

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

На правах рукописи

Романов Роман Михайлович

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

3.1.9 – Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор И.В.Макаров

Самара, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Актуальность и современные данные об этиологии, патогенезе и диагностике токсических форм зоба	12
1.2. Современные тенденции в лечении больных с токсическими формами зоба.....	16
1.3. Хирургическое лечение пациентов с токсическими формами зоба и структура его осложнений	22
1.4. Пути улучшения результатов хирургического лечения пациентов.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Дизайн исследования	33
2.2. Общая характеристика пациентов	35
2.3. Методы обследования	42
2.4. Методы хирургического лечения пациентов	50
2.5. Оценка отдаленных результатов лечения и качества жизни пациентов ..	54
2.6. Методы статистического анализа	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА	57
3.1. Сравнение клинических проявлений токсических форм зоба у мужчин и женщин	57
3.2. Результаты хирургического лечения пациентов.....	63
3.3. Анализ послеоперационных осложнений в зависимости от объема оперативного лечения	65
ГЛАВА 4. ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА	73
4.1. Результаты хирургического лечения пациентов группы сравнения	73

4.2. Интегральный показатель оценки тяжести тиреотоксикоза, как фактор прогнозирования объема оперативного вмешательства	77
4.3. Оценка результатов исследования полиморфизма гена SLCO1B1 у пациентов с токсическими формами зоба	81
4.4. Алгоритм лечения пациентов в зависимости от тяжести тиреотоксикоза, титра антител к рецепторам ТТГ и наличия полиморфизма гена SLCO1B1	89
4.5. Результаты хирургического лечения пациентов основной группы и анализ послеоперационных осложнений	93
4.6. Сравнение результатов хирургического лечения пациентов исследуемых групп	97
4.7. Персонифицированный подход к хирургическому лечению пациентов с токсическими формами зоба	99
ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА.....	103
5.1. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов в сравниваемых группах	103
5.2. Качество жизни пациентов в сравниваемых группах.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	132
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	158

ВВЕДЕНИЕ

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 нарастающую 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 заболеваниями, сопровождающимися тиреотоксикозом, являются консервативный с применением антитиреоидных препаратов (АТП), радиойодтерапии (РЙТ) и хирургическое лечение [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].

Преимущество хирургического подхода заключается в том, что он позволяет немедленно и эффективно лечить пациентов без токсического воздействия [Sjölin, G., 2021]. Распространенной и рекомендуемой операцией при токсических формах зоба (ТФЗ) является тиреоидэктомия [Рашитов М.М., 2023]. В то же время, её выполнение влечет транзиторный парез возвратного гортанного нерва до 11%; транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз 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, невозможности удалить железу, не повредив возвратный гортанный нерв [Вачёв А.Н., 2016; Петунина Н.А., 2019; Smaxwil С.А., 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 рекомендовано выполнять тиреоидэктомию [КР: Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода, 2024]. В современных условиях, когда медицина все больше становится персонифицированной, 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 тиреоидэктомии [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 [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 персонифицированного алгоритма хирургического лечения пациентов с токсическими формами зоба 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 персонифицированный подход к выбору объема оперативного вмешательства и заместительной терапии L-тироксинном в послеоперационном периоде.

Персонифицированный 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 токсическими формами зоба, 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 персонифицированная 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 оперативного вмешательства и коррекции послеоперационного гипотиреоза у пациентов с токсическими формами зоба 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 и 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность и современные данные об этиологии, патогенезе и диагностике токсических форм зоба

По данным ВОЗ примерно у 2 миллиардов человек во всем мире наблюдают те или иные заболевания щитовидной железы (ЩЖ). Все они связаны с хроническими заболеваниями и повышенной смертностью [173,178]. Распространенность заболеваний ЩЖ среди взрослого населения варьирует от 1 до 7% [162, 179].

В Российской Федерации патология ЩЖ находится на втором месте среди впервые выявленной патологии эндокринной системы и достигает до 330 новых случаев на 100 000 населения в год [32].

Распространенность гипертиреоза в мире составляет от 0,2 до 1,4 % [118, 162]. В США общая распространенность заболевания составляет примерно 1,3 %, а у пожилых женщин она возрастает до 4-5 % [110]. В этиологии гипертиреоза от 5 до 25% случаев наблюдают многоузловой токсический зоб (МТЗ) [127, 138]

Многоузловой зоб — распространённое заболевание щитовидной железы, которым страдают около 1,5 миллиарда человек по всему миру [147]. Дефицит йода считается наиболее распространённой причиной зоба в регионах с его дефицитом. Заболеваемость многоузловым зобом снизилась с популяризацией и внедрением потребления йодированной соли в последние десятилетия [82].

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) является наиболее частой причиной тиреотоксикоза – до 70% случаев. Совокупный риск развития ДТЗ в течение жизни составляет 3% для женщин и 0,5% для мужчин [151], а заболеваемость составляет 20–50 случаев на 100 000 человек в год, причем женщины страдают данной патологией в 6-10 раз чаще [73, 118].

Диффузный токсический зоб – это аутоиммунное заболевание, приводящее к гиперактивности щитовидной железы [92]. Основной

механизм, вызывающий ДТЗ, связан с образованием аутоантител, которые связываются с рецептором тиреотропного гормона (р-ТТГ) и активируют его [113].

При болезни Грейвса основным аутоантигеном является р-ТТГ, который экспрессируется в основном в щитовидной железе, а также в адипоцитах, фибробластах, костных клетках и множестве дополнительных клеток [104]. Существуют доказательства генетической предрасположенности к болезни Грейвса [117, 125]. Тиреотропный гормон, действуя через р-ТТГ, регулирует рост ЩЖ, а также выработку и секрецию тиреоидных гормонов. Р-ТТГ подвергается сложному посттрансляционному процессингу, включающему димеризацию и внутримолекулярное расщепление. Последняя модификация приводит к образованию структурной формы рецептора, состоящей из двух субъединиц. Каждое из этих посттрансляционных событий может влиять на антигенность рецептора, и удаленный фрагмент эктодомена считается наиболее антигенной областью рецептора. Возникает повышение генетической предрасположенности к аутоагрессии в сочетании с недостаточной иммунной толерантностью. Такая восприимчивость может быть обусловлена различной экспрессией р-ТТГ на эпителиальных клетках тимуса, что имеет большое значение для определения ауто толерантности [164].

Образованные органоспецифические аутоантитела стимулируют р-ТТГ, что приводит к гипертиреозу и гиперплазии ЩЖ. Белки, стимулирующие р-ТТГ, преимущественно относятся к изотипу IgG1 и связываются с прерывистым эпитопом в богатом лейцином домене внеклеточного домена р-ТТГ, ограниченном 20-260 аминокислотами [37]. Р-ТТГ также взаимодействует с рецепторами инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF1R) на поверхности тироцитов и орбитальных фибробластов. При этом взаимодействие антител к рецепторам тиреотропного гормона (а/т р-ТТГ) с р-ТТГ активирует как нисходящие пути IGF1R, так и передачу

сигналов р-ТТГ. Циркулирующие антитела р-ТТГ связываются с р-ТТГ, усиливая выработку внутриклеточного циклического АМФ, что приводит к высвобождению ТГ и росту тироцитов [114].

Существуют хорошо установленные ассоциации между аллелями основного комплекса гистосовместимости и ДТЗ, причем восприимчивость передается гаплотипами HLA-DR3 и HLA-DR4 [108,169].

Среди негенетических факторов развитию ДТЗ могут способствовать недостаточное поступление йода в организм, психологический стресс, пол, курение, низкий уровень селена, иммуномодуляторы и т. д. [14, 152,174, 177].

Инфекция гепатита С является общепризнанным предвестником аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе и болезни Грейвса. Сообщение о влиянии ретровирусов на щитовидную железу у пациентов с ДТЗ не подтвердилось [45]. В связи с пандемией коронавируса 2019 года (COVID-19) появились работы, указывающие на возможность возникновения болезни Грейвса после инфицирования вирусом SARS-COV-2 [98, 130]. Однако возбудитель был идентифицирован у малого числа пациентов с впервые диагностированным ДТЗ, и не удалось подтвердить возможность индукции заболевания путем передачи вируса [172].

Болезнь Грейвса развивается у женщин чаще, чем у мужчин, в соотношении от 4:1 до 8:1 [27]. Этот эффект обусловлен большим количеством эстрогена или меньшим количеством тестостерона. Существует множество доказательств того, что половые гормоны влияют на активность Т-киллеров [67]. Однако не менее вероятно, что дополнительная X-хромосома является источником повышенной восприимчивости, а не половые стероиды, поскольку восприимчивость сохраняется и после менопаузы [49].

Микробиом кишечника необходим для нормального созревания иммунной системы, особенно для выработки иммунологической толерантности. Изменения в функции и разнообразии бактерий способствуют

развитию аутоиммунных заболеваний. Исследования на мышах показали, что воздействие микроорганизмов определяет уровень половых гормонов и изменяет развитие аутоиммунных заболеваний, что позволяет предположить, что микробиота кишечника может способствовать предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы [60, 75, 155, 156].

Развитие болезни Грейвса связывают с приемом лекарственных препаратов, включая интерферон альфа [170] и алемтузумаб [64].

Развитие МТЗ является результатом очаговой и/или диффузной гиперплазии фолликулярных клеток щитовидной железы, функциональная способность которых не зависит от регуляции ТТГ. Активирующие соматические мутации генов р-ТТГ были выявлены в узлах при МТЗ [51].

Диагностика ТФЗ основана на определении уровня свободного тироксина (cT_4), свободного трийодтиронина (cT_3), ТТГ, уровне а/т р-ТТГ, ультразвуковом исследовании ЩЖ [10, 74, 160, 166]. Измерение уровня ТТГ в сыворотке крови имеет наивысшую чувствительность и специфичность из всех анализов крови, используемых при оценке подозрения на гипертиреоз, и должно использоваться в качестве начального скринингового теста [146].

Антитела к рецепторам ТТГ выявляют у 99-100% при тиреотоксикозе аутоиммунной этиологии, что позволяет провести дифференциальную диагностику ДТЗ и узловой/многоузловой форм токсического зоба [15, 61, 90, 118].

Антитела к тиреоглобулину (а/т к ТГ) и антитела к тиреопероксидазе (а/т к ТПО) до недавнего времени большинство авторов рассматривали как ведущие маркеры аутоиммунного поражения ЩЖ и довольно часто использовали в диагностике ДТЗ и МТЗ [38]. Однако в настоящее время а/т к ТГ и а/т к ТПО выявляют лишь у 40-60% больных токсическим зобом аутоиммунной этиологии, в связи с этим использование данного метода лабораторной диагностики не рекомендуют [77].

УЗИ щитовидной железы – удобный, неинвазивный, быстрый и точный метод диагностики. Не подвергая пациента воздействию ионизирующего излучения, УЗИ позволяет определить размеры и структуру ЩЖ, особенности её кровоснабжения [60, 65].

Для диагностики и дифференциальной диагностики узловых форм зоба используют сцинтиграфию. При данном исследовании ЩЖ чаще используют изотоп технеция – ^{99m}Tc [89], а также ^{123}I , реже ^{131}I . ^{99m}Tc имеет короткий период полураспада (6 часов), что значительно уменьшает дозу облучения. При ДТЗ отмечают равномерное распределение изотопа. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии [34, 53].

Распространенность заболеваний ЩЖ обуславливает актуальность вопроса диагностики и лечения пациентов с ТФЗ, для решения которого следует рассмотреть современные данные о подходах к лечению данной категории больных.

1.2. Современные тенденции в лечении больных с токсическими формами зоба

Лечение пациентов с ДТЗ заключается в купировании симптомов тиреотоксикоза и в мерах, направленных на снижение синтеза гормонов щитовидной железы: применении антитиреоидных препаратов, РЙТ или выполнении хирургического вмешательства [83]. Все методы имеют свои преимущества и недостатки. Их выбор может зависеть от личных предпочтений пациента, его комплаентности, тяжести тиреотоксикоза и его осложнений [56].

В Европе, Азии [134], Латинской Америке врачи отдают предпочтение антитиреоидной тиреостатической терапии (АТТ) и/или хирургическому вмешательству [53; 63]. В США врачи ранее предпочитали РЙТ. Однако в последнее время АТТ применяли почти у 60% пациентов, в то время как

радиоактивный йод только у 35% [62]. Это связано с тем, что РЙТ ассоциируется как с устойчивым повышением титров а/т р-ТТГ после неё, так и с риском развития эндокринной офтальмопатии (ЭОП), а также из-за опасений пациентов по поводу радиоактивного облучения [72, 79].

В ходе глобального опроса эндокринологов, проведенного в 2023 году, 91,5% респондентов предпочли в качестве первичного метода лечения пациентов антитиреоидные препараты, 7% – радиоактивный йод и 1,5% – хирургическое вмешательство [168]. Аналогичным образом, в Массачусетской больнице общего профиля в период с 2006 по 2019 год использование радиоактивного йода при гипертиреозе сократилось на 85% [72]. При этом в терапии МТЗ предпочтение по-прежнему отдают РЙТ в качестве стартового метода лечения [66].

По данным мировой практики РЙТ отдают предпочтение при выборе терапии у пациентов, не имеющих риска развития хирургических осложнений, а также при плохой переносимости антитиреоидных препаратов (лейкопения, аллергические реакции) [136], отсутствии приверженности в лечении, отсутствии условий для консервативного лечения и наблюдения за больным [62, 100, 140].

При этом среди пациентов наблюдают стойкую тенденцию к отказу от терапии РЙТ по разным причинам: распространяющаяся в социальных сетях информация о недовольстве пациентов постоянным гипотиреозом, желание избежать пожизненной заместительной терапии тиреоидными гормонами [168], противоречивыми сообщениями, указывающими на повышенный риск развития рака молочной железы и других солидных опухолей [107, 128], наличие беременности или грудного вскармливания [70].

Во всём мире пациенты с впервые установленным диагнозом ДТЗ предпочитают антитиреоидные препараты (АТП) [54]. Согласно американским и европейским рекомендациям, АТП назначают на срок от 12 до 18 месяцев [66, 140]. Терапию АТП прекращают после достижения как

биохимического эутиреоза (гормоны щитовидной железы в пределах нормы) [39], так и серологической конверсии (отрицательный результат теста на а/т р-ТТГ). Действительно, измерение уровней а/т р-ТТГ клинически полезно через 18 месяцев и позволяет предсказать рецидив или ремиссию (отрицательный результат теста на а/т р-ТТГ). Европейские рекомендации рекомендуют продолжать прием низких доз АТП еще в течение 12 месяцев с повторным тестированием уровня а/т р-ТТГ через 1 год [140].

Однако антитиреоидные препараты, такие как тиамазол и пропилтиоурацил, применимы не у всех категорий пациентов в виду наличия побочных реакций: зуд, сыпь, крапивница, артралгии, артрит, лихорадка, нарушение вкусовых ощущений, тошнота или рвота, что наблюдают у 13% пациентов [158]. В одном из исследований процент пациентов, прекративших прием антитиреоидных препаратов из-за разных побочных реакций, составил 17, 29 и 34% [132]. Редким, но серьезным побочным эффектом при терапии АТП является потенциальная тератогенность. При этом тератогенные эффекты тиамазола и карбимазола более выражены по сравнению с пропилтиоурацилом (ПТУ) [44, 144].

Агранулоцитоз является редким, но серьезным осложнением терапии тионамидами, частота которого составляет от 0,1 до 0,5%, что выше, чем у других классов препаратов, применение которых может вызвать данное осложнение [43, 165].

Гепатотоксичность является нечастым осложнением терапии тионамидом. Однако пропилтиоурацил может вызывать молниеносный некроз печени [71, 80]. За последние 20 лет в США было зарегистрировано 22 случая тяжелой гепатотоксичности у взрослых, которые привели к девяти смертельным случаям и пяти операциям по пересадке печени. За тот же период у 12 детей развилась печеночная недостаточность, что привело к трем смертельным случаям и шести операциям по пересадке печени. Было

подсчитано, что это осложнение возникает у 1 из 10 000 взрослых, принимающих ПТУ, с еще большим риском у детей (1 на 2000 г.) [50, 139].

Хирургическое лечение показано пациентам с тяжелым тиреотоксикозом, большим размером зоба, вызывающим обструкцию верхних дыхательных путей или дисфагию; пациентам, с офтальмопатией; беременным женщинам с аллергией на антитиреоидные препараты; женщинам, которые хотят забеременеть в течение года и избежать тератогенности; пациентам, у которых есть аллергия, побочные эффекты или плохое соблюдение режима приема антитиреоидных препаратов, но которые не могут или не хотят получать радиоактивный йод [4, 140].

Рандомизированное исследование, в котором сравнивали все три метода лечения, показало, что каждый из методов был одинаково эффективен, что подтверждалось нормальной концентрацией тиреоидных гормонов в сыворотке крови в течение шести недель после лечения. [40]. Кроме того, большинство пациентов сообщили, что они безоговорочно порекомендовали бы данный способ лечения своим друзьям (68% - по медицинским показаниям, 74% - по хирургическим, 84% - с применением радиоактивного йода). Риск рецидива составил 37%, 21% и 6 % в группах, получавших тионамид, радиоактивный йод и хирургическое вмешательство, соответственно. Исследования с продолжительностью наблюдения от трех до восьми лет показывают более высокую эффективность применения радиоактивного йода и хирургических вмешательств по сравнению с тионамидами [62, 148, 159].

Общенациональное когортное исследование (Тайвань) показало, что хирургическое вмешательство было связано с более низким долгосрочным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин, в то время как радиочастотная абляция была связана с более низким риском сердечно-сосудистых осложнений [135].

К сожалению, несмотря на улучшенную хирургическую реабилитацию, неудовлетворённость пациентов результатами лечения и снижение качества жизни остаются серьёзной проблемой. Это побудило к поиску новых возможностей таргетной терапии. Роль В-клеток при гипертиреозе Грейвса хорошо известна не только по их способности секретировать иммуноглобулин плазматическими клетками, продуцирующими а/т рТТГ, но и по их способности действовать как антигенпрезентирующие клетки, представляя Т-клеткам эпитопы рТТГ, а также модулируя иммунный ответ путем выработки как про-, так и противовоспалительных цитокинов и хемокинов [115].

Поскольку ДТЗ является гуморальным заболеванием, ключевая роль В-клеток в его развитии делает их логичной терапевтической мишенью для иммуномодулирующего лечения. Препарат ритуксимаб, подавляющий В-клетки, уже более 20 лет используют для лечения лимфопролиферативных злокачественных опухолей, таких как лимфома, а в последнее десятилетие его всё чаще применяют для лечения аутоиммунных заболеваний. Прямой апоптоз, цитотоксичность, опосредованная комплементом и зависящая от антител клеточная цитотоксичность способствует эффективности ритуксимаба в уничтожении В-клеток [41].

Несколько групп исследователей изучали применение ритуксимаба при ДТЗ. Fassi et al. провели проспективное исследование с участием 20 пациентов, в котором сравнивали краткосрочное лечение тиамазолом с ритуксимабом или без него. Учеными была отмечена устойчивая ремиссия через 23 месяца в группе пациентов, в лечении которых был применен ритуксимаб. Наиболее эффективным лечение оказалось у пациентов с низким уровнем а/т р-ТТГ на момент постановки диагноза (менее 5 МЕ/л) [78]. Другое проспективное исследование, проведённое Heemstra et.al, в котором приняли участие 13 пациентов с рецидивом ДТЗ, показало, что у 70% из них после лечения ритуксимабом сохранялось состояние эутиреоза после 18

месяцев наблюдения [94]. В нескольких исследованиях, в том числе в двух РКИ, изучали влияние ритуксимаба на ЭОП при ДТЗ, были получены неоднозначные результаты [141, 153], свидетельствующие о том, что ритуксимаб не может быть использован рутинно.

CD40 - рецептор семейства фактора некроза опухоли, обнаруженный на тироцитах и антигенпрезентирующих клетках, в том числе на В-клетках, играет ключевую роль в координации эффективной презентации антигена и патогенезе ДТЗ [116]. Моноклональное антитело к CD40- искалимаб (CFZ533) нацелено на ко-стимулирующий путь CD40–CD154, что приводит к ослаблению сигнала активации В-клеток [48]. Было установлено, что искалимаб безопасен и хорошо переносится, при этом не было зарегистрировано серьёзных побочных эффектов, связанных с лечением [33].

Как и ритуксимаб, искалимаб является иммуносупрессором, и поэтому риск присоединения вторичной инфекции всегда присутствует. CD40 экспрессируется на сосудистом эндотелии и тромбоцитах, поэтому тромбоэмболические осложнения были отмечены как ещё один гипотетический риск, хотя у пациентов с болезнью Грейвса, получавших лечение, этого не наблюдали. К сожалению, после 24-недельного периода наблюдения у 4 из 7 пациентов случился рецидив, и трём из этих пациентов была назначена АТТ в малых дозах [101].

Описанные новые терапевтические подходы не лишены ограничений. Помимо финансовых затрат и потенциального риска иммунодефицита при использовании таргетной терапии, остается неясным, снизит ли она долгосрочный риск гипотиреоза, уменьшит ли зоб или действительно предотвратит рецидив ДТЗ в отдалённом периоде. На наш взгляд, комбинация применения субтотальной тиреоидэктомии и биологических препаратов в терапии ТФЗ является перспективной и требует изучения.

Ни один из известных способов лечения не является, по своей сути, этиотропным, не обладает 100% эффективностью и не приводит к

достижению стойкого эутиреоза у абсолютного большинства пациентов. Каждый из этих методов имеет свои ограничения и противопоказания [20].

Тиреоидэктомия остается операцией выбора [9], однако, при технических сложностях, невозможности удалить железу, не травмируя возвратный гортанный нерв (ВГН), допускается выполнение субтотальной резекции щитовидной железы (СРЦЖ.) Многие авторы считают целесообразным выполнение СРЦЖ в различных модификациях [17, 19].

Таким образом, вопрос выбора объема операции при токсических формах зоба остается открытым.

1.3. Хирургическое лечение пациентов с токсическими формами зоба и структура его осложнений

Операции, показанные при тиреотоксикозе, включают тиреоидэктомию [52], при которой удаляют всю ткань щитовидной железы; двустороннюю субтотальную резекцию или гемитиреоидэктомию в сочетании с контралатеральной субтотальной резекцией, также известной как операция Данхилла [28, 121, 176].

В 1902 г. Т. Kocher предложил свой способ хирургического лечения ДТЗ [109]. Суть заключалась в выполнении перевязки четырех щитовидных артерий и субтотальной резекции обеих долей ЩЖ с оставлением 4-6 г ткани. В нашей стране данная методика СРЦЖ получила широкое распространение в модификации Николаева О.В. (1952г.) [24]. Выполняют субтотальную субфасциальную резекцию ЩЖ с внутрикапсулярной перевязкой сосудов и оставлением 2-6 г ткани ЩЖ в виде кусочка ладьевидной формы по бокам от трахеи. Перешеек при этом удаляют. Несмотря на то, что методику применяют давно и техника ее выполнения детально изучена, даже опытному хирургу нелегко оценить размеры оставляемой ткани ЩЖ [17]. Недооценка объема тиреоидного остатка ткани приводит к развитию гипотиреоза или рецидиву тиреотоксикоза в послеоперационном периоде.

Перечисленные недостатки реже встречаются при способе СРЦЖ, который был предложен Е.С. Драчинской в 1963 году [11]. Он заключается в тотальном субфасциальном удалении одной из долей ЩЖ с перешейком и резекции контрлатеральной доли. Оставляют часть ткани верхнего полюса около 3-6 г и питающую его верхнюю щитовидную артерию.

После СРЦЖ возможны следующие осложнения: временный паралич голосовых связок у 3%; длительная послеоперационная гипокальциемия у 3%; постоянный гипопаратиреоз у 1 %; рецидивирующий гипертиреоз у 2 % пациентов [143].

Органосохраняющие оперативные вмешательства имеют ряд преимуществ по сравнению с радикальными (ТЭ) [17]: уменьшение времени вмешательства, травматичности операции, что, в свою очередь, приводит к снижению болевого синдрома в послеоперационном периоде, уменьшению длительности приема обезболивающих препаратов, быстрой послеоперационной реабилитации, лучшему косметическому эффекту, и отсутствию необходимости применения заместительной терапии [18, 31, 95].

На сегодняшний день в нашей стране ведущим объемом хирургического вмешательства является ТЭ, однако СРЦЖ в различных модификациях продолжает оставаться в арсенале хирургов [14].

С момента проведения первой эндоскопической паратиреоидэктомии, выполненной Gagner M. в 1996 году [84], и первой роботизированной холецистэктомии, выполненной Nimpens и Cadiere [96] с использованием прототипа хирургической системы «да Винчи» в 1997 году, эндоскопическая и роботизированная хирургия стали двумя столпами малоинвазивной хирургии ЩЖ. Рубец на шее считался неизбежным последствием операции на ЩЖ. Последние достижения в области ТЭ с дистанционным доступом позволили проводить операции без разреза на шее при доброкачественных и злокачественных образованиях, в том числе у пациентов с ДТЗ [23, 171].

Kwon H. et al.(2016 г.) сравнили 44 пациентов с ДТЗ, которым была

проведена двусторонняя роботизированная ТЭ через подмышечную впадину, с 145 пациентами с ДТЗ, которым была проведена открытая ТЭ, и обнаружили сопоставимый уровень положительных результатов и осложнений [111].

В ретроспективном обзоре, проведенном Jitpratoom P. et.al. (2016) сравнивали результаты лечения 97 пациентов с гипертиреозом. Открытую ТЭ ($n=49$) сравнивали с чрескожной эндоскопической ТЭ с вестибулярным доступом ($n= 46$). Были получены схожие результаты в отношении повреждения ВГН, гипопаратиреоза и кровопотери, что свидетельствует о безопасности операций вестибулярным доступом. В группе пациентов, которым была проведена чрескожная эндоскопическая ТЭ вестибулярным доступом, по сравнению с группой пациентов, которым была проведена открытая ТЭ, был отмечен значительно лучший контроль боли [99].

В некоторых регионах современную роботизированную систему «Да Винчи», изначально разработанную для проведения дистанционных телехирургических операций, широко используют для операций на ЩЖ. Роботизированная хирургия обладает такими преимуществами, как трёхмерная визуализация, масштабирование движений, устранение дрожи и дополнительные степени свободы по сравнению с эндоскопической хирургией [106]. Хирургические роботы не были разработаны специально для операций на ЩЖ. Однако их использование принесло огромную пользу хирургам и пациентам, и их применение продолжает расширяться.

Среди этих методов роботизированная трансаксиллярная ТЭ, впервые проведённая в больнице Северанс (Южная Корея) в 2007 году, является наиболее распространённой операцией в мире, в том числе в Корее, США и Европе [102, 103, 137]. Однако, согласно заявлению Американской тиреоидной ассоциации, тиреоидэктомия с дистанционным доступом может быть безопасно выполнена только в крупных центрах с применением строгих критериев отбора пациентов [123].

В 2015 году был проведён Кокрейновский обзор для оценки оптимальной хирургической техники при гипертиреозе и офтальмопатии, вызванной тиреотоксикозом. Было установлено, что тотальная ТЭ эффективна в предотвращении рецидивов тиреотоксикоза, но обладает большим риском развития гипопаратиреоза [88, 175].

Результаты хирургического лечения ДТЗ не всегда удовлетворяют врачей и пациентов [8, 69]. Осложнения включают: раневую инфекцию (особенно у пациентов с ИМТ >40 кг/м²) [46], образование келоидов в месте разреза, гематомы, серомы, транзиторный и стойкий гипопаратиреоз [157] и парез ВГН [126], свищ, повреждение трахеи или пищевода [47], дисфагию [122], гипокальциемию [103]. Частота развития осложнений зависит от квалификации хирурга и/или уровня медицинского центра.

В исследовании, проведенном с участием более 8000 пациентов в рамках американской совместной программы повышения качества эндокринной хирургии (CESQIP), частота всех посещений отделений неотложной помощи и всех повторных госпитализаций после ТЭ составила 3,4% и 2,3% соответственно. Гипокальциемия была причиной 22% обращений в отделения неотложной помощи и 36% повторных госпитализаций [161].

Послеоперационная гипокальциемия после ТЭ является одним из наиболее частых осложнений, которое может быть транзиторным (менее 6 месяцев) или стойким (более 6 месяцев) [105]. Симптомы гипокальциемии варьируют от легких (парестезии вокруг губ, рта, кистей и стоп) или умеренных (мышечные подергивания) до тяжелых (например, тризм или тетания) [59]. Сообщалось о преходящем гипопаратиреозе у 0,3-49% пациентов после ТЭ [21, 112]; у 13% больных гипопаратиреоз стал постоянным [119].

Интраоперационную ангиографию с индоцианином зеленым (ИЦЗ) используют в хирургии ЩЖ для профилактики и прогнозирования

послеоперационного гипопаратиреоза. В рандомизированном исследовании ни у одного из 146 пациентов, у которых при ИЦЗ-ангиографии была выявлена хотя бы одна хорошо перфузируемая паращитовидная железа, не развилась послеоперационная гипокальциемия, независимо от лабораторных анализов и приема добавок кальция, что не повлияло на результаты операции. Напротив, у 11 из 50 пациентов, у которых при ИКГ-ангиографии не было хорошей перфузии паращитовидной железы, в первые сутки после операции развилась гипокальциемия, а у 6 – на 10-15 сутки после операции [167].

Ткань паращитовидной железы при воздействии инфракрасного излучения испускает спонтанный автофлуоресцентный сигнал, называемый автофлуоресценцией, индуцированной ближним инфракрасным излучением (NIRAF). В европейском исследовании (PARAFLUO), в котором приняли участие 245 пациентов, перенесших тотальную ТЭ, использование интраоперационной визуализации паращитовидных желез методом NIRAF привело к снижению частоты временной послеоперационной гипокальциемии (9% против 22%), аутотрансплантации паращитовидных желез (4% против 16%) и непреднамеренной резекции паращитовидных желез (3% против 14%) [57].

Повреждение ВГН – наиболее тяжелое осложнение операции на ЩЖ, на которое приходится значительный процент судебных-медицинских исков за рубежом. Повреждение нерва может быть вызвано основным заболеванием, хирургическим вмешательством или манипуляциями с дыхательными путями, связанными с анестезией (например, эндотрахеальной интубацией) [124]. Во время операции на ЩЖ потенциально могут быть повреждены три нерва: верхний гортанный нерв (приводит к слабости или утомляемости голоса, а также к изменению качества и высоты голоса, наблюдается после 4% операций на ЩЖ; ВГН (носит ятрогенный характер, приводит к трудностям с глотанием и повышенному риску аспирации, частота

повреждения от 1 до 23 % [5]; блуждающий нерв (приводит к нарушению чувствительности и моторики гортани, что является значительным фактором риска аспирации).

Визуальная идентификация ВГН во время операции может снизить частоту травм. Бугорок Цукеркандля и паращитовидные железы являются ориентирами, которые хирурги могут использовать для идентификации ВГН [30]. Наибольший риск повреждения ВГН наблюдают там, где он проходит рядом со связкой Бери или через неё. Некоторые авторы предлагают использование микрохирургической техники и оптического увеличения, как безопасных и эффективных процедур, которые могут помочь в проведении хирургического вмешательства [20]. Тем не менее, даже интраоперационная визуализация нерва и подтверждение его анатомической целостности не гарантирует сохранения его функции после операции. Так, около 80% случаев развития пареза ВГН в настоящее время связывают с тракцией за ткань ЩЖ [35].

Перед хирургическим вмешательством на щитовидной или околощитовидной железах рекомендуют исследовать голосовую функцию. Несмотря на то, что в настоящее время прямая ларингоскопия является наиболее популярным и, пожалуй, наиболее эффективным методом определения подвижности голосовых складок, некоторыми пациентами данная процедура воспринимается как чрезмерно неприятная и инвазивная. В связи с этим предложен неинвазивный и недорогой способ оценки подвижности голосовых складок – УЗИ гортани. Согласно исследованиям, чувствительность, специфичность и прогностическая ценность данного метода может значительно варьировать [16]. Информативность УЗИ гортани может зависеть от оборудования, квалификации специалиста. Четкая визуализация истинных голосовых складок возможна только у 37 % исследуемых, в то время как ложные голосовые складки визуализируют у 93% пациентов [20]. Гортань лучше визуализируется у женщин и пациентов с

низкой кальцификацией щитовидного хряща. В случаях с плохой визуализацией гортани при УЗИ, необходимо выполнять ларингоскопию [7].

Односторонний парез голосовых связок может выражаться послеоперационной охрипlostью, в то время как двусторонний парез, обычно возникающий после тотальной ТЭ, проявляется частичной обструкцией дыхательных путей и двухфазным стридором после экстубации [163]. К настоящему времени понятия «преходящий (транзиторный) паралич гортани» и «стойкий паралич гортани» не имеют согласованных на международном уровне определений. Очевидно, что в случае частичного повреждения ВГН восстановление начинается в течение первых нескольких дней после операции и нормальная функция нерва восстанавливается в течение нескольких недель. В 60% случаев проходящего пареза гортани функция ВГН восстанавливается в течение 4 недель, а через 1 год у 89% пациентов [20].

Визуальная идентификация ВГН – распространенная процедура для предотвращения повреждения нервов во время операций. В настоящее время отмечается рост интереса к интраоперационному нейромониторингу (ИОНМ) [124]. Barczynky et.al. (2021) изучили данные более 850 пациентов после тиреоидэктомии, чтобы выяснить, снижает ли проведение ИОНМ частоту повреждения ВГН. Было показано, что частота проходящего и стойкого нарушения функции ВГН в группе пациентов, которым проводили ИОНМ, составила 2,6 и 1,4%, в то время как в группе пациентов, которым ИОНМ не проводили, эти показатели составили 6,3 и 2,45% соответственно [52].

Изменение сигнала, получаемого при ИОНМ, может быть основанием для смены тактики хирурга, если оно вызвано сдавлением нерва клипсой или лигатурой [5]. Вовремя устранённое сдавление нерва помогает избежать нарушения функции ВГН до развития в нем изменений. Учитывая тенденцию к более частому применению ИОНМ, необходимо знать и недостатки метода: отсутствие абсолютной гарантии защиты ВГН; функциональная оценка ВГН

ограничивается короткими временными интервалами; отсутствие стандартизации в проведении методики; экономическая эффективность ИОНМ недостаточно изучена; увеличение операционного времени [120, 142].

