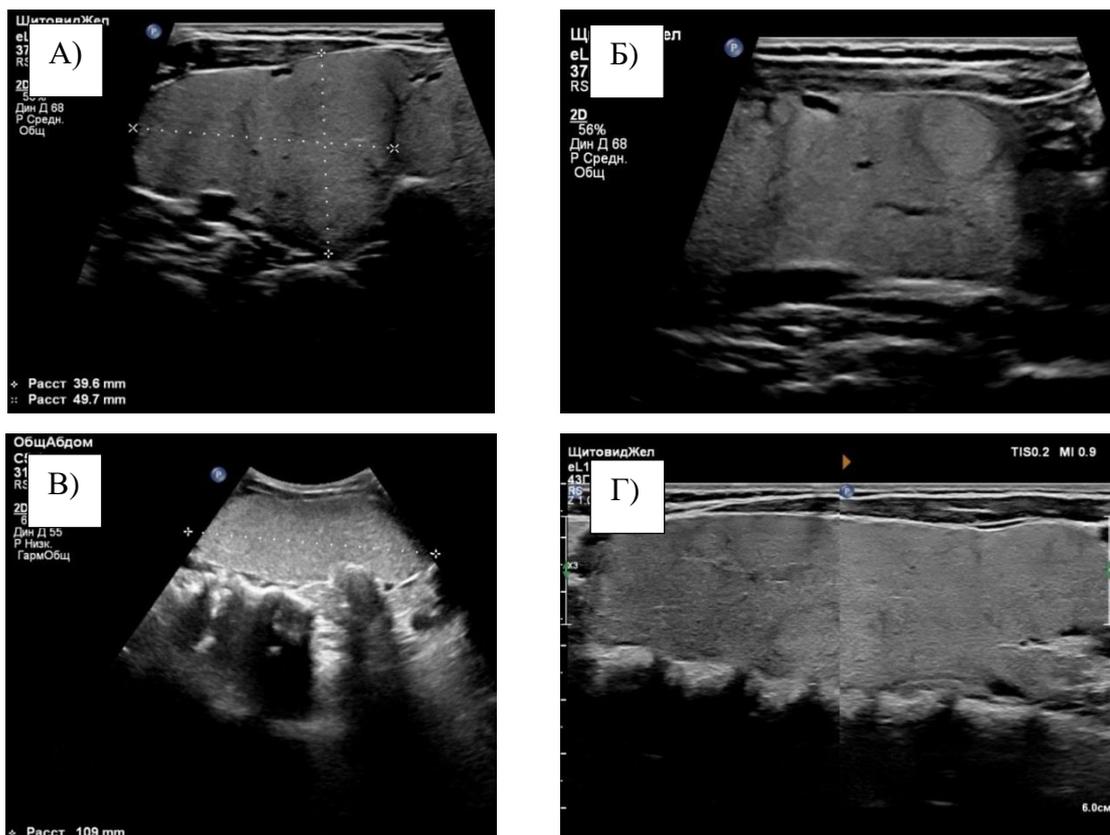


Рисунок 4.2.2 – УЗИ ЩЖ при зобе больших размеров (объем 600 см³): А) поперечное сканирование, размеры: ширина – 49,7 мм, толщина – 39,6 мм; Б) продольный скан, фрагмент доли (полное измерение невозможно); В) использование секторного датчика (абдоминальный) для измерения длины доли ЩЖ; Г) «составление» нескольких изображений при использовании линейного датчика.

В 11 (15,9%) случаях причиной несоответствия данных обследования было загрудинное расположение ЩЖ, в первую очередь это было связано с невозможностью четкой визуализации крайней нижней точки долей ЩЖ, что не позволило определить ее размеры (рисунок 4.2.3). Наряду с расхождениями оценки размеров и объема ЩЖ имелись ошибки при определении размеров и объема узлов ЩЖ, их точной локализации и количества при многоузловом поражении, чаще при параэзофагеальном и паравазальном расположении узлов ЩЖ.

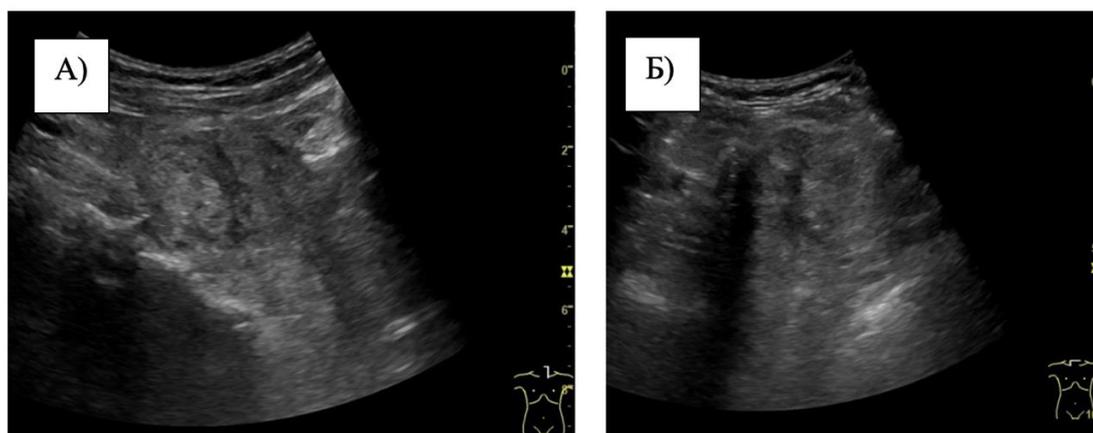


Рисунок 4.2.3 – УЗИ ЩЖ при загрудинном зобе объемом 260 см³ (секторный датчик 3,5-5 мГц, серошкальный режим) – контуры ЩЖ и ее границы определяются нечетко: А) продольное сканирование; Б) поперечное сканирование.

Также возникали сложности при оценке узлов ЩЖ по системе TIRADS. В группе Б (ЩЖ < 100 см³) TIRADS зарекомендовала себя как эффективная система оценки УЗИ изображений узлов ЩЖ. В группе Б врачи УЗИ смогли ранжировать узлы ЩЖ по ультразвуковым признакам во всех случаях. К градации TIRADS2 были отнесены 239 случаев (42,75%), к TIRADS3 – 39 (6,98%), к TIRADS4 – 178 (31,84%), к TIRADS5 – 103 (18,43%). По данным патоморфологического исследования предположительный диагноз на основании признаков УЗИ был подтвержден в 93,5% случаев.

При оценке в группе Б с помощью ROC-анализа было установлено, что TIRADS является методикой высокого качества (рисунок 4.2.3). Учитывались 10 качественных показателей (форма узла, эхогенность, структура, наличие ободка «halo», кальцинатов, жидкостного компонента, контуры, границы, васкуляризация узлового образования, изменение регионарных лимфоузлов) и 4 количественных (длина, ширина, толщина и объем узла) показателя. При проведении ROC-анализа установлено, что AUC равняется 0,955 (95% ДИ = 0,932–0,971), специфичность = 89,7%, чувствительность = 93,4%.

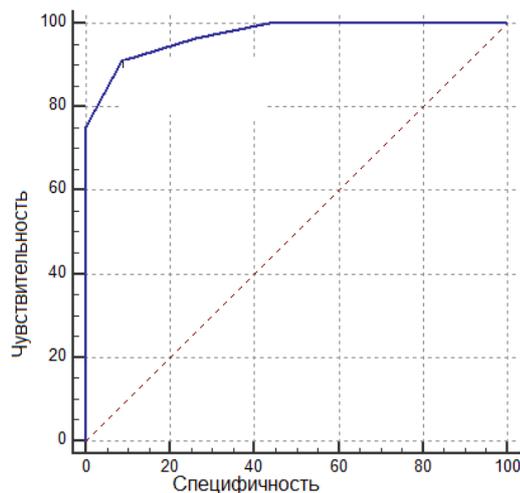


Рисунок 4.2.3 – ROC-кривая системы оценки ультразвуковых изображений ЩЖ (система TIRADS), отражающая ее прогностические возможности.

В группе А (ЩЖ > 100 см³) получить ультразвуковое заключение по градациям TIRADS оказалось значительно сложнее. По ряду признаков (эхогенность, наличие макро- и микрокальцинатов, ободка Halo, структура) в протоколах имелись отметки, но по признакам «ровность и четкость контуров» ввиду неясности паттерна врачам УЗИ дать заключение (по градации TIRADS) не удалось в 9 (13,0%) случаях.

Достаточную визуализацию ЩЖ удалось получить не во всех случаях, а содержание описаний протоколов амбулаторного УЗИ не соответствовало требованиям в 52 (75%) наблюдений, что говорит о том, что при больших зобах выполнение УЗИ в режиме скрининга мало информативно (чувствительность – 56,4%, специфичность – 60%, диагностическая эффективность – 79,6%).

Согласно протоколам, амбулаторного УЗИ у 39 пациентов было дано заключение TIRADS2, у 10 – TIRADS3, у 8 – TIRADS4, у 3 – TIRADS5, в 9 случаях врачи УЗИ не смогли определиться с градацией узлов. Это не позволило дать объективную оценку применения системы TIRADS у этой группы больных. Таким образом, при зобах большого размера применение TIRADS представляло значительные трудности. Также в 18 (26%) случаях

сложности вызывал выбор узлов ЩЖ для ТАПБ из-за их значительного числа (более 10), а в 9 (13,0%) случаев невозможность выполнения ТАПБ была связана с глубиной расположения узлов (более 40 мм). Всего ТАПБ на основании системы оценки ультразвукового изображения ЩЖ была выполнена у 12(17,4%) больных. При анализе протоколов УЗИ отмечены ошибки или отсутствие описания изменений в окружающих тканях и органах: сосудов, пищевода, гортани, лимфатических узлов, регистрировались артефакты, ставились ошибочные диагнозы. Также протоколы УЗИ, как правило, не содержали оценку компрессии трахеи и пищевода. Таким образом, УЗИ, считающееся ведущим методом первичной диагностики заболеваний ЩЖ, при зобах большого размеров оказалось малоинформативным, что не позволило учитывать его при формировании лечебной тактики.

При поступлении в стационар всем пациентам выполняли уточняющее предоперационное УЗИ (УП-УЗИ) на аппаратах экспертного класса «Acuson S-2000» и «Midray DC-8». В ходе него решались следующие задачи. При УП-УЗИ определяли расположение ЩЖ: типичное, загрудинное, уточняли ее положение относительно окружающих органов и тканей шеи, в первую очередь трахеи, пищевода и сосудов. Определяли признаки компрессионного синдрома, к которым в первую очередь относили изменение формы и смещение трахеи и гортани. Оценивали состояние гортани и подвижность ее связочного аппарата в покое и при проведении проб. Также как при амбулаторном УЗИ проводили измерение размеров долей ЩЖ, оценивали их расположение и форму. При наличии узлов ЩЖ проводили измерение их размеров и объема. Осматривали лимфоузлы шеи (предгортанные, претрахеальные, сосудистых пучков) и верхнего средостения.

При сравнительной оценке данных (таблица 4.2.1) амбулаторного УЗИ и УП-УЗИ с операционными данными было установлено, что размеры, расположение ЩЖ и ее соотношение с окружающими органами и сосудами сложно было оценить во всех случаях. Однако при выполнении УП-УЗИ, в

отличие от амбулаторного УЗИ, число расхождений было значительно меньше: 61,1% и 15,9% соответственно.

Таблица 4.2.1 – Сравнительная оценка ЩЖ по данным амбулаторного УЗИ и УП-УЗИ

Показатели	Амбулаторное УЗИ	УП-УЗИ	Операционные данные
Размеры ЩЖ:			
длина	80,4±26,4	82,7±29,4	95,4±31,2
ширина	52,3±19,4	54,3±16,6	58,2±18,4
толщина	44,3±17,7	50,1±17,2	48,3±19,2
несоответствие	42 (61,1%)	11(15,9%)	
Размеры узла:			
длина	47,8±17,4	49,7±23,6	49,3±22,1
ширина	35,6±16,5	35,8±18,7	37,9±18,4
толщина	33,8±14,9	37,5±15,2	38,0±18,6
несоответствие	24 (40,7%)	9 (15,3%)	
Объем ЩЖ (см ³)	167,5±76,2	188,4±78,4	231,5±102,3
нет данных	39,1%	13,1%	
TIRADS	82,6%	87,7%	-

При УП-УЗИ протоколы были более информативны, показатели их диагностической ценности были более высокими, но с позиции эффективности они также не в полной мере соответствовали требованиям, предъявляемым к экспертным методикам: AUC = 0,755 (95% ДИ = 0,688–0,804), чувствительность = 83,55%, специфичность = 79,71% (рисунок 4.3.3). При анализе диагностической эффективности УЗИ у пациентов с зобами большого размера установлено, что имеющийся подход к этому диагностическому методу, применяемому при патологии щитовидной железы, имеет определенные ограничения.

С учетом невысокой диагностической эффективности УЗИ у пациентов с зобами большого размера на этапе уточняющей диагностики использовались другие методы лучевой диагностики, в частности РКТ была выполнена у 55 больных, а МРТ – у 14 больных. В связи с тем, что итоги исследований имели близкие характеристики, проводилась комплексная оценка обоих методов (РКТ и МРТ).

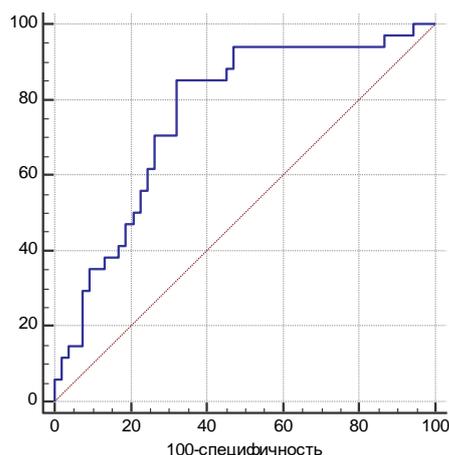


Рисунок 4.3.3 – ROC-кривая, отражающая прогностические возможности УП-УЗИ при зобе больших размеров.

4.3. Диагностическая эффективность РКТ/МРТ

РКТ/МРТ проводили в режимах, рекомендованных для «мягкотканых» образований, от яремной вырезки до нижней челюсти. Толщина среза была 3-5 мм. Угол между коронарной и сагитальной проекциями составлял 20-35°. Исследования проводили в трех перпендикулярных плоскостях. Поле обзора 200x200 мм. При РКТ/МРТ дифференцировали мягкотканые (мышцы, жировая ткань, сосуды, гортань, ЩЖ, трахею) и костные структуры (позвонки, ребра, ключицы, подъязычная кость). Разрешающую способность увеличивали за счет методики болюсного «усиления» изображения (контрастирование). При оценке томограмм ориентирами были позвоночник, рукоятка грудины, бифуркация трахеи, гортань. При диффузном зобе четко регистрировались границы и контуры долей ЩЖ, четко прослеживалась капсула. Распределение контраста в ЩЖ было равномерным. Накопление его было постепенным, а вымывание медленным. Узловые образования ЩЖ имели различные признаки, косвенным образом говорящие о характере процесса (таблица 4.3.1).

Доброкачественные узлы имели неоднородную структуру, при наличии коллоида регистрировался гиперинтенсивный сигнал на T1 и T2 ВИ, а при солидных узлах отмечался гетерогенный сигнал на T2 ВИ. В коллоидных

узлах ЩЖ часто имелся фиброз и кальциноз, которые давали снижение МР – сигнала. Накопление контраста в узлах ЩЖ было быстрым, а выведение замедленным.

Таблица 4.3.1 – Признаки, регистрируемые при РКТ/МРТ у пациентов с большими зобами

Признаки	Диффузный зоб (n=10)		Узловой зоб (n=48)		Опухоли (n=11)	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
Контуры						
- четкие	9	90%	39	81,2%	3	27,3%
- нечеткие	1	10%	9	18,8%	8	72,9%
Капсула						
- есть	10	100%	34	70,8%	6	54,5%
- нет			14	29,2%	5	45,5%
Неоднородность сигнала на T1 и T2 ВИ	-	-	25	52,1%	8	72,9%
Неравномерное накопление парамагнетика	-	-	41	85,4%	9	81,8%
Инфильтрация окружающих тканей	-	-	-	-	2	18,2%

Для опухолей были характерны неровные и нечеткие контуры, в ряде случаев были сложности с четкой визуализацией границ ЩЖ ввиду отсутствия капсулы и инфильтрации окружающих тканей. Для опухолей был характерен сниженный МР-сигнал. На T1 томограммах отмечался изоинтенсивный неоднородный сигнал с наличием включений, которые свидетельствовали о преобладании солидных структур. На T2 ВИ в большинстве случаев сигнал был неоднородным. Накопление контраста было быстрым и интенсивным, также, как и вымывание. При РКТ дифференцировка анатомических структур и органов была затруднена из-за того, органы шеи и верхнего средостения имеют похожую плотность. Контрастное усиление позволило частично улучшить картину РКТ, но РКТ по информативности уступает МРТ.

При оценке данных РКТ/МРТ исходили из того, что на сканах каждый орган имеет свойственную ему плотность и коэффициент поглощения (шкала Хаунсфилда). Эталонном для сравнения были данные о нормальной ЩЖ, которая на томограммах имеет вид двух овалов с относительно ровными контурами, хорошо отграниченными от окружающих тканей с плотностью от

60 до 80 HU (среднее значение - 70 ± 10 HU). На многоплоскостных изображениях большая ЩЖ имела неоднородные высокие значения затухания по сравнению с соседними тканями (из-за различного содержания йода в узлах и паренхиме ЩЖ). Определялись кальцинаты, кистозные участки и кисты с перемычками (рисунок 4.3.1). Денситометрические характеристики плотности объемных образований ЩЖ были различными.

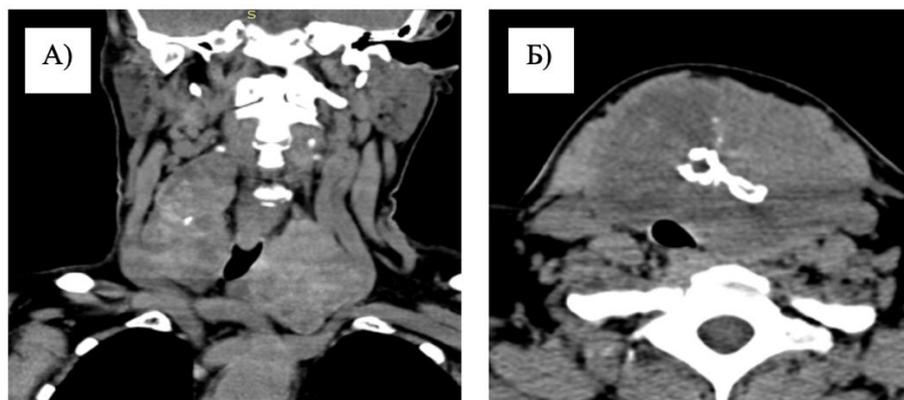


Рисунок 4.3.1 – РКТ при большом зобе с компрессией органов шеи. А) сагитальная проекция; Б) аксиальная проекция. Определяется сужение и смещение трахеи и гортани.

По данным РКТ/МРТ при зобах больших размеров регистрировалась увеличенная ЩЖ, в ряде случаев деформирующая близлежащие мягкотканые структуры. Фиксированное изображение в 3 проекциях позволяло достоверно определить размеры ЩЖ, а также объективно оценить ее локализацию и соотношения с органами шеи и средостения. РКТ позволила также получать изображения в режиме 3D, что не только снижало риск ошибки при оценке патологических очагов, но и давало возможность выполнения трехмерной реконструкции, что важно при планировании операции.

