



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЗИМНЯ КАТЕРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.441-006.6.04-06:616.441-002]-08

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ К.О. Зимня

Науковий керівник - **Завгородній Сергій Миколайович**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2023

АНОТАЦІЯ

Зимня К.О. Особливості лікування високодиференційованого раку щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2023.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2023.

Метою роботи є удосконалити лікування високодиференційованого раку щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту шляхом індивідуалізації об'єму оперативного втручання.

Для проведення дослідження в даній роботі проаналізовано результати лікування 60 пацієнтів лікувально-діагностичного відділення № 3 медичного центру «ВІЗУС», у період з січня 2020 року по червень 2022 року, в яких за результатами патоморфологічного дослідження підтверджено папілярний рак щитоподібної залози. В дослідження включено 56 (93,33 %) жінок та 4 (6,67 %) чоловіків. Середній вік хворих становив $51,52 \pm 13,21$ роки.

Усіх хворих розподілено на 2 групи. В основну групу включено 30 (50,00%) пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози (ПРЦЗ) в поєднанні з автоімунним тиреоїдитом (АІТ). В групу порівняння увійшло 30 (50,00%) хворих з діагнозом папілярна карцинома щитоподібної залози без АІТ.

У 26 (86,67 %) пацієнтів групи порівняння патологія ЩЗ виявлена вперше, в основній групі 14 (46,67 %) хворих не знаходились під спостереженням у ендокринолога або сімейного лікаря з приводу захворювання ЩЗ.

При порівнянні даних ультразвукового дослідження пухлини щитоподібної залози мали характеристики доброякісних (2 та 3 категорія TI-RADS) частіше були у пацієнтів основної групи 20 (66,67 %), у групі порівняння їх було 4 (13,34 %), $U = 210,00$, $p = 0,0004$. В той же час у групі порівняння

пацієнтів з категорією TI-RADS 4 – 5 було 26 (86,67 %), а в основній – лише 10 (33,34 %), $U = 210,00$, $p = 0,0004$.

Ультрасонографічні ознаки АІТ виявлено у 22 (73,33 %) хворих основної групи.

При цитологічному дослідженні виявлено, що у групі порівняння 5-6 категорії за Bethesda діагностована у 28 (93,33 %) хворих, тоді як в основній групі лише у 13 (43,33 %) і навпаки у групі порівняння категорія Bethesda 2-3-4 була у 2 (6,67 %) пацієнтів, а в основній у 17 (56,67 %), $U = 225,00$, $p = 0,0009$.

У стані еутиреозу перебували всі 30 (100,00 %) пацієнтів групи порівняння, в основній групі таких хворих було 19 (63,33 %), $U = 285,00$, $p = 0,0150$. В основній групі гіпотиреоз був у 11 (36,67 %) пацієнтів.

Під час передопераційного лабораторного обстеження підвищення рівня АТ-ТПО виявлено у 8 (26,67 %) пацієнтів групи порівняння та у 20 (70,00 %) хворих основної групи, $U = 270,00$, $p = 0,0080$.

Підвищення рівня ТГ серед пацієнтів групи порівняння не виявлено, в основній групі 2 (6,67 %) хворих мали підвищення даного показника, $U = 360,00$, $p = 0,1858$.

Об'єм операції складався лише з тиреоїдектомії та центральної лімфатичної дисекції у 24 (80,00 %) пацієнтів групи порівняння та у 22 (73,33 %) хворих в основній групі, $U = 4355,00$, $p = 0,8303$. Операція доповнювалась виконанням латеральної лімфатичної дисекції у 6 (20,00 %) хворих групи порівняння та у 8 (26,67 %) в основній групі, $U = 4355,00$, $p = 0,8303$.

При порівнянні гістологічних типів ПРЦЗ у більшості пацієнтів обох груп найчастіше виявили класичний варіант ПРЦЗ, в групі порівняння у 27 (90,00 %) випадках, в основній – у 25 (83,33 %), $U = 420,00$, $p = 0,6627$. Інкапсульований варіант виявлявся з однаково рідко, у 2 (6,67 %) пацієнтів групи порівняння та у 2 (6,67 %) основної групи, $U = 450,00$, $p = 1,0000$. Фолікулярний варіант був у 1 (3,33 %) хворої групи порівняння та 2 (6,67 %) пацієнтів в основній групі, $U = 435,00$, $p = 0,8303$. У групі порівняння у жодного хворого не було дифузно-

склерозуючого варіанту, в основній групі в 1 (3,33 %) випадку виявлено такий гістологічний варіант ПРЦЗ, $U = 435,00$, $p = 0,8303$.

За даними патогістологічного дослідження метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів значно частіше було серед пацієнтів основної групи, у 6 (20,00 %) пацієнтів групи порівняння та у 21 (70,00 %) хворого основної групи, $U = 225,00$, $p = 0,0009$. Метастази лише в центральній групі лімфатичних вузлів мали 4 (13,33 %) хворих групи порівняння та 15 (50,00 %) – в основній групі, $U = 285,00$, $p = 0,0150$. Метастатичне ураження лімфатичних вузлів центральної та латеральної групи виявлено у 2 (6,67 %) пацієнтів у групі порівняння та у 6 (20,00 %) – в основній групі, $U = 390,00$, $p = 0,3790$.

Згідно критеріїв класифікації папілярної карциноми ЩЗ TNM восьмого перегляду UICC і AJCC 2017 р. першу стадію захворювання мало 24 (80,00 %) пацієнта групи порівняння, в основній групі таких хворих 22 (73,33 %), $U = 420,00$, $p = 0,6627$. Друга стадія захворювання виявлена у 6 (20,00 %) пацієнтів групи порівняння та у 8 (26,67 %) – основної групи, $U = 420,00$, $p = 0,6627$.

Лише супресивна гормональна терапія проводилась 24 (80,00 %) пацієнтам групи порівняння та 8 (26,67 %) хворим основної групи, $U = 210,00$, $p = 0,0004$.

В групі порівняння 6 (20,00 %) пацієнтам проведено 1 курс радіод-терапії, в основній групі таких хворих було 22 (73,33 %), $U = 195,00$, $p = 0,0002$. В групі порівняння 1 (3,33 %) пацієнтка потребувала проведення другого курсу радіод-терапії. В основній групі жодному з пацієнтів не потребувалось проведення другого курсу.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено аналіз результатів ультрасонографічного дослідження, на основі якого обґрунтовано та доведено, що фонівий автоімунний тиреоїдит ускладнює оцінку вузлових утворень, тому що у пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози та автоімунним тиреоїдитом вузли під час обстеження частіше мали ознаки доброякісних.

Доведено нижчу інформативність ТАПБ у діагностиці ПРЦЗ у пацієнтів автоімунним тиреоїдитом, оскільки у даної категорії хворих в половині випадків результати відносять до 3 та 4 категорії Bethesda, які є неінформативними.

Виявлено вищу частоту метастазування в регіонарні лімфатичні вузли у пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту.

Вперше індивідуалізовано показання для виконання лімфатичної дисекції у пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту. Враховуючи знижену діагностичну цінність інструментального та цитологічного дослідження, високу частоту метастазування у пацієнтів з АІТ та вузловим утворенням з категорією TI-RADS 2 і 3 та/або 3 чи 4 категорії Bethesda, доведено необхідність виконання оперативного втручання в об'ємі тиреоїдектомії та обов'язкового інтраопераційного експрес-дослідження новоутворення щитоподібної залози для подальшого вирішення питання про проведення лімфатичної дисекції.

Практичне значення отриманих результатів. Результати оцінки впливу автоімунного тиреоїдиту на перебіг папілярного раку, дозволили обґрунтувати та розширити показання для виконання лімфатичної дисекції у пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту.

Впроваджений спосіб дронування післяопераційної рани при тиреоїдектомії (патент на корисну модель № 132495 Україна, МПК (2019.01) А61В 17/00. Спосіб дронування післяопераційної рани при тиреоїдектомії / Завгородній С. М., Рилов А. І., Данилюк М. Б., Кубрак М. А., Зимня К.О.; власники: Запорізький державний медичний університет (UA), Завгородній С. М. (UA), Рилов А. І. (UA), Данилюк М. Б. (UA), Кубрак М. А. (UA) // Промислова власність. - Опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4) дозволяє знизити ризик утворення сером та гематом післяопераційної рани та отримати кращий косметичний ефект.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність хірургічного відділення «Тернопільська комунальна лікарня швидкої допомоги» м. Тернопіль, хірургічного відділення, багатопрофільної лікарні «ВІТАЦЕНТР» м. Запоріжжя,

віддлення ендокринної хірургії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» м. Дніпро.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедру факультетської хірургії, кафедру госпітальної хірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт: 2 статті - у виданнях, що включені до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 1 стаття – у фаховому періодичному виданні, затверджених ВАК України, категорія Б, б – в матеріалах з'їздів і конференцій, 1 патент на корисну модель.

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярний рак, автоімунний тиреоїдит, ультразвукове дослідження, сонографія, тонкогolkова пункційна аспіраційна біопсія, цитологічне дослідження, хірургічне лікування, тиреоїдектомія, лімфодисекція, метастази, інтраопераційна експрес-біопсія, морфологія, гормональна супресивна терапія, радіойодтерапія.

