

На правах рукописи

Романов Роман Михайлович

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТОКСИЧЕСКИМИ
ФОРМАМИ ЗОБА**

3.1.9 Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара - 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Макаров Игорь Валерьевич

Официальные оппоненты:

Александров Юрий Константинович, доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры хирургических болезней с курсом эндокринной хирургии им. Н.П. Пампутиса

Меньков Андрей Викторович, доктор медицинских наук, доцент; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры общей хирургии им. А.И. Кожевникова

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «__» _____ 202_ г. в 1_00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/2026/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 202_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Д.А. Долгушкин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) остаются одними из самых распространенных во всем мире и вносят лидирующий вклад в первичную заболеваемость пациентов среди болезней эндокринной системы – до 347 новых случаев на 100 000 населения в год [Калинина Н.Е., 2025, Александров Ю.К., 2025; Acosta G.J., 2024]. Диффузный токсический зоб (ДТЗ, болезнь Грейвса), многоузловой токсический зоб (МТЗ), узловые образования ЩЖ затрагивают до 1,5% населения по всему миру. В Российской Федерации отмечают настораживающую тенденцию к росту числа заболеваний ЩЖ, что связано с совершенствованием методов диагностики, широким распространением территорий с дефицитом йода [Осипов В.Д., 2025].

Основными методами лечения пациентов с токсическими формами зоба (ДТЗ, МТЗ) являются консервативный с применением антитиреоидных препаратов (АТП), радиойодтерапия (РЙТ) и хирургический [КР: Тиреотоксикоз с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом, 2025]. Терапия АТП и РЙТ сопряжены с риском развития аллергических реакций, гепатотоксичностью и гранулоцитопенией [Chaker L., 2024; Shah R., 2025]. Преимуществом хирургического метода является немедленное и эффективное лечение пациентов без какого-либо токсического воздействия [Sjölin, G., 2021].

Распространенной и рекомендуемой операцией при токсических формах зоба (ТФЗ) является тиреоидэктомия (ТЭ) [Рашитов М.М., 2023]. Однако, остается актуальным возникновение специфических послеоперационных осложнений ТЭ, в частности транзиторного пареза мышц гортани (до 11%) и транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза (до 68% случаев) [Меликян, А.А., Меньков А.В. 2020; Макаров И.В., 2022]. Многие авторы считают целесообразным выполнение субтотальной резекции щитовидной железы (СРЩЖ) или предельно СРЩЖ при технических сложностях, анатомических особенностях и большой вероятности повреждения возвратного гортанного нерва [Вачёв А.Н., 2016; Петунина Н.А., 2019; Smaxwil C.A., 2024].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время все меньшее влияние на тактику лечения пациентов с ТФЗ и объем оперативного вмешательства оказывает степень тяжести тиреотоксикоза. При определении показаний к операции, независимо от тяжести клинических проявлений, согласно национальным клиническим рекомендациям РФ, практически всем пациентам рекомендована ТЭ [КР: Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода, 2024]. В современных условиях, когда медицина все больше становится персонализированной, без учета тяжести тиреотоксикоза, уровня антител к рецепторам ТТГ и генетических предикторов, такая упрощенная тактика не всегда является рациональной.

При назначении заместительной терапии левотироксином (L-T₄) в силу разных причин около 10-15% пациентов не могут полностью компенсировать функцию удаленного органа. Ни опыт хирурга, ни использование самых современных методов

профилактики послеоперационного пареза мышц гортани и гипокальциемии (гипопаратиреоза), не могут исключить риск их возникновения после выполнения ТЭ [Biello A., 2024].

В последние годы появились работы, связанные с изучением влияния белков-переносчиков лекарственных препаратов на достижение их клинического эффекта. В литературе имеются единичные данные о связи полиморфизма гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортные белки, с фармакокинетикой гормонов ЩЖ. Одна из причин отсутствия стойкого эффекта от заместительной терапии L-T₄, может заключаться в генетических особенностях организма, связанных с дефектами этих белков [Александров Ю.К., 2019; Макаров И.В., 2022].

Изучению влияния совокупности различных факторов и форм тиреотоксикоза, степени тяжести его клинических проявлений, наличия или отсутствия полиморфизма гена *SLCO1B1* у пациентов с ТФЗ на выбор индивидуальной хирургической тактики посвящено настоящее исследование.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с токсическими формами зоба за счет разработки и внедрения персонифицированной хирургической тактики с учетом тяжести тиреотоксикоза и индивидуальных генетических особенностей.

Задачи исследования

1. Сравнить особенности клинических проявлений токсических форм зоба у мужчин и женщин.
2. Провести оценку частоты ранних послеоперационных осложнений в зависимости от объема оперативного вмешательства.
3. Предложить единый интегральный показатель оценки тяжести тиреотоксикоза и разработать программу ЭВМ для его расчета.
4. Изучить частоту полиморфизма Val174Ala в гене *SLCO1B1* и его влияние на эффективность заместительной терапии и выбор объема оперативного вмешательства у пациентов с токсическими формами зоба.
5. Обосновать применение нового персонифицированного алгоритма хирургического лечения пациентов с токсическими формами зоба с учетом тяжести тиреотоксикоза и индивидуальных генетических особенностей.

Научная новизна

В сравнительном аспекте изучены особенности клинического течения, данные лабораторных и инструментальных методов исследования токсических форм зоба у мужчин и женщин.

Впервые предложен единый интегральный показатель оценки тяжести тиреотоксикоза, разработана и применена программа ЭВМ для его расчета (свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ № 2020614558 от 15.04.2020 г.).

Впервые определен полиморфизм Val174Ala гена SLCO1B1 у пациентов с токсическими формами зоба и разработан способ прогнозирования объема оперативного вмешательства и коррекции послеоперационного гипотиреоза у пациентов (патент РФ на изобретение № 2774691 от 21.06.2022 г.).

Проанализирована и доказана эффективность предложенного персонафицированного алгоритма хирургического лечения пациентов с ТФЗ с учетом тяжести тиреотоксикоза и индивидуальных генетических особенностей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанная программа для интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза позволяет оценить её у пациентов на основании клинических, анамнестических, лабораторных, инструментальных данных. Программа доступна для специалистов стационара и поликлинического звена, обеспечивая преемственность между врачами - хирургами и эндокринологами, терапевтами амбулатории.

Определение у больных с ТФЗ полиморфизма гена Val174Ala SLCO1B1 позволяет осуществить персонафицированный подход к выбору объема оперативного вмешательства и заместительной терапии L-тироксином в послеоперационном периоде.

Персонафицированный алгоритм хирургического лечения позволяет улучшить его результаты и качество жизни пациентов с токсическими формами зоба.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по лечению пациентов с ТФЗ, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был сформирован план выполнения всех этапов работы, выбраны объекты исследования, комплекс современных методов диагностики. Объектом исследования были пациенты с токсическими формами зоба - ДТЗ и МТЗ. В процессе работы применяли клинические, лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования, основанные на принципах доказательной медицины с использованием программного обеспечения SPSS Statistics (IBM, США).

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная программа для интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза позволяет объективизировать показания к оперативному лечению пациентов.

2. Определение полиморфизма гена SLCO1B1 является важным критерием выбора хирургической тактики у пациентов с токсическими формами зоба, позволяющим установить адекватный объем вмешательства и индивидуальный подход к назначению необходимой заместительной терапии в послеоперационном периоде.

3. Предложенная персонафицированная хирургическая тактика позволяет улучшить качество жизни и результаты лечения пациентов с токсическими формами зоба.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов и выводов определена использованием достаточного количества клинического материала (176 пациентов), современными информативными методами исследования и статистической обработкой данных. Результаты проанализированы с помощью традиционных методов статистики с использованием принципов доказательной медицины.

Апробация результатов работы

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на XXXI Российском симпозиуме с международным участием по хирургической эндокринологии («Калининские чтения», Ярославль, 2021), второй международной научно-практической конференции «3D-технологии в клинической анатомии и медицине» (Самара, 2022), XXXII Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии («Калининские чтения», Челябинск, 2022), XVI Всероссийской Научно-практической конференции «Тольяттинская осень – 2023 Междисциплинарная школа по тромбозу и гемостазу» (Тольятти, 2023), XV Съезде хирургов России (Москва, 2023); на Пленуме правления Ассоциации эндокринных хирургов (Ижевск, 2023), на XXXIII, XXXIV, XXXV Российских симпозиумах по хирургической эндокринологии «Калининские чтения» с участием терапевтов-эндокринологов (Махачкала, 2023; Нижний Новгород, 2024; Москва, 2025).