При оценке трахеи и пищевода отмечали места их сужения и смещение, что имело значение как при планировании интубации (по бронхоскопу или freehand), так и для хода хирургического вмешательства. При ретростернальном (медиастинальном) зобе РКТ/МРТ позволило статистически значимо оценить распространение ЩЖ. Чаще выявлялось вертикальное положение, а также продольное предтрахеальное положение,

реже кранио-каудальное распространение ЩЖ в ретротрахеальное пространство. При оценке томограмм при медиастинальном зобе в 25 случаях отмечалась компрессия трахеи, а в 4 случаях - пищевода. Недостатком РКТ/МРТ являются ограниченные возможности при небольших очаговых образованиях невысокой плотности.

По анализе результатов РКТ/МРТ было установлено, что у большинства пациентов итоги обследования были близки к операционным данным и были лучше УЗИ и УП-УЗИ (таблица 4.3.2).

Таблица 4.3.2 – Сравнительная оценка ЩЖ по данным амбулаторного УЗИ, УП-УЗИ и РКТ/МРТ

Показатели	Амбулаторное УЗИ	УП-УЗИ	РКТ/МРТ	Операц. данные
Размеры ЩЖ:				
- длина	80,4±26,4	82,7±29,4	90,3±28,3	95,4±31,2
- ширина	52,3±19,4	54,3±16,6	56,3±19,8	58,2±18,4
- толщина	44,3±17,7	50,1±17,2	47,2±18,2	48,3±19,2
- несоответствие	42 (61,1%)	11(15,9%)	6(8,7%)	
Размеры узла:				
- длина	47,8±17,4	49,7±23,6	48,7±21,5	49,3±22,1
- ширина	35,6±16,5	35,8±18,7	36,8±19,6	37,9±18,4
- толщина	33,8±14,9	37,5±15,2	38,4±17,3	38,0±18,6
- несоответствие	24 (40,7%)	9 (15,3%)	6 (8,7%)	
Объем ЩЖ (см³)	167,5±76,2	188,4±78,4	205,1±100,2	231,5±102,3
нет данных	39,1%	13,1%	43,5%	
TIRADS	82,6%	87,7%	-	-

Минимальное несоответствие по размерам ЩЖ относительно операционных результатов было при использовании РКТ/МРТ – в 8,7%, при УП-УЗИ – в 15,9%, при УЗИ – в 61,1%. Минимальное несоответствие результатов по размерам узла было также, при использовании РКТ/МРТ в – 8,7%, при УП-УЗИ – в 15,3%, при УЗИ – в 40,7% (рисунок 4.3.2).

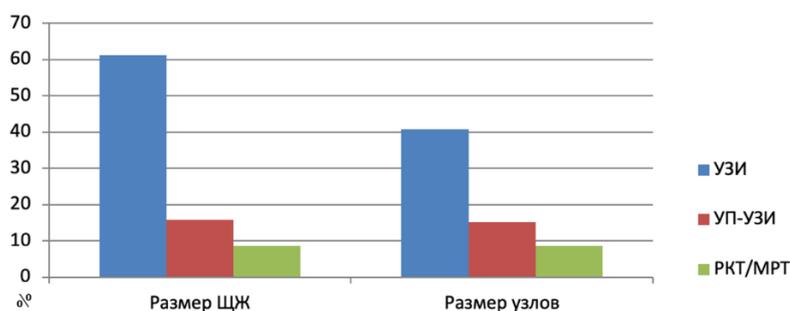


Рисунок 4.3.2 – Сравнительная оценка несоответствия результатов УЗ, УП-УЗИ и РКТ/МРТ относительно операционных данных

При проведении ROC-анализа установлено, что при больших зобах РКТ/МРТ являются методами высокого качества: AUC=0,907 (95%ДИ=0,832-945), чувствительность – 92,7%, специфичность – 87,8% (рисунок 4.3.3).

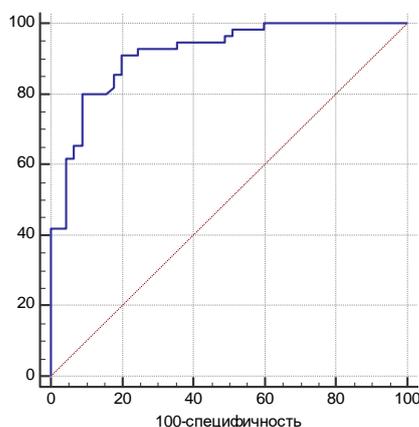


Рисунок 4.3.3 – ROC-кривая, отражающая прогностические возможности РКТ/МРТ при зобе больших размеров

Сравнительный анализ показал, что у РКТ/МРТ при выполнении у пациентов с ЩЖ больших размеров имеются значительные преимущества в информативности перед уточняющим предоперационным УЗИ, выполняемом на аппарате экспертного класса и тем более перед УЗИ выполняемом на амбулаторном этапе (клиническое наблюдение 2).

Клиническое наблюдение 2. Больной И., 63 года. Диагноз при поступлении: Многоузловой загрудинный зоб, тиреотоксикоз средней степени тяжести, мед.компенсация. Сопутствующий: Гипертоническая болезнь II ст., риск 4, сахарный диабет 2 типа, ожирение III ст. Состояние после СЛР (2003 г.)

При поступлении активных жалоб не предъявляет. Анамнез morbi: считает себя больным с января 2018 года, когда обратился к кардиологу по поводу тахикардии, нарушения ритма сердца. Во время осмотра выявлено объемное образование области шеи слева. В дальнейшем консультирован эндокринологом и хирургом. По данным УЗИ установлено значительное увеличение ЩЖ. При обследовании: по гормональному статусу установлен тиреотоксикоз (ТТГ <0.005). Пациенту был назначен мерказолил. Клинически и по данным анализов удалось добиться эутиреоза. В настоящее время принимает 5 мг тирозола. Отмечает увеличение шеи в размерах, дискомфорт и дисфагию пациент не отмечает. По данным УЗИ установлен узел левой доли ЩЖ с тенденцией к увеличению размеров. Анамнез жизни: Из перенесенных и хронических заболеваний: гипертоническая болезнь II ст., риск 4., сахарный диабет 2 типа, ожирение III ст. Status localis (рисунок 4.3.4 - а). «Короткая» шея. Визуально определяется увеличение ЩЖ, больше слева. ЩЖ мягко-эластичной консистенции, безболезненная, подвижность ограничена. Кожа шеи не изменена. При пальпации определяется узел в левой доле ЩЖ около 5 см. Лимфоузлы шеи не пальпируются. УЗИ ЩЖ: визуализация

затруднена из-за большого размера левой доли. Перешеек не определяется. Размеры правой доли – 20x25x55 мм, объем 27,5 см³, размеры левой доли 37x40x70 мм, объем 51,8 см³, представлена узлом уходящим до нижнего полюса левой околоушной слюнной железы. Оценка узлов - TIRADS2. Общий объем железы 79,3 см³. Подчелюстные и надключичные лимфатические узлы не визуализируются. ТАПБ/ЦИТ: цитологическое заключение – Bethesda2. Лабораторные исследования: ТТГ (25.01.2018) <0.005 мМЕд/мл; ТТГ (18.03.2018) =4,3 мМЕд/мл.

РКТ (64/0,5мм E-2 мЗв) органов шеи и верхнего средостения (12.03.2018). Определяется объемное увеличение левой доли щитовидной железы (сагитальный 49, фронтальный 45, вертикальный 98 мм) за счет верхнего полюса, где определяется узловое образование диаметром около 50 мм, контуры четкие. Образование отодвигает соседние мышцы и сосуды наружу, признаков инфильтративного роста нет. Гортань в целом выглядит обычно, структуры ее симметричны. Голосовые связки симметричны. Сужений и признаков нарушения бронхиальной проходимости не выявлено. Заключение: объемное образование левой доли щитовидной железы (рис.4.3.4 - б).

Клинический диагноз: диффузно-узловой зоб, синдром компрессии органов шеи, тиреотоксикоз средней степени, мед.компенсация. Хирургом рекомендована операция. Операция: тиреоидэктомия со сложной интубацией по бронхоскопу совместно с врачом-эндоскопистом длительностью 40 минут. Интубационный наркоз. В пищевод поставлен зонд. Поперечная цервикотомия длиной 10 см. Подкожные вены слева перевязаны. Короткие мышцы шеи слева рассечены. Доступ к ЩЖ. При ревизии размеры правой доли 20x25x50 мм с узлами во всех отделах до 10 мм. Левая доля 45x45x90 мм так же с узлами во всех отделах, максимально в верхнем полюсе до 50 мм в диаметре. Доля расположена от угла нижней челюсти до ключицы. Трахея смещена вправо. Перешеек пересечен. Правая доля удалена полностью. Гемостаз. Затем левая доля взята на держалки, выделена из окружающих тканей и удалена полностью. Гемостаз. Вакуумное дренирование трубчатым силиконовым дренажом. Послойное ушивание раны, асептическая повязка. В препарате: обе доли щитовидной железы (рис.4.3.4-в): правая доля с узлами до 15 мм, левая доля с множественными узлами, наиболее крупный – в верхнем полюсе 40x40x50 мм. Вес щитовидной железы 110 г.

Гистологическое заключение: узловой макрофолликулярный коллоидный зоб. Послеоперационный период протекал гладко. Диагноз при выписке: Многоузловой коллоидный зоб с явлениями компрессии органов шеи. Тиреотоксикоз средней степени тяжести, мед.компенсация. В удовлетворительном состоянии выписан с рекомендациями под амбулаторное наблюдение эндокринолога.

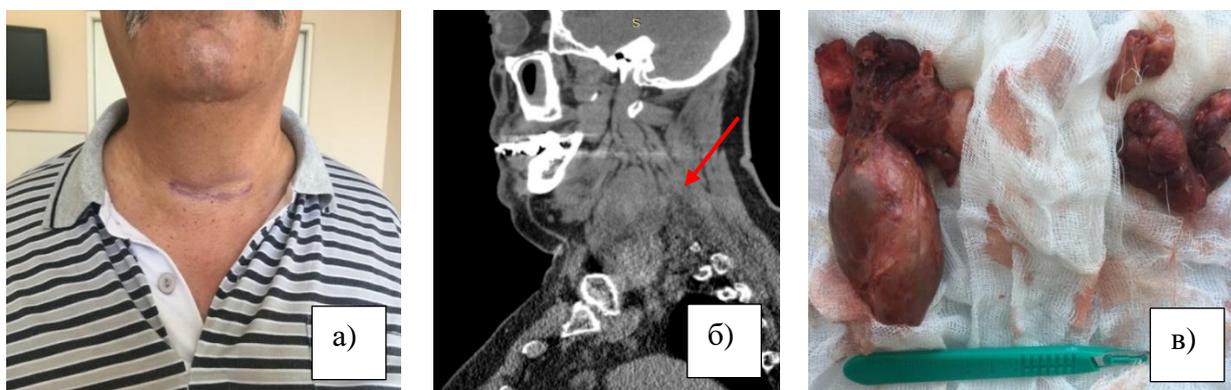


Рисунок 4.3.4 – Больной И. (клин. набл.2: а) выполнена разметка, намечена линия разреза; б) РКТ органов шеи и верхнего средостения: крупный узел ЩЖ от угла нижней челюсти до ключицы; в) макропрепарат: обе доли ЩЖ, множественные узлы в обеих долях; объем ЩЖ по УЗИ – 79 см³, по МСКТ – 110 см³, интраоперационные данные – 103 см³; вес – 110 грамм.

Таким образом, при диагностической оценке основных методов лучевой диагностики (УЗИ, РКТ, МРТ) «при зобах большого размера» отмечено, что все они являются обязательными и должны быть в программе предоперационного обследования больных с ЩЖ более 100 см³. Вместе с тем, анализ показал, что УЗИ является недостаточным с позиции первичной и топической диагностики у этой группы больных, даже при «шейной» (традиционной) локализации зоба. Причинами ошибок УЗИ при больших зобах этой локализации являются недостаточная разрешающая способность аппаратуры, ошибочная трактовка изображения, субъективизм метода. При планировании оперативного пособия выполнение РКТ/МРТ в этой группе больных является обязательным. Клиническая выраженность компрессионного синдрома не имеет статистически значимой зависимости от размеров ЩЖ. Кроме того, отсутствуют четкие обоснованные клинические критерии компрессионного синдрома, которые бы способствовали выставлению показаний к выполнению РКТ/МРТ при увеличении ЩЖ. Установленная зависимость более выраженной компрессии органов шеи при шейно-медиастинальной локализации зоба (в области верхней грудной апертуры) позволяет утверждать о том, что, несмотря на отсутствие клинических данных о компрессии загрудинное расположение ЩЖ и ее большой размер, выявленные при УЗИ, служат основанием для выполнения РКТ/МРТ.

При оценке реабилитационных рисков у пациентов с заболеваниями ЩЖ методы лучевой диагностики имеют важное значение, поскольку позволяют достоверно оценить структурные изменения не только в ЩЖ, но и в органах, расположенных рядом с ней. Математический анализ вероятности выявления значимых межорганных изменений в области шеи и верхнего средостения у пациентов с зобами больших размеров показал, что приоритетными методиками являются РКТ и МРТ, УЗИ и клиническое исследование имеют ограничения методического характера.

4.4. Особенности анестезиологического и хирургического пособия

Одними из наиболее важных вопросов в лечении пациентов с большими зобами, является правильный выбор хирургического и анестезиологического пособия. Все 69 пациентов с зобами большого размера были оперированы в плановом порядке. Выбор анестезиологического пособия проводился на основании индекса анестезиологического риска, при котором наиболее значимыми считали коморбидную патологию, состояние верхних дыхательных путей и явления компрессии и девиации органов шеи и верхнего средостения по данным инструментальных методов обследования. Для обезболивания применялся комбинированный наркоз с искусственной вентиляцией лёгких. При планировании операции оценивались вероятные сложности интубации, связанные со сдавлением трахеи ЩЖ. У 7 (17,9%) человек в связи с выраженной девиацией и компрессией трахеи интубация выполнена по гибкому бронхоскопу, в том числе у 4 (10,25%) после безуспешных попыток традиционной интубации. С учетом нарушения анатомических взаимоотношений органов в средостении после интубации трахеи у 22 (56%) человек был установлен назогастральный зонд. Информация об анатомических особенностях по данным РКТ/МРТ позволила избежать осложнений при анестезиологическом пособии.

При выборе метода операции и планировании ее хода оценивались реабилитационные риски, величина которых складывалась из ряда параметров, ведущим из которых считали объем ЩЖ. При выполнении хирургического вмешательства решались последовательно несколько задач: выбор доступа, вариант мобилизации ЩЖ, объем операции, профилактика интраоперационных осложнений.

Выбор доступа и объема хирургического вмешательства определялись индивидуально в зависимости от особенностей патологического процесса и общего состояния пациента (таблица 4.4.1).

Таблица 4.4.1 – Варианты хирургического доступа в зависимости от патологии ЩЖ

Хирургический доступ	Патология ЩЖ	Количество	%
С иссечением послеоперационного рубца	рецидивный многоузловой зоб	4	5,8%
Эллипсоидный разрез 10-15 см с иссечением избытков кожи и клетчатки	объем ЩЖ > 600 см ³	2	2,9%
Воротникообразный разрез Кохера	объем ЩЖ < 600 см ³	63	91,3%

Наименее травматичным методикам отдавали предпочтение, при этом при объективной необходимости увеличивали объем операции до оптимального. Выбирая доступ в первую очередь учитывали объем ЩЖ и особенности ее поражения. Доступ с иссечением рубца был у 4 (5,8%) пациентов с рецидивным многоузловым зобом. Два окаймляющих разреза (эллипсоидный разрез длиной 10-15 см с иссечением избытков кожи и клетчатки) был выполнен у 2 (2,9%) больных при объеме железы более 600 см³ (V степень увеличения ЩЖ по О.В.Николаеву). Вворотникообразный разрез Кохера применен в большинстве случаев (91,3%).

Перевязка подкожных вен не проводилась у 37 пациентов (53,6%) при симметричном поражении и объеме ЩЖ менее 180 см³. Короткие мышцы разделялись по средней линии шеи и отодвигались в стороны латерально, за счет этого осуществлялся доступ к ЩЖ. Расширение подкожных вен, связанное, по-видимому, с нарушениями венозного оттока отмечено у 26 (37,7%) пациентов. У 32 пациентов (46,4%) ввиду больших размеров ЩЖ выполнялась перевязка подкожных вен с поперечным пересечением *m. thyrohyoideus* и *m. sternohyoideus* (у 4 – с одной стороны, у 28 – с обеих сторон) для полноценного доступа к ЩЖ.

Оперативное лечение пациентов с большими зобами имело свои особенности (таблица 4.4.2).

Таблица 4.4.2 – Объем оперативного лечения

Объем оперативного лечения		Количество	%
Радикальные операции: тиреоидэктомия		53	76,8%
Органосохраняющие операции	гемитиреоидэтомия	9	13,0%
	резекция ЩЖ	7	10,1%

Больным с большими зобами выполнялись преимущественно радикальные операции (тиреоидэктомии) – у 53 (76,8%) человек. Вместе с тем, у 16 пациентов были выполнены органосохраняющие операции: гемитиреоидэтомия у 9 (13,0%) и резекция ЩЖ у 7 (10,1%). Средний объем ткани ЩЖ, удаленной при тиреоидэктомии составил $241,56 \pm 166,78 \text{ см}^3$, при резекции ЩЖ – $156,59 \pm 49,36 \text{ см}^3$, а при гемитиреоидэктомии – $186,11 \pm 64,31 \text{ см}^3$.

В связи с большими размерами ЩЖ и сложностью доступа к сосудам у ее нижнего и верхнего полюсов, выделение ЩЖ начинали с пересечения перешейка и отделения его от передней стенки трахеи. После этого производили поэтапную мобилизацию и последовательное удаление обеих долей железы с визуальной оценкой возвратного нерва и неизмененных околощитовидных желез и. У 16 (23,2%) пациентов с частично загрудинным зобом (до 20% объема ЩЖ располагалось за ключицей и грудиной) операция технически выполнялась, как при шейном расположении ЩЖ. У них использовалась методика «этапного лифта», при которой увеличенная ЩЖ «поднималась» из средостения за счет этапного прошивания. Методика заключается в постепенном выделении ЩЖ из окружающих тканей, аккуратном подтягивании и выведении ее в рану, повторном прошивании нижних отделов извлеченной части ЩЖ, этапном выделении ниже расположенной части ЩЖ, повторном подтягивании и выведении до тех пор, пока не удавалось вывести в рану всю ЩЖ.

Размеры ЩЖ по максимальному диаметру составили от 7 до 20 см. Истинные размеры ЩЖ были близки к данным РКТ и МРТ. Полученная на дооперационном этапе информация о компрессии органов нашла свое

подтверждение в ходе операции. У 3 (4,3%) пациентов выполнена фиксация стенки трахеи к окружающим тканям поскольку по данным дооперационного обследования предполагалось наличие трахеомалиции.

У 47 (68,1%) пациентов в ране оставляли перчаточный пассивный дренаж. У 6 (8,7%) пациентов при зобе объемом $> 400 \text{ см}^3$ и у 16 (23,2%) пациентов с за груди́нным расположением увеличенной ЩЖ, учитывая формирование большой полости в верхнем средостении на месте удаленной ЩЖ, использовали активный дренаж с вакуум-аспирацией (таблица 4.4.3).

Минимальная длительность операции составила 120 минут, максимальная – 250 минут (в среднем $153,2 \pm 34,3$ минуты), что значительно продолжительнее обычного хирургического вмешательства на щитовидной железе. Через 0,5-3 часа после операции выполняли экстубацию трахеи.

Таблица 4.4.3 – Варианты дренирования послеоперационной раны

Вариант дренирования	Патология ЩЖ	Количество	%
Пассивный дренаж из перчаточной резины	Объем ЩЖ $< 400 \text{ см}^3$	47	68,1%
Активный дренаж с вакуум-аспирацией	Объем ЩЖ $> 400 \text{ см}^3$	6	8,7%
	Загрудинный зоб	16	23,2%

Послеоперационные осложнения были в 11,6% (таблица 4.4.4). Только у 2 пациенток (2,89%) в связи с развившимися осложнениями потребовалось повторное оперативное лечение.