SUMMARY

Zymnia K.O. Features of treatment of highly differentiated thyroid cancer on the background of autoimmune thyroiditis.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the speciality 222 "Medicine" (Health Care). – Zaporizhzhia State University of Medicine and Pharmacy Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2023.

Zaporizhzhia State University of Medicine and Pharmacy Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2023.

The aim of the work is to improve the treatment of highly differentiated thyroid cancer in the setting of autoimmune thyroiditis by individualising the scope of surgical intervention.

To conduct the study, this paper analyses the results of treatment of 60 patients of the Diagnostic and Treatment Department No. 3 of the “VIZUS” Medical Centre, in the period from January 2020 to June 2022, who were confirmed to have papillary thyroid cancer by pathological examination. The study included 56 (93.33 %) women and 4 (6.67 %) men. The average age of the patients was 51.52 ± 13.21 years.

All patients were divided into 2 groups. The main group included 30 (50.00%) patients with papillary thyroid cancer (PTC) in combination with autoimmune thyroiditis (AIT). The comparison group included 30 (50.00%) patients diagnosed with papillary thyroid carcinoma without AIT.

In 26 (86.67 %) patients of the comparison group, thyroid pathology was detected for the first time, in the main group 14 (46.67 %) patients were not under observation by an endocrinologist or family doctor for thyroid disease.

Comparing of the ultrasound examination data showed, that thyroid tumours with benign characteristics (TI-RADS category 2 and 3) were more common in patients of the main group 20 (66.67%) than in the comparison group 4 (13.34 %), $U = 210.00$, $p = 0.0004$.

Ultrasonographic signs of AIT were detected in 22 (73.33 %) patients of the main group.

The cytological examination revealed that in the comparison group, Bethesda category 5-6 was diagnosed in 28 (93.33 %) patients, while in the main group only 13 (43.33 %) patients were diagnosed with Bethesda category 2-3-4, and vice versa in the comparison group 2 (6.67 %) patients, and in the main group - 17 (56.67 %), $U = 225.00$, $p = 0.0009$.

All 30 (100.00 %) patients in the comparison group were in a state of euthyroidism, in the main group there were 19 (63.33 %) such patients, $U = 285.00$, $p = 0.0150$. In the main group, 11 (36.67 %) patients had hypothyroidism.

During the preoperative laboratory examination, an increase in the level of AT-TPO was detected in 8 (26.67 %) patients in the comparison group and in 20 (70.00 %) patients in the main group, $U = 270.00$, $p = 0.0080$.

No increase in TG levels was detected among patients in the comparison group, while in the main group 2 (6.67 %) patients had an increase in this indicator, $U = 360.00$, $p = 0.1858$.

The scope of the operation consisted only of thyroidectomy and central lymph node dissection in 24 (80.00 %) patients in the comparison group and in 22 (73.33 %) patients in the main group, $U = 4355.00$, $p = 0.8303$. The operation was complemented by lateral lymphatic dissection in 6 (20.00 %) patients in the comparison group and in 8 (26.67 %) in the main group, $U = 4355.00$, $p = 0.8303$.

When comparing the histological types of the PTC, the classic variant of the PTC was most often detected in the majority of patients in both groups, in the comparison group in 27 (90.00 %) cases, in the main group – in 25 (83.33 %), $U = 420.00$, $p = 0.6627$. The encapsulated variant was detected equally rarely, in 2 (6.67 %) patients in the comparison group and in 2 (6.67 %) of the main group, $U = 450.00$, $p = 1.0000$. The follicular variant was present in 1 (3.33 %) patient in the comparison group and 2 (6.67 %) patients in the main group, $U = 435.00$, $p = 0.8303$. In the comparison group, no patient had a diffuse sclerosing variant, in the main group, in 1 (3.33 %) case, such a histological variant of the PTC was detected, $U = 435.00$, $p = 0.8303$.

According to the pathological examination, metastatic of regional lymph nodes were significantly more common among patients in the main group, in 6 (20.00 %) patients in the comparison group and in 21 (70.00 %) patients in the main group, $U = 225.00$, $p = 0.0009$. Metastases in the central lymph node group alone were present in 4 (13.33 %) patients in the comparison group and 15 (50.00 %) in the main group, $U = 285.00$, $p = 0.0150$. Metastatic lymph node involvement in the central and lateral groups was detected in 2 (6.67 %) patients in the comparison group and 6 (20.00 %) in the main group, $U = 390.00$, $p = 0.3790$.

According to the criteria for the classification of TNM papillary thyroid carcinoma of the eighth revision of the UICC and AJCC in 2017, 24 (80.00 %) patients in the comparison group had the first stage of the disease, and 22 (73.33 %) in the main group, $U = 420.00$, $p = 0.6627$. The second stage of the disease was detected in

6 (20.00 %) patients of the comparison group and in 8 (26.67 %) patients of the main group, $U = 420.00$, $p = 0.6627$.

Only suppressive hormonal therapy was performed in 24 (80.00 %) patients of the comparison group and 8 (26.67 %) patients of the main group, $U = 210.00$, $p = 0.0004$. In the comparison group, 6 (20.00 %) patients received 1 course of radiotherapy, while in the main group there were 22 (73.33 %) such patients, $U = 195.00$, $p = 0.0002$. In the comparison group, 1 (3.33 %) patient required a second course of radioiodine therapy. In the main group, none of the patients required a second course.

Scientific novelty of the results. For the first time, the results of ultrasonographic examination were analyzed, on the basis of which it was substantiated and proved that background autoimmune thyroiditis complicates the assessment of nodal masses, because in patients with papillary thyroid cancer and autoimmune thyroiditis, the nodes during the examination more often had signs of benignity.

The lower informativeness of TAPB in the diagnosis of PCa in patients with autoimmune thyroiditis was proved, since in this category of patients in half of the cases the results belong to Bethesda categories 3 and 4, which are uninformative.

A higher incidence of metastasis to regional lymph nodes was found in patients with papillary thyroid carcinoma in the setting of autoimmune thyroiditis.

For the first time, the indications for lymph node dissection in patients with papillary thyroid cancer in the setting of autoimmune thyroiditis were individualized. Given the reduced diagnostic value of instrumental and cytological studies, high incidence of metastasis in patients with AIT and nodal masses with TI-RADS category 2 and 3 and/or Bethesda category 3 or 4, the need for surgical intervention in the volume of thyroidectomy and mandatory intraoperative rapid examination of the thyroid neoplasm to further decide on lymphatic dissection was proved.

Practical significance of the results. The results of the assessment of the impact of autoimmune thyroiditis on the course of papillary cancer allowed to substantiate and expand the indications for lymphatic dissection in patients with papillary thyroid cancer in the setting of autoimmune thyroiditis.

A method for drainage of postoperative wound after thyroidectomy was introduced (utility model patent No. 132495 Ukraine, IPC (2019.01) A61B 17/00. Method of drainage of postoperative wound in thyroidectomy / Zavgorodnyi S.M., Rylov A.I., Danilyuk M.B., Kubrak M.A., Zimnya K.O.; owners: Zaporizhzhia State Medical University (UA), Zavhorodniy S.M. (UA), Rylov A.I. (UA), Danylyuk M.B. (UA), Kubrak M.A. (UA) // Industrial Property. - Published on 25.02.2019, Bulletin No. 4) allows to reduce the risk of seroma and hematoma formation in the postoperative wound and to obtain a better cosmetic effect.

The obtained results have been implemented in the practical activities of the surgical department of the Ternopil Municipal Emergency Hospital in Ternopil. Ternopil, the surgical department of the multidisciplinary hospital "VITACENTER" in Zaporizhzhia. Zaporizhzhia, the Department of Endocrine Surgery of the Mechnikov Dnipro Regional Clinical Hospital, Dnipro. Dnipro.

The results of the dissertation work have been implemented in the educational process and scientific work of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Department of Faculty Surgery, Department of Hospital Surgery of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

Publications. Based on the materials of the dissertation, 10 scientific papers were published: 2 articles in publications included in the Scopus and Web of Science databases, 1 article in a professional periodical approved by the Higher Attestation Commission of Ukraine, category B, 6 in the proceedings of congresses and conferences, and 1 utility model patent.