Тиреоидэктомия предполагает тщательную мобилизацию органа с высокой васкуляризацией, что может привести к осложнениям, таким как кровотечение, формирование гематомы [131]. Это редкое, но потенциально смертельное осложнение. В ретроспективном обзоре 150 012 пациентов у 1,25% из них развилась послеоперационная гематома, а в других исследованиях этот показатель варьировал от 0,7 до 1,5% [76, 133]. В раннем послеоперационном периоде необходимо регулярно осматривать пациента на наличие признаков или симптомов гематомы, включая осмотр раны, оценку боли, а также обращать внимание на более тонкие признаки, такие как дискомфорт, возбуждение, тревожность или затрудненное дыхание. При возникновении гематомы пациента следует доставить в операционную. При недостаточном эффекте от аспирационных дренажей, ревизия раны может быть единственным тактическим выбором [97].

Повреждение трахеи, связанное с ТЭ, наблюдают менее чем у 1% пациентов и обычно рассматривают как техническое событие во время операции, ведущее к необходимости специализированного лечения [85]. Некроз трахеи может возникнуть вследствие её чрезмерного прижигания. Кровоснабжение верхней части трахеи осуществляется в основном из небольших ветвей нижней щитовидной артерии, которые могут быть повреждены во время операции. Повреждение трахеи может привести к подкожной эмфиземе и потенциально опасно для жизни [154].

Все исследования, посвященные изучению качества жизни пациентов с ТФЗ, показали его улучшение после всех видов оперативного лечения ДТЗ [93,129]. При этом высокая частота транзиторного и стойкого пареза ВГН, а также гипокальциемии, отсутствие единой точки зрения по поводу выбора

объема оперативного вмешательства обуславливают необходимость поиска решения данных проблем.

1.4. Пути улучшения результатов хирургического лечения пациентов

Согласно существующим клиническим рекомендациям РФ, ТЭ является операцией выбора при хирургическом лечении болезни Грейвса [14]. При этом КР допускают выполнение предельно-субтотальной резекции ЩЖ. Основная цель хирургического лечения токсических форм зоба, указанная в рекомендациях это: «устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, стойкая нормализация тиреоидных гормонов и ТТГ, иммунологическая ремиссия заболевания при аутоиммунном тиреотоксикозе». В то же время, данную цель можно достигнуть как при выполнении СРЩЖ, так и ТЭ.

Как известно, после ТЭ пациенты должны пожизненно принимать синтетический тироксин в качестве заместительной терапии. Однако, по данным В.В. Фадеева (2012), 10-15% пациентов, несмотря на стойкую нормализацию уровня ТТГ, продолжают предъявлять жалобы, сходные с таковыми при гипотиреозе [36]. Эту ситуацию, когда у пациента сохраняются жалобы, несмотря на стойкую нормализацию уровня ТТГ на фоне монотерапии L-T4, он назвал “синдром НТВ-П”, или “на тироксине, но все равно плохо”. Именно этот “синдром” на сегодняшний день и представляет одну из основных проблем заместительной терапии гипотиреоза.

После СРЩЖ чаще всего возникает состояние гипотиреоза, но необходимая суточная доза тироксина при этом значительно меньше. По данным М.М. Андреева (2013) после СРЩЖ (138 пациентов) через 2 года после операции состояние эутиреоза наблюдали в 63,9%, субклинического гипотиреоза – в 19,4%, гипотиреоза – в 13,9%, рецидив тиреотоксикоза в 2,8% случаев [3].

В качестве заместительной терапии используют L-тироксин (L-T4) [13,14]. При этом в 10-15% случаев возникают нежелательные ощущения, скомпрометированные приемом неправильно рассчитанной для пациентов дозы левотироксина [36]. Причиной возникновения неадекватных явлений заместительной терапии могут быть персональные генетические особенности больного, обуславливающие фармакодинамику препарата.

Полипептид, переносящий органические анионы 1B1 (OATP1B1), также известный как OATP-C, OATP2 или LST1, кодируется геном *SLCO1B1* и локализуется на базолатеральной мембране гепатоцитов [68, 86]. Он играет ключевую роль в поглощении и выведении гепатоцитами как эндогенных, так и экзогенных веществ, включая желчные кислоты, неконъюгированный билирубин, тироксин, статины, репаглинид, эналаприлат, темокаприл, валсартан, олмесартан, метотрексат и активный метаболит 7-этил-10-гидроксикамптотецин (SN-38) иринотекана [91].

Гормоны ЩЖ достигают клеток-мишеней и проникают в них с помощью белков-переносчиков, к которым относятся монокарбоксильные транспортеры (MCT-8, MCT-10) и органический анион-транспортный полипептид (OATP1C1). Этот полипептид входит в семейство мембранных транспортеров. В свою очередь, белок OATP1B1, кодирующийся геном *SLCO1B1*, является белком-переносчиком желчных кислот, гипогликемических, гиполипидемических препаратов и гормонов щитовидной железы [87].

Полиморфизм гена *1B1 (SLCO1B1)* семейства переносчиков органических анионов оказывает заметное влияние на транспорт лекарств, тем самым играя ключевую роль в персонализированном дозировании лекарств [67, 178]. В настоящее время приводятся единичные данные о связи полиморфизма *SLCO1B1* и фармакокинетики препаратов ЩЖ [1,29] и о возможном изменении объема оперативного вмешательства в зависимости от

наличия или отсутствия данного полиморфизма у пациентов с заболеваниями ЩЖ.

Пути улучшения данной ситуации мы видим в индивидуальном подходе к каждому пациенту с учетом тяжести тиреотоксикоза, возраста, пола, уровня антител к р-ТТГ, формы заболевания и наличия или отсутствия полиморфизма гена *SLCO1B1*, что в итоге должно влиять на объем оперативного вмешательства и ведение пациента в послеоперационном периоде.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, посвящена проблеме лечения пациентов с токсическими формами зоба, которые находились на стационарном лечении в хирургическом отделении №1 хирургического стационара ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Самара» в период с 2014 по 2023 годы.

Работа выполнена в соответствии этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации всемирной медицинской организации 1964 года, соответствует Кодексу профессиональной этики врача РФ (2012), одобрена Комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол №195 от 10.10.2018 г.).

2.1. Дизайн исследования

В работу вошли 176 пациентов с токсическими формами зоба. 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 диффузного токсического зоба, многоузлового токсического зоба с тиреотоксикозом различной степени тяжести.

Критериями исключения из исследования были: наличие у пациентов одноузлового токсического зоба, тиреотоксической аденомы, эутиреоидных форм зоба, рецидива зоба, рака щитовидной железы, выявленного по результатам гистологического исследования.

Все пациенты были разделены на две группы: основную и группу сравнения, результаты лечения пациентов в которой в период с 2014 по 2018 годы проводили по стандартной хирургической тактике и оценивали ретроспективно. В основную группу вошли пациенты, находившиеся на

лечении в период с 2019 по 2023 годы, в лечении которых применена индивидуализированная тактика. Блок-схема дизайна исследования представлена на Рисунке 1.

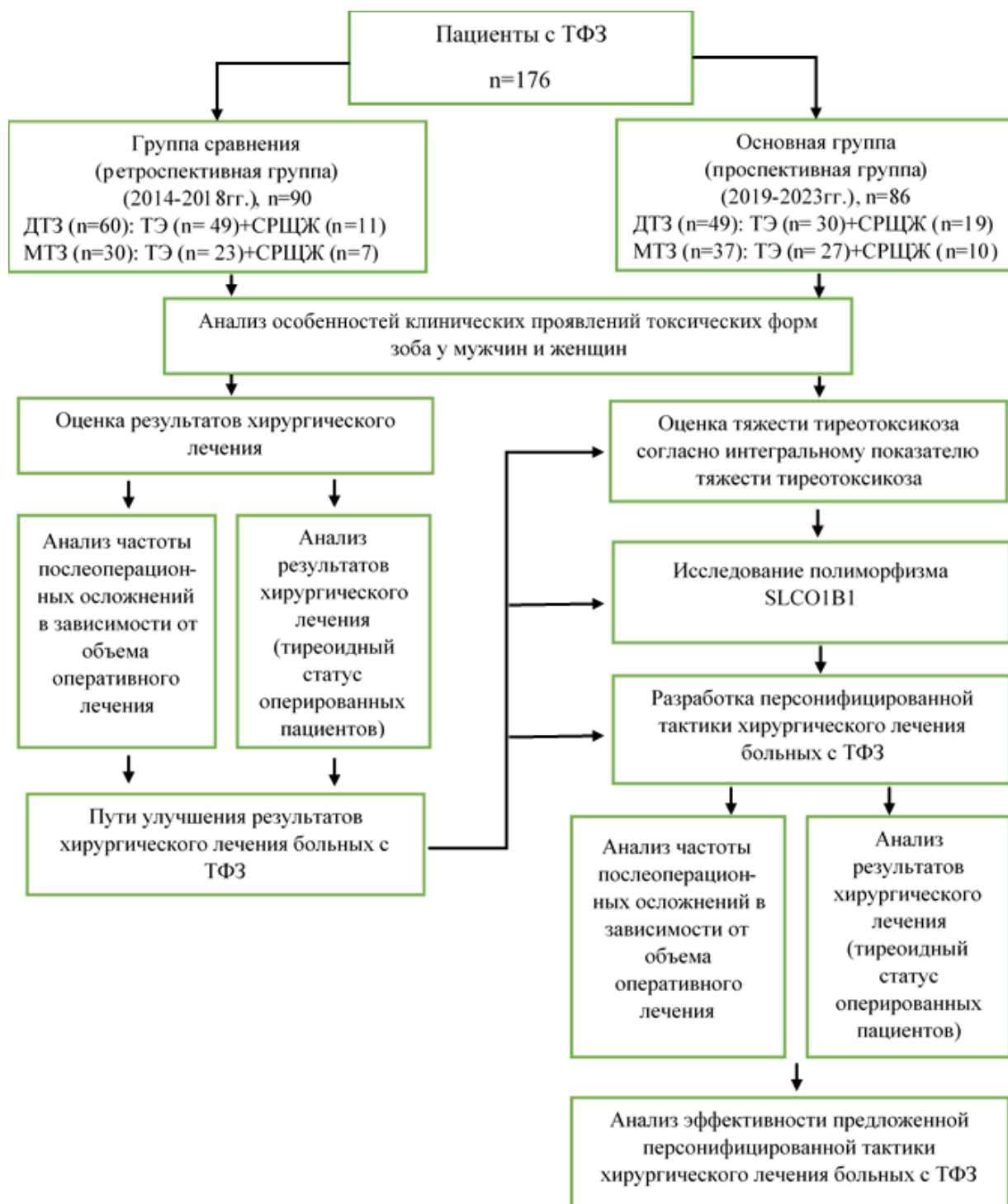


Рисунок 1 – Блок-схема дизайна исследования

При анализе отдельно изучали результаты лечения пациентов с ДТЗ и МТЗ, и объем выполненного им оперативного вмешательства: тиреоидэктомии или субтотальной резекции щитовидной железы.

2.2. Общая характеристика пациентов

Все пациенты, вошедшие в исследование, проходили лечение в плановом порядке. На момент лечения они 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, составил $40,6 \pm 10,14$ 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 (Таблица 1).

Таблица 1 – Сопоставление пациентов группы сравнения по возрасту и нозологии

Возраст, лет	ДТЗ	МТЗ	Всего	Статистическая значимость различий
<20	1 (1,7%)	-	1 (1,1%)	$\chi^2=0,00$ $p=1$, $p_{\text{ТМФ}}=1$
21-30	6 (10,0%)	3 (10,0%)	9 (10,0%)	$\chi^2=0,00$ $p=1$, $p_{\text{ТМФ}}=1$
31-40	12 (20,0%)	4 (13,3%)	16 (17,8%)	$\chi^2=0,24$ $p=0,626$, $p_{\text{ТМФ}}=0,564$
41-50	21 (35,0%)	5 (16,7%)	26 (28,9%)	$\chi^2=2,44$ $p=0,118$, $p_{\text{ТМФ}}=0,087$
51-60	17 (28,3%)	12 (40,0%)	29 (32,2%)	$\chi^2=0,77$, $p=0,380$
61-70	2 (3,3%)	5 (16,7%)	7 (7,8%)	$\chi^2=3,27$ $p=0,070$, $p_{\text{ТМФ}}=0,039$
71-80	1(1,7%)	1 (3,3%)	2 (2,2%)	$\chi^2=0,00$ $p=1$, $p_{\text{ТМФ}}=1$
Всего	60 (100%)	30 (100%)	90 (100%)	–

Примечание: для таблицы сопряженности в целом $\chi^2=8,99$, $p=0,174$. Для сравнения возрастных диапазонов, где число наблюдений было меньше 5 дополнительно приведены значения p по точному методу Фишера ($p_{\text{ТМФ}}$)

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] (Таблица 2).

Таблица 2 – Сопоставление пациентов основной группы по возрасту и нозологии

Возраст, лет	ДТЗ	МТЗ	Всего	Статистическая значимость различий
<20	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
21-30	8 (16,3%)	1 (2,7%)	9 (10,5%)	$\chi^2=2,85$ $p=0,091$, $p_{\text{ТМФ}}=0,071$
31-40	10 (20,4%)	5 (13,5%)	15 (17,4%)	$\chi^2=0,30$, $p=0,584$
41-50	17 (34,7%)	6 (16,2%)	23 (26,7%)	$\chi^2=2,79$, $p=0,095$
51-60	9 (18,4%)	13 (35,1%)	22 (25,6%)	$\chi^2=2,29$, $p=0,130$
61-70	4 (8,2%)	11 (29,7%)	15 (17,4%)	$\chi^2=5,39$ $p=0,020$, $p_{\text{ТМФ}}=0,019$
71-80	1 (2,0%)	1 (2,7%)	2 (2,3%)	$\chi^2=0,0$ $p=1$, $p_{\text{ТМФ}}=1$
Всего	49 (100%)	37 (100%)	86 (100%)	–

Примечание: для таблицы сопряженности в целом $\chi^2=14,98$, $p=0,011$. Для сравнения возрастных диапазонов, где число наблюдений было меньше 5 дополнительно приведены значения p по точному методу Фишера ($p_{\text{ТМФ}}$)

Сопоставимость пациентов исследуемых групп по возрасту представлена в Таблице 3. Статистически значимых отличий при сравнении данного критерия получено не было ($\chi^2=5,00$, $p=0,544$). Оценка значимости различий внутри групп представлена в Таблице 4.

Таблица 3 – Оценка сопоставимости групп пациентов по возрасту

Возраст, лет	Группа сравнения (n=90)	Основная группа (n=86)	Статистическая значимость различий
<20	1 (1,1%)	0 (0,0%)	$\chi^2=0,0$ p=1, p _{ТМФ} =1
21-30	9 (10,0%)	9 (10,5%)	$\chi^2=0,0$ p=1, p _{ТМФ} =1
31-40	16 (17,8%)	15 (17,4%)	$\chi^2=0,0$ p=1, p _{ТМФ} =1
41-50	26 (28,9%)	23 (26,7%)	$\chi^2=0,02$ p=0,881
51-60	29 (32,2%)	22 (25,6%)	$\chi^2=0,65$ p=0,421
61-70	7 (7,8%)	15 (17,4%)	$\chi^2=2,92$ p=0,087
71-80	2 (2,2%)	2 (2,3%)	$\chi^2=0,0$ p=1, p _{ТМФ} =1
Всего	90 (100%)	86 (100%)	–

Примечание: для таблицы сопряженности в целом $\chi^2=5,00$, p=0,544.

Таблица 4 - Оценка значимости различий внутри групп по возрасту

Возраст, лет	Оценка значимости различий внутри групп	
	Группа сравнения (n=90)	Основная группа (n=86)
<20	$\chi^{2*}=0,03$, p=0,8742	–
21-30	$\chi^{2*}=0,00$, p=0,9772	$\chi^{2*}=0,01$, p=0,9097
31-40	$\chi^{2*}=8,08$, p=0,0045	$\chi^{2*}=26,02$, p<0,001
41-50	$\chi^{2*}=0,25$, p=0,6150	$\chi^{2*}=1,09$, p=0,2963
51-60	$\chi^{2*}=3,54$, p=0,0599	$\chi^{2*}=1,10$, p=0,2944
61-70	$\chi^{2*}=0,38$, p=0,5393	$\chi^{2*}=1,60$, p=0,2063
71-80	$\chi^{2*}=0,25$ p=0,6180	$\chi^{2*}=0,01$, p=0,9201
Всего	–	–

В исследование вошли 57 мужчин, что составило 32,4% и 119 женщин – 67,6% ($\chi^2= 43,68$, $p < 0,001$). Распределение пациентов групп исследования по возрасту и по полу представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – Распределение пациентов 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%)	$\chi^2=8,14$ $p=0,0043$	$\chi^2=8,14$ $p=0,0043$

Оценку степени увеличения щитовидной железы проводили согласно классификации ВОЗ, а также по классификации О.В. Николаева (Таблица 6). Статистически значимых отличий не было получено, группы были сопоставимы ($\chi^2=0,18$, $p=0,6698$).

Таблица 6 – Распределение пациентов в исследуемых группах по степени увеличения щитовидной железы по классификации О.В.Николаева

Степень увеличения ЩЖ	Количество пациентов		Всего	Статистическая значимость различий
	Группа сравнения (n=90)	Основная группа (n=86)		
0	-	-	0	-
I	-	-	0	-
II	13 (7,39%)	10 (5,68%)	23 (13,07%)	$\chi^2=0,74$ $p=0,3891$
III	36 (20,45%)	41(23,30%)	77 (43,75%)	$\chi^2=1,05$ $p=0,3049$
IV	40 (22,73%)	33 (18,75%)	73 (41,48%)	$\chi^2=0,67$ $p=0,4137$
V	1 (0,57%)	2 (1,14 %)	3 (1,70%)	$\chi^2^*=0,00$ $p=0,9683$
Всего	90 (51,14%)	86 (48,86%)	176 (100%)	$\chi^2=0,18$ $p=0,6698$

Тяжесть тиреотоксикоза оценивали по классификации И.И. Дедова и соавт. (2000), учитывающую уровень ТТГ, сТ4 и/или сТ3, клинические проявления и наличие осложнений тиреотоксикоза (Таблица 7). Группы по тяжести тиреотоксикоза были сопоставимы ($\chi^2=0,18$, $p=0,6698$).

Осложнения, вызванные тиреотоксикозом, имели 54,44% пациентов группы сравнения и 54,65% пациентов основной группы. Структура осложнений представлена в Таблице 8. Статистически значимых различий в частоте развития осложнений тиреотоксикоза в исследуемых группах не было получено ($\chi^2=0,00$, $p=0,9780$).

Таблица 7 – Распределение пациентов групп по тяжести тиреотоксикоза, согласно классификации Дедова И.И. и соавт. (2000)

Степень тиреотоксикоза	Группа сравнения (n=90)	Основная группа (n=86)	Статистическая значимость различий
Субклинический тиреотоксикоз	12 (13,33%)	6 (6,98%)	$\chi^2=1,30$ p=0,2533
Манифестный тиреотоксикоз	58 (64,45%)	56 (65,12%)	$\chi^2=0,1$ p=0,9257
Осложненный тиреотоксикоз	20 (22,22%)	24 (27,90%)	$\chi^2=0,76$ p=0,3840
Всего	90 (100%)	86 (100%)	$\chi^2=0,18$ p=0,6698

Таблица 8 – Структура осложнений тиреотоксикоза в группах пациентов

Характер осложнений	Количество пациентов		Статистическая значимость различий
	Группа сравнения (n=90)	Основная группа (n=86)	
Эндокринная офтальмопатия	18 (20,0%)	20 (23,26%)	$\chi^2=0,34$ p=0,5601
Тиреотоксическое сердце	3 (3,33%)	3 (3,49%)	$\chi^2=0,14$ p=0,7121
Артериальная гипертензия	18 (20,0%)	16 (18,6%)	$\chi^2=0,08$ p=0,7828
Мерцательная аритмия	2 (2,2%)	1 (1,16%)	$\chi^2=0,00$ p=0,9707
Компрессионный синдром	8(8,89%)	7(8,14%)	$\chi^2=1,97$ p=0,1607
Всего	49 (54,44%)	47 (54,65%)	$\chi^2=0,00$ p=0,9780

В Таблице 9 представлены сопутствующие заболевания пациентов. По данному показателю, группы также были сопоставимы между собой.

Таблица 9 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов групп

Нозология	Группа		Статистическая значимость различий
	Сравнения (n=90)	Основная (n=86)	
Сахарный диабет 1 типа	0	1 (1,2%)	$\chi^2=0,00$, p=0,9818
Сахарный диабет 2 типа	4 (4,4%)	2 (2,3%)	$\chi^2=0,13$, p=0,7197
ИБС	3 (3,3%)	6 (7,0%)	$\chi^2=0,57$, p=0,4505
Нарушение ритма (постоянная форма фибрилляции предсердий)	1 (1,1%)	2 (2,3%)	$\chi^2=0,00$ p=0,9683
Постмиокардитический кардиосклероз	0	1 (1,2%)	$\chi^2=0,00$ p=0,9818
Бронхиальная астма	3 (3,3%)	4 (4,7%)	$\chi^2=0,00$, p=0,9511
Хронический пиелонефрит	2 (2,2%)	4 (4,7%)	$\chi^2=0,22$, p=0,6368
Гипертоническая болезнь	3 (3,3%)	11 (12,8%)	$\chi^2=4,16$, p=0,0414
ХБП	2 (2,2%)	2 (2,3%)	$\chi^2=0,21$, p=0,6456
ВСД по смешанному типу	0	1 (1,2%)	$\chi^2=0,00$, p=0,9818
Хронический обструктивный бронхит	3 (3,3%)	1 (1,2%)	$\chi^2=0,21$ p=0,6456
Хронический панкреатит	6 (6,7%)	4 (4,7%)	$\chi^2=0,06$, p=0,8013
ГЭРБ	0	1 (1,2%)	$\chi^2=0,00$, p=0,9818
ПГПТ, аденома ОЩЖ	2 (2,2%)	3 (3,5%)	$\chi^2=0,00$, p=0,9589
Язвенная болезнь ДПК, вне обострения	2 (2,2%)	1 (1,2%)	$\chi^2=0,00$ p=0,9683
Хроническая железодефицитная анемия легкой степени	0	1 (1,2%)	$\chi^2=0,00$ p=0,9818
Хронический вирусный гепатит С	0	3 (3,5%)	$\chi^2=1,45$, p=0,2283
Хронический вирусный гепатит В	1 (1,1%)	1 (1,2%)	$\chi^2=0,46$, p=0,4971
ВИЧ инфекция	0	1 (1,2%)	$\chi^2=0,00$, p=0,9818

Таким образом, ретроспективная и основная группы пациентов были статистически однородны и сопоставимы по возрасту, полу, степени увеличения ЩЖ и частоте встречаемости осложнений тиреотоксикоза.

2.3. Методы обследования

Физикальное обследование

При обследовании пациентов выявляли жалобы, связанные как непосредственно с увеличением размеров ЩЖ – увеличение размеров шеи, чувство комка в горле, затруднение при глотании, чувство удушья, так и жалобы, являющиеся проявлениями тиреотоксикоза: учащенное сердцебиение, повышение артериального давления, увеличение размеров глазных яблок, ухудшение зрения, чувство «песка в глазах», тремор пальцев рук и тремор тела, снижение массы тела, повышенная утомляемость, психоэмоциональная лабильность и т.д.

Особое внимание обращали на анамнез: длительность заболевания, прием тиреостатиков, дозировку и длительность тиреостатической терапии, её эффективность, последовательность появления симптомов заболевания и осложнений тиреотоксикоза.

При осмотре оценивали изменение конфигурации шеи (наличие или отсутствие её деформации), с обязательным пальпаторным исследованием ЩЖ. Железу осматривали в положении стоя лицом к пациенту первыми пальцами рук, определяя увеличение ЩЖ, её подвижность, консистенцию, болезненность. В положении пациента сидя, когда врач, стоя за его спиной, исследовал ЩЖ 2,3,4 пальцами рук.

Увеличение размеров ЩЖ оценивали по классификации ВОЗ (2001), согласно которой выделяют 0, I, II степень увеличения (Таблица 10) и классификации О.В. Николаева (1955) для более точной оценки размеров зоба (Таблица 11).

Таблица 10 – Классификация увеличения размеров ЩЖ по ВОЗ (2001)

Степень увеличения	Физикальная характеристика
0	Зоба нет (объем долей не превышают объема дистальной фаланги большого пальца обследуемого)
I	Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи (отсутствует видимое увеличение ЩЖ). Сюда же относятся узловые образования, которые не приводят к увеличению ЩЖ
II	Зоб четко виден при нормальном положении шеи

Таблица 11 – Классификация увеличения размеров ЩЖ по О.В. Николаеву

Степень увеличения	Физикальная характеристика
0	ЩЖ не видна и не пальпируется
I	ЩЖ не видна, но пальпируется, перешеек виден при глотании
II	ЩЖ видна при глотании и пальпируется, форма шеи не изменена
III	ЩЖ видна, изменяет контур шеи («толстая шея»)
IV	Конфигурация шеи изменена, большой зоб
V	«Гигантский зоб», сдавление органов шеи

Лабораторные исследования

В предоперационном периоде, помимо обязательных общеклинических лабораторных исследований, для оценки тиреоидного статуса пациентам выполняли исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), несвязанной с белками фракции свободного тироксина (сТ₄), свободного трийодтиронина (сТ₃) сыворотки крови. Определение уровня гормонов проводили методом двухэтапного хемилюминесцентного иммуноанализа по технологии СМИА с гибкими протоколами анализа Chemiflex на анализаторе Architect I-2000 (Abbot, США) с применением наборов реагентов Architect Free Т3, Architect Free Т4 (Abbot, Ирландия), Architect TSH (Abbot, Германия).

Оценка выраженности аутоиммунного процесса при ДТЗ может в значительной степени влиять на тактику лечения больных. Поэтому, одним из наиболее важных исследований является определение титра антител к рецепторам ТТГ (а/т-рТТГ) в сыворотке крови, которое проводили методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Cobas e601, Roche, Франция).

Уровень а/т к ТПО измеряли иммуноферментным методом с помощью тест-систем для количественного определения Ig G аутоантител к тиреопероксидазе (Labodia S.A., Швейцария).

Дополнительно в пред- и в раннем послеоперационном периоде выполняли исследование уровня ионизированного кальция плазмы крови методом спектрофотометрии на анализаторе Architect C8000, (Abbot, США) с применением красителя кальция Arsenazo III (Германия).

Определение концентрации паратгормона проводили методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа, Cobas e601 (Roche, Франция).

Референсные показатели, свидетельствующие о нормальных уровнях концентрации гормонов в крови, были следующими: ТТГ: 0,3-4,94 мкМЕ/мл; сТ₃: 1,1-3,1 нмоль/л; сТ₄: 9-22 пмоль/л; а/т-ТПО: до 5,61 МЕ/мл; а/т-рТТГ: до 1,5 МЕ/мл; ионизированный кальций 1,05-1,38 ммоль/л; ПТГ 15-68 пг/мл;

Забор крови проводили натощак в фиксированные утренние часы из локтевой вены в сухую пробирку в положении больного сидя. Кровь центрифугировали при комнатной температуре для получения сыворотки.

Исследование полиморфизма гена SLCO1B1

При планировании 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. Для разработки индивидуальной тактики лечения и планирования объема оперативного лечения, проводили изучение полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1.

Выделенную из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК экспресс-кровь» («Литех», Россия) 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» (Россия). Выполняли ПНР с использованием реагентов «SNP-экспресс» фирмы «Литех» (Россия). ПНР проводили с использованием амплификатора «Bio-Rad CFX 96» с детекцией в режиме реального времени.

В результате исследования полиморфизма Val174Ala аминокислотной последовательности гена SLC01B1 были возможны следующие варианты результатов: нормогомозиготы – ТТ тип; мутантный тип гомозиготы – СС тип, гетерозиготы – СТ тип. Наличие полиморфизма устанавливается при получении гетерозиготного типа (СТ), мутантного гомозиготного типа (СС).

Инструментальные методы исследования

Рентгенографию органов грудной клетки перед операцией выполнили всем 176 пациентам. При выявлении у пациентов жалоб, указывающих на наличие компрессионного синдрома (чувство «комка» в горле, нехватки воздуха в покое, осиплость голоса, чувство сдавления шеи в положении лежа, дискомфорт и боль при глотании пищи), что было отмечено у 5 (5,6%) пациентов первой группы и 8 (9,3%) пациентов второй группы, назначали рентгенографию пищевода (Рисунок 2).

Для оценки степени функциональной активности ЩЖ и её узловых образований, дифференциальной диагностики рака ЩЖ выполняли сцинтиграфию на гамма-камере MB-9200 (Gamma Muek, Венгрия), с внутривенным введением 0,5-1 ГБк (13,5-27 мКи) ^{99m}Tc -Пертехнетата. При выявлении «холодных» узлов, с целью дифференциальной диагностики рака ЩЖ, проводили сцинтиграфию с ^{99m}Tc -технетрилом (МИБИ).



Рисунок 2 – Эзофагограмма пациентки группы сравнения К., 45 лет. Диагноз: ДТЗ V ст. (по О.В. Николаеву), II ст. (по ВОЗ). Компрессионный синдром. Сдавление и смещение шейного отдела пищевода вправо (указано стрелкой) значительно увеличенной левой долей ЩЖ

Ультразвуковое исследование ЩЖ было выполнено 176 больным на ультразвуковом сканере Siemens Acuson S 2000 (Siemens, Германия) линейным датчиком с частотой 7,5 МГц (апертура 40 мм) с определением её объема по формуле $V = 0,479 \times A \times B \times C$, где А – ширина доли, В – длина и С – глубина доли (мм). При наличии узловых образований проводили обязательную оценку вероятности злокачественности таковых по классификации Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS), а также тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем УЗИ с дальнейшим цитологическим исследованием.

Для оценки состояния голосовых складок в пред- и послеоперационном периоде 90% пациентам проводили консультацию ЛОР-врача с выполнением непрямой ларингоскопии. 80% больных выполняли чрезкожную ультрасонографию гортани.

Исследование проводили на ультразвуковом сканере Siemens Acuson S 2000 линейным датчиком (апертура 40 мм) с частотой 7,5 МГц в В – режиме и режиме цветного доплеровского картирования. При визуализации структур гортани в В-режиме фиксировали движение истинных и ложных голосовых складок. Подвижность голосовых складок определяли комплексным применением В-режима, энергетического и цветового режимов. Картина одностороннего пареза гортани в В-режиме представляла собой неподвижность одной из двух голосовых складок при фонации и пробе Вальсальвы (Рисунок 3).

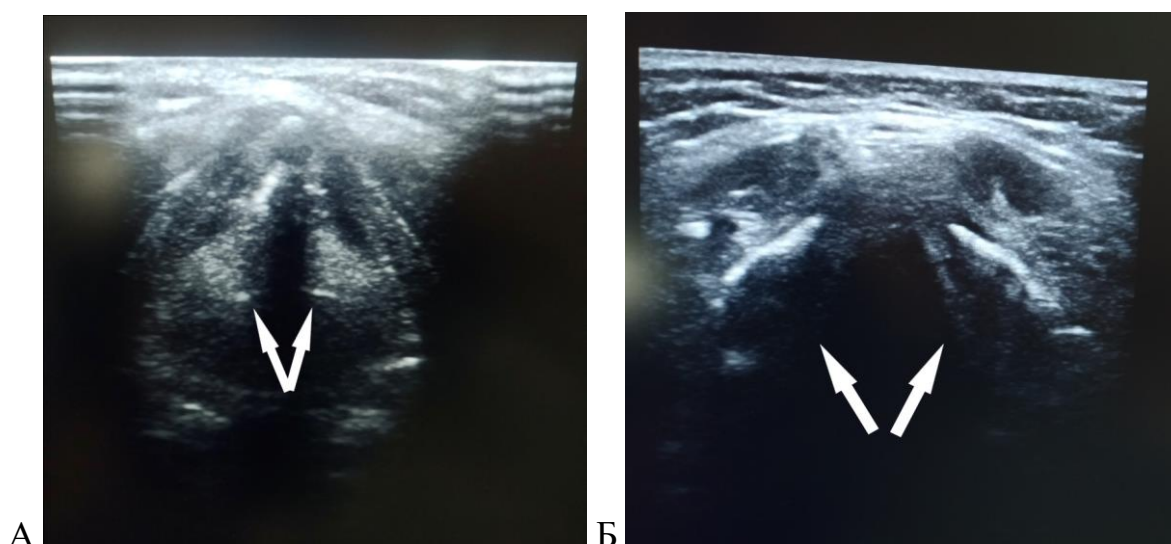


Рисунок 3 – Чрезкожная ультрасонография гортани: А – результаты пациента Т, 34 года, группа сравнения. Диагноз: ДТЗ III ст. по (О.В. Николаеву), II ст. (по ВОЗ). Тиреотоксикоз тяжелой степени. УЗИ гортани на 5 сутки после ТЭ. Лоцируются ложные голосовые складки в В-режиме при проведении пробы Вальсальвы (норма); Б- результаты пациентки А., 64 лет, основная группа. Диагноз ДТЗ III ст. (по О.В.Николаеву), II ст. (по ВОЗ). Тиреотоксикоз средней степени тяжести. УЗИ гортани на 5 сутки после СРЦЖ. Лоцируются ложные голосовые складки в В-режиме при фонации (норма)

При энергетическом и цветовом картировании односторонний парез гортани сопровождается отсутствием «мерцающего артефакта» в проекции неподвижной голосовой складки. У 85% больных для неинвазивной оценки подвижности голосовых складок было возможным выполнение чрезкожной ультрасонографии гортани. В первую очередь возможность её выполнения зависит от структуры щитовидного хряща пациента. У мужчин, ввиду его частой кальцинации, выполнение исследования затруднено.

Согласно данным литературы (В.А. Макарын и соавт., 2015) диагностическая эффективность метода ультразвуковой визуализации нарушения подвижности голосовых складок оказалась равной 91,4%; чувствительность метода составила 62,5%; специфичность – 95,3%.

Методы оценки степени тяжести тиреотоксикоза

Тяжесть тиреотоксикоза оценивали согласно национальным клиническим рекомендациям «Тиреотоксикоз с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом» (Таблица 12). Классификация удобна для практического применения, но не совсем точно отражает тяжесть тиреотоксикоза.