Внедрение результатов исследования

Разработанная программа для интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза, а также способ прогнозирования объема операции и коррекции послеоперационного гипотиреоза у пациентов с ТФЗ внедрены в работу хирургического отделения №1 ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Самара», и хирургического отделения №1 клиники пропедевтической хирургии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Теоретические положения диссертации применяют в учебном процессе на кафедре общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России при подготовке студентов, клинических ординаторов и аспирантов.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи научного исследования, выполнен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан план исследования. Диссертант лично проводил ретроспективный анализ медицинской документации. Принимал непосредственное участие в клиническом обследовании и лечении пациентов, в том числе, выборе объема оперативного вмешательства, выполнении операций. Автором проведен анализ полученных результатов с последующей статистической обработкой данных, сформулированы обоснованные выводы и разработаны практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа соответствует инициативному плану НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры хирургических болезней №1 «Диагностика и хирургическое лечение заболеваний эндокринных органов» (регистрационный номер научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы АААА-А20-120102990048-0 от 29.10.2020 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9 – Хирургия: клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Список работ, опубликованных по теме диссертационного исследования

По теме исследования опубликовано 14 печатных работ, в том числе 8 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ, 2 статьи в журналах, входящих в международную базу данных SCOPUS. Получены 1 патент РФ на изобретение и 1 свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трёх глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Список литературы содержит 179 источников, из них 38 отечественных и 141 зарубежный. Работа иллюстрирована 21 рисунком, 51 таблицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования

Работа была выполнена на кафедре общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, на клинической базе кафедры в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД» – Медицина» города Самара». В исследование были включены 176 пациентов с токсическими формами зоба, прооперированные за период с 2014 по 2023 годы. Согласно Оксфордскому центру доказательной медицины (CEBM, Великобритания), исследование ретро-проспективное, одноцентровое и относится к 3б уровню доказательности: индивидуальное исследование «случай контроль».

Критериями включения в работу были: наличие у пациентов ДТЗ, МТЗ с тиреотоксикозом различной степени тяжести. Критериями исключения были: наличие одноузлового токсического зоба, тиреотоксической аденомы, эутиреоидных форм зоба, рецидива зоба, рака ЩЖ, выявленного по результатам гистологического исследования.

Все пациенты были разделены на две группы: основную и группу сравнения, в лечении пациентов которой применяли стандартную хирургическую тактику с 2014 по

2018 годы и результаты оценивали ретроспективно. В основную группу вошли пациенты, в лечении которых применяли индивидуализированную тактику в период с 2019 по 2023 годы. Блок-схема дизайна исследования представлена на Рисунке 1.

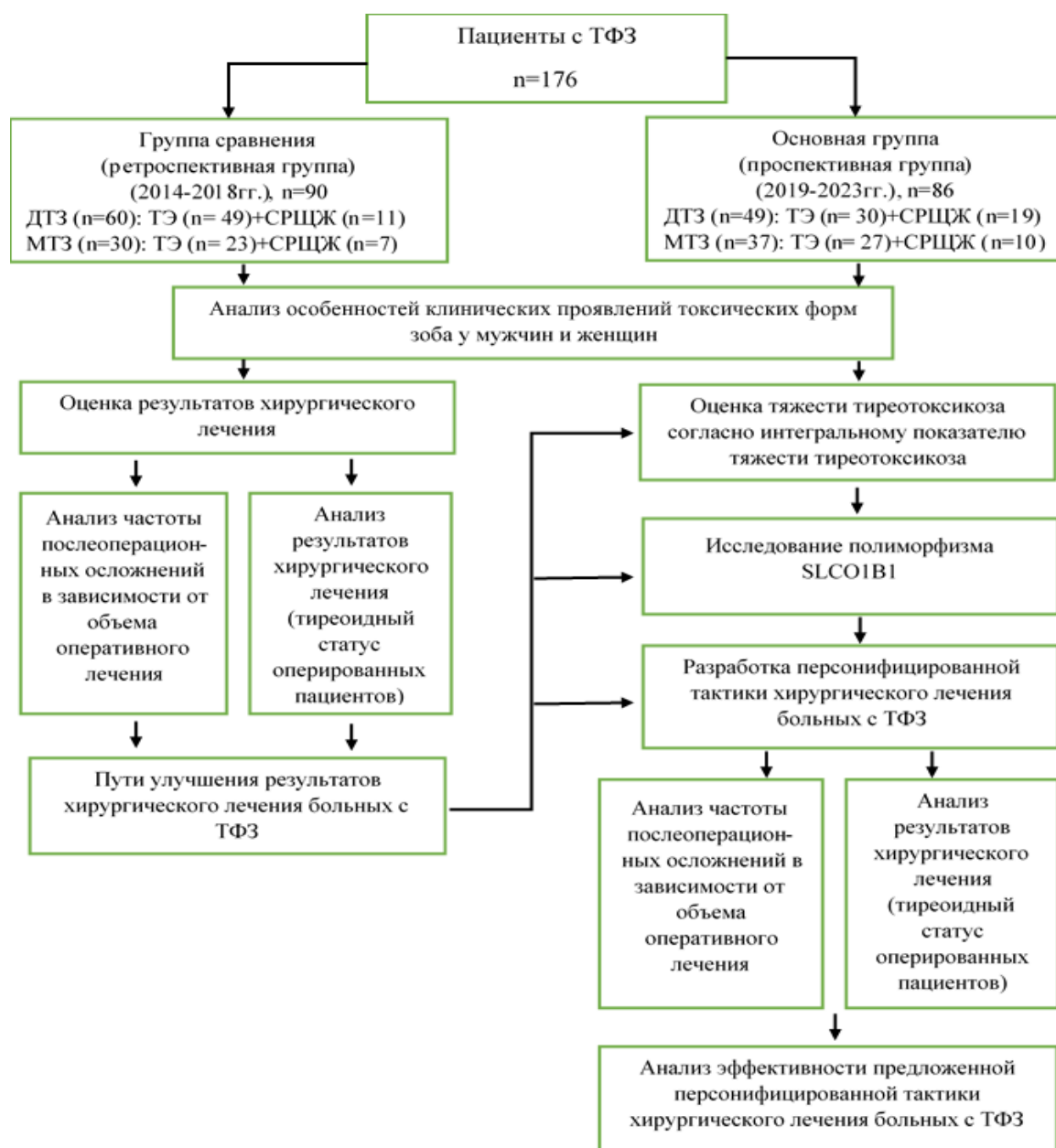


Рисунок 1 – Блок-схема дизайна исследования

Общая характеристика пациентов и методы исследования

На момент лечения пациенты находились в возрасте от 19 до 78 лет. Средний возраст пациентов группы сравнения составил $46,3 \pm 12,47$ лет [95% ДИ:43,73-48,96], при этом средний возраст пациентов, страдающих ДТЗ, был $40,6 \pm 10,14$ лет [95% ДИ:37,98-43,22], МТЗ – $57,83 \pm 7,94$ года [95% ДИ:54,87-60,79]. Пациенты группы сравнения были сопоставимы по возрасту. Средний возраст пациентов основной группы составил $47,43 \pm 12,70$ лет, [95% ДИ:44,71-50,16] при этом средний возраст пациентов,

страдающих ДТЗ, составил $41,96 \pm 11,49$ лет [95% ДИ:38,66-45,26], МТЗ – $54,68 \pm 10,51$ лет [95% ДИ:51,17-58,18].

В исследование вошли 57 мужчин, что составило 32,4% и 119 женщин – 67,6% ($\chi^2 = 43,68$, $p < 0,001$). Распределение пациентов группы сравнения по возрасту и по полу представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов клинических групп по возрасту и по полу.

| Возраст (лет) | Группа сравнения (n=90) | | Основная группа (n=86) | | Всего | Оценка значимости различий между группами | |
|---------------|-------------------------|---------------|------------------------|----------------|----------------|---|---------------------------------|
| | Мужчины | Женщины | Мужчины | Женщины | | Мужчины | Женщины |
| <20 | 0 | 1 (0,57%) | 0 | 0 | 1 (0,57%) | – | $\chi^2 = 0,00$ $p = 0,9818$ |
| 21-30 | 2 (1,14%) | 4 (2,27%) | 2 (1,14%) | 10 (5,68%) | 18 (10,23%) | $\chi^2 = 0,21$ $p = 0,6456$ | $\chi^2 = 2,20$ $p = 0,1384$ |
| 31-40 | 15 (8,52%) | 6 (3,41%) | 9 (5,11%) | 1 (0,57%) | 31 (17,61%) | $\chi^2 = 0,96$ $p = 0,3277$ | $\chi^2 = 2,20$ $p = 0,1384$ |
| 41-50 | 9 (5,11%) | 16 (9,09%) | 3 (1,7%) | 21 (11,93%) | 49 (27,83%) | $\chi^2 = 2,17$ $p = 0,1404$ | $\chi^2 = 1,17$ $p = 0,2798$ |
| 51-60 | 5 (2,84%) | 17 (9,66%) | 4 (2,27%) | 25 (14,2%) | 51 (28,97%) | $\chi^2 = 0,00$ $p = 0,9442$ | $\chi^2 = 2,51$ $p = 0,1132$ |
| 61-70 | 7 (4,0%) | 6 (3,41%) | 0 | 9 (5,11%) | 22 (12,52%) | $\chi^2 = 5,08$ $p = 0,0242$ | $\chi^2 = 0,40$ $p = 0,5273$ |
| 71-80 | 0 | 2 (1,14%) | 1 (0,57%) | 1 (0,57%) | 4 (2,27%) | $\chi^2 = 0,00$ $p = 0,9818$ | $\chi^2 = 0,00$ $p = 0,9683$ |
| Всего | 38 (21,6%) | 52 (29,5%) | 19 (10,8%) | 67 (38,1%) | 176 (100%) | $\chi^2 = 8,14$ $p = 0,0043$ | $\chi^2 = 8,14$ $p = 0,0043$ |

Клиническое обследование. При обследовании пациентов выявляли жалобы, связанные как непосредственно с увеличением размеров ЩЖ, так и жалобы, являющиеся проявлениями тиреотоксикоза. Особое внимание обращали на анамнез заболевания: длительность заболевания, прием тиреостатиков, дозу и длительность тиреостатической терапии, её эффективность, последовательность появления симптомов заболевания и осложнений тиреотоксикоза.