Таблица 4.4.4 – Послеоперационные осложнения

Послеоперационные осложнения	Кол-во	%	Действия
Транзиторная гипокальциемия	2	2,9%	препараты кальция и витамина Д
Односторонний парез голосовых связок	3	4,35%	консервативная терапия, дыхательные упражнения
Трахеомалиция	1	1,45%	интраоперационная фиксация трахеи
Кровотечение из ложа ЩЖ через 6 час. после операции	1	1,45%	повторная операция с лигированием сосуда
Повреждение грудного лимфатического протока	1	1,45%	повторная операция с перевязкой грудного лимфатического протока
Всего	8	11,6%	

У 1 пациентки наблюдалось кровотечение из ложа ЩЖ через 6 часов после операции на фоне подъема артериального давления, для остановки кровотечения была произведена повторная операция с лигированием сосуда (клин. набл. 3). Еще у 1 пациентки, прооперированной по поводу РЩЖ было диагностировано повреждение грудного лимфатического протока, и отмечалась обильная лимфоррея, в связи с чем была выполнена повторная операция с перевязкой грудного лимфатического протока. У остальных 6 пациенток послеоперационные осложнения не требовали повторного оперативного лечения. Одной пациентке выполнена интраоперационная фиксация трахеи в связи с выраженным компрессионным синдромом и трахеомалацией. В двух случаях имела место транзиторная гипокальциемия, купированная применением препаратов кальция и витамина Д. В 3 случаях был диагностирован односторонним парез голосовых связок. Послеоперационной летальности не было.

Клиническое наблюдение 3. Пациентка К, 54 лет. Диагноз при поступлении: Многоузловой зоб с явлениями компрессии, эутиреоз. На момент осмотра жалобы на дискомфорт при глотании, ощущение комка, объемное образование на шее. Анамнез заболевания: впервые выявлено увеличение щитовидной железы в 1987 году. Наблюдалась у эндокринолога по месту жительства. По гормональному статусу эутиреоз. В динамике отмечено увеличение размеров ЩЖ. По данным УЗИ ЩЖ: признаки многоузлового зоба с кистозными полостями и кальцинатами, объем левой доли составил 47 см^3 , объем правой доли – 135 см^3 . По данным КТ органов шеи: КТ признаки Диффузно-узлового зоба со сдавлением и смещением трахеи влево (рис.4.4.1). Объем ЩЖ – 280 см^3 .



Рисунок 4.4.1 – РКТ органов шеи и верхнего средостения. Увеличение обеих долей ЩЖ, больше правой со смещением гортани и трахеи. Крупный узел правой доли щитовидной железы.

Направлена эндокринологом к хирургу, было рекомендовано оперативное лечение. Локальный статус: Отека шеи нет. Голос сохранен. Визуально определяется увеличенная ЩЖ преимущественно за счет правой доли. При пальпации мягко-эластичной консистенции. Перешеек пальпируется, смещен влево относительно срединной линии шеи. Область ЩЖ безболезненна. Кожа над железой не изменена. Клинический диагноз: Многоузловой зоб IV ст. (по О.В.Николаеву) с явлениями компрессии, эутиреоз. Сопутствующий: Сахарный диабет II типа. ГБ2. Показания к операции: Наличие у больной диффузно-многоузлового зоба IV ст., с явлениями компрессии и смещения органов шеи, приводящее к снижению качества жизни и трудоспособности - является показанием к оперативному лечению. Планируемый объем вмешательства – экстирпация ЩЖ под эндотрахеальным наркозом. Пациентка на операцию согласна, обследована, о возможных осложнениях предупреждена. Операция: Тиреоидэктомия: Сложная интубация, выполненная со второго раза. Интубационный наркоз. Управляемая гипотония (АД – 100/70 мм зт.ст.). Выполнена поперечная цервикотомия длиной 10 см. Ввиду значительного увеличения ЩЖ, выполнена перевязка подкожных вен и рассечение коротких мышц шеи справа. Доступ к ЩЖ. Правая доля ЩЖ значительно превышает размеры левой доли. Трахея оттеснена от срединной линии влево (рис.4.4.2). Перешеек ЩЖ рассечен. Выполнено этапное прошивание и мобилизация правой доли ЩЖ: контуры гладкие, бугристые за счет узлов. Размеры доли 100х60х65 мм, представляет собой конгломерат узлов. При выделении доли ЩЖ из окружающих тканей визуализированы верхняя и нижняя околощитовидные железы. Правая доля удалена, гемостаз - сухо. Левая доля ЩЖ прошита, выведена в рану. Размеры доли 80х40х50 мм, доля представлена конгломератом узлов. Выделена из окружающих тканей, околощитовидные железы отделены, доля удалена полностью. Гемостаз - сухо. К ложу железы – перчаточные дренажи. Послойный шов раны со сшиванием рассеченных коротких мышц шеи. Кожный шов. Асептическая повязка на область шва. Вес железы 290 грамм.



Рисунок 4.4.2 – Макропрепарат ЩЖ (клин. наблюдение 3): обе доли ЩЖ; множественные узлы в обеих долях, объем ЩЖ по УЗИ – 182 см³, по РКТ – 282 см³, интраоперационно – правая доля: 100х60х65 мм, левая: 80х40х50 мм, вес: 263 грамма.

Пациентка переведена в палату посленаркозного наблюдения, а затем в палату хирургического отделения. Через 6 часов после операции на фоне подъема АД (160/110 мм рт.ст.) отмечено увеличение шеи в размерах. Появилось чувство давления, нехватки воздуха. Из раны по дренажу струйкой выделяется темная кровь. Диагностировано

внутреннее кровотечение. Решено выполнить экстренную операцию – остановку кровотечения. Под интубационным наркозом сняты швы. Под давлением выделилось значительное количество жидкой крови и сгустков. Мягкие ткани шеи имбибированы кровью. Ревизия затруднена, в ране большое число сгустков. Они удалены, рана промыта. При ревизии установлено, что имеет место кровотечение из вены на боковой поверхности трахеи в проекции верхнего полюса левой доли. Вена перевязана. Другие источники кровотечения не установлены. К зоне операции перчаточный дренаж. Редкие швы на рану. Повязка. Объем кровопотери 200-300 мл. Гистологическое исследование: Диффузно-узловой макрофолликулярный коллоидный зоб с элементами аутоиммунного тиреоидита.

Ранний послеоперационный период протекал гладко, на 3 сутки удален дренаж, на 8 сутки сняты швы. Диагноз при выписке: диффузно-узловой коллоидный зоб, синдром компрессии органов шеи, эутиреоз. Выписана с рекомендациями под амбулаторное наблюдение эндокринолога в удовлетворительном состоянии.

4.5. Резюме.

С целью изучения особенностей реабилитационных рисков у пациентов с зобом больших размеров были проанализированы результаты работы клиники по оперативному лечению пациентов с патологией ЩЖ за 2016-2018 годы. Из общего числа прооперированных больных (628) были сформирована группа А - 69 пациентов (10,99%) с зобом больших размеров (более 100 см³) и группа Б - все остальные пациенты (559 пациентов, 89,1%). Средний возраст в группе А составил 54,30±10,46 лет, в группе Б – 50,35±11,99 лет. Объем ЩЖ в группе А – от 100 см³ до 1063 см³, средний объем - 231,51±102,27 см³. Возраст и объем ЩЖ имел низкий коэффициент корреляции (0,074033), который указывает на очень слабые силы между переменными и их можно не принимать в расчет. При этом была выявлена высокая корреляция (0,732455) между длительностью заболевания и объемом ЩЖ, что указывает на важность своевременного принятия решения об оперативном лечении. В 2016-2018 годах по сравнению с 2006-2008 гг. показателей было выявлено уменьшение числа операций на 31%, что указывает на преобладание в последние годы консервативного выжидательного подхода к патологии ЩЖ. При этом, настораживает увеличение числа оперированных пациентов с зобами большого размера в 2 раза: с 5,33% до 10,99%.

При анализе клинических проявлений у пациентов группы А, в 7,24% было выявлено отсутствие каких-либо субъективных ощущений дискомфорта в области шеи, при подтверждении значительного увеличения размеров и объема ЩЖ при инструментальном исследовании. В 22,7% случаев при загрудинном расположении увеличенной ЩЖ установлено несоответствие клинической картины с методами лучевой диагностики.

Клиническая симптоматика имела существенный элемент субъективности, а каждый из признаков имел определяемый диапазон достоверности. Исходя из этого, был проведен ROC-анализ для изучения диагностической эффективности методов обследования. В группе А не являлись значимыми клинические признаки: AUC (площадь под кривой) = 0,611 (95% ДИ = 0,490–0,723), чувствительность = 63,2%, специфичность = 72,7% и ультразвуковой метод диагностики, применяемый на амбулаторном этапе (в разных клиниках, на аппаратах разного класса): чувствительность – 56,4%, специфичность – 60%, диагностическая эффективность - 79,6%. При этом полученные цифры указывают на высокое качество амбулаторного УЗИ, как диагностического метода, но только при небольшом увеличении ЩЖ (группа Б с объемом ЩЖ < 100 см³ см): AUC = 0,955 (95% ДИ = 0,932–0,971), чувствительность = 93,4%, специфичность = 89,7%.

УП-УЗИ на аппаратах экспертного класса, выполняемое при поступлении в стационар всем пациентам является более эффективным в сравнении с амбулаторным УЗИ: AUC = 0,755 (95% ДИ = 0,688–0,804), чувствительность = 83,55%, специфичность = 79,71%. При этом, с позиции эффективности, УП-УЗИ также не в полной мере соответствовало требованиям, предъявляемым к экспертным методикам.

По анализе результатов применения РКТ/МРТ было установлено, что у большинства пациентов группы А итоги обследования были близки к операционным данным и были лучше, чем у УЗИ и УП-УЗИ. Установлено, что при больших зобах (ЩЖ > 100 см³) РКТ/МРТ являются методами высокого качества: AUC=0,907 (95%ДИ=0,832-945), чувствительность –

92,7%, специфичность – 87,8%. Сравнительный анализ показал, что у РКТ/МРТ при выполнении у пациентов с ЩЖ больших размеров имеются значительные преимущества в информативности перед УП-УЗИ, выполняемом на аппарате экспертного класса и тем более перед УЗИ выполняемом на амбулаторном этапе.

Данные методов лучевой диагностики у пациентов с заболеваниями ЩЖ имеют важное значение при оценке реабилитационных рисков. Полученные результаты у пациентов с зобом больших размеров приоритетными являются РКТ и МРТ, а УЗИ и клиническое исследование имеют ограниченное значение. При «зобах большого размера» (ЩЖ более 100 см³) все основные методы лучевой диагностики (УЗИ, РКТ, МРТ) являются обязательными на этапе предоперационного обследования больных. Изолированное применение УЗИ у этой группы больных мало информативно даже при «шейной» локализации зоба. Невозможность полного осмотра ЩЖ из-за ее размера приводит к ошибкам УЗИ, что создает трудности на этапе хирургического лечения. На этапе подготовки к операции этих пациентов выполнение РКТ/МРТ является обязательным, поскольку клиника компрессионного синдрома не коррелирует с размеров ЩЖ. Четкие клинические критерии компрессии отсутствуют, поэтому, несмотря на отсутствие клинических данных о компрессии, загрудинное расположение ЩЖ и ее большой размер, выявленные при УЗИ, служат основанием для выполнения РКТ/МРТ.

Одними из наиболее важных вопросов в лечении пациентов с большими зобами, является правильный выбор хирургического и анестезиологического пособия. При их выборе наиболее значимыми являются учет коморбидной патологии, а также компрессии и девиации органов шеи и верхнего средостения. Так как комбинированный наркоз является методом выбора при этой патологии, оценка вероятности осложнений интубации является обязательной.

При планировании операции оценивались вероятные сложности интубации, связанные со сдавлением трахеи ЩЖ. В 17,9% случаев в связи выраженной девиацией и компрессией трахеи интубация выполнена по гибкому бронхоскопу, в том числе в 10,25% после безуспешных попыток традиционной интубации, в 56% случаев после интубации трахеи был установлен назогастральный зонд. Информация об анатомических особенностях по данным РКТ/МРТ позволила избежать осложнений при анестезиологическом пособии. Так как комбинированный наркоз является методом выбора при этой патологии, оценка вероятности осложнений интубации является обязательной. При высокой вероятности осложнений интубация должна выполняться по гибкому бронхоскопу.

Оценка величины реабилитационных рисков при выборе метода операции и ее планировании складывалась из ряда параметров, ведущими из которых считали объем ЩЖ и особенности ее поражения. Доступ с иссечением рубца выполнен в 5,8% случаев у пациентов с рецидивным многоузловым зобом. Эллипсоидный доступ длиной 10-15 см с иссечением избытков кожи и клетчатки выполнен в 2,9% у пациентов с объемом ЩЖ > 600 см³. Воротникообразный разрез Кохера выполнен в остальных 91,3%. Расширение подкожных вен выявлено в 37,7% случаев, в 53,6% случаев при симметричном поражении и объеме ЩЖ < 180 см³ перевязка подкожных вен не проводилась. Полное пересечение *m. thyrohyoideus* и *m. sternohyoideus* и перевязка подкожных вен выполнялась в 46,4% случаев. Несмотря на большие размеры ЩЖ (> 100 см³), были выполнены не только радикальные варианты оперативного пособия (тиреоидэктомия в 76,8%), но и органосохраняющие операции: в 13% гемитиреоидэктомия и в 10,1% - резекция ЩЖ. Средний объем ЩЖ, удаленной при гемитиреоидэктомии составил 186,11±64,31 см³, при резекции – 156,59±49,36 см³, при тиреоидэктомии – 241,56±166,78 см³.

В 23,2% случаев у пациентов с частично загрудинным зобом (до 20% объема ЩЖ располагалось за ключицей и грудиной) операция технически

выполнялась, как при шейном расположении ЩЖ с использованием методики «этапного лифта», при которой увеличенная ЩЖ «поднималась» из средостения за счет этапного прошивания. Средняя длительность операции на ЩЖ составила $153,2 \pm 34,3$ минуты, что значительно продолжительнее обычного хирургического вмешательства. Дренирование послеоперационной раны в виде пассивного дренажа из перчаточной резины выполнено в 68,1% случаев, в 31,9% - использовали активный дренаж с вакуум-аспирацией (при объеме ЩЖ $>400 \text{ см}^3$ и загрудинном зобе).

Послеоперационные осложнения выявлены в 11,6%. В 2,9% в связи с развившимися осложнениями потребовалось повторное оперативное лечение (кровотечение из ложа ЩЖ через 6 часов после операции на фоне подъема артериального давления – 1,45% и повреждение грудного лимфатического протока – 1,45%). В остальных 8,7% случаев выявлены трахеомалация (1,45%), транзиторная гипокальциемия (2,9%), односторонний парез голосовых связок (4,35%). Частота послеоперационных осложнений была выше, чем при зобах объемом менее 100 см^3 .

Таким образом, при выборе метода операции и планировании ее хода главным фактором являлся объем ЩЖ. В зависимости от объема ЩЖ должен выбираться предпочтительно наименее травматичный доступ. Перевязка подкожных вен не обязательна при объеме ЩЖ менее 180 см^3 , но при больших размерах ЩЖ перевязка подкожных вен и полное поперечное пересечение коротких мышц шеи обеспечивали полноценный доступ к ЩЖ. При больших размерах ЩЖ ее выделение целесообразно начинать с пересечения перешейка, что обеспечивает поэтапную мобилизацию и последовательное удаление долей ЩЖ с визуальной оценкой возвратного нерва и околощитовидных желез. При загрудинном расположении ЩЖ предпочтительной является методика «этапного лифта», позволяющая мобилизовать ЩЖ без стернотомии.

Глава V

ПЛАНИРОВАНИЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВАНИИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Одним из основных показателей, определяющих правильность выбранной лечебной тактики у пациентов, перенесших операции на ЩЖ, является коррекция гормонального статуса в соответствии с основной задачей – улучшение качества жизни пациентов [161]. Схемы выбора объема операций и послеоперационного ведения пациентов отработаны, апробированы и представлены в большинстве национальных руководств [61, 28]. Вместе с тем, специалисты отмечают, что медикаментозная коррекция не является догмой, она индивидуальна у каждого пациента и ее эффективность определяется многими факторами, а подчас сложно прогнозируема. Имеются работы, освещающие индивидуальные особенности метаболизма отдельных лекарственных препаратов с позиции генетически обусловленных механизмов [76]. Установлено, что перорально применяемый тироксин в организме усваивается и метаболизируется, исходя из индивидуальных, генетически обусловленных особенностей. Исследования, посвященные оценке фармакогенетического статуса больных с патологией ЩЖ, нуждающихся в хирургическом лечении, не выполнялись. Также не изучались вопросы выбора объема операции, исходя из индивидуальных особенностей пациента.

5.1. Предоперационное фармакогенетическое обследование, как фактор определяющий хирургическую тактику.

Проведена оценка клинической значимости частоты полиморфизмов гена *SLCO1B1* у пациентов с заболеваниями ЩЖ и их влияния на успешность оперативного лечения и течение реабилитационного периода. В соответствии с поставленными задачами выполнено проспективное аналитическое исследование. В эту группу исследования вошли 28 пациентов, кото-

рым планировалось, и впоследствии было выполнено оперативное лечение по поводу различных заболеваний ЩЖ. Контрольная группа отсутствовала.

Среди этих пациентов было 25 (89,3%) женщин и 3 (10,7%) мужчин. Средний возраст больных составил $45,7 \pm 9,8$ лет. По данным ТАПБ (цитологического исследования) у 15 пациентов были доброкачественные неопухолевые заболевания, у 6 – доброкачественные опухоли ЩЖ (аденомы), у 7 – подозрение на рак ЩЖ. У 20 пациентов был эутиреоз, у 8 пациентов показанием к операции был токсический зоб (диффузный и многоузловой). Данные цитологического исследования после операции были подтверждены патоморфологическим исследованием.

Спектр методов предоперационного обследования определялся характером патологии и необходимостью подготовки больных к хирургическому вмешательству. Проводили сбор анамнеза и жалоб пациентов. У всех больных выявляли факторы риска, выполняли клинические методы обследования, оценивали физические параметры (вес, рост, ИМТ), УЗИ, клинический и биохимический анализ крови, определение в крови уровней тиреоидных гормонов (свободного тироксина и свободного трийодтиронина) и ТТГ, витамина Д, уровня ионизированного кальция.

В комплекс предоперационного обследования на амбулаторном этапе входило генетическое тестирование. Исследование проводили в специализированной лаборатории. Были проанализированы полиморфные варианты полиморфизма $c.521T>C$, в результате чего валин заменяется на аланин в 174 положении (Val174Ala).

На первом этапе изучена возможность планирования объема оперативного вмешательства на дооперационном этапе на основании данных генетического тестирования.

По результатам генетического анализа исследуемые пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 19 пациентов с нормой гомозиготы (SLCO1B1 Val174Ala – TT), при которой аллели, отвечающие за повышенный риск развития побочных эффектов препаратов тиреоидных

гормонов обнаружены не были. Во 2 группу вошли 8 пациентов с гетерозиготой (по данным генетического тестирования выявлен полиморфизм гена *SLCO1B1* Val174Ala – CT) и 1 пациентка с мутацией гомозиготы (*SLCO1B1* Val174Ala – CC) (таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1 – Частота полиморфизма гена *SLCO1B1* у пациентов с патологией ЦЖ

Параметры пациентов (n = 28)		Частота полиморфных вариантов гена <i>SLCO1B1</i>	
		гомозигота (TT)	мутации: гетерозигота (TC) и гомозигота (CC)
Пол	Мужчины	2 (7,1%)	1 (3,6%)
	Женщины	17 (60,7%)	8 (28,6%)
Возраст	18-30	1 (3,6%)	4 (14,3%)
	31-40	6 (21,4%)	
	41-50	7 (25,0%)	1 (3,6%)
	51 и старше	5 (17,9%)	3 (10,7%)

Группы пациентов были немногочисленными, но при начальной оценке видно, что полиморфизм гена не имеет гендерных особенностей (соотношение женщины: мужчины в обеих группах равно 1:8). При оценке возрастных особенностей видно, что пациенты с мутациями более молодые (половина больных моложе 30 лет) в сравнении с пациентами, имеющими гомозиготу *SLCO1B1* Val174Ala – TT (моложе 30 лет - 5,3%), хотя это сложно связать с особенностями патологии.