Key words: *thyroid gland, papillary cancer, autoimmune thyroiditis, ultrasound, sonography, fine needle aspiration biopsy, cytological examination, surgical treatment, thyroidectomy, lymphadisection, metastases, intraoperative rapid biopsy, morphology, hormonal suppression therapy, radioiodine therapy.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Актуальні питання діагностики та лікування папілярного раку щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту / Завгородній С.М., та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, №2. С. 670-675. <https://doi.org/10.14739/23101210.2020.5.214740> (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
2. Труднощі діагностики вузлової патології щитоподібної залози на фоні аутоімунного тиреоїдиту / Зимня К. О., та ін. *Проблеми ендокринної патології*. 2022 №2. С. 25 – 31. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.04> (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
3. Zymnia K. O. Assessment of ultrasonographic signs of autoimmune thyroiditis validity based on the histopathologic examination results. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022 № 3 (166). С. 205-209. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-3-166-205-209> (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
4. Zavgorodnyi S., Zymnia K., Rylov A., Danylyuk M., Kubrak M. Difficulties of diagnostics thyroid pathology that combined with autoimmune thyroiditis. *7th Lublin International Medical Congress: зб. тез доповідей учасників конференції, 26-28 лист. 2020 р. м.Люблін, Польща*. С. 44. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
5. Завгородній С.М., Зимня К.О. Actual issues of diagnostics and treatment of papillary cancer of thyroid on the background of autoimmune thyroiditis. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020: зб. тез доповідей учасн. наук. конф. студентів ЗДМУ, 16 груд. 2020 р., м. Запоріжжя*. С. 42-43. URL: https://mphu.edu.ua/upload/files/student/201216_zb_tez.pdf (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
6. Зимня К., Рилов А., Данилюк М., Завгородній С. Аспекти діагностики вузлової тиреоїдної патології на фоні хронічного аутоімунного тиреоїдиту. *Сучасні дослідження в сфері біології людини та наукові досягнення медичної*

галузі фармації: мат. Міжнар. спец. наук. конференції, 19 лютого 2021 р. м. Хмельницький, С. 16-17. <https://doi.org/10.36074/mcnd-19.02.2021.medicine.02>. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).

7. Завгородній С.М., Зимня К.О., Рилов А.І., Данилюк М.Б. Роль ультразвукового дослідження при діагностиці вузлової патології щитоподібної залози на фоні аутоімунного тиреоїдиту. *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021*: зб. тез доповідей наук.-практ. конференції з міжнар. участю молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя 15-16 квітня 2021 р. С. 112. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).

8. Zavorodniy S. N., Rylov A. I., Danylyuk M. B., Zymnia K. O. The role of ultrasound examination in the diagnostic of autoimmune thyroiditis. *5th international medical interdisciplinary congress*: зб. тез доповідей учасників конференції, 5 черв. 2021 р. м. Бидгощ, Польща, С. 27. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).

9. Завгородній С.М., Рилов А.І., Данилюк М.Б., Зимня К.О. Ефективність ультразвукового дослідження при постановці діагнозу аутоімунний тиреоїдит. *УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)*: мат. Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Полтава, 8 жовт. 2021 р. *Проблеми екології та медицини*. 2021. Т. 25, № 3–4. С. 27–28. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).

10. Спосіб дренажування післяопераційної рани при тиреоїдектомії : пат. № 132495 Україна, МПК (2019.01) А61В 17/00. № u201810090 ; заявл. 09.10.2018 ; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. (Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, формулювання формули винаходу та впровадження в практичну роботу).

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів та скорочень	15
Вступ	16
Розділ 1 Перебіг папілярного раку щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту	22
1.1 Актуальність	22
1.2 Патогенетичні ланки розвитку автоімунного тиреоїдиту	25
1.3 Спільні риси молекулярного профілю папілярного раку щитоподібної залози та автоімунного тиреоїдиту	28
1.4 Труднощі діагностики папілярного раку щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту	34
1.5 Резюме	38
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	40
2.1 Загальна характеристика груп спостереження	40
2.2 Клініко-лабораторне обстеження	46
2.3 Інструментальні дослідження	47
2.4 Методика оперативного втручання	51
2.5 Патоморфологічне дослідження	54
2.6 Методи статистичної обробки	59
Розділ 3 Аналіз результатів обстеження та лікування пацієнтів групи порівняння	61
3.1 Аналіз результатів передопераційного обстеження	61
3.2 Аналіз оперативного втручання та післяопераційних ускладнень	65
3.3 Аналіз результатів патоморфологічного дослідження	68
3.4 Аналіз післяопераційного лікування	72
Розділ 4 Аналіз результатів обстеження та лікування пацієнтів основної групи	79
4.1 Характеристика результатів передопераційного обстеження	79

4.2 Особливості оперативного втручання	87
4.3 Аналіз результатів патоморфологічного дослідження	92
4.4 Післяопераційне лікування пацієнтів та перебіг папілярного раку щитоподібної залози	96
Розділ 5 Аналіз отриманих результатів обстеження та лікування досліджуваних груп	104
Розділ 6 Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження	116
Висновки	127
Практичні рекомендації	128
Список використаних джерел	129
Додаток А Акти впровадження	158
Додаток Б Список опублікованих праць за темою дисертації	163
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	165
Додаток Г Копія патенту на корисну модель	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА СКОРОЧЕНЬ

АІТ	-	автоімунний тиреоїдит
АФК	-	активні форми кисню
АТ - ТГ	-	антитіла до тиреоглобуліну
АТ-ТПО	-	антитіла до тиреопероксидази
НАДФ	-	нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфатоксидази
ПРЩЗ	-	папілярний рак щитоподібної залози
ПЩЗ	-	прищитоподібні залози
РЩЗ	-	рак щитоподібної залози
ТАПБ	-	тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія
ТГ	-	тиреоглобулін
ТТГ	-	тиреотропний гормон
УЗД	-	ультразвукове дослідження
ЩЗ	-	щитоподібна залоза
AGEs	-	advanced glycation end products
BAFF	-	B-cell activating factor
CTLs	-	цитотоксичні Т-клітини
CTLA-4	-	цитотоксичність Т-лімфоцитів
IFN- γ	-	інтерферон гамма
IL	-	інтерлейкіни
PD-1	-	programmed cell death protein 1
RAGE	-	рецептори AGE
Tfh2	-	Т-фолікулярні хелпери 2
TGF- β	-	tumor growth factor β
TLRs	-	toll like receptors
Treg	-	Т-регулятори

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. На сьогодні невпинно зростає частота онкопатології серед населення всього світу, це також стосується і частоти злоякісних новоутворення щитоподібної залози. Так в США у 2015 році зареєстровано 37200 нових випадків на рік, тоді як у 2020 році цей показник вже становив 63000 на рік [1]. Незважаючи на те, що рак щитоподібної залози (РЩЗ) становить 1 – 3 % від загальної кількості всіх злоякісних новоутворень, в більшості країн світу захворюваність при даній патології щорічно збільшується приблизно на 4 % [2]. В Україні РЩЗ на 2021 посідає восьме місце серед злоякісних захворювань у жінок. За останній рік його захворюваність зросла на 13,1 %. Основним у структурі РЩЗ є папілярний рак, який складає близько 70 % [3].

Відбувається зростання як частоти виявлення РЩЗ, так і поєднання даного захворювання із супутньою патологією тиреоїдної тканини, що підтверджено гістологічно. Найрозповсюдженішою фоновою патологією ПРЩЗ є АІТ, який хоч і не є безпосередньою причиною розвитку злоякісного новоутворення щитоподібної залози, однак сприяє злоякісній трансформації клітин і робить складнішою діагностику та своєчасну постановку діагнозу [2]. Це пояснюється наявністю специфічних морфологічних змін при АІТ: інфільтрація лімфоїдними елементами з формуванням типових лімфоїдних фолікулів та фіброзом стромы в міждолькових септах. Поєднання даних патологій фіксується при морфологічному дослідженні у 30 - 50 % [4]. Попри велику кількість досліджень механізм впливу АІТ на розвиток та перебіг ПРЩЗ залишається не вивченим.

Незважаючи на широке впровадження та доступність ультразвукового дослідження і лабораторних методів обстеження, залишаються невирішеними проблеми діагностики даної патології. Це пов'язано з відсутністю специфічних ультрасонографічних ознак АІТ. Підвищений рівень титрів антитіл до тиреопероксидази виявляють у 10 - 15 % здорових осіб [5]. У той же час існують

форми серонегативного АІТ, який на сьогодні не можливо підтвердити за допомогою визначення стандартного тиреоїдного профілю.

При порівнянні результатів цитологічних та гістологічних висновків вузлових утворень із наявністю в якості фонового захворювання щитоподібної залози та без нього, виявлено, що хронічний тиреоїдит підвищує число сумнівних цитологічних висновків [6]. Таке трактування результатів цитологічного дослідження призводить до невірної вибору об'єму операції у даної групи пацієнтів.

Питання якісного лікування ПРЦЗ на фоні АІТ залишається відкритим - не досліджено частоту метастазування та не визначено об'єм оперативного втручання у цієї групи пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету «Модифікація хірургічних аспектів лікування пацієнтів різних вікових груп у мирний та військовий час». Державний реєстраційний № 0122U201230. Здобувач є співвиконавцем зазначеної НДР і виконала фрагмент роботи, присвячений особливостям клінічного перебігу та хірургічному лікуванню хворих на папілярний рак щитоподібної залози з автоімунним тиреоїдитом.

Мета. Покращити результати лікування високодиференційованого раку щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту шляхом індивідуалізації об'єму оперативного втручання.

Для досягнення мети поставлені наступні завдання

1. Проаналізувати результати ультразвукового дослідження та визначити їх діагностичну цінність при постановці діагнозу у передопераційному періоді у пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.

2. Визначити інформативність результатів тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії вузлових утворень щитоподібної залози для діагностики

папілярної карциноми щитоподібної залози у передопераційному періоді у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом.

3. Визначити частоту та особливості метастазування папілярного раку щитоподібної залози на фоні аутоімунного тиреоїдиту з метою вибору об'єму оперативного лікування.

4. Удосконалити алгоритм лікування папілярного раку щитоподібної залози у пацієнтів з хронічним тиреоїдитом, шляхом індивідуалізації об'єму оперативного втручання.