Таблица 12 – Оценка тяжести тиреотоксикоза И.И. Дедов и соавт., (2000)

Степень тяжести	Критерии
Субклинический тиреотоксикоз	На основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине: сниженный (подавленный) уровень ТТГ при нормальных показателях свТ4 и свТ3
Манифестный тиреотоксикоз	Имеется развернутая клиническая картина заболевания и характерные гормональные сдвиги – сниженный уровень ТТГ при высоком уровне свТ4 и/или свТ3
Осложненный тиреотоксикоз	Имеются тяжелые осложнения: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, надпочечниковая недостаточность, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, кахексия и др.

Для индивидуализации оценки тяжести тиреотоксикоза и приведения клинических анамнестических, лабораторных и инструментальных данных к единому количественному показателю мы разработали единый интегральный показатель оценки тяжести тиреотоксикоза, критерии расчёта которого представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Критерии оценки тяжести тиреотоксикоза для расчета единого интегрального показателя

Показатель/Баллы	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Возраст (лет)	>50	40-49	31-39	0-30	-
Пол	жен	муж	-	-	-
cT4 (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

Для расчёта единого интегрального показателя использовали следующие данные пациентов: возраст, пол, продолжительность заболевания, длительность тиреостатической терапии, осложнения со

стороны сердечно-сосудистой системы, наличие и выраженность ЭОП, наличие или отсутствие компрессионного синдрома, уровни сТ4, ТТГ, титр а/т к рТТГ, объем ЩЖ по данным УЗИ.

Нами была разработана программа для интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза (свидетельство РФ о регистрации программы для ЭВМ № 2020614558 от 15.04.2020), которая облегчила расчёт единого интегрального показателя. Если единый интегральный показатель находился в диапазоне от 0 до 13 баллов, то степень тяжести тиреотоксикоза оценивали как легкую; в диапазоне 14-26 баллов – как среднюю, 27-40 баллов – как тяжелую степень тиреотоксикоза.

2.4. Методы хирургического лечения пациентов

Все пациенты были прооперированы. Показаниями к хирургическому лечению являлись: неэффективность консервативной терапии, включая рецидив тиреотоксикоза – 158 пациентов (89,8%), длительность тиреостатической терапии более 2 лет – 139 (79,0%), невозможность приема тиреостатиков ввиду индивидуальной непереносимости – 15 (8,5%), либо осложнений от приема тиреостатиков – 5 (2,8%), тиреотоксикоз тяжелой степени – 37 (21,0%), наличие осложнений тиреотоксикоза, таких как эндокринная офтальмопатия – 38 (21,6%), компрессионный синдром – 13 (7,7%), тиреотоксическое сердце – 8 (4,6%).

Больным выполняли тиреоидэктомию, субтотальную резекцию щитовидной железы по Е.А. Драчинской, либо модифицированным нами способом. Тиреоидэктомия была выполнена абсолютному большинству пациентов обеих групп 129 (73,3%).

Решение о выполнении СРЩЖ принимали с учетом оценки тяжести течения заболевания, его осложнений, оценки аутоиммунного статуса, анатомических особенностей ЩЖ (выраженности бугорка Цукеркандля и топографических особенностей расположения возвратного гортанного нерва), наличия информированного согласия пациента о достоинствах и

недостатках данного объема операции и возможном повторном (при рецидиве тиреотоксикоза) оперативном лечении.

С целью индивидуализации показаний к оперативному лечению с 2019 года использовали разработанный способ прогнозирования объема вмешательства и программу для оценки тяжести тиреотоксикоза.

Оперативное лечение проводили под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Доступ к ЩЖ был стандартным – через нижнюю кожную шейную складку по Кохеру (Рисунок 4 А). После рассечения кожи и подкожной клетчатки выполняли препаровку нижнего и верхнего лоскута раны. Фасциальные листки рассекали по белой линии шеи. После мобилизации претиреоидных мышц и их отведения обнажали висцеральный листок IV фасции шеи, покрывающий ЩЖ. Приступали к мобилизации долей ЩЖ. При значительном увеличении последней, а также при кольцевидном либо частично за грудином расположении целесообразно прошивать ткань железы и брать её на нити-держалки, что облегчает мобилизацию долей, а также щитовидных артерий и вен (Рисунок 4 Б).

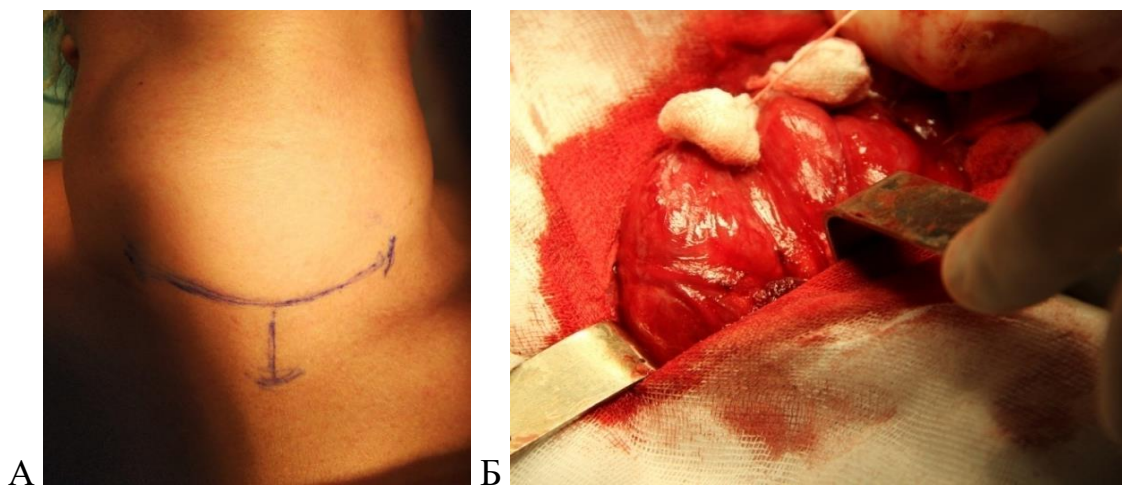


Рисунок 4 – Этапы операции: А – разметка доступа по нижней кожной складке шеи; Б - выделение, ткань щитовидной железы взята на держалки

Проводили обработку и пересечение нижних щитовидных артерий и вен. Практически всегда это происходило на уровне их ветвей, что давало возможность исключить пересечение ВГН вместе с нижней щитовидной артерией. Мобилизовали и обрабатывали верхние щитовидные артерии и вены. Под контролем хода ВГН в трахеопищеводной борозде приступали к мобилизации долей ЩЖ с латеральной стороны в медиальном направлении.

Проводили перевязку вен Кохера, мобилизацию доли ЩЖ. Именно такое направление мобилизации позволяло достоверно проследить ход ВГН и возможные варианты его вхождения в гортань (Рисунок 5).

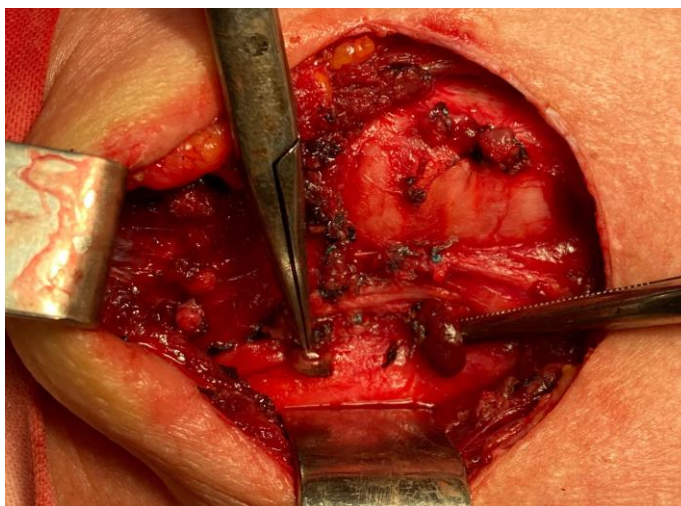


Рисунок 5– Вид раны после удаления доли щитовидной железы. Виден ход ВГН. Жажимами указаны верхняя, нижняя околощитовидные железы справа

Нередко оперирующему хирургу приходилось сталкиваться с интимным прилежанием ВГН к ткани ЩЖ в области бугорка Цукеркандля. При планировании выполнения ТЭ и невозможности мобилизовать ткань ЩЖ в данной области не повредив ВГН, прибегали к выполнению предельно субтотальной резекции ЩЖ и оставляли ткань ЩЖ размером до 1,0x0,5x0,5 см. Данная методика является оправданной, учитывая тот факт, что с функциональной точки зрения этот объем операции ничем не отличается от

ТЭ, ввиду малого размера тиреоидного остатка, неспособного в дальнейшем функционировать и стать причиной рецидива заболевания.

В данной ситуации, для более тщательной визуализации ВГН выполняли пересечение перешейка и удаление доли способом "от трахеи и от латерального края доли щитовидной железы".

При планировании выполнения СРЦЖ и невозможности мобилизовать долю ЩЖ в области бугорка Цукеркандля, не повредив ВГН, прибегали к СРЦЖ комбинированным способом, при котором оставляли ткань щитовидной железы у верхнего полюса одной из долей ЩЖ размером 1,5х1,0х1,0 см, а также ткань ЩЖ у трахеи со стороны, где отмечали риск повреждения ВГН при дальнейшем его выделении, также 1,5х1,0х1,0 см.

После удаления ткани ЩЖ выполняли гемостаз, санацию полости раны раствором антисептика (Рисунок 6).

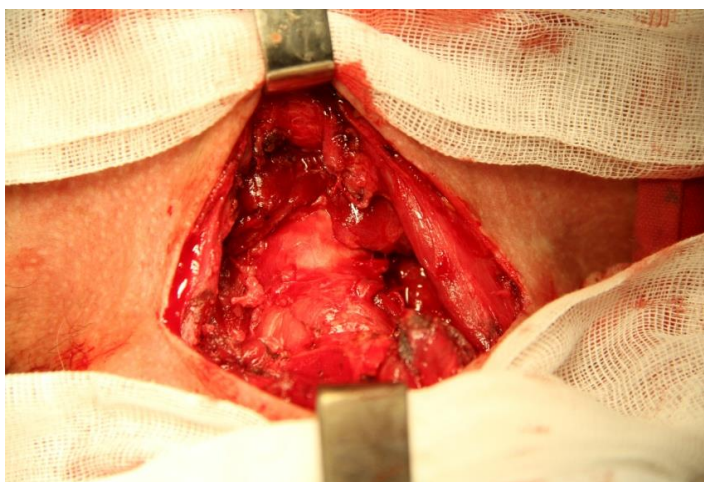


Рисунок 6 – Вид раны после выполнения тиреоидэктомии

Дренирование раны выполняли резиново-марлевыми выпускниками, в случае значительного увеличения объема удаленной ЩЖ для профилактики образования сером, выполняли активное дренирование по Редону. На Рисунке 7 представлен образец удалённой щитовидной железы.

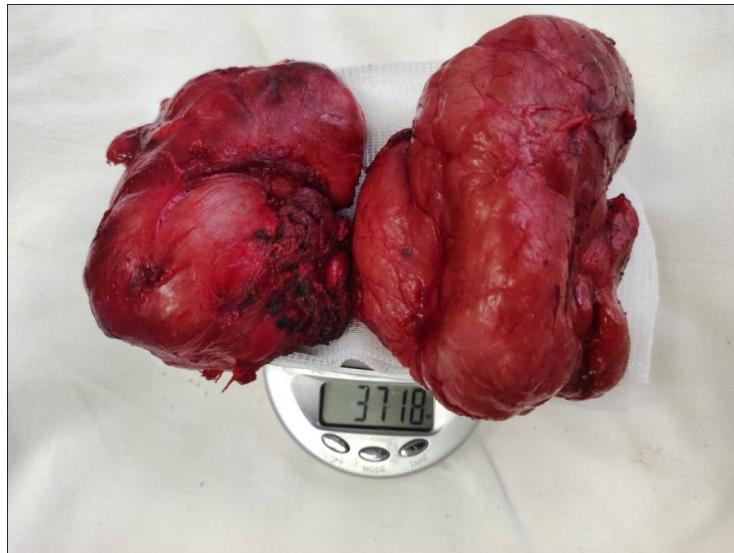


Рисунок 7 – Удаленная щитовидная железа пациента К, 64 лет., основная группа. Диагноз: ДТЗ V ст. по О.В.Николаеву, II ст. по ВОЗ. Тиреотоксикоз тяжелой степени. ЭОП II ст. Компрессионный синдром.

Заканчивали операцию послойным ушиванием раны, наложением внутрикожного косметического шва монофиламентной нитью «Унифлекс» размером 3-0 по классификации USP.

2.5 Оценка отдаленных результатов лечения и качества жизни пациентов

Оценку отдаленных результатов проводили по разработанной нами анкете (Приложение). Она включала сбор жалоб на настоящий момент со стороны сердечно-сосудистой системы, психоэмоционального состояния, пищеварительной, костно-мышечной, зрительной систем. Также оценивали тиреоидный статус, аутоиммунный статус, включающий уровень а/т рТТГ, уровень ионизированного кальция, паратормона, если таковые были снижены в послеоперационном периоде.

Качество жизни больных в отдаленном послеоперационном периоде оценивали также с помощью опросника SF-36. Шкалы опросника формируют два основных показателя: физическое и душевное благополучие. Показатели

шкалы 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 регистрировали в виде бальной оценки по шкалам. Оценка показателей была прямо пропорциональна и зависела от уровня КЖ пациента. Оценочные шкалы были сгруппированы в два показателя: физический компонент здоровья (PH-S) и психологический компонент здоровья (MH-S).

2.6. Методы статистического анализа

Статистический анализ данных выполняли на персональном компьютере с использованием пакета программ SPSS 25 (IBM SPSS Statistics, США, лицензия № 5725-A54). Гипотезу о виде распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, в ряде случаев выявлены отклонения от нормального закона распределения, поэтому в работе использовали непараметрические критерии.

Для сравнения двух независимых групп с признаками, распределенными в соответствии с нормальным законом, использовали t-критерий Стьюдента. Сравнения количественных признаков, распределение которых отличается от нормального закона, в двух независимых группах выполняли по критерию Манна-Уитни (U). Сравнение результатов в динамике проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. Описательные статистики в таблицах и в тексте работы представлены в виде $M \pm SD$ для показателей, распределение которых подчиняется нормальному закону, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение.

Описательные статистики показателей, имеющих распределение отличное от нормального закона распределения, представлены Me , Q_1 и Q_3 , где Me – медиана, Q_1 и Q_3 - квартили.

Данные на диаграммах представлены либо в виде среднего и его 95% доверительного интервала (95% ДИ), либо в виде медианы и квартилей.

Сопоставление клинических признаков, оцененных в номинальной шкале, проводили с помощью анализа таблиц сопряженности с расчётом критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) или хи-квадрат с поправкой Йетса (χ^{2*}). Сопоставление клинических признаков, имеющих частоты до 10, проводили с использованием точного критерия Фишера (p).

Для всех видов статистической обработки данных результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для расчета корреляции двух групп, показатели которых распределялись в соответствии с нормальным законом распределения, применяли критерий Пирсона (r). Для оценки корреляции двух групп, показатели которых не подчинялись нормальному закону распределения, применяли критерий ранговой корреляции Спирмена (r_s). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА

3.1. Сравнение клинических проявлений токсических форм зоба у мужчин и женщин

При оценке особенностей клинических проявлений ТФЗ у мужчин и женщин нами было выявлено следующее. Большинство мужчин с ТФЗ, а именно 63,16% - (36 человек), – находились в возрасте до 45 лет. Возраст женщин в 66,39% (79 пациентов) находился в диапазоне от 40 до 60 лет.

При сравнении длительности анамнеза до оперативного лечения средняя продолжительность заболевания в группе мужчин с ТФЗ была меньше в 1,5 раза по сравнению с группой женщин (Таблица 14).

Таблица 14 – Длительность анамнеза заболевания в группах мужчин и женщин

Длительность анамнеза, (мес.)	Мужчины	Женщины	Оценка значимости различий Критерий Манна-Уитни
МТЗ	40,00 (30,00; 53,00)	120,00 (50,00; 168,00)	U=184,00 Z=3,2868 p=0,0011
ДТЗ	48,00 (36,00; 72,00)	48,00 (24,00; 75,00)	U=1220,50 Z=1,0822 p=0,2792
Итого	45,00 (36,00; 72,00)	60,00 (36,00; 120,00)	U=2835,00 Z=-1,7578 p=0,0488

Примечание: оценку показателей, имеющих распределение отличное от нормального закона распределения, проводили по статистическим критериям – медиана (Me), первый и третий квартили (Q₁ и Q₃).

При оценке структуры и частоты жалоб в группах мужчин и женщин жалобы на чувство комка в горле, тремор пальцев конечностей, снижение

веса, чувство удушья встречали с частотой, не имеющей статистически значимых отличий. Жалобы на увеличение размеров шеи, повышенную потливость, психоэмоциональную лабильность, проявляющуюся частыми перепадами настроения, чувство сердцебиения за грудиной встречали чаще в группе женщин (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение характера жалоб у мужчин и женщин с ТФЗ

Жалобы	Мужчины (n=57)	Женщины (n=119)	Общее число больных	Оценка значимости различий
Увеличение размеров шеи	56 (98,25%)	103 (86,55%)	159 (90,34%)	$\chi^2=4,77$ p=0,0289
Чувство комка в горле	51 (89,47%)	94 (78,99%)	145 (82,39%)	$\chi^2=2,24$ p=0,1345
Потливость	14 (24,56%)	62 (52,1%)	76 (43,18%)	$\chi^2=11,91$ p=0,0006
Психоэмоциональная лабильность	5 (8,77%)	102 (85,71%)	107 (60,8%)	$\chi^2=95,73$ p<0,001
Тремор	28 (49,12%)	61 (51,26%)	89 (50,67%)	$\chi^2=0,07$ p=0,7907
Пучеглазие	18 (31,58%)	16 (13,45%)	34 (19,32%)	$\chi^2=8,13$ p=0,0044
Чувство «песка в глазах»	16 (28,07%)	7 (5,88%)	23 (13,07%)	$\chi^2=18,83$ p<0,001
Снижение веса	6 (10,53%)	12 (10,08%)	18 (10,23%)	$\chi^2=0,03$ p=0,8609
Чувство сердцебиения за грудиной	31 (54,39%)	98 (82,35%)	129 (73,29%)	$\chi^2=15,40$ p=0,0001
Чувство удушья	8 (14,04%)	7 (5,88%)	15 (8,52%)	$\chi^2=2,32$ p=0,1275

При этом объем ЩЖ по данным УЗИ в группе мужчин составлял от 27 до 237 см³ что в среднем составило 69,21±43,51 см³ [95% ДИ:57,21–81,19]. В группе женщин объем ЩЖ составлял от 23 до 127 см³, что в среднем составило 47,79±26,89 см³ [95% ДИ:42,91–52,68] (t=9,02 при p=0,0001).

При оценке увеличения щитовидной железы по классификации ВОЗ все пациенты имели II степень увеличения. Согласно классификации О.В. Николаева большинство женщин имели III степень увеличения – 50,4%, IV степень имели 33,61% женщин. Среди мужчин наиболее часто встречалась IV степень – в 57,89%, III степень имели 29,82% мужчин. Зоб V степени наблюдали у 1 у одного мужчины и 2 женщины. (Рисунок 8).

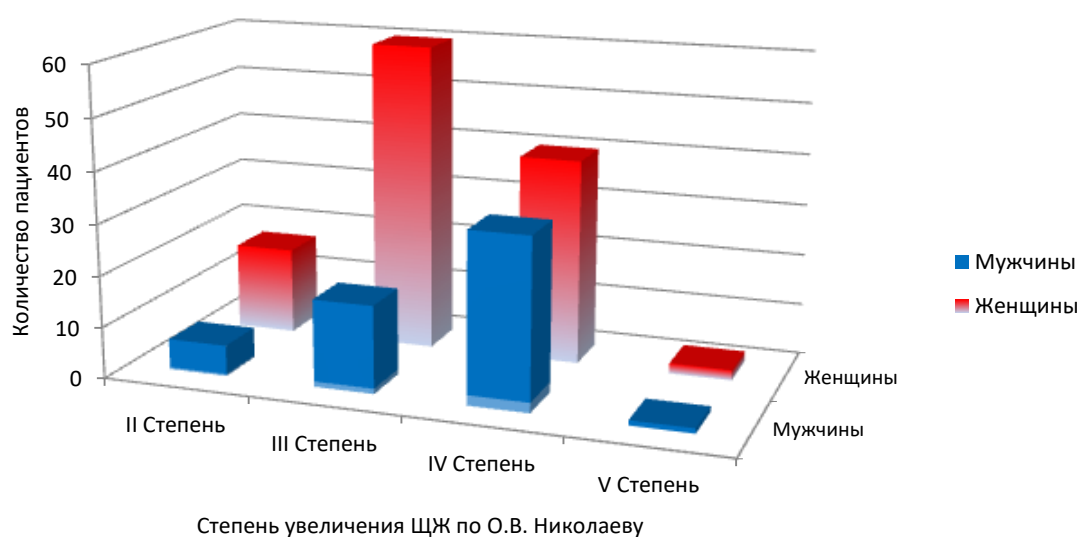


Рисунок 8 – Диаграмма распределения пациентов по степени увеличения ЩЖ у мужчин и женщин согласно классификации О.В.Николаева

В группе мужчин атипичное расположение ЩЖ (загрудинное или частично загрудинное; кольцевидное охватывание трахеи) встречали у 21,22% больных, в группе женщин 9,24% ($\chi^2= 4,73$ $p=0,0296$). При этом, кольцевидное расположение ЩЖ всегда сопровождалось проявлениями компрессионного синдрома – 7 (5,88%) женщин и 8 (14,04%) мужчин ($\chi^2= 2,32$ $p=0,1275$) - Рисунок 9.

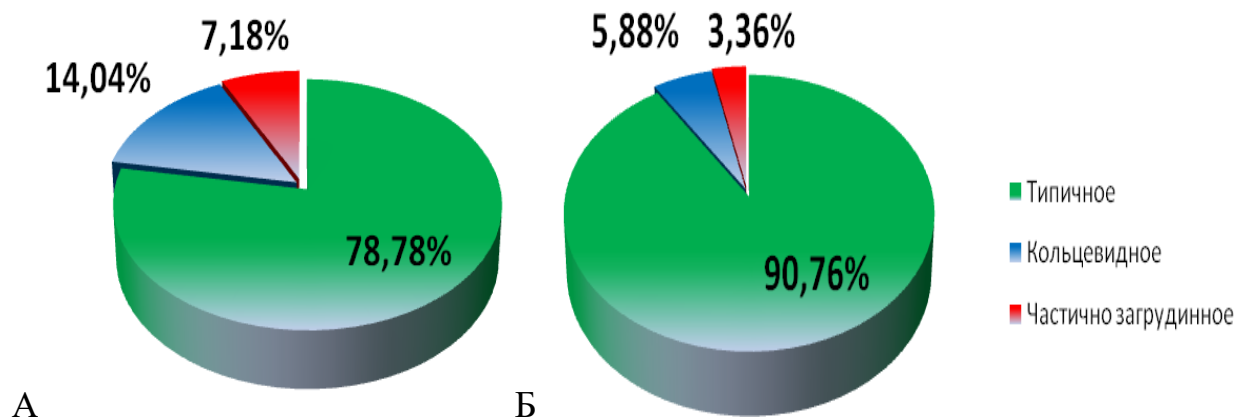


Рисунок 9 – Диаграммы расположения ЩЖ: А – у мужчин, Б – у женщин

При исследовании аутоиммунного статуса у мужчин уровень а/т к рТТГ находился в диапазоне от 1,01 МЕ/л до 40,0 МЕ/л (норма <1МЕ/л), среднее значение составило $12,13 \pm 13,00$ МЕ/л [95% ДИ:5,86–18,39] В группе женщин уровень а/т к рТТГ был от 0,8 до 30,0 МЕ/л, среднее значение составило $7,72 \pm 7,13$ МЕ/л [95% ДИ:5,98–9,46] ($t= 1,944$ $p=0,0553$).

Согласно Классификации И.И. Дедова и соавт. (2000), большинство мужчин имели тиреотоксикоз средней тяжести – 59,65%, ещё 40,35% имели тиреотоксикоз тяжелой степени (Рисунок 10).

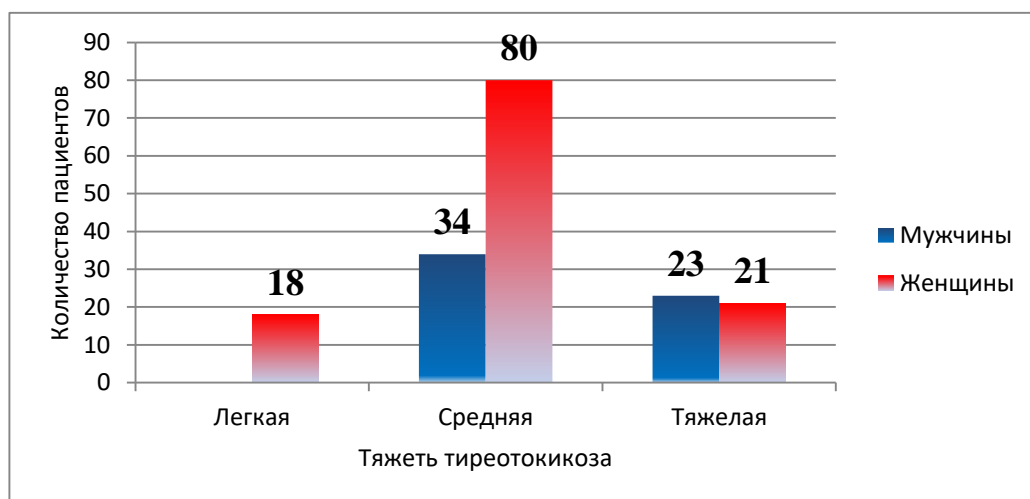


Рисунок 10 – Диаграмма распределения тяжести тиреотоксикоза среди мужчин и женщин согласно классификации И.И. Дедова и соавт., 2000 г.

Среди женщин тиреотоксикоз легкой степени встречали у 15,1% больных, средней тяжести – у 67,22% больных, тяжелое течение тиреотоксикоза встречали в 17,65% случаев. Таким образом, тяжелое течение тиреотоксикоза у мужчин наблюдали в 2,3 раза чаще, чем у женщин ($\chi^2=11,47$ $p=0,0007$).

При рассмотрении структуры осложнений тиреотоксикоза было выявлено, что в группе мужчин каждое осложнение встречали чаще, чем в группе женщин. Суммарно частота осложнений тиреотоксикоза у мужчин составила 92,98% и 36,13% у женщин ($\chi^{2*}=50,23$ $p<0,001$). (Таблица 16).

Таблица 16 – Структура осложнений тиреотоксикоза среди мужчин и женщин

Осложнение тиреотоксикоза	Мужчины (n=57)	Женщины (n=119)	Оценка значимости различий
ЭОП	19 (33,33%)	19 (15,97%)	$\chi^2=6,87$ $p=0,0088$
Тиреотоксическое сердце	4 (7,02%)	2 (1,68%)	$\chi^{2*}=1,91$ $p=0,1670$
Мерцательная аритмия	2 (3,51%)	1 (0,84%)	$\chi^{2*}=0,43$ $p=0,5108$
Вторичная артериальная гипертензия	20 (35,09%)	14 (11,76%)	$\chi^2=13,45$ $p=0,0002$
Компрессионный синдром	8 (14,04%)	7 (5,88%)	$\chi^{2*}=2,32$ $p=0,1275$
Всего	53 (92,98%)	43 (36,13%)	$\chi^{2*}=50,23$ $p<0,001$

Нами был проведен анализ объема выполненного оперативного лечения по гендерному признаку и нозологии (Таблица 17). В обеих группах наиболее часто выполняемой операцией являлась ТЭ – 89,48% и 65,55% соответственно, что объясняется отсутствием тиреотоксикоза легкой степени

в группе мужчин, а также большим числом его осложнений в группе мужчин. Чаще всего СРЦЖ выполняли при МТЗ. Частота её выполнения в группе мужчин составила 10,52%, в группе женщин – 34,45% ($\chi^2=10,08$ $p=0,0015$).

Таблица 17 – Распределение объема оперативного лечения и нозологий среди мужчин и женщин

Объем операции Нозология	Мужчины (n=57)		Женщины (n=119)		Итого	Оценка значимости различий	
	ДТЗ	МТЗ	ДТЗ	МТЗ		ДТЗ	МТЗ
ТЭ	40 70,18%	11 19,3%	51 42,85%	27 22,7%	129 73,3%	$\chi^2=11,52$ $p=0,0007$	$\chi^2=0,26$ $p=0,6089$
Оценка значимости различий	$\chi^2=29,84$ $p<0,001$		$\chi^2=10,98$ $p=0,0009$				
СРЦЖ	1 1,75%	5 8,77%	17 14,28%	24 20,17%	47 26,7%	$\chi^2=5,30$ $p=0,0214$	$\chi^2=2,86$ $p=0,0910$
Оценка значимости различий	$\chi^2=1,58$ $p=0,2083$		$\chi^2=1,05$ $p=0,3063$				
Всего	57 100%		119 100%		176 100%		

Обобщая изученные данные об особенностях клинического течения ТФЗ у мужчин и женщин, было выявлено следующее. Как правило, у мужчин тиреотоксикоз протекал значительно тяжелее, чем у женщин. Пациентов с тяжелым тиреотоксикозом по классификации И.И. Дедова наблюдали в 2,3 раза чаще (40,35% мужчин и 17,65% женщин, при $\chi^2=10,60$, $p=0,0011$).

При этом длительность анамнеза заболевания и тиреостатической терапии у мужчин, как правило, была меньше в 1,5 раза. Объем щитовидной железы среди пациентов мужского пола был больше в 1,5 раза – (69,21±43,51 [95% ДИ:57,21–81,19] у мужчин и 47,79±26,89 [95% ДИ:42,91–52,68] см³ у женщин, $t=1,43$ $p=0,1702$). Также частоту атипичного расположения ЩЖ наблюдали чаще в 2,3 раза (21,22% в группе мужчин и 9,24% в группе женщин, при $\chi^2=4,73$, $p=0,0296$), частоту компрессионного синдрома – в 2,4 раза (14,04% у мужчин и 5,88% у женщин, при $\chi^2=2,32$ $p=0,1275$),

осложнения тиреотоксикоза – в 2,6 раза (85,96% у мужчин и 33,61% у женщин, при $\chi^2=40,19$ $p<0,01$).

Полученные данные об особенностях течения тиреотоксикоза у мужчин, позволяют сделать вывод о более агрессивном его течении в данной группе пациентов. Достоверное увеличение частоты осложнений тиреотоксикоза, таких как ЭОП ($p=0,0088$), вторичная артериальная гипертензия ($p=0,0002$) позволяют отдавать предпочтение ТЭ при выборе объема оперативного лечения у мужчин.

3.2. Результаты хирургического лечения пациентов

Непосредственные результаты хирургического лечения оценивали через 1 и через 3 месяца после операции. Из 176 пациентов ДТЗ был выявлен у 109 (61,93%), МТЗ – у 67 пациентов (38,07%). Тиреоидэктомия выполнена 129 (73,3%) пациентам (79 – с ДТЗ и 50 – с МТЗ); субтотальная резекция щитовидной железы – 47 (26,7%) пациентам (30 – с ДТЗ и 17 – с МТЗ) (Таблица 18).

Таблица 18 – Распределение пациентов с ДТЗ и МТЗ по объему оперативного вмешательства

Объем операции \ Нозология	ДТЗ	МТЗ
Тиреоидэктомия	79 (72,5%)	50 (74,6%)
СРЦЖ	30 (27,5%)	17 (25,4%)
Всего	109 (100%)	67 (100%)
Оценка значимости различий	$\chi^2=0,19$, $p=0,891$	

При установленном диагнозе ДТЗ частота выполнения ТЭ составила 72,48%, СРЦЖ – 27,52% ($\chi^2= 44,06$, $p<0,01$). При МТЗ частота выполнения ТЭ составила в 74,63%, СРЦЖ – 25,37% ($\chi^2= 32,51$, $p<0,01$)

При исследовании тиреоидного статуса через один месяц после операции на фоне заместительной терапии, назначенной согласно НКР, у 124 (70,45%) пациентов было достигнуто состояние эутиреоза. Из них после ТЭ у 91 (51,71%) пациента, после СРЦЖ – у 33 (18,75%) ($\chi^2= 41,88$, $p<0,01$).

У 17 (9,66%) больных (10 пациентов основной группы, 7 пациентов группы сравнения, при $\chi^2= 0,37$, $p=0,5425$) наблюдали частичный возврат симптомов тиреотоксикоза, у 16 больных, что было связано с наличием полиморфизма гена *SLCO1B1* у пациентов с токсическими формами зоба, у 1 пациента не было проведено исследование полиморфизма, легкий тиреотоксикоз был вследствие неправильно подобранной дозы тироксина.

У 26 (14,78%) больных наблюдали субклинический гипотиреоз, из них после ТЭ у 19 (10,8%), после СРЦЖ – у 7 (3,98%) пациентов ($\chi^2= 0,05$, $p=0,8315$). У 9 (5,11%) пациентов после ТЭ диагностирован клинический послеоперационный гипотиреоз.

При исследовании тиреоидного статуса через 3 месяца после операции состояние эутиреоза было достигнуто у 165 (93,75%) пациентов, из них после ТЭ на фоне заместительной терапии у 118 (67,05%), после СРЦЖ – у 47 (26,7%) ($\chi^2= 4,27$, $p=0,0387$). Субклинический гипотиреоз имели 11 (6,25%). Рецидива тиреотоксикоза в исследуемых группах при исследовании отдаленных результатов не выявлено.

Таким образом, в 29,55% то есть у 52 пациентов заместительная терапия, назначенная в соответствии с НКР, не привела к состоянию эутиреоза у пациентов через 1 месяц после операции (26 пациентов с субклиническим гипотиреозом, 9 – с послеоперационным гипотиреозом и 17 – с легким тиреотоксикозом), что, возможно, связано с необходимостью более длительного срока для подбора адекватной дозы тироксина, комплаентностью пациентов, а также необходимостью учета полиморфизма гена, кодирующего белок-переносчик тироксин сульфатов.

Однако, и через 3 месяца после операции у 11 пациентов (6,25%) не удалось достигнуть полноценной компенсации тиреоидного статуса, при этом у пациентов отмечали субклинический гипотиреоз.