При оценке физических параметров пациентов (важных при расчете дозы препаратов) отмечено, что средний рост был $163,6 \pm 7,9$ см (от 150 до 188 см), а вес – $77,6 \pm 15,2$ кг (от 48 до 115 кг). Индекс массы тела составил $28,5 \pm 5,0$. У пациентов с гомозиготой *SLCO1B1* Val174Ala – TT показатели составили: рост – $163,8 \pm 8,1$ см, вес – $78,8 \pm 13,7$ кг, ИМТ – $28,8 \pm 4,5$. У больных с мутациями (*SLCO1B1* Val174Ala–CT и *SLCO1B1* Val174Ala–CC) показатели составили: рост – $163,2 \pm 5,6$ см ($p=0,863$), вес – $75,0 \pm 8,4$ кг ($p=0,543$), ИМТ – $28,0 \pm 4,5$ ($p=0,706$). Таким образом, группы пациентов были сравнимы, то есть генетические особенности не оказывали влияния на физические параметры пациентов (таблица 5.1.2).

Таблица 5.1.2 – Физические параметры пациентов (важные при расчете дозы препаратов)

Параметр	Средние показатели в группе	Пациенты с гомозиготой (ТТ)	Пациенты с мутациями: гетерозигота (ТС) и гомозигота (СС)
Рост	163,6±7,9	163,8±8,1	163,2±5,6
Вес	77,6±15,2	78,8±13,7	75,0±8,4
ИМТ	28,5±5,0	28,8±4,5	28,0±4,5

При оценке результатов патоморфологического исследования в группе с нормой гомозиготы (SLCO1B1 Val174Ala – ТТ) аденомы ЩЖ были у 4 человек (21,1%), рак ЩЖ – у 7 человек (36,8%), доброкачественные неопухолевые заболевания – у 8 человек (42,1%). В группе мутаций аденомы ЩЖ были у 3 человек (33,3%). Доброкачественные неопухолевые заболевания были у 6 человек (66,7%), причем во всех случаях это был многоузловой токсический зоб (таблица 5.1.3).

Таблица 5.1.3 – Результаты морфологического исследования

Параметр	Пациенты с гомозиготой (ТТ)	Пациенты с мутациями: гетерозигота (ТС) и гомозигота (СС)
Аденома ЩЖ	4 (2,1%)	3 (33,3%)
РЩЖ	7 (36,8%)	--
Доброкачественные неопухолевые заболевания ЩЖ	8 (42,1%)	6 (66,7%)

При раке ЩЖ объем оперативного вмешательства регламентируется, исходя из принципов абластики и антибластики, однако мнения специалистов относительно разумной радикальности расходятся. Принципы малоинвазивной хирургии (органосохранность, малоинвазивность, косметичность) при раке ЩЖ не являются определяющими, хотя и учитываются. При доброкачественных заболеваниях ЩЖ выбор операции регламентируется рядом параметров, одним из которых является улучшение качества жизни. Исходя из этого, выбор объема оперативного вмешательства хирурги обосновывали данными дооперационного фармакогенетического тестирования с определением однонуклеотидного полиморфизма гена

SLCO1B1 Val174Ala, кодирующего транспортеры лекарственных средств (заявка на изобретение № 2020104291 от 30.01.2020 года). Перед операцией хирурги были проинформированы о данных генетического анализа, что влияло на выбор оперативного пособия. При выявлении гомозиготы ТТ (при отсутствии полиморфизма) при прочих равных условиях, предпочтение отдавали радикальной операции. Отсутствие полиморфизма гена SLCO1B1 Val174Ala определяло прогнозируемость эффекта при подборе дозы тироксина для заместительной гормональной терапии в послеоперационном периоде даже при назначении максимальных дозировок препарата и говорило о низкой вероятности нежелательных лекарственных реакций, особенно при условии длительного приема препарата.

При выявлении мутаций (гетерозиготы SLCO1B1 Val174Ala – СТ и гомозиготы SLCO1B1 Val174Ala – СС) при прочих равных условиях предпочтение отдавали органосохраняющим операциям, исходя из того, что при сохранении части ЩЖ и развитии послеоперационного гипотиреоза для достижения эутиреоза потребуется меньшая доза левотироксина, что снизит частоту нежелательных лекарственных реакций, особенно при условии длительного приема препаратов. Особенно это было важно у пациентов с опухолями ЩЖ, поскольку одним из важных элементов лечения пациентов с высококодифференцированных раков ЩЖ является супрессивная терапия большими дозами тиреоидных гормонов.

При оценке протоколов хирургических операций было установлено, что в целом в группе исследования у 4 пациентов была выполнена гемитиреоидэктомия, у 6- резекция ЩЖ, у 18 – тиреоидэктомия. У пациентов с гомозиготой SLCO1B1 Val174Ala – ТТ в 31,6% были выполнены органосохраняющие операции (клиническое наблюдение 4). У пациентов с мутациями число органосохраняющих операций составило 44,4% (клиническое наблюдение 2). Статистический анализ отличий не проводился из-за малого числа наблюдений, но было отмечено, что при опухолях ЩЖ в группе с гомозиготой SLCO1B1 Val174Ala – ТТ (11 наблюдений) были

выполнены 6 тиреоидэктомий, а в группе с мутациями (3 наблюдения) тиреоидэктомий не было. При доброкачественных заболеваниях в группе с гомозиготой *SLCO1B1 Val174Ala* – ТТ были выполнены 7 тиреоидэктомий (из 8 наблюдений), в том числе у 3 пациентов с тиреотоксическим зобом. В группе с мутациями были 5 тиреоидэктомии (из 6 наблюдений), операции выполнялись по поводу тиреотоксического зоба.

Клиническое наблюдение 4. Пациентка М., 60 лет, находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г.Ярославль» с 23.01.2020 по 26.01.2020 с диагнозом: Многоузловой зоб с синдромом компрессии, эутиреоз (E04.2). При поступлении жаловалась на значительное увеличение шеи в объеме, дискомфорт при глотании, одышку при физической нагрузке, затруднение поворотов головы, наклонов. *Anamnesis morbi*: увеличение ЩЖ с 2010 года, наблюдалась эндокринологом по месту жительства. В последние 2 года отмечает увеличение ЩЖ. При очередном осмотре эндокринолога определяется увеличенная ЩЖ, консультирована хирургом, рекомендована операция. По данным амбулаторного УЗИ (12.12.2019) установлено значительное увеличение ЩЖ: суммарный объем 57,2 см³, перешеек – 8,0 мм; в правой доле в верхне-среднем сегменте гипэхогенное образование размером 41,9*32,8*29,5 мм, в н/сегменте изоэхогенное образование 14,4*11,3 мм; в левой доле четыре узловых образования от 11,2*9,3*8,1 мм до 29,1*25,5*20,1 мм. Оценка узлов – TIRADS2. Подчелюстные и надключичные лимфатические узлы не увеличены. ТАПБ (25.12.2019): цитологическое заключение – обилие коллоида и разнообразных фолликулярных клеток (Bethesda2). Лабораторные исследования: ТТГ (18.12.2019) – 1,46 (референсные значения 0,27-4,2) мкМЕ/мл, уровень Св.Т4 – 20,6 (референсные значения 12-22) пмоль/л. Анамнез жизни: страдает гипертонической болезнью 2 ст. и ИБС, по поводу чего находится под амбулаторным наблюдением кардиолога, сахарным диабетом 2 типа, ожирением II ст., по поводу чего находится под амбулаторным наблюдением эндокринолога. *Status praesens*. Состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, рост – 164 см, вес - 93 кг, ИМТ – 34. Дыхание свободно, ЧДД – 18 в минуту. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. При физической нагрузке отмечает одышку. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, АД – 145/100 мм рт. ст., пульс 86 в минуту, аритмичный. *Status localis*. Визуально определяется увеличение ЩЖ, больше справа. Кожа шеи не изменена. При пальпации определяется определяются узлы в обеих долях ЩЖ, которая смещается при глотании и подвижна при пальпации. ЩЖ эластичной консистенции, безболезненная. Размер узла правой доли ЩЖ около 4 см. Лимфоузлы шеи не пальпируются. На этапе предоперационной подготовки пациентке было выполнено генетическое тестирование на полиморфизм гена *SLCO1B1 Val174Ala* (14.01.2020). Заключение: *SLCO1B1 Val174Ala* - ТТ – норма гомозигота - аллели, отвечающие за повышенный риск развития побочных эффектов не обнаружены. После получения фармако-генетического тестирования, в результате которого была выявлена гомозигота ТТ, при наличии которой в крови дополнительно не увеличивается концентрация препарата левотироксина натрия, пациентке 23.01.2020 был выполнен радикальный объем оперативного пособия – тиреоидэктомия (рисунок 5.1.1)


 НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД»
 150039 г. Ярославль, Суздальское шоссе, 21, ул. Чахова, 34
 Телефоны: (4852) 642-642, 79-66-17, 79-94-51

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА ЗДОРОВЬЯ

Исследуемый материал - кровь. Дата взятия материала «14» 01. 2020 г.

Исследование № 6

ФИО: М-ва Е.А.
 Дата рождения: _____ Диагноз: E04.2
 Пол: женский Отделение: амбул.
 ФИО направившего врача: _____

Генетическое тестирование для персонализированного подбора статинов		
SLCO1B1 Val174Ala	ТТ	норма гомозигота

ФИО врача _____ Дата исследования «14» 01. 2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
 Врача-клинического фармаколога по результатам генетического тестирования

SLCO1B1 Val174Ala - ТТ – норма - аллели, отвечающие за повышенный риск развития побочных эффектов не обнаружены.

Дата 14.01.2020 г.
 ФИО и подпись врача _____

Рисунок 5.1.1 – Генетическая карта здоровья пациентки М., 60 лет (клиническое наблюдение 4) с результатом генетического тестирования

Гладкий послеоперационный период, снятие швов на 7 сутки. Гистологическое заключение (1317-25): Диффузно-узловой макро-микрофолликулярный коллоидный зоб. При выписке пациентке был назначен эутирокс в дозировке из расчета на идеальный вес – 75 мкг в сутки, через 7 дней доза увеличена до 100 мкг в сутки. Прием препарата переносит хорошо. Контроль уровня ТТГ через 2 месяца после оперативного лечения – 3,4 мкМЕ/мл, через 5 месяцев после операции (03.06.2020 г.) – 2,8 мкМЕ/мл. Дозу препарата эндокринолог не менял. Самочувствие пациентки хорошее, показатели КЖ: психологический компонент здоровья (MH-S) и физический компонент здоровья (PH-S) – 72 и 78 соответственно.

Клиническое наблюдение 5. Пациентка К., 34 года, находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г.Ярославль» с 04.12.2019 по 07.12.2019 с диагнозом: Узловой зоб, эутиреоз (E04.2). При поступлении жалоб не отмечает. Anamnesis morbi: увеличение ЩЖ с 2017 года, наблюдалась эндокринологом с периодическим УЗИ – контролем. УЗИ щитовидной железы (18.11.2019): суммарный объем 26,3 см³, в н/сегменте правой доли гипозоженное образование 22*24*30 мм с ровными, четкими контурами, с хорошим смешанным кровотоком (TIRADS4a). Показатели крови: уровень ТТГ – 1,92 (референсные значения 0,32-4,0) мкМЕ/мл, уровень Св.Т4 – 18,4 (референсные значения 12-22) пмоль/л. В ноябре 2019 годы выполнена ТАПБ узла правой доли ЩЖ. ТАПБ (21.11.2019): цитологическое заключение – клетки фолликулярного эпителия с пролиферативной активностью, формирующие фолликулярные и трабекулярные структуры (Bethesda4). После осмотра хирургом-эндокринологом, пациентке было предложено оперативное лечение по поводу «Узлового зоба», по результатам ТАПБ/ЦИТ не исключалась фолликулярная опухоль. Status praesens. Состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, рост – 162 см, вес - 80 кг, ИМТ – 30. ЧДД – 17 в минуту, дыхание свободное, в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца четкие, ритмичные, пульс 76 в минуту, удовлетворительного наполнения, ритмичный, АД – 130/80 мм рт. ст. Status localis. Визуально увеличение ЩЖ не определяется. Пальпируется узел в правой доле ЩЖ, эластичный, смещаемый при глотании, подвижный, безболезненный. Размер узла правой доли ЩЖ около 2,5 см. Лимфоузлы шеи не пальпируются. На этапе предоперационной подготовки пациентке было выполнено генетическое тестирование на полиморфизм гена SLCO1B1 Val174Ala (28.11.2019). Заключение: SLCO1B1 Val174Ala - TC – выявлены аллели, отвечающие за повышенный риск развития побочных эффектов. В связи с более высоким риском появления нежелательных побочных эффектов на фоне приема левотироксина-натрия, максимальная доза препарата должна быть снижена в сравнении с пациентами-носителями генотипа ТТ.



НУЗ «Дорожная клиническая больница
на станции Ярославль ОАО «РЖД»
150030, г. Ярославль, Суздальское шоссе, 21, ул. Чехова, 34
Телефоны: (4852) 642-642, 79-66-17, 79-94-51

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА ЗДОРОВЬЯ

Исследуемый материал - кровь. Дата взятия материала « 28 » 11. 2019 г.

Исследование № 4

ФИО: К-ва О.Е.
Дата рождения: _____ Диагноз: Е04.2

Пол: женский Отделение: амбул.

ФИО направившего врача: _____

Генетическое тестирование для персонализированного подбора статинов		
SLCO1B1 Val174Ala	ТС	гетерозигота

ФИО врача _____ Дата исследования « 28 » 11. 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
Врача-клинического фармаколога по результатам
генетического тестирования

SLCO1B1 Val174Ala - ТС – обнаружены аллели, отвечающие
за повышенный риск развития побочных эффектов.

_____ Дата 28.11.2019 г.
ФИО и подпись врача

Рисунок 5.1.2 – Генетическая карта здоровья пациентки К., 34 лет (клиническое наблюдение 5) с результатом генетического тестирования

После получения заключения фармакогенетического тестирования, в результате которого была выявлена гетерозигота ТС, пациентке была выполнена органосохраняющая операция – гемитиреоидэктомия (04.12.2019), не исключалась повторная операция при злокачественном процессе.

Гладкий послеоперационный период, снятие швов на 8 сутки. Гистологическое заключение (39939-12): фолликулярная аденома ЩЖ. При выписке пациентке препараты не назначались. При контроле уровня ТТГ: через 1 месяц - 3,92 мкМЕ/мл, через 3 месяца – 7,8 мкМЕ/мл. Назначен эутирокс в дозировке из расчета на идеальный вес – 75 мкг в сутки. После начала приема препарата отмечала ухудшение самочувствия в виде тахикардии, раздражительности, тревожности. Контроль уровня ТТГ через 4 месяца на фоне приема препарата – 3,7 мкМЕ/мл. С учетом симптоматики эндокринолог уменьшил дозу эутирокса до 50 мкг в сутки. Самочувствие стабилизировалось. Контроль уровня ТТГ через 5 месяцев – 3,1 мкМЕ/мл. Самочувствие пациентки хорошее, показатели качества жизни: физический компонент здоровья (PH-S) и психологический компонент здоровья (MH-S) – 81 и 75 соответственно.

5.2. Влияние результатов фармакогенетического тестирования на выбор реабилитационных мероприятий

Сегодня при оперативном лечении пациентов с заболеваниями ЩЖ все пособия направлены лишь на уменьшение объема органа или за счет удаления узлов ЩЖ, или за счет удаления доли ЩЖ, или всей железы. Уменьшение объема гормонопродуцирующей ткани ЩЖ ведет к изменению гормонального статуса. Оценка гормональных нарушений после операции на ЩЖ и их коррекция являются одним из самых важных компонентов реабилитационных мероприятий.

Одним из направлений работы было изучение особенностей метаболизма перорально принимаемых препаратов гормонов ЩЖ с целью компенсации послеоперационного гипотиреоза. В данном исследовании из 28 пациентов у 10 были выполнены органосохраняющие операции, а у 18 – радикальные. После операции (временной диапазон 3-6 месяцев) собирали информацию об особенностях послеоперационной реабилитации, акцент делался на сборе информации о приеме препаратов тиреоидных гормонов (L-тироксина и Эутирокса). Оценка учитывала дозировку препарата, время подбора дозы, длительность и своевременность начала фармакотерапии. Оценку производили методом подсчета средних суточных доз (ССД), которая определялась средней дозой препарата в течение суток на протяжении заданного промежутка времени. Помимо этого, была оценена комплаентность пациентов к проводимой терапии.

При анализе установлено, что из 28 пациентов препараты тиреоидных гормонов после операции получали 24 человека. Анализ показал, что из 4 человек, которым была выполнена гемитиреоидэктомия, 2 пациентки не принимали тиреоидные препараты, 1 – с полиморфизмом гена *SLCO1B1 Val174Ala* - гетерозиготой ТС принимала эутирокс (ССД - 50 мкг), 1 пациентка с папиллярным раком ЩЖ T1N0M0 (1 стадия) принимали эутирокс в супрессивной дозе (ССД -150 мкг). Из 6 пациентов с резекцией ЩЖ одна пациентка принимала эутирокс (ССД - 125 мкг; супрессивная терапия при раке ЩЖ), 2 пациентки препараты не принимали, а 3 пациента принимали препарат в дозировке (ССД – 50 мкг, 75 мкг и 100 мкг).

После радикальных операций всем пациентам был назначен эутирокс: 5 человек с папиллярным раком ЩЖ получали препарат в супрессивной дозе (ССД - 150 мкг). Пациентам с доброкачественными заболеваниями эутирокс был назначен, исходя из массы тела. Коррекция ССД проводилась с учетом оценки качества жизни пациентов, показателя ТТГ, комплаентности и способа прогнозирования эффективности лечения гипотиреоза, основанного на методике фармакогенетического тестирования с определением

однонуклео-тидного полиморфизма гена *SLCO1B1* Val174Ala, кодирующего транспортеры лекарственных средств (патент на изобретение № 2732290 от 15.09.2020 года «Способ прогнозирования эффективности лечения гипотиреоза»). При выявлении мутаций (гетерозиготы *SLCO1B1* Val174Ala – СТ и гомозиготы *SLCO1B1* Val174Ala – СС) безопасной СДД считали минимальную дозу препарата, обеспечивающую эутиреоз. При выявлении гомозиготы *SLCO1B1* Val174Ala – ТТ (отсутствие полиморфизма) терапия считалась более прогнозируемой, а безопасная максимальная дозировка препарата допускалась более высокой.

Оценка комплаентности установила факторы, влияющие на приверженность к фармакотерапии на амбулаторном этапе: недооценка тяжести состояния (29,2%), небрежность (20,8%), забывчивость (33,3%).

Подбор СДД препаратов был индивидуален, за основу брались рекомендации по расчету СДД с ориентиром на идеальный вес, исходя из пола и роста пациентов. Динамическое наблюдение за пациентами после операций на ЩЖ показало, что СДД, необходимая для купирования гипотиреоза и достижения эутиреоза, у пациентов различна и не имеет прямой корреляции с весом и ИМТ больных (рисунок 5.2.1).

