

**В.А. РОДИОНОВА<sup>1</sup>, Т.И. ГРУШИНА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Самарский областной клинический онкологический диспансер

<sup>2</sup>Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗ Москвы

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОМЕОСТАЗА, МЕТАБОЛИЗМА, ГОРМОНАЛЬНОГО, ИММУННОГО, КАРДИАЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ**

**В результате комплексных исследований больных дифференцированным раком щитовидной железы T1-3 N0-1 M0 до проведения тиреоидэктомии выявлены множественные дисгормональные изменения, нарушения гомеостаза, метаболизма, дезорганизация антиоксидантных процессов, клеточных и гуморальных звеньев иммунитета, работы сердечно-сосудистой системы, которые усугубились в раннем послеоперационном периоде. В восстановительном периоде положительная динамика по большинству параметров отсутствовала, отмечалась стойкая дестабилизация миокарда с учащением и увеличением градации желудочковой аритмии, ухудшением показателей психоэмоционального состояния больных. Таким образом, гормонотерапия в сочетании с традиционно назначаемыми бета-блокаторами и ингибиторами АПФ не решает всех проблем дисадаптации, что требует дальнейшего поиска новых научно обоснованных методов реабилитации больных раком щитовидной железы.**

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, тиреоидэктомия, гормонотерапия, тиреоидные гормоны, метаболизм, иммунный статус, сердечно-сосудистая система, кардиальная патология

*Родионова Виолетта Анатольевна - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ИПО, заведующая отделением функциональной диагностики ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер». E-mail: vita800@yandex.ru*

*Грушина Татьяна Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела реабилитации онкологических больных ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения Москвы. E-mail: tgrushina@gmail.com*

**V.A. RODIONOVA<sup>1</sup>, T. I. GRUSHINA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Samara regional clinical oncology center

<sup>2</sup>State autonomic institution Moscow Research and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine

**DYNAMICS OF INDICATORS OF HOMEOSTASIS, METABOLISM, HORMONAL, IMMUNE, CARDIAC STATUS OF PATIENTS WITH THYROID CANCER IN PRE- AND POSTOPERATIVE PERIODS**

**As a result of studies the authors identified that 65 patients (who had differentiated thyroid cancer T1-3 N0-1 M0) had multiple hormonal changes, disorders of homeostasis and metabolism, disruption of antioxidant processes of cellular and humoral immunity, of cardiovascular system in the preoperative period and in the early postoperative period. In the recovery period there was no positive trend for the majority of investigated parameters: they marked persistent destabilization of the myocardium with increased frequency and increased graduation of ventricular arrhythmia, indicators of psycho-emotional condition deteriorated. Thus, hormone therapy in combination with traditional cardiotherapy does not solve all the problems of disadaptation, which requires further search for new science-based methods of complex rehabilitation of patients with thyroid cancer.**

**Key words:** thyroid cancer, thyroidectomy, thyroid hormones, metabolism, immune status, cardiovascular system, cardiac pathology.

*Violetta Rodionova - candidate of Medical Sciences, Head of the Department of functional diagnostics. E-mail: vita800@yandex.ru*

*Tatiana Grushina - doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of medical rehabilitation of cancer patients, State autonomic institution Moscow Research and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine. E-mail: tgrushina@gmail.com*

Проблема заболеваемости населения Самарской области раком щитовидной железы (РЩЖ) является социально значимой в связи с ежегодно увеличивающимся количеством больных, причем в большинстве своем трудоспособного возраста. За последние 5 лет показатель заболеваемости РЩЖ превысил средние значения по РФ и в 2013 г. составил 5,98 на 100 тысяч населения [1]. На диспансерном учете к концу 2014 г. в ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» состояло 2788 больных, из них 75,8% с РЩЖ I-II стадий. Как указывает ряд авторов, у больных РЩЖ развиваются значительные изменения системного характера, которые проявляются в нарушении метаболических реакций, гормональной регуляции, иммунного статуса [2; 3, 4]. Так, в работах Зяблова Е.В. и соавт. [3] выделяются общие закономерности развития паранеопластических изменений при РЩЖ – это повышение уровня ТТГ, снижение содержания тироксина, увеличение титра антител к тиреопероксидазе, снижение активности антиоксидантной системы, развитие лимфопении и иммунодефицита по клеточному типу, увеличение уровня противовоспалительных цитокинов. Комплексная терапия РЩЖ I-II стадий включает оперативное вмешательство с последующим применением супрессивной гормонотерапии. При изучении возникающих у больных послеоперационных осложнений большинство авторов обращают внимание на изменения гормонального статуса, их зависимость от объема оперативного вмешательства и морфологического состояния опухоли [5]. Другие авторы отмечают наличие психологического дисадаптоза [6], изменения массы тела [7], костной структуры [8] и кардиотоксичности послеоперационной гормонотерапии, затрудняющей назначение супрессивных доз левотироксина [9, 10, 11, 12]. Что касается комплексного изучения состояния больных РЩЖ I-II стадий на фоне оперативного лечения и последующей гормонотерапии, то таких сведений в доступной литературе нами не обнаружено.