3.3. Анализ послеоперационных осложнений в зависимости от объема оперативного лечения

Проведен анализ частоты осложнений в зависимости от объема оперативного лечения у всех пациентов. Частота послеоперационных осложнений у пациентов обеих групп (N=176) в зависимости от объема оперативного вмешательства представлена в Таблице 19. В раннем послеоперационном периоде у 2 (1,14%) пациентов после ТЭ (по одному в каждой группе) наблюдали кровотечение из раны в течение 5 часов после операции, что потребовало её ревизии.

Таблица 19 – 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

В Таблице 20 представлена частота послеоперационных осложнений у пациентов обеих групп (N=176) в зависимости от нозологии.

Таблица 20 – Структура послеоперационных осложнений у всех пациентов в зависимости от нозологии

Осложнения \ Нозология	ДТЗ (n=109)	МТЗ (n=67)	Итого	Оценка значимости различий
Кровотечение	1 (0,57%)	1 (0,57%)	2 (1,14%)	$\chi^2=0,15$ p=0,7019
Преходящий парез ВГН	12 (6,82%)	6 (3,41%)	18 (10,23%)	$\chi^2=0,03$ p=0,8568
Транзиторный ПОГПТ	19 (10,80%)	15 (8,52%)	34 (19,32%)	$\chi^2=0,65$ p=0,4186
Стойкий ПОГПТ	1 (0,57%)	-	1 (0,57%)	$\chi^2=0,06$ p=0,8053
Всего	33 (18,75%)	22 (12,50%)	55 (31,25%)	$\chi^2=0,13$ p=0,7220

У 18 пациентов (10,23%) наблюдали преходящий парез мышц гортани, проявляющийся дисфонией в виде изменения тембра голоса. 16 (9,1%) выявлены после проведения ТЭ, 2 (1,13%) – после выполнения СРЦЖ ($\chi^2=1,68$, p=0,1946). Достоверного пересечения ВГН интраоперационно не было. Голосовая функция у 14 больных восстановилась в период госпитализации в течение 6 суток после операции; 4 пациентам после ТЭ потребовалась консультация фониатра на амбулаторном этапе (голосовая функция была восстановлена в срок от 4 до 6 месяцев).

Послеоперационные осложнения достоверно не зависели от нозологии, однако у пациентов с ДТЗ после ТЭ чаще отмечали развитие осложнений: 18,75% при выполнении ТЭ и 12,5% после выполнения СРЦЖ.

Нарушение функции ВГН подтверждали и при помощи УЗИ гортани, и при непрямой ларингоскопии. При одностороннем парезе нарушения дыхания не было, отмечали осиплость голоса, проявляющуюся с 1 суток.

Клинический пример 1. Пациентка С., 43 лет, обратилась в хирургическое отделение №1 ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Самара» с диагнозом: «ДТЗ II ст. по ВОЗ, IV ст. по О.В. Николаеву. Тиреотоксикоз тяжелой степени. Медикаментозный эутиреоз. Эндокринная офтальмопатия I ст.». Длительность анамнеза и тиреостатической терапии – 5 лет. Объем щитовидной железы при УЗИ 105 см³. В плановом порядке выполнена тиреоидэктомия.

На 1 сутки после операции отмечена осиплость голоса. Консультирована ЛОР-врачом с проведением непрямой ларингоскопии. Диагностирован правосторонний парез гортани. Выполнено УЗИ гортани, на котором при фонации отмечали асимметрию правой голосовой складки и снижение амплитуды ее движений (Рисунок 11).



Рисунок 11 – УЗИ гортани пациентки С., 43 лет, 1 сутки после тиреоидэктомии. Асимметрия правой голосовой складки (указано стрелкой)

В раннем послеоперационном периоде пациентка получала антихолинэстеразные препараты, витамины группы «В». Выписана с положительной динамикой. Голосовая функция полностью восстановилась через 2 месяца (Рисунок 12).

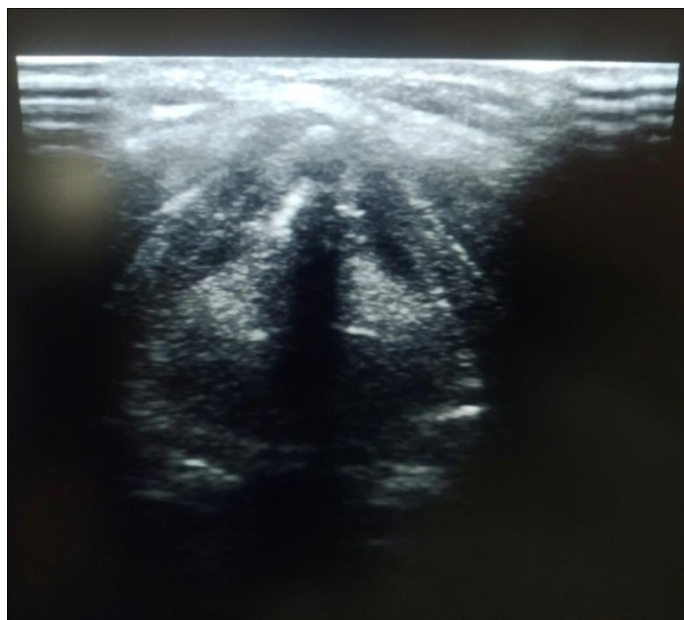


Рисунок 12 – УЗИ гортани пациентки С., 43 лет, 2 месяца после тиреоидэктомии - подвижность голосовых складок полностью восстановлена

У 34 (19,32%) пациентов, отмечали клинические проявления транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза (ПОГПТ). Из которых у 26 (14,77%) была выполнена ТЭ, у 8 (4,55%) СРЦЖ.

У одной пациентки с установленным диагнозом ДТЗ после выполнения ТЭ в дальнейшем был отмечен стойкий ПОГПТ. У всех пациентов с клиническими проявлениями ПОГПТ возникали парестезии в пальцах верхних конечностей, чувство «ползания мурашек». Реже отмечали положительный симптом Хвостека, развитие тонических судорог верхних и нижних конечностей – на 2 сутки после операции отмечены у одной пациентки. Распределение частоты транзиторного ПОГПТ в зависимости от нозологии и объема оперативного вмешательства представлено в Таблице 21.

Таблица 21 – Частота развития транзиторного ПОГПТ при разных видах оперативного вмешательства и нозологиях

Нозология и операция	Нет ПОГПТ	Есть ПОГПТ	Итого
ДТЗ, ТЭ	64 (81,0%)	15 (19,0%)	79 (100%)
ДТЗ, СРЦЖ	26 (86,7%)	4 (13,3%)	30 (100%)
МТЗ, ТЭ	39 (78,0%)	11 (22,0%)	50 (100%)
МТЗ, СРЦЗ	13 (76,5%)	4 (23,5%)	17 (100%)

Частота транзиторного ПОГПТ в данных подгруппах была статистически сопоставима ($p=0,761$).

Всем пациентам выполняли исследование уровня ионизированного кальция и паратгормона на 1 сутки после операции. Уровень ионизированного кальция у всех пациентов находился в диапазоне от 0,88 до 1,36 ммоль/л, среднее значение $1,02\pm 0,094$ ммоль/л. У пациентов, имеющих клинику гипопаратиреоза, уровень ионизированного кальция находился в диапазоне от 0,88 до 1,05 ммоль/л, среднее значение $0,98\pm 0,11$ ммоль/л.

Уровень паратгормона в первые сутки после операции у всех исследуемых находился в диапазоне от 4,4 до 71,1 пг/мл, среднее значение $37,2\pm 18,29$ [33,99–39,43] пг/мл. Уровень ПТГ у пациентов, имеющих клинику ПОГПТ находился в диапазоне от 4,4 пг/мл до 45,8 пг/мл, среднее значение $18,30\pm 10,02$ [95% ДИ:14,81–21,79] пг/мл.

Пациенты, не имеющие клиники ПОГПТ, имели как сниженный, так и нормальный уровень ионизированного кальция: от 0,89 до 1,3 ммоль/л, среднее значение $1,05\pm 0,07$ [95% ДИ:1,04–1,07] ммоль/л. Диапазон значений паратгормона у данной группы пациентов составлял от 6,0 пг/мл до 71,1 пг/мл, среднее значение $41,12\pm 17,04$ [95% ДИ:38,29–43,94] пг/мл. При этом, на фоне отсутствия клиники послеоперационного гипопаратиреоза, у 22 (12,5%) пациентов в первые сутки после операции уровень ионизированного кальция был ниже референсных значений (от 0,91 до 1,0 ммоль/л). Уровень

паратгормона у данной группы пациентов находился в диапазоне от 13,1 пг/мл до 15,0 пг/мл. Следует отметить, что бессимптомная гипокальциемия наблюдалась только у пациентов, которым была выполнена ТЭ (Таблица 22).

Таблица 22 – Средние значения ионизированного кальция и паратгормона в 1 сутки после операции в зависимости от объема выполненной операции и нозологии у пациентов без клиники ПОГПТ

Нозология Объем операции	ДТЗ		МТЗ		Оценка значимости различий (критерий Стьюдента)	
	Ca ²⁺ , ммоль/л	ПТГ, пг/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л	ПТГ, пг/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л	ПТГ, пг/мл
ТЭ	1,05±0,07 [1,03-1,07]	39,11±17,35 [34,66-43,55]	1,06±0,08 [1,03-1,09]	40,09±15,93 [35,13-45,06]	t=0,06 p=0,9531	t=0,47 p=0,6404
СРЦЖ	1,06±0,07 [1,04-1,09]	43,27±18,85 [35,81-50,72]	1,05±0,05 [1,01-1,08]	50,08±13,04 [41,79-58,36]	t=0,86 p=0,4076	t=-0,72 p=0,4842
Оценка значимости различий (критерий Стьюдента)	t=-0,19 p=0,8503	t=-0,98 p=0,3378	t=0,77 p=0,4597	t=-3,91 p*=0,0024		

В первые сутки после операции среднее значение уровня ионизированного кальция у пациентов, не имеющих клинику транзиторного ПОГПТ после ТЭ составил 1,05±0,07 [95% ДИ:1,03-1,07] ммоль/л при ДТЗ и 1,06±0,08 [95% ДИ:1,03-1,09] ммоль/л при МТЗ. После СРЦЖ уровень ионизированного кальция составил 1,06±0,047 [95% ДИ:1,04-1,09] ммоль/л при ДТЗ и 1,05±0,05 [95% ДИ:1,01–1,08] ммоль/л при МТЗ.

Уровень паратгормона в первые сутки у пациентов, не имеющих клинику ПОГПТ после выполнения ТЭ при ДТЗ составил 39,11±17,35 [95% ДИ:34,66–43,55] пг/мл и 40,09±15,93 [95% ДИ:35,13–45,06] пг/л при МТЗ. После выполнения СРЦЖ среднее значение уровня паратгормона составило

43,27±18,85 [95% ДИ:31,85–50,72] пг/мл при ДТЗ и 50,08±13,04 [95% ДИ:41,79–58,36] пг/мл при МТЗ.

В первые сутки после операции среднее значение уровня ионизированного кальция у пациентов, имеющих клинику транзиторного ПОГПТ после ТЭ, составило 0,97±0,06 [95% ДИ:0,94-1,01] ммоль/л при ДТЗ и 0,55±0,04 [95% ДИ:0,92–0,98] ммоль/л при МТЗ. После СРЦЖ уровень ионизированного кальция составил 0,99±0,05 [95% ДИ:0,92–1,07] ммоль/л при ДТЗ и 0,94±0,07 [95% ДИ:0,83–1,05] ммоль/л при МТЗ (Таблица 23).

Таблица 23 – Средние значения ионизированного кальция и ПТГ в 1 сутки после операции в зависимости от объема выполненной операции и нозологии при наличии клинику транзиторного ПОГПТ

Нозология Объем операции	ДТЗ		МТЗ		Оценка значимости различий (критерий Манна-Уитни)	
	Ca ²⁺ , ммоль/л	ПТГ, пг/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л	ПТГ, пг/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л	ПТГ, пг/мл
ТЭ	0,97±0,06 [0,94-1,01]	15,94±7,93 [11,86-20,01]	0,95±0,04 [0,92-0,98]	15,49±5,54 [11,23-19,75]	U=61,50 Z=0,7815 p=0,7830	U=69,50 Z=0,7261 p=0,7260
СРЦЖ	0,99±0,05 [0,92-1,07]	25,58±16,26 [0,29-51,44]	0,94±0,07 [0,83-1,05]	27,40±13,70 [5,59-49,20]	U=3,00 Z=1,2991 p=0,1939	U=8,00 Z=0,00 p=1,0000
Оценка значимости различий (критерий Манна-Уитни)	U=26,50 Z=-0,6269 p=0,5307	U=19,50 Z=-1,2539 p=0,2099	U=12,50 Z=0,7715 p=0,4404	U=4,00 Z=-2,0831 p=0,0372		

Уровень ПТГ в первые сутки у пациентов, имеющих клинику ПОГПТ после выполнения ТЭ при ДТЗ составил 15,94±7,93 [95% ДИ:11,86–20,01] пг/мл, при МТЗ 15,49±5,54 [95% ДИ:11,23–19,75] пг/л. После выполнения СРЦЖ уровень ПТГ был 25,58±16,26 [95% ДИ:0,29-51,44] пг/мл при ДТЗ и 27,40±13,70 [95% ДИ:5,59-49,20] пг/л при МТЗ.

Исходя из общего количества наблюдаемых 176 пациентов процент пареза мышц гортани составил, соответственно 9,1% после ТЭ и 1,13% после СРЦЖ, т.е. в 8 раз чаще ($\chi^2= 9,89$, $p=0,0017$). Однако, исходя из общего количества выполненных тиреоидэктомий парез мышц гортани встречался частотой 12,4%, исходя из всех выполненных СРЦЖ – в 4,2% ($\chi^2= 7,37$, $p=0,0067$). Таким образом, при увеличении объема оперативного вмешательства данное осложнение встречали в 3 раза чаще.

Частота транзиторного гипопаратиреоза при ТЭ также увеличивалась по сравнению с СРЦЖ: после выполнения тиреоидэктомии – 26 больных, что составило 20,16% среди всех 176 наблюдаемых пациентов; после СРЦЖ – у 8 пациентов, что составило 17,02% ($\chi^2= 9,41$, $p=0,0022$). Однако, при расчете данного показателя в группе пациентов после ТЭ, процент осложнения составил 14,77%, а после СРЦЖ – 4,55%, т.е. при увеличении объема оперативного вмешательства вероятность транзиторного гипопаратиреоза увеличивается в 3,2 раза ($\chi^{2*}= 9,41$, $p=0,0022$).

Таким образом, наибольшую частоту транзиторного гипопаратиреоза и преходящего пареза ВГН выявляли при увеличении объема оперативного вмешательства. Это определяет необходимость увеличения частоты выполнения СРЦЖ.

ГЛАВА 4. ПЕРСонифицированный подход к хирургическому лечению пациентов с токсическими формами зоба

4.1. Результаты хирургического лечения пациентов группы сравнения

Непосредственные результаты хирургического лечения пациентов ретроспективной группы, у которых применяли стандартный хирургический подход, оценивали через 1 и через 3 месяца после операции. Из 90 больных ДТЗ бы выявлен у 60 (66,66%), МТЗ – у 30 (33,33%) ($\chi^2=15,00$, $p<0,001$). Тиреоидэктомия была выполнена 72 (80%) пациентам (49 – с ДТЗ и 23 – с МТЗ); субтотальная резекция щитовидной железы – 18 (20%) пациентам (11 – с ДТЗ и 7 – с МТЗ) (Таблица 24).

Таблица 24 – Распределение пациентов группы сравнения по нозологии и объему оперативного вмешательства

Нозология / Объем Операции	ДТЗ	МТЗ
Тиреоидэктомия	49 (81,7%)	23 (76,7%)
СРЦЖ	11 (18,3%)	7 (23,3%)
Всего	60 (100%)	30 (100%)
Оценка значимости различий	$\chi^2=0,19$, $p=0,891$	

При исследовании тиреоидного статуса через один месяц после операции у 62 (68,89%) пациентов на фоне заместительной терапии было достигнуто состояние стойкого эутиреоза, из них после ТЭ у 48 (53,33%), после СРЦЖ – у 14 человек (15,56%) ($\chi^2=37,29$ $p<0,001$).

У 7 (7,78%) больных был выявлен субклинический тиреотоксикоз (4 пациента – 4,4%) или частичный возврат тиреотоксикоза (3 больных – 3,33%)

у пациентов после ТЭ, что мы связывали с передозировкой тироксина. После выполнения СРЦЖ явлений тиреотоксикоза не было отмечено.

Частота выполнения ТЭ при ДТЗ и МТЗ не имела статистически значимых различий (81,7% и 76,7%, $p=0,981$).

У 16 (17,77%) больных наблюдали субклинический гипотиреоз, из них после ТЭ у 12 (13,33%) больных, после СРЦЖ – у 4 (4,44%) пациентов ($\chi^2=6,13$ $p=0,0133$). У 5 (5,56%) пациентов после ТЭ был диагностирован клинический послеоперационный гипотиреоз.

При исследовании тиреоидного статуса через 3 месяца после операции состояние эутиреоза было достигнуто у 82 (91,11%) пациентов, из них после ТЭ на фоне заместительной терапии у 64 (71,1%), после СРЦЖ – у 18 (20%) человек ($\chi^2=51,61$ $p<0,001$). Субклинический гипотиреоз имели 8 (8,89%) пациентов, которым была выполнена ТЭ. Рецидива тиреотоксикоза в исследуемой группе при исследовании отдаленных результатов не было.

Анализ послеоперационных осложнений

Структура послеоперационных осложнений у пациентов группы сравнения представлена в Таблице 25.

В раннем послеоперационном периоде у 1 (1,11%) пациента после выполненной ТЭ наблюдали кровотечение из послеоперационной раны через 2 часа после операции, что потребовало ревизии раны.

У 11 пациентов (12,22%) из 90 наблюдаемых в этой группе наблюдали преходящий парез мышц гортани, проявляющийся дисфонией в виде изменения тембра голоса. Из них у 10 (11,11%) после проведения ТЭ, 1 (1,11%) – после выполнения СРЦЖ ($\chi^2=11,64$ $p=0,0006$). При этом достоверного пересечения ВГН интраоперационно не было. Голосовая функция у большинства пациентов, 8 человек, восстановилась в период госпитализации в течение 6 суток после операции; 3 пациентам после ТЭ потребовалась консультация фониатра на амбулаторном этапе. Голосовая функция ВГН у данных пациентов была восстановлена в течение 6 месяцев.

Таблица 25 – Структура послеоперационных осложнений в группе сравнения

Объем операции Осложнение	ТЭ	СРЦЖ	Итого	Оценка значимости различий
Кровотечение	1 (1,11%)	-	1 (1,11%)	p=0,5000
Преходящий парез ВГН	10 (11,11%)	1 (1,11%)	11 (12,22%)	$\chi^2^* = 11,64$ p=0,0006
Транзиторный ПОГПТ	16 (17,78%)	3 (3,33%)	19 (21,11%)	$\chi^2^* = 15,16$ p=0,0001
Стойкий ПОГПТ	1(1,11%)	–	1(1,11%)	p=0,5000
Всего	28 (31,11%)	4 (4,44%)	32 (35,55%)	$\chi^2^* = 33,06$ p<0,001

У 20 (22,22%) пациентов отмечали клинические проявления послеоперационного гипопаратиреоза (ПОГПТ), из них у 19 (21,11%) пациентов ПОГПТ имел характер транзиторного, у одной пациентки (1,11%) в дальнейшем был отмечен стойкий ПОГПТ, в виде парестезии в пальцах верхних конечностей, чувства «ползания мурашек». Положительный симптом Хвостека, развитие тонических судорог верхних и нижних конечностей на 2 сутки после операции были отмечены у одной пациентки. Из 20 пациентов ПОГПТ после выполнения ТЭ наблюдали у 17 (18,89%), после СРЦЖ – у 3 (3,33%) человек ($\chi^2=16,90$ p<0,001).

Всем пациентам выполняли исследование уровня ионизированного кальция и паратгормона на 1 сутки после операции. Уровень ионизированного кальция у всех 90 пациентов находился в диапазоне от 0,88 до 1,30 ммоль/л, среднее значение $1,04 \pm 0,08$ [95% ДИ: 1,02–1,05] ммоль/л. У пациентов, имеющих клинику гипопаратиреоза, уровень ионизированного кальция находился в диапазоне от 0,88 до 1,06 ммоль/л, среднее значение $0,98 \pm 0,06$ [95% ДИ: 0,95–1,01] ммоль/л.

Уровень паратгормона в первые сутки после операции у всех исследуемых находился в диапазоне от 6,0 до 71,1 пг/мл, среднее значение $36,2 \pm 18,70$ [95% ДИ:32,32–40,16]. Уровень паратгормона у пациентов, имеющих клинику ПОГПТ находился в диапазоне от 6,0 пг/мл до 45,8 пг/мл, среднее значение $19,6 \pm 12,5$ [95% ДИ:13,94–25,29] пг/мл (Таблица 26).

Таблица 26 – Средние значения ионизированного кальция и паратгормона в 1 сутки после операции у пациентов группы сравнения при наличии клиники транзиторного ПОГПТ

Группы пациентов Объем операции	ДТЗ		МТЗ		Оценка значимости различий (критерий Манна-Уитни)	
	Ca ²⁺ , ммоль/л	ПТГ, пг/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л	ПТГ, пг/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л	ПТГ, пг/мл
ТЭ	1,01 (0,91; 1,05)	16,0 (7,25; 21,50)	0,97 (0,95; 1,00)	12,10 (10,50; 15,10)	U=21,50 Z=0,2425 p=0,8084	U=19,50 Z=0,4851 p=0,6276
СРЦЖ	1,01 (1,01; 1,01)	45,8 (45,8; 45,8)	0,97 (0,90; 1,04)	32,40 (19,10; 45,70)	U=0,00 Z=0,00 p=1,00	U=0,00 Z=0,00 p=1,00
Оценка значимости различий (критерий Манна-Уитни)	U=0,00 Z=0,00 p=1,00	U=0,00 Z=0,00 p=1,00	U=0,00 Z=0,00 p=1,00	U=0,00 Z=0,00 p=1,00		

Примечание: статистическая оценка показателей проведена с использованием Me (медианы) и Q и Q (1 и 3 квартилей, т.к. распределение показателей отличается от нормального закона распределения)

При выполнении ТЭ в группе сравнения парез мышц гортани встречали у 10 (13,89%) пациентов, а при выполнении СРЦЖ данный показатель оставил 1 (5,56%) наблюдение ($\chi^2=0,32$ p=0,5733).

Частота возникновения транзиторного ПОГПТ при ТЭ также увеличивалась по сравнению с СРЦЖ: 22,22% (16 пациентов) при выполнении ТЭ, и 3 (16,67%) после СРЦЖ (при $\chi^2=0,04$ p=0,8464).

При оценке данных осложнений частота пареза мышц гортани при ТЭ была больше в 10 раз ($\chi^2=11,64$ $p=0,0006$), а частота транзиторного ПОГПТ при ТЭ была больше в 5,3 раза нежели, при СРЦЖ ($\chi^2=15,16$ $p=0,0001$).

Таким образом, особенности течения ТФЗ, увеличение частоты послеоперационных осложнений при выполнении ТЭ, результаты оценки тиреоидного статуса в послеоперационном периоде обуславливают необходимость совершенствования подхода к оценке тяжести тиреотоксикоза, индивидуализации диагностики и, в последующем, персонализации подхода к выбору объема оперативного лечения больных.

4.2. Интегральный показатель оценки тяжести тиреотоксикоза как фактор прогнозирования объема оперативного вмешательства

Одним из факторов, позволяющих определить показания к тому или иному объему оперативного лечения, по нашему мнению, является тяжесть тиреотоксикоза. Анализируя оценку тяжести тиреотоксикоза согласно классификации Дедова И.И. и соавт. (2000) в сравниваемых группах, нами были получены сопоставимые результаты (Таблица 27).

Таблица 27 – Распределение пациентов групп 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 нами согласно предложенному единому интегральному показателю тяжести тиреотоксикоза, который рассчитывали по разработанной нами программе для ЭВМ (Глава 2). Перераспределение пациентов основной группы по

тяжести тиреотоксикоза согласно предложенному единому интегральному показателю по сравнению со степенями по классификации Дедова И.И. и соавт. (2000) представлено в Таблице 28

Таблица 28 – Перераспределение пациентов основной группы по тяжести тиреотоксикоза согласно предложенному единому интегральному показателю по сравнению с классификацией Дедова И.И. и соавт. (2000)

Способ оценки Тяжесть тиреотоксикоза	Дедов И.И. и соавт. (2000). (n=86)	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

При использовании программы интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза его легкая степень была установлена на 4,65% чаще в сравнении с классификацией И.И. Дедова и соавт. (2000), средняя - на 11,63% чаще, а тяжелый тиреотоксикоз диагностировали реже на 16,27%. У пациентов с легкой степенью тиреотоксикоза выполняли СРЦЖ, с тяжелой ТЭ (Таблица 29).

Таблица 29 – Распределение пациентов основной группы по интегральному показателю 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

Основной вопрос возникал при выборе объема оперативного вмешательства у пациентов со средней степенью тиреотоксикоза. В этом случае показаниями к СРЦЖ были низкие пороговые значения интегрального показателя в 14-17 баллов (Таблица 30).

Таблица 30 – Распределение значений интегрального показателя оценки тяжести тиреотоксикоза в баллах при различных объемах операции

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)

Распределение пациентов основной группы по нозологии, объему оперативного вмешательства и степени тяжести тиреотоксикоза согласно интегральному показателю показано в Таблице 31, а группы сравнения – в Таблице 32.

Таблица 31 – Распределение пациентов основной группы по нозологии, интегральному показателю тяжести тиреотоксикоза и объему операции

Объем операции / Тяжесть тиреотоксикоза	ДТЗ (n=49)		МТЗ (n=37)		Оценка значимости различий	
	ТЭ	СРЦЖ	ТЭ	СРЦЖ	ТЭ	СРЦЖ
Легкая	-	4 (4,65%)	-	6 (6,98%)	-	$\chi^2=0,31$ p=0,5792
Средняя	24 (27,91%)	15 (17,44%)	23 (26,74%)	4 (4,65%)	$\chi^2=1,48$ p=0,2241	$\chi^2=3,72$ p=0,0537
Тяжелая	6 (6,98%)	-	4 (4,65%)	-	$\chi^2=0,02$ p=0,8932	-
Итого	30 (34,88%)	19 (22,09%)	27 (31,40%)	10 (11,63%)	$\chi^2=1,30$ p=0,2539	$\chi^2=1,30$ p=0,2539

Таблица 32 – Распределение пациентов группы сравнения по нозологии, интегральному показателю тяжести тиреотоксикоза и объему оперативного лечения

Объем операции Тяжесть тиреотоксикоза	ДТЗ (n=60)		МТЗ (n=30)		Оценка значимости различий	
	ТЭ	СРЦЖ	ТЭ	СРЦЖ	ТЭ	СРЦЖ
Легкая	1 (1,11%)	6 (6,67%)	1 (1,11%)	4 (4,44%)	$\chi^2=0,06$ p=0,8004	$\chi^2=0,01$ p=0,9056
Средняя	35 (38,89%)	5 (5,56%)	15 (16,67%)	3 (3,33%)	$\chi^2=0,56$ p=0,4533	$\chi^2=0,02$ p=0,8958
Тяжелая	13 (14,44%)	-	7 (7,78%)	-	$\chi^2=0,01$ p=0,9286	-
Итого	49 (54,44%)	11 (12,22%)	23 (25,56%)	7 (7,78%)	$\chi^2=0,08$ p=0,7799	$\chi^2=0,08$ p=0,7799

Оценка значимости различий между пациентами с ДТЗ и МТЗ с учётом объема оперативного вмешательства и тяжести тиреотоксикоза представлена в Таблице 33.

Таблица 33 - Оценка значимости различий между пациентами с ДТЗ и МТЗ с учётом объема оперативного вмешательства и тяжести тиреотоксикоза

Тяжесть тиреотоксикоза	Оценка значимости различий			
	ДТЗ		МТЗ	
	ТЭ	СРЦЖ	ТЭ	СРЦЖ
Легкая	$\chi^2=0,05$ p=0,8308	p=0,6478	-	$\chi^2=2,84$ p=0,0917
Средняя	$\chi^2=0,07$ p=0,7956	p=0,6478	$\chi^2=0,03$ p=0,8688	$\chi^2=0,07$ p=0,7850
Тяжелая	$\chi^2=0,00$ p=0,9500	-	$\chi^2=0,03$ p=0,8688	-
Итого	$\chi^2=0,08$ p=0,7799	$\chi^2=23,47$ p<0,0001	$\chi^2=1,30$ p=0,2539	$\chi^2=1,30$ p=0,2539
Всего	$\chi^2=20,00$ p<0,0001		$\chi^2=2,24$ p=0,1341	

Большой процент выполнения СРЦЖ в сравнении с ТЭ в основной группе объясняется применением интегрального показателя для оценки тяжести тиреотоксикоза, согласно которому тиреотоксикоз легкой и средней степени выявляли чаще, чем при стандартной методике по классификации И.И. Дедова. В свою очередь, меньшее число тиреотоксикоза тяжелой степени, позволило отдать выбор оперативного лечения в сторону уменьшения объема оперативного лечения до СРЦЖ у пациентов с легкой и средней степенью тиреотоксикоза.

По-нашему мнению, степень тяжести тиреотоксикоза незаслуженно перестала приниматься во внимание в большинстве случаев при выборе тактики ведения пациентов с ТФЗ. Как правило, сам диагноз ДТЗ или МТЗ подразумевает выбор либо терапевтического, либо хирургического лечения, либо РЙТ без учета индивидуальных особенностей и возможных осложнений тиреотоксикоза. Именно для индивидуального подхода и персонализации тактики ведения каждого пациента нами была предложена оценка тяжести тиреотоксикоза, которая в дальнейшем была использована для выбора объема оперативного вмешательства.

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

При выявлении полиморфизма (гетерозиготы СТ или гомозиготы СС), который свидетельствует о дефекте белка-переносчика L-тироксина, возникают сложности с подбором дозы препарата, так как он циркулирует в крови намного дольше и, соответственно, могут возникать различные побочные эффекты заместительной терапии.

Проведено исследование частоты полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 у 41 пациента основной группы. При исследовании выявляли следующие виды генотипов: гомозиготы ТТ (дикий тип), гетерозиготы СТ, и гомозиготы СС. Выявление гетерозиготы СТ и гомозиготы СС, то есть имеющегося полиморфизма в виде замены валина на аланин в 174

положении аминокислотной последовательности белка SLCO1B1, позволяло сделать вывод о замедленном выведении тироксин сульфата из организма и, следовательно, увеличении концентрации его в плазме крови.

Среди исследуемых было 7 мужчин и 34 женщины ($\chi^2=32,98$, $p<0,0001$). У 19 пациентов был диагностирован ДТЗ, у 22 – МТЗ ($\chi^2=0,44$, $p=0,5076$). 21 пациенту была выполнена ТЭ, 20 – СРЦЖ ($\chi^2=0,05$, $p=0,8252$).

Распределение пациентов по нозологии, объему оперативного вмешательства представлено в Таблице 34. При сравнении частоты выполняемых операций в группе с ДТЗ и МТЗ методом Хи-критерия Пирсона, статистически значимых различий не было получено. При сравнении частоты выполнения ТЭ больным с ДТЗ и МТЗ статистически значимых отличий не выявлено (42,15 и 59,1%, $p=0,440$).

Таблица 34 – Распределение 41 пациента основной группы по объему оперативного вмешательства и нозологии при исследовании частоты полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1

Объем операции	Нозология	
	ДТЗ	МТЗ
Тиреоидэктомия	8 (42,1%)	13 (59,1%)
СРЦЖ	11 (57,9%)	9 (40,9%)
Итого	19 (100%)	22 (100%)
Оценка значимости различий	$\chi^2=0,60$; $p=0,440$	

При исследовании возможного полиморфизма Val174Ala генотип SLCO1B1 был выявлен в следующем распределении: нормогомозиготы/дикий тип (ТТ) – 25 пациентов (60,98%); гетерозиготы (СТ) – 15 пациентов (36,59%); гомозиготы/мутантный тип (СС) – 1 пациент (2,44%). Распределение пациентов по объему оперативного вмешательства и генотипу – представлено в Таблице 35.

Таблица 35 – Распределение 41 пациента основной группы по объему оперативного вмешательства и генотипу

Генотип Объем операции	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	$\chi^2=1,62; p=0,446$			

При сравнении частоты выполняемых ТЭ и СРЦЖ в группе с ТТ, СТ и СС статистически значимых различий не было получено ($p=0,446$).

Следует учесть, что сразу после операции пациентам после ТЭ назначали заместительную терапию левотироксином, исходя из национальных клинических рекомендаций, из расчета 1,7 мкг/кг/сут; пациентам после СРЦЖ L-T₄ назначали после исследования ТТГ, сТ₄ и сТ₃ на 7-10 сутки после операции, как правило, доза была меньшей на 25-50 мкг от рекомендуемой после ТЭ, что позволяло исключить рецидив тиреотоксикоза.

Все пациенты после ТЭ получали заместительную терапию L-T₄ в дозе от 75 до 150 мкг в сутки под контролем ТТГ. В Таблице 36 показано распределение дозы тироксина уже с учетом выявленного нами генотипа. При этом пациенты, носители нормогомозиготного (ТТ) генотипа, получали стандартную дозу L-T₄ – от 75 до 150 мкг в сутки. Пациенты носители 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 36 – 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 анализе суточной дозы L-T4 в группах с наличием полиморфизма и без него методом расчета t-критерия Стьюдента были получены статистически значимые отличия, при $p < 0,001$. При расчете взаимосвязи генотипа и суточной дозы L-T4 методом ранговой корреляции Спирмена получена средняя сила связи $R = -0,481$ при $p = 0,0015$.

Распределение суточной дозы заместительной терапии у 41 пациента основной группы в зависимости от полиморфизма, нозологии и объема оперативного лечения представлено в Таблице 37.

Для объективизации полученных показателей суточная доза L-T4 была рассчитана с учетом массы тела пациентов. Пациенты после ТЭ при наличии нормогомозиготного (ТТ) генотипа, получали от 1,34 до 2,54 мкг/кг/сут., среднее значение составило $1,60 \pm 0,32$ мкг/кг/сут. Пациенты носители СТ и СС генотипа принимали от 0,74 до 1,61 мкг/кг/сут., среднее значение составило $1,31 \pm 0,27$ мкг/кг/сут.