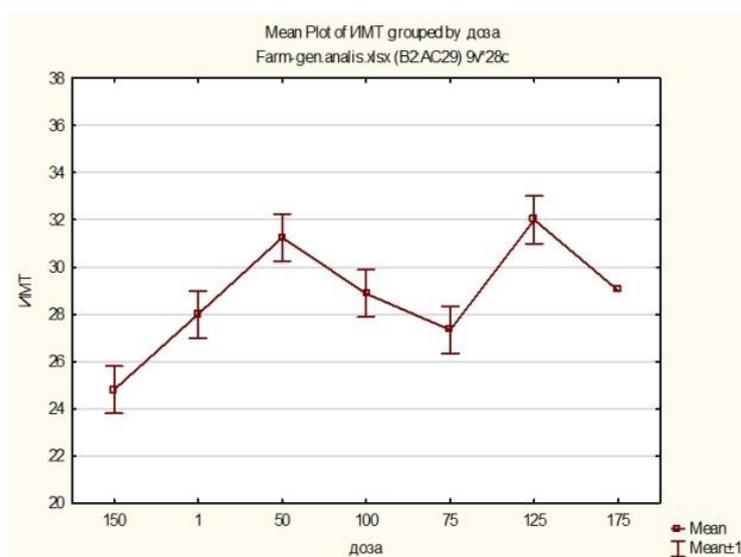


Рисунок 5.2.1 – Зависимость СДД от ИМТ пациентов

Также выявлено, что ССД, необходимая для купирования гипотиреоза и достижения эутиреоза, не имеет прямой корреляции с возрастом больных (рисунок 5.2.2).

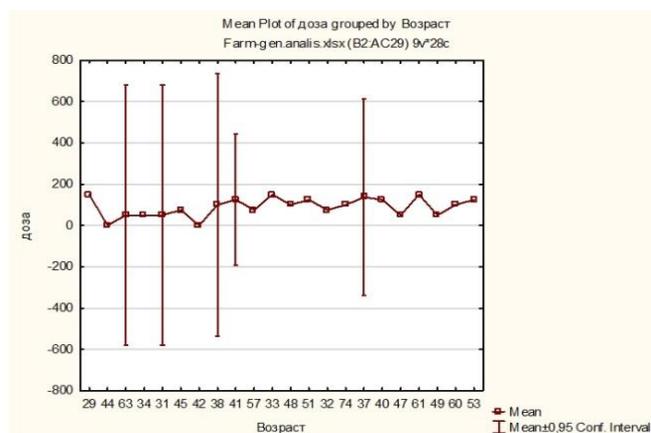


Рисунок 5.2.2 – Зависимость ССД от возраста пациентов

ССД, необходимая для купирования гипотиреоза и достижения эутиреоза в большей степени зависела от характера оперативного вмешательства (объема удаленной ткани ЩЖ) и от наличия генетических мутаций (рис. 5.2.3).

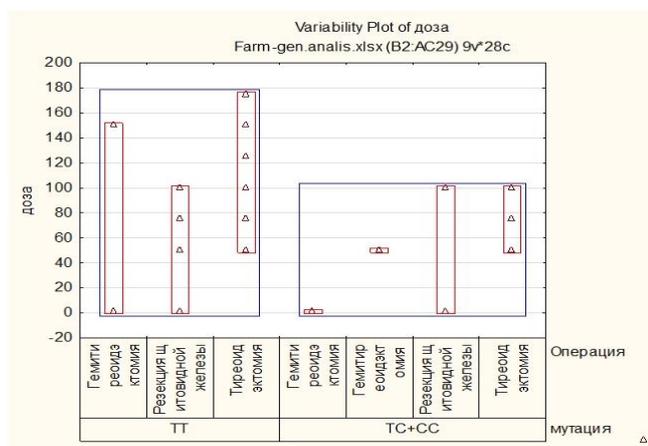


Рисунок 5.2.3 – Зависимость ССД от характера оперативного вмешательства и наличия генетических мутаций

Из графика видно, что после однотипных операций на ЩЖ ССД тиреоидных гормонов, необходимых для достижения эутиреоза в группах с различным генотипом отличались, у пациентов с мутациями (гетерозиготы *SLCO1B1 Val174Ala* – СТ и гомозиготы *SLCO1B1 Val174Ala* – СС) требовалась меньшая доза.

Таким образом, выявленное наличие генетического полиморфизма привело к нежелательному увеличению концентрации препарата в крови и могло стать одной из причин развития нежелательных лекарственных реакций в виде кожной сыпи и кожного зуда на фоне назначения стандартных дозировок препарата левотироксин-натрия.

Исходя из вышесказанного, пациентке необходимо было выполнить органосохраняющий объем операции, не требующий в послеоперационном периоде назначения максимальных дозировок левотироксина-натрия, что позволило бы избежать появления нежелательных лекарственных реакций.

5.3. Резюме

Современные подходы к выбору лечебной тактики у больных с патологией ЩЖ являются сложной и многоплановой проблемой, конечной целью которой является улучшение качества жизни пациентов. Одним из элементов послеоперационных реабилитационных мероприятий у пациентов с тиреоидной патологией является лекарственная терапия, учитывающая не только лечебные эффекты препаратов, но их безопасность. Научные литературные источники последних лет свидетельствуют о том, что в качестве одного из прогностических тестов эффективности и безопасности применения тиреридных гормонов после операций на ЩЖ являются генетические особенности пациента.

В исследовании проведена оценка клинической значимости частоты полиморфизма гена *SLCO1B1* у пациентов с заболеваниями ЩЖ и их влияния на успешность оперативного лечения и течение реабилитационного периода. В группу исследования вошли 28 пациентов с различными заболеваниями ЩЖ которым планировалось, и впоследствии было выполнено хирургическое лечение. Среди них было 25 (89,3%) женщин и 3 (10,7%) мужчин со средним возрастом $45,7 \pm 9,8$ лет. У 8 пациентов выявлен медикаментозный эутиреоз, у 20 – физиологический эутиреоз.

В специализированной лаборатории исследовали варианты полиморфизма с.521T>C, в результате чего валин заменяется на аланин в 174 положении (Val174Ala).

По результатам генетического анализа пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 19 пациентов с нормой гомозиготы (SLCO1B1 Val174Ala – TT), при которой аллели, отвечающие за повышенный риск развития побочных эффектов препаратов тиреоидных гормонов обнаружены не были; во 2 группу вошли 9 больных: 8 больных с гетерозиготой (SLCO1B1 Val174Ala-CT) и 1 - с мутацией гомозиготы (SLCO1B1 Val174Ala- CC).

Группы пациентов были немногочисленными, но при начальной оценке видно, что полиморфизм гена не имеет гендерных особенностей и не зависит от возраста. Также было выявлено, что генетические особенности не оказывали влияния на физические параметры пациентов (рост, вес, ИМТ).

Перед операцией хирурги были проинформированы о данных генетического анализа, что влияло на выбор оперативного пособия. При выявлении гомозиготы TT (при отсутствии полиморфизма) при прочих равных условиях, предпочтение отдавали радикальной операции, поскольку отсутствие полиморфизма гена SLCO1B1 Val174Ala определяло в послеоперационном периоде прогнозируемость эффекта при подборе дозы левотироксина-натрия в качестве гормональной заместительной терапии даже при назначении максимальных дозировок препарата и свидетельствовало о низкой вероятности нежелательных лекарственных реакций, особенно при условии длительного приема препарата. При выявлении мутаций (гетерозиготы SLCO1B1 Val174Ala – CT и гомозиготы SLCO1B1 Val174Ala – CC) при прочих равных условиях предпочтение отдавали органосохраняющим операциям, исходя из того, что при сохранении части ЩЖ и развитии послеоперационного гипотиреоза для достижения эутиреоза потребуется меньшая доза левотироксина, что снизит частоту нежелательных лекарственных реакций, особенно при условии длительного приема препаратов. Особенно это было важно у пациентов с

опухолями ЩЖ, поскольку одним из важных элементов лечения пациентов с высокодифференцированных раков ЩЖ является супрессивная терапия большими дозами тиреоидных гормонов.

В нашем исследовании из 28 пациентов у 10 были выполнены органосохраняющие операции, а у 18 – радикальные. В послеоперационном периоде 24 пациента принимали препараты тиреоидных гормонов. После радикальных операций всем пациентам был назначен эутирокс, из них 5 человек с папиллярным РЩЖ получали препарат в супрессивной дозе (ССД - 150 мкг). Пациентам с доброкачественными заболеваниями эутирокс был назначен, исходя из массы тела.

Оценка комплаентности установила факторы, влияющие на приверженность к фармакотерапии на амбулаторном этапе: недооценка тяжести состояния (29,2%), небрежность (20,8%), забывчивость (33,3%).

ССД, необходимая для купирования гипотиреоза и достижения эутиреоза, у пациентов различна и не имеет прямой корреляции с весом и ИМТ больных, а также с возрастом больных. В большей степени ССД зависела от характера оперативного вмешательства (объема удаленной ткани ЩЖ) и от наличия генетических мутаций: у пациентов с мутациями (гетерозиготы *SLCO1B1 Val174Ala – CT* и гомозиготы *SLCO1B1 Val174Ala – CC*) требовалась меньшая доза. Наряду с более выраженным лечебным эффектом на меньшие ССД тиреоидных гормонов у пациентов с мутациями, был выше риск побочных эффектов и осложнений на принимаемые препараты.

Таким образом, на успешность оперативного лечения и течение послеоперационного периода оказывает влияние полиморфизм гена *SLCO1B1 Val174Ala*.

Фармакогенетическое тестирование позволяет правильно оценить реабилитационные риски, спланировать хирургическое пособие, оценить эффективность купирования гипотиреоза и безопасность терапии, быстро и верно выбрать наиболее безопасный препарат и выявить значимые генетические изменения, которые могут повлиять на успех лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин «заболевания ЦЖ» объединяет большую группу различных патологических процессов этого органа, имеющих различную этиологию, патогенез и клинику. При всем своем многообразии эти болезни оказывают существенное влияние на КЖ людей, а с учетом распространенности этих заболеваний становится понятным пристальное внимание современных ученых и врачей с этой серьезной медико-социальной проблеме. Наряду с получением новых данных о различной патологии ЦЖ и разработкой новых тестов диагностики хирургическое лечение по-прежнему остается одним из основных вариантов лечения больных с заболеваниями ЦЖ. Появление новых видов операций, методик и оборудования расширяет возможности хирургов, позволяет решать задачи, которые ранее были невыполнимы.

Прогресс в развитии хирургических технологий не является самоцелью. Главной задачей лечения является полная физическая и социальная реабилитация пациентов. Вместе с тем, часто контакт больного и врача заканчивается на этапе хирургического стационара, что не позволяет хирургу в полной мере оценить качество выполненной им операции, особенно в отдаленные сроки. Признано, что КЖ пациентов после операций зависит ряда факторов, в частности от объема вмешательства, адекватного использования перед операцией методов лабораторной, морфологической и топической диагностики, применения безопасных приемов и технологий в ходе операции, раннего выявления и коррекции возникающих осложнений, и использование современных реабилитационных технологий. Исходя из этого, сегодня актуальной является оценка значимости факторов, влияющих на реабилитацию пациентов с патологией ЦЖ, с целью прогнозирования послеоперационных рисков и возможного их уменьшения или даже полного устранения. При всем многообразии патологии ЦЖ можно выделить объединяющие моменты, имеющие место при лечении этих пациентов. Во-первых, это планирование объема операции, что невозможно без

качественного предоперационного обследования и подготовки. Во-вторых, это выбор варианта хирургического вмешательства, приемов и методов, используемых для достижения результата с минимальной физической и психологической травмой для больного. И, наконец, это комплекс различных реабилитационных мероприятий, обеспечивающих высокое КЖ пациентов после операции. Все эти аспекты несомненно заслуживают внимания и являются актуальными.

Целью исследования явилась оптимизация диагностической и хирургической тактики с позиции реабилитации у пациентов после операции на щитовидной железе на основании использования современных диагностических и лечебных методик.

Для решения обозначенной цели были проведены разноплановые исследования. Среди них: 1. оценка реабилитационных рисков в зависимости от предоперационной тактики (от использования различных методов лучевой диагностики у пациентов с зобами большого размера); 2. оценка КЖ больных после операций с позиции особенностей вмешательства; 3. оценка данных фармакогенетического тестирования у пациентов с позиции прогнозирования лекарственной терапии послеоперационного гипотиреоза.

Исследование было ретроспективным на всех этапах. На первом этапе была проведена оценка реабилитационных рисков у пациентов с различными операциями на ЩЖ. С учетом критериев включения и исключения были отобраны 145 человек, из которых сформировали три группы. В первую группу вошли пациенты, которым выполнено малоинвазивное под контролем ультразвука удаление узлов ЩЖ с использованием ИЛФ (32 пациента); во вторую группу – пациенты, которым выполнены открытые органосохраняющие операции (ООО): гемитиреоидэктомия (28) и резекция ЩЖ (12) и в третью группу – вошли пациенты с выполненной радикальной операцией (ТЭ) – тиреоидэктомией (73).

Объем операций зависел от нескольких факторов, в первую очередь от морфологических и функциональных изменений ЩЖ. Данные

предоперационного обследования, протокол операции и описание макропрепарата вносили в специально созданную базу данных. Оценивалось КЖ по параметрам, которые определяли сами пациенты до операции и в послеоперационном периоде (3, 6 и 12 месяцев).

Вторым направлением работы была оценка реабилитационных рисков у пациентов с зобами больших размеров и шейно-медиастинальной локализацией ЩЖ. В данную группу вошли 69 человек с ЩЖ объемом более 100 см³. Объем ЩЖ был от 100 до 1200 см³ (в среднем – 231,51±102,27 см³). У 15,9% пациентов был шейно-медиастинальный зоб. Оценивали реабилитационные риски и возможность их прогноза при применении различных методов лучевой диагностики и различной хирургической тактике.

Третьим направлением исследования было проспективное изучение особенностей послеоперационной медикаментозной терапией тиреоидными гормонами и ее влияния на послеоперационную реабилитацию в зависимости от полиморфизма гена *SLCO1B1*. В исследование были включены 28 человек. По результатам морфологического исследования были выявлены в 75% доброкачественные заболевания ЩЖ и в 25% – рак ЩЖ. Согласно этим данным, были выполнены различные по объему операции: в 35,7% – органосохраняющие вмешательства, в 64,3% – тиреоидэктомия.

Выполняя первое направление исследовательской работы, оценивали динамику показателей физической и социальной активности с помощью опросника SF-36. Анализ данных SF-36 до операции подтвердил сохранение пациентами физической активности (ФФ/PF = 82,4 ± 11,2 балла), присутствие дискомфорта, в том числе боли (ТБ/ВР = 81,0 ± 15,4 балл). Показатели «социальное функционирование» и «эмоциональное состояние» имели промежуточные значения (СФ/SF = 75,6 ± 11,2 баллов и ЭС/RE = 73,8 ± 9,7 балла соответственно). Были установлены отличия в исходных данных у больных с различными вариантами хирургического лечения. Больные, которым сделано ИЛФ, исходно имели более высокие показатели по всем

параметрам, однако отличия были недостоверны. Операции в целом улучшили КЖ пациентов, у пациентов после органосохраняющих вмешательств это было более выражено. В большинстве случаев через 1 год позитивная динамика не была связана с объемом операции, особенностями наркоза, хирургического доступа, длительностью операции. В раннем послеоперационном периоде показатель ФФ/РФ незначительно снижался (до $80,7 \pm 10,3$ баллов), а затем восстановился (через 6 мес. - $86,8 \pm 13,2$ баллов, через 1 год - $88,3 \pm 10,3$ баллов). Динамика показателя ФФ зависела от вида операции. Ролевое функционирование (РФ/РР) имело выраженную позитивную динамику (до операции - $77,5 \pm 8,6$ баллов, через 6 мес. - $82,8 \pm 10,2$ балла, через 1 год - $88,3 \pm 9,4$ баллов), причем после ИЛФ показатель РФ не менялся, а после открытых вмешательств он прогрессивно рос. Показатель общего здоровья (ОЗ/ОН) после операций не менялся, так как определялся в основном возрастом больных и наличием коморбидной патологии. Также не менялся показатель жизненной активности (ЖС/VT). Показатель социального функционирования (СФ/SF) имел средние значения и менялся незначительно (через 1 год после операции - $78,2 \pm 8,4$ баллов). Динамика в группах была различной, наиболее выраженной она была в группе открытых органосохраняющих операций. Показатель эмоционального состояния (ЭС/RE) в ранние сроки после операции не менялся, но через 1 год имел более высокие значения (до операции - $73,8 \pm 9,3$ балла, через 1 год - $82,5 \pm 11,2$ балла, особенно после ИЛФ и ОО). Показатель психического здоровья (ПЗ/МН) после операций имел слабо выраженный положительный тренд во всех группах больных. При оценке физического компонента здоровья (ФКЗ/PH-S) установлен незначительный позитивный тренд, зависящий от сроков после операции (до операции - $75,7 \pm 9,3$ баллов, через 1 год - $79,7 \pm 9,1$ баллов). Исследование показало, что проведенные операции существенного влияния на психологический статус пациентов не оказали. Сравнение динамики параметров, отражающих ФЗ и ПЗ, показало, что после

радикальных операций они были ниже, чем после органосохраняющих операций.

Внутри групп тренд был различным, он зависел от объема и техники операции, а также от характера патологии. После ИЛФ динамика была максимальной через 6 месяцев. После открытых вмешательств показатели КЖ зависели от объема операций, а также от гормональных сдвигов и заместительной терапии. После ТЭ показатель ОЗ/ГН был ниже ($58,3 \pm 9,2$), чем исходный, после ООО динамика была позитивной. У пациентов после ТЭ имелась недостоверная динамика интегральных показателей ФКЗ/РН-S и ПКЗ/МН-S ($p = 0,073$, $p = 0,096$) по сравнению с пациентами после ООО, но они были старше по возрасту, имели коморбидную патологию, а частота осложнений была выше, чем в группе органосохраняющих операций.

Анализ показал, что КЖ зависит от пола и возраста пациентов, морфологии, давности заболевания, компрессии органов шеи, функции и объема ЩЖ, коморбидной патологии, техники и объема операции, операционных осложнений и адекватности заместительной терапии. В частности, у пациентов с аденомами и раком ЩЖ установлен более низкий уровень ряда параметров КЖ (жизненная активность, психологический компонент здоровья, психическое здоровье и эмоциональное состояние и социальное функционирование).

До операций пациенты указывали на ощущение дискомфорта и ощущение узла ЩЖ. Указанные симптомы носили субъективный характер и не имели достоверной градации. После операций основной жалобой были боли в шее. Выраженность болевого синдрома, определенная по визуально-аналоговой шкале боли, после ИЛФ узлов ЩЖ снижалась (исходно – $1,12 \pm 0,23$ балла, через 1 год – $0,38 \pm 0,3$ балла). В группе открытых операций после вмешательств болевой синдром был существенным ($6,12 \pm 1,43$ балла). Он зависел от техники операции и синдрома триггерных точек. Через 3-6 месяцев интенсивность болей снижалась ($2,67 \pm 0,64$ балла), через 1 год причиной болей были рубцы в зоне вмешательства.

Эстетические аспекты влияли на психологический компонент здоровья (ПКЗ/МН-S) и на оценку КЖ в целом. В числе обследованных были 126 женщин (86,9%), которые обращали внимание на косметические результаты. Шкала оценки рубцов Stony Brook Scar Evaluation Scale (SBSES) показала, что результаты ИЛФ были $5,0 \pm 0,1$ баллов, органосохраняющих операций - $4,2 \pm 0,3$ балла, тиреоидэктомии - $3,2 \pm 0,5$ балла.

Не менее важным фактором был гормональный статус после операции и его коррекция. Гипотиреоз был итогом всех радикальных операций независимо от исходного статуса. После органосохраняющих операций он был менее выражен. Медикаментозная коррекция проводилась, исходя из тяжести гипотиреоза. Повышение уровня ТТГ коррелировало с РФ/РР: $r = -0,397$; $p = 0,009$, и ФКЗ/РН-S: $r = -0,341$; $p = 0,011$. При устранении гипотиреоза эти показатели росли.