**Цель исследования:** изучить динамику гормональной регуляции, метаболического, иммунного статуса, клинического и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных РЩЖ в предоперационном, послеоперационном и восстановительном периодах на фоне проводимой гормонотерапии.

#### **Материал и методы исследования**

Исследование проведено при участии 65 больных дифференцированным РЩЖ

T1-3 N0-1 M0 (13 мужчин, 52 женщины) среднего возраста ( $48 \pm 1,6$  лет), перенесших радикальное оперативное лечение в объеме тиреоидэктомии. Больным назначалась супрессивная терапия левотироксином в дозе от 2,4 до 2,8 мкг/кг/сут, начиная с 4-5 дня после операции. Коррекция индивидуальной дозы L-T4 началась не ранее чем через 2 месяца после начала приема препарата и зависела от группы клинического риска (по развитию рецидива опухоли), возраста больного, сопутствующей кардиальной патологии. Лечение последней проводилось с использованием бета-блокаторов, ингибиторов АПФ в общепризнанных дозировках согласно рекомендациям МЗ РФ [13, 14, 15, 16]. Все больные были обследованы до операции, после нее на 4-6 день обследованы 24 больных, а через 6-7 месяцев (в восстановительном периоде) – 41 больной. Анализы крови включали общий анализ, определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина, тироксина, тиреоглобулина (ТГ), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), кортизола, адренортикотропного гормона (АКТГ), инсулина унифицированными РИФ методами, рекомендованными ВОЗ. Биохимический анализ крови включал определение глюкозотолерантного теста (ГТТ), мочевины, креатинина, общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с помощью тест-наборов на биохимическом анализаторе (Stat Fax 1904+, США), перекисного окисления липидов (ПОЛ) (малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД)) методом Гавриловой (1972). Для интегральной оценки состояния липидного и углеводного обмена применялся расчет соответственно коэффициента атерогенности (КА) и индекса инсулиновой резистентности (ИИР). Исследовался субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови: CD3+ (общие Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (цитотоксические-лимфоциты, или Т-киллеры), CD16+CD56+ (естественные киллеры NK), CD25+Т-лимфоциты (активированные Т-лимфоциты), CD4+/CD8+ соотношение (иммунорегуляторный индекс (ИРИ), CD3+CD16+56+(ТНК-лимфоциты) и CD19+(В-лимфоциты) методом лазерной проточной цитофлюориметрии с помощью моноклональных антител производства Becton Dickenson (США) на проточном цитометре FACS CALIBUR (США) в соответствии с инструк-

цией производителя. Уровень иммуноглобулинов сыворотки крови оценивался методом твердофазного ИФА с использованием реагентов ЗАО «Вектор-бест», г. Новосибирск. Исследование состояния сердечно-сосудистой системы включало проведение ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографии (ЭХОКГ) с цветным картированием и доплеровским анализом, точного мониторирования ЭКГ по Холтеру в течение 24 часов с нагрузочным тестом (подъем на 10 пролетов лестницы). ЭХОКГ выполнялась на аппаратах HDI 5000 (Philips, США), IU 22 (Philips, США) импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измерения проводили согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества [17, 18]. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.V. [19]. При оценке диастолической функции придерживались рекомендаций, изложенных в работе Cohen G.I. и соавт. [20]. Всем больным проводилась консультация онколога для исключения проявлений основного заболевания, кардиолога, анкетирования самочувствия по 20 параметрам, тестирование по шкале «Самочувствие, активность, настроение» (САН). Для оценки нормальных значений исследуемых параметров были привлечены 27 практически здоровых добровольцев (5 мужчин, 22 женщины) среднего возраста (42±2,6 года). Статистическая обработка результатов исследования выполнялась вариационно-статистическим методом с использованием пакета программ «STATISTICA 7.0».

### **Результаты**

На всех этапах исследования показатели общего анализа крови (ОАК) у больных РЩЖ в целом не выходили за пределы нормативных значений.

Отмечалось достоверное снижение уровня гемоглобина на 6-7 % и эритроцитов на 11-15% в пред- и послеоперационном периодах с увеличением уровня эозинофилов, моноцитов и СОЭ на всех этапах обследования (40-86%, 27-40% и 15-21 %, соответственно,  $p < 0,05$ ) (табл. 1). Послеоперационный период характеризовался вполне естественной гипохромной анемией со снижением уровня гемоглобина и гематокрита ниже референтных значений. У наблюдаемых больных в предоперационном периоде отмечалось усиление центрогенной стимуляции со стороны гипофиза с увеличением продукции ТТГ, уровень которого в периферической крови был значительным ( $p < 0,05$ ) (табл.2).

