

*На правах рукописи*

Дякив Артём Дмитриевич

**РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ РИСКИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ  
НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ**

14.01.17 – Хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, доцент

**Пампутис Сергей Николаевич**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, доцент

**Тимофеева Любовь Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

**Гостимский Александр Вадимович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ, заведующий кафедрой

**Долидзе Давид Джонович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «17» мая 2021 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2).

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) <http://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета ДСУ 208.001.03

Доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

За последние десятилетия в мире существенно изменился подход к лечению пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Сегодня ее рассматривают как серьезную медико-социальную проблему (Durante С. etall, 2015). При многообразии методических рекомендаций и алгоритмов в настоящее время устоявшиеся стандарты ведения больных с патологией ЩЖ отсутствуют, они являются одними из самых лабильных и вариативных, так как до конца не определены критерии оценок (Тимофеева Л.А. с соавт, 2019). В частности, спорными являются вопросы, какие из факторов являются значимыми при реабилитации пациентов, и каким образом можно спрогнозировать реабилитационные риски у больных (Александров Ю.К. с соавт., 2018). Изучение вопросов реабилитации пациентов, перенесших оперативное лечение на щитовидной железе несомненно, считается актуальным для современной эндокринной хирургии.

### **Степень разработанности темы**

Вопросы оперативного лечения пациентов с различной патологией ЩЖ являются темой широкого обсуждения хирургического сообщества. Наличие большого числа международных гайдлайнов и рекомендаций (Дедов И.И с соавт., 2016) и отсутствие мировых стандартов свидетельствуют об их несовершенстве и поиске новых научно обоснованных решений. В последние годы в большинстве рекомендаций звучит мысль о том, что КЖ пациентов после операции прогнозируемое с учетом реабилитационных рисков является критерием выбора метода лечения (Бодрова А.В. с соавт., 2015). Для успеха операции важное значение имеет точная топическая диагностика, ведущее место в которой сегодня отводится УЗИ (Тимофеева Л.А., 2019). Однако в отдельных группах больных (загрудинный зоб, зоб с явлениями компрессии) возможности его ограничены, и в предоперационный диагностический алгоритм приходится включать другие методы лучевой диагностики: РКТ и МТ (Saeedan M. e tall, 2016;



Sugianto I. et all, 2018). При этом комплексная оценка применения этих методов отечественными учеными не проводилась.

Одним из важных компонентов реабилитации после операций на ЩЖ по поводу доброкачественных заболеваний является адекватная заместительная лекарственная терапия. В последние годы появилась информация о существовании индивидуальных, генетически обусловленных особенностях метаболизма лекарственных препаратов (Котловский М.Ю. с соавт., 2015; Хохлов А.Л. с соавт. 2018). Однако работ, посвященных метаболизму перорально применяемых тиреоидных гормонов и фармакогенетическому тестированию пациентов, которым выполнены операции на ЩЖ, в современной литературе нет. Вышеизложенное позволяет говорить, что вопросы оценки реабилитационных рисков после операций на ЩЖ нуждаются в изучении. Сложившаяся ситуация послужила основой для проведения данного исследования.

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

#### **Задачи научного исследования**

1. Оценить качество жизни пациентов с патологией щитовидной железы и определить влияние особенностей оперативного лечения на реабилитацию в послеоперационном периоде.
2. Оценить реабилитационные риски у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в различные сроки после операций.
3. Изучить диагностические возможности различных методов лучевой диагностики у пациентов с загрудинным и конгломератным зобом с позиции выбора хирургической тактики.
4. Изучить влияние однонуклеотидного полиморфизма Val174Ala в гене SLC01B1 у пациентов с патологией щитовидной железы на послеоперационную реабилитацию.



### **Научная новизна исследования**

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

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

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

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

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

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

### **Теоретическая и практическая значимость**

При проведении настоящего исследования в полной мере реализовано определение значимости реабилитационных рисков и их влияния на КЖ пациентов. В исследовании наглядно демонстрируются факторы, оказывающие влияние на реабилитацию пациентов с патологией ЩЖ в послеоперационном

периоде, что дает возможность в дальнейшем использовать предложенный вариант решения задач в идентичных случаях.

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

Доказанная более высокая эффективность РКТ/МРТ при топической диагностике и подтверждении компрессионного синдрома при шейно-медиастинальном зобе и зобе большого размера, позволяет говорить о целесообразности включения этих методов лучевой диагностики в перечень инструментального обследования пациентов с объемом ЩЖ более 100 см<sup>3</sup>.