Об'єкт дослідження: високодиференційований рак щитоподібної залози, аутоімунний тиреоїдит.

Предмет дослідження: інформативність ультразвукового дослідження при постановці діагнозу аутоімунний тиреоїдит, інформативність даних тонкоглкової пункційної аспіраційної біопсії в діагностиці папілярного раку щитоподібної залози на фоні аутоімунного тиреоїдиту, частота метастазування папілярного раку щитоподібної залози на фоні аутоімунного тиреоїдиту.

Методи дослідження.

1. Клінічні методи: фізикальне обстеження хворих.
2. Загальноклінічні лабораторні методи дослідження: визначення рівня гемоглобіну та лейкоцитів в периферичній крові.
3. Біохімічні методи дослідження: визначення рівня трийодтироніну, тироксину, тиреотропного гормону, тиреоглобуліну, антитіл до тиреопероксидази, антитіл до тиреоглобуліну, кальцитоніну.
4. Інструментальні методи дослідження: ультразвукове дослідження – визначення розмірів, структури та кровопостачання щитоподібної залози, рентгенографія органів грудної клітини, комп'ютерна томографія органів грудної клітини.
5. Морфологічні методи: тонкоглкова аспіраційна пункційна біопсія, патогістологічне дослідження.
6. Статистичні методи: аналіз даних проводився за допомогою пакетів програм «Excel», методами варіаційної статистики з використанням

параметричних та непараметричних критеріїв за допомогою пакетів прикладних комп'ютерних програм STATISTICA 13.0, TIBCO Software inc. (Ліцензія JPZ804I382130ARCN10-J) і MICROSOFT EXCEL 2013 (Ліцензія 00331-10000-00001-AA404).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено аналіз результатів ультразвукографічного дослідження, на основі якого обґрунтовано та доведено, що фоновий автоімунний тиреоїдит ускладнює оцінку вузлових утворень, тому що у пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози та автоімунним тиреоїдитом вузли під час обстеження частіше мали ознаки доброякісних.

Доведено нижчу інформативність ТАПБ у діагностиці ПРЦЗ у пацієнтів автоімунним тиреоїдитом, оскільки у даній категорії хворих в половині випадків результати відносять до 3 та 4 категорії Bethesda, які є неінформативними.

Виявлено вищу частоту метастазування в регіонарні лімфатичні вузли у пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту.

Вперше індивідуалізовано показання для виконання лімфатичної дисекції у пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту. Враховуючи знижену діагностичну цінність інструментального та цитологічного дослідження, високу частоту метастазування у пацієнтів з АІТ та вузловим утворенням з категорією TI-RADS 2 і 3 та/або 3 чи 4 категорії Bethesda, доведено необхідність виконання оперативного втручання в об'ємі тиреоїдетомії та обов'язкового інтраопераційного експрес-дослідження новоутворення щитоподібної залози для подальшого вирішення питання про проведення лімфатичної дисекції.

Практичне значення отриманих результатів

Результати оцінки впливу автоімунного тиреоїдиту на перебіг папілярного раку, дозволили обґрунтувати та розширити показання для виконання лімфатичної дисекції у пацієнтів з папілярним раком щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту.

Впроваджений спосіб дренивання післяопераційної рани при тиреоїдектомії (патент на корисну модель № 132495 Україна, МПК (2019.01) А61В 17/00. Спосіб дренивання післяопераційної рани при тиреоїдектомії / Завгородній С. М., Рилов А. І., Данилюк М. Б., Кубрак М. А., Зимня К.О.; власники: Запорізький державний медичний університет (UA), Завгородній С. М. (UA), Рилов А. І. (UA), Данилюк М. Б. (UA), Кубрак М. А. (UA) // Промислова власність. - Опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4) дозволяє знизити ризик утворення сером та гематом післяопераційної рани та отримати кращий косметичний ефект.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність хірургічного відділення «Тернопільська комунальна лікарня швидкої допомоги» м. Тернопіль, хірургічного відділення, багатопрофільної лікарні «ВІТАЦЕНТР» м. Запоріжжя, відділення ендокринної хірургії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» м. Дніпро.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача

Авторка самостійно провела інформаційний пошук і аналіз літератури за темою дисертації. Спільно з науковим керівником, визначено мету і завдання дослідження та шляхи їх досягнення. Авторка особисто брала участь в обстеженні і хірургічному лікуванні пацієнтів на папілярний рак щитоподібної залози. Сформульовані основні положення, висновки, практичні рекомендації. У наукових працях, що опубліковані у співавторстві, здобувачем проведений аналіз матеріалу, формування основних положень та висновків, написання тексту та підготовка до друку.

Апробація дисертації

Матеріали дисертації представлені на науковій конференції студентів ЗДМУ «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020» (м. Запоріжжя, Україна, 16 грудня 2020 р.); на міжнародній науковій конференції «7th Lublin International Medical Congress» (м. Люблін, Польща, 26-28 листопада

2020 р.); на міжнародній спеціалізованій науковій конференції «Сучасні дослідження в сфері біології людини та наукові досягнення медичної галузі і фармації» (м. Хмельницький, Україна, 19 лютого 2021 р.); на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (м. Запоріжжя, Україна, 15-16 квітня 2021 р.); на міжнародній науковій конференції «5th international medical interdisciplinary congress» (м. Бидгощ, Польща, 5 червня 2021 р.); на Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» (м. Полтава, Україна, 8 жовтня 2021 р.); на науковій конференції з міжнародною участю «Проблеми ендокринології та ендокринної хірургії» (м. Київ, Україна, 31 вересня – 1 жовтня 2021р.).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на засіданні кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 26 жовтня 2023 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт: 2 статті - у виданнях, що включені до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 1 стаття – у фаховому періодичному виданні, затверджених ВАК України, категорія Б, 6 – в матеріалах з'їздів і конференцій, 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 168 сторінках друкованого тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку літератури та додатків. Робота ілюстрована 18 таблицями, 36 рисунками. Список використаних джерел містить 242 джерела в тому числі 11 кирилицею, 231 - латиницею.

РОЗДІЛ 1

ПАПЛІЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Актуальність

Одним з найпоширеніших злоякісних новоутворень з високим рівнем захворюваності в усьому світі є РЩЗ. За останні десятиліття за рахунок виявлення нових випадків особливо стрімко зросла захворюваність на ПРЩЗ [7]. Він відноситься до групи високодиференційованих видів раку, які становлять 90,00 % від усіх видів злоякісних пухлин ЩЗ [8]. Середній вік на момент встановлення діагнозу 51 рік, у 43% випадків злоякісне новоутворення виявляють у віці від 45 до 64 років [9]. Смертність від цього захворювання становить менше ніж 2,00 % через 5 років, однак більша ніж у 25,00 % з даною формою раку виникає рецидив [10]. У значної частини пацієнтів ПРЩЗ, виявляють не як самостійне захворювання, а в поєднанні з іншими патологіями ЩЗ. Найчастіше виявляють поєднання з АІТ [11].

Хронічний автоімунний тиреоїдит – неспецифічне незворотне запалення щитоподібної залози (ЩЗ), для якого характерна присутність специфічних антитіл проти тиреоїдної тканини, таких як антитиреоїдна пероксидаза та антитіла до тиреоглобуліну. Захворювання має неспецифічні симптоми, повільно прогресує, руйнуючи тканину ЩЗ [12].

Автоімунні захворювання найбільш часто вражають ЩЗ [13, 14]. Тиреоїдит Хашимото найбільш розповсюджена органоспецифічна автоімунна хвороба, опосередкована Т-лімфоцитами і складає 30 % усіх автоімунних захворювань [15]. За різними даними захворюваність сягає від 15 до 30% і постійно зростає [13, 14, 15, 16]. Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки. Ризик появи захворювання зростає з віком; близько 20 % жінок в зрілому віці мають АІТ [17, 18, 19, 20]. Показник захворюваності серед чоловіків сягає 7 % [21].

Автоімунний тиреоїдит характеризується дифузною лімфоцитарною інфільтрацією, деструкцією фолікулів ЩЗ, внаслідок чого є основною причиною набутого гіпотиреозу [12, 22]. Близько 50 % хворих мають асимптомний перебіг та знаходяться у стані еутиреозу і лише у 3-8% випадків діагностується субклінічний гіпотиреоз [23, 24, 25, 26]. Відсутність специфічних скарг, стабільність даного захворювання не дозволяє діагностувати його на ранніх стадіях лише на основі опитування [27]. На початку захворювання АІТ, внаслідок руйнування тиреоцитів та виходу вмісту фолікулів в кров'яне русло, у пацієнтів може бути гіпертиреоз, з подальшим переходом в еутиреоїдний стан. По мірі заміщення зруйнованих тиреоцитів фіброзною тканиною відбувається розвиток гіпотиреозу [28]. Саме тому клінічна картина у таких хворих на АІТ різноманітна, оскільки вони можуть мати як гіпотиреоз, так і еутиреоз, або навіть гіпертиреоз. Згідно даних Американської асоціації клінічних ендокринологів близько 4,78 % популяції мають недиагностовану дисфункцію ЩЗ, у країнах Європи даний показник становить 6,71 % [27, 29, 30].