В то же время уровни тироксина и его свободной фракции были значимо ниже ( $p < 0,05$ ), а титр АТ к ТПО значительно превышал ( $p < 0,001$ ) показатели таковых в группе контроля. Концентрация инсулина была выше на 35%, а кортизола – на 81% по сравнению с контрольными показателями.

На 4-6 день после радикального оперативного вмешательства на фоне снижения уровня периферического тироксина в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) уровень ТТГ у больных возрос более чем в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ), превысив показатели контрольной группы в 8 раз ( $p < 0,001$ ). При этом секреция трийодтиронина оставалась практически неизменной на фоне снижения в большей степени тироксина свободного, чем общего. Интересно, что после оперативного лечения у больных значимо возросли уровни ТГ, АТ к ТГ, АТ к ТПО ( $p < 0,05$ ), и, что вполне естественно, кортизола ( $p < 0,01$ ), являющегося, как известно, одновременно гормоном стресса и адаптации, превышая контрольные значения уже более, чем в 2,8 раз. В восстановительном периоде на фоне индивидуально подобранной дозы СГТ средний уровень ТТГ у больных составил 1,46 мкМЕ/мл. В состоянии медикаментозной супрессии находились 39% больных, у 61% больных лабораторно регистрировалось эутиреоидное состояние. На фоне увеличения индекса массы тела (ИМТ) по сравнению с дооперационным уровнем (27,5±0,16 и 30,4±0,18, соответственно,  $p < 0,05$ ), практически в 2 раза по сравнению с группой контроля повысилась концентрация инсулина в крови. Уровень кортизола оставался высоким (на 54,9% выше контрольных значений), а уровень АКТГ был ниже на 32%. На фоне супрессивной гормонотерапии секреция трийодтиронина и ТТГ изменялась в минимальной степени при достаточно высоких значениях уровня тироксина. О наличии проблем в системе тиреоидных гормонов свидетельствовал и сохраняющийся у 72% больных тиреоглобулин в крови в количестве около 1 нг/мл (хотя, казалось бы, после тиреоидэктомии в сыворотке крови больных должны содержаться только следы этого белка) и значительное повышение антител к ТГ и к ТПО. В системе гликогемеостаза отмечалось стойкое повышение уровня глюкозы натощак по сравнению с контролем в предоперационном периоде – на 12,9%, в послеоперационном – на 11,1% и в восстановительном периоде – на 19,4% (таблица 3).

Гликемическая кривая при проведении орального глюкозотолерантного теста носила диабетический характер, с

Таблица 1

**Показатели общего анализа крови больных РЩЖ**

Показатели	Здоровые добровольцы	Больные раком щитовидной железы		
		Предоперационный период	Послеоперационный период	Восстановительный период
Гемоглобин, г/л	133±3,0	123±2,6*	106±2,2*#	124±2,3*
Эритроциты, x10 <sup>12</sup> /л	4,73±0,09	4,18±0,10*	4,03±0,09*	4,45±0,08
Гематокрит, %	39,6±0,71	36,9±0,84	32,2±0,52*	37,02±0,61
СОЭ, мм/час	6,88±0,21	7,90±0,28*	8,32±0,31*	8,9±0,33*
Лейкоциты, x 10 <sup>9</sup> /л	6,31±0,38	5,77±0,25	5,96±0,26	6,25±0,29
Эозинофилы	1,46±0,05	2,04±0,07*	2,32±0,11*#	2,52±0,08*
Палочкоядерные	0,60±0,04	0,53±0,03	0,52±0,03	0,40±0,04
Сегментоядерные	52,3±0,84	53,5±0,78	53,6±0,91	51,56±0,83
Лимфоциты, %	37,3±0,73	36,3±0,84	38,4±0,73	35,80±0,66
Моноциты	5,99±0,16	7,63±0,22*	8,50±0,28*#	7,70±0,27*
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л	259±10,3	289±12,6*	281±11,4*	261±13,9

**Примечание:** надстрочные индексы обозначают достоверность различия (\* - по сравнению с нормальными значениями, # - динамика после оперативного лечения).