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

### **Основные положения, выносимые на защиту**

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

2. Реабилитационные риски операций на ЩЖ прогнозируемы. Они базируются на оценках КЖ пациентов, объема ткани ЩЖ до операции, выраженности компрессии органов шеи и верхнего средостения, исходной функции ЩЖ, техники и объема операции, осложнений во время и после операции,

объема оставленной ткани ЩЖ, послеоперационного дистиреоза и эффективности подбора гормональной терапии, а также эстетических результатов.

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

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

### **Степень достоверности и апробация работы**

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на научных конференциях и симпозиумах различного уровня: в 2014 году в г. Санкт-Петербург на форуме с международным участием «Современные технологии в эндокринной хирургии»; в 2015 году в г. Москва на VII съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине; в 2016 году в г. Москва на VII Всероссийском конгрессе эндокринологов, в г. Мюнхен на 18 Европейском конгрессе эндокринологов и в г. Лейпциг на 28 Европейском конгрессе специалистов ультразвуковой диагностики; в 2017 году в г. Москва на Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». В 2018 году в г. Саранск на XXVIII Российском симпозиуме по эндокринной хирургии «Калининские чтения», в г. Барселона на 20 Европейском конгрессе эндокринологов; в 2019 году в г. Казань на XXIX Российском симпозиуме с международным участием «Калининские чтения» и г. Москва на VIII (XXVI) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение».

Локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения



Российской Федерации одобрено проведение диссертационного исследования, что имеет подтверждение в протоколе № 19 от 26 октября 2017 года.

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

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

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

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

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном выполнении всех этапов работы, в самостоятельном сборе фактического материала, ассистировании при выполнении оперативных пособий, ведении пациентов в послеоперационном периоде, построении рекомендательной базы для пациентов, статистической обработке и анализе полученных данных, их систематизации и интерпретации, подготовке публикаций, в том числе включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, докладов по материалам, полученным в процессе проведения исследования.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.17 - «Хирургия» (медицинские науки), исследование посвящено изучению комплексной оценке методов лучевой диагностики и лабораторных методик у лиц с патологией ЩЖ, что способствует улучшению дифференциальной диагностики и улучшению качества оказания помощи этим пациентам. Работа соответствует пунктам 2 и 4 области исследований: «экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» специальности 14.01.17 – «Хирургия» (медицинские науки).

### **Реализация результатов исследования.**

Данные, полученные в результате исследования, используются в практической работе хирургического и эндокринологического отделений и центра лучевой диагностики ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ярославль», где оказывают специализированную хирургическую помощь, в том числе, пациентам с патологией щитовидной железы.

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

**Публикации:** по теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 3 входят в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки России, одна в базу данных Scopus, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных №2019620402 от 15.03.2019 года «База данных больных с узловыми заболеваниями щитовидной железы, отражающая статистику больных с

определенными вариантами диагностических оценок и хирургическими вмешательствами, пролеченных в негосударственном учреждении здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД»).

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

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

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 154 страницах, состоит из введения и 5 глав, которые включают обзор литературы, характеристику использованных материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций; содержит 33 таблиц и 49 рисунков. Библиографический указатель включает 168 источников (79 отечественных и 89 иностранных).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Методология и методы исследования**

Проведено исследование 628 клинических наблюдений пациентов с хирургическими заболеваниями ЩЖ, прооперированных за период с 2016 по 2018 годы. Одним из разделов исследования была оценка КЖ пациентов, перенесших оперативное лечение на ЩЖ на основании анализа ответов пациентов в опроснике SF-36. В этот раздел исследования вошли 145 больных, которым были выполнены различные по объему операции. В группу с малоинвазивным лечением под контролем ультразвука (ИЛФ) вошли 32 пациента; в группу с выполненной триеоидэктомией (ТЭ) вошли 73 пациента и в третью группу органосохраняющих операций (ООО) вошли 40 пациентов с

гемитиреоидэктомией и резекцией ЩЖ. Пациенты заполняли опросник SF-36 перед операцией и в послеоперационном периоде через 3, 6 и 12 месяцев.

Вторым разделом исследования было изучение реабилитационных рисков (РР) у больных с зобами больших размеров и шейно-медиастинальной локализации. Оценивали реабилитационные риски и степень их прогнозируемости при использовании различных методов лучевой диагностики и выборе индивидуальной хирургической тактики. Для этого было выполнено ретроспективное когортное исследование по материалам клиники за 2016-2018 годы. В исследование вошли все 628 пациентов, разделенных на две группы: первая – 69 пациентов с объемом ЩЖ более 100 см<sup>3</sup>, вторая – 559 пациентов, имеющих объем ЩЖ менее 100 см<sup>3</sup>.