После СРЦЖ пациенты, носители нормогомозиготного генотипа принимали от 1,10 до 1,67 мкг/кг/сут, среднее значение составило $1,29 \pm 0,20$ мкг/кг/сут., в группе носителей мутантного генотипа дозировка составила 0,57 до 1,37 мкг/кг/сут., среднее значение $0,98 \pm 0,25$ мкг/кг/сут (Таблица 37).

Таблица 37 – Распределение суточной дозы заместительной терапии (мкг/кг/сут.) у 41 пациента основной группы в зависимости от полиморфизма, нозологии и объема оперативного лечения

	ТТ		СТ, СС		р-значения	
	ТЭ	СРЦЖ	ТЭ	СРЦЖ	р ТЭ	р СРЦЖ
ДТЗ	1,82±0,41	1,51±0,15	1,34±0,30	1,05±0,19	0,126	0,002
МТЗ	1,44±0,10	1,16±0,05	1,30±0,29	0,57±0,17	0,241	<0,001
Итого	1,60±0,32	1,29±0,20	1,31±0,27	0,98±0,25	0,043	0,007
	1,44±0,30		1,17±0,31		0,008	

Примечание: р ТЭ – статистическая значимость отличий генотипов у больных с ТЭ; р СРЦЖ – статистическая значимость отличий генотипов у больных с СРЦЖ

На Рисунке 13 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.

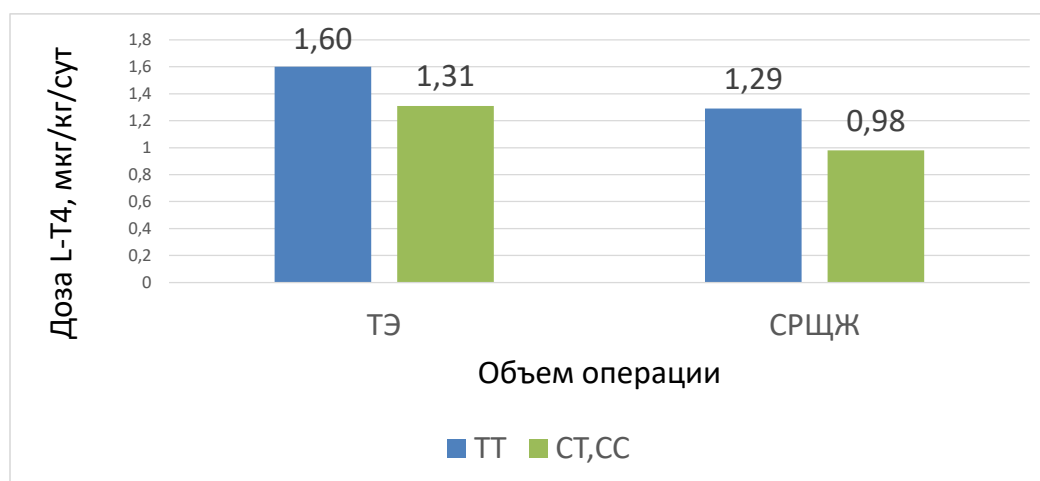


Рисунок 13 – Диаграмма распределения суточной дозы L-T4 (мкг/кг/сут.) в зависимости от полиморфизма и объема выполненной операции

Меньшая суточная доза L-T4 в группе носителей СТ генотипа объясняется замедлением скорости утилизации тироксин сульфатов, следовательно, концентрация в плазме L-T4 у таких пациентов всегда выше, в сравнении с носителями ТТ генотипа.

При назначении L-T4, исходя из рекомендуемой дозы в НКР, у 10 из 16 пациентов с выявленным полиморфизмом в послеоперационном периоде (от 1 до 3 месяцев) наблюдали явления субклинического и клинического тиреотоксикоза. Уровень ТТГ у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом 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 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, дозировка была снижена до 100 мкг в сутки (Таблица 38, Рисунок 14). Остальным 6 пациентам с выявленным полиморфизмом до операции дозировка тироксина была изначально назначена с учетом этого фактора.

Таблица 38 – Распределение суточной дозы L-T4, генотипа SLCO1B1 и объема оперативного лечения

Объем операции, генотип Суточная доза L-тироксина, мкг	ТЭ		СРЦЖ			Всего
	Генотип ТТ	Генотип СТ	Генотип ТТ	Генотип СТ	Генотип СС	
50	-	-	-	-	1	1
75	1	6	-	3	-	10
100	4	4	13	2	-	23
125	5	-	1	-	-	6
150	1	-	-	-	-	1
Итого	21		20			41

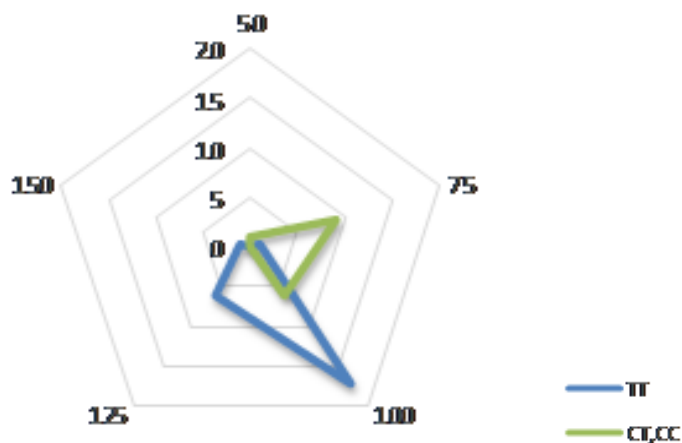


Рисунок 14 – Диаграмма распределения суточной дозы L-T4, мкг/сут. в зависимости от полиморфизма SLCO1B1

Клинический пример 2. Пациентка Т., 33 лет, поступила в 1 х/о ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г.Самара» 05.2019 г. с диагнозом: «ДТЗ II ст. по ВОЗ, IV ст. по О.В. Николаеву. Тиреотоксикоз тяжелой степени. Медикаментозный эутиреоз». УЗИ щитовидной железы: эхографические признаки диффузной гиперплазии щитовидной железы. Объем железы 70,41 см³. В предоперационном периоде проведено исследование полиморфизма Val174Ala, выявлен гетерозиготный (СТ) тип. Пациентке выполнена тиреоидэктомия в плановом порядке.

Исходя из действующих клинических рекомендаций, пациентке требуется назначение в послеоперационном периоде с целью терапии гипотиреоза из расчета на вес (60 кг) 1,7 мкг/кг/сут. – 102 мкг/сут. Учитывая полученные данные генетического исследования доза L-тироксина уменьшена до 75 мкг/сутки (1,25 мкг/кг/сут.).

Спустя 3 месяца пациентка жалоб не предъявляет, уровень ТТГ 1,2 МЕ/л, что свидетельствует об адекватной заместительной гормональной терапии.

Клинический пример 3. Пациентка Ф., 54 лет, поступила в 1 х/о ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г.Самара» 01.2020 г. с диагнозом: «Диффузный

токсический зоб II ст. по ВОЗ, IV ст. по О.В. Николаеву. Тиреотоксикоз тяжелой степени. Медикаментозный эутиреоз. Эндокринная офтальмопатия I степени». УЗИ щитовидной железы: эхографические признаки диффузной гиперплазии щитовидной железы. Объем железы 71,65 см³. В предоперационном периоде проведено исследование полиморфизма Val174Ala, выявлен гетерозиготный (СТ) тип. Пациентке выполнена субтотальная резекция щитовидной железы по Драчинской в плановом порядке.

Исходя из действующих клинических рекомендаций, пациентке требуется назначение в послеоперационном периоде с целью терапии гипотиреоза из расчета её веса, – 85 кг, 1,7 мкг/кг/сут. – 144,5 мкг/сут. Учитывая полученные данные генетического исследования, уменьшение дозы тироксина на 25 мкг (после СРЩЖ), доза препарата составила 75 мкг/сутки (1,13 мкг/кг/сут.).

Спустя 2 месяца пациентка жалоб не предъявляет, уровень ТТГ 0,35 МЕ/л, что свидетельствует о достаточной дозе заместительной гормональной терапии.

Наличие полиморфизма в генотипе чаще указывает на более длительный период выведения препарата, что в свою очередь обуславливает необходимость коррекции дозы L-тироксина. При выявлении мутаций в гене SLCO1B1 (генотип СТ и СС) у пациентов с ТФЗ предпочтительнее выполнять СРЩЖ, исходя из того, что фармакокинетика левотироксина у таких пациентов замедлена и возможность получения побочных эффектов заместительной терапии увеличивается, в свою очередь адекватность подбора самой дозы затруднена. Полученные результаты легли в основу способа прогнозирования выбора оптимального способа операции у пациентов с ТФЗ (патент РФ на изобретение № 2774691 от 21.06.2022 г.).

Выполнение субтотальных резекций обусловлено важностью предупреждения нежелательных лекарственных реакций, как со стороны

сердечно-сосудистой системы (мерцательная аритмия, гипертоническая болезнь, тиреотоксическое сердце), так и со стороны других органов и систем, в том числе и собственно различных аллергических реакций, что в конечном итоге влияет на качество жизни таких пациентов. Исходя из проведенных исследований, у 41 пациента выполнение СРЦЖ было возможным у 16 пациентов (39%).

Следует отметить, что на данный момент количество исследований о влиянии полиморфизма гена *SCLO1B1* на фармакокинетику экзогенного L-T₄ недостаточно. Однако доказанная взаимосвязь между суточной дозировкой экзогенного L-T₄ и генотипом *SCLO1B1* обуславливает необходимость дальнейшего изучения данного аспекта и накопления опыта с целью внедрения фармакогенетического подхода к назначению заместительной терапии и обоснованию объема оперативного вмешательства.

4.4. Алгоритм лечения пациентов в зависимости от тяжести тиреотоксикоза, титра антител к рецепторам ТТГ и наличия полиморфизма гена *SLCO1B1*

Для обоснованного выбора объема хирургического лечения, а также профилактики рецидива заболевания в дальнейшем необходимо учитывать степень выраженности аутоиммунного компонента. Для этого нами проведено исследование распределение уровня а/т к рТТГ, в зависимости от полиморфизма гена *SLCO1B1*, от объема оперативного лечения и нозологии у 41 пациента основной группы с ТФЗ.

Исследование а/т к рТТГ выполняли до операции после достижения пациентами состояния медикаментозного эутиреоза. У пациентов, которым была выполнена СРЦЖ, уровень а/т к рТТГ был значительно ниже, чем в группе пациентов, которым выполняли ТЭ (Таблица 39).

Исходя из полученных данных, зависимости объема оперативного вмешательства от наличия полиморфизма гена *SLCO1B1* и уровня антител к

рецепторам ТТГ, нами сделан вывод, что при титре а/т к рТТГ $\leq 3,90$ возможно выполнение СРЦЖ.

Таблица 39 – Сравнение уровней а/т р-ТТГ при различном объеме оперативного вмешательства и различных вариантах полиморфизма гена SLCO1B1 у пациентов

Исучаемая подгруппа пациентов			ТЭ	СРЦЖ	р-значение
ДТЗ	ТТ	А/т рТТГ	24,60 (8,45; 29,75)	1,10 (0,96; 1,20)	0,009
	СТ СС	А/т рТТГ	19,40 (8,00; 19,40)	1,10 (0,98; 1,23)	0,020
МТЗ	ТТ	А/т рТТГ	7,00 (4,00; 9,00)	2,60 (1,40; 2,98)	0,005
	СТ СС	А/т рТТГ	9,00 (4,65; 13,19)	3,90 (3,90; 3,90)	0,317
ДТЗ	Все генотипы	А/т рТТГ	22,00 (9,00; 30,63)	1,10 (1,00; 1,20)	<0,001
МТЗ		А/т рТТГ	8,00 (4,20; 11,50)	2,80 (1,60; 3,45)	0,001
ДТЗ и МТЗ	Все генотипы	А/т рТТГ	9,00 (5,25; 18,75)	1,20 (1,10; 2,70)	<0,001

Проведено исследование распределения степени тяжести тиреотоксикоза по нозологии, объему оперативного лечения и полиморфизма гена SLCO1B1. Выявлено, что в группах пациентов, которым была выполнена СРЦЖ, чаще встречали тиреотоксикоз легкой степени.

Полиморфизм Val174Ala с генотипом СТ был выявлен у 15 пациентов, СС – у одного пациента. В итоге у 39,02% (16 из 41) у пациентов с ТФЗ выявлен полиморфизм. Из 41 больного 21 пациенту была выполнена ТЭ, 20 – СРЦЖ.

Наличие у пациента мутации гена SLCO1B1 не всегда обуславливает возможность выполнения органосберегающей операции; 9 (21,95%)

пациентам, имевшим тиреотоксикоз средней 5 (12,19%) и тяжелой 4 (9,76%) степени, выполнена тиреоидэктомия (Таблица 40).

Таблица 40 – Оценка зависимости объема оперативного вмешательства от наличия полиморфизма гена *SLCO1B1* и степени тяжести тиреотоксикоза согласно единому интегральному показателю

Тяжесть тиреотоксикоза	Генотип ТТ			
	ДТЗ		МТЗ	
	ТЭ	СРЦЖ	ТЭ	СРЦЖ
Легкая	-	3	2	5
Средняя	1	4	5	1
Тяжелая	2	-	2	-
Итого	3	7	9	6
	Генотипы СТ и СС			
	ТЭ	СРЦЖ	ТЭ	СРЦЖ
Легкая	-	5	-	2
Средняя	1	-	4	-
Тяжелая	3	-	1	-
Итого	4	5	5	2

Таким образом, показаниями к выполнению СРЦЖ служили: наличие полиморфизма гена *SLCO1B1* (СТ или СС генотип); 0-17 баллов согласно предложенному единому интегральному показателю; наличие титра а/т к рТТГ $\leq 3,90$ Ме/мл при отсутствии осложнений тиреотоксикоза.

При наличии двух показателей из вышперечисленных выставляли показания к выполнению СРЦЖ.

При тиреотоксикозе средней степени тяжести количество баллов единого интегрального показателя, в качестве показаний к выполнению СРЦЖ, расширили до 17 баллов. Данное количество баллов было

обосновано при оценке тяжести тиреотоксикоза у пациентов ретроспективной группы сравнения после СРЩЖ.

Несмотря на то, что показания к тиреоидэктомии хорошо освещены в клинических рекомендациях и в научной литературе, нами выделены показания к тиреоидэктомии при ДТЗ и МТЗ, исходя из полученных нами данных:

- 1) отсутствие полиморфизма гена *SLCO1B1* (ТТ генотип);
- 2) средняя и тяжелая тяжесть тиреотоксикоза: 18-40 баллов согласно предложенному интегральному показателю;
- 3) наличие титра а/т к рТТГ $> 3,90$ Ме/мл;
- 4) мужской пол при наличии диагноза ДТЗ;
- 5) при наличии множественных узлов обеих долей ЩЖ при МТЗ.

При наличии не менее трёх показателей из вышеперечисленных выполняли тиреоидэктомию.

При исследовании тиреоидного статуса через 1 месяц после операции из 41 пациента основной группы у 29 (70,73%) на фоне заместительной гормональной терапии достигнуто состояние стойкого эутиреоза, из них после ТЭ у 9 (21,95%); после СРЩЖ – у 20 (48,78%). Частичный возврат симптомов тиреотоксикоза наблюдали у 10 (24,39%) пациентов, которым была выполнена ТЭ: у 6 (14,63%) пациентов – субклинический тиреотоксикоз, у 4 (9,76%) пациентов – легкий тиреотоксикоз. У 2 (4,88%) больных после ТЭ наблюдали субклинический гипотиреоз.

При исследовании тиреоидного статуса через 3 месяца после операции состояние эутиреоза было достигнуто у 40 (97,56%) пациентов из них после ТЭ на фоне заместительной терапии у 20 (48,78%), после СРЩЖ – у 20 (48,78%) пациентов. У всех 10 пациентов состояние эутиреоза было достигнуто после коррекции заместительной терапии с учетом выявленного полиморфизма. Субклинический гипотиреоз имел 1 (2,44%) пациент после

выполненной ТЭ. Рецидива тиреотоксикоза при исследовании отдаленных результатов не было выявлено.

Таким образом, предложенная тактика хирургического лечения пациентов с ТФЗ с учетом оценки тяжести тиреотоксикоза, титра антител к рецепторам ТТГ и наличия полиморфизма гена *SLCO1B1* является персонифицированной. Позволяющей более обоснованно и эффективно подходить к лечению пациентов данной категории, предусматривая на дооперационном этапе обоснованный объем оперативного вмешательства, а в послеоперационном периоде, на этапе реабилитации, адекватную заместительную терапию с обоснованной дозой экзогенного L-тироксина.

4.5. Результаты хирургического лечения пациентов основной группы и анализ послеоперационных осложнений

Непосредственные результаты хирургического лечения пациентов основной группы, у которых была применена персонифицированная хирургическая тактика оценивали так же, как и в группе сравнения через 1 и через 3 месяца после операции. Из 86 пациентов ДТЗ был выявлен у 49 (56,98%), МТЗ – у 37 пациентов (43,02%). ТЭ была выполнена 57 (66,28%) пациентам (30 – с ДТЗ и 27 – с МТЗ); СРЦЖ – 29 (33,72%) пациентам (19 – с ДТЗ и 10 – с МТЗ) -Таблица 41.

Таблица 41 – Распределение пациентов основной группы по нозологии и объему оперативного вмешательства

Нозология / Объем операции	ДТЗ	МТЗ
Тиреоидэктомия	30 (61,2%)	27 (73,0%)
СРЦЖ	19 (38,8%)	10 (27,0%)
Всего	49 (100%)	37 (100%)
Оценка значимости различий	$\chi^2=0,83, p=0,362$	

Частота выполнения ТЭ при ДТЗ и МТЗ не имела статистически значимых различий (61,2% и 73,0%, $p=0,362$). При исследовании тиреоидного статуса через один месяц после операции у 62 (72,09%) пациентов на фоне заместительной гормональной терапии было достигнуто состояние стойкого эутиреоза, из них после ТЭ у 36 (41,86%), после СРЦЖ – у 26 (30,23%) ($\chi^2=2,52$ $p=0,1123$), у 10 (11,63%) больных наблюдали субклинический гипотиреоз: из них после ТЭ – у 7 (8,14%), после СРЦЖ – у 3 (3,49%) пациентов ($\chi^2=0,96$ $p=0,3283$).

Частичный возврат симптомов тиреотоксикоза наблюдали у 10 (11,63%) пациентов, которым была выполнена ТЭ: у 6 (6,98%) пациентов – субклинический тиреотоксикоз, у 4 (4,65%) пациентов – легкий тиреотоксикоз. У 4 (4,65%) пациентов, которым была выполнена ТЭ, был диагностирован клинический послеоперационный гипотиреоз.

При исследовании тиреоидного статуса через 3 месяца после операции состояние эутиреоза было достигнуто у 83 (96,51%) пациентов из них после ТЭ на фоне заместительной терапии у 54 (62,8%), после СРЦЖ – у 29 (33,7%) человек ($\chi^2=14,55$, $p=0,0001$), субклинический гипотиреоз имели 3 (3,49%) пациента после выполненной ТЭ. Рецидива тиреотоксикоза в исследуемой группе при исследовании отдаленных результатов не было.

Структура послеоперационных осложнений пациентов основной группы представлена в Таблице 42.

В раннем послеоперационном периоде у 1 (1,16%) пациента после ТЭ наблюдали кровотечение из послеоперационной раны в течение 24 часов после операции, что потребовало её ревизии. У 7 пациентов (8,14%) отмечали преходящий парез мышц гортани, проявляющийся дисфонией в виде изменения тембра голоса. Из них 6 (6,98%) больных были выявлены после ТЭ, 1 (1,16%) – после выполнения СРЦЖ ($p=0,0164$).

При этом достоверного пересечения возвратного гортанного нерва интраоперационно не было. Голосовая функция у большинства пациентов, –

6 (6,98%) больных, восстановилась в период госпитализации в течение 6 суток после операции; 1 (1,16%) пациенту после ТЭ потребовалась консультация фониатра на амбулаторном этапе. Голосовая функция ВГН у данного пациента восстановлена в течение 4 месяцев.

Таблица 42 – Структура послеоперационных осложнений при выполнении ТЭ и СРЦЖ у пациентов основной группы

Объем операции / Осложнение	ТЭ	СРЦЖ	Итого	Оценка значимости различий
Кровотечение из послеоперационной раны	1 (1,16%)	–	1 (1,16%)	p=0,500
Преходящий парез ВГН	6 (6,98%)	1 (1,16%)	7 (8,14%)	p=0,0164
Транзиторный ПОГПТ	10 (11,63%)	5 (5,81%)	15 (17,44%)	p=0,0716
Всего	17 (19,77%)	6 (6,97%)	23 (26,74%)	$\chi^2=8,70$ p=0,0032

У 15 (17,44%) пациентов, отмечали явления транзиторного послеоперационного гипопаратиреоза (ПОГПТ), клинически выражающиеся парестезией в пальцах верхних конечностей. Из 15 пациентов у 10 (11,63%) ПОГПТ наблюдали после ТЭ, у 5 (5,97%) после СРЦЖ (p=0,0716).

Всем пациентам выполняли исследование уровня ионизированного кальция и паратгормона на 1 сутки после операции. Уровень ионизированного кальция у всех пациентов находился в диапазоне от 0,88 до 1,3 ммоль/л, среднее значение $1,04 \pm 0,08$ [95% ДИ:1,02–1,06] ммоль/л. У пациентов, имеющих клинику гипопаратиреоза, уровень ионизированного кальция находился в диапазоне от 0,88 до 1,05 ммоль/л, среднее значение $0,95 \pm 0,05$ [95% ДИ:0,92–0,97] ммоль/л.

Уровень паратгормона в первые сутки после операции у всех исследуемых находился в диапазоне от 4,04 до 69,80 пг/мл, среднее значение $37,2 \pm 17,95$. Уровень паратгормона у пациентов, имеющих клинику ПОГПТ находился в диапазоне от 4,40 пг/мл до 31,40 пг/мл, среднее значение $18,35 \pm 8,11$ [95% ДИ:13,85–22,84] пг/мл (Таблица 43).

Таблица 43 – Значения ионизированного кальция и паратгормона у пациентов основной группы на 1- сутки после операции при наличии клиники транзиторного ПОГПТ

Группы пациентов Объем операции	ДТЗ Ме (Q ₁ ;Q ₃)		МТЗ Ме (Q ₁ ;Q ₃)		Оценка значимости различий (критерий Манна-Уитни)	
	Ca ²⁺ , ммоль/л	ПТГ, пг/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л	ПТГ, пг/мл	Ca ²⁺ , ммоль/л	ПТГ, пг/мл
ТЭ	0,97 (0,92; 0,99)	16,0 (15,60; 31,40)	0,94 (0,91; 0,97)	14,60 (14,30; 28,00)	U=8,50 Z=0,7311 p=0,4647	U=11,00 Z=0,2089 p=0,8345
СРЦЖ	0,98 (0,94; 1,05)	24,90 (6,00; 25,60)	0,91 (0,90% 0,91)	22,4 (15,00; 29,80)	U=0,00 Z=1,4434 p=0,1489	U=2,00 Z=-0,2887 p=0,7728
Оценка значимости различий (критерий Манна-Уитни)	U=4,50 Z=-0,7454 p=0,4561	U=6,00 Z=-0,2981 p=0,7656	U=2,50 Z=0,7746 p=0,4386	U=2,00 Z=-0,9683 p=0,3329		

При выполнении ТЭ чаще было отмечено развитие транзиторного гипопаратиреоза и преходящего пареза мышц гортани. При выполнении ТЭ в основной группе парез мышц гортани встречали в 4,65%, а при выполнении СРЦЖ данный показатель составил 2,13%, что было в 2,2 раза меньше (при $\chi^2=0,03$ p=0,8699). Частота транзиторного ПОГПТ после ТЭ и СРЦЖ была сопоставима: 7,75% и 10,63% соответственно (при $\chi^2=0,01$ p=0,9430).

При оценке осложнений частота развития пареза ВГН при ТЭ была больше в 6 раз (p=0,0164), а частота транзиторного ПОГПТ при ТЭ была больше в 2 раза в сравнении с СРЦЖ (p=0,0716).

4.6. Сравнение результатов хирургического лечения пациентов исследуемых групп

При ДТЗ частота выполняемых ТЭ в группе сравнения составила 81,67% – 49 пациентов, СРЦЖ выполняли 18,33% – 11 пациентам. При наличии МТЗ ТЭ была выполнена в 76,67% случаев – 23 пациента, СРЦЖ – в 23,33% – 7 пациентов (Рисунок 15).

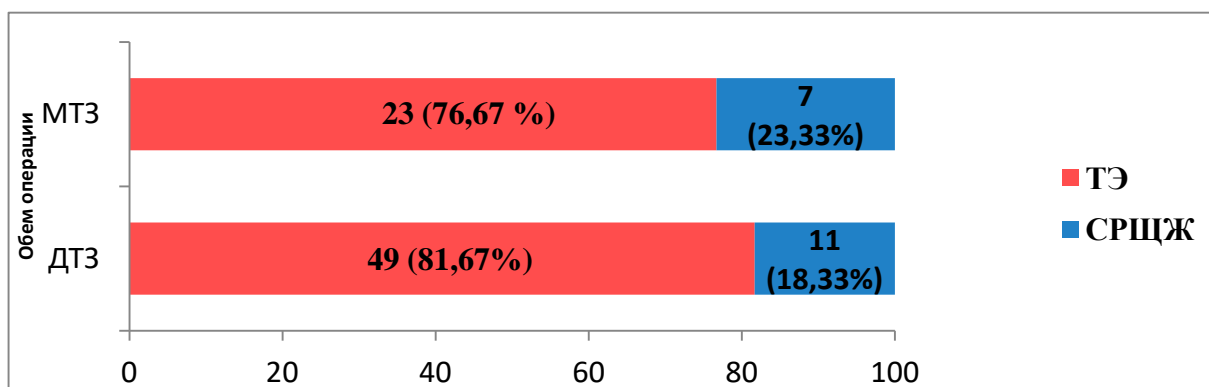


Рисунок 15 – Диаграммы объема оперативного лечения в зависимости от нозологии у пациентов группы сравнения

При ДТЗ частота выполняемых ТЭ в основной группе составила 61,20% – 30 пациентов, СРЦЖ 38,80% – 19 пациентов. При наличии МТЗ ТЭ выполняли в 73 % случаев – 27 пациентов, СРЦЖ – в 27% – 10 пациентов (Рисунок 16).

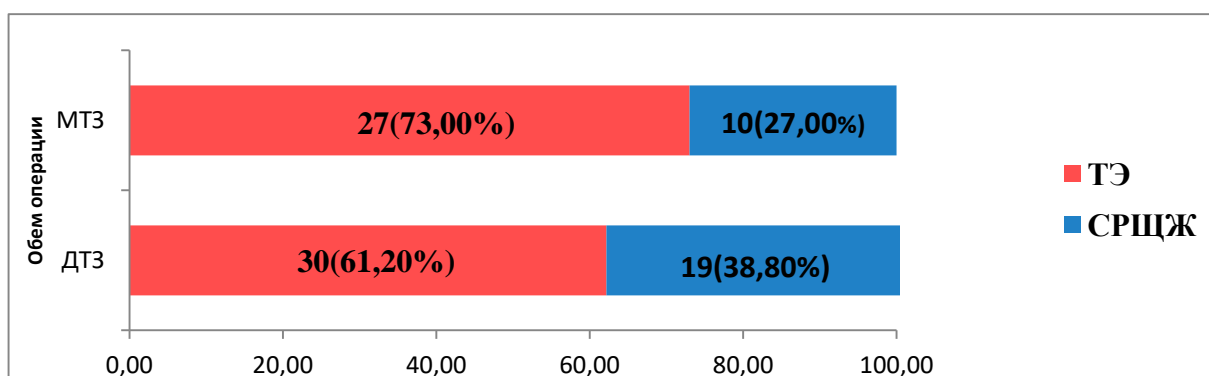


Рисунок 16 – Диаграммы объема оперативного лечения в зависимости от нозологии у пациентов основной группы

С использованием предложенной тактики количество выполненных ТЭ в основной группе составило 57 (66,28 %), против 72 (80,00%) в группе сравнения. В основной группе количество выполненных СРЦЖ было больше - 29 (33,72%) и 18 (20,00%) в группе сравнения ($t=2,24$, $p<0,05$) (Таблица 44).

Таблица 44 – 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 частоты осложнений оперативного лечения в группах, кровотечение встречали с сопоставимой частотой 1,16% и 1,11% соответственно ($\chi^2=0,46$, $p=0,4971$). Однако переходящий парез ВГН и ПОГПТ встречали чаще в группе сравнения. Также обращает на себя внимание наличие стойкого ПОГПТ у одной пациентки (1,11%) в группе сравнения.

При анализе частоты осложнений в группе сравнения и основной группе при выполнении ТЭ переходящий парез ВГН встречали чаще в обеих

группах ($p=0,3963$ и $p=0,0164$). Также послеоперационная гипокальциемия была выявлена чаще при выполнении ТЭ ($p=0,0001$ и $p=0,0416$ соответственно) – Таблица 45.

Таблица 45 – Частота 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%)	$\chi^2=2,78$, $p=0,0455$

При сравнении частоты послеоперационных осложнений в основной группе статистически значимо реже было отмечено развитие преходящего пареза ВНГ ($p=0,0463$), а также общего числа осложнений ($p=0,0455$).

Таким образом, анализ ближайших результатов, частоты осложнений оперативного лечения пациентов, в лечении которых применена персонифицированная тактика позволяет сделать вывод об ее эффективности в лечении больных с ТФЗ, что требует дальнейшего изучения отдаленных результатов данной группы больных.

4.7. Персонифицированный подход к хирургическому лечению пациентов с токсическими формами зоба

Исходя из полученных нами данных по оценке степени тяжести тиреотоксикоза, полиморфизма гена *SLCO1B1*, значений антител к рТТГ, клинических данных был разработан и внедрен в практику подход к хирургическому лечению пациентов с токсическими формами зоба, который был применен в лечении пациентов основной группы. При этом, учитывая

разный патогенез ДТЗ и МТЗ, нами были предложены отдельные алгоритмы для каждой нозологии (Рисунки 17, 18).

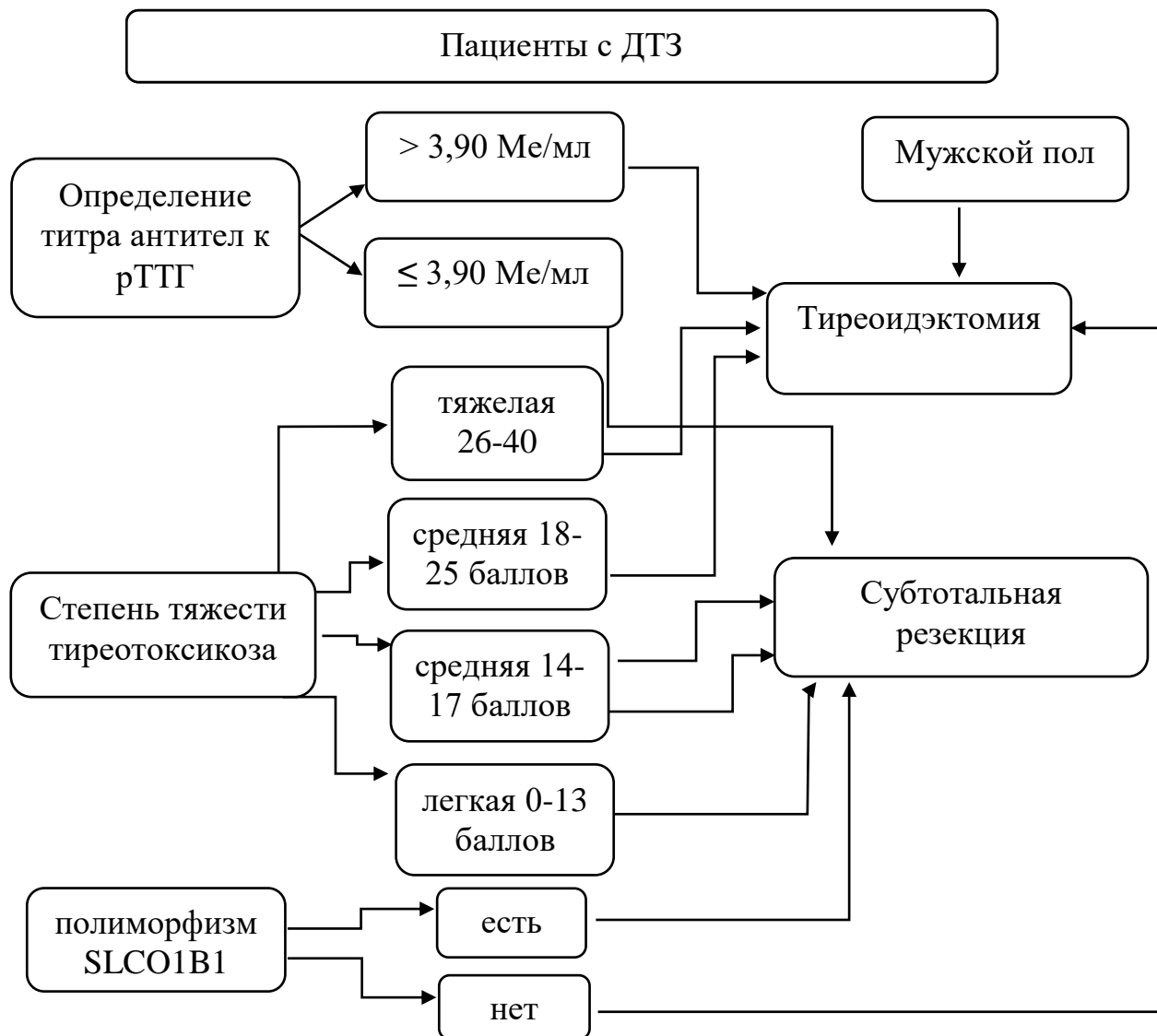


Рисунок 17 – Алгоритм выбора объема оперативного лечения у пациентов с ДТЗ

При выявлении полиморфизма гена SLCO1B1 (СТ или СС генотип), легкой или средней степени тяжести тиреотоксикоза (0-17 согласно предложенному интегральному показателю) и наличии титра а/т к рТТГ $\leq 3,90$ Me/ml, при отсутствии осложнений тиреотоксикоза, у пациентов с ДТЗ рекомендуемым объемом операции является СРЦЖ. При этом необходимым условием является наличия не менее 2 показателей.