Таблица 2

**Показатели гормонов больных РЩЖ**

Показатели	Здоровые добровольцы	Больные раком щитовидной железы		
		Предоперационный период	Послеоперационный период	Восстановительный период
Трийодтиронин, нмоль/л	1,99±0,09	1,96±0,07	1,95±0,08	1,86±0,05
Тироксин, нмоль/л	129±3,5	123±3,3	119±2,9*	124±4,5
Тироксин свободный, нмоль/л	14,5±0,37	11,8±0,38*	9,62±0,38*#	20,7±0,29*
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,44±0,06	4,42±0,23*	11,7±0,40*#	1,46±0,06
Тиреоглобулин, нг/мл	2,35±0,19	22,8±1,75*	29,2±1,91*#	0,88±0,04*
Антитела к тирео-глобулину, МЕ/мл	0,02±0,01	7,49±0,63*	12,9±0,96*#	8,54±0,25*
Антитела к тиреопероксидазе, МЕ/мл	0,04±0,03	56,7±3,42*	98,4±4,98*#	8,93±0,17*
Кортизол, нмоль/л	275±8,9	498±18,9*	765±20,2*#	426±10,5*
Адренокортикотропный гормон, пг/мл	22,3±0,42	18,5±0,17	19,6±0,38	15,3±0,21*
Инсулин, мкЕд/мл	9,82±0,37	13,32±0,29*	10,91±0,30	19,90±0,17*

**Примечание:** надстрочные индексы обозначают достоверность различия (\* - по сравнению с нормальными значениями, # - динамика после оперативного лечения).

Таблица 3

**Показатели метаболизма больных РЩЖ**

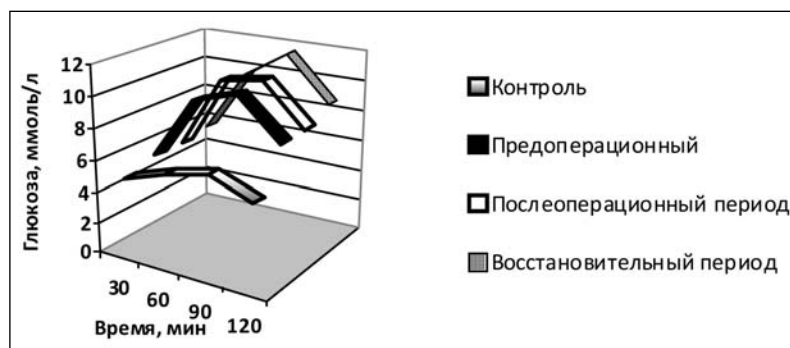
Показатели	Здоровые добровольцы	Больные раком щитовидной железы		
		Предоперационный период	Послеоперационный период	Восстановительный период
Глюкоза, ммоль/л	4,89±0,24	5,52±0,11*	5,43±0,10*	5,79±0,08**
Индекс инсулиновой резистентности	2,13±0,17	4,99±0,07***	5,12±0,09***	5,17±0,06***
Холестерин, ммоль/л	4,12±0,17	6,08±0,20***	5,64±0,16**	5,92±0,06***
ЛПВП, ммоль/л	1,32±0,08	1,13±0,05*	1,08±0,04*	1,13±0,03*

Триглицериды	1,82±0,12	1,99±0,09	1,96±0,10	1,98±0,05
Общий белок, г/л	72,0±1,85	73,7±0,94	75,6±0,97*	73,4±0,84
Альбумин, г/л	43,0±1,24	44,5±0,84	46,2±0,99	47,0±0,61*
Креатинин, г/л	85,3±1,91	89,4±1,81	96,2±1,94**	85,4±0,79
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	0,44±0,02	0,72±0,05*	0,68±0,04*	0,59±0,04*
Супероксиддисмутаза, ЕД/г гемоглобина	1358±45,7	1256±39,7*	1267±33,1*	1319±42,5

**Примечание:** надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с нормальными значениями \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001

наиболее значимыми отклонениями от контрольных значений в восстановительном периоде (рис.1).

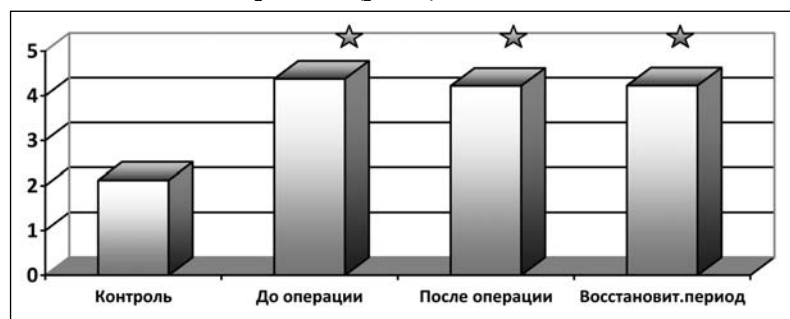
Снижение активности ПОЛ у больных РЩЖ (повышение уровня МДА на 63-54%) со значимым снижением активности эндогенных антиоксидантных систем (снижение СОД в эритроцитах на 7-6,7%) по сравнению с контролем регистрировались в пред- и послеоперационном периодах. В восстановительном периоде, несмотря на повышение активности СОД, уровень МДА тем не