С помощью факторного анализа были определены ключевые факторы, влияющие на КЖ. Оценивались признаки, которые имели количественное выражение: возраст, выраженность болевого синдрома (баллы по шкале боли), эстетический эффект (баллы по SBSES), объем ЩЖ до операции (см^3), объем оставленной ткани ЩЖ (см^3), показатель КЖ (баллы), уровень ТТГ после операции (мМЕд/мл), доза препарата, принимаемого для заместительной терапии (мкг). Объем оставленной ткани ЩЖ (см^3) при соотношении с исходным объемом ЩЖ являлся маркером объема выполненной операции (ТЭ или ОО). Параметры «осложнения» и «морфология» не учитывали, так как они не имели количественного выражения. Анализ показал высокий уровень достоверности оцениваемых параметров, но они имели различное значение в различные сроки после операции. Через 3 месяца после операции преобладающий факторный вес имели суммарный показатель КЖ (1,534209), возраст (1,369736), объем оставленной ткани ЩЖ (1,072253) и объем ткани ЩЖ до операции (1,018470). Совокупная дисперсия этих параметров составила 62,43%, это подтверждало то, что в первые месяцы после операции значимый

«факторный вес» имеют параметры, напрямую связанные с операцией. Также значимыми оказались параметры «возраст» и «индивидуальная оценка КЖ», которые не зависят от врачей.

Через год после операций наиболее высокую факторную нагрузку имеют показатель КЖ (2,094960), возраст (1,610127) и уровень ТТГ (1,124220). Суммарное значение этих показателей стало выше. Заслуживали внимания показатели эстетический эффект (0,951261) и доза препарата, принимаемого с целью заместительной терапии (0,723567). А показатели «исходный объем ЩЖ» (0,465982) и «объем оставленной ткани ЩЖ» (0,448845) через 1 год после операции не влияют на реабилитацию. Фактически реабилитация больных в отдаленные сроки операции зависит от их соматического статуса.

Пациенты с зобами больших размеров с явлениями нарушения дыхания и глотания относятся к группе с высоким риском развития осложнений после операций и реабилитационными рисками. Эти пациенты нуждаются в особом внимании на этапах подготовки к операции и в ходе операции.

При изучении реабилитационных рисков у пациентов с зобом больших размеров проведен анализ диагностической и лечебной тактики у 69 (11%) больных с ЩЖ объемом более 100 см³. Группой сравнения были 559 (89%) человек. Средний объем ЩЖ в группе пациентов с большими зобами составил 231,51±102,27 см³, при этом в 17,4% объем ЩЖ был более 300 см³. Выявлено, что корреляция между объемом ЩЖ и возрастом отсутствует (0,074033), но есть высокая корреляция с длительностью болезни (0,732455). Изучение архивных данных показало увеличение числа больных с «большими» зобами в 2 раза (2006-2008 гг. - 44 пациента (5,33%); 2016-2018 гг. – 69 пациентов (11,0%). У всех пациентов были жалобы на увеличение шеи в объеме и ее деформацию. Затрудненное дыхание было в 50,7% случаев. Клиническая оценка увеличения ЩЖ не представляла трудности, но достоверно определить объем ЩЖ и размеры узлов не удалось ни в одном случае из-за элемента субъективизма и низкого порога достоверности.

С помощью метода логистической регрессии (в качестве аргумента применили линейную комбинацию независимых переменных) была создана диагностическая модель. Логистическая регрессия выявила связь между независимыми регрессорами и зависимой переменной. Пошаговое включение учитываемых регрессоров позволило построить регрессионную модель с уровнем значимости $p < 0,05$. В итоге была дана оценка каждого симптома и в результате рассчитаны стандартизованные регрессионные коэффициенты. ROC-анализ показал, что при зобах большого размера клинические признаки не являются достоверными: AUC равнялась 0,611, чувствительность - 63,2%, специфичность - 72,7%.

При подготовке к операции всем пациентам выполняли УЗИ органов шеи с целью оценки размеров и объема ЩЖ, и ее расположения. Была поведена оценка узлов по системе TIRADS. Анализ протоколов УЗИ показал, что в 61,1% случаев размеры ЩЖ не совпадали с истинными размерами ЩЖ на операции. В 15,9% причиной этого было загрудинное расположение ЩЖ. Особые трудности были при применении системы TIRADS при «больших» зобах, в полной мере ее использовать не удалось, в 13% случаев врачи УЗИ не смогли определиться с градацией узлов. В протоколах УЗИ отсутствовало описание окружающих тканей, не было оценки компрессии трахеи и пищевода, регистрировались артефакты. На этапе первичной диагностики УЗИ было малоинформативным. УЗИ, выполняемое перед операцией, оказалось более эффективным, число расхождений было значительно меньше. УЗИ стационара было более информативным: AUC - 0,755, чувствительность - 83,55%, специфичность - 79,71%.

При значительном увеличении ЩЖ и ее загрудинном расположении более эффективными были РКТ и МРТ. Большая ЩЖ на РКТ и МРТ изображениях имела неоднородные высокие значения затухания по сравнению с соседними тканями. Денситометрические характеристики плотности объемных образований ЩЖ были различными. При зобах большого размера РКТ/МРТ изображения в 3 проекциях достоверно

показывали ЩЖ, ее расположение и соотношение с другими органами шеи и средостения. РКТ в режиме 3D позволяло выполнять трехмерную реконструкцию, оценить смещение трахеи и пищевода. При медиастиальном зобе РКТ/МРТ достоверно демонстрировали положение ЩЖ. При медиастиальном зобе в 36,2% случаев установлена компрессия трахеи, а в 5,8% случаев - пищевода. Недостатком РКТ/МРТ были ограниченные возможности при небольших очаговых образованиях невысокой плотности. ROC-анализ показал, что РКТ/МРТ при больших зобах являются методами высокого качества: AUC - 0,907, чувствительность - 92,7%, специфичность - 87,8%, превосходящими УЗИ, в том числе, выполненном на аппаратах экспертного класса.

Оценка показала, что УЗИ, РКТ, МРТ являются обязательными в программе обследования перед операцией больных с ЩЖ более 100 см³, они имеют важное значение при оценке реабилитационных рисков. Но УЗИ является недостаточным с позиции первичной и топической диагностики. Применение УЗИ у этой группы больных мало информативно даже при «шейной» локализации зоба. При планировании операции выполнение РКТ/МРТ является обязательным. Зависимость выраженной компрессии при шейно-медиа-стиальном зобе (в области верхней грудной апертуры) заставляет говорить о том, что за грудиное расположение и большой размер ЩЖ являются показанием для выполнения РКТ/МРТ, являющихся приоритетными методами.

Важным вопросом является выбор хирургического и анестезиологического пособий из-за возможных рисков интубации, связанных с компрессией трахеи. В 10,25% больных интубация выполнена по гибкому бронхоскопу. Выбор доступа и объема операции определяли индивидуально. У 46,4% больных выполняли перевязку подкожных вен и пересечение коротких мышц шеи. При за грудином расположении ЩЖ предпочтение отдавали методике «этапного лифта». При зобе объемом более 400 см³ (8,7%) и за грудином зобе (23,2%) использовали активный дренаж с

вакуум-аспирацией. Объем удаленной ткани ЩЖ при гемитиреоидэктомии составил $186,11 \pm 64,31 \text{ см}^3$, а при тиреоидэктомии – $241,56 \pm 166,78 \text{ см}^3$. Полученные данные о компрессии органов подтвердились в ходе операций. Частота послеоперационных осложнений были выше, чем при зобах размером менее 100 см^3 , осложнения при операции установлены у 8 человек (11,6%).

При реабилитации пациентов после операций на ЩЖ коррекция гормонального статуса является обязательной. Есть данные об индивидуальных особенностях метаболизма лекарственных препаратов с позиции генетических особенностей пациента. В ходе выполнения работы был изучен полиморфизм гена *SLCO1B1* у 28 больных его влияние на течение реабилитационного периода. Проанализированы варианты полиморфизма с.521T>C. Средний возраст больных составил $45,7 \pm 9,8$ лет. Использовали клинические методы обследования, УЗИ, лабораторные исследования. При подготовке больных к операции проводили генетическое тестирование.

Была изучена возможность планирования объема удаляемой ткани ЩЖ на основании результатов генетического тестирования (заявка на изобретение № 2020104291 от 30.01.2020 года). В группу А вошли 19 человек с нормой гомозиготы (*SLCO1B1 Val174Ala – TT*), в группу Б - 8 человек - с гетерозиготой (полиморфизм гена *SLCO1B1 Val174Ala – CT*) и 1 человек с мутацией гомозиготы (*SLCO1B1 Val174Ala – CC*). При выявлении гомозиготы *TT* при прочих равных условиях, предпочтение отдавали радикальной операции, поскольку эффекты при подборе дозы тироксина для заместительной гормональной терапии были прогнозируемы, а риск нежелательных лекарственных реакций минимальным. При выявлении мутаций (гетеро-зиготы *SLCO1B1 Val174Ala – CT* и гомозиготы *SLCO1B1 Val174Ala – CC*) предпочтение отдавали органосохраняющим операциям. На основании исследования разработан «Способ выбора объема оперативного лечения при патологии щитовидной железы» (заявка на изобретение №

2020104291 от 30.01.2020 года), основанного на фармакогенетическом тестировании с определением полиморфизма гена *SLCO1B1 Val174Ala*.

У 10 больных выполнены органосохраняющие операции, у 18 – радикальные. После операции (через 3-6 месяцев) собрали информацию о приеме препаратов (L- тироксина и Эутирокса). Учитывали дозу препарата, время ее подбора, длительность фармакотерапии. Использовали метод подсчета средних суточных доз (ССД). Также была оценена комплаентность пациентов к проводимой терапии.

Препараты (L-тироксин и Эутирокс) после операции получали 24 человека. После ООО препараты принимали 6 человек. После радикальных операций всем пациентам был назначен эутирокс: 5 больным в супрессивной дозе (ССД - 150 мкг), 13 – в заместительной. Коррекция ССД проводилась с учетом оценки КЖ пациентов, показателя ТТГ и комплаентности. При мутациях безопасной считали минимальную дозу препарата, обеспечивающую эутиреоз. При выявлении гомозиготы *SLCO1B1 Val174Ala*–ТТ доза препарата была более высокой.

Оценка комплаентности показала, что на приверженность к фармакотерапии влияли забывчивость (33,3%), небрежность (20,8%), недооценка тяжести собственного состояния (29,2%). Подбор ССД был индивидуален (ориентиры на идеальный вес, исходя из пола и роста). Исследование показало, что ССД, необходимая для достижения эутиреоза, у пациентов различна, не имеет прямой корреляции с весом, ИМТ и возрастом. После однотипных операций ССД, необходимая для достижения эутиреоза, в группах с различным генотипом отличались, у пациентов с мутациями требовалась меньшая доза. Наряду с более выраженным лечебным эффектом на меньшие ССД у пациентов с мутациями чаще возникали побочные эффекты и осложнения. Этот фрагмент работы стал основанием для разработки способа прогнозирования эффективности лечения гипотиреоза, основанного на методике фармакогенетического тестирования с определением однонуклеотидного полиморфизма гена *SLCO1B1 Val174Ala*,

кодирующего транспортеры лекарственных средств (патент на изобретение № 2732290 от 15.09.2020 года).

Таким образом, физическая и социальная реабилитация пациентов после операций на ЩЖ является многогранной и важной задачей. Она зависит от многих факторов, включая полное и правильное применение методов диагностики, правильный выбор сроков и объема операций, использование щадящих приемов и методов операций, коррекцию осложнений и использование современных реабилитационных технологий, обеспечивающих высокое КЖ пациентов после операции. Все эти аспекты лечения больных с патологией ЩЖ несомненно заслуживают внимания.

ВЫВОДЫ

1. На качество жизни пациентов с патологией ЩЖ влияет возраст, коморбидная патология, полнота обследования, правильный выбор варианта анестезиологического и хирургического пособия. На ранних сроках качество жизни пациентов зависит от объема операции и техники ее выполнения, от хирургического доступа и длительности операции. На поздних - наиболее высокие показатели качества жизни показали пациенты после органосохраняющих операций и с адекватной заместительной терапией.

2. В раннем послеоперационном периоде (3 месяца) на реабилитацию пациентов оказывает влияние возраст (0,706320), показатель КЖ (0,778907), объем оставленной ткани ЩЖ после операции (0,779241) и объем ЩЖ до операции (0,806142), то есть два фактора зависящие от врача и два фактора не зависящие от врача. В отдаленном послеоперационном периоде (1 год) оказывает влияние возраст (0,798709), показатель КЖ (0,828450) и дозировка препарата гормональной заместительной терапии (0,755404), то есть реабилитация пациентов полностью зависит от их соматического статуса.

3. УЗИ является методикой высокого качества только у пациентов с объемом ЩЖ $<100 \text{ см}^3$: AUC = 0,955, чувствительность = 93,4%, специфичность = 89,7%. У пациентов с объемом ЩЖ $>100 \text{ см}^3$ уточняющее предоперационное УЗИ имеет более высокие показатели, относительно амбулаторно выполненного УЗИ: AUC = 0,755, чувствительность = 83,55%, специфичность = 79,71%. Методами высокого качества у пациентов с объемом ЩЖ $>100 \text{ см}^3$ являются РКТ/МРТ: AUC=0,907, чувствительность – 92,7%, специфичность – 87,8%

4. Отсутствие полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 (гомозигота – TT) свидетельствует о низкой вероятности нежелательных лекарственных реакций и указывает на возможность выполнения радикального объема операции с назначением в послеоперационном периоде максимальных дозировок левотироксина-натрия. Выявление мутаций

(гетерозигота – СТ, гомозигота – СС) свидетельствует о высокой вероятности нежелательных лекарственных реакций и указывает на необходимость, выполнения органосохраняющих операций, требующих меньшей дозировки левотироксина-натрия в послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании оперативного лечения пациентов с патологией щитовидной железы наряду с данными лабораторного и инструментального обследования, учитывать реабилитационные риски: возраст, показатель качества жизни, объем оставляемой ткани ЩЖ и объем ЩЖ до операции, а также дозировку препарата гормональной заместительной терапии.

2. Пациентам с объемом щитовидной железы более 100 см³ для уточнения размеров, расположения и наличия компрессии срединных структур шеи включить в перечень инструментального обследования выполнение РКТ\МРТ.

3. Всем пациентам, которым планируется оперативное лечение на щитовидной железе включить в предоперационное лабораторное обследование фармакогенетическое тестирование с определением однонуклеотидного полиморфизма гена *SLCO1B1 Val174Ala*, кодирующего транспортеры лекарственных средств.

4. При планировании оперативного лечения, учитывать результат фармакогенетического тестирования с определением однонуклеотидного полиморфизма гена *SLCO1B1 Val174Ala*, кодирующего транспортеры лекарственных средств. При выявлении мутаций в виде гетерозиготы *SLCO1B1 Val174Ala – CT* и гомозиготы *SLCO1B1 Val174Ala – CC*, предпочтение отдавали органосохраняющим операциям. При отсутствии мутаций в виде наличия нормы гомозиготы *SLCO1B1 Val174Ala – TT*, при прочих равных условиях предпочтение отдавать радикальным операциям.

5. При планировании в послеоперационном периоде терапии тиреоидными гормонами, учитывать результат фармакогенетического тестирования с определением однонуклеотидного полиморфизма гена *SLCO1B1 Val174Ala*, кодирующего транспортеры лекарственных средств. Отсутствие мутаций в виде наличия нормы гомозиготы *SLCO1B1 Val174Ala – TT*, обеспечивает прогнозируемые эффекты и минимизирует риск

нежелательных лекарственных реакций при подборе дозы левотироксина-натрия и дает возможность назначения максимальных дозировок препарата. Наличие мутаций в виде гетерозиготы *SLCO1B1 Val174Ala* – СТ и гомозиготы *SLCO1B1 Val174Ala* – СС, способствует увеличению концентрации тиреоидных препаратов в плазме, в связи с чем ориентиром для расчета дозировки левотироксина-натрия должен являться результат фармакогенетического тестирования, а не идеальный вес, пол и рост пациента.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ДУЗ	– диффузно-узловой зоб
ИЛФ	– интерстициальная лазерная фотокоагуляция
ИМТ	– индекс массы тела
ИФА	– иммуноферментный анализ
КЖ	– качество жизни
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ООО	– органосохраняющие операции
ПКЖ	– показатель качества жизни
РКТ	– рентгеновская компьютерная томография
РЩЖ	– рак щитовидной железы
ССД	– средняя суточная доза препарата
Т3	– трийодтиронин
Т4	– тироксин
ТАПБ	– тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия
ТГ	– тиреоглобулин
ТТГ	– тиреотропный гормон гипофиза
ТЭ	– тиреоидэктомия
УЗ	– узловой зоб
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УП-УЗИ	– уточняющее предоперационное ультразвуковое исследование
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ФГТ	– фармакогенетическое тестирование
ЩЖ	– щитовидная железа
ЭД	– энергетический доплер
HIFU	– высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук
SBSES	– шкала модифицированной оценки состояния рубцов
TIRADS	– Thyroid Image Reporting and Data System
TBSRTC	– The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхабирова Ф.М. Узловой зоб. Методическое пособие / Ф.М. Абдулхабирова, В.Э. Ванушко, Т.В. Солдатова и др. // *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): 23–30
2. Абросимов, А.Ю. Система классификации цитопатологии щитовидной железы Бетесда (пересмотр 2017 г.). Перспективы диагностики опухолей щитовидной железы и оптимизация тактики ведения пациентов / А.Ю. Абросимов, Ф.М. Абдулхабирова // *Новости клинической цитологии России*. – 2017. – Т.21. – № 3-4. – с. 23-31.
3. Айзетулова, Г.Р. Результаты хирургического лечения и качество жизни больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы в зобно-эндемических районах Чувашской республики: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.Р. Айзетулова. – Саранск, 2015. – 20 с.
4. Александров Ю.К. Малоинвазивная хирургия щитовидной железы / Ю.К. Александров, М.С. Могутов, Ю.Н. Патрунов и др. // *М.: Медицина*, 2005. – 286
5. Александров, Ю.К., Отдаленные результаты лазерной деструкции пролиферирующего коллоидного зоба. / Ю.К. Александров, В.И. Семиков, Ю.А. Кудачков и др. // *Российский медицинский журнал*. 2016. №1. с.7-10.
6. Александров, Ю.К. Морфологическое обоснование радикальных операций и гистологические аспекты эффективности L- тироксина при заболеваниях щитовидной железы / Ю.К. Александров, И.Е. Беляков, Е.А. Шевердова // *Материалы XXVIII Российского симп. по эндокринной хирургии «Калининские чтения» - Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2018- С. 46-50.*
7. Александров, Ю.К. Прогнозирование операционных рисков и реабилитационная стратегия при операциях на щитовидной железе / Ю.К. Александров, И.Е. Беляков, А.Д. Дякив // *Материалы X Всероссийской конференции общих хирургов, Рязань. – 2018. – с.144-146.*

8. Александров, Ю.К. Медиастинальный зоб: тактика и лечение / Ю.К. Александров, С.Н. Пампутис, А.Д. Дякив // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского – 2018. – №1. – с.237-238.
9. Александров, Ю.К. Эффективность стратификационных систем в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы / Ю.К. Александров, Е.А. Яновская, Л.Б. Шубин, А.Д. Дякив // Проблемы эндокринологии. – 2019. – 65(4):216-226. doi.org/10.14341/probl10087.
10. Александров, Ю.К. Снижение реабилитационных рисков после операций на щитовидной железе / Ю.К. Александров, А.М. Сироткина, А.Л. Хохлов, С.Н. Пампутис, А.Д. Дякив // Практическая медицина. – 2019. – Том 17. – № 4. – С. 133-136. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-133-136
11. Александров, Ю.К. Трудности диагностики и лечения пациентов с рецидивным многоузловым зобом / Ю.К. Александров, И.Е. Беляков, Е.А. Яновская, А.Д. Дякив // Тезисы XIII-го Съезда хирургов 7-10 сентября 2020, г. Москва. – Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2020. – №1. – С.134-135.
12. Аристархов, В.Г. О преимуществах органосберегающих операций на щитовидной железе в отдаленном периоде при узловом зобе / В.Г. Аристархов, Н.В. Данилов, М.И. Шилова. – Рязань: РИО УМУ, 2016. – 256 с.
13. Аскеров, М.Р. Пути улучшения качества жизни и профилактика специфических осложнений у больных с доброкачественными болезнями щитовидной железы / М.Р. Аскеров, И.А. Турлыкова // Бюллетень мед. конф. Наука и инновации. – Саратов, 2017. – Т. 7. – С. 671–673.
14. Аскеров М.Р. Пути улучшения качества жизни и профилактика послеоперационных осложнений при хирургическом лечении больных с доброкачественной тиреоидной патологией: диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / Саратов, 2018. - 145 с.
15. Беляков, И.Е. Комплексная оценка при узловой патологии щитовидной железы. / И.Е. Беляков, Ю.К. Александров, и др. // Здоровье и образование. 2017;19(8):13-17.