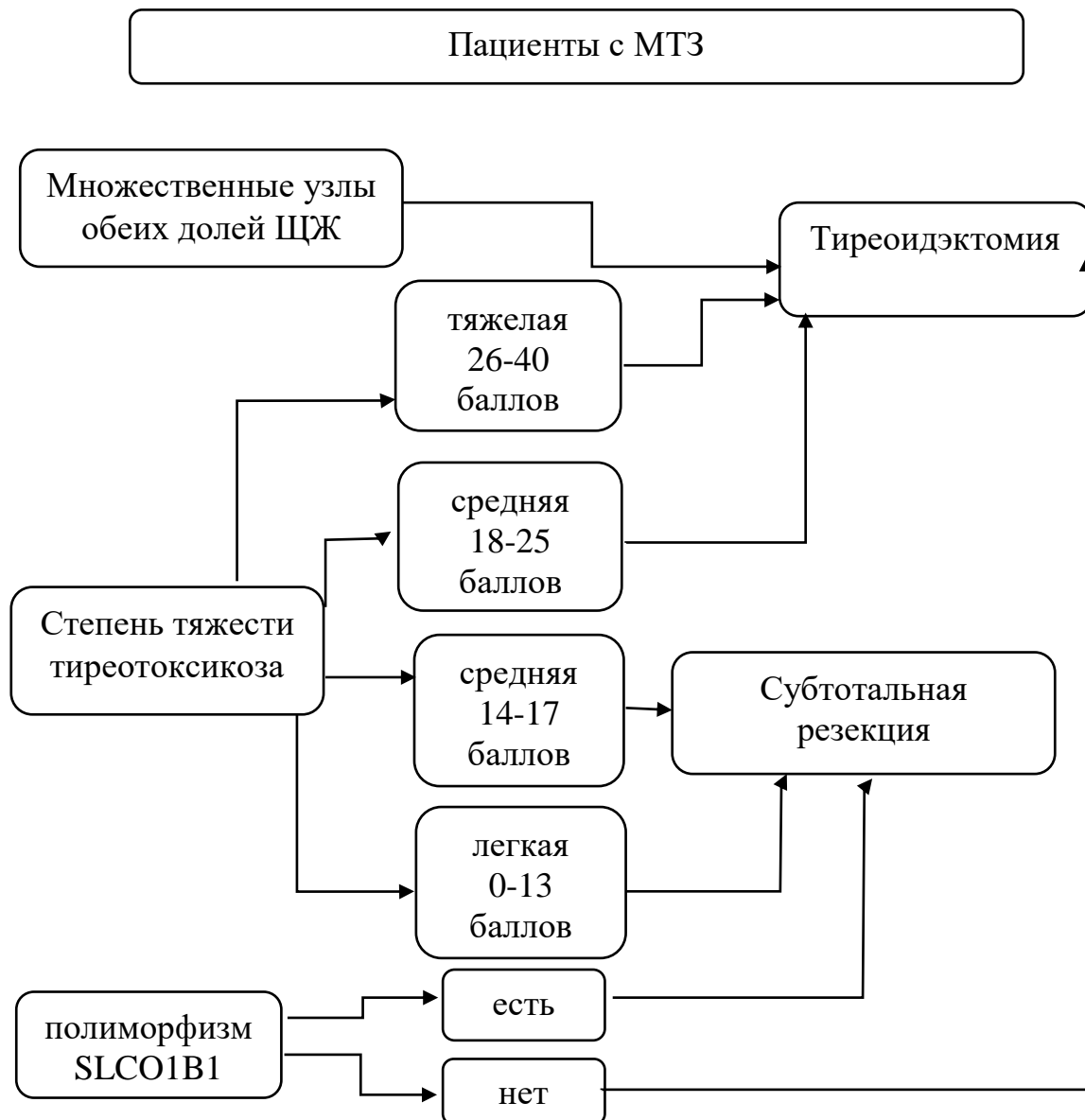


Рисунок 18 – Алгоритм выбора объема оперативного лечения у пациентов с МТЗ

При отсутствии полиморфизма гена *SLCO1B1* (ТТ генотип), средней и тяжелой степени тяжести тиреотоксикоза (18-40 баллов согласно предложенному интегральному показателю), наличию титра а/т к рТТГ > 3,90 Ме/мл; у пациентов мужского пола рекомендуемым объемом операции является тиреоидэктомия. При этом, необходимым условием является наличие не менее 3 из вышеперечисленных показателей.

У пациентов с МТЗ при выявлении полиморфизма гена *SLCO1B1* (СТ или СС генотип), с легкой и средней тяжестью тиреотоксикоза (0-17 согласно предложенному интегральному показателю) и при отсутствии осложнений тиреотоксикоза рекомендуемым объемом операции является СРЩЖ. При этом необходимым условием является наличия не менее 2 из вышеперечисленных показателей.

При отсутствии полиморфизма гена *SLCO1B1* (ТТ генотип), средней и тяжелой степени тяжести тиреотоксикоза (18-40 баллов согласно предложенному интегральному показателю), наличие множественных узлов в обеих долях щитовидной железы рекомендуемым объемом операции является тиреоидэктомия. При этом, необходимым условием является наличия не менее 2 из вышеперечисленных показателей.

Предложенный лечебно-диагностический подход предусматривает персонализированный подход к выбору объема операции при токсических формах зоба, отвечающий одному из основных принципов эндокринной хирургии, которому всегда придерживалась наша кафедра и клиника: лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы должно быть хирургически радикальным, но эндокринологически щадящим.

ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗОБА

5.1. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов в сравниваемых группах

Оценку отдаленных результатов хирургического лечения больных проводили в сроки 6 месяцев и 1 год после оперативного лечения. Для оценки результатов исследовали тиреоидный статус (Таблица 44, Рисунок 19), осложнения оперативного лечения, наличие субъективных жалоб пациентов согласно проведенному анкетированию.

Таблица 44 – 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 при исследовании тиреоидного статуса в отдаленном периоде 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 при исследовании отдаленных результатов не было – Таблица 46.

Таблица 46 – Тиреоидный статус у пациентов основной группы в отдаленном послеоперационном периоде через 6 и 12 месяцев

Срок после операции \ Статус	6 месяцев	12 месяцев	Оценка значимости различий
Эутиреоз	83 (96,51%)	86 (100,00%)	$\chi^2=1,36, p=0,2441$
Субклинический гипотиреоз	3 (3,49%)	-	$\chi^2=1,36, p=0,2441$
Гипотиреоз	-	-	–
Итого	86 (100%)	86 (100,00%)	–

В Таблице 47 приведены сравнительные данные о тиреоидном статусе пациентов в группах через 12 месяцев после операции

Таблица 47 – 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 учитывали тиреоидный

статус, наличие осложнений оперативного лечения и их последствий в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. При этом выделяли «хороший», «удовлетворительный» и «неудовлетворительный» результаты.

«Хороший» результат лечения имели пациенты с эутиреоидным статусом, уровнем ионизированного кальция и паратгормона в пределах референсных значений, пареза мышц гортани, жалоб со стороны систем органов мишеней у них не было.

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 лечения имели пациенты при сниженном уровне Ca^{2+} и ПТГ без клинических проявлений; одностороннем парезе мышц гортани по данным фиброларингоскопии/УЗИ голосовых складок без клинических проявлений.

Удовлетворительный результат был получен 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.

«Неудовлетворительным» считали результат лечения, при котором был получен рецидив тиреотоксикоза, клинически сохраняющийся односторонний/двусторонний парез мышц гортани, клинически сохраняющийся ПОГПТ на фоне сниженных значений Ca^{2+} и ПТГ. Неудовлетворительный результат был получен у 1 (1,11%) пациентки группы

сравнения, имеющей клинико-лабораторные данные ПОГПТ после выполнения ТЭ. В отдаленном послеоперационном периоде уровень ПТГ у неё составил 0,62 пмоль/л (Таблица 48).

Таблица 48 – 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)	-	$\chi^2=0,00$ p=0,9818

Полученные отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с ТФЗ объективно подтверждают эффективность предложенного персонафицированного подхода в выборе оперативного лечения, позволяя избегать необоснованного увеличения объема операции, уменьшая количество удовлетворительных и неудовлетворительных результатов.

5.2. Качество жизни пациентов в сравниваемых группах

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 (Таблицы 49 и 50).

Таблица 49 – Оценка качества жизни пациентов в группе сравнения согласно опроснику SF-36

Показатель	6 месяцев M±SD	12 месяцев M±SD	% изменения	t- статистика	p
PF	70,00±6,68	74,62±5,19	7%	-4,60	<0,001
RP	62,24±4,95	68,23±5,66	10%	-7,08	<0,001
BP	69,50±7,23	73,22±6,81	5%	-3,17	0,002
GH	67,04±6,55	72,31±7,31	8%	-4,45	<0,001
VT	61,43±8,11	62,36±6,90	2%	-0,71	0,481
SF	69,87±6,99	70,08±6,22	0%	-0,18	0,856
RE	68,64±7,08	70,06±6,10	2%	-1,40	0,164
MH	70,37±6,96	69,83±7,01	-1%	0,45	0,652

Таблица 50 – Оценка качества жизни пациентов основной группы согласно опроснику SF-36

Показатель	6 месяцев M±SD	12 месяцев M±SD	% изме- нения	t- статис- тика	p
PF	76,07±7,17	87,39±4,93	15%	-11,82	<0,001
RP	62,70±7,81	71,64±8,60	14%	-9,19	<0,001
BP	73,12±7,72	79,91±7,18	9%	-5,48	<0,001
GH	69,93±8,16	79,33±7,35	13%	-7,17	<0,001
VT	60,65±8,42	67,60±8,50	11%	-5,71	<0,001
SF	70,74±7,74	73,77±7,21	4%	-2,42	0,018
RE	69,16±6,59	73,14±7,68	6%	-3,40	0,001
MH	73,77±7,21	81,00±4,75	10%	-7,04	<0,001

В группе сравнения была отмечена положительная динамика улучшения большинства показателей. Однако среди показателей жизненной активности (VT), социального (SF) и ролевого (RE) функционирования, а также ментального здоровья (MH) статистически значимой динамики не было отмечено.

В основной группе пациентов была отмечена статистически значимая положительная динамика показателей как физического (Physical health), так и психологического функционирования (Mental health).

При сравнении результатов в исследуемых группах через 6 месяцев было получено статистически значимое увеличение показателей физического здоровья (Physical health). При оценке показателей физического (PH) и психологического здоровья (MH) через 12 месяцев было выявлено статистически значимое увеличение показателей в основной группе, что свидетельствует о повышении качества жизни пациентов (Таблица 51).

Для статистического доказательства разной скорости изменений КЖ был применен дисперсионный анализ повторных измерений. Установлены различия в темпе повышения уровня КЖ для физического функционирования (PF) ($p < 0,001$), ролевого функционирования (RP) ($p = 0,023$), общего состояния здоровья GH ($p = 0,020$) (Рисунок 20).

В период наблюдения 6 месяцев после операции средние значения баллов по жизненной активности (VT), социальному (SF), ролевому (RE) функционированию в группах практически не различались (все $p > 0,050$), 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 ($p < 0,001$) (Рисунок 21).

Таким образом, показатели физического и психологического здоровья статистически значимо были выше в основной группе пациентов.

Таблица 51 – Сравнительная оценка качества жизни пациентов в исследуемых группах согласно опроснику SF-36 через 6 и 12 месяцев

	Группа сравнения M±SD	Основная группа M±SD	t	p
6 месяцев				
PF	70,00±6,68	76,07±7,17	-5,319	<0,001
RP	62,24±4,95	62,70±7,81	-,430	0,668
BP	69,50±7,23	73,12±7,72	-2,935	0,004
GH	67,04±6,55	69,93±8,16	-2,379	0,019
VT	61,43±8,11	60,65±8,42	,573	0,568
SF	69,87±6,99	70,74±7,74	-,716	0,475
RE	68,64±7,08	69,16±6,59	-,459	0,647
MH	70,37±6,96	73,77±7,21	-2,912	0,004
12 месяцев				
PF 2	74,62±5,19	87,39±4,93	-15,273	<0,001
RP 2	68,23±5,66	71,64±8,60	-2,852	0,005
BP 2	73,22±6,81	79,91±7,18	-5,799	<0,001
GH 2	72,31±7,31	79,33±7,35	-5,810	<0,001
VT 2	62,36±6,90	67,60±8,50	-4,116	<0,001
SF 2	70,08±6,22	73,77±7,21	-3,336	0,001
RE 2	70,06±6,10	73,14±7,68	-2,695	0,008
MH 2	69,83±7,01	81,00±4,75	-11,243	<0,001

Примечание: для проверки статической гипотезы о значимости различий использован критерий Стьюдента

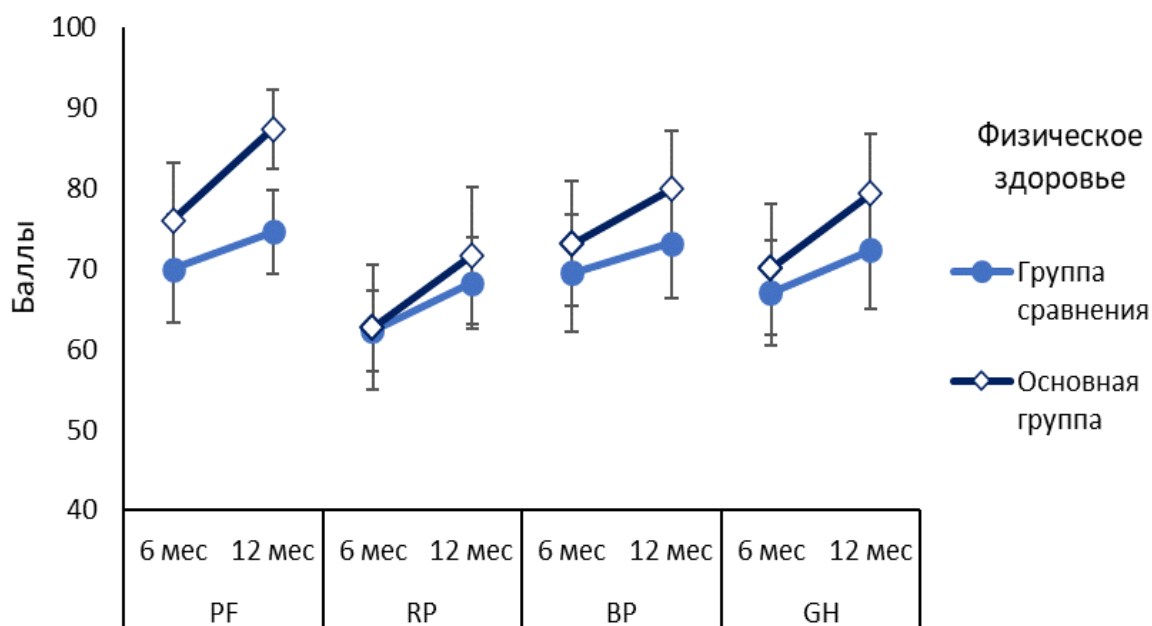


Рисунок 20 – Сравнение динамики изменения физического компонента качества жизни в группах пациентов через 6 и 12 месяцев после операции

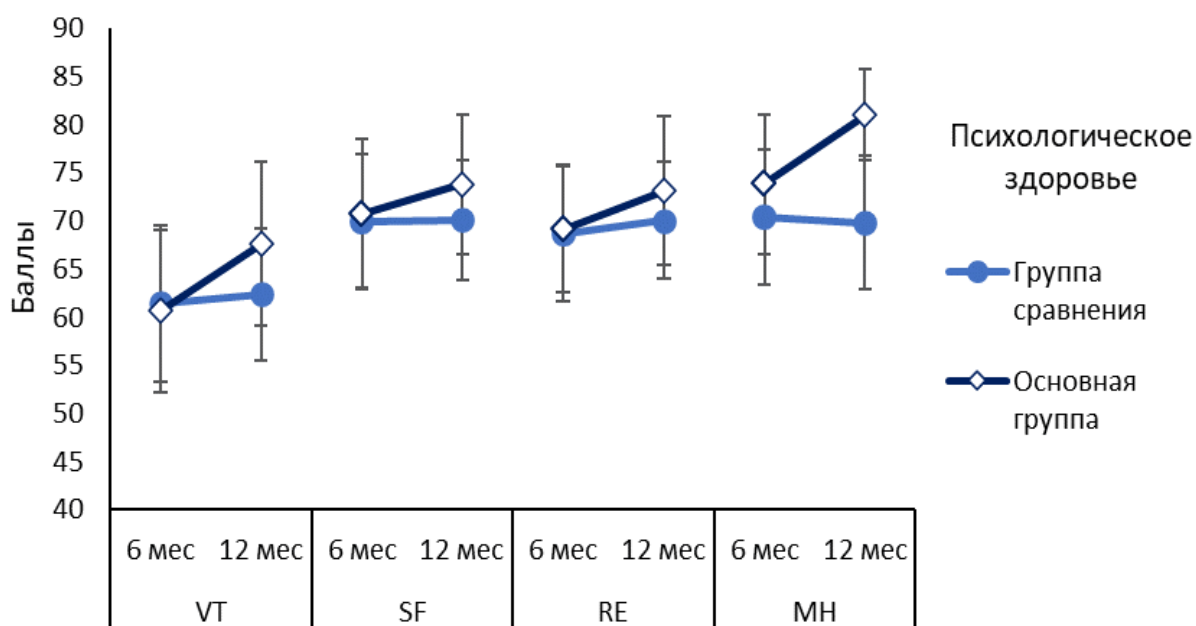


Рисунок 21 – Сравнение динамики изменения психологического компонента качества жизни в группах пациентов через 6 и 12 месяцев после операции

При оценке полученных данных в сравниваемых группах отмечали положительный эффект хирургического лечения с субъективной точки зрения пациента. Успешное хирургическое лечение с нормализацией показателей гормонов и уровня кальция способствуют улучшению качества жизни больных с ТФЗ в обеих группах.

В свою очередь, использование стандартизированных опросников оценки качества жизни и симптомов позволяет получать комплексную информацию с точки зрения самого пациента и использовать ее для оценки эффективности хирургического лечения, а также позволяет оценить степень восстановления различных аспектов функционирования у пациентов после операции при динамическом наблюдении.

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 оптимальным подходом, обеспечивающим персонализацию в лечении пациентов данной категории с определением оптимального объема оперативного вмешательства и обоснованной заместительной терапией в послеоперационном периоде. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов объективно подтверждают эффективность предложенной тактики, увеличивающей количество хороших результатов и снижающей количество удовлетворительных и неудовлетворительных результатов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы, по сути, вторая эндокринологическая эпидемия после сахарного диабета. А среди выявляемости первичных заболеваний органов эндокринной системы они находятся на первом месте, достигая 347 новых случаев на 100 000 населения в год [32]. Токсические формы зоба, – многоузловой токсический зоб и диффузный токсический зоб, – поражают от 0,2% до 1,4% населения [118, 162]. Несмотря на полное отличие в патогенезе заболевания общим клиническим проявлением ДТЗ и МТЗ является тиреотоксикоз (80% случаев ДТЗ, от 5 до 25% – МТЗ). Мужчины страдают данной патологией в 8 раз реже. Соотношение женщин к мужчинам составляет, по данным разных авторов, от 5:1 до 13:1 [127, 138].

Как известно, в лечении ТФЗ существуют три подхода: консервативный, оперативный и радиоiodтерапия. В начале перед врачом всегда стоит выбор одного из этих трех методов лечения, хотя, как правило, всегда начинают с тиреостатической терапии [83]. Несмотря на то, что РИТ занимает все большее место, особенно в США и странах Европы, в России в большей степени отдают предпочтение хирургическому вмешательству [53,63].

Тиреоидэктомия остается операцией выбора [9], однако допускается при технических сложностях, невозможности удалить железу, не травмируя ВГН, выполнение субтотальной резекции щитовидной железы (СРЦЖ). Поэтому СРЦЖ в различных модификациях остается в арсенале эндокринных хирургов [23]. Кроме того, не всегда, по разным причинам заместительная терапия синтетическими тиреоидными препаратами является адекватным средством компенсации послеоперационного гипотиреоза [1; 37]. В связи с этим вопрос выбора объема операции при токсических формах зоба остается открытым.

Целью данной работы послужили улучшение результатов лечения пациентов с токсическими формами зоба за счет разработки и внедрения

персонифицированной хирургической тактики с учетом тяжести тиреотоксикоза и индивидуальных генетических особенностей.

В исследование были включены 176 пациентов с токсическими формами зоба. Согласно Оксфордскому центру доказательной медицины (CEBM, Великобритания), данное исследование было ретро- проспективное, одноцентровое и относится к 3б уровню доказательности: индивидуальное исследование «случай контроль».

Критериями включения были: наличие у пациента диффузного токсического зоба, многоузлового токсического зоба с тиреотоксикозом различной степени тяжести. Критериями исключения из исследования были: наличие одноузлового токсического зоба, тиреотоксическая аденома, эутиреоидные формы зоба, рецидив зоба, рак щитовидной железы, выявленный по результатам гистологического исследования.

Все пациенты были разделены на две группы: 1 группа, – группа сравнения, результаты лечения которой оценивали ретроспективно. Это пациенты, находившиеся на стационарном лечении в период с 2014 по 2018 годы, в лечении которых была применена стандартная хирургическая тактика. 2 группа, основная, составившая проспективную часть исследования, в которую были включены пациенты, находившиеся на стационарном лечении в период с 2019 по 2023 годы, в лечении которых применена индивидуализированная тактика лечения.

Среди групп выделяли пациентов с ДТЗ и МТЗ, анализировали объем оперативного вмешательства: тиреоидэктомия и субтотальная резекция щитовидной железы. Из 176 пациентов ДТЗ был выявлен у 109 (61,93%), МТЗ – у 67 пациентов (38,07%). ТЭ выполнена 129 (73,3%) пациентам (79 – с ДТЗ и 50 – с МТЗ); СРЩЖ – 47 (26,7%) пациентам (30 – с ДТЗ и 17 – с МТЗ).

Средний возраст пациентов группы сравнения составил $46,3 \pm 12,47$ [95% ДИ:43,73-48,96] лет, при этом средний возраст пациентов, страдающих ДТЗ, составил $40,6 \pm 10,14$ [95% ДИ:37,98-43,22] лет, МТЗ – $57,83 \pm 7,94$ [95%

ДИ:54,87-60,79] года. Средний возраст пациентов основной группы составил $47,43 \pm 12,70$ [95% ДИ:44,71-50,16] лет, при этом средний возраст пациентов, страдающих ДТЗ составил $41,96 \pm 11,49$ [95% ДИ:38,66-45,26] лет, МТЗ – $54,68 \pm 10,51$ [95% ДИ:51,17-58,18] лет.

Для разработки и внедрения персонифицированной хирургической тактики нами был пересмотрен подход к оценке тяжести тиреотоксикоза и рассмотрены особенности ведения пациентов в зависимости от некоторых генетических особенностей (наличия или отсутствия полиморфизма гена белка переносчика лекарственных препаратов).

По-нашему мнению, степень тяжести тиреотоксикоза незаслуженно перестала приниматься во внимание в большинстве случаев при выборе тактики ведения пациентов с ТФЗ. При этом, диагноз ДТЗ или МТЗ подразумевает выбор либо терапевтического, либо хирургического лечения, либо РЙТ без учета индивидуальных особенностей и возможных осложнений тиреотоксикоза. Для персонификации оценки тяжести тиреотоксикоза все известные, легко собираемые и вычисляемые данные клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных методов исследования были приведены к единому количественному интегральному показателю, позволяющему провести оценку тяжести тиреотоксикоза, который и был использован для коррекции тактики ведения пациентов этой категории.

С этой целью была разработана «Программа для интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза» (программа для ЭВМ №2020614558 от 15.04.2020). При составлении предложенной шкалы учитывали: возраст, пол, анамнез по продолжительности заболевания, длительность тиреостатической терапии, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, наличие и выраженность эндокринной офтальмопатии, наличие или отсутствие компрессионного синдрома, уровень сТ4, уровень ТТГ, титр а/т к рТТГ, объем ЩЖ по данным УЗИ.

Начиная с 2019 года, по данной методике было оценено 86 пациентов. Каждому критерию, в зависимости от его выраженности математически рассчитывали определенное количество баллов: от 0 до 4. Если единый интегральный показатель находился в диапазоне от 0 до 13 баллов, то степень тяжести тиреотоксикоза оценивалась как легкая, в диапазоне 14-26 баллов – как средняя, 27-40 баллов – тяжелая степень тиреотоксикоза.

В научной литературе появились сведения о неадекватном медикаментозном лечении некоторых заболеваний, связанном с дефектом белков-переносчиков лекарственных препаратов в организме человека. Во многом это связано с полипептидом, переносящим органические анионы 1В1 (OATP1B1), также известным как OATP-C, OATP2 или LST1, которые кодируются геном *SLCO1B1* и локализованным на базолатеральной мембране гепатоцитов, играющим ключевую роль в поглощении и выведении гепатоцитами как эндогенных, так и экзогенных веществ [68, 86]. Впервые данные работы были посвящены транспорту статинов, репаглинида, эналаприлата, темокаприла, валсартана, олмесартана, метотрексата и, в том числе, тироксину [91].

Лекарственные средства, принимаемые пациентами, достигают клеточ-мишеней и проникают в них с помощью белков-переносчиков, к которым относятся монокарбоксовые транспортеры (MCT-8, MCT-10) и органический анион-транспортный полипептид (OATP1C1). Этот полипептид входит в семейство мембранных транспортеров. В свою очередь, белок OATP1B1, кодирующийся геном *SLCO1B1*, является белком-переносчиком желчных кислот, гипогликемических, гиполипидемических препаратов и, в том числе, гормонов щитовидной железы [87].

Полиморфизм гена *SLCO1B1* оказывает заметное влияние на транспорт лекарств, тем самым играет ключевую роль в персонализированном дозировании принимаемых пациентом препаратов [67, 178]. В настоящее время приводятся единичные данные о связи полиморфизма *SLCO1B1* и

фармакокинетики препаратов ЩЖ и о возможном изменении объема оперативного вмешательства в зависимости от наличия или отсутствия данного полиморфизма у пациентов с заболеваниями ЩЖ [1, 29].

Поэтому нами было предпринято исследование о влиянии данного фактора на ведение пациентов с ТФЗ, разработку индивидуальной тактики лечения и планирования объема оперативного лечения и был предложен способ прогнозирования объема оперативного вмешательства и коррекции послеоперационного гипотиреоза у пациентов с токсическими формами зоба на основе исследования полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 у данной категории больных (патент РФ на изобретение № 2774691 от 21.06.2022 г.).

В результате исследования были выделены следующие варианты полиморфизма Val174Ala: нормогомозиготы – ТТ тип; мутантный тип гомозиготы – СС тип, гетерозиготы – СТ тип. При получении гетерозиготного типа (СТ) и мутантного гомозиготного типа (СС) диагностировали наличие полиморфизма.

Несмотря на общеизвестный факт, что клиническое течение тиреотоксикоза у женщин протекает тяжелее, чем у мужчин, работ, посвященных этому в доступной литературе немного и они выполнены более 10-20 лет назад [3, 19,]. Для подтверждения этого и выявления конкретных особенностей тиреотоксикоза у мужчин и женщин нами проведено собственное исследование.

Большинство мужчин с ТФЗ, а именно 63,16% (36 человек), – были мужчины молодого возраста до 45 лет. Возраст женщин в 66,39% (79 пациентов) находился в диапазоне от 40 до 60 лет. Объем ЩЖ по данным УЗИ в группе мужчин составлял в среднем $69,21 \pm 43,51$ [95% ДИ: 57,21–81,19] см³, у женщин – $47,79 \pm 26,89$ [95% ДИ: 42,91–52,68] см³ ($t=9,02$ при $p=0,0001$). При оценке увеличения щитовидной железы по классификации ВОЗ все пациенты имели II степень. Согласно классификации О.В. Николаева (1955) большинство женщин имели III степень увеличения – в

50,4%, IV степень отмечали в 33,61%. Среди мужчин наиболее часто встречалась IV степень – в 57,89%, III степень – в 29,82%. При этом у мужчин атипичное расположение ЩЖ (загрудинное или частично загрудинное; кольцевидное охватывание трахеи) встречалось 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% мужчин и 17,65% женщин ($\chi^2=10,60$, $p=0,0011$). При этом длительность анамнеза заболевания и тиреостатической терапии у мужчин, как правило, были меньше в 1,5 раза.

Подводя итоги можно констатировать, что у мужчин тиреотоксикоз протекает значительно тяжелее, чем у женщин, объем ЩЖ у мужчин был статистически значимо больше чем у женщин в 1,5 раза, частота атипичного расположения ЩЖ у мужчин наблюдали чаще в 2,3 раза ($\chi^2=4,73$, $p=0,0296$), компрессионный синдром – в 2,4 раза ($\chi^2=2,32$, $p=0,1275$), осложнения тиреотоксикоза – в 2,6 раза ($\chi^2=40,19$, $p<0,01$), тиреотоксикоз тяжелой степени наблюдали в 2,3 раза чаще.

Непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с ТФЗ оценивали через 1 и через 3 месяцев после операции.

При исследовании тиреоидного статуса у всех наблюдаемых пациентов в 29,55% заместительная терапия, назначенная в соответствии с НКР, не привела к состоянию эутиреоза через 1 месяц после операции: у 26 пациентов наблюдали субклинический гипотиреоз, у 9 – послеоперационный гипотиреоз, у 17 – легкий тиреотоксикоз, что, возможно, связано с необходимостью более длительного срока для подбора адекватной дозы тироксина, комплаентностью пациентов, а также необходимостью учета полиморфизма гена, кодирующего белок-переносчик тироксин сульфатов.

Однако и через 3 месяца после операции у 6,25% больных не удалось достигнуть полноценной компенсации тиреоидного статуса, при этом у пациентов отмечали субклинический гипотиреоз.

Нами проведен анализ всех полученных осложнений, которые сводились к 3 осложнениям: кровотечения, парез мышц гортани и послеоперационная гипокальциемия и/или гипопаратиреоз.

При изучении структуры осложнений в раннем послеоперационном периоде у 2 (1,13%) пациентов после выполненной ТЭ (по одному в каждой из наблюдаемых групп) наблюдали кровотечение из послеоперационной раны. Парез мышц гортани наблюдали в 12,4% после ТЭ и в 4,2% после СРЦЖ ($\chi^2=7,37$, $p=0,0067$). Таким образом, при увеличении объема оперативного вмешательства данное осложнение встречалось в 3 раза чаще. Частота транзиторного гипопаратиреоза после ТЭ также была большей, по сравнению с СРЦЖ. При расчете данного показателя после ТЭ, процент осложнения составил 14,77%, а после СРЦЖ – 4,55%, т.е. при увеличении объема оперативного вмешательства вероятность транзиторного гипопаратиреоза увеличивается в 3,2 раза ($\chi^2=9,41$, $p=0,0022$).

Полученные данные согласуются с данными литературы [59, 93, 105, 126, 157, 161] Так, по данным разных авторов послеоперационный парез мышц гортани после ТЭ встречается от 1 до 23 % [4, 19, 30, 35, 122, 124, 126]. Транзиторный гипопаратиреоз после ТЭ по данным Y.S. Lee et al. (2010); А.А. Меликяна, А.В. Менькова (2020); Lane L.C. et al. (2022) наблюдается у 0,3-49% пациентов, при этом у 13% больных гипопаратиреоз становится постоянным [98,119].

Для выполнения поставленных в диссертационном исследовании целей и задач были выделены три положения, выносимые на защиту.

Первое положение, выносимое за защиту: «Разработанная программа для интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза позволяет объективизировать показания к оперативному лечению пациентов».

Одним из факторов, позволяющих определить показания к тому или иному объему оперативного лечения, является тяжесть тиреотоксикоза, что, по нашему мнению, является важной составляющей, которая определяет тактику ведения пациентов с ТФЗ. В основной (проспективной) группе тяжесть тиреотоксикоза была оценена согласно предложенной нами программе интегральной оценки тяжести тиреотоксикоза, которая, в свою очередь, легла в основу определения объема оперативного вмешательства. Согласно полученным результатам, легкая степень была установлена у 10 (11,63%) пациентов, что на 4 (4,7%) пациента была больше, чем при оценке тех же больных по классификации И.И. Дедова и соавт. (2000), средняя степень – на 10 (11,63%) пациентов больше, а тяжелый тиреотоксикоз, наоборот, на 14 (16,3%) пациентов меньше.

С учетом полученных данных, у всех пациентов с легкой степенью тиреотоксикоза выполняли СРЦЖ, в то же время, у всех пациентов с тяжелым тиреотоксикозом ТЭ. Показаниями к СРЦЖ у пациентов со средней степенью тиреотоксикоза служили низкие пороговые значения интегрального показателя в 14-17 баллов, отсутствие эндокринной офтальмопатии и полученные нами в результате исследования значения уровня а/т к рТТГ $\leq 3,90$ Ме/мл.

СРЦЖ в группе сравнения при ДТЗ была выполнена 11 (12,22%) пациентам, в основной группе – 19 (22,09%) ($p < 0,01$), при МТЗ, соответственно, 7 (7,78%) и 10 (11,63%) пациентам ($p < 0,05$). ТЭ в группе сравнения при ДТЗ была выполнена 49 (54,44%) пациентам, в основной группе – 30 (34,88%) пациентам, при МТЗ – 23 (25,56%) и 27 (31,40%) больным соответственно. Таким образом, СРЦЖ выполнена у 26 пациентов (28,9%) в группе сравнения и у 29 (33,7%) в основной группе.

Большой процент СРЦЖ в сравнении с ТЭ в основной группе объясняется применением интегрального показателя оценки тяжести тиреотоксикоза и более частому выявлению тиреотоксикоза легкой и средней

степени. Выявление меньшего числа пациентов с тиреотоксикозом тяжелой степени позволило отдать выбор оперативного лечения в сторону уменьшения объема оперативного лечения до СРЦЖ.

Второе положение, выносимое на защиту: «Определение полиморфизма гена SLC01B1 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».