**Рис.1. Динамика показателей гликогемостаза при оральной глюкозотолерантной пробе больных РЩЖ**

Примечательно, что ИИР во все периоды был значительно выше, чем у здоровых добровольцев: соответствующие значения составили 4,99±0,07, 5,12±0,09, 5,17±0,06 и 2,13±0,17 (p<0,001). Липидный обмен у больных РЩЖ в предоперационном периоде характеризовался повышением активности атерогенных факторов: концентрация ОХ в крови превышала нормальные значения на 47,5%, что на фоне снижения уровня ЛПВП обеспечило высокие значения КА (4,38±0,04 при соответствующих значениях у здоровых добровольцев 2,12±0,09). Стойкий дисбаланс липидного обмена с повышением КА сохранился в послеоперационном и восстановительном периодах (рис.2).

менее оставался выше значений контрольной группы на 34% (p<0,05). Белковый обмен у больных РЩЖ в предоперационном и восстановительном периодах не отличался от такового в контрольной группе. Его незначительные нарушения (отклонение от контрольных значений на 2-5%) с повышением уровня креатинина были зарегистрированы в послеоперационном периоде. Исследуя клеточные и гуморальные звенья иммунитета, а также факторы естественной резистентности, учитывали важную роль иммунологических механизмов защиты в подавлении опухолевой прогрессии, обеспечивающих антителозависимый фагоцитоз, комплемент-зависимый цитолиз опухолевых клеток, антителозависимую цитотоксичность НК-лимфоцитов, а также киллерную активность CD-8+Т-лимфоцитов [21]. В пред- и послеоперационном периодах отмечались изменения со стороны гуморального звена иммунитета – снижение иммуноглобули-



**Рис.2. Коэффициент атерогенности больных РЩЖ**

нов класса М (на 17% и 20%,  $p < 0,05$ ) и G (на 30% и 25%,  $p < 0,05$ ) с увеличением иммуноглобулина класса E (на 41% и 47%,  $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями группы контроля. Средние величины показателей иммуноглобулинов оставались в пределах референтных значений. Выявленное снижение уровней иммуноглобулинов M и G классов может быть интерпретировано как признак развивающейся иммунологической недостаточности по гуморальному типу. Обращает на себя внимание снижение показателей факторов естественной резистентности у больных РПЖ, таких как фагоцитарная активность нейтрофилов (снижение на 41% до операции и 40% после операции,  $p < 0,05$ ) и концентрации TNK-лимфоцитов CD3+CD16+56+ с киллерной активностью (на 33,4% и 39%, соответственно,  $p < 0,05$ ). Причем после операции количество натуральных киллеров снизилось ниже уровня референтных значений. Что касается клеточного звена иммунитета, обращает на себя внимание снижение концентрации Т-хелперов CD3+CD4 (на 8% и 10%) и иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (на 7% и 9%,  $p < 0,05$ ). Выявленные изменения со стороны клеточного звена иммунитета указывают на формирующуюся недостаточность клеточного звена иммунитета, особенно в отношении Т-лимфоцитов с киллерной активностью. В восстановительном периоде не выявлено признаков иммунологической недостаточности по гуморальному типу. Показатели клеточного звена иммунитета практически не отличались от значений контрольной группы, однако сохранялось снижение ИРИ (на 24% по сравнению с показателями контроля) за счет повышения уровня Т-супрессоров CD3+CD8 (на 9%). ИМТ тела в пред- и послеоперационном периодах существенно не отличался от показателей здоровой группы ( $28,72 \pm 0,28$ ;  $27,04 \pm 0,39$  и  $26,53 \pm 0,45$ , соответственно) Постепенная прибавка веса после операции (максимально в восстановительном периоде, в среднем на  $4,61 \pm 0,56$  кг,  $p < 0,005$ ), сопровождалась повышением параметров систолического АД (на  $4,70 \pm 1,07$  мм рт.ст.,  $p < 0,01$ ) и диастолического АД (на  $1,03 \pm 0,03$  мм рт.ст.,  $p < 0,05$ ). К восстановительному периоду только в 14,6% случаев масса тела соответствовала нормальным возрастным значениям. В 46,4% случаев масса тела была избыточной, в 36,6% было диагностировано ожирение I степени, а в 2,4% – ожирение II степени. В восстановительном периоде абсолютное большинство больных отмечало наличие болей в области сердца ноющего, колющего характера, не зависящих от

нагрузки, одышку и слабость при умеренной физической нагрузке. В 40-50% случаев предъявлялись жалобы на наличие перебоев и сердцебиений.