Третий раздел работы посвящен изучению реабилитационных рисков, связанных с послеоперационной гормональной терапией, а также ее влияния на позитивную оценку оперативного лечения и гладкое течение реабилитационного периода. Было проведено проспективное не рандомизированное аналитическое исследование, основанное на фармакогенетическом тестировании (ФГТ) 28 пациентов (см. рисунок 1).

Пациенты проходили стационарное и амбулаторно-поликлиническое лечение на базе ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Ярославля».

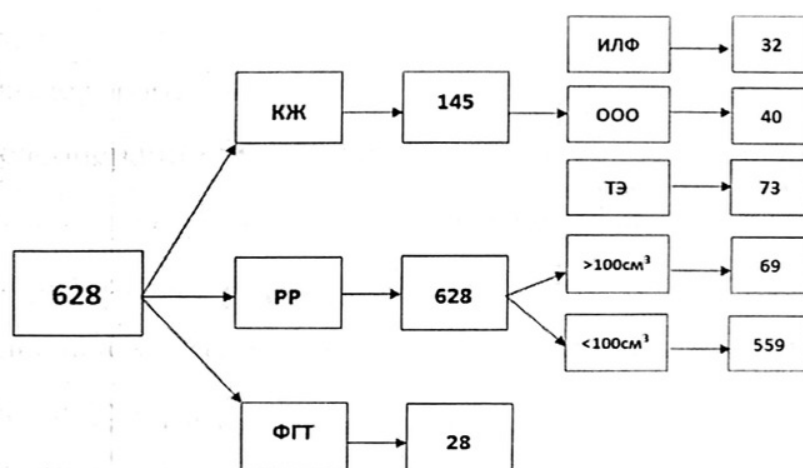


Рисунок 1 – Общее количество пациентов и распределение их по группам

Из 628 отобранных случаев, женщин было 518(82,5%), мужчин – 110 (17,5%), средний возраст – 52,3±11 года. Все данные о пациентах заносились в



оригинальную базу данных (свидетельство о государственной регистрации № 2019620402 от 15.03.2019 г.).

Согласно поставленной цели и задачам исследования, критериями включения стали планирование или уже выполненное оперативное лечение на ЩЖ. Критериями исключения – низкая комплаентность пациента, отказ пациента от исследования, отдаленность проживания пациента.

Диагностика проводилась по нескольким направлениям. Все вошедшие в исследование пациенты на предоперационном этапе, были консультированы хирургом с клиническим обследованием и заполнением карты оценки КЖ (SF-36). Лабораторная диагностика заключалась в выполнении общего и биохимического анализа крови, в исследовании функции ЩЖ (ТТГ, Св.Т4, Св.Т3), определении уровня кальцитонина. Инструментальная диагностика подразумевала выполнение УЗИ ЩЖ всем пациентам, КТ/МРТ пациентам с объемом ЩЖ более 100 см<sup>3</sup>, загрудинным расположением и смещением или сдавлением органов шеи. Пациентам с объемными образованиями выполнялась УЗ-контролируемая ТАПБ с цитологическим исследованием согласно The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.

КЖ больных, оценивали с помощью опросника SF-36. В опроснике пункты были сгруппированы в шкалы: физическое функционирование (ФФ/PF), телесная боль (ТБ/BP), общее здоровье (ОЗ/GH), ролевая деятельность (РФ/RP), социальное функционирование (СФ/SF), жизнеспособность (ЖС/VT), эмоциональное состояние (ЭС/RE), психическое здоровье (ПЗ/MH). Результаты исследования КЖ отображались по 8 шкалам в виде оценок в баллах. Оценочные шкалы были сгруппированы в два показателя: физический компонент здоровья (ФКЗ/PH-S) и психологический компонент здоровья (ПКЗ/MH-S) (таблица 1).  
Таблица 1 – Две шкалы оценки КЖ с входящими в них показателями

| <b>ФКЗ/PH-S</b> | <b>ПКЗ/MH-S</b> |
|-----------------|-----------------|
| ФФ, РФ, ТБ и ОЗ | ПЗ, СФ, ЖС и ЭС |

Фармакогенетическое тестирование проводили на дооперационном этапе с оценкой наличия полиморфизма Val174Ala в гене человека SLCO1B1. Результат