Проведено исследование частоты полиморфизма Val174Ala в гене SLC01B1 у 41 пациента с ТФЗ, принимающих от 50 до 150 мкг L-T₄ в сутки в качестве заместительной терапии после ТЭ и СРЦЖ. Следует учесть, что сразу после операции пациентам после ТЭ назначали заместительную терапию левотироксином, исходя из НКР с учетом массы тела – 1,7 мкг/кг/сут; пациентам после СРЦЖ – назначали тироксин после исследования ТТГ, сТ₄ и сТ₃ на 7-10 сутки после операции, как правило доза была меньшей на 25-50 мкг от рекомендуемой после ТЭ, что позволяло исключить рецидив тиреотоксикоза, вследствие передозировки препарата.

Однако, в дальнейшем, доза тироксина была скорректирована с учетом выявленного генотипа. При наличии нормогомозиготного (ТТ) генотипа пациенты после ТЭ, получали в среднем $1,63 \pm 0,35$ мкг/кг/сут. (от 1,34 до 2,54 мкг/кг/сут.); пациенты носители СТ и СС генотипа принимали в среднем $1,32 \pm 0,3$ мкг/кг/сут. (от 0,74 до 1,61 мкг/кг/сут.). После СРЦЖ доза тироксина у носителей нормогомозиготного генотипа в среднем была $1,34 \pm 0,27$ мкг/кг/сут. (от 1,1 до 1,67 мкг/кг/сут.), у пациентов, носителей мутантного генотипа, доза тироксина в среднем была $0,86 \pm 0,3$ мкг/кг/сут. (от 0,57 до 1,67 мкг/кг/сут.).

Меньшая суточная доза L-T₄ в группе носителей СТ генотипа объясняется замедлением скорости утилизации тироксин сульфатов,

следовательно, концентрация в плазме L-T₄ у таких пациентов всегда выше, в сравнении с носителями TT генотипа. При назначении L-T₄, исходя из рекомендуемой дозы в НКР, у 10 пациентов после ТЭ наблюдали явления тиреотоксикоза: у 6 – субклинический тиреотоксикоз (ТТГ от 0,38 до 0,02 мМе/л), у 4 – частичный возврат симптомов тиреотоксикоза (ТТГ – 0,01 мМе/л). В итоге, 6 пациентам 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, дозировка была снижена до 100 мкг в сутки.

В итоге, 10 пациентам из 21, у которых была выполнена ТЭ и был определен полиморфизм, можно было сделать СРЦЖ без каких-либо нежелательных последствий в ближайшем и отдаленном периодах. Это подтверждает то, что 6 пациентам, у которых был определен полиморфизм и была выполнена СРЦЖ с небольшой поддержкой экзогенного тироксина в послеоперационном периоде, было достигнуто эутиреоидное состояние сразу после операции.

Таким образом, наличие полиморфизма в генотипе чаще указывает на более длительный период выведения препарата, что в свою очередь обуславливает необходимость коррекции дозы L-тироксина. При выявлении мутаций в гене *SLCO1B1* (генотип СТ и СС) у пациентов с ТФЗ предпочтительнее выполнять СРЦЖ, исходя из того, что фармакокинетика левотироксина у таких пациентов замедлена и возможность получения побочных эффектов заместительной терапии увеличивается, в свою очередь адекватность подбора самой дозы затруднена, при этом частично сохраняется синтез эндогенных гормонов ЩЖ. Исходя из проведенных исследований, из 41 пациента выполнение СРЦЖ было возможным у 16 (39%) больных.

Следует отметить, что на данный момент количество исследований о влиянии полиморфизма гена *SCLO1B1* на фармакокинетику экзогенного L-T₄

недостаточно. Однако доказанная взаимосвязь между суточной дозировкой экзогенного L-T₄ и генотипом SLCO1B1 обуславливает необходимость дальнейшего изучения данного аспекта и накопления опыта с целью внедрения индивидуализированного фармакогенетического подхода к назначению заместительной терапии и обоснованию объема оперативного вмешательства.

Третье положение, выносимое на защиту: «Предложенная персонифицированная хирургическая тактика позволяет улучшить качество жизни и результаты лечения больных с токсическими формами зоба».

Проведена оценка зависимости объема оперативного вмешательства от наличия полиморфизма гена SLCO1B1, уровня антител к рецепторам ТТГ и степени тяжести тиреотоксикоза у пациентов с токсическими формами зоба.

Исследование а/т к рТТГ, которое выполняли до операции после достижения пациентами состояния медикаментозного эутиреоза, показало, что в группах пациентов, которым была выполнена СРЦЖ уровень значений а/т к рТТГ был значительно ниже, чем в группе пациентов, которым выполняли ТЭ, при этом пороговый уровень антител, при котором было возможно выполнение СРЦЖ, был $\leq 3,90$.

Кроме того, исследование возможной зависимости степени тяжести тиреотоксикоза и полиморфизма гена SLCO1B1 показало, что в группах пациентов, которым была выполнена СРЦЖ, чаще встречали тиреотоксикоз легкой степени.

В результате исследования была выработана персонифицированная тактика при хирургическом лечении ТФЗ, позволяющая определить возможный объем оперативного лечения. При этом, показаниями к выполнению СРЦЖ служили: 1) наличие полиморфизма гена SLCO1B1 (СТ или СС генотип); 2) тиреотоксикоз легкой степени тяжести (0-13 баллов согласно предложенному интегральному показателю) и средней степени

тяжести (14-17 баллов согласно предложенному интегральному показателю); 3) наличие титра а/т к рТТГ $\leq 3,90$ Ме/мл при отсутствии осложнений тиреотоксикоза. Показаниями к СРЩЖ считали наличие не менее 2 из вышеперечисленных 3-х показателей.

Показаниями к ТЭ служили: 1) отсутствие полиморфизма гена SLCO1B1 (ТТ генотип); 2) тяжесть тиреотоксикоза средней степени (18-25 баллов согласно предложенному интегральному показателю) и тяжелой степени (26-40 баллов согласно предложенному интегральному показателю); 3) титр а/т к рТТГ $> 3,90$ Ме/мл; 4) мужской пол при наличии диагноза ДТЗ; 5) при наличии множественных узлов обеих долей ЩЖ при МТЗ. При наличии не менее 3 показателей выполняли тиреоидэктомию.

Непосредственные результаты хирургического лечения оценивали через 1 и через 3 месяца после операции. При исследовании тиреоидного статуса через 1 месяц после операции у пациентов группы сравнения (90 человек) только у 62 (68,89%) на фоне заместительной терапии достигнуто состояние стойкого эутиреоза, из них после ТЭ – у 48 (53,33%) пациентов, после СРЩЖ – у 14 (15,56%) ($\chi^2=37,29$ $p<0,001$). У 7 (7,78%) пациентов после ТЭ выявлен субклинический тиреотоксикоз (4 пациента – 4,4%) или частичный возврат тиреотоксикоза (3 больных – 3,33%), что было связано с передозировкой тироксина. После выполнения СРЩЖ явлений тиреотоксикоза не отмечали. У 16 (17,77%) больных наблюдали субклинический гипотиреоз, из них после ТЭ у 12 (13,33%) больных, после СРЩЖ – у 4 (4,44%) пациентов ($\chi^{2*}=6,13$ $p=0,0133$). У 5 (5,56%) пациентов после ТЭ диагностирован клинический послеоперационный гипотиреоз.

Через 3 месяца после операции состояние эутиреоза достигнуто у 82 (91,11%) пациентов, из них после ТЭ на фоне заместительной терапии у 64 (71,1%), после СРЩЖ – у 18 (20%) пациентов ($\chi^2=51,61$ $p<0,001$). Субклинический гипотиреоз имели 8 (8,89%) пациентов, которым выполнена

ТЭ. Рецидива тиреотоксикоза в исследуемой группе при исследовании отдаленных результатов не выявлено.

У 11 пациентов (12,22%) из 90 наблюдаемых в этой группе наблюдали преходящий парез мышц гортани. Из них у 10 (11,11%) после проведения ТЭ, 1 (1,11%) – после выполнения СРЦЖ ($\chi^2=11,64$ $p=0,0006$). У 20 пациентов наблюдали ПОГПТ, в том числе после выполнения ТЭ – у 17 (18,89%), после СРЦЖ – у 3 (3,33%) человек ($\chi^2=16,90$ $p<0,001$).

Таким образом, при оценке данных осложнений с учетом всего количества наблюдаемых пациентов группы сравнения частота пареза мышц гортани при ТЭ, по сравнению с СРЦЖ, была больше в 10 раз ($\chi^{2*}=11,64$ $p=0,0006$), а частота транзиторного ПОГПТ – в 5,3 раза ($\chi^{2*}= 15,16$ $p=0,0001$).

При оценке непосредственных результатов хирургического лечения в основной группе через 1 месяц после операции у 62 (72,09%) пациентов на фоне заместительной гормональной терапии достигнуто состояние стойкого эутиреоза, из них после ТЭ у 36 (41,86%), после СРЦЖ – у 26 (30,23%) ($\chi^2=2,52$ $p=0,1123$). У 10 (11,63%) больных наблюдали субклинический гипотиреоз, из них после ТЭ – у 7 (8,14%), после СРЦЖ – у 3 (3,49%) ($\chi^{2*}=0,96$ $p=0,3283$). Частичный возврат симптомов тиреотоксикоза, что, как было сказано выше, было связано с неадекватной дозой экзогенного тироксина, наблюдали у 10 (11,63%) пациентов, которым была выполнена ТЭ (у 6 (6,98%) пациентов – субклинический тиреотоксикоз, у 4 (4,65%) пациентов – легкий тиреотоксикоз). У 4 (4,65%) пациентов, которым была выполнена ТЭ, диагностирован клинический послеоперационный гипотиреоз.

При исследовании тиреоидного статуса через 3 месяца после коррекции заместительной терапии состояние эутиреоза достигнуто у 83 (96,51%) пациентов, из них после ТЭ на фоне заместительной терапии у 54 (62,8%), после СРЦЖ – у 29 (33,7%) пациентов ($\chi^2=14,55$, $p=0,0001$), субклинический гипотиреоз имели 3 (3,49%) пациента после ТЭ. Рецидива

тиреотоксикоза в исследуемой группе при исследовании отдаленных результатов не выявлено.

При оценке послеоперационных осложнений, у 7 пациентов (8,14%) отмечали преходящий парез мышц гортани, проявляющийся дисфонией в виде изменения тембра голоса. Из них у 6 (6,98%) после проведения ТЭ, у 1 (1,16%) – после выполнения СРЦЖ ($p=0,0164$). У 15 (17,44%) пациентов, отмечались явления ПОГПТ, клинически выражающиеся парестезией; у 10 (11,63%) ПОГПТ наблюдали после выполнения ТЭ, у 5 (5,97%) пациентов – после СРЦЖ ($p=0,0716$).

Таким образом, наибольшую частоту транзиторного гипопаратиреоза и преходящего пареза мышц гортани наблюдали при увеличении объема оперативного вмешательства. При сравнительной оценке данных осложнений у пациентов основной группы частота пареза ВГН при ТЭ была больше в 6 раз ($p=0,0164$), а частота транзиторного ПОГПТ – в 2 раза нежели, при СРЦЖ ($p=0,0716$).

При сравнении частоты осложнений оперативного лечения в обеих группах, кровотечение встречали с сопоставимой частотой 1,16% и 1,11% соответственно ($\chi^2=0,46$, $p=0,4971$). Однако преходящий парез ВГН и ПОГПТ встречали чаще в группе сравнения: 11 (12,22%) и 19 (21,11%) соответственно и 7 (8,14%) и 15 (17,44%) в основной группе. Также обращает на себя внимание наличие стойкого ПОГПТ у одной пациентки (1,11%) в группе сравнения.

В отдаленном послеоперационном периоде для комплексной оценки результатов хирургического лечения учитывали тиреоидный статус пациентов, наличие осложнений оперативного лечения и их последствий, а также данные первой части анкетирования, в котором учитывались субъективные жалобы пациентов. При этом выделяли «хороший», «удовлетворительный» и «неудовлетворительный» результаты.

Хороший результат через 6 месяцев был получен у 85,56% (n=77) пациентов группы сравнения и у 93,02% (n=80) пациентов основной группы. Через 12 месяцев хороший результат отмечен у 88,89% (n=80) пациентов группы сравнения и у 96,51% (n=83) пациентов основной группы.

Удовлетворительный результат через 6 месяцев получен у 13,33% (n=12) пациентов группы сравнения и у 6,98% (n=6) пациентов основной группы. Через 12 месяцев удовлетворительный результат был получен у 10% (n=9) пациентов группы сравнения и у 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-х больных наблюдали гипокальциемию, у 1 – односторонний парез гортани без клинических проявлений.

Неудовлетворительный результат получен у 1 (1,11%) пациентки группы сравнения, имеющей клиничко-лабораторные данные ПОГПТ после выполнения ТЭ. В отдаленном послеоперационном периоде уровень ПТГ составил 0,62 пмоль/л.

Исходя из полученных результатов нами были предложены алгоритмы, регламентирующие возможный объем операции у пациентов с изучаемой нами нозологией отдельно при МТЗ и при ДТЗ.

У пациентов, страдающих ДТЗ, при выявлении полиморфизма гена *SLCO1B1* (СТ или СС генотип), легкой или средней степени тяжести тиреотоксикоза (0-17 согласно предложенному интегральному показателю) и наличии титра а/т к рТТГ $\leq 3,90$ Ме/мл, при отсутствии осложнений тиреотоксикоза, рекомендуемым объемом операции может являться СРЦЖ. Необходимым условием выполнения данного объема – наличие не менее двух показателей. При отсутствии полиморфизма гена *SLCO1B1* (ТТ генотип), средней и тяжелой степени тяжести тиреотоксикоза (18-40 баллов согласно предложенному интегральному показателю), наличие титра а/т к

pТТГ > 3,90 Ме/мл; у пациентов мужского пола рекомендуемым объемом операции является ТЭ. Необходимым условием выполнения данного объема – наличие не менее трёх показателей.

У пациентов с МТЗ при выявлении полиморфизма гена *SLCO1B1* (СТ или СС генотип), с легкой и средней тяжестью тиреотоксикоза (0-17 согласно предложенному интегральному показателю) и при отсутствии осложнений тиреотоксикоза рекомендуемым объемом операции является СРЦЖ. Необходимым условием выполнения данного объема – наличие не менее двух критериев.

При отсутствии полиморфизма гена *SLCO1B1* (ТТ генотип), средней и тяжелой степени тяжести тиреотоксикоза (18-40 баллов согласно предложенному интегральному показателю), наличию множественных узлов в обеих долях ЩЖ рекомендуемым объемом операции является ТЭ. Необходимым условием выполнения данного объема – наличие не менее двух критериев.

Предложенный лечебно-диагностический персонафицированный подход предусматривает выбор объема операции при токсических формах зоба, отвечающий одному из основных, по нашему мнению, принципов эндокринной хирургии, заключающийся в том, что лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы должно быть хирургически радикальным, но эндокринологически щадящим.

При оценке качества жизни в обеих группах пациентов была отмечена положительная динамика показателей как физического (Physical health), так и психологического функционирования (Mental health). Однако более значительное улучшение большинства показателей отмечали в основной группе.

Таким образом, предложенная тактика хирургического лечения пациентов с ТФЗ с учетом оценки тяжести тиреотоксикоза, титра антител к рецепторам ТТГ и наличия полиморфизма гена *SLCO1B1* является

персонифицированной, позволяющая более обоснованно и эффективно подходить к лечению пациентов данной категории, предусматривая на дооперационном этапе обоснованный объем оперативного вмешательства, а в послеоперационном периоде, на этапе реабилитации, адекватную заместительную терапию с обоснованной дозой экзогенного L-тироксина.

Полученные отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с ТФЗ объективно подтверждают необходимость персонифицированного подхода в выборе оперативного лечения, что позволяет оптимизировать хирургическую тактику, уменьшить количество удовлетворительных и неудовлетворительных результатов в пользу хороших и улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов.

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 SLC01B1, 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 персонифицированного 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 персонафицированную 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 персонафицированный 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 ДАЛНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ РАБОТЫ

Перспективной является разработка единого показателя, одновременно учитывающего нозологию, клинические, анамнестические, лабораторные данные и результаты инструментальных методов исследования пациентов с токсическими формами зоба с определением интегрального показателя оценки тяжести тиреотоксикоза и учётом их 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМФ – аденозинмонофосфат

АТП – антитиреоидные препараты

АТТ – антитериоидная терапия

а/т р-ТТГ – антитела к рецепторам тиреотропного гормона

а/т к ТГ – антитела к тиреоглобулину

а/т к ТПО – антитела к тиреопероксидазе

ВГН – возвратный гортанный нерв

ДТЗ – диффузный токсический зоб

ИЦЗ – индоцианин зеленый

ИОНМ – интраоперационный нейромониторинг

МТЗ – многоузловой токсический зоб

ПТУ - пропилтиоурацил

р-ТТГ – рецептор тиреотропного гормона

РЙТ - радиойодтерапия

СРЩЖ – субтотальная резекция щитовидной железы

сТ₄ – свободный тироксин

сТ₃ – свободный трийодтиронин

ТФЗ – токсические формы зоба

ТЭ – тиреоидэктомия

ТО – тиреоидный остаток

ТТГ – тиреотропный гормон

ЩЖ – щитовидная железа

ПОГПТ – послеоперационный гипопаратиреоз

ЭОП – эндокринная офтальмопатия

HLA-DR3 – аллель главного комплекса гистосовместимости

HLA-DR4 – аллель главного комплекса гистосовместимости

IgG1– инсинуоподобный фактор роста

IGF1R– рецептор инсулиноподобного фактора роста-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, Ю.К. Снижение реабилитационных рисков после операций на щитовидной железе / Ю.К.Александров, А.М. Сироткина, А.Л. Хохлов[и др.] // Практическая медицина.- 2019- 17(4): 133-136.
2. Александров, Ю.К. Особенности лучевой визуализации при загрудинном узломом зобе (клинический случай) [Электронный ресурс] / Александров, Ю.К. Тимофеева Л.А. // Acta medica Eurasica. – 2025. – № 3. – С. 37-43. Режим доступа: <https://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/3/5/>. doi: 10.47026/2413-4864-2025-3-37-43.
3. Андреев, М.М. Отдалённые результаты и их прогнозирование в хирургическом лечении диффузного токсического зоба: дис. ... канд. мед. наук / Андреев Максим Михайлович; науч. рук. И.В. Макаров; – Самара, 2013. – 12 с.
4. Белоконев, В.И. Обоснование подходов к отбору пациентов с заболеваниями щитовидной железы для оперативного лечения / В.И. Белоконев, А.А. Старостина, З.В. Ковалёва [и др.] // Новости хирургии -2012. - Т. 20. № 4. С.17-22.
5. Белоконев, В.И. Пути освоения безопасной техники тиреоидэктомии при заболеваниях щитовидной и околощитовидных желез. / В.И. Белоконев, С.Ю. Пушкин, З.В. Ковалева [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2022. - № 6. С.62-71.
6. Вачёв, А.Н. Выбор объема операции у больных с диффузным токсическим зобом / А.Н. Вачёв, Е.В. Фролова, Д.Р. Сахипов, Н.В. Морковских //Хирургия. Журнал им.Н.И. Пирогова. -2016. - №8.С.13-17.
7. Ветшев, П.С. Ультразвуковое исследование гортани в диагностике нарушений подвижности голосовых складок. / П.С. Ветшев, П.Л. Янкин, В.А. Животов [и др.] // Эндокринная хирургия. 2016. – Т.10. №3. С.5-14.

8. Галкин, Р. А. Ошибки в хирургической практике и их предупреждение / Р.А. Галкин, И.Г. Лещенко // М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2013. – 260–279 с.
9. Дедов, И.И. Российские клинические рекомендации. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко [и др.]. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 32–116 с.
10. Дедов, И.И. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд. , перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 11-112 с.
11. Драчинская, Е.С. Хирургия щитовидной железы / Е.С. Драчинская, И.С. Брейдо // Л., 1963
12. Калинина, Н.Е. Эпидемиология заболеваний щитовидной железы / Н. Е. Калинина, Д. Ф. Меркулова, В. В. Русинкевич [и др.]. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2025. — № 3 (554). — С. 262-265.
13. Клинические рекомендации – Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода – 2024-2025-2026 (20.12.2024) – Утверждены Минздравом РФ
14. Клинические рекомендации-Тиреотоксикоз с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом-2025-2027 (20.06.2025) – Утверждены Минздравом РФ
15. Кузнецова, О.Ю. Общая врачебная практика. Т. 1 : национальное руководство / под ред. О. Ю. Кузнецовой, О. М. Лесняк, Е. В. Фроловой. - 2-е изд. , перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 90-220с.
16. Куприн, А.А., Ультразвуковое исследование подвижности голосовых складок: ультразвуковая анатомия и методика. / А.А. Куприн, Ж.Е. Комарова, Н.Н. Ветшева [и др.] // РО. 2022. - №4 С.8–28. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-8-28>
17. Майстренко, Н.А. Обоснование минимально-инвазивных оперативных вмешательств на щитовидной железе /Н.А. Майстренко, П.Н.

Ромашенко, Д.С. Криволапов //Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 2017.- Т. 176. № 5. С. 21-28.

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

19. Макаров, И.В. Послеоперационные осложнения и качество жизни пациентов с токсическими формами зоба / И.В. Макаров, В.М. Князева, Р.М. Романов // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т.25, №3. – с. 77-83

20. Макаров, И.В., Актуальные вопросы диагностики и лечения пациентов с токсическими формами зоба. / И.В. Макаров, Р.А. Галкин , А.С. Шпигель [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья - 2023.- Т23, №4. С. 77-86. doi: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.4.77-86>

21. Меликян, А.А. Постоперационный гипопаратиреоз: прогноз, профилактика и лечение / А.А. Меликян, А.В. Меньков // Современные технологии в медицине -2020. - Т12, №2. С. 101-110

22. Меньков, А.В. Оптимизация результатов хирургического лечения доброкачественных образований щитовидной железы / А.В.Меньков // Медицинский альманах. – 2011. – № 5. – С. 140 – 144.

23. Насимов Б. Т., Ветшев П. С., Животов В. А., Дрожжин А. Ю. Видеоэндоскопические операции на щитовидной и околощитовидных железах трансоральным доступом // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2022. №1.:90-96с.

24. Николаев, О.В. Хирургия эндокринной системы / О.В.Николаев // М., 1952

25. Осипов, В.Ф. Современные представления о влиянии медико-биологических факторов на распространённость патологии щитовидной железы / Осипов В.Ф, Кича Д.И., Герасимова Л.И., Айзетуллова Г.Р.//

26. Петунина, Хирургическое лечение болезни Грейвса: консенсус эндокринолога и хирурга. / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Н.С. Мартиросян [и др.] // Доктор.Ру.- 2019. - № 4 (159). С. 46–48. doi: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-46-48

27. Пешева, Е. Д. Современные подходы к ведению пациентов с болезнью Грейвса. / Е.Д. Пешева, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев // Лечебное дело. - 2022. - №1. С.48-56. doi: 10.24412/2071-5315-2022-12487

28. Рашитов, М.М. Методы тиреоидэктомии: Принципы и показания. / М.М. Рашитов // Эндокринная хирургия. – 2023. - Т17. №4. С.4-12. <https://doi.org/10.14341/serg12741>

29. Романов, Р.М.. Определение полиморфизма гена SLCO1B1 у пациентов с токсическими формами зоба / Р.М. Романов, И.В. Макаров, Р.А. Галкин // Таврический медико-биологический вестник - 2021.- 24(2) С. 72-75

30. Ромащенко, П. Н. Опорный конспект для оперирующих хирургов с классических позиций и методик исследований школы академика В.Н. Шевкуненко (1872-1952) на основании новых данных по типовой анатомии шеи / П.Н. Ромащенко, Ю.В. Малеев, Н.Ф. Фомин [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2022. - №5. С.21-32. doi: 10.17816/pmj39521-32

31. Рыбачков, В.В. Результаты хирургического лечения заболеваний щитовидной железы Таврический медико-биологический вестник / В.В.Рыбачков, Е.И.Авакян, А.В.Тевяшов, Е.Н. Кабанов // 2021.- 24(2) С.145-149.

32. Савина, А.А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения российской федерации // Социальные аспекты здоровья населения. - 2021. - 67(4) С:6. doi:10.21045/2071-5021-2021-67-4-6.

33. Салухов, В. В. Перспективы таргетной терапии болезни Грейвса / В.В. Салухов, О.В. Максим, Б.В. Ромашевский // Consilium Medicum. - 2024. - №4. С.238-245. doi:10.26442/20751753.2024.4.202764

34. Слепцов, И.В. Методы малоинвазивного лечения заболеваний щитовидной и околощитовидных желез: дис. ... докт. мед. наук // Слепцов Илья Валерьевич; СПбГУ. – Санкт-Петербург, 2013. – 300 с.

35. Слепцов, И.В. Тиреоидэктомия без натяжения с медиальным доступом к возвратным гортанным нервам и сосудам щитовидной железы: методика, результаты применения, преимущества и недостатки. / И.В. Слепцов, Р.А. Черников, К.Ю. Новокшенов [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2024. - Т20. №2. С.5-14. <https://doi.org/10.14341/ket12793>

36. Фадеев, В.В. Проблемы заместительной терапии гипотиреоза: Современность и перспективы / В.В.Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология.- 2012.-8(3). С.17-29. doi:10.14341/ket20128317-29

37. Фадеев, В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 года // Клиническая и экспериментальная тиреоидология.- 2020.-16(1). С.4-20. <https://doi.org/10.14341/ket12474>

38. Цуркан, А.А., Взаимосвязь антител к рецептору тиреотропного гормона с клиническими и лабораторными параметрами у пациентов с болезнью Грейвса. / А.А. Цуркан, М.В. Лущик, А.В. Макеева [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2023.- №2. С.41-46.

39. Abbara, A. Pharmacodynamic Response to Anti-thyroid Drugs in Graves' Hyperthyroidism / A. Abbara, S.A. Clarke, R.Brewster[et al.]. // Front Endocrinol (Lausanne). -2020.- May 12;11:286. DOI:10.3389/fendo.2020.00286. PMID: 32477269; PMCID: PMC7236601.

40. Abraham-Nordling, M. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery / M. Abraham-Nordling, O.Törring, B.Hamberger [et al.]. // *Thyroid.*-2005. - 15:1279
41. Abumohssin, A.G., Alshareef R.A., Aljohani S., et al. Comparative efficacy and safety of rituximab, tocilizumab, and teprotumumab in Graves' orbitopathy: a systematic review and meta-analysis. / A.G. Abumohssin, R.A. Alshareef, S.Aljohani [et al.] // *Eye (Lond)*. 2025 Jul;39(10):1901-1932. doi: 10.1038/s41433-025-03845-8. Epub 2025 May 22. PMID: 40404973; PMCID: PMC12209440.
42. Acosta, G.J. Epidemiologic changes in thyroid disease / G.J.Acosta, N. Singh Ospina, J.P. Brito // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*- 2024.- Oct 1;31(5):184-190. DOI:10.1097/MED.0000000000000877. Epub 2024 Aug 1. PMID: 39087407.
43. Andersen, S.L. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy / S.L. Andersen, J.Olsen, P.Laurberg // *J Clin Endocrinol Metab.*-2016.- 101:1606.
44. Andersen, S.L. Birth defects after use of anti thyroid drugs in early pregnancy: a Swedish nationwide study / S.L. Andersen, S. Ln, P. Vestergaard, O. Törring // *Eur J Endocrinol.*- 2017.- 177:369.
45. Antonelli, A. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses./ A. Antonelli, S.M. Ferrari, F. Ragusa [et al.] // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jan;34(1):101387. doi: 10.1016/j.beem.2020.101387. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32107168.
46. Armstrong, V.L. Thyroidectomy Outcomes in Obese Patients / V.L. Armstrong, A.Funkhouser, K.Memeh, [et al.]. // *J Surg Res.*- 2024.- 295:717.
47. Asensio, J.A. Penetrating esophageal injuries: multicenter study of the American Association for the Surgery of Trauma / J.A. Asensio, S. Chahwan, For noW, [et al.]. // *J Trauma.* -2001.- 50:289.

48. Atkinson, M. British Thyroid Association Survey of Graves' Disease Management in the UK. / M. Atkinson, K. Agrawal, K.Muralidhara, [et al.] //Clin Endocrinol (Oxf). 2025 Sep;103(3):376-384. doi: 10.1111/cen.15266. Epub 2025 May 8. PMID: 40342179; PMCID: PMC12319287.

49. Baek, I.C. Assessment of XCI skewing and demonstration of XCI escape region based on single-cell RNA sequencing: comparison between female Grave's disease and control. / I.C. Baek, S.Y. Sim, B.K. Suh [et al]. // BMC Mol Cell Biol. 2025 Jan 31;26(1):8. doi: 10.1186/s12860-025-00533-z. PMID: 39891056; PMCID: PMC11786500.

50. Bahn, R.S.The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration / R.S.Bahn, H.S.Burch, D.S.Cooper, [et al.]. // Thyroid. -2009 19:673.

51. Baloch, Z.W. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms / Z.W.Baloch, S.L.Asa, J.A. Barletta, [et.al.]. // Endocr Pathol.- 2022.- Mar;33(1):27-63. DOI:10.1007/s12022-022-09707-3. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35288841.

52. Barczyński, M. Current approach to surgical management of hyperthyroidism / M.Barczyński // Q J Nucl Med Mol Imaging.- 2021.- Jun;65(2):124-131. DOI:10.23736/S1824-4785.21.03330-6. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33494587.

53. Bartalena, L. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease / L.Bartalena, H.B.Burch, K.D.Burman, G.J.Kahaly //Clin Endocrinol (Oxf). -2016.-84(1):115-120

54. Bartalena, L.EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy / L.Bartalena, G.L.Kahaly, L.Baldeschi[et al.]. // Eur J Endocrinol.- 2021.- Aug 27;185(4):G43-G67. DOI:10.1530/EJE-21-0479. PMID: 34297684.

55. Bartalena, L. GJ: A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease / L. Bartalena, H.B.Burch, K.D.Burman, Kahaly // Clin Endocrinol.- 2016.- 84: 115–120.
56. Bartalena, L.Management of Graves' hyperthyroidism: present and future / L.Bartalena, E.Piantanida, D.Gallo [et al.]. // Expert Rev Endocrinol Metab.- 2022.- Mar;17(2):153-166. DOI:10.1080/17446651.2022.2052044. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35287535.
57. Benmiloud, F. Association of Autofluorescence-Based Detection of the Parathyroid Glands During Total Thyroidectomy With Postoperative Hypocalcemia Risk: Results of the PARAFLUO Multicenter Randomized Clinical Trial / F.Benmiloud, G.Godiris-Petit, R.Gras, [et al.]. // JAMA Surg.- 2020.- 155:106.
58. Biello, A.Thyroidectomy / A.Biello, E.C.Kinberg, G.Menon, E.D.Wirtz //- 2024 Nov 25.- In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 33085426.
59. Bilezikian, J.P. Hypoparathyroidism / J.P.Bilezikian // J Clin Endocrinol Metab.- 2020.- 105:1722.
60. Biscarini, F.Gut Microbiome Associated With Graves Disease and Graves Orbitopathy: The INDIGO Multicenter European Study / F.Biscarini, G.Masetti, I.Muller, [et al.]. // J Clin Endocrinol Metab. -2023.- 108:2065.
61. Bogusławska, J. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity / J.Bogusławska, M.Godlewska, E.Gajda, A. Piekiełko-Witkowska // Eur Thyroid J.- 2022.- Jan 1;11(1):e210024. DOI:10.1530/ETJ-21-0024. PMID: 34981746; PMCID: PMC9142813.
62. Brito, J.P. Patterns of use, efficacy, and safety of treatment options for patients with Graves' disease: a nationwide population-based study / J.P. Brito, S. Payne, N. Singh Ospina [et al.]// Thyroid. -2020.-30(3):357-364. doi:10.1089/thy.2019.0132 Erratum in: Thyroid. 2020;30(6):938. PMID: 31973681.

63. Burch, H.B. Anniversary review: antithyroid drug therapy: 70 years later / H.B. Burch, D.S.Cooper // *Eur J Endocrinol.*- 2018.- 179:R261–R274. DOI:10.1530/EJE-18-0678. PMID: 30320502.
64. Burch, H.B. Drug Effects on the Thyroid / H.B.Burch // *N Engl J Med.* -2019.- Aug 22;381(8):749-761. DOI:10.1056/NEJMra1901214. PMID: 31433922.
65. Can, A.S. Goiter / A.S. Can, A. Rehman // - 2023.-Aug 14. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.*- 2025.- Jan-. PMID: 32965832.
66. Chaker, L. Hyperthyroidism / L.Chaker, D.S. Cooper, J.P.Walsh, R.P. Peeters // *Lancet.*- 2024.- Feb 24;403(10428):768-780. DOI:10.1016/S0140-6736(23)02016-0. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38278171.
67. Choi, S.A. Transporter Genes and statin-induced Hepatotoxicity/ S.A. Choi, J.S. Kim, Y.A. Park[et al.]. // *Cardiovasc Drugs Ther.* -2024.- May 29. DOI:10.1007/s10557-024-07580-2. Epub ahead of print. PMID: 38809397.
68. Ciută, A.D. Structure of human drug transporters OATP1B1 and OATP1B3 / A.D. Ciută, K. Nosol, J. Kowal, [et al.]. // *Nat Commun.*- 2023.- 14(1):5774. doi:10.1038/s41467-023-41552-8
69. Cohen, O. Revisiting the role of surgery in the treatment of Graves' disease/ O. Cohen, O. Ronen, A. Khafif, [et al.]. // *Clin Endocrinol (Oxf).* -2022.- Jun;96(6):747-757. DOI:10.1111/cen.14653. Epub 2021 Dec 26. PMID: 34954838.
70. Cooper, D.S. Hyperthyroidism in pregnancy / D.S. Cooper, P. Laurberg // *Lancet Diabetes Endocrinol.*- 2013.-1(3):238-249
71. Cooper, D.S. Putting propylthiouracil in perspective / D.S. Cooper, S.A. Rivkees // *J Clin Endocrinol Metab.*- 2009.- 94:1881.
72. Daniels, G.H. Radioactive Iodine: A Living History / G.H. Daniels, D.S. Ross // *Thyroid.*- 2023.- Jun;33(6):666-673. DOI:10.1089/thy.2022.0344. PMID: 37307104.