При осмотре выявляли наличие или отсутствие деформации шеи. Увеличение размеров ЩЖ оценивали по классификации ВОЗ (2001), а также по классификации О.В. Николаева (статистически значимых отличий между группами получено не было ($\chi^2 = 0,18$, $p = 0,6698$)).

Тяжесть тиреотоксикоза первоначально оценивали по классификации И.И. Дедова и соавт. (2000), учитывающую уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (сТ4) и свободного трийодтиронина (сТ3), клинические проявления и наличие осложнений тиреотоксикоза (группы по данному показателю также были сопоставимы, $\chi^2 = 0,18$, $p = 0,6698$). Осложнения, вызванные тиреотоксикозом, имели 54,44% пациентов группы сравнения и 54,65% пациентов основной группы ($\chi^2 = 0,00$, $p = 0,9780$). Также исследуемые группы пациентов были сопоставимы по имеющимся у них сопутствующим заболеваниям.

Лабораторные исследования. В предоперационном периоде, помимо обязательных общеклинических лабораторных исследований, выполняли исследование ТТГ, сТ₄, сТ₃ сыворотки крови. Определение уровня гормонов проводили методом двухэтапного хемилюминесцентного иммуноанализа по технологии СМИА с гибкими протоколами Chemiflex на анализаторе Architect I-2000 (Abbot, США) с применением наборов реагентов Architect Free T₃, Architect Free T₄ (Abbot, Ирландия), Architect TSH (Abbot, Германия).

Обязательным являлось определение титра антител к рецепторам ТТГ (а/т к рТТГ) в сыворотке крови. Уровень а/т измеряли иммуноферментным методом с помощью тест-систем для количественного определения Ig G аутоантител к тиреопероксидазе (Labodia S.A., Швейцария). В пред- и в раннем послеоперационном периоде выполняли исследование уровня ионизированного и общего кальция плазмы крови методом спектрофотометрии на анализаторе Architect C8000, (Abbot, США) с применением красителя кальция Arsenazo III (Германия) и концентрации паратгормона методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа, Cobas e601 (Roche, Франция).

Инструментальные методы. Всем пациентам выполняли УЗИ ЩЖ на ультразвуковом сканере Siemens Acuson S 2000 (Siemens, Германия). При выявлении у пациентов жалоб, указывающих на наличие компрессионного синдрома, назначали рентгенографию пищевода. Для оценки степени функциональной активности ЩЖ выполняли скintiграфию на гамма-камере MB-9200 (Gamma Muevek, Венгрия). Для оценки состояния голосовых складок в пред- и послеоперационном периоде 90% пациентов проводили консультацию ЛОР-врача с выполнением непрямой ларингоскопии. 80% пациентов выполняли чрескожную ультрасонографию гортани.

При планировании объёма хирургического лечения большую роль играло проведение **генетического исследования на полиморфизм Val174Ala в гене SLCO1B1**, влияющем на скорость метаболизма сульфатов тиреоидных гормонов и, соответственно, на усвоение и биологический эффект L-тироксина. Из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК экспресс-кровь» («Литех», РФ) выделяли геномную ДНК человека и подвергали её 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 SLCO1B1 («Литех», РФ). Осуществляли реакцию в режиме реального времени.

В результате исследования полиморфизма Val174Ala аминокислотной последовательности гена SLCO1B1 получали следующие варианты результатов: нормогомозиготный тип – ТТ тип; мутантный тип гомозиготы – СС тип и гетерозиготный тип – СТ тип. Наличие полиморфизма устанавливали при получении гетерозиготного (СТ), мутантного гомозиготного типа (СС).

Хирургическое лечение пациентов. В обеих группах выделяли пациентов с ДТЗ и МТЗ, анализируя результаты их хирургического лечения в зависимости от объёма

оперативного вмешательства: тиреоидэктомии (ТЭ) и субтотальной резекции щитовидной железы (СРЦЖ). Из 176 пациентов обеих групп ДТЗ был выявлен у 109 (61,93%), МТЗ – у 67 пациентов (38,07%). ТЭ была выполнена 129 (73,3%) пациентам (79 – с ДТЗ и 50 – с МТЗ); СРЦЖ – 47 (26,7%) пациентам (30 – с ДТЗ и 17 – с МТЗ). СРЦЖ выполняли по Е.А. Драчинской, либо модифицированным нами способом.

Оценку отдаленных результатов проводили по разработанной анкете, состоящей из двух частей. Первая часть включала оценку жалоб, состояния сердечно-сосудистой системы, психоэмоционального состояния, пищеварительной, костно-мышечной систем. Оценивали тиреоидный, аутоиммунный статус пациентов, включая исследование уровня а/т к рТТГ, ионизированного кальция, паратгормона. Вторая часть анкеты была посвящена непосредственному изучению качества жизни больных с помощью опросника SF-36.

Для комплексной оценки результатов хирургического лечения учитывали помимо тиреоидного статуса пациентов, наличие или отсутствие осложнений оперативного лечения и их последствий в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Выделяли «хороший», «удовлетворительный» и «неудовлетворительный» результаты.

При «хорошем» результате фиксировали эутиреоидное состояние, референсные значения уровней ионизированного кальция (Ca^{2+}) и паратгормона (ПТГ), отсутствие пареза мышц гортани. «Удовлетворительный» результат – при сниженном уровне Ca^{2+} и ПТГ без клинических проявлений; одностороннем парезе мышц гортани по данным фиброларингоскопии/УЗИ голосовых складок также без клинических проявлений. «Неудовлетворительным» считали результат, при котором был рецидив тиреотоксикоза, клинически сохраняющийся односторонний/двусторонний парез мышц гортани, послеоперационный гипопаратиреоз на фоне сниженных значений Ca^{2+} и ПТГ.

Статистическую обработку данных осуществляли в программно-аппаратном комплексе в среде Windows с помощью программы SPSS 25 PS IMAGO 4.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, США, лицензия № 5725-A54). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности ТФЗ у мужчин и женщин. Большинство мужчин, а именно 63,16% (36 человек) были молодого возраста до 45 лет. Возраст женщин в 66,39% (79 пациенток) находился в диапазоне от 40 до 60 лет. Объем ЩЖ, по данным УЗИ, у мужчин составлял в среднем $69,21 \pm 43,51 \text{ см}^3$ [95% ДИ: 57,21–81,19], у женщин – $47,79 \pm 26,89 \text{ см}^3$ [95% ДИ: 42,91–52,68] ($t=9,02$ при $p=0,0001$). Согласно классификации О.В. Николаева большинство женщин имели III степень увеличения ЩЖ – в 50,4%, IV степень отмечали в 33,61%. Среди мужчин наиболее часто встречали IV степень – в 57,89%, III степень – в 29,82%.

При этом у мужчин атипичное расположение ЩЖ регистрировали в 21,22%, у женщин – в 9,24% ($\chi^2=4,73$ $p=0,0296$). Кольцевидное расположение ЩЖ всегда сопровождалось проявлениями компрессионного синдрома, что наблюдали у 7 (5,88%) женщин и 8 (14,04%) мужчин ($\chi^2=2,32$, $p=0,1275$). Тяжелое течение тиреотоксикоза у

мужчин наблюдали в 2,3 раза чаще чем у женщин ($\chi^2= 11,47$, $p=0,0007$): в 40,35% случаев у мужчин и в 17,65% у женщин ($\chi^2=10,60$, $p=0,0011$). Длительность анамнеза заболевания и тиреостатической терапии у мужчин были меньше в 1,5 раза.

Анализ послеоперационных осложнений в зависимости от объема оперативного лечения

Частота послеоперационных осложнений у пациентов обеих групп (N=176) в зависимости от объема оперативного вмешательства представлена в Таблице 2. У 18 пациентов (10,23%) наблюдали преходящий парез мышц гортани, проявляющийся дисфонией в виде изменения тембра голоса. Из них 16 случаев (9,1%) были выявлены после ТЭ, 2 (1,13%) – после СРЦЖ ($\chi^{2*}= 1,68$, $p=0,1946$). Достоверного пересечения возвратного гортанного нерва не было. Голосовая функция у большинства пациентов, 14 больных, восстановилась в течение 6 суток после операции. 4 пациентам после ТЭ потребовалась консультация фониатра на амбулаторном этапе. Голосовая функция у них была восстановлена в период от 4 до 6 месяцев после операции.