16. Безруков, О.Ф. Тактика лечения доброкачественных узлов в щитовидной железе / О.Ф. Безруков, О.Р. Хабаров, Э.Э. Аблаев и др. // Тезисы XXVII Всероссийского симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов (Калининские чтения). - Симферополь-Судак.-2017.-С.16-19.

17. Бодрова, А.В. Исследование качества жизни больных с узловым эутиреоидным зобом в отдаленном периоде / А.В. Бодрова, И.В. Макаров, В.Е. Зайцев // Современные аспекты хир. эндокринологии: мат. XXV Рос. симп. – Самара, 2015. – С. 81–86.

18. Вагайцева, М.В. Психологические аспекты реабилитации онкологических пациентов. / М.В. Вагайцева, Т.Ю. Семиглазова, К.О. Кондратьева // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019.Т.3.№ 3.С.40-43.

19. Велькоборски, Х.Ю., Ультразвуковая диагностика заболеваний головы и шеи / Х.Ю. Велькоборски, П. Йеккер, Я. Маурер и др. // М.: МЕДпресс-информ, 2016. 174 с.

20. Вертянкин, С.В. Особенности эндохирургических оперативных вмешательств на щитовидной железе / С.В. Вертянкин, В.Л. Мещеряков, А.Г. Шубин и др. // Современные аспекты хир. эндокринологии: мат. XXVI Рос. симп. – Ижевск, 2016. – С. 64–66.

21. Вертянкин, С.В. Изучение качества жизни больных с доброкачественной тиреоидной патологией до и после операции / С.В. Вертянкин, Т.Б. Дубошина, М.Р. Аскеров и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 60–68.

22. Гостимский, А.В. Оптимальные сроки хирургического лечения больных с заболеваниями щитовидной железы, осложненными компрессией трахеи /А.В. Гостимский, Б.А. Селиханов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: мат. XXV Рос. симп. – Самара, 2015. – С. 129–134.

23. Гостимский, А.В. Неотложные и срочные операции при заболеваниях щитовидной железы, осложненных компрессией органов шеи и

средостения /А.В. Гостимский, А.Ф. Романчишен, Б.А. Селиханов и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 74–80

24. Гостимский, А.В. Выбор сроков хирургического лечения больных запущенным дифференцированным раком щитовидной железы / А.В. Гостимский, О.В. Лисовский, Б.А. Селиханов // Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017». – Санкт-Петербург, 2017. – С.108.

25. Гостимский, А.В. Ургентные операции на щитовидной железе у больных компрессионным синдромом / А.В. Гостимский, Б.А. Селиханов // Медицина: теория и практика. – 2017. – Т. 2, № 1. – С.20-23.

26. Гребенникова, Т.А. Гипопаратиреоз. Современное представление о заболевании и новые методы лечения / Т.А. Гребенникова, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко // Эндокринная хирургия. – 2017. – № 2. – С. 70–80.

27. Данилов, Н.В. Влияние хирургического лечения узлового зоба у пожилых пациентов на вероятность развития остеопороза / Н.В. Данилов, В.Г. Аристархов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: мат. XXV Рос. симп. – Самара, 2015. – С. 134–140

28. Дедов И.И. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 32–116.

29. Дубошина, Т.Б. Пути улучшения качества жизни хирургических больных с патологией щитовидной железы / Т.Б. Дубошина, М.Р. Аскеров, О.А. Жмылева // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – № 4.–С.50–53.

30. Дубошина, Т.Б. Динамика параметров качества жизни в отдаленном периоде у больных после операции на щитовидной железе / Т.Б. Дубошина, С.В. Вертянкин, М.Р. Аскеров и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 92–97.

31. Дякив, А.Д. Реабилитационные риски хирургического лечения диффузного и диффузно-узлового токсического зоба / А.Д. Дякив, Ю.К. Александров, Т.Ю. Никанорова // Актуальные проблемы эндокринной

хирургии: материалы XXVIII Рос. сип. по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининский чтения» / 19-20 октября 2018 г. – Саранск : Изд-во Мордов. ун-та, 2018. – с.40 - 46 стр.

32. Дякив, А.Д. Малоинвазивные вмешательства на узлах щитовидной железы под ультразвуковым контролем: показания и отбор пациентов / А.Д. Дякив, Ю.К. Александров, С.Н. Пампутис // Актуальные вопросы современной хирургии: сб. науч.-практ. работ, посвящ. 70-летию проф. Ю.С.Винника / Красноярск : Версо, 2018. – с.406.

33. Дякив, А.Д. Косметические аспекты формирования благоприятного рубца в восстановительном периоде после операций на щитовидной железе / А.Д. Дякив, Ю.К. Александров // Сборник материалов конференции, приуроченной к юбилею городской больницы им. Семашко гор. Ярославля «Харизма моей науки» под ред. проф. А.Б. Ларичева. – Ярославль: 2018. – с.398 - 400.

34. Заривчацкий, М.Ф. Тактические аспекты интра- и периоперационного ведения пациентов с хирургической патологией щитовидной и околощитовидной желез / М.Ф. Заривчацкий, С.А. Денисов, С.А. Блинов и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 109–115

35. Исмаилов, С.И. Особенности качества жизни у больных, оперированных по поводу узлового и многоузлового зоба / С.И. Исмаилов, Б.Р. Камилджанова // Молодой ученый. – 2015. – № 19. – С. 270–274.

36. Каталов, А.Н. Выжидательная тактика при многоузловом зобе: ожидаемые варианты развития / А.Н. Каталов, Ю.К. Александров, И.Е. Беляков // Таврический медико-биологический вестник, 2017, том 20, №3, с.120-124.

37. Коваленко Ю.В. Отдаленные результаты лечения узлового нетоксического зоба / Современные аспекты хирургической эндокринологии: мат. XXV Рос. симп. – Самара, 2015. – С. 157–160.

38. Котловский М. Ю., Ген SLCO1B1 в аспекте фармакогенетики / М. Ю. Котловский, А.А. Покровский, О.С. Котловская и др. // Сибирское медицинское обозрение. 2015;1:5-15.

39. Куликовский, В.Ф. Анализ результатов хирургического лечения заболеваний щитовидной и паращитовидной желез / В.Ф. Куликовский, А.А. Карпачева, А.Л. Ярош и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 151–156.

40. Майстренко, Н.А. Концепция диагностики и лечения хирургических заболеваний щитовидной железы / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, Д.С. Криволапов и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 163–170.

41. Майстренко, Н.А. Минимально-инвазивная хирургия щитовидной железы / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, Д.С. Криволапов и др. // Медицинские науки. – 2017. - Т 1, № 1 (55). – С. 144–155.

42. Майстренко, Н.А. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, Д.С. Криволапов // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339, №1. – С. 37–46.

43. Майстренко, Н.А. Новые технологии в хирургии щитовидной железы /Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, Д.С. Криволапов и др. // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2018. – № 1. – С. 511–512.

44. Макаров, И.В. Особенности клинического течения и выбора тактики хирургического лечения диффузного токсического зоба у мужчин / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, А.Ю. Сидоров и др. // Современные аспекты хир. эндокринологии: мат. XXV Рос. симп. – Самара, 2015. – С. 165–169.

45. Макаров, И.В. Оптимальная тактика хирургического лечения больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы / И.В. Макаров, Р.А. Галкин, А.В. Лукашова и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 171–177

46. Макарьин, В.А. Потеря сигнала при интраоперационном нейромониторинге гортанных нервов как предиктор послеоперационного пареза гортани / В.А. Макарьин, А.А. Успенская, А.А. Семенов и др. // Эндокринная хирургия. – 2016. – № 3. – С. 15–24.

47. Макарьин В.А., Успенская А.А., Семенов А.А., Постоянный нейромониторинг гортанных нервов при операциях по поводу рака щитовидной железы. / В.А.Макарьин, А.А.Успенская, А.А.Семенов и др.// Вопросы онкологии. 2019. Т. 65. № 3. С. 342-348.

48. Малеев, Ю.В. Новые данные по хирургической анатомии передней области шеи в аспекте оперативных вмешательств / Ю.В. Малеев, А.В. Черных, А.Н. Шевцов и др. // Современные аспекты хир. эндокринологии: мат. XXV Рос. симп. – Самара, 2015. – С. 171–178.

49. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / 3-е изд., перераб. и доп. М.: Издательский дом Видар-М, 2019. 756 с., илл.

50. Моргунова, Т.Б., Фадеев В.В. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения / Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев // Медицинский совет. 2016. № 3. С. 79-81.

51. Овчинников В.А., Компьютерная томография в диагностике экстравазального воздействия узловых образований щитовидной железы. / Овчинников Е.А. // Хирургия. – 2016; 1: 20-24.

52. Огнерубов, Н.А. Индивидуальные особенности хирургической анатомии щитовидной железы. Обзор литературы / Н.А. Огнерубов, О.А. Жуков, Р.С. Сергеев // Вестник Тамбовского университета. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 541–546.

53. Пампутис, С.Н. Особенности предоперационного обследования пациентов с зобом больших размеров / С.Н. Пампутис, И.Е. Беляков, А.Д. Дякив, Ю.К. Александров // Практическая медицина. – 2019. – Том 17, № 4. – С. 145-148. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-145-148

54. Пампутис, С.Н. Реабилитация пациентов после операций на щитовидной железе / С.Н. Пампутис, А.Д. Дякив, Ю.К. Александров, И.Е. Беляков // Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 150-летию со дня рождения С.П. Федорова, 7-8 февраля 2019 г. «Инновационные технологии в хирургии и урологии». – Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № S1. – С. 91-94.

55. Патент №2732290 Способ прогнозирования эффективности лечения гипотиреоза / Ю.К. Александров, С.Н. Пампутис, А.Л. Хохлов, А.М. Сироткина, Дякив А.Д. др. Заяв. 05.09.2019. Опубл. 15.09.2020 // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели. – ФИПС. М. – 2020. – № 26.

56. Пиксин, И.Н. Стратификация тяжести компрессионного синдрома у больных зобом / И.Н. Пиксин, В.И. Давыдкин, А.В. Вилков и др. // Современные аспекты хир. эндокринологии: мат. XXV Рос. симп. – Самара, 2015. – С. 194–199.

57. Пиксин, И.Н. Особенности лечебно-диагностической тактики при компрессионном синдроме у больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы / И.Н. Пиксин, А.В. Вилков, В.И. Давыдкин и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, №3. – С.221–227.

58. Порываева Е.Л. Оптимизация диагностики и хирургического лечения узловых форм зоба. Автореф. дисс. канд.мед.наук.14.01.17.-, Пермь.- 2017.- 24с.

59. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. N 1705н "Порядок организации медицинской реабилитации". [Электронный источник] / -URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9110> (дата обращения 16.09.2020)

60. Романовская, И.А. Качество жизни пациентов с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы в дооперационном периоде / И.А. Романовская, Т.Б. Дубошина, М.Р. Аскеров // Современные аспекты хир. эндокринологии: мат. XXV Рос. симп. – Самара, 2015. – С. 209–213.

61. Романчишен, А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез / А. Ф. Романчишен. – Санкт-Петербург : ИПК «Вести». – 2009. –647с.

62. Романчишен, А.Ф. История и новые направления в лечении больных раком щитовидной железы / А.Ф. Романчишен, К.В. Вабалайте // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2018. – №. 2. – С. 69-72.

63. Ромащенко, П.Н. Профилактика ятрогенных повреждений гортанных нервов при традиционных и малоинвазивных операциях на щитовидной железе / П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, Д.С. Криволапов // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2017. – Т. 36, №1. – С. 17–24.

64. Ромащенко, П.Н. Современные возможности диагностики и хирургического лечения заболеваний щитовидной железы. / П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, Д.С. Криволапов // Сборник трудов «Избранные вопросы клинической хирургии» (под ред. Р.А. Галкина.–Самара:ООО«Офорт»,2018.-с.182-198.

65. Свидетельство государственной регистрации базы данных №2019620402 от 15.03.2019 г. «База данных больных с узловыми заболеваниями щитовидной железы, отражающая статистику больных с определенными вариантами диагностических оценок и хирургическими вмешательствами, пролеченных в негосударственном учреждении здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД» / Ю.К. Александров, Е.А. Яновская, А.Д. Дякив. Заяв. 19.02.2019 // Оpubл. 15.03.2019, Бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных схем». – Москва. – 2019. – № 3.

66. Соколова, А.Ю. Оценка показателей качества жизни женщин после хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы на фоне супрессивной терапии / А.Ю. Соколова, Т.П. Киселева // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 245–252.

67. Стяжкина, С.Н. Этиопатогенетические и морфологические особенности при патологии щитовидной железы в Удмуртской республике / С.Н. Стяжкина, Е.Л. Порываева, А.В. Леднева и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XX Российского симпозиума с участием терапевтов – эндокринологов «Калининские чтения», г.Самара, 2015. С. -220 -224.

68. Стяжкина, С.Н. Послеоперационный гипотиреоз / С.Н. Стяжкина, Г.З. Ахметшина, О.И. Огнев и др. // Современные тенденции развития науки и технологий. – Белгород, 2016. – Т. 10, № 5. – С. 91–95.

69. Стяжкина, С.Н. Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы / С.Н. Стяжкина, Е.Л. Порываева, А.А. Валинуров // «Здоровье и образование в XXI веке», № 8, 2017. с. -114-146.

70. Стяжкина, С.Н. Степень коморбидной патологии при диффузно-узловом зобе и ее динамика в послеоперационном периоде / С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышева и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 290–294.

71. Тимофеева, Л.А., Экспертная оценка стратификационной системы диагностики узловой патологии щитовидной железы / Л.А. Тимофеева, Л.Б. Шубин // Russian Electronic Journal of Radiology (Российский электронный журнал лучевой диагностики). – 2019. – № 1. – С. 48-56.

72. Тимофеева Л.А. Приоритетность методов лучевой диагностики при верификации патологий щитовидной железы // Russian Electronic Journal of Radiology (Российский электронный журнал лучевой диагностики). – 2019. – № 1. – С. 227-233.

73. Трошина Е.А. Современные аспекты профилактики и лечения йоддефицитных заболеваний. Фокус на группы риска. //Медицинский совет. 2016. № 3. С. 82-85.

74. Фадеев, В.В. Качество компенсации и самочувствие пациентов с первичным гипотиреозом и ожирением / В.В. Фадеев, Т.Б. Моргунова, Ю.А.

Мануйлова и др. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 28–32.

75. Фадеев В.В. По материалами клинических рекомендаций Американской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению тиреоитоксикоза 2016 года / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2017. – Т. 13. – № 3. – С. 45-56.

76. Хохлов А.Л., Мирошников А.Е., Хохлов А.А., Поздняков Н.О., Воронина Е.А., Герасимчук С.А., Рыбачкова Ю.В., Манько К.С., Дубовик Е.Г. Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов амлодипин валсартан и эксфорж.//Российский медицинский журнал. 2018. Т. 24. № 6. С. 299-305.

77. Шулутко, А.М. Трудности экстренного хирургического лечения больных зубом с острой дыхательной недостаточностью в результате компрессионного синдрома / А.М. Шулутко, В.И. Семиков, С.Е. Грязнов, А.Р. Паталова и др. // Московский хирургический журнал. – 2015. – № 3 (43). – С. 5–11.

78. Яновская, Е.А. Тактика эндокринолога при спорных случаях оценок узловых образований щитовидной железы / Е.А. Яновская, Е.Д. Сергеева, Ю.К. Александров и др. // Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», 22–25 мая 2019 года, Москва: ООО «УП ПРИНТ»; 2019.- С.409-410.

79. Яновская Е.А. Оптимизация диагностики узловых заболеваний щитовидной железы // Автореф. дисс. канд. мед. наук. 14.01.02 – Москва. – 2019. – с.24.

80. Adam, M. A. Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes? / M.A. Adam, Abdelgadir, Thomas, Samantha et al // Annals of surgery. – 2017. – Т. 265. – №. 2. – С. 402-407. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001688

81. Aleksandrov, Y. Expectant management in patients with multinodular goiter: expected development options / Y. Aleksandrov, A. Dyakiv, V. Semikov // 20 European Congress of Endocrinology. 2018 / May 19-22 / Barcelona / Spain / Endocrine Abstracts / Volume 56, p.616 (E162). DOI: 10.1530/endoabs. 56.EP162
82. Al-Dhahri, S.F. Optimal levothyroxine dose in post-total thyroidectomy patients: a prediction model for initial dose titration. / S.F. Al-Dhahri, Al-Angari, S.S., Alharbi et al // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 276, 2559–2564 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05523-4>
83. Aljabri, K.S. An 18-year study of thyroid carcinoma in the western region of Saudi Arabia: a retrospective single-center study in a community hospital. / KS. Aljabri, S.A. Bokhari, M.A Al Shareef et al // Ann Saudi Med 2018; 38(5): 336-343. DOI: 10.5144/0256-4947.2018.336
84. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid. Cancer. Thyroid. 2016; 26 (1): 1-133.
85. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 Update // Endocr. Pract. 2016 May;22(5):622-39. doi: 10.4158/EP161208.GL.
86. An, JH. Endpoints for screening thyroid cancer in the Republic of Korea: thyroid specialists' perspectives / J.H. An, H.Y. Kim, S.G. Kim et al // J Endocrinol Invest. 2017. – Jun;40(6):683-685. doi: 10.1007/s40618-016-0596-4.
87. Anuwong A. Strategy to Prevent Subcutaneous Emphysema and Gas Insufflation-Related Complications in Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach: Reply // World J. Surg. – 2017. – Vol. 41, № 10. – P. 2649–2650. DOI: 10.1007/s00268-017-4042-3.
88. Avenia, N. Thyroid cancer invading the airway: diagnosis and management. / N. Avenia, J. Vannucci, M. Monacelli et al // Int J Surg. 2016;28(Supp 1):S75–8. DOI: /10.1016/j.ijsu.2015.12.036

89. Benvenga S. Levothyroxine Formulations: Pharmacological and Clinical Implications of Generic Substitution. / Carlé, A. // *Adv Ther* 36, 59–71 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01079-1>
90. Boutzios, G. Long-term sequelae of the less than total thyroidectomy procedures for benign thyroid nodular disease. / G. Boutzios, G. Tsourouflis, Z. Garoufalia et al // *Endocrine*. 2019 Feb;63(2):247-251. doi: 10.1007/s12020-018-1778-y
91. Burman K.D. Thyroid nodules / Wartofsky L // *New England Journal of Medicine*. –2015.–T.373.–№.24. – C. 2347-2356. doi: 10.1056/NEJMcp1415786
92. Camenzuli, C. Transoral Endoscopic Thyroidectomy: A Systematic Review of the Practice So Far / C. Camenzuli, Schembri, P. Wismayer et al // *JLS*. 2018 Jul-Sep;22(3). pii: e2018.00026. doi: 10.4293/JLS.2018.00026.
93. Gamme, G. The utility of thyroid ultrasonography in the management of thyroid nodules. / G. Gamme, T. Parrington, E. Wiebe et al // *Can J Surg*. 2017;60:134–139. doi: 10.1503/cjs.010316,
94. Castagna, M.G. DIO2 Thr92Ala Reduces Deiodinase-2 Activity and Serum-T3 Levels in Thyroid-Deficient Patients. / M.G. Castagna, M. Dentice, S. Cantara et al // *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1623-1630. doi:10.1210/jc.2016-2587
95. Castro S.M.S.P. Uso da levotiroxina no controlo de nódulos tiroideus benignos. *Mestrado Integrado Em Medicina*, 2019, 45 p.
96. Chang, EHE. Overview of robotic thyroidectomy. / EHE Chang, H.Y. Kim, Y.W. Koh et al// *Gland Surg* 2017; 6: 218– 228. doi: 10.21037/gs.2017.03.18
97. Daher, R. CATHY Study group. Is it possible to limit the risks of thyroid surgery? / R. Daher, J.C. Lifante, N. Voirin et al // *Ann. Endocrinol (Paris)*. – 2015. – Vol. 76, № 1. – P. 1S16 –26.
98. De Carvalho, G.A. Management of endocrine disease: Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. / G.A. De Carvalho, G. Paz-Filho, C. Mesa Junior et al // *Eur J Endocrinol*. 2018 Jun;178(6):R231-R244. doi: 10.1530/EJE-17-0947. Epub 2018 Feb 28.