Анализ ЭХОКГ параметров у больных на всех этапах наблюдения выявил значимые стабильные изменения сердечной гемодинамики: увеличение конечно-систолического размера левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) со снижением фракции выброса и фракции изгнания ( $p < 0,05$ ), нарушение диастолической функции ЛЖ по 1 типу в 85-87% случаев с изменением показателей изоволюметрического расслабления ЛЖ (E/A, IVRT, DT) ( $p < 0,05$ ). Структура межжелудочковой перегородки у 75% больных отличалась очаговым повышением эхогенности миокарда, при этом толщина стенок ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ, за исключением нескольких больных с наличием гипертонической болезни 2 стадии, не выходила за пределы нормативных значений (таблица 4).

Временные показатели variability сердечного ритма во все периоды наблюдения не выходили за пределы нормативных значений, рекомендованных рабочей группой Европейского общества кардиологов и Северно-Американского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1996) [22]. Однако если перед операцией снижение дневной частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 9,2% (по отношению к контролю) с тенденцией к повышению ночной ЧСС обуславливали снижение циркадного индекса ( $p < 0,05$ ), то в послеоперационном периоде дополнительный прирост дневной ЧСС (на 12%,  $p < 0,05$ ) обеспечил нормализацию циркадного индекса при более высокой средней и минимальной ЧСС. Надо отметить, что дневная ЧСС коррелировала с повышенным уровнем кортизола в крови на всех этапах исследования ( $r = 0,67$ ). Укорочение интервалов ASDNN, SDANN, SDNN, RMSSD, отражающие гиперактивность симпатической нервной системы со снижением вагусной иннервации, регистрировались в пред- и послеоперационном периодах [22, 23, 24]. В восстановительном периоде временные показатели variability ритма сердца в среднем были сопоставимы с контролем. У больных в состоянии супрессии отмечалось достоверное увеличение ЧСС в покое ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой и больными в эутиреоидном состоянии. Доминирование симпатического проведения возбуждения отражалось и на стойком повышении электрической нестабильности миокарда с постоянным удлинением корригированно-

Таблица 4

Параметры ЭХОКГ больных РЩЖ

Параметры	Здоровые добровольцы	Больные раком щитовидной железы		
		Предоперационный период	Послеоперационный период	Восстановительный период
Фракция выброса, %	67,8±0,77	65,5±0,69*	63,1±0,67*	63,9±0,66*
Фракция укорочения, %	38,1±0,35	36,3±0,34*	33,8±0,33*	35,4±0,31*
ҚДР, см	4,80±0,08	4,99±0,07	5,15±0,08	4,99±0,09
КСР, см	2,87±0,04	3,07±0,06*	3,25±0,06*	3,35±0,05*
Е/А	1,31±0,03	0,86±0,02*	0,90±0,03*	0,95±0,02*
IVRT, мсек	69,8±1,24	78,2±2,34*	79,6±3,99*	78,0±1,15*
DT, мсек	135±3,89	189±4,57*	210±5,57*	176±4,50*
ИММ ЛЖ, г/м2	90,4±2,68	96,3±2,71*	97,0±2,88*	98,0±2,92*

**Примечание:** надстрочные индексы обозначают достоверность различия по сравнению с нормальными значениями \* - p<0,05

Таблица 5

Параметры мониторинга ЭКГ больных РЩЖ

Параметры	Здоровые добровольцы	Больные раком щитовидной железы		
		Предоперационный период	Послеоперационный период	Восстановительный период
Минимальная ЧСС	48,8±0,86	66,3±0,88*	69,8±1,12*#	47,2±0,81
Средняя ЧСС	76,3±1,96	83,0±1,85*	85,3±2,02*	76,5±2,04
Максимальная ЧСС	142±4,9	130±3,56	136±3,64	134±4,5
Ночная ЧСС	63,7±2,33	65,5±1,48	67,3±1,41*	63,2±2,19
Дневная ЧСС	84,5±2,01	77,6±1,92*	86,7±2,25*	86,3±2,49*
Циркадный индекс	1,31±0,02	1,18±0,01*	1,28±0,01*	1,36±0,05*
ASDNN, мсек	53,1±1,40	39,2±1,20*	40,7±1,24*	47,7±1,29
SDANN, мсек	123±3,5	110±3,07*	111±3,13*	143±4,4
SDNN, мсек	135±4,2	119±3,14*	118±3,81*	147±4,6
RMSSD	26,8±0,72	22,6±0,74*	20,6±0,89*#	25,4±0,67
Среднее QT, мсек	393±8,3	404±5,07	410±5,42*	414±7,6*
Среднее QTc, мсек	434±9,2	457±5,88*	463±6,21*#	462±10,5*
Максимальный RR	1,00±0,02	1,39±0,04*	69,8±1,12*#	47,2±0,81
QTc > 450 мсек	11,5±0,46	71,2±2,08*	85,3±2,02*	76,5±2,04

**Примечание:** надстрочные индексы обозначают достоверность различия (\* - по сравнению с нормальными значениями, # - по сравнению с предоперационными значениями).