Таблица 2 – Структура послеоперационных осложнений у всех пациентов в зависимости от объема оперативного вмешательства

| Объем операции Осложнение | ТЭ (n=129) | СРЦЖ (n=47) | Итого | Оценка значимости различий |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------------|
| Кровотечение | 2 (1,14%) | - | 2 (1,14%) | $\chi^{2*}=0,00$ $p=0,9563$ |
| Преходящий парез ВГН | 16 (9,09%) | 2 (1,14%) | 18 (10,23%) | $\chi^{2*}=1,68$ $p=0,1946$ |
| Транзиторный ПОГПТ | 26 (14,77%) | 8 (4,55%) | 34 (19,32%) | $\chi^{2*}=0,06$ $p=0,8025$ |
| Стойкий ПОГПТ | 1 (0,57%) | - | 1 (0,57%) | $\chi^{2*}=0,28$ $p=0,5975$ |
| Всего | 45 (25,57%) | 10 (5,68%) | 55 (31,25%) | $\chi^{2*}=2,97$ $p=0,0849$ |

Послеоперационные осложнения достоверно не зависели от нозологии, однако у пациентов с ДТЗ после ТЭ чаще отмечали развитие осложнений: 18,75% при ТЭ и 12,5% после СРЦЖ. Частота транзиторного гипопаратиреоза при ТЭ также увеличивалась по сравнению с СРЦЖ: после выполнения ТЭ – 26 больных (14,77%), после СРЦЖ – у 8 пациентов (4,55%). То есть при увеличении объема оперативного вмешательства вероятность транзиторного гипопаратиреоза увеличивалась в 3,2 раза ($\chi^{2*}= 9,41$, $p=0,0022$).

Интегральный показатель оценки тяжести тиреотоксикоза, как фактор прогнозирования объема оперативного вмешательства

Для индивидуализации оценки тяжести тиреотоксикоза и приведения клинических анамнестических, лабораторных и инструментальных данных к единому

интегральному показателю (ЕИП) нами была разработана «Программа для интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2020614558 от 15.04.2020), которая была применена нами в основной группе пациентов. Использовали следующие данные: возраст, пол, анамнез по продолжительности заболевания, длительность тиреостатической терапии, осложнения со стороны ССС, наличие и выраженность ЭОП, наличие или отсутствие компрессионного синдрома, уровень сТ4, уровень ТТГ, титр а/т к рТТГ, объем ЩЖ по данным УЗИ (Таблица 3).

Таблица 3 – Критерии оценки тяжести тиреотоксикоза для расчета единого интегрального показателя (ЕИП)

| Показатель/Баллы | 0 баллов | 1 балл | 2 балла | 3 балла | 4 балла |
|---|----------|-----------|-----------|------------|----------------|
| Возраст (лет) | >50 | 40-49 | 31-39 | 0-30 | - |
| Пол | жен | муж | - | - | - |
| сТ4 (нг/дл) | 0,0-1,78 | 1,79-2,78 | 2,79-3,78 | 3,79-4,78 | >4,78 |
| ТТГ (мкМЕ/мл) | >2,5 | 0,1-2,5 | - | - | <0,1 |
| АтрТТГ(МЕ/л) | ≤1,00 | 1,01-3,00 | 3,01-5,0 | 5,01-10,00 | >10,00 |
| Объем ЩЖ | <25 | 25-40,0 | 40,1-60,0 | 60,1-80,0 | >80,0 |
| Эндокринная офтальмопатия, ст. | 0 | - | 1 | 2 | 3 |
| Суточная доза тиреостатиков (тирозол, мг/сут) | 0-4,9 | 5,0-10,0 | 10,1-15,0 | 15,1-20,0 | >20,0 |
| Длительность тиреостатической терапии (мес.) | - | 13 - 24 | 25 - 36 | 37 - 48 | 0 - 12; >48 |
| Осложнения ССС | - | - | - | - | есть |
| Компрессионный синдром | - | - | - | - | есть |

Если ЕИП находился в диапазоне от 0 до 13 баллов, то степень тяжести тиреотоксикоза оценивали как легкую; в диапазоне 14-26 баллов, как среднюю и 27-40 баллов, как тяжёлую. Первоначально, анализируя оценку тяжести тиреотоксикоза согласно классификации Дедова И.И. и соавт. (2000) в группах, нами были получены сопоставимые результаты (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов по тяжести тиреотоксикоза, согласно классификации Дедова И.И. и соавт. (2000)

| Степень Тиреотоксикоза | Группа сравнения (n=90) | Основная Группа (n=86) | Оценка значимости различий |
|------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|
| Легкая | 12 (13,33%) | 6 (6,98%) | $\chi^2=1,30$; p=0,2533 |
| Средняя | 58 (64,45%) | 56 (65,12%) | $\chi^2=0,01$; p=0,9257 |
| Тяжелая | 20 (22,22%) | 24 (27,90%) | $\chi^2=0,49$; p=0,4861 |
| Всего | 90 (100%) | 86 (100%) | - |

В основной группе тяжесть тиреотоксикоза была пересмотрена согласно предложенному ЕИП. Легкую степень у пациентов основной группы выявили на 4,65%

чаще, среднюю – на 11,63% чаще, а тяжелый тиреотоксикоз диагностировали на 16,27% реже по сравнению с классификацией И.И. Дедова и соавт. (2000) – Таблица 5.

Таблица 5 – Перераспределение пациентов основной группы по тяжести тиреотоксикоза согласно предложенному ЕИП по сравнению с классификацией Дедова И.И. и соавт. (2000)

| Способ оценки Тяжесть тиреотоксикоза | Дедов И.И. и соавт. (2000). (n=86) | Единый интегральный показатель (n=86) | Оценка значимости различий |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| Легкая | 6 (6,98%) | 10 (11,63%) | $\chi^2=0,62$; p=0,4310 |
| Средняя | 56 (65,12%) | 66 (76,74%) | $\chi^2=2,82$; p=0,0931 |
| Тяжелая | 24 (27,90%) | 10 (11,63%) | $\chi^2=7,18$; p=0,0074 |

Учитывая полученные данные, у всех пациентов основной группы с легкой степенью тиреотоксикоза выполняли СРЦЖ, а с тяжелой – ТЭ (Таблица 6). У пациентов со средней степенью тиреотоксикоза показаниями к СРЦЖ были низкие пороговые значения ЕИП в 14-17 баллов (Таблица 7).

Таблица 6 – Распределение пациентов основной группы по ЕИП тяжести тиреотоксикоза и объему операции

| Объем операции Тяжесть тиреотоксикоза | СРЦЖ (n=29) | ТЭ (n=57) | Оценка значимости различий |
|--|-------------|-------------|----------------------------|
| Легкая | 10 (11,63%) | – | $\chi^2=19,10$; p<0,0001 |
| Средняя | 19 (22,09%) | 47 (54,65%) | $\chi^2=3,09$; p=0,0788 |
| Тяжелая | – | 10 (11,63%) | $\chi^2=4,18$; p=0,0410 |
| Итого | 29 (33,72%) | 57 (66,28%) | $\chi^2=18,23$; p<0,001 |

Таблица 7 – Распределение значений ЕИП оценки тяжести тиреотоксикоза в баллах при различных объемах оперативного лечения

| Объем операции Тяжесть Тиреотоксикоза | СРЦЖ | ТЭ |
|--|------------------------|--------------------------|
| Легкая | 4-11 7,4 (6,25-9) | - |
| Средняя | 14-17 15,92 (15-17) | 18-26 21,51 (19.5-24) |
| Тяжелая | - | 26-30 28,17 (27-29) |

Большой процент выполнения СРЦЖ по сравнению с ТЭ в основной группе объясняется применением предложенного ЕИП для оценки тяжести тиреотоксикоза.