73. De Leo, S. Hyperthyroidism / S. De Leo, S.Y. Lee, L.E. Braverman // *Lancet*. -2016.-388(10047):906–918. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
74. Dhir, G. Thyroid Disorders / G. Dhir, V. Jain, A. Merritt // *Prim Care*. -2024.- Sep;51(3):405-415.- DOI:10.1016/j.pop.2024.04.001. Epub 2024 May 23.- PMID: 39067967.
75. Docimo, G. The Human Microbiota in Endocrinology: Implications for Pathophysiology, Treatment, and Prognosis in Thyroid Diseases / G. Docimo, A. Cangiano, R.M. Romano, [et al.]. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. - 2020.- 11:586529.
76. Doran, H.E. Post-thyroidectomy bleeding: analysis of risk factors from a national registry / H.E. Doran, S.M. Wiseman, F.F. Palazzo [et al.]. // *Br J Surg*. - 2021.- Jul 23;108(7):851-857. doi: 10.1093/bjs/znab015. PMID: 33608709.
77. Dwivedi, S.N. Thyroid autoantibodies / S.N. Dwivedi, T. Kalaria, H. Buch // *J Clin Pathol*. - 2023.- Jan;76(1):19-28. DOI:10.1136/jcp-2022-208290. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36270794.
78. El Fassi, D. Lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study / D. El Fassi, C.H. Nielsen, S.J. Bonnema [et al.]. // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2007.-92(5):1769-1772
79. Fanning, E. Radioiodine treatment for graves' disease: a 10-year Australian cohort study / E. Fanning, W.J. Inder, E. Mackenzie // *BMC Endocr Disord*. - 2018.-18(1):94.
80. FDA Drug Safety Communication: New Boxed Warning on severe liver injury with propylthiouracil, April.- 2010. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm209023.htm> (Accessed on April 22, 2010).
81. Nyström, H. Behandling av Graves sjukdom [Treatment of Graves' disease is moving towards precision medicine]. / H. Nyström, J. Dahlberg, C. Lundberg [et al.] // *Lakartidningen*. 2024 May 21;121:23112. Swedish. PMID: 38773921.

82. Fiore, E. Influence of Iodization Programmes on the Epidemiology of Nodular Goitre / E. Fiore, M. Tonacchera, P. Vitti // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*- 2014.- 28(4):577–88. DOI:10.1016/j.beem.2014.04.002
83. Frank, E.D.Total thyroidectomy: Safe and curative treatment option for hyperthyroidism / E.D. Frank, J.S. Park, W. Watson [et al.] // *Head Neck.* - 2020. Aug;42(8):2123-2128. DOI:10.1002/hed.26148. Epub 2020 Mar -21. PMID: 32199035.
84. Gagner, M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism / M. Gagner // *J. Br. Surg.*- 1996.-83:875. DOI:10.1002/bjs.1800830656.
85. Gao, Q. Delayed tracheal injury following total thyroidectomy: case report and literature review. / Q. Gao, Y. Wei, X. Fan [et al.] // *BMC Surg.* 2025 Nov 18;25(1):556. doi: 10.1186/s12893-025-03287-9. PMID: 41254651; PMCID: PMC12625531.
86. Garcia-Silva, J. Relationship between SLCO1B1 polymorphisms and methotrexate intolerance in Mexican children with juvenile idiopathic arthritis / J. Garcia-Silva, B. Silva-Ramirez, A.V. Villarreal-Treviño [et al.]. // *Clin Rheumatol.* -2024.- Dec;43(12):3849-3853. DOI:10.1007/s10067-024-07221-x. Epub 2024 Nov 4. PMID: 39489878.
87. Ge, Y. Structural insights into brain thyroid hormone transport via MCT8 and OATP1C1. / Y. Ge, T. Dou, T.U. Nguyen [et al.] // *Cell.* 2025 Oct 2;188(20):5576-5588.e17. doi: 10.1016/j.cell.2025.06.032. Epub 2025 Jul 17. PMID: 40680733; PMCID: PMC12364305.
88. Genovese, B.M. What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature / B.M. Genovese, S.I. Noureldine, E.M. Gleeson [et al.] // *Ann Surg Oncol.* -2013.-20(2):660-667. doi:10.1245/s10434-012-2606-x

89. Giovanella, L. Molecular Imaging for Thyrotoxicosis and Thyroid Nodules / A.S. Can, A. Rehman // J Nucl Med.- 2021.- Jul;62(Suppl 2):20S-25S. DOI:10.2967/jnumed.120.246017. PMID: 34230069.

90. Giovanella, L. Thyroid functional and molecular imaging / L.Giovanella, .M. Avram, P.P. Ovčariček, J. Clerc // Presse Med.- 2022.- Jun;51(2):104116. DOI:10.1016/j.lpm.2022.104116. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35124101.

91. Goljan, E. Large-scale next generation sequencing based analysis of SLCO1B1 pharmacogenetics variants in the Saudi population / E. Goljan, M. Abouelhoda, A. Tahir, [et al.]. // Human Genomics.- 2024.-18(1):30. doi:10.1186/s40246-024-00594-9

92. Graves' disease. Nat Rev Dis Primers.- 2020.- Jul 2;6(1):53. DOI:10.1038/s41572-020-0195-8. PMID: 32616715.

93. Hamilton, L.O.W. Total thyroidectomy for Graves' disease-what do our patients think? A qualitative cohort study to evaluate the surgical management of Graves' disease / L.O.W. Hamilton, A.E. Lim, L.J. Clark // Surgeon. -2020.- 18(4):193-196. doi:10.1016/j.surge.2019.09.005

94. Heemstra, K.A. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study / K.A. Heemstra, R.E. Toes, J.Sepers, [et al.] // Eur J Endocrinol.- 2008.- 159(5):609-615.

95. Hermann, M. Moderne Schilddrüsenchirurgie – das endokrin-chirurgische Verständnis des Operateurs und seine Verantwortung für Resektionsausmaß und Komplikationsrate [Modern thyroid surgery - the surgeon's endocrine-surgical understanding and his responsibility for the extent of surgery and complication rate] / M. Hermann, E. Gschwandtner, M. Schneider [et al.]. // Wien Med Wochenschr.- 2020.- Nov;170(15-16):379-391. German. DOI:10.1007/s10354-020-00750-5. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32342248; PMCID: PMC7653805.

96. Himpens, J. Telesurgical laparoscopic cholecystectomy / J. Himpens,

G. Leman, G. Cadiere // *Surg. Endosc.* - 1998.-12:1091–1091. DOI:10.1007/s004649900788

97. Iliff, H.A. Management of haematoma after thyroid surgery: systematic review and multidisciplinary consensus guidelines from the Difficult Airway Society, the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons and the British Association of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery / H.A. Iliff, K. El-Boghdadly, I. Ahmad [et al.]. // *Anaesthesia.* -2022.- Jan;77(1):82-95. DOI:10.1111/anae.15585. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34545943; PMCID: PMC9291554.

98. Inaba, H. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives / H. Inaba, T. Aizawa // *Front Endocrinol (Lausanne).*- 2021.- 12:708333.

99. Jitpratoom, P. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA) for Graves' disease: a comparison of surgical results with open thyroidectomy / P. Jitpratoom, K. Ketwong, T. Sasanakietkul, A. Anuwong. *Transoral // Gland Surg.*- 2016.-5(6):546-552. doi:10.21037/gs.2016.11.04

100. Kahaly, G.J. 2018 European Thyroid Association Guideline for the management of Graves' hyperthyroidism / G.J. Kahaly, L. Bartalena, L. Hegedüs [et al.] // *Eur Thyroid J.*- 2018.-7(4):167-186.- DOI:10.1159/000490384. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30283735; PMCID: PMC6140607.

101. Kahaly, G.J. A novel anti-CD40 monoclonal antibody, iscalimab, for control of graves hyperthyroidism-a proof-of-concept trial / G.J. Kahaly, M.N. Stan, L. Frommer [et al.]. // *J Clin Endocrinol Metab.*- 2020.-105(3):dgz013.

102. Kandil, E. Robotic thyroidectomy: Past, future, and current perspectives / E. Kandil, A.S. Attia, D. Hadedeya [et al.]. // *Otolaryngol. Clin. N. Am.*-2020.-53:1031–1039. DOI:10.1016/j.otc.2020.09.001

103. Kang, S.W. Robotic thyroid surgery using a gasless, transaxillary approach and the da Vinci S system: The operative outcomes of 338 consecutive patients / S.C. Lee, S.H. Lee [et al.] // *Surgery.* -2009.-146:1048–1055.

DOI:10.1016/j.surg.2009.09.007.

104. Kannangara, H. Emerging roles of brain tanycytes in regulating blood-hypothalamus barrier plasticity and energy homeostasis / H. Kannangara, L. Cullen, S. Miyashita [et al.]. // *Ann N Y Acad Sci.*- 2023.- 1525:61.

105. Kazaure, H.S. Surgical hypoparathyroidism / H.S. Kazaure, J.A. Sosa // *Endocrinol Metab Clin North Am.*- 2018.-47(4):783-796.
DOI:10.1016/j.ecl.2018.07.005

106. Kim, J.K. Expansion of thyroid surgical territory through 10,000 cases under the da Vinci robotic knife / J.K. Kim, C.R. Lee, S.W. Kang [et al.]. // *Sci Rep.*- 2024.- Mar 30;14(1):7555. DOI:10.1038/s41598-024-57163-2. PMID: 38555392; PMCID: PMC10981764.

107. Kitahara, C.M. Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism / C.M. Kitahara, A. Berrington de Gonzalez, A. Bouville [et al.]. // *JAMA Intern Med.*- 2019.- 179:1034.

108. Kobayashi, G. Pathogenesis of Graves' Disease Determined Using Single-Cell Sequencing with Thyroid Autoantigen Peptide Stimulation in B Cells. / G. Kobayashi, T. Okamura, Y. Hashimoto [et al.] // *Cells.* 2025 Jul 17;14(14):1102. doi: 10.3390/cells14141102. PMID: 40710355; PMCID: PMC12293664.

109. Kocher, A. Discussion on Partial Thyroidectomy under Local Anæsthesia, with Special Reference to Exophthalmic Goitre / A. Kocher // *Proc R Soc Med.*- 1912.-5(Surg Sect):89-96. PMID: 19976443; PMCID: PMC2005071.

110. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2016 Mar 1;93(5):363-70. PMID: 26926973.

111. Kwon, H. Comparison of bilateral axillo-breast approach robotic thyroidectomy with open thyroidectomy for Graves' disease / H. Kwon, J.W. Yi, R.Y. Song [et al.]. // *World J Surg.*- 2016.-40(3):498-504. doi:10.1007/s00268-016-3403-7

112. Lane, L.C. Graves' disease: moving forwards / L.C. Lane, C.L. Wood, T. Cheetham // Arch Dis Child.- 2023.- Apr;108(4):276-281. DOI:10.1136/archdischild-2022-323905. Epub 2022 Jul 13. PMID: 35831126; PMCID: PMC10086272.

113. Lanzolla, G. Graves disease: latest understanding of pathogenesis and treatment options / G. Lanzolla, M. Marinò, F. Menconi // Nat Rev Endocrinol. - 2024.- Nov;20(11):647-660. DOI:10.1038/s41574-024-01016-5. Epub 2024 Jul 22. PMID: 39039206.

114. Lee, A.C.H. Unravelling the pathogenic mechanisms in Graves' orbitopathy. / A.C.H. Lee, G.J. Kahaly. // Eur Thyroid J. 2025 Sep 24;14(5):e250200. doi: 10.1530/ETJ-25-0200. PMID: 40905523; PMCID: PMC12474802.

115. Lee, A.C.H. Targeted immunotherapies for Graves' thyroidal & orbital diseases. / A.C.H. Lee, G.J. Kahaly // Front Immunol. 2025 Mar 12;16:1571427. doi: 10.3389/fimmu.2025.1571427. PMID: 40145088; PMCID: PMC11936961.

116. Lee, H.J. CD40 signaling in Graves disease is mediated through canonical and noncanonical thyroidal nuclear factor κ B activation / H.J. Lee, A. Lombardi, M. Stefan, [et al.]. // Endocrinology. -2017.-158(2):410-418.

117. Lee, H.J. Genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases: Translational implications / H.J. Lee, M. Stefan-Lifshitz, C.W. Li, Y. Tomer // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.- 2023.- Mar;37(2):101661. doi: 10.1016/j.beem.2022.101661. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35459628; PMCID: PMC9550878.

118. Lee, S.Y. Hyperthyroidism: A Review / S.Y. Lee, E.N. Pearce // JAMA.- 2023.- Oct 17;330(15):1472-1483. DOI:10.1001/jama.2023.19052. PMID: 37847271; PMCID: PMC10873132.

119. Lee, Y.S. Postoperative complications of thyroid cancer in a single center experience / Y.S. Lee, K.H. Nam, W.Y. Chung [et al.]. // J Korean Med Sci.- 2010.- 25:541.

120. Li, Y. Paradigms of intraoperative neuromonitoring in paediatric thyroid surgery. / Y. Li, C.Y. Zhang. Zhang, [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). 2025 Jan 30;15:1455217. doi: 10.3389/fendo.2024.1455217. PMID: 39950168; PMCID: PMC11821486.

121. Liu, Z.W. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy /Z.W. Liu, L. Masterson, B. Fish, P. Jani, K. Chatterjee // Cochrane Database Syst Rev.- 2015-(11):CD010576. doi:10.1002/14651858.CD010576.pub2

122. Lombardi, C.P. Long-term outcome of functional post-thyroidectomy voice and swallowing symptoms / C.P. Lombardi, M. Raffaelli, C. De Crea [et al.]. // Surgery. -2009.- 146:1174.

123. Lorenz, K. Volume, outcomes, and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis-European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement / K. Lorenz, M. Raffaelli, M. Barczyński [et al.]. // Langenbecks Arch Surg.- 2020.- Jun;405(4):401-425. DOI:10.1007/s00423-020-01907-x. Epub 2020 Jun 10. Erratum in: Langenbecks Arch Surg. 2022 Dec;407(8):3913. DOI:10.1007/s00423-021-02257-y. PMID: 32524467; PMCID: PMC8275525.

124. Lori, E. State of the art of neuromonitoring in thyroid surgery. / E. Lori, F. Cappellacci, F. Medas [et al.] // Minerva Surg. 2024 Dec;79(6):648-656. doi: 10.23736/S2724-5691.24.10547-3. Epub 2024 Nov 29. PMID: 39611937.

125. Marino, M. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease / M. Marino, F. Latrofa, F. Menconi [et al.]. // J Endocrinol Invest (2015) 38(3):283–94. 10.1007/s40618-014-0214-2

126. Maurer, E. Short-Term outcomes of surgery for Graves' disease in Germany / E. Maurer, C. Vorländer, A. Zielke [et al.]. // J Clin Med.- 2020.-11 9(12):4014. doi:10.3390/jcm9124014

127. McDermott, M.T. Hyperthyroidism / Ann Intern Med. -2020.- Apr 7;172(7):ITC49-ITC64. DOI:10.7326/AITC202004070. PMID: 32252086.

128. Metso, S. Increased long-term cardiovascular morbidity among patients treated with radioactive iodine for hyperthyroidism / S. Metso, A. Auvinen, J. Sami [et al.]. // *Clin Endocrinol (Oxf)*.- 2008.- 68:45
129. Mirallié, E. Impact of total thyroidectomy on quality of life at 6 months: the prospective ThyQoL multicentre trial / E. Mirallié, F. Borel, C. Tresallet [et al.]. // *Eur J Endocrinol*.- 2020.-182(2):195-205. doi:10.1530/EJE-19-0587
130. Murugan, A.K. SARS-CoV-2 plays a pivotal role in inducing hyperthyroidism of Graves' disease / A.K. Murugan, A.S. Alzahrani // *Endocrine*.- 2021.- 73:243.
131. Nemeth, Z.H. Vessel Sealant Devices in Thyroidectomies: An ACS-NSQIP Study / Z.H. Nemeth, K. Kong, R. Hwang [et al.]. // *South Med J*.- 2022.- May;115(5):304-309. DOI:10.14423/SMJ.0000000000001364. PMID: 35504610.
132. Otsuka, F. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration / F. Otsuka, J.Y. Noh, T. Chino [et al.]. // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77:310.
133. Patel, K.N. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults / K.N. Patel, L. Yip, C.C. Lubitz [et al.]. // *Ann Surg*.-2020.- 271:e21.
134. Parameswaran, R. Asian Graves Consortium Study. 2021 Asia-Pacific Graves' Disease Consortium Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease / R. Parameswaran, M.C. de Jong, J.L.W. Kit [et al.]. // *Endocrine*.- 2023.- Jan;79(1):135-142. DOI:10.1007/s12020-022-03193-7. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36129592.
135. Peng, C.C. MACE and Hyperthyroidism Treated With Medication, Radioactive Iodine, or Thyroidectomy / C.C. Peng, Y.J. Lin, S.Y. Lee [et al.]. // *JAMA Netw Open*. -2024.- Mar 4;7(3):e240904. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.0904. PMID: 38436957; PMCID: PMC10912964.

136. Peterson, S.J. An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction / S.J. Peterson, A.R. Cappola, M.R. Castro [et al.]. // *Thyroid*. -2018.- 28:707.

137. Piccoli, M. Advances in robotic transaxillary thyroidectomy in Europe / M. Piccoli, B. Mullineris, D. Santi [et al.]. // *Curr. Surg. Rep.*- 2017.-5:1-7. DOI:10.1007/s40137-017-0180-7.

138. Rhodes, M.A. Thyroid and Parathyroid Conditions: Hyperthyroidism / M.A. Rhodes, C.S. Adams, S. Bragg [et al.]. // *FP Essent*. -2022.- Mar;514:11-17. PMID: 35235281.

139. Rivkees, S.A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children / S.A. Rivkees, A. Szarfman // *J Clin Endocrinol Metab.*- 2010.- 95:3260.

140. Ross, D.S. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and 2017 Other Causes of Thyrotoxicosis / D.S. Ross, H.B. Burch, D.S. Cooper [et al.]. // *Thyroid*. -2016.- Oct;26(10):1343-1421. DOI:10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: *Thyroid*.

141. Salvi, M. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study / M. Salvi, G. Vannucchi, N. Currò [et al.]. // *J Clin Endocrinol Metab.*- 2015.-100(2):422-431.

142. Saxe, A. Does the Use of Intraoperative Neuromonitoring during Thyroid and Parathyroid Surgery Reduce the Incidence of Recurrent Laryngeal Nerve Injuries? / A. Saxe, M. Idris, J. Gemechu. // *A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Apr 23;14(9):860. doi: 10.3390/diagnostics14090860. PMID: 38732275; PMCID: PMC11083343.

143. Sengun, B. Extent of Surgery in the Surgical Treatment of Graves' Disease: Subtotal vs. Total Thyroidectomy and Comparison of the Long-term Results / B. Sengun, Y. Iscan, I.C. Sormaz [et al.]. // *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.*- 2024.- Dec 24;58(4):411-416. DOI:10.14744/SEMB.2024.74829. PMID:

39816432; PMCID: PMC11729836.

144. Seo, G.H. Antithyroid Drugs and Congenital Malformations: A Nationwide Korean Cohort Study / G.H. Seo, T.H. Kim, J.H. Chung // *Ann Intern Med.*- 2018.- 168:405.

145. Shah, R. Management Aspects of Medical Therapy in Graves Disease. / R. Shah, S.E. Adamson, S. Jasim. // *Endocr Pract.* 2025 Apr;31(4):536-546. doi: 10.1016/j.eprac.2024.12.012. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39701285; PMCID: PMC12005956.

146. Silov, G. Diagnostic accuracy of thyroid/background ratio in distinguishing Graves' disease from subacute thyroiditis: / G. Silov, F. Bati, N. Biçakçi [et al.]. // A comparative study. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2025 Nov-Dec;44(6):500199. doi: 10.1016/j.remnie.2025.500199. Epub 2025 Jun 20. PMID: 40545173.

147. Simó, R. Surgical Management of Intrathoracic Goitres / R. Simó, I.J. Nixon, V. Vander Poorten [et al.]. // *Eur Arch Otorhinolaryngol.*-2019.- 276(2):305–14. DOI:10.1007/s00405-018-5213-z

148. Sjölin, G. The Long-Term Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism / G. Sjölin, M. Holmberg, O. Törring [et al.] // *Thyroid.*- 2019.- 29:1545.

149. Sjölin, G. Treatment of patients with Graves' disease in Sweden compared to international surveys of an 'index patient' / G. Sjölin, K. Byström, M. Holmberg [et al.]. // *Endocrinol Diabetes Metab.* -2021.-4(3):e00244. DOI:10.1002/edm2.244

150. Smaxwil, C.A. Moderne Schilddrüsenchirurgie : Effiziente und sichere Technik der Thyreoidektomie [Modern thyroid surgery : Efficient and safe thyroidectomy technique]. / C.A. Smaxwil, A. Zielke. // *Chirurgie (Heidelb).* 2024 Oct;95(10):785-792. German. doi: 10.1007/s00104-024-02100-2. Epub 2024 Jun 11. PMID: 38862785.

151. Smith, B. Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration / B. Smith, . Kiessling, R. Lledo-Garcia [et al.]. // *Mabs.* -2018.-10(7):1111-1130.

152. Souza, L.S.L. Selenium nutritional status and thyroid dysfunction. / L.S.L. Souza, R.O. Campos, J.S. Filho Braga [et al.] // *Arch Endocrinol Metab.* 2025 Feb 24;69(1):e230348. doi: 10.20945/2359-4292-2023-0348. PMID: 39992731; PMCID: PMC11849045.

153. Stan, M.N. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy / M.N. Stan, J.A. Garrity, B.G. Carranza Leon [et al.]. // *J Clin Endocrinol Metab.*- 2015.-100(2):432-441

154. Stevens, M.N. Delayed Tracheal Perforation Following Total Thyroidectomy. / M.N. Stevens, A. Bolduan, A. Gelbard. // *Laryngoscope.* 2022 Jan;132(1):17-19. doi: 10.1002/lary.29534. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33782958.

155. Stramazzo, I. Microbiota and Thyroid Disease: An Updated Systematic Review / I. Stramazzo, S. Capriello, S. Filardo [et al.]. // *Adv Exp Med Biol.*- 2023.- 1370:125.

156. Su, X. Gut Dysbiosis Contributes to the Imbalance of Treg and Th17 Cells in Graves' Disease Patients by Propionic Acid / X. Su, X. Yin, Y. Liu [et al.]. // *J Clin Endocrinol Metab.* -2020.- 105.

157. Sun, H. Outcomes of Surgical Treatment for Graves' Disease: A Single-Center Experience of 216 Cases / H. Sun, H. Tong, X. Shen [et al.]. // *J Clin Med.*- 2023.- Feb 7;12(4):1308. DOI:10.3390/jcm12041308. PMID: 36835843; PMCID: PMC9968166.

158. Sundaresh, V. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis / V. Sundaresh, J.P. Brito, Z. Wang [et al.]. // *J Clin Endocrinol Metab.*- 2013.- Sep;98(9):3671-7. doi: 10.1210/jc.2013-1954. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23824415; PMCID: PMC3763977.

159. Sundaresh, V. Comparative Effectiveness of Treatment Choices for Graves' Hyperthyroidism: A Historical Cohort Study / V. Sundaresh, J.P. Brito, P. Thapa [et al.] // *Thyroid*. -2017.- 27:497.

160. Suzuki, N. Does Age or Sex Relate to Severity or Treatment Prognosis in Graves' Disease? / N. Suzuki, J.Y. Noh, R. Yoshimura [et al.] // *Thyroid*. -2021.- 31:1409.

161. Take, A. Post-thyroidectomy emergency room visits and readmissions: Assessment from the Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program (CESQIP) / A. Take, W. B. 3rd Inabnit, Pons [et al.] // *Am J Surg*.- 2020.- 220:813.

162. Taylor, P.N. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism / P.N. Taylor, D. Albrecht, A. Scholz [et al.] // *Nat Rev Endocrinol*. -2018.- May;14(5):301-316.-DOI:10.1038/nrendo.2018.18. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29569622.

163. Tarabichi S, Sarafoleanu C. Laryngeal Electromyography as a Predictive Factor in the Evolution of Unilateral Recurrent Paralysis Post-Thyroidectomy. *J Clin Med*. 2025 Feb 7;14(4):1047. doi: 10.3390/jcm14041047. PMID: 40004578; PMCID: PMC11856626.

164. Toro-Tobon, D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. / D. Toro-Tobon, K.R. Feingold, R.A. Adler [et al.]/2024 Sep 24. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905422.

165. van Staa, T.P. Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: incidence and risk factors / T.P. van Staa, F. Boulton, C. Cooper [et al.] // *Am J Hematol*.- 2003.- 72:248.

166. van Uytfanghe, K. Thyroid Stimulating Hormone and Thyroid Hormones (Triiodothyronine and Thyroxine): An American Thyroid Association-Commissioned Review of Current Clinical and Laboratory Status / K. Van Uytfanghe, J. Ehrenkranz, D. Halsall [et al.] // *Thyroid*. -2023.- 33:1013.

167. Vidal Fortuny, J. Randomized clinical trial of intraoperative parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence predicting parathyroid function after thyroid surgery / J. Vidal Fortuny, S.M. Sadowski, V. Belfonti [et al.]. // Br J Surg.-2018.- 105:350.

168. Villagelin, D. A. 2023 International Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves Disease: A Decade of Change / D. Villagelin, D.S. Cooper, H.B. Burch // J Clin Endocrinol Metab.- 2024.- Oct 15;109(11):2956-2966. DOI:10.1210/clinem/dgae222. PMID: 38577717.

169. Viola, N. Graves' Disease: Is It Time for Targeted Therapy? / N. Viola, A. Colleo, M. Casula [et al.] // A Narrative Review. Medicina (Kaunas). 2025 Mar 13;61(3):500. doi: 10.3390/medicina61030500. PMID: 40142311; PMCID: PMC11943693.

170. Wang, L.A. systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with interferon / L. Wang, B. Li, H. Zhao [et.al.]. // Front Endocrinol (Lausanne).- 2022.- Aug 5;13:949003. DOI:10.3389/fendo.2022.949003. PMID: 35992107; PMCID: PMC9388759.

171. Wang, S.H. Comparison of Surgical Outcomes of Transoral Versus Open Thyroidectomy for Graves Disease / S.H. Wang, W.P. Chao, T.Y. Lo [et al.]. // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.- 2024.- Apr 1;34(2):150-155. DOI:10.1097/SLE.0000000000001261. PMID: 38359355.

172. Weider, T. High Prevalence of Common Human Viruses in Thyroid Tissue / T. Weider, A. Genoni, F. Broccolo [et al.]. // Front Endocrinol (Lausanne).-2022.- Jul 14;13:938633. DOI:10.3389/fendo.2022.938633. PMID: 35909527; PMCID: PMC9333159.

173. WHO 2013: State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012. A BERGMAN, S JOBLING, KA KIDD, RT ZOELLER (eds), United Nations Environment Programme and the World Health Organization, WHO Press, Geneva, 2013.

174. Willems, J.I.A. Stress-Induced Graves Disease: Spontaneous

Recovery After Stress Relief. / J.I.A.Willems, D.J.L. van Twist, R.P. Peeters [et al.] // J Endocr Soc. 2023 Dec 13;8(1):bvad157. doi: 10.1210/jendso/bvad157. PMID: 38148855; PMCID: PMC10750305

175. Wilhelm, S.M. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States / S.M. Wilhelm, C.R. McHenry // World J Surg.- 2010.-34(6):1261-1264. doi:10.1007/s00268-009-0337-3

176. Witte, J. Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy-results of a prospective randomized trial / J.Witte, P.E. Goretzki, C. Dotzenrath [et al.]. // World J Surg.- 2000.-24(11):1303-1311. doi:10.1007/s002680010216

177. Yan, D.E. Iodine status and its association with prevalence of thyroid diseases in adults from Jiangxi Province, China / D.E. Yan, L. Hu, Y.F. Shen [et al.]. // Endocrine. - 2023.- Nov;82(2):335-342. DOI:10.1007/s12020-023-03413-8. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37308773.

178. Yu, Z. Rapid Detection of SLCO1B1 Polymorphisms Using Duplex Fluorescence Melting Curve Analysis: Implications for Personalized Drug Dosing in Clinical Settings / Z. Yu, Z. Shang, Q. Huang [et al.]. // Drug Des Devel Ther.- 2024.- Nov 3;18:4889-4899. DOI:10.2147/DDDT.S491972. PMID: 39512267; PMCID: PMC11542494.

179. Zhang, X. Prevalence and Trends of Thyroid Disease Among Adults, 1999-2018 / X. Zhang, X. Wang, H. Hu [et al.]// Endocr Pract. -2023.- Nov;29(11):875-880.-DOI:10.1016/j.eprac.2023.08.006. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37619827.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Анкета для оценки отдаленных результатов оперативного лечения больных с ТФЗ.

Дата анкетирования _____



Анкета
изучения ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с токсическими формами зоба.

Ф.И.О. (полностью) _____
 Дата рождения, возраст _____
 Домашний адрес, тел. _____
 Работаете? На пенсии? _____
 Инвалидность? _____
 Диагноз (до операции) _____
 Первичная / повторная операция (название операции – из бланка выписки) _____

Жалобы со стороны различных органов и систем
(отвечать кратко; да/нет)

До операции	После операции
а) Сердечно-сосудистая система: *артериальная гипертензия _____ *чувство сердцебиения за грудиной _____ *учащенное/замедленное сердцебиение _____ *аритмии _____ *другое _____	а) Сердечно-сосудистая система: *артериальная гипертензия _____ *чувство сердцебиения за грудиной _____ *учащенное/замедленное сердцебиение _____ *аритмии _____ *другое _____
б) Психоневрологическая система: *общая слабость/повышенная утомляемость _____ *потливость _____ *тремор(дрожь) кончиков пальцев рук _____ *депрессия _____ *частая смена настроения _____ *нарушения памяти _____ *вспыльчивость _____ *плаксивость _____ *другое _____	б) Психоневрологическая система: *общая слабость/повышенная утомляемость _____ *потливость _____ *тремор(дрожь) кончиков пальцев рук _____ *депрессия _____ *частая смена настроения _____ *нарушения памяти _____ *вспыльчивость _____ *плаксивость _____ *другое _____
в) Пищеварительная система: *чувство комка в горле _____ *затруднение глотания _____ *отсутствие аппетита _____ *похудание _____ *тошнота/рвота, не связанные с приемом пищи _____ *боли в животе _____ *запоры _____ *наличие камней в желчном пузыре _____ *наличие язвы/эрозий в желудке и двенадцатиперстной кишке _____ *хронический панкреатит _____ *другое _____	в) Пищеварительная система: *чувство комка в горле _____ *затруднение глотания _____ *отсутствие аппетита _____ *похудание _____ *тошнота/рвота, не связанные с приемом пищи _____ *боли в животе _____ *запоры _____ *наличие камней в желчном пузыре _____ *наличие язвы/эрозий в желудке и двенадцатиперстной кишке _____ *хронический панкреатит _____ *другое _____
г) Скелетно-мышечная система: *боль/ломота в костях _____ *боли в мышцах _____ *другое _____	г) Скелетно-мышечная система: *боль/ломота в костях _____ *боли в мышцах _____ *другое _____

Анкета для оценки отдаленных результатов оперативного лечения больных с ТФЗ (продолжение)

<p>д) Зрительная система: *чувство «песка» в глазах _____ *изменение остроты зрения _____ *боли при перемещении взгляда вверх/вниз, вправо/влево _____ *ставил ли эндокринолог вам диагноз «Эндокринная офтальмопатия»? если да, то какой степени _____</p>	<p>д) Зрительная система: *чувство «песка» в глазах _____ *изменение остроты зрения _____ *боли при перемещении взгляда вверх/вниз, вправо/влево _____ *ставил ли эндокринолог вам диагноз «Эндокринная офтальмопатия»? если да, то какой степени _____</p>					
<p>е) другие жалобы *чувство удушья _____ *дискомфорт в области шеи _____ *изменился ли ваш голос _____ *другое _____</p>	<p>е) другие жалобы *чувство удушья _____ *дискомфорт в области шеи _____ *изменился ли ваш голос _____ *другое _____</p>					
<p>Оцените ваше состояние до операции:</p> 	<p>после операции:</p> 					
<p>2) Какое лечение вам проводилось, его продолжительность?</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>2) Какое лечение вам назначено сейчас?</p> <p>_____</p> <p>_____</p>					
<p>3) Максимальное значение уровня св.Т4 до операции?</p>	<p>3) Значения уровня св.Т4 сразу после операции _____ и через:</p> <table border="1" data-bbox="842 1070 1391 1146"> <tr> <td>1 мес.</td> <td>3 мес.</td> <td>6 мес.</td> <td>1 год</td> <td>сейчас</td> </tr> </table>	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас
1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас		
<p>4) Значение уровня ТТГ до операции</p>	<p>4) Значения ТТГ сразу после операции _____ и через:</p> <table border="1" data-bbox="842 1236 1391 1312"> <tr> <td>1 мес.</td> <td>3 мес.</td> <td>6 мес.</td> <td>1 год</td> <td>сейчас</td> </tr> </table>	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас
1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас		
<p>5) Значения уровня антител к рецепторам ТТГ(а/трТТГ)?</p>	<p>5) Значения уровня антител к рецепторам ТТГ(а/трТТГ) сразу после операции _____ и через:</p> <table border="1" data-bbox="842 1420 1391 1496"> <tr> <td>1 мес.</td> <td>3 мес.</td> <td>6 мес.</td> <td>1 год</td> <td>сейчас</td> </tr> </table>	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас
1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас		
<p>6) Значения уровня антител к ТПО(а/трТПО)?</p>	<p>6) Значения уровня антител к ТПО(а/трТПО) _____ и через:</p> <table border="1" data-bbox="842 1563 1391 1639"> <tr> <td>1 мес.</td> <td>3 мес.</td> <td>6 мес.</td> <td>1 год</td> <td>Сейчас</td> </tr> </table>	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	Сейчас
1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	Сейчас		
<p>6) Значения уровня общего/ионизированного кальция в крови?</p>	<p>6) Значения уровня общего/ионизированного кальция сразу после операции _____ и через:</p> <table border="1" data-bbox="842 1729 1391 1805"> <tr> <td>1 мес. об. и.</td> <td>3 мес. об. и.</td> <td>6 мес. об. и.</td> <td>1 год об. и.</td> <td>Сейчас об. и.</td> </tr> </table>	1 мес. об. и.	3 мес. об. и.	6 мес. об. и.	1 год об. и.	Сейчас об. и.
1 мес. об. и.	3 мес. об. и.	6 мес. об. и.	1 год об. и.	Сейчас об. и.		