мог содержать три типа заключений: гомозигота по аллели 1, гетерозигота, гомозигота по аллели 2 (рисунок 2).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |                                                                                                  |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|  ФГБУ «Национальный исследовательский центр гематологии»<br>на станции Ярославль ОАО «РЖД»<br>150030 г. Ярославль, Студенческая ул. 21, стр. Чкалов. 34<br>Телефон: (4852) 642-042, 79-66-17, 79-01-61<br>E-mail: info@nirg.ru |    | <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b><br>Врача-клинического фармаколога по результатам<br>генетического тестирования |            |
| <b>ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА ЗДОРОВЬЯ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |                                                                                                  |            |
| Исследуемый материал: кровь Дата взятия материала: 03.10.2019 г.                                                                                                                                                                                                                                                |    |                                                                                                  |            |
| Исследование № 32                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |                                                                                                  |            |
| ФИО: А.И.А.В.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    | Диагноз: ДУЗ                                                                                     |            |
| Дата рождения:                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    | Отделение: амб.                                                                                  |            |
| Пол: женский                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    | ФИО направляющего врача:                                                                         |            |
| Генетическое тестирование на полиморфизм гена<br>SLC01B1 Val174Ala                                                                                                                                                                                                                                              |    |                                                                                                  |            |
| SLC01B1 Val174Ala                                                                                                                                                                                                                                                                                               | TT | норма                                                                                            | гомозигота |
| ФИО врача                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    | Дата исследования: 04.10.2019 г.                                                                 |            |

Рисунок 2 – Генетическая карта здоровья с результатом генетического тестирования

При выявлении гетерозиготы–СТ или гомозиготы–СС, то есть имеющегося полиморфизма (в 174 положении аминокислотной последовательности белка SLC01B1 замена валина на аланин), способствующего увеличению концентрации в плазме тироксин-сульфата на 24%, побочное действие препарата будет выраженнее, при этом безопасная максимальная дозировка препарата будет объективно ниже. При выявлении гомозиготы–ТТ, то есть без полиморфизма, не происходит увеличение концентрации в плазме тироксин-сульфата и выраженность побочного действия препарата будет минимальна, при этом безопасная максимальная дозировка препарата будет объективно выше.

Оперативное лечение больных производилось с использованием традиционных оперативных пособий и малоинвазивного лечения под контролем ультразвука с использованием лазерной деструкции (ИЛФ). Малоинвазивное лечение применялось у пациентов с солидным узлами или узловыми образованиями с небольшим количеством коллоида и кистозной жидкости при ультразвуковом сопровождении на аппарате экспертного класса. Для ИЛФ использовали диодный лазер, работающий в импульсном режиме излучения с длиной волны 1047 нм. Ожидаемый эффект от проводимого лечения достигался за счет локального воздействия на ткань узла ЩЖ. Объем традиционного

оперативного лечения был следующий: гемитиреоидэктомия, резекция и субтотальная резекция ЩЖ, тиреоидэктомия. Использовали 2 варианта доступа к ЩЖ по передней поверхности шеи: стандартный с длиной кожного разреза от 5 см и минидоступ с длиной разреза до 3.5 см.

Статистическую обработку исследования произвели на IBMPC совместимом компьютере с помощью программ «Microsoft Excel 2010», «Microsoft Access 2010» и «Stat Soft STATISTICA 10.0». Достоверными считались различия, в случае достижения критического уровня, не превышающего 5%.

### Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе была проведена оценка реабилитационных рисков у 145 пациентов с различными операциями на ЩЖ (средний возраст  $48,6 \pm 16,2$  года, женщин 86%, мужчин 14%), которым выполнено: малоинвазивное под контролем ультразвука удаление узлов ЩЖ с использованием ИЛФ (32 пациента); открытые органосохраняющие операции (ООО): гемитиреоидэктомия (28) и резекция ЩЖ (12), а также радикальные операции (ТЭ) – тиреоидэктомии (73). Оценивалось КЖ по параметрам, которые определяли сами пациенты до операции и в послеоперационном периоде (3, 6 и 12 месяцев). При анализе данных SF-36 до операции были установлены отличия в исходных данных у больных с различными вариантами хирургического лечения. Больные, которым выполнено ИЛФ, исходно имели более высокие показатели по всем параметрам (рисунок 3-а).