Оценка результатов исследования полиморфизма гена *SLCO1B1* у пациентов с токсическими формами зоба

Исследование было проведено у 41 пациента основной группы. Выявление гетерозиготы СТ и гомозиготы СС, то есть имеющегося полиморфизма, позволяло сделать вывод о замедленном выведении тироксина сульфата из организма и, следовательно, увеличении концентрации его в плазме крови. При исследовании полиморфизма Val174Ala генотип *SLCO1B1* были выявлены: нормогомозиготы/дикий тип (ТТ) – у 25 пациентов (60,98%); гетерозиготы (СТ) – у 15 пациентов (36,59%); гомозиготы/мутантный тип (СС) – у 1 пациента (2,44%). Распределение пациентов по объему вмешательства и выявленному генотипу представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Распределение 41 пациента основной группы по объему оперативного вмешательства и генотипу

| Объем операции \ Генотип | ТТ | СТ | СС | Итого |
|----------------------------|------------------------|------------|----------|-----------|
| Тиреоидэктомия | 12 (57,01%) | 9 (42,9%) | - | 21 (100%) |
| СРЦЖ | 13 (65,0%) | 6 (30,0%) | 1 (5,0%) | 20 (100%) |
| Итого | 25 (61,0%) | 15 (36,6%) | 1 (2,4%) | 41 (100%) |
| Оценка значимости различий | $\chi^2=1,62; p=0,446$ | | | |

Все пациенты после ТЭ получали заместительную терапию L-T₄ в дозе от 75 до 150 мкг в сутки под контролем ТТГ. В Таблице 9 показано распределение дозы тироксина уже с учетом выявленного нами генотипа. Носители нормогомозиготного (ТТ) генотипа, получали стандартную дозу L-T₄ – от 75 до 150 мкг в сутки; мутантного гетерозиготного СТ генотипа чаще получали 75 мкг/сут. – 9 пациентов, 100 мкг/сут. – 6 пациентов; один носитель СС генотипа получал 50 мкг/кг/сут.

Таблица 9 – Распределение окончательной суточной дозы L-T₄ у 41 пациента основной группы в зависимости от генотипа *SLCO1B1*

| Суточная доза L-тироксина, мкг \ Генотип | ТТ | СТ | СС | Всего |
|--|----|----|----|-------|
| 50 | - | - | 1 | 1 |
| 75 | 1 | 9 | - | 10 |
| 100 | 17 | 6 | - | 23 |
| 125 | 6 | 0 | - | 6 |
| 150 | 1 | - | - | 1 |
| Итого | 25 | 15 | 1 | 41 |

При расчете взаимосвязи генотипа и суточной дозы L-T₄ методом ранговой корреляции Спирмена была получена средняя сила связи R=-0,481 при p=0,0015. Суточная доза L-T₄ была рассчитана с учетом массы тела пациента.

Пациенты после ТЭ при нормогомозиготном (ТТ) генотипе получали от 1,34 до 2,54 мкг/кг/сут., среднее значение $1,60 \pm 0,32$ мкг/кг/сут. Носители СТ и СС генотипа, принимали от 0,74 до 1,61 мкг/кг/сут., среднее значение $1,31 \pm 0,27$ мкг/кг/сут.

После СРЩЖ носители нормогомозиготного генотипа принимали от 1,10 до 1,67 мкг/кг/сут, среднее значение $1,29 \pm 0,20$ мкг/кг/сут. У носителей мутантного генотипа доза составила 0,57 до 1,37 мкг/кг/сут., среднее значение $0,98 \pm 0,25$ мкг/кг/сут. На Рисунке 2 показана доза тироксина, получаемого пациентами в зависимости от полиморфизма и объема операции, что значительно отличалось от рекомендуемой по НКР дозы 1,7 мкг/кг/сут.

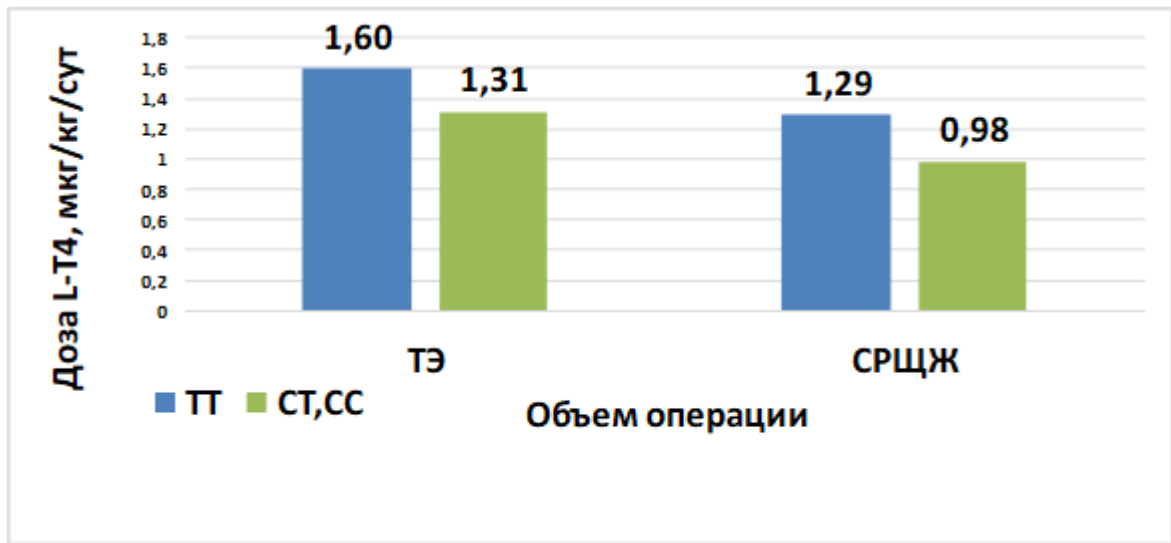


Рисунок 2 – Диаграмма распределения суточной дозы L-T4 (мкг/кг/сут.) в зависимости от выявленного полиморфизма и объема выполненной операции

Меньшая суточная доза L-T4 в группе носителей СТ генотипа объясняется замедлением скорости утилизации тироксин сульфата, следовательно, концентрация в плазме L-T4 у таких пациентов всегда выше по сравнению с носителями ТТ генотипа. При назначении L-T4, исходя из рекомендуемой дозы в НКР, у 10 из 16 пациентов с полиморфизмом в послеоперационном периоде (от 1 до 3 месяцев) наблюдали явления субклинического и клинического тиреотоксикоза. Уровень ТТГ у них находился в диапазоне от 0,38 до 0,02 мМе/л; у 4 пациентов с клиническим тиреотоксикозом, с уровнем ТТГ – 0,01 мМе/л, отмечали тахикардию, аритмии, повышение АД.

В итоге, у 6 пациентов после ТЭ с наличием полиморфизма и носителей СТ генотипа, включая 4 пациентов с клиникой тиреотоксикоза, начальная доза тироксина 125 мкг была снижена до 75 мкг, еще 4 пациентам после ТЭ, которым изначально тироксин был назначен в дозе 125 мкг, доза была снижена до 100 мкг в сутки. Остальным 6 пациентам с выявленным полиморфизмом до операции доза тироксина была изначально назначена с учетом этого фактора.

На основании полученных данных был предложен способ прогнозирования объема операции и коррекции послеоперационного гипотиреоза у пациентов с ТФЗ (патент РФ на изобретение № 2774691 от 21.06.2022 г.).

Персонализированный подход к хирургическому лечению пациентов с ТФЗ
 Данные по оценке степени тяжести тиреотоксикоза по ЕИП, исследованию полиморфизма гена *SLCO1B1*, значению антител к рТТГ, клинические данные позволили разработать и внедрить в практику подход к хирургическому лечению пациентов с ТФЗ, реализованный в основной группе. Учитывая разный патогенез ДТЗ и МТЗ, были предложены отдельные алгоритмы для каждой нозологии (Рисунки 3, 4).