Діагностика АІТ базується на виявленні підвищеного рівня антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО), гіпотиреозу та наявності характерних ультрасонографічних ознак. Ці критерії унеможливають отримання реальної захворюваності на дану патологію, оскільки за деякими даними підвищення рівня АТ-ТПО виявляється у 20 % здорового населення. Даний показник може змінюватись в залежності від етнічного, гендерного та вікового складу населення [30]. Підвищення титру АТ-ТПО є результатом пізньої імунної відповіді і може не виявлятися на початкових стадіях захворювання [31, 32]. Окрім того рівень АТ-ТПО не пов'язаний з функціональним станом ЩЗ [33].

Відповідно до функції ЩЗ та на основі патоморфологічних змін виділяють різні форми АІТ: тиреоїдит Хашимото, лімфоцитарний, фокальний лімфоцитарний, лімфоматозний. Основними гістологічними ознаками захворювання є фіброз різного ступеня вираженості та присутність атрофічних фолікулів з невеликою кількістю колоїду. Тиреоїдит Хашимото відноситься до оксифільного тиреоїдиту, фіброзуючий варіант характеризується заміщенням

фолікулів ЩЗ сполучною тканиною, проте фіброз не виходить за межі капсули [34]. При змішаному типові виявляють менше виражену лімфоїдну інфільтрацію в порівнянні з ділянками фіброзу, за рахунок чого відбувається зменшення об'єму ЩЗ [35]. При фокальному лімфоцитарному тиреоїдиті виявляються локуси поділу та оксифільна метаплазія, пацієнти з даним типом АІТ в більшості випадків знаходяться у еутиреоїдному стані [36].

Тиреоїдит Хашимото відносять до первинних форм, при яких поєднується наявність зоба, лімфоїдної інфільтрації, фіброзу та гіперплазії тиреоцитів, а вторинні виявляють при інших захворюваннях ЩЗ, як наприклад, фокальний лімфоцитарний тиреоїдит, що поєднується з вузловими утвореннями ЩЗ. Останній знаходять у 20 % випадків при аутопсії [37, 38].

Останнім часом виділяють новий вид – IgG4-тиреоїдит [39]. Його особливістю є підвищення рівня IgG4 в периферичній крові та тканині ЩЗ. Цей варіант є локальною маніфестацією системної хвороби Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) [40]. Це фіброзно-запальна, імунноопосередкована хвороба, що була вперше описана у пацієнта з автоімунним панкреатитом в 2001 році, у якого було виявлено високий рівень IgG4 [41, 42]. Пацієнти з таким типом тиреоїдиту, як правило, молоді за віком та мають фіброзуючий варіант захворювання [43, 44]. Під час гістологічного дослідження виявляють лімфоплазмоцитарні інфільтрати, фіброз, облітеруючий флебіт та еозинофільну інфільтрацію. Дані зміни не досить специфічні оскільки є характерними для АІТ [45]. Проте деякі автори повідомляють в своїх дослідженнях про наявність різниці між IgG4- та не IgG4-тиреоїдитом. Зокрема виявлення міжфолікулярного фіброзу, а не міжчасточкового фіброзу. До того ж, повідомляється про вищі рівні АТ-ТПО у пацієнтів з даним типом тиреоїдиту, швидкий розвиток гіпотиреозу, який відбувається внаслідок прогресування процесів фіброзу. Слід зазначити, що у даної категорії пацієнтів при ультразвуковому дослідженні (УЗД) відсутні характерні ознаки АІТ, а вузлові утворення частіше мають риси злоякісних [46, 47].

За останні кілька років було досягнуто значного прогресу в розумінні молекулярного профілю ПРЩЗ і взаємозв'язку з прогресуванням даної хвороби. Незважаючи на сприятливий прогноз для пацієнта з ПРЩЗ, на теперішній час все ще залишаються невирішені питання в діагностиці, особливостях метастазування та лікуванні даної патології. Проблема полягає в ранньому виявленні пацієнтів, які потребують агресивного лікування. Ризик рецидиву може бути пов'язаним із молекулярним профілем пухлини, так більше ніж у 98,00% випадках ПРЩЗ було виявлено мутації пов'язані із розвитком злоякісного новоутворення ЩЗ [48]. Отже вибір лікування повинен бути адаптованим до кожного окремого пацієнта.

1.2 Патогенетичні ланки розвитку автоімунного тиреоїдиту

Етіологія та патогенез даного захворювання залишаються повністю невиченими, але факт, що це мультифакторне захворювання, яке має багатоступеневий процес розвитку хронічного запалення, внаслідок дисбалансу антиоксидатного захисту, є низкою взаємодії генетичних та зовнішніх чинників, не викликає сумнівів [49, 51].

Йоду належить провідна роль у функціонуванні гормональної системи ЩЗ, а його надлишок може активувати імунну систему багатьма шляхами, саме тому в йододефіцитних територіях спостерігається нижча захворюваність на АІТ, хоча в ряді досліджень отримано протилежний результат [52, 53, 54]. Підвищення рівня йоду знижує активність дейодегінази і сприяє накопиченню його активних форм та утворенню йодованих форм тиреоглобуліну (ТГ), які ініціюють процес апоптозу через активні форми оксиду. З іншого боку, при низьких концентраціях йоду також порушується контроль окисної активності, що призводить до йодіндукованого апоптозу. Таким чином, порушення обміну йоду може впливати на розвиток імунної відповіді декількома шляхами. До інших факторів, що можуть ініціювати захворювання належать: дисбаланс мікроелементів (зокрема селену), дефіцит вітаміну Д, радіація, вірусна інфекція та прийом деяких медикаментів [54, 55, 56, 57].

В основі розвитку АІТ лежать клітинні та гуморальні порушення. Дисфункція Т-клітин веде до порушення системи імунного гомеостазу через активацію апоптозу [58, 59]. Неспецифічний клітинний імунітет забезпечується Т-супрессорами (CD8+), які інгібують надмірну імунну відповідь через зниження активності проти специфічних антигенів ЩЗ [59, 60, 61]. Т-регулятори (Treg), в свою чергу, впливають на даний процес продукцією цитокінів, таких як Tumor growth factor β (TGF- β) та IL10, через прямий або непрямий шлях [60, 61].

Медіатор Forkhead box protein P3 (Foxp3) впливає на активність Treg, у разі відсутності регулювання його експресії основна функція перекладається на медіатор Helios та Programmed cell death protein 1 (PD-1), який попереджає імунне ураження через PD-L1. Підвищення даних медіаторів також може ініціюватись зниженням рівня Treg, тому хворі з АІТ мають знижену їх кількість в периферичній крові, в порівнянні із здоровими особами та обернену залежність з рівнем тиреоїдних антитіл [62, 63].

Провідна роль у механізмі розвитку АІТ належить порушенням в системі ферментативних та неферментативних компонентів детоксикації продуктів вільнорадикального окислення ліпідів. Вільнорадикальне окислення ліпідів фізіологічний процес, який відбувається в мембранах клітин, відіграючи важливу роль в забезпеченні метаболізму, та супроводжується накопиченням надлишку перекису водню [64]. Зміни у функціонуванні тиреоцитів призводять до порушення даного процесу та призводять до зниження активності загальної антиоксидантної системи. Надлишок перекису водню викликає ушкодження в молекулі ДНК, володіє цитотоксичною дією та інактивує ряд ферментів гліколізу, порушуючи таким чином фізичні властивості цитоплазматичних мембран [65]. Антиоксидантна активність порушується і внаслідок зниження інтенсивності окиснення ліпідів, що відбувається при розвитку гіпотиреозу.

Відомо декілька шляхів активації антиоксидантного захисту одним з яких є глутатіоновий. Він складається з відновленого глутатіону та комплексу ферментів – глутатіонпероксидази (утворюється внаслідок перетворення окисленої форми глутатіону у відновну), глутатіонтрансферази і

глутатіонредуктази [66]. Окисдатовний стрес створює умови, за яких інгібується один із ферментів гексозо-монофосфатного шляху, а саме глікозо-6-фосфатдегідрогеназа, який поставляє відновлені коферменти нікотинамід-аденіндинуклеотид-фосфатоксидази (НАДФ) для регенерації глутатіону під впливом глутатіонредуктази, або ж відбувається безпосереднє пригнічення глутатіонредуктази активними кисневими метаболітами [65, 67, 68, 69].

Advanced glycation end products (AGEs) – кінцеві продукти підвищеного гліколювання є маркером окисного стресу [70, 71, 72]. AGEs підвищують активність окисдатовного стресу, підтримуючи прогресування запалення через рецептори AGE (RAGE) на клітинних мембранах [73].

RAGE відноситься до Toll like receptors (TLRs), які забезпечують вроджений імунітет та беруть участь в імунній регуляції [74]. Soluble RAGE (sRAGE) розщеплюється металопротеїніназами і конкурує за зв'язок з AGE рецепторами, тим самим зменшуючи утворення активних форм кисню (АФК) та вихід прозапальних цитокінів [73, 75]. Дисбаланс sRAGE та RAGE призводить до утворення вільних радикалів та АФК [74, 76].

Клінічна цінність AGEs полягає у відсутності кореляції з рівнем АТ-ТПО. Окрім того, даний маркер виявляється у пацієнтів без гіпотиреозу [71, 77]. Отже, AGEs можна розглядати для використання у діагностиці серонегативного АІТ незалежно від функціонального стану ЩЗ.