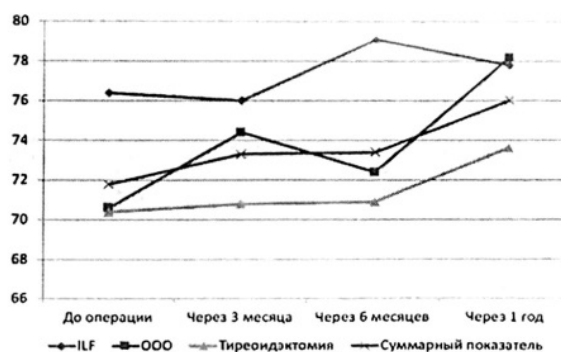
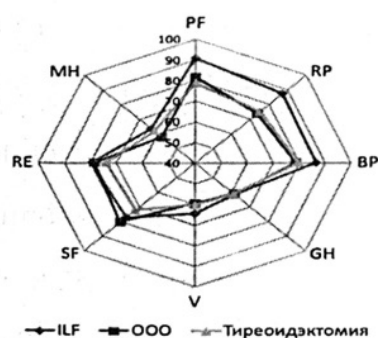


Рисунок 3 – а) исходные показатели КЖ у пациентов с патологией ЩЖ; б) изменение суммарного показателя КЖ (SF-36) после хирургических вмешательств.

Перенесенные хирургические вмешательства на ЩЖ отразились на показателях КЖ (рисунок 3-б). Через 1 год после всех операций суммарный показатель КЖ стал выше:  $71,8 \rightarrow 73,3 \rightarrow 73,4 \rightarrow 76$  ( $p > 0,05$ ). Наиболее значимая динамика пациентами отмечена после органосохраняющих вмешательств.

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

При оценке факторов было выявлено, что на КЖ влияют пол, характер патологии (у пациентов с опухолями зафиксирован более низкий уровень КЖ, особенно психологический компонент здоровья ПКЗ/МН-S), болевые ощущения в зоне операции (отсутствовал болевой синдром после ИЛФ, наиболее выраженным был после ТЭ), эстетические аспекты (длина рубца, его болезненность при пальпации) играют важную роль в оценке самочувствия, в основном влияя на психологический компонент здоровья (ПКЗ/МН-S) и на оценку КЖ в целом, гормональный статус и его коррекция (гормональные нарушения, имели достоверную корреляцию с ролевым функционированием (РФ/РР) ( $r = -0,397$ ;  $p = 0,009$ ), и физическим компонентом здоровья (ФКЗ/РН-S) ( $r = -0,341$ ;  $p = 0,011$ ), при достижении эутиреоза, независимо от объема вмешательства, показатели ФКЗ/РН-S и РФ/РР становились более высокими).



Анализ полученных данных показал, что КЖ пациентов в реабилитационном периоде зависит от многих факторов, значение которых различно. Факторным анализом были выделены приоритетные факторы, достоверно ( $p \leq 0,05$ ) влияющие на течение реабилитационного периода через 3 месяца и через 1 год после операции. Через 3 месяца после операции на реабилитацию пациентов влияли четыре параметра: возраст (0,706320), показатель КЖ (0,778907), объем оставленной ткани ЩЖ после операции (0,779241) и объем ЩЖ до операции (0,806142). Два из которых, в малой степени, зависящие от врача: возраст и индивидуальная оценка КЖ. Через 1 год после операции приоритетными факторами, оказались возраст (0,798709), показатель КЖ (0,828450) и дозировка препарата гормональной заместительной терапии (0,755404). То есть, через 1 год реабилитация пациентов полностью зависит от их соматического статуса, а факторы, связанные с операцией, значимого «факторного веса» не имеют.

Вторым направлением работы была оценка реабилитационных рисков у пациентов с зобами больших размеров и шейно-медиастинальной локализацией ЩЖ. В данную группу вошли 69 человек с ЩЖ объемом более 100 см<sup>3</sup>. Объем ЩЖ был от 100 до 1200 см<sup>3</sup> (в среднем – 231,51±102,27 см<sup>3</sup>). У 15,9% пациентов был выявлен шейно-медиастинальный зоб. Была произведена оценка реабилитационных рисков и возможность их прогноза при применении различных методов лучевой диагностики и различной хирургической тактике. Изучение архивных данных показало увеличение числа больных с «большими» зобами в 2 раза (2006-2008 гг. - 44 пациента (5,33%); 2016-2018 гг. – 69 пациентов (11,0%).

С помощью метода логистической регрессии дана оценка значения клинических симптомов при зобах большого размера и по результатам ROC-анализа, при зобах большого размера, установлено, что клинические признаки не являются достоверными: AUC– 0,611, чувствительность - 63,2%, специфичность - 72,7%.

УЗИ у этих пациентов на амбулаторном этапе первичной диагностики было малоинформативным. При этом, УЗИ, выполняемое перед операцией в стационаре имело меньшее число расхождений и оказалось более информативным: AUC - 0,755, чувствительность - 83,55%, специфичность - 79,71%. При значительном увеличении ЩЖ и ее загрудинном расположении более эффективными чем УЗИ были РКТ и МРТ. Согласно ROC-анализу, РКТ/МРТ при больших зобах являются методами высокого качества: AUC - 0,907, чувствительность - 92,7%, специфичность - 87,8%, превосходящими УЗИ, в том числе, выполненном на аппаратах экспертного класса.