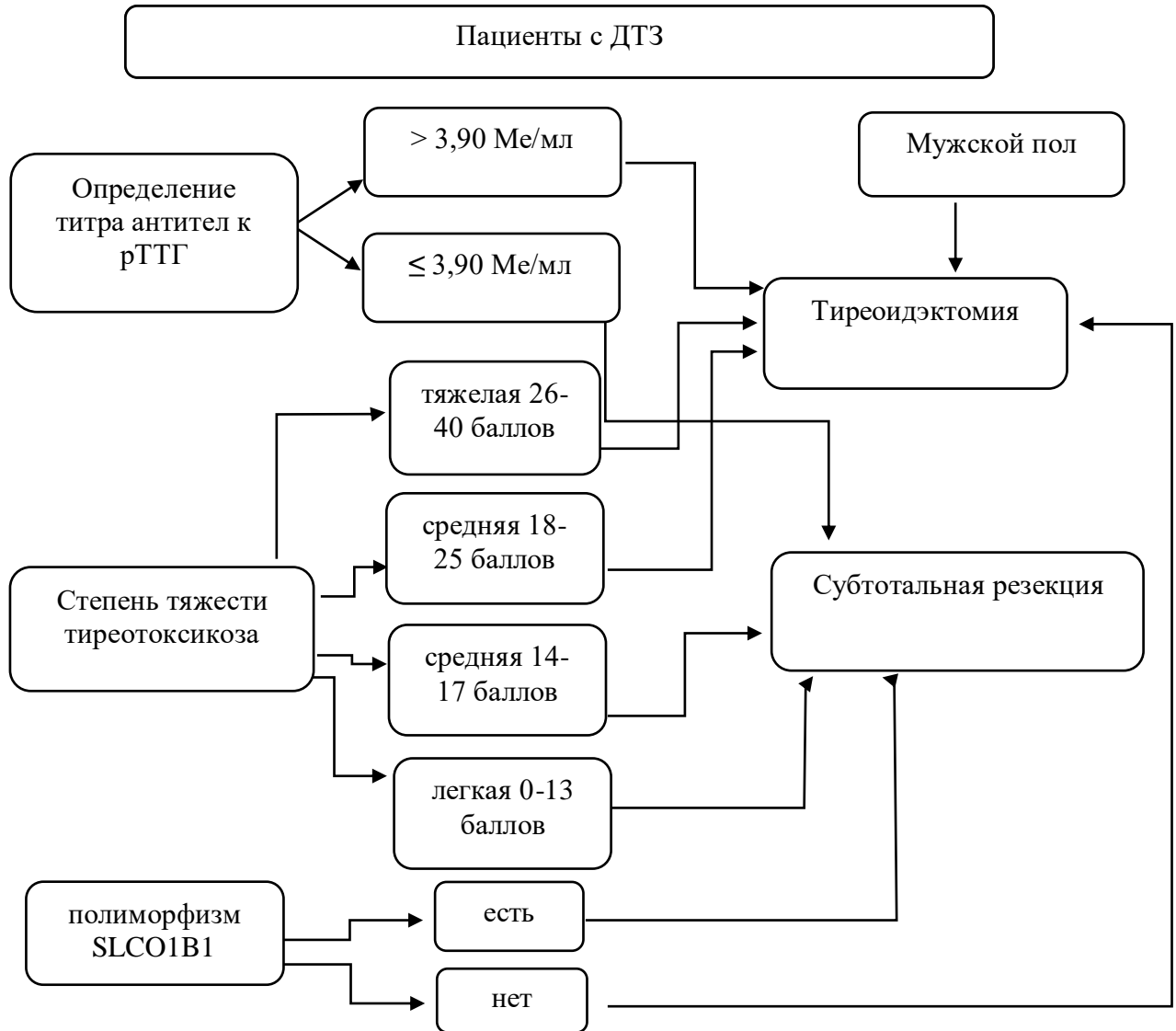


Рисунок 3 – Алгоритм выбора объема оперативного лечения у пациентов с ДТЗ

При выявлении полиморфизма гена *SLCO1B1* (СТ или СС генотип), легкой или средней степени тяжести тиреотоксикоза (ЕИП 0-17 баллов) и наличии титра а/т к рТТГ $\leq 3,90$ Ме/мл у пациентов с ДТЗ рекомендуемым объемом операции является СРЦЖ. Необходимое условие – наличие не менее 2 критериев.

При отсутствии полиморфизма гена *SLCO1B1* (ТТ генотип), средней и тяжелой степени тяжести тиреотоксикоза (ЕИП 18-40 баллов), наличии титра а/т к рТТГ $> 3,90$

Ме/мл; у пациентов мужского пола рекомендуемым объемом операции является ТЭ. Необходимое условие – наличие не менее 3 критериев.

У пациентов с МТЗ при выявлении полиморфизма гена *SLCO1B1* (СТ или СС генотип), с легкой и средней тяжестью тиреотоксикоза (ЕИП 0-17 баллов) и при отсутствии множественных узлов в обеих долях ЩЖ или при локализации узлов в одной доле щитовидной железы рекомендуемым объемом операции является СРЩЖ. Необходимое условие – наличие не менее 2 критериев.

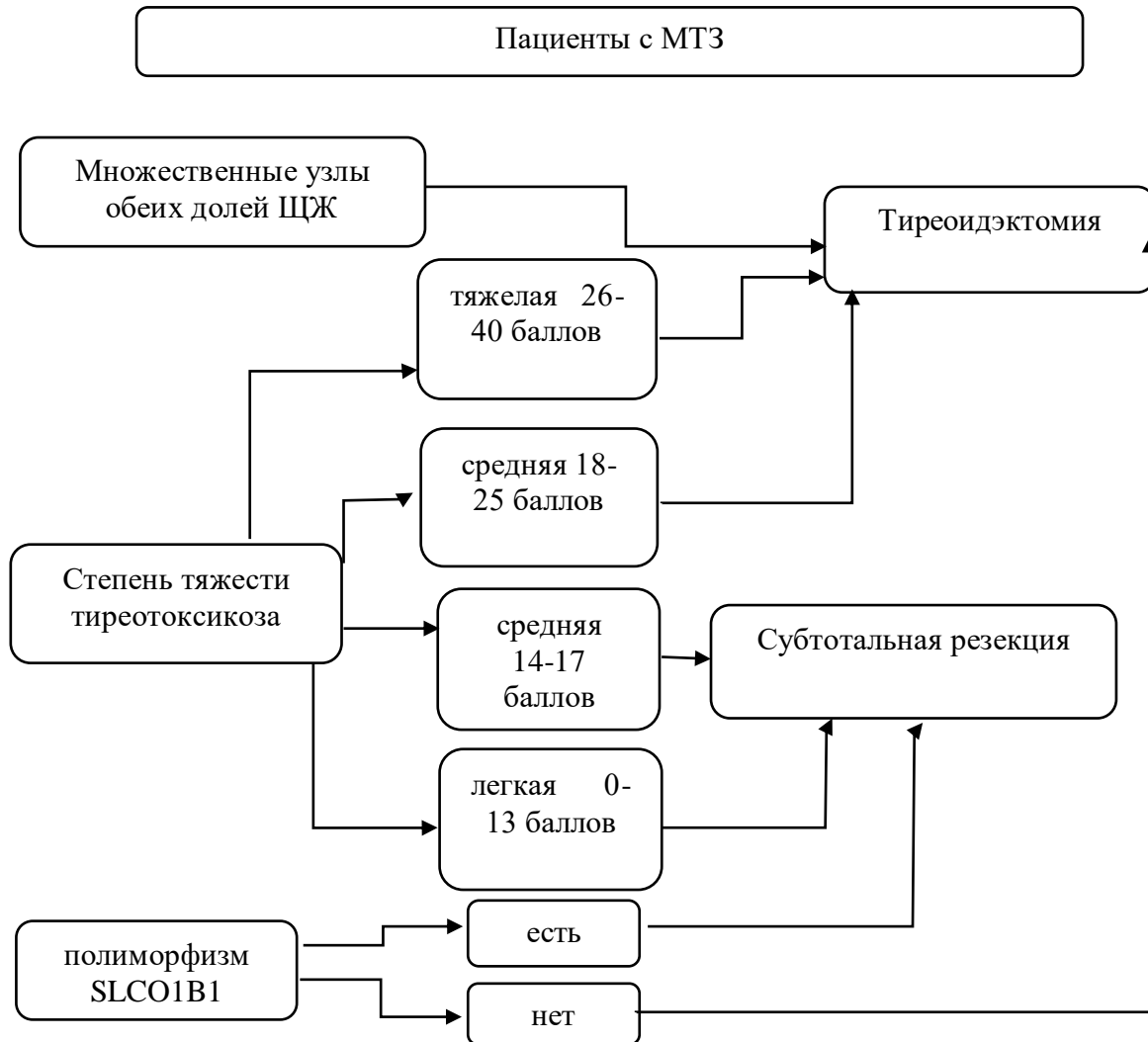


Рисунок 4 – Алгоритм выбора объема оперативного лечения у пациентов с МТЗ

При отсутствии полиморфизма гена *SLCO1B1* (ТТ генотип), средней и тяжелой степени тяжести тиреотоксикоза (ЕИП 18-40 баллов), наличии множественных узлов в обеих долях ЩЖ рекомендуемым объемом операции является ТЭ. Необходимое условие - наличие не менее 2 критериев.

Предложенные алгоритмы предусматривают персонализированный подход к выбору объема операции при ТФЗ, отвечающий одному из основных принципов эндокринной хирургии, согласно которому лечение пациентов с заболеваниями ЩЖ должно быть хирургически радикальным, но эндокринологически щадящим.

Результаты хирургического лечения пациентов и их сравнение

При ДТЭ частота выполняемых ТЭ в группе сравнения составила 81,67% – 49 пациентов, СРЦЖ выполняли в 18,33% случаев – 11 пациентов. При наличии МТЭ ТЭ была выполнена в 76,67% случаев – 23 пациента, СРЦЖ – в 23,33% – 7 пациентов. При ДТЭ частота выполняемых ТЭ в основной группе составила 61,20% – 30 пациентов, СРЦЖ 38,80% – 19 пациентов. При МТЭ ТЭ выполняли в 73% случаев – 27 пациентов, СРЦЖ – в 27% – 10 пациентов. С использованием предложенной тактики количество ТЭ в основной группе составило 57 (66,28 %), против 72 (80,00%) в группе сравнения. В основной группе количество СРЦЖ было больше – 29 (33,72%) и 18 (20,00%) в группе сравнения ($t=2,24$, $p<0,05$) -Таблица 10.