Ініціація антиоксидантного захисту відбувається одночасно з активацією прозапальної ланки імунітету. Підвищення синтезу цитокінів в першу чергу посилює синтез посередника та їх активатора – каспази -1 [78, 79].

Окисдатовний стрес ініціюється також і клітинною ланкою, а саме через активацію Т- і В-клітин проти ТГ та тиреоїдної пероксидази, вони спричинюють вивільнення надлишкової кількості реактивного кисню з НАДФ, які руйнують фолікули ЩЗ. Підвищення рівня АФК та ліпід-пероксидази спричиняє прогресування деструкції тиреоцитів, призводячи до розвитку АІТ [80, 81]. Фолікулярні клітини руйнуються до різного ступеня. З іншими клітин відбувається процес гіперплазії та оксифільної метаплазії, тобто вони

збільшуються в розмірі та мають еозинофільну гранулярну цитоплазму, в якій містяться змінені мітохондрії [39].

Взаємозв'язок між АФК, генетичними особливостями та захисними біохімічними системами має вплив на розвиток апоптозу в умовах оксидантного стресу. Зв'язок між даними процесами на сьогодні залишається не достатньо вивченим, що робить актуальним питання оцінки антиоксидантного захисту для визначення активності АІТ. Своєчасна діагностика змін в системі вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту дозволить діагностувати АІТ на ранніх стадіях.

1.2. Спільні риси молекулярного профілю папілярного раку щитоподібної залози та автоімунного тиреоїдиту

В більшості випадків АІТ є гістологічною знахідкою у пацієнтів прооперованих з приводу ПРЩЗ. Вперше зв'язок між цими хворобами описано Dailey в 1955 і від того часу дане питання залишається дискусійним [82]. Найбільш розповсюджена онкопатологія ЩЗ папілярний рак, показник його захворюваності сягає 80 % і постійно зростає [48].

Лише у 29 % випадків ПРЩЗ зустрічається як самостійне захворювання, серед інших патологій найчастіше поєднання з АІТ [83, 84, 85]. Взаємозв'язок даних патологій є актуальною темою в онкотиреоїделогії, оскільки до сьогодні залишаються незрозумілими причинно-наслідкові відносини. З одного боку, АІТ можна вважати предраківим захворюванням, оскільки хронічне запалення призводить до неотрансформації клітин [86, 87]. З іншого боку, пухлина може провокувати розвиток перитуморального запалення [88].

Частина літературних джерел повідомляє про відсутність взаємозв'язку розвитку ПРЩЗ на фоні АІТ, повідомляючи при цьому про ризик малігнізації, який сягає 23 % [87, 88, 89]. Інші дослідження свідчать про значно вищий ризик малігнізації [90, 91]. Згідно даних, отриманих за результатами ТАПБ ймовірність виявлення ПРЩЗ на фоні АІТ значно нижче, ніж при патоморфологічному дослідження [92]. Такі результати пояснюються недостатньою кількістю гістологічного матеріалу, що отримується під час ТАПБ для діагностики АІТ, що

робить неможливим імуногістохімічне виявлення АІТ в передопераційному періоді.

При АІТ, як фоновій патології, підвищується рівень клітинного поліморфізму, що ускладнює цитологічну діагностику та підвищує кількість сумнівних результатів. На користь цього свідчать дані порівняння інформативності цитологічної діагностики у пацієнтів з ПРЩЗ на фоні АІТ та як самостійної патології. За даними дослідження, частота передопераційної діагностики ПРЩЗ на фоні АІТ становила 33 %, тоді як без нього 80% [93].

Патогенетичний зв'язок між АІТ та ПРЩЗ полягає в схожості цитологічного та імуногістохімічного профілю [94]. Наприклад: селен приймає участь в регуляції клітинного циклу, оскільки при АІТ його рівень знижений, він опосередковано призводить до розвитку ПРЩЗ [95]. У пацієнтів з гіпотиреозом постійне підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) стимулює проліферацію епітеліальних клітин призводячи до розвитку онкопатології [96, 97, 98]. Слід зазначити, що АІТ не з усіма онкологічними захворюваннями ЩЗ має зв'язок, так з папілярним раком він існує, проте з фолікулярним чи анапластичним відсутній [99, 100, 101].

Немає однозначних даних про перебіг ПРЩЗ при його поєднанні з АІТ. Більш сприятливий перебіг може пояснюватись схильністю до розвитку фіброзу, який буде попереджати інвазію пухлини за межі капсули ЩЗ.

При АІТ порушується PD-1/PD L1 шлях імунної відповіді. За результатами одного з досліджень у пацієнтів з АІТ рівень PD-L1 низький, що має сприяти більш доброякісному перебігові [102]. Даний результат є досить контраверсійним, оскільки PD-1 синтезується на активних Т-лімфоцитах, а PD-L1 - на антиген-презентуючих клітинах. PD-L1 протеїн ракових клітин блокує PD-1 рецептор, таким чином відбувається їх вислизання з під імунного контролю, що дає можливість для росту та інвазії [103, 104]. Тобто PD-L1 є ключовим регулятором активності Т-клітинної імунної відповіді та активації периферичної толерантності, секретується раковими клітинами і дозволяє ухилитись від імунної відповіді через PD-1 шлях [105, 106].

Схожість патогенезу АІТ та ПРЦЗ є і в гуморальних механізмах розвитку даних захворювань. Субклас IgG4 виявляється у 90 % пацієнтів з гіпотиреозом, спричиненим АІТ і має вторинну роль в його розвитку, виступаючи як контррегуляторний механізм запалення [107]. Антитіла до IgG4 є прозапальними, проте при руйнуванні нестабільних дисульфідних зв'язків в молекулі, міняються їх функції - вони стають біоспецифічними і не здатними сшивати антиген, а отже створювати імунні комплекси [108]. Підвищення рівня IgG4 пов'язано із спробою послабити запалення, на більш пізніх стадіях відбувається його зменшення, що пов'язано із розвитком фіброзу [109]. У пацієнтів з ПРЦЗ високий рівень IgG4 пов'язують із більшими розмірами пухлини та метастазуванням, оскільки він підвищує рівень TGF- β [108].

Цитотоксичні Т-клітини (CD4 CTLs), Т-фолікулярні хелпери 2 (Tfh2), В-клітини плазмобласти мають провідну роль в активації прозапальних цитокінів. Tfh2 клітини через активацію IL4 активують розвиток фіброзу, а В-клітини плазмобласти презентуючи антигени CD4+ клітинам, ініціюють цей же процес через IL1b, інтерферон гамма (IFN- γ) та TGF- β [109, 110]. Підвищення рівня АТ-ТПО корелює з підвищенням внутрішньоклітинного IFN- γ та фактору некрозу альфа, високі рівні даних цитокінів вказують на важкість АІТ [107]. Тобто підвищення рівнів TGF- β , IFN- γ має роль в розвитку АІТ та ПРЦЗ, що вказує на патогенетичний зв'язок цих захворювань.

Транспорт активних молекул до інших клітин забезпечується екзосомами, також вони зберігають біологічну активність в антигенній презентації. Таким шляхом вони активують автоімунні розлади через процес запалення [111, 112, 113, 114]. Екзосоми презентують антигени до дендритних клітин і зв'язуються з TLR2/3, спричиняючи активацію дендритних клітин через NF κ B шлях призводячи до дисбалансу CD4+ Т-лімфоцитів та розвитку АІТ [114]. Такі ж зміни відбуваються і у пацієнтів із системним червоним вовчаком, вітіліго, ревматоїдним артритом [115]. Це унеможлиблює використання даного маркеру у діагностиці АІТ, оскільки він не є специфічним, проте міг би використовуватись у прогнозуванні прогресії ПРЦЗ.

Повідомляється про нижчий рівень CD4+ у пацієнтів з поєднанням патологій, а оскільки вони відіграють протективну роль, то це веде до онкологічної трансформації. В тому ж дослідженні відмічено, що статистично значущої різниці в метастазуванні між пацієнтами з АІТ в порівнянні з ПРЦЗ, як самостійної патології нема [116].

Differential expression genes виявляється при ракових захворюваннях та хронічному запаленні. Вони поділяються відповідно до функцій на такі, що відповідають за біологічну прогресію, молекулярну функцію та клітинний компонент. Як біологічний компонент вони відповідають за імунну відповідь, захисні механізми та передачу сигналу через рецептор на поверхні клітини, також відіграють роль в запальній реакції, активації лейкоцитів і лімфоцитів. Їхня функція реалізується через хемокіни, цитокіни, молекули клітинної адгезії; цитотоксичність - через клітини кіллери. Їх функція може підвищуватись при астмі, цукровому діабеті I типу, вірусному міокардиті, реакції трансплантат проти хазяїна [117]. Підвищення даних маркерів може свідчити про наявність автоімунного захворювання, проте не є специфічним.