Оценка применения методов топической диагностики показала, что УЗИ, РКТ/МРТ являются обязательными в программе обследования перед операцией больных с ЩЖ более 100 см<sup>3</sup> и имеют важное значение при оценке реабилитационных рисков. УЗИ у этой группы больных было мало информативно, что позволяет говорить о том, что загрудинное расположение и большой размер ЩЖ являются показаниями для выполнения РКТ/МРТ, которые в данной ситуации являются приоритетными методами.

Третьим направлением работы было изучение полиморфизма гена *SLCO1B1* у 28 больных (средний возраст 45,7±9,8 лет) и его влияние на течение реабилитационного периода. При реабилитации пациентов после операций на ЩЖ коррекция гормонального статуса является обязательной. Проанализированы варианты полиморфизма гена *SLCO1B1* Val174Ala. В группу А вошли 19 человек без генетической мутации с нормой гомозиготы-ТТ. В группу Б вошли 9 человек с генетической мутацией: с гетерозиготой-СТ 8 пациентов и 1 человек с мутацией гомозиготы-СС.

При выявлении гомозиготы-ТТ при прочих равных условиях, предпочтение отдавали радикальной операции, поскольку эффекты при подборе дозы тироксина для заместительной гормональной терапии были прогнозируемы, а риск нежелательных лекарственных реакций минимальным. При выявлении мутаций (гетерозиготы-СТ и гомозиготы-СС) предпочтение отдавали органосохраняющим операциям. На основании исследования

разработан «Способ выбора объема оперативного лечения при патологии щитовидной железы» (заявка на изобретение № 2020104291 от 30.01.2020 года).

Препараты левотироксина после операции получали 24 человека. После ООО препараты принимали 6 человек. После радикальных операций всем пациентам был назначен эутирокс: 5 больным в супрессивной дозе (ССД - 150 мкг), 13 – в заместительной. При анализе учитывали дозу препарата, время ее подбора, длительность фармакотерапии. Использовали метод подсчета средних суточных доз (ССД). Также была оценена комплаентность пациентов к проводимой терапии. Коррекция ССД проводилась с учетом оценки КЖ пациентов, показателя ТТГ и комплаентности. При мутациях безопасной считали минимальную дозу препарата, обеспечивающую эутиреоз. При выявлении гомозиготы-ТТ доза препарата была более высокой. Оценка комплаентности показала, что на приверженность к фармакотерапии влияли забывчивость (33,3%), небрежность (20,8%), недооценка тяжести собственного состояния (29,2%). Исследование показало, что ССД, необходимая для достижения эутиреоза, у пациентов различна, не имеет прямой корреляции с весом, ИМТ и возрастом. После однотипных операций ССД, необходимая для достижения эутиреоза, в группах с различным генотипом отличались, у пациентов с мутациями требовалась меньшая доза. Наряду с более выраженным лечебным эффектом на меньшие ССД у пациентов с мутациями чаще возникали побочные эффекты и осложнения. На основании этого фрагмента работы разработан «Способ прогнозирования эффективности лечения гипотиреоза», основанного на методике фармакогенетического тестирования с определением однонуклеотидного полиморфизма гена *SLCO1B1* Val174Ala, кодирующего транспортеры лекарственных средств (патент на изобретение № 2732290 от 15.09.2020 года).

Таким образом, физическая и социальная реабилитация пациентов после операций на ЩЖ является многогранной и важной задачей. Она зависит от многих факторов, включая полное и правильное применение методов диагностики, правильный выбор сроков и объема операций, использование