Таблица 10 – Сравнение объема оперативного лечения в группах пациентов

| Объем операции \ Группа | Группа сравнения (n=90) | Основная группа (n=86) | Оценка значимости различий |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|
| ТЭ | 72 (80,00%) | 57 (66,28%) | $t=2,07$, $p<0,05$ |
| СРЦЖ | 18 (20,00%) | 29 (33,72%) | $t=2,24$, $p<0,05$ |
| Всего | 90 (100,00%) | 86 (100,00%) | |

В обеих группах субклинический гипертиреоз и/или частичный возврат симптомов тиреотоксикоза наблюдали у пациентов после ТЭ, что было связано с передозировкой L-тироксина, который назначали согласно клиническим рекомендациям из расчета 1,7 мкг/кг/сут. Однако статистической значимости не было получено ($\chi^2=1,36$ $p=0,2428$). Это свидетельствует о том, что в целом в обеих группах оперативное лечение было адекватным.

При сравнении количества осложнений в обеих группах, кровотечение встречали с сопоставимой частотой 1,16% и 1,11% соответственно ($\chi^2=0,46$, $p=0,4971$). Преходящий парез ВГН и ПОГПТ встречали чаще в группе сравнения. Имелся стойкий ПОГПТ у 1 пациентки (1,11%) в группе сравнения (Таблица 11). Преходящий парез ВГН в обеих группах встречали после ТЭ ($p=0,3963$ и $p=0,0164$). Послеоперационная гипокальциемия была выявлена чаще также после ТЭ ($p=0,0001$ и $p=0,0416$ соответственно).

Таблица 11 – Сравнение частоты осложнений оперативного лечения в группах

| Осложнение \ Группа | Основная группа (n=86) | Группа сравнения (n=90) | Оценка значимости различий |
|----------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Кровотечение | 1 (1,16%) | 1 (1,11%) | $\chi^2=0,46$, $p=0,4971$ |
| Преходящий парез ВГН | 7 (8,14%) | 11 (12,22%) | $\chi^2=0,72$, $p=0,0463$ |
| Транзиторный ПОГПТ | 15 (17,44%) | 19 (21,11%) | $\chi^2=0,28$, $p=0,0538$ |
| Стойкий ПОГПТ | - | 1 (1,11%) | $\chi^2=0,00$, $p=0,9818$ |
| Всего | 23 (26,74%) | 32 (35,55%) | $\chi^2=2,78$, $p=0,0455$ |

Таким образом, анализ ближайших результатов, частоты осложнений оперативного лечения пациентов с ТФЗ, в лечении которых была применена персонифицированная тактика, позволяет сделать вывод о ее результативности и эффективности.

Отдаленные результаты и качество жизни пациентов

Оценку отдаленных результатов хирургического лечения больных проводили через 6 месяцев и 1 год после операции. Исследовали тиреоидный статус, наличие или отсутствие осложнений оперативного лечения, а также оценивали состояние пациентов на основании проведенного анкетирования.

При исследовании тиреоидного статуса пациентов группы сравнения через 1 год эутиреоз был достигнут у 82 (91,11%) пациентов, из них после ТЭ на фоне заместительной терапии у 64 (71,1%), после СРЦЖ – у 18 (20%) человек. Субклинический гипотиреоз имели 8 (8,9%) пациентов, которым была выполнена ТЭ. Рецидива тиреотоксикоза в исследуемой группе не было (Таблица 12).

Таблица 12 – Динамика изменений уровня ТТГ (мкМЕ/мл), сТ4 (пмоль/л) у пациентов сравниваемых групп через 6 и 12 месяцев после операции

| Показатель | Группа сравнения | Основная группа | U | Z | p |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|-------|-------|
| Уровень ТТГ через 6 месяцев, мМЕ/л | 3,70 (3,19; 3,90) | 3,53 (2,80; 3,79) | 2832,0 | -3,07 | 0,002 |
| Уровень ТТГ через 12 месяцев, мМЕ/л | 2,57 (1,90; 2,90) | 2,78 (2,00; 3,75) | 3324,5 | -1,61 | 0,106 |
| p | Z=7,41, p<0,001 | Z=4,00, p<0,001 | – | – | – |
| Уровень сТ4 через 6 месяцев, пмоль/л | 11,15 (9,97; 12,59) | 12,15 (10,53; 14,57) | 3098,0 | -2,28 | 0,022 |
| Уровень сТ4 через 12 месяцев, пмоль/л | 14,52 (12,65; 15,83) | 15,77 (14,08; 17,51) | 2764,0 | -3,27 | 0,001 |
| P | Z=6,78, p<0,001 | Z=6,10, p<0,001 | – | – | – |

В основной группе состояние эутиреоза было отмечено у 83 (96,51%) пациентов, из них после ТЭ на фоне заместительной терапии у 54 (62,8%), после СРЦЖ – у 29 (33,7%) человек, субклинический гипотиреоз имели 3 (3,49%) пациента после ТЭ. Рецидива тиреотоксикоза в исследуемой группе не было. При сравнении тиреоидного статуса в группах через 12 месяцев после операции были получены статистически значимые различия – Таблица 13.

Таблица 13 – Тиреоидный статус пациентов в группах через 12 месяцев после оперативного вмешательства

| Тиреоидный статус | Группа Сравнения | Основная Группа | Оценка значимости различий |
|---------------------------|------------------|-----------------|----------------------------|
| Эутиреоз | 82 (91,11%) | 86 (100,00%) | $\chi^2=6,09$, p=0,0136 |
| Субклинический гипотиреоз | 6 (6,67%) | - | $\chi^2=6,09$, p=0,0136 |
| Гипотиреоз | - | - | - |

Для комплексной оценки результатов хирургического лечения пациентов в отдаленном послеоперационном периоде выделяли «хороший», «удовлетворительный» и «неудовлетворительный» результаты (Таблица 14).

Таблица 14 – Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов групп через 6 и 12 месяцев после операции

| Срок | 6 месяцев | | | 12 месяцев | | |
|----------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|
| | Группа сравнения (n=90) | Основная группа (n=86) | Оценка значимости различий | Группа сравнения (n=90) | Основная группа (n=86) | Оценка значимости различий |
| хороший | 85,56% (n=77) | 93,02% (n=80) | $\chi^2=1,83$ p=0,1761 | 88,89% (n=80) | 96,51% (n=83) | $\chi^2=2,70$ p=0,1001 |
| удовлетворительный | 13,33% (n=12) | 6,98% (n=6) | $\chi^2=1,30$ p=0,2533 | 10,00% (n=9) | 3,49 % (n=3) | $\chi^2=2,00$ p=0,1574 |
| неудовлетворительный | 1,11% (n=1) | - | $\chi^2=0,00$ p=0,9818 | 1,11% (n=1) | - | $\chi^2=,00$ p=0,9818 |

Хороший результат был получен через 6 месяцев у 85,56% (n=77) пациентов группы сравнения и 93,02% (n=80) пациентов основной группы. Через 12 месяцев хороший результат был получен у 88,89% (n=80) пациентов группы сравнения и 96,51% (n=83) пациентов основной группы. Удовлетворительный результат был через 6 месяцев у 13,33% (n=12) пациентов группы сравнения и 6,98% (n=6) пациентов основной группы. Через 12 месяцев удовлетворительный результат был у 10% (n=9) пациентов группы сравнения и 3,49 % (n=3) пациентов основной группы. У 9 (10,0%) пациентов группы сравнения сохранялся односторонний парез ВГН по данным УЗИ гортани и/или непрямой ларингоскопии без клинических проявлений; из 3 (3,49%) пациентов основной группы у 2 больных наблюдали гипокальциемию, у 1 – односторонний парез гортани без клинических проявлений. Неудовлетворительный результат был у 1 (1,11%) пациентки группы сравнения, имеющей данные ПОГПТ после ТЭ. В отдаленном послеоперационном периоде уровень ПТГ у неё составил 0,62 пмоль/л.

Оценку качества жизни (КЖ) пациентов проводили посредством неспецифического международного опросника SF-36. В анкетировании приняли участие 76 (84,44%) пациентов группы сравнения и 71 (82,56%) основной группы через 6 и 12 месяцев после операции. Через 6 месяцев было получено статистически значимое увеличение показателей физического здоровья (PH), а через 12 месяцев и физического (PH), и психологического здоровья (MH) пациентов в основной группе. Через 6 месяцев после операции средние значения баллов по жизненной активности (VT), социальному (SF), ролевому (RE) функционированию в группах практически не различались (p>0,050), а психическое здоровье (MH) было выше у пациентов основной группы. Наиболее выраженные отличия в изменении психологического компонента КЖ были установлены для жизненной активности (VT) (p=0,001) и психического здоровья MH (p<0,001).