99. Dogan, S. Quality of life after thyroid surgery / S. Dogan, N.A. Saqhbaz, N. Aksakal et al // *J. Endocrinol. Invest.* – 2017. – Vol. 40, № 10. – P. 1085–1090. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2015.12.048>
100. Døssing H. Long-term outcome following laser therapy of benign cystic-solid thyroid nodules / H. Døssing, F.N. Bennedbæk, L. Hegedüs // *Endocr Connect.* 2019 Jul;8 (7): 846-852. doi: 10.1530/EC-19-0236.
101. Doulaptsi, M. Substernal goiter: Treatment and challenges. Twenty-two years of experience in diagnosis and management of substernal goiters / M. Doulaptsi, A. Karatzanis, E. Prokopakis et al // *Auris Nasus Larynx.* 2019 Apr;46(2):246-251. doi: 10.1016/j.anl.2018.07.006. Epub 2018 Jul 25.
102. Duntas L.H. New aspects of an old dilemma: treatment of hypothyroidism with L-thyroxine combined with L-triiodothyronine. *Clinical and experimental thyroidology.* 2017;13(3):14-19. doi: 10.14341/ket2017314-14
103. Durante, C. The natural history of benign thyroid nodules. / C. Durante, G. Costante; G. Lucisano et al // *JAMA.* 2015; 313(9):926–935. doi: 10.1001/jama.2015.0956.
104. Flukes, S. Positron emission tomography-positive thyroid nodules: rate of malignancy and histological features. / S. Flukes, N. Lenzo, G. Moschilla et al // *ANZ J Surg.* 2016;86(6):487–491. doi: 10.1111/ans.12834.
105. Freeman J.L. Surgical Management of Thyroid Nodular Disease—Personal Evolution Throughout 4 Decades of Practice / J.L. Freeman // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jan 30. doi: 10.1001/jamaoto.2019.4471.
106. Gharib, H. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, / H. Gharib, E. Papini, J.R. Garber et al // and Associazione Medici Endocrinologi medical guide-lines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update. *Endocrine Practice.* 2016;22:622–639. (10.4158/EP161208.GL)
107. Gunjača, I. Genome-wide association meta-analysis for total thyroid hormone levels in Croatian population / I. Gunjača, A. Matana, T. et al // *J Hum Genet.* 2019 May;64(5):473-480. doi: 10.1038/s10038-019-0586-4. Epub 2019

108. Gullo, D. Seasonal variations in TSH serum levels in athyreotic patients under L-thyroxine replacement monotherapy. / D. Gullo, A. Latina, F. Frasca et al // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Aug;87(2):207-215. doi: 10.1111/cen.13351. Epub 2017 May 16
109. Hernandez A. Cognitive function in hypothyroidism: what is that deiodinase again? *J Clin Invest*. 2019 Jan 2;129(1):55-57. doi: 10.1172/JCI125203. Epub 2018 Dec 3.
110. Heinz, E. Intubation of a Patient with a Large Goiter: The Advantageous Role of Videolaryngoscopy. /E. Heinz, T. Quan T, H. Nguyen et al // *Case Rep Anesthesiol*. 2019 Dec 5;2019:1327482. doi: 10.1155/2019/1327482. eCollection 2019.
111. Hershman J.M. A deiodinase 2 polymorphism may lower serum t3 and tissue t3 in levothyroxine-treated patients. *Clin Thyroidol*. 2017;29(9):338-340. doi: 10.1089/ct.2017;
112. Jo S. Type 2 deiodinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain. *J. Clin. Invest*. 129, 230–245 (2019). <https://doi.org/10.1172/JCI123176>.
113. Jonklaas, J. Physician Choice of Hypothyroidism Therapy: Influence of Patient Characteristics. / J. Jonklaas, E. Tefera, N. Shara // *Thyroid*. 2018;28(11):1416-1424. doi:10.1089/thy.2018.0325
114. Imam, S.K. *Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice* /S.K. Imam, S.I. Ahmad // Springer International Publishing, 2016.320 p. doi: /10.1007/978-3-319-25871-3
115. Ito, T. Acute airway obstruction due to benign asymptomatic nodular goiter in the cervical region: A case report / T. Ito, K. Shingu, C. Maeda et al // *Oncol. Lett.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 1453-1455. Doi: /10.3892/ol.2015.3464
116. Karwowska, P. The role of the World Health Organization in eliminating iodine deficiency worldwide / P. Karwowska, J. Breda // *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*. – 2016. – T. 10. – №. 2. – C. 138-142. Doi: /10.2174/1872214811666170119100715

117. Koshkina A. Risk for thyroid tumor growth declines with advancing age. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; doi: 10.1001/jamaoto.2020.0368.
118. Kotewall, N. / High-intensity focused ultrasound ablation as a treatment for benign thyroid diseases: the present and future. / N. Kotewall, BHH. Lang // *Ultrasonography.* 2019 Apr;38(2):135-142. doi: 10.14366/usg.18040. Epub 2018 Nov 9.
119. Kus, L.H. Quality of life outcome in Graves disease patients after total thyroidectomy / L.H. Kus, W.M. Hopman, I.J. Witterik et al // *Ear Nose Throat J.* – 2017. – Vol. 96, № 4–5. – P. E8–E15. doi: /10.1177/0145561317096004-501
120. Lang, BHH. Two-year efficacy of single-session high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of benign thyroid nodules. / BHH. Lang, Y.C. Woo, K.W. Chiu // *Eur Radiol.* 2019 Jan;29(1): 93-101. doi: 10.1007/s00330-018-5579-8.
121. Lang, BHH. High-intensity focused ablation (HIFU) of single benign thyroid nodule rarely alters underlying thyroid function. / BHH. Lang, Y.C. Woo, K.W. Chiu // *Int J Hyperthermia.* 2017 Dec; 33(8):875-881. doi: 10.1080/02656736.2017.1318456
122. Li, X.Y. The interpretation of 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. / X.Y. Li, B. Zhang, Y.S. Lin // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017;52:309–315
123. Liu, J. Risk factor post-thyroidectomy hemorrhage: meta-analysis / J. Liu, W. Sun, W. Dong et al // *European J. of Endocrin.* – 2017. – Vol. 2, 11R – P. 72–77. – doi 10.1530/EJE-16-0757.
124. Liu, C. The value of the computer-aided diagnosis system for thyroid lesions based on computed tomography images. / C. Liu, S. Chen, Y. Yang et al // *Quant Imaging Med Surg.* 2019 Apr;9(4):642-653. doi: 10.21037/qims.2019.04.01.
125. Lombardi, C.P. Comparative study between the effects of replacement therapy with liquid and tablet formulations of levothyroxine on mood states, self-perceived psychological well-being and thyroid hormone profile in recently

thyroidectomized patients. / C.P. Lombardi, R. Bocale, A. Barini et al // *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):51-59. doi: 10.1007/s12020-016-1003-9. Epub 2016 Jul 7.

126. Luongo, C. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. / C. Luongo, M. Dentice, D. Salvatore // *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Aug;15(8):479-488. doi: 10.1038/s41574-019-0218-2.

127. Mainini, A.P. Image-guided thermal ablation of benign thyroid nodules. *J Ultrasound*. / A.P. Mainini, C. Monaco, L.C. Pescatori et al // 2016 Oct 21;20(1):11-22. doi: 10.1007/s40477-016-0221-6

128. McAninch, E.A. The Swinging Pendulum in Treatment for Hypothyroidism: From (and Toward?) Combination Therapy. / E.A. McAninch, A.C. Bianco / *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jul 9;10:446. doi: 10.3389/fendo.2019.00446. eCollection 2019.

129. McLean T.R. Rank MM, Smooker PM, Richardson SJ. Evolution of thyroid hormone distributor proteins. *Mol Cell Endocrinol*. (2017) 459:43–52. 10.1016/j.mce.2017.02.038

130. Negro, R. A 2016 Italian Survey about Guidelines and Clinical Management of Thyroid Nodules. / R. Negro, R. Attanasio, F. Grimaldi et al // *Eur Thyroid J*. 2017 Apr;6(2):75-81. doi: 10.1159/000453032

131. Noda, Y. MRI of the thyroid for differential diagnosis of benign thyroid nodules and papillary carcinomas. / Y. Noda, M. Kanematsu, S. Goshima et al // *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 204 : W332–5.

132. Oddo, S. Quality of Life in Patients Treated with Percutaneous Laser Ablation for Non-Functioning Benign Thyroid Nodules: A Prospective Single-Center Study. / S. Oddo, E. Felix, M. Mussap et al // *Korean J Radiol*. 2018 Jan-Feb;19(1):175-184. doi: 10.3348/kjr.2018.19.1.175.

133. Pacini, F. Endpoints for screening thyroid cancer in the Republic of Korea: thyroid specialists' perspectives. *J Endocrinol Invest*. 2017 Jun;40(6):689-690. doi: 10.1007/s40618-017-0613-2.

134. Pamputis, S. Ultrasound in stages of surgical treatment of patients with thyroid diseases / S. Pamputis, A. Dyakiv, Yu. Aleksandrov // 20 European

Congress of Endocrinology, Barcelona, Spain May 19-22, 2018. – Endocrine Abstracts. – Volume 56, p.520. (P1045). DOI: 10.1530/endoabs.56.P1045

135. Pang, L, Fiberoptic bronchoscopy-assisted endotracheal intubation in a patient with a large tracheal tumor. / L. Pang, Y.H. Feng, H.C. Ma et al // *Int Surg*. 2015 Apr;100(4):589-92. doi: 10.9738/int surg-d-14-00020.1.

136. Pappy, A.L. A. Severe TSH elevation and pituitary enlargement after changing thyroid replacement to compounded T4/T3 therapy. / A.L. Pappy, N. Oyesiku, Ioachimescu // *J Invest Med High Impact Case Rep*. 2016;4(3):2324709616661834. doi: 10.1177/2324709616661834

137. Parsa, A.A. History and Examination for Thyroid Nodules/in Thyroid Nodules: Contemporary Endocrinology, / A.A. Parsa, H. Gharib // Springer International Publishing AG. 2018.p.13-18. DOI 10.1007/978-3-319-59474-3_2

138. Perincek, G. Retrosternal Goiter: A couple of classification methods with computed tomography findings. / G. Perincek, S. Avci, P. Celtikci // *Pak J Med Sci*. 2018 Nov-Dec;34(6):1494-1497. doi: 10.12669/pjms.346.15932.

139. Prasad, C. Comparative study on association between serum TSH concentration and Thyroid cancer / C. Prasad, Kumar, Y. Supreet et al // *International Surgery Journal*, [S.l.], v. 4, n. 8, p. 2800-2805, july 2017. doi:http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20173422.

140. Rago, T. Thyroid ultrasonography reporting: consensus of Italian Thyroid Association (AIT), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology (SIUMB) and Ultrasound Chapter of Italian Society of Medical Radiology (SIRM). / T. Rago, V. Cantisani, F. Ianni et al // *J Endocrinol Invest*. 2018 Dec;41(12):1435-1443. doi: 10.1007/s40618-018-0935-8. Epub 2018 Oct 16.

141. Rahal, Junior A. Percutaneous laser ablation of benign thyroid nodules: a one year follow-up study. / Junior A. Rahal, P.M. Falsarella, G.F. Mendes et al // *Einstein (Sao Paulo)*. 2018 Nov 29;16(4):eAO4279. doi: 10.31744/einstein_journal/2018AO4279

142. Roman, S. A. Management of Thyroid Nodules and Differentiated

Thyroid Cancer. A Practical Guide.// S.A. Roman, J.A. Sosa, C.C. Solórzano // Springer International Publishing AG 2017. — 459 p.

143. Russ, G. Management of thyroid nodules / G. Russ, S.J. Bonnema, M.F. Erdogan et al // *Rev Prat.* 2017 Jun;67(6):663-668 doi: 10.1159/000478927

144. Saeedan, M. Bin. Thyroid computed tomography imaging: pictorial review of variable pathologies. / M. Bin. Saeedan, I.M. Aljohani, A.O. Khushaim, et al // *Insights Imaging* 2016;7:601-17. 10.1007/s13244-016-0506-5

145. Salamanca-Fernández, E. Thyroid Cancer Epidemiology in South Spain: a population-based time trend study / E. Salamanca-Fernández, M. Rodriguez-Barranco, Y.L. Chang-Chan et al // *Endocrine.* 2018 Nov;62(2):423-431. doi: 10.1007/s12020-018-1681-6.

146. Sajid, B. Airway Management in Patients with Tracheal Compression Undergoing Thyroidectomy: A Retrospective Analysis / B. Sajid, K. Rekha // *Anesth Essays Res.* 2017 Jan-Mar;11(1):110-116. doi: 10.4103/0259-1162.186608.

147. Sanabria, A. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis / A. Sanabria, L.P. Kowalski, J.P. Shah et al // *Head Neck.* 2018 Apr;40(4):855-866. doi: 10.1002/hed.25029

148. Shi, L.L. Changes in thyroid cancer incidence, post-2009 American Thyroid Association guidelines. / L.L. Shi, C. DeSantis, A. Jemal et al // *Laryngoscope.* 2017 Oct;127(10):2437-2441. doi: 10.1002/lary.26473.

149. Stepien, B.K. Transport, Metabolism, and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. / B.K. Stepien, W.B. Huttner // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Apr 3;10:209. doi: 10.3389/fendo.2019.00209.

150. Sugianto, I. Incidental finding of papillary thyroid carcinoma on CT examination of mandibular lesion: Case report. / I. Sugianto, Y. Yanagi, H. Konouchi et al // *Mol Clin Oncol.* 2018 Jan;8(1):183-187. doi: 10.3892/mco.2017.1478. Epub 2017 Nov 2.

151. Tae, K. Robotic and Endoscopic Thyroid Surgery: Evolution and Advances /K. Tae, Y.B. Ji, C.M. Song et al // *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2019 Feb;12(1):1-11. doi: 10.21053/ceo.2018.00766. Epub 2018 Sep 11.

152. Tsilimigras D.I. Retrosternal goitre: the role of the thoracic surgeon. *J Thorac Dis.* / D.I. Tsilimigras, D. Patrini, A. Antonopoulou et al // 2017 Mar;9(3):860-863. doi: 10.21037/jtd.2017.02.56. Review.
153. Van der Spek A.H. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. / A.H. Van der Spek, E. Fliers, A. Boelen // *Mol Cell Endocrinol.* (2017) 458:29–38. 10.1016/j.mce.2017.01.025
154. Vuong, N.L. Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules: 1-Year Follow-Up in 184 Patients. / N.L. Vuong, L.Q. Dinh, H.T. Ban et al // *World J Surg.* 2019 Oct;43(10):2447-2453. doi: 10.1007/s00268-019-05044-5.
155. Wang H. Diagnostic efficacy of multiple MRI parameters in differentiating benign vs. malignant thyroid nodules. / H. Wang, B. Song, R. Wei et al// *BMC Med Imaging.* 2018 Dec 3;18(1):50. doi: 10.1186/s12880-018-0294-0.
156. Ware JEJ. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.
157. Welkoborsky, H.J. Ultrasonography of the Head and Neck. An Imaging Atlas. / H.J. Welkoborsky, P. Jecker // Springer International Publishing - 2019.- 365 p., 107 b/w illustrations, 407 illustrations in colour. DOI 10.1007/978-3-030-12641-4.
158. Welman, K. Surgical Treatment of Retrosternal Goitre. /K. Welman, R. Heye, P. Dalal et all // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Sep; 69(3):345-350. doi: 10.1007/s12070-017-1151-0. Epub 2017 Jul 4.
159. Werneck de Castro, J.P. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. / J.P. Werneck de Castro, T.L. Fonseca, C.B. Ueta, et al // *J Clin Invest.* 2015; 125(2):769-781. doi: 10.1172/JCI77588
160. Wiersinga W.M. Therapy of endocrine disease: T4 + T3 combination therapy: is there a true effect? *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(6): R287-R296. doi: 10.1530/EJE-17-0645
161. Wittmann, G. RM Parallel regulation of thyroid hormone transporters OATP1c1 and MCT8 during and after endotoxemia at the blood-brain barrier of

male rodents / G. RM. Wittmann, J. Szabon, P. Mohácsik et al // *Endocrinology*. 2015 Apr;156(4):1552-64. doi: 10.1210/en.2014-1830. Epub 2015 Jan 16.

162. Wolffenbuttel, BHR. Thyroid function and metabolic syndrome in the population-based LifeLines cohort study / BHR. Wolffenbuttel, J. C. M. Hanneke, Wouters et al // *BMC Endocr Disord*.2017;17(1):65. doi: 10.1186/s12902-017-0215-1

163. Wong, C.K. A systematic review of quality of thyroid-specific health-related quality-of-life instruments recommends ThyPRO for patients with benign thyroid diseases. / C.K. Wong, B.H. Lang, C.L. Lam / *J Clin Epidemiol*. 2016 Oct; 78:63-72. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.03.006.

164. Wouters, H.J. No effect of the Thr92Ala polymorphism of deiodinase-2 on thyroid hormone parameters, health-related quality of life, and cognitive functioning in a large population-based cohort study / H.J. Wouters, H.C. van Loon, M.M. van der Klauw et al // *Thyroid*. 2017;27(2): 147-155. doi: 10.1089/thy.2016.0199

165. Xiao, Pang. Effect of L-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: A meta-analysis *Clinical Endocrinology Early View*. / Pang. Xiao, Tao Pu, Li Xu, Ru Sun // First published: 05 February 2020.

166. Young, Cho. The relationship of 19 functional polymorphisms in iodothyronine deiodinase and psychological well-being in hypothyroid patients. / Cho. Young, Jeong Kim, H. Won Jang et al. // *Endocrine* 57, 115–124 (2017). <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1307-4>

167. Zimmermann, M.B., Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. / Boelaert, K.// 2015; 3(4): 286-95.

168. Zimny, M.I. Risk of malignancy in follicular thyroid neoplasm / M.I. Zimny, S. Selkinski, T. Blasius et al // *Nuklearmedizin*, 10.3413/Nukmed-0456-12-01, 51, 04, (119-124), (2017).