щающих приемов и методов операций, коррекцию осложнений и использование современных реабилитационных технологий, обеспечивающих высокое КЖ пациентов после операции.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Полученные результаты исследовательской работы позволили внести изменения на всех этапах хирургического лечения, что способствует улучшению КЖ и снижению реабилитационных рисков у пациентов после операций на ЩЖ. Физическая и социальная реабилитация пациентов после операций зависит от многих факторов: от возраста и показателя качества жизни, объема оставляемой ткани ЩЖ и объема ЩЖ до операции, которые необходимо учитывать хирургу при планировании оперативного лечения. Также зависит от наличия однонуклеотидного полиморфизма гена *SLCO1B1 Val174Ala*, кодирующего транспортеры лекарственных средств, который необходимо выявлять на дооперационном этапе путем включения фармакогенетического тестирования в перечень лабораторной диагностики. Зависит от загрудинного расположения ЩЖ и наличия компрессии срединных структур шеи при объеме ЩЖ более 100 см<sup>3</sup>, что требует от хирурга при выполнении дооперационной топической диагностики включить в перечень инструментального обследования РКТ/МРТ. От правильно выбранного объема оперативного пособия, который хирургу при прочих равных условиях необходимо определять согласно результату фармакогенетического тестирования: при выявлении мутаций (гетерозигота-СТ и гомозигота-СС), предпочтение отдавать органосохраняющим операциям, при отсутствии мутаций (норма гомозигота-ТТ) – предпочтение отдавать радикальным операциям. Зависит от адекватно подобранной дозировки препарата гормональной заместительной терапии, которая напрямую связана с результатом фармакогенетического тестирования: отсутствие мутации (гомозигота-ТТ) свидетельствует о низкой вероятности нежелательных лекарственных реакций и указывает на возможность назначения в послеоперационном периоде максимальных доз левотироксина-натрия, мутации (гетерозигота-СТ, гомозигота-СС) свидетельствует о высокой



вероятности нежелательных лекарственных реакций и требуют меньшей дозировки левотироксина-натрия в послеоперационном периоде.

Используя предложенные подходы, хирург на всех этапах оказания хирургической помощи получает прогноз и рекомендации, основываясь на которых выбирает оптимальную лечебно-диагностическую тактику, снижающую реабилитационные риски у пациентов с хирургическими заболеваниями щитовидной железы.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

4. Отсутствие полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 (гомозигота-TT) свидетельствует о низкой вероятности нежелательных лекарственных реакций и указывает на возможность выполнения радикального объема операции с назначением в послеоперационном периоде максимальных доз левотироксина-натрия. Выявление мутаций (гетерозигота-СТ, гомозигота-СС) свидетельствует о высокой вероятности нежелательных лекарственных реакций и указывает на необходимость, выполнения органосохраняющих операций, требующих меньшей дозировки левотироксина-натрия в послеоперационном периоде.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

2. Пациентам с объемом щитовидной железы более 100 см<sup>3</sup> для уточнения размеров, расположения и наличия компрессии срединных структур шеи включить в перечень инструментального обследования выполнение РКТ\МРТ.

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

4. При планировании оперативного лечения, учитывать результат фармакогенетического тестирования с определением однонуклеотидного полиморфизма гена SLCO1B1 Val174Ala, кодирующего транспортеры лекарственных средств. При выявлении мутаций в виде гетерозиготы SLCO1B1 Val174Ala – СТ и гомозиготы SLCO1B1 Val174Ala – СС, предпочтение отдавали органосохраняющим операциям. При отсутствии мутаций в виде наличия нормы

гомозиготы SLCO1B1 Val174Ala – TT, при прочих равных условиях предпочтение отдавать радикальным операциям.

5. При планировании в послеоперационном периоде терапии тиреоидными гормонами, учитывать результат фармакогенетического тестирования с определением однонуклеотидного полиморфизма гена SLCO1B1 Val174Ala, кодирующего транспортеры лекарственных средств. Отсутствие мутаций в виде наличия нормы гомозиготы SLCO1B1 Val174Ala – TT, обеспечивает прогнозируемые эффекты и минимизирует риск нежелательных лекарственных реакций при подборе дозы левотироксина-натрия и дает возможность назначения максимальных дозировок препарата. Наличие мутаций в виде гетерозиготы SLCO1B1 Val174Ala – CT и гомозиготы SLCO1B1 Val174Ala – CC, способствует увеличению концентрации тиреоидных препаратов в плазме, в связи с чем ориентиром для расчета дозировки левотироксина-натрия должен являться результат фармакогенетического тестирования, а не идеальный вес, пол и рост пациента.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ультразвуковое исследование на этапах хирургического лечения больных с заболеваниями щитовидной железы / **А.Д. Дякив**, Ю.К. Александров, И.Е. Беляков // **Таврический медико-биологический вестник**. – Симферополь. – 2017. – Т. 20. – №3. – С.97-102.
2. Малоинвазивные вмешательства на узлах щитовидной железы под ультразвуковым контролем: показания и отбор пациентов / **А.Д.Дякив**, Ю.К. Александров, С.Н. Пампутис // Актуальные вопросы современной хирургии: сб. науч.-практ. работ, посвящ. 70-летию проф. Ю.С.Винника. – Красноярск: Версо. – 2018. – С. 406.
3. Медиастинальный зоб: тактика и лечение / Ю.К. Александров, С.Н. Пампутис, **А.Д. Дякив** // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2018. – №1. – С. 237-238.
4. Прогнозирование операционных рисков и реабилитационная стратегия при операциях на щитовидной железе / Ю.К. Александров, И.Е. Беляков, **А.Д. Дякив** // Теория и практика современной хирургии: материалы X (юбилейной)

- Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием и конференцией молодых ученых-хирургов под ред. д.м.н. акад. В.К. Гостищева; РязГМУ им. акад. И.П. Павлова. – Рязань: Отдел ТО и ОП, 2018. – С. 144-146.
5. Expectant management in patients with multinodular goiter: expected development options / Yuri Aleksandrov, **Artem Dyakiv** & Vasily Semikov // 20 European Congress of Endocrinology. 2018 / May 19-22 / Barselona / Spain / Endocrine Abstracts / Volume 56/ – p.616 (E162). DOI: 10.1530/endoabs.56.EP162.
  6. Ultrasound in stages of surgical treatment of patients with thyroid diseases. / 20 European Congress of Endocrinology. 2018/ May 19-22 / Sergey Pamputis, **Artem Dyakiv** & Yuri Aleksandrov Barselona / Spain/ Endocrine Abstracts / Volume 56, p.520. (P1045). DOI: 10.1530/endoabs.56.P1045.
  7. Система стратификации риска рака щитовидной железы: сильные и слабые стороны / Ю.К. Александров, Л.Б. Шубин, **А.Д. Дякив**, Е.А. Яновская // Избранные вопросы клинической хирургии под ред. Р.А. Галкина. – Самара: ООО «Офорт», 2018. – С. 82-91.
  8. Реабилитационные риски у пациентов с сердечно-сосудистой патологией при операциях на щитовидной железе / **А.Д. Дякив**, А.Р. Красильникова // Актуальные вопросы медицинской науки: Сборник тезисов научных работ студентов и молодых ученых 72-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения почётного профессора ЯГМУ, заслуженного врача РФ Ярыгина Н.Е. – Ярославль, издательство «Аверс ПЛЮС», 2018. – С. 366.
  9. Косметические аспекты формирования благоприятного рубца в восстановительном периоде после операций на щитовидной железе / **А.Д. Дякив**, Ю.К. Александров // Сборник материалов конференции, приуроченной к юбилею городской больницы им. Семашко гор. Ярославля «Харизма моей науки» под ред. проф. А.Б. Ларичева. – Ярославль, 2018. – С. 398 - 400.
  10. Реабилитационные риски хирургического лечения диффузного и диффузно-узловатого токсического зоба / **А.Д. Дякив**, Ю.К. Александров, Т.Ю. Никанорова // Актуальные проблемы эндокринной хирургии: материалы XXVIII Российского симпозиума по эндокринной хирургии «Калининские чтения» 18-20 октября 2018 г. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2018. – С. 40-46.



11. Комплексное применение диагностических систем у пациентов с заболеваниями щитовидной железы / Е.А. Яновская, М.Е. Яновская, Ю.К. Александров, **А.Д. Дякив** // Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», 22-25 мая 2019 года. – Москва: ООО «УП Принт», 2019. – С. 407 – 408.
12. Реабилитация пациентов после операций на щитовидной железе / С.Н. Пампутис, **А.Д. Дякив**, Ю.К. Александров, И.Е. Беляков // Инновационные технологии в хирургии и урологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 150-летию со дня рождения С.П. Федорова, 7-8 февраля 2019 г. – Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № S1. – С. 91-94.
13. Эффективность стратификационных систем в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы / Ю.К. Александров, Е.А. Яновская, Л.Б. Шубин, **А.Д. Дякив** // **Проблемы эндокринологии.** – 2019; 65(4): 216-226. <https://doi.org/10.14341/probl10087>.
14. Снижение реабилитационных рисков после операций на щитовидной железе / Ю.К. Александров, А.М. Сироткина, А.Л. Хохлов, С.Н. Пампутис, **А.Д. Дякив** // **Практическая медицина.** – 2019. Т. 17. – № 4. – С. 133-136. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-133-136
15. Особенности предоперационного обследования пациентов с зобом больших размеров / С.Н. Пампутис, И.Е. Беляков, **А.Д. Дякив**, Ю.К. Александров // **Практическая медицина.** – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 145-148. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-145-148
16. Трудности диагностики и лечения пациентов с рецидивным многоузловым зобом / Ю.К. Александров, И.Е. Беляков, Е.А. Яновская, **А.Д. Дякив** // Тезисы XIII-го Съезда хирургов России 7-10 сентября 2020 г. Москва. – Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2020. – №1. – С.134-135.