Таким образом, предложенная персонализированная тактика хирургического лечения пациентов с ТФЗ с учетом оценки тяжести тиреотоксикоза, титра антител к рецепторам ТТГ и наличия полиморфизма гена *SLCO1B1* является оптимальной, обеспечивающей персонализированный подход к лечению с определением выбора объема операции и обоснованной заместительной терапией в послеоперационном периоде. Отдаленные результаты хирургического лечения объективно подтверждают эффективность предложенной тактики, увеличивающей количество хороших и снижающей количество удовлетворительных и неудовлетворительных результатов.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин отмечали более тяжелое течение тиреотоксикоза, чем у женщин: тиреотоксикоз тяжелой степени у них наблюдали в 2,3 раза чаще ($\chi^2=11,47$ $p=0,0007$), его осложнения в 2,6 раза чаще ($\chi^{2*}=50,23$ $p<0,001$); объем щитовидной железы в 1,5 раза больше и частоту её атипичного расположения в 2,3 раза чаще ($\chi^2= 4,73$ $p=0,0296$); развитие компрессионного синдрома – в 2,4 раза чаще, чем у женщин; при этом длительность анамнеза заболевания и тиреостатической терапии у мужчин была меньше в 1,5 раза ($p=0,0488$).

2. После выполнения тиреоидэктомии частоту возникновения переходящего пареза мышц гортани и послеоперационного гипопаратиреоза отмечали в 3 и 3,2 раза чаще, чем после субтотальной резекции щитовидной железы соответственно (12,4% и 4,2% при $\chi^2= 7,37$, $p=0,0067$ и 14,77% и 4,55% при $\chi^2=9,41$, $p=0,0022$).

3. Предложенный единый интегральный показатель оценки тяжести тиреотоксикоза и разработанная программа ЭВМ для его расчёта позволяют объективно оценить тяжесть состояния пациента и обосновать тактику его хирургического лечения; при этом легкую и среднюю степень тиреотоксикоза при использовании интегрального показателя выявляли чаще на 4,65% и 11,62%, соответственно, а тяжелую степень на 16,27% реже ($p=0,0074$) по сравнению с известной классификацией степени тяжести тиреотоксикоза.

4. Полиморфизм Val174Ala в гене *SLCO1B1*, при котором выявляют дефект белка-переносчика экзогенного тироксина, обнаружили у 39% пациентов: при этом возможно выполнение субтотальной резекции щитовидной железы, что частично сохраняет синтез собственных гормонов и требует коррекции заместительной терапии экзогенным тироксином в послеоперационном периоде.

5. Применение нового персонализированного подхода к хирургическому лечению пациентов с токсическими формами зоба с учетом нозологии, клинической картины, тяжести тиреотоксикоза и индивидуальных генетических особенностей позволяет достоверно снизить частоту послеоперационных осложнений ($p=0,0455$), а также улучшить результаты лечения ($p=0,0136$) и качество жизни пациентов ($p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики и лечения пациентов с токсическими формами зоба необходимо проводить персонализированную оценку тяжести тиреотоксикоза с учетом

клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных методов исследования с определением единого интегрального показателя оценки тяжести и использованием для его расчёта предложенной программы для ЭВМ.

2. С целью назначения в послеоперационном периоде адекватной дозы препаратов заместительной гормональной терапии пациентам с токсическими формами зоба до операции необходимо определять полиморфизм Val174Ala в гене SLCO1B1.

3. При выявлении у пациентов полиморфизма Val174Ala необходимо отдавать предпочтение выполнению у них субтотальной резекции щитовидной железы, требующей коррекции заместительной терапии L-T₄ или ее отсутствия, а также обеспечивающей низкую вероятность возникновения послеоперационного пареза возвратного гортанного нерва и гипокальциемии.

4. В алгоритм хирургического лечения пациентов с диффузным токсическим и многоузловым токсическим зобом необходимо включать персонифицированный подход, основанный на наличии или отсутствии у них полиморфизма гена SLCO1B1, определении предложенного интегрального показателя оценки степени тяжести тиреотоксикоза и титра антител к рТТГ.

5. У пациентов с ДТЗ при наличии полиморфизма (СТ или СС генотип), степени тяжести тиреотоксикоза от 0 до 17 баллов, титра а/т к рТТГ $\leq 3,90$ Ме/мл рекомендованным объемом операции является субтотальная резекция щитовидной железы. У пациентов с МТЗ при наличии полиморфизма (СТ или СС генотип), степени тяжести тиреотоксикоза от 0 до 17 баллов и при локализации узлов в одной доле щитовидной железы рекомендованным объемом операции является её субтотальная резекция.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспективной является разработка единого показателя, одновременно учитывающего нозологию, клинические, анамнестические, лабораторные данные и результаты инструментальных методов исследования пациентов с токсическими формами зоба с оценкой тяжести тиреотоксикоза и учётом индивидуальных генетических особенностей. Это позволит усовершенствовать персонифицированный подход, разработать программу поддержки принятия решений, использовать искусственный интеллект для определения тактики хирургического лечения пациентов с токсическими формами зоба.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Макаров И.В., Галкин Р.А., Шпигель А.С., Лебедева Е.А., Ахматалиев Т.Х., Романов Р.М. Хирургическая Тактика Лечения больных с заболеваниями щитовидной железы. Аспирантский вестник Поволжья. 2017. № 1-2. С. 113-117.
2. Макаров И.В., Галкин Р.А., Лукашова А.В., Ахматалиев Т.Х., Романов Р.М. Оптимальная тактика хирургического лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2017. Т. 2. № 4. С. 404-409.
3. Макаров И.В., Галкин Р.А., Лукашова А.В., Сидоров А.Ю., Шибанов В.Я., Ахматалиев Т.Х. Романов Р.М. Оптимальная тактика хирургического лечения больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20. № 3-2. С. 171-176.

4. **Макаров И.В., Галкин Р.А., Романов Р.М. Токсические формы зоба у мужчин и женщин. сравнительная характеристика и особенности хирургического вмешательства. Таврический медико-биологический вестник. 2019. Т. 22. № 4. С. 79-83.**
5. **Лопухов Е.С., Дроздова Е.В., Романов Р.М., Прокофьева Н.А. Особенности хирургического лечения больных с заболеваниями щитовидной железы. Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. 2019. № 4 (40). С. 102-106.**
6. **Лопухов Е.С., Дроздова Е.В., Романов Р.М., Прокофьева Н.А. Клинические особенности хирургического лечения диффузного токсического зоба у мужчин. Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. 2019. № 3 (39). С. 105-106.**
7. **Макаров И.В., Галкин Р.А., Романов Р.М., Голубова В.М. Интегральная оценка степени тяжести тиреотоксикоза. Таврический медико-биологический вестник. 2020. Т. 23. № 2. С. 119-123.**
8. **Романов Р.М., Макаров И.В., Галкин Р.А. Определение полиморфизма 1гена SLC01B1 у пациентов с токсическими формами зоба. Таврический медико-биологический вестник. 2021. Т. 24. № 2. С. 72-75.**
9. **Макаров И.В., Князева В.М., Романов Р.М. Послеоперационные осложнения и качество жизни пациентов с токсическими формами зоба. Таврический медико-биологический вестник. 2022. Т. 25. № 3. С. 77-83.**
10. **Макаров И.В., Галкин Р.А., Шпигель А.С., Лебедева Е.А., Булгакова С.В., Романов Р.М., Кудашкин В.Н. Актуальные вопросы диагностики и лечения пациентов с токсическими формами зоба. Аспирантский вестник Поволжья. 2023. Т. 23. № 4. С. 77-86.**
11. **Макаров И.В., Письменный И.В., Карпова Д.О., Романов Р.М., Фадейчева С.Н. Хирургическое лечение пациентки с многоузловым токсическим зобом V степени, тиреотоксикозом тяжелой степени, компрессионным синдромом и тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2023. № 1. С. 94-98.**
12. **Макаров И.В., Романов Р.М. Интегральная оценка тяжести тиреотоксикоза. В сборнике: Актуальные вопросы хирургии. Сборник научных статей, посвященный 75-летию со дня рождения заведующего кафедрой общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Юрия Семеновича Винника и 100-летию создания Первого хирургического отделения Клинической больницы «РЖД-Медицина» города Красноярска. Под редакцией: А. В. Протопопов, П. А. Шестерня, С. В. Папельницкий [и др.]. Красноярск, 2023. С. 155-158.**
13. **Макаров И.В., Галкин Р.А., Романов Р.М., Кудашкин В.Н. Генетические аспекты выбора объема оперативного вмешательства у пациентов с токсическими формами зоба. Новости хирургии. 2024. Т. 32. № 1. С. 13-20.**
14. **Макаров И.В., Галкин Р.А., Романов Р.М. Оптимизация тактики хирургического лечения пациентов с токсическими формами зоба. Медицинский альманах. 2024. № 3 (80). С. 108-114.**

ОБЪЕКТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

1. Патент на изобретение 2774691 С1, 21.06.2022 г. Заявка № 2021125884 от 02.09.2021 г. Способ прогнозирования объема оперативного вмешательства и коррекции послеоперационного гипотиреоза у пациентов с токсическими формами зоба. Макаров И.В., Романов Р.М.
2. Программа ЭВМ «Программа для интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза». Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2020614558 от 15.04.2020 г. Романов Р.М., Макаров И.В., Иванов А.Р.