Висока захворюваність ПРЦЗ і його поєднання з іншими патологіями, потребує більш досконалих методів діагностики. Протягом останніх кількох років спостерігається великий інтерес до ролі довгих некодуючих РНК в регуляції патогенезу раку ЩЗ. Це супресорна іРНК, в експериментальному дослідженні виключення даної ланки регуляції апоптозу ініціювало розвиток пухлинного процесу [118]. У проведених дослідженнях виявлено, що зниження її рівня пов'язано із посиленням проліферації та інвазивних властивостей ПКЩЗ [119, 120, 121]. Таким чином зроблено висновок, що довгі некодуючі РНК індують апоптоз та призводять до зупинки клітинного циклу. Вважають, що вони можуть бути не лише діагностичними або прогностичними маркерами, а й розглядають можливість їх використання в лікуванні [122, 123, 124]. Визначення даного біомарера потребує більш дорогих ресурсів, що обмежує їх використання рутинно в патологоанатомічних та діагностичних лабораторіях та ускладнює використання в клінічній практиці.

Активно обговорюється роль інтерлейкінів (IL) в патогенезі ПРЩЗ та АІТ. У пацієнтів з тиреоїдитом Хашимото виявляють підвищення IL6, IL10, IL12, а у 56 % пацієнтів, також високі рівні IL17 та IL 22 [125, 126, 127]. Лімфоїдна інфільтрація призводить до пошкодження та атрофії фолікулів ЩЗ, що в свою чергу викликає епітеліальну дисплазію та підвищення рівнів цитокінів. Однак рівень IL 35, гетеромерного білка, який складається з двох субодиниць знижується ген 3 індукованим вірусом Епштейн-Барра, та IL-12a – знижується. Його рівень пов'язаний з балансом Т-хелперів 17, які є представниками нової лінії CD4+ клітин, та Treg, він ослаблює їх зв'язок через Wtn/ β шлях [128]. Підвищення рівня Т-хелперів 17 індукує секрецію прозапальних цитокінів знижуюючи Treg, обмежуючи таким чином запальну відповідь та порушуючи імунну толерантність [129, 130]. Однак рівень інтерлейкінів не стійкий, оскільки змінюється під впливом будь-якого запалення чи патологічного процесу, що робить неможливим його використання в клінічній практиці з метою діагностики хронічного тиреоїдиту.

На фоні оксидативного стресу розвивається ендотеліальне судинне запалення [121, 132, 133, 134]. Ангіогенез супроводжує запалення та ріст пухлин. VEGFg також відомий як фактор проникності судин та стимулятор проліферації ендотеліальних клітин. Окрім того має пряму залежність з мітотичною активністю. Підвищенна експресія даного гена спостерігається як при тиреоїдитах, так і при ПРЩЗ [135]. Гарна васкуляризація ЩЗ нормальне явище, тобто і в незмінній тиреоїдній тканині виявляється даний фактор. Він огортає пухлину тонким шаром, знаходячись в тісному контакті з новоутворенням і стимулює його ріст [136]. Цей фактор імунореактивності знаходиться в цитоплазмі, а отже його застосування в клінічній практиці можливе лише для вузлів, що містять колоїдну рідину. Даний імуногістохімічний маркер не може використовуватись самостійно для діагностики захворювання, проте може вказувати на активність та інвазивні властивості пухлини.

Не можливо відхилити і генетичну схильність до розвитку АІТ. Особливої уваги заслуговує поліморфізм гена молекули-4 поверхневого антигену

цитотоксичності Т-лімфоцитів (CTLA-4) та протеїн тирозинової фосфатази. У гені CTLA-4 лише поліморфізм +49A/G змінює функцію білка та порушення регуляторної здатності, що важливо при розвитку АІТ. Фенотип CTLA-4 – Ala порушує функцію медіаторів лімфоцитів і викликає стан імунної толерантності. Порушення функціонування CTLA-4 призводить до нерегульованого порушення функції CD4, як наслідок відбувається активація В-клітин, що веде до синтезу автоантитіл IgG класу [137, 138, 139].

Важливим в розвитку АІТ ген регулятор апоптозу - B-cell lymphoma 2 (Bcl-2). Його функція полягає в інгібуванні даного процесу. Поліморфізм Bcl-2 змінює його експресію та призводить до дисбалансу механізмів, які регулюють апоптоз. При злоякісних утвореннях спостерігається підвищення його експресії, окрім того при його високих рівнях відмічають втрату диференціювання та резистентність до лікування. Захищаючи клітини від апоптозу Bcl-2 сприяє пухлинній трансформації клітини [140, 141].

B-cell activating factor (BAFF) належить до сімейства лігандів TNF і продукується клітинами мієлоїдного походження, такими як моноцити та дендритні клітини, фолікулярними клітинами, Т-клітинами. Він є трансмембранним білком, який після процесінгу фурином звільнюється у вигляді розчинного цитокіна 2, і забезпечує дозрівання В-клітин, переключення імуноглобуліну та продукцію антитіл. Його розчинна форма існує у вигляді тримерів BAFF 3-mer або у їх комплексі. При високих рівнях BAFF спостерігається висока продукція імуноглобулінів, що веде за собою підвищену активність гуморального імунітету. Присутність запалення стимулює експресію клітинами BAFF, які не знадні не лише впливати на функцію В-клітин, а й опосередковано через BCMA/BAFF-R шлях на Т-фолікулярні хелпери [142, 143]. Останні роки BAFF активно досліджується в розвитку АІТ і виявляють підвищення його рівня у пацієнтів з даною патологією. В той же час не зважаючи на спільне походження TNF- α та BAFF різниці рівню TNF- α між здоровими особами та пацієнтами з хронічним тиреоїдитом не виявлено [144].

Оскільки ВАFF напряду пов'язаний з функціонуванням В-клітин, то в клінічній практиці визначення його рівня в сировотці крові можна використовувати для вирішення тактики лікування ПРЩЗ на фоні АІТ.

Хоча багато генетичних та факторів навколишнього середовища, які можуть викликати АІТ виявлені, патогенетичні механізми хронічного тиреоїдиту до сьогодні залишаються недостатньо вивченими. Розуміння етіопатогенезу взаємозв'язку автоімунних механізмів та розвитку неопроцесу в подальшому може сприяти точнішій діагностиці та адекватному виборі лікування.

1.4 Труднощі діагностики папілярного раку щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту

Основним методом виявлення вузлових утворень ЩЗ є УЗД. За даними літератури на основі фізикального обстеження пальпаторно новоутворення виявляється лише у 4-7% пацієнтів. Випадково вузли ЩЗ виявляються під час 67% ультразвукових досліджень ший, у 16% при виконання комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії, у 9% досліджень під час дуплексного дослідження сонних артерій та у 2% під час позитронно-емісійної комп'ютерна томографія з 18F-фтордезоксиглюкозою [145].

Ультрасонографічне дослідження є доступним методом діагностики не лише вузлових утворень ЩЗ, а й широко використовується для виявлення АІТ [146]. Основними ультрасонографічними ознаками АІТ є неоднорідність паренхіми ЩЗ, яка зумовлена чергуванням гіпоехогенних ділянок з фіброзними тяжами. Чим більша кількість залучених у цитотоксичний процес фолікулів, тим вища ступінь зниження ехогенності. Це призводить до збільшення гідрофільності тиреоїдної тканини - лімфоїдної інфільтрації. Окрім дифузної гіпоехогенності можуть виявлятися псевдовузли через фібропластичну проліферацію тиреоїдної тканини [147]. Ще однією ознакою АІТ при УЗД є підвищена судинна щільність або гіперваскуляризація, чутливість якої всього 7,7 % [148]. Також, про наявність у пацієнта АІТ свідчать додаткові ознаки такі, як фіброзні включення, нерівність контурів ЩЗ [149]. Наявність фіброзних включень або тяжів, які заміщують тиреоїдну тканину, свідчить про довготривалість захворювання [150]. На

сьогоднішній день активно впроваджується в практику доповнення УЗД ЩЗ еластографією, яка дає змогу краще розрізняє нормальну тиреоїдну тканину та наявну дифузну інфільтрацію лімфоцитами [151].

Діагностичні дилеми виникають у пацієнтів з мінімальними ультрасонографічними змінами і призводять до хибного тлумачення 20-30 % даних обстеження [149]. Тому лише даних УЗД не достатньо для встановлення діагнозу АІТ, цей метод обстеження дозволяє лише припустити наявність даної патології та вказує на необхідність подальшого дообстеження [37, 152].

Одним з найактуальніших питань є своєчасна діагностика раку щитоподібної залози. УЗД ЩЗ є досить ефективним методом діагностики вузлових утворень розміром більше 1 см. Однак комбінація з АІТ є фактором ризику збільшення частоти хибнонегативних результатів [153]. Попри широке впровадження в клінічну практику та діагностичні можливості УЗД досить часто у пацієнтів з АІТ присутня недооцінка злоякісності вузла [150, 154].

Труднощі при оцінці вузлових утворень ЩЗ у пацієнтів з АІТ, обумовлені саме наявністю таких гіпоехогенних ділянок, які можуть сприйматись як новоутворення або ускладнювати оцінку його ехогенності. Відмінністю від істинних вузлів є відсутність чітких або зубчатих контурів та при обстеженні в різних проекціях їх злиття з паренхімою ЩЗ [152].

На пізніх стадіях АІТ дрібні ехогенні фіброзні перегородки можуть створювати псевдолобулярний вигляд паренхіми, що потребує диференціальної діагностики з дифузною склерозуючим варіантом ПРЩЗ, при якому візуалізуються ще й множинні мікрокальцифікати в межах всієї щитоподібної залози [155].

Альтернативним методом диференційної діагностики доброякісних та злоякісних вузлових утворень при АІТ є еластографія. Чутливість та специфічність поєднання цих двох методик ультразвукового обстеження в діагностиці вузлів щитоподібної залози становила 0,88 та 0,86 відповідно [156, 157]. Однак при наявності кістозної трансформації, ефективність даного методу нівелюється [158].

Ще одним варіантом діагностики злоякісного новоутворення ЩЗ може бути УЗД з контрастним підсиленням при якому оцінюється наявність нодулярного кровотоку та інвазія пухлини в тиреоїдну тканину. Оскільки при АІТ відбувається зміна кровотоку, тож у пацієнтів з ПРЩЗ на фоні тиреоїдиту даний вид дослідження може спотворювати результати [159].

В передопераційній діагностиці для виявлення метастатичного ураження лімфатичних вузлів використовують УЗД. Однак у пацієнтів з АІТ збільшення центральних лімфатичних вузлів може бути внаслідок тиреоїдиту, а не через метастази пухлини. Таким чином діагностична ефективність УЗД для виявлення метастатичного ураження у пацієнтів з супутнім АІТ знижена [160].

Цитологічне дослідження не використовується для діагности АІТ, але застосовується у випадках наявності вузлових новоутворень. ТАПБ на даний час є досить ефективним методом оцінки злоякісності вузлових уражень щитовидної залози. Проведення цитологічного дослідження рекомендовано для вузлів з підозрою на злоякісність незалежно від їх розміру [161]. Дане дослідження має чутливість від 65,00 % до 99,00 % та специфічність від 72,00 % до 100,00 % [162]. Тим не менш, існує багато потенційних діагностичних пасток, які можуть призвести до хибнопозитивних та/або хибнонегативних результатів. Одним з таких факторів є автоімунний тиреоїдит, який ускладнює встановлення морфологічного типу вузла щитоподібної залози [163, 164].

Згідно стратифікаційної шкали ризику Bethesda існує 6 категорій цитологічних результатів дослідження. Пунктати 1 категорії (кістозна рідина або безклітинний пунктат) мають ризик злоякісності від 1,00 % до 4,00 %. До 2 категорії відносяться пунктати, які мають цитологічні ознаки доброякісних новоутворень. У даних випадках ризик наявності злоякісного новоутворення становить менше 3,00 %. Пунктати з 3 категорією ризику (атипія невизначеного генезу) – від 5,00 % до 15,00 %. Даним пацієнтам рекомендується повторити ТАПБ. До 4 категорії Bethesda відносять пунктати, які оцінюють як утворення мікрофолікулярної будови з вогнищевою атипією. Ризик злоякісності становить від 20,00 до 30,00 %. Таким пацієнтам рекомендується проведення оперативного

втручання в об'ємі гемітиреодектомія. При наявності пунктату віднесеного до 5 або 6 категорії Bethesda виявляють атиповий фолікулярний епутелій з поодинокими та множинними внутрішньоядерними включеннями, ризик злякисності новоутворення становить 60,00-75,00 % та 97,00-99,00 % відповідно [165].

Під час цитологічного дослідження у пацієнтів з тиреоїдитом Хашимото виявляють лімфоїдні та фолікулярні клітини з різним ступенем дегенеративних змін. Атипія клітин, анізонуклеоз та плеоморфізм спостерігаються, як при АІТ, так і при ПРЩЗ [163]. Тому диференційна діагностика у разі поєднання цих патологій є складнішою.

Довготривале запалення послаблює імунну толерантність, сприяючи онологічній трансформації, це є однією з причин пов'язують отримання невизначених результатів цитологічного дослідження у пацієнтів з АІТ [166]. Фолікулярна неоплазія визначається в запальному інфільтраті навіть без присутності пухлини [167].

При АІТ морфологічні зміни паренхіми ЩЗ включають запальну інфільтрацію, ангіоектазії та проліферацію судин, що може збільшувати крововилив під час процесу ТАПБ. Внаслідок цього може відбуватись додавання змішаних компонентів до цитологічних мазків, що, ймовірно, буде сприяти отриманню невизначених цитологічних результатів [168].

Наявність АІТ підвищує отримання як хибнопозитивних, так і хибно-негативних результатів ТАПБ [168, 169].

Зміни тиреоїдної тканини у пацієнтів з АІТ ускладнюють оперативне втручання. Інфільтративно-спайковий перипроцес є наслідком хронічного запального процесу і робить складнішою не лише мобілізацію ЩЗ, а й візуалізацію поворотних гортанних нервів, прищитоподібних залоз, судин. Також цьому сприяє різного ступеня набряк та інфільтрація навколишніх тканин [170, 171].

Метастазування в шийні лімфатичні вузли є основним фактором ризику рецидиву ПРЩЗ. Серед пацієнтів з ПРЩЗ метастази в центральну групу

лімфатичних вузлів виявляють у 30-80 % випадків [172]. Тому питання проведення лімфатичної дисекції є таким важливим у даної групи пацієнтів.

Хоча зараз і проводяться дослідження для визначення факторів ризику метастазування, на даний час чітко не визначено клінічні критерії високого ризику метастазування. За даними літератури пацієнти з такими факторами, як чоловіча стать, молодий вік, мультифокальність, розмір пухлини > 5 мм, лімфоваскулярна інвазія та екстратиреоїдне поширення мають вищий ризик метастазування у лімфатичні вузли ший [173, 174, 175].

Не існує єдиної думки щодо впливу тиреоїдиту Хашимото на клінічний перебіг ПРЦЗ. Частина дослідників обговорює захисні властивості хронічного тиреоїдиту, тоді як інші вказують на агресивніший перебіг та менш сприятливий прогноз при поєднанні даних патологій [171, 176].

Результати одного з досліджень показують, що тиреоїдит Хашимото асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ПРЦЗ, але може асоціюватись з нижчим рівнем прогресування та метастазуванням пухлини [4].

Деякі автори вказують на зниження ризику рецидиву раку або персистуючого перебігу в 0,49 раза у пацієнтів з фоновим АІТ. За даними цього дослідження наявність хронічного тиреоїдиту мала негативний зв'язок із збільшенням розміру пухлини, капсулярною інвазією, судинною інвазією та стадією пухлини [177]. За даними іншого дослідження зв'язку між білатеральним ураженням або метастазуванням та АІТ не встановлено [178].

Інші дані вказують на підвищення ризику метастазування у пацієнтів з ПРЦЗ на фоні АІТ [92, 179]. Також виявлено прямопропорційна залежність між рівнем АТ-ТПО та мультифокальним ураженням [180].

1.5 Резюме

Аналіз наукової літератури дозволяє з'ясувати, що питання лікування пацієнтів з ПРЦЗ на фоні АІТ, залишається актуальним і вимагає подальшого вдосконалення. Незважаючи на значні досягнення в розумінні патогенезу даного захворювання, залишаються невирішеними проблеми оперативного лікування. А

саме складністю є виявлення пацієнтів, які потребують проведення лімфатичної дисекції.

На сьогодні широко досліджується роль молекулярно-генетичних маркерів та їх вплив на перебіг ПРЩЗ, серед яких PD-L1, фактор некрозу альфа, CD4+, інтерлейкіни, фактор проникності судин та стимулятор проліферації ендотеліальних клітин, ген регулятор апоптозу. Однак дані маркери на етапі дослідження і їх використання в клінічній практиці обмежене.

Фоновий АІТ ускладнює діагностику доопераційну діагностику ПРЩЗ, підвищуючи рівень отримання невизначених результатів ТАПБ вузлового новоутворення ЩЗ. Це відбувається через вищий рівень клітинного поліморфізму при фоновому хронічному тиреоїдиті.

Питання якісного лікування ПРЩЗ на фоні АІТ залишається відкритим - не досліджено частоту метастазування та не визначено об'єм оперативного втручання у цієї групи пацієнтів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика груп спостереження

До роботи на здобуття ступеня доктора філософії увійшли результати, отримані у рамках виконання науково-дослідницької роботи кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти «Запорізького державного медико-фармацевтичного університету».

Для проведення дослідження особливостей впливу АІТ на інформативність методів діагностики, клінічного перебігу папілярного раку щитоподібної залози та характеристики пухлини в даній роботі проаналізовано результати лабораторного, інструментального обстеження та оперативного лікування 60 пацієнтів лікувально-діагностичного відділення номер 3 клініки ТОВ «ВІЗУС», у період з 2020 року по червень 2022 року, в яких за результатами патоморфологічного дослідження підтверджено ПРЩЗ. Всім пацієнтам було виконано первинне оперативне втручання на ЩЗ та регіонарних колекторах лімфовідтоку.

Дослідження проводили із дотриманням Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964-2000 р.), основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 року «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісії з питань етики» та змінами до нього, внесеними Наказом МОЗ України №304 від 06.05.2014. На засіданні Комісії з біоетики схвалено і рекомендовано до використання формуляр інформованої згоди та контрольну карту пацієнта.

Рішення про участь у дослідженні хворі приймали самостійно й добровільно, що підтверджували підписом в інформаційній згоді