го QT интервала (p<0,001). На этом фоне количество желудочковых экстрасистол, регистрируемых за 24 часа мониторинга, превысило показатели контрольной группы в 1,5 и 1,6 раз в пред- и послеоперационном периодах соответственно. В восстановительном периоде их количество возросло в десятки и сотни раз

в разное время суток (среднее количество 62,7±8,9 экстрасистол в час), значимо превышая возрастные нормативы (p<0,001). Подавляющее число экстрасистол относились к левожелудочковым монотопным. Желудочковая би- и тригемия регистрировалась у 8,3%, 13,6% и 34% больных (пред-, послеоперационный

и восстановительный периоды соответственно). Количество наджелудочковых экстрасистол превышало показатели контроля в 3,8; 6,5 и 4,7 раз (пред-, послеоперационный и восстановительный периоды) ( $p < 0,005$ ). Наджелудочковые группы и наджелудочковые тахикардии выявлены у 4,1%, 6,8% и 14,6% больных (пред-, послеоперационный и восстановительный периоды). У большинства больных (62%, 75% и 82% в соответствии указанным ранее периодам) диагностированы неспецифические нарушения процессов реполяризации (уплощение, инверсия зубца Т) в дневное и ночное время. В 8%, 21% и 15% случаев (в соответствии с периодами) выявлены эпизоды ишемической депрессии ST (в том числе и бессимптомные) средней продолжительностью 2,35 мсек, 2,58 мсек и 6,25 мсек соответственно.

Надо отметить, что клиническая картина с преобладанием симптоматики гипотиреоза у больных РЩЖ определялась не только уровнем ТТГ, но и общим состоянием эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой систем, а также психоэмоциональным состоянием больных. Тест САН выявил значимое снижение всех параме-

явлены множественные дисгормональные изменения, нарушения всех звеньев метаболизма, дезорганизация антиоксидантных процессов, клеточных и гуморальных звеньев иммунитета, работы сердечно-сосудистой системы. После проведенной больным тиреоидэктомии уже в раннем послеоперационном периоде у них было отмечено усугубление дисгормональных изменений, круглосуточное увеличение влияния симпатической нервной системы на фоне снижения вагусной иннервации, что отразилось на повышении электрической нестабильности миокарда с развитием наджелудочковых и вентрикулярных эктопических нарушений ритма сердца. В восстановительном периоде, несмотря на проведение гормонотерапии и кардиотерапии, положительная динамика по большинству исследуемых параметров отсутствовала, а показатели психоэмоционального состояния больных значительно ухудшились. Более того, стойкая дестабилизация миокарда привела к усилению активности эктопических, прежде всего желудочковых, очагов аритмии. Таким образом, своевременная индивидуально скор-

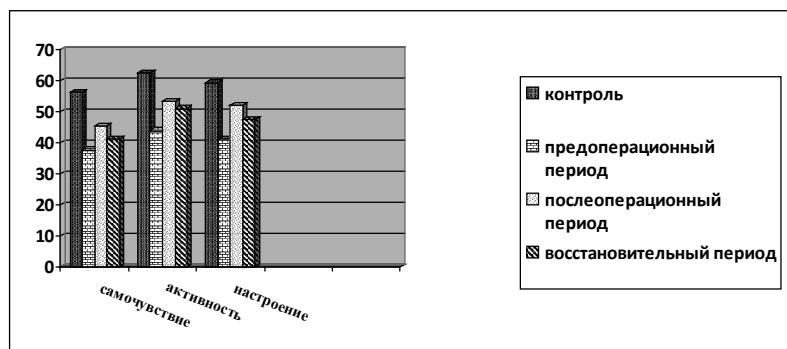


Рис.3. Показатели теста САН больных РЩЖ

тров психологического функционального состояния по сравнению с контролем, более заметное по показателям самочувствия и настроения ( $p < 0,001$ ) (рис.3).

Причем если в раннем послеоперационном периоде все параметры психоэмоционального состояния больных несколько улучшились ( $p < 0,05$ ), то через полгода после операции, несмотря на проводимую терапию, отмечалась отрицательная динамика всех показателей САН ( $p < 0,05$ ), а показатель самочувствия снизился практически до предоперационного уровня.

#### Выводы

В результате комплексных исследований у 65 больных дифференцированным раком щитовидной железы T1-3 N0-1 M0 в предоперационном периоде были вы-

явлены индивидуальные скорректированная гормонотерапия в сочетании с традиционно назначаемыми бета-блокаторами и ингибиторами АПФ не решает всех проблем дисадаптоза, что требует дальнейшего поиска новых научно обоснованных методов комплексной реабилитации больных раком щитовидной железы.

#### Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013г. М., 2015. 250 с.
- Барсуков В.Ю., Чеснокова Н.П., Зяблов Е.В., Селезнева Т.Д. Рак щитовидной железы: патофизиологические и клинические аспекты. Учебное пособие. М.: Академия естествознания, 2012. 108 с.
- Зяблов Е.В. Характер и механизмы развития паранеопластических расстройств при фолликулярной и папиллярной формах рака щитовидной железы, их диагностическое значение. Автореф. дис. кандидата мед. наук. Саратов, 2011. 22 с.
- Stanley J.A., Neelamohan R., Suthagar E., Vengatesh G., Jayakumar J., Chandrasekaran M., Banu S.K., Aruldas M.M. Lipid peroxidation and antioxidants status in human malignant and non-malignant thyroid tumours. Hum.Exp. Toxicol. 2015 Aug 12. pii: 0960327115597982.



5. Афанасьева З.А. Комплексная диагностика, лечение и реабилитация больных раком щитовидной железы. Автореф. дис. доктора мед. наук. Санкт-Петербург, 2006. 252 с.
6. Макиенко А.А., Аверьянова С.В., Конопацкова О.М. Психологические особенности и вегетативный статус больных раком щитовидной железы. Медицинский альманах, №3, 2014. с.156-158.
7. Sohn S.Y., Joung J.Y., Cho Y.Y., Park S.M., Jin S.M., Chung J.H., Kim S.W. Weight changes in patients with differentiated thyroid carcinoma during postoperative long-term follow-up under TSH suppression. *Endocrinol. Metab.* 2015 Aug; 30: e23. English. Published online Aug 04, 2015.
8. Moser E., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. Bone Indices in Thyroidectomized Patients on Long-Term Substitution Therapy with Levothyroxine Assessed by DXA and HR-pQCT. *J. Thyroid. Res.* 2015; 2015:796871. doi: 10.1155/2015/796871. Epub 2015 Jul 13.
9. Diamond T., Nery L., Hales I.A. Therapeutic dilemma: mineral measurements in both premenopausal women with thyroid carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. Vol. 72. P.1184-1188.
10. Toft A.D., Boon N.A. Thyroid disease and the heart // *Heart.* 2000. Vol. 84. P. 455-460.
11. Meier C.A., Braverman L.E., Ebner S.A. et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. 1978. P.188-196.
12. Esvold B.O., Vatten L.J., Vjшгг T., Bauer D.C., Bremner A., Cappola A.R., Ceresini G., den Elzen W.P., Ferrucci L., Franco O., Franklyn J.A., Gussekloo J., Iervasi G., Imaizumi M., Kearney P.M., Khaw K.T., Maciel R.M., Newman A.B., Peeters R.P., Psaty B.M., Razvi S., Sgarbi J.A., Stott D.J., Trompet S., Vanderpump M.P., Vуlзke H., Walsh J.P., Westendorp R.G., Rodondi N.; Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the normal range and risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis of 14 cohorts. *JAMA Intern Med.* 2015 Jun; 175(6):1037-47. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0930.
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Председатель рабочей группы Чазова И.Е. МЗ РФ, М., 2013. 65 с.
14. Диагностика и лечение нарушений ритма сердца и проводимости. Клинические рекомендации. МЗ РФ, М., 2013. 195 с.
15. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Клинические рекомендации. Руководитель рабочей группы Терещенко С.Н. МЗ РФ, М., 2013. 51 с.
16. ВНОК. Национальные рекомендации. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рабочая группа: Бутрова С.А., Звенигородская Л.А., Кисляк О.А.), и др. М., 2009. 65 с.
17. Sahn D.J., Demaria A., Kissio J., Weyman A. Recommendations Regarding Quantitation In M-Mode Echocardiography: Results Of A Survey Of Echocardiographic Measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083.
18. Schiller N.B., Shan P.M., Crawford M. et al. Recommendations For Quantitation Of The Left Ventricle By Two-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
19. Devereux R.B., Alomso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic Assessment Of Left Ventricular Hypertrophy Comparison To Necropsy Findings. *Am J Cardiol*; 1986;57:450-458.
20. Cohen G.I., Pietrolungo J.F., Thomas J.D., Klein A.L. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using doppler echocardiography. *j am coll cardiol* 1996;27:1753-1760.
21. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса в норме и патологии // *Иммунология.* 2001. №4. С.4-6.
22. Родионова В.А., Козлов С.В. Опыт изучения взаимосвязей показателей кардиодинамики и гемореологии у больных раком щитовидной железы. Материалы сборника Реалии, проблемы, перспективы деятельности онкологической службы Самарской области. Самара, 2010. с.187-191.
23. Kienzle M.G., Ferguson D.W., Birkett C.L., Myers G.A., Berg W.J., Mariano D.J. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 482-5.
24. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. *Вестник аритмологии*, №11, 1999. с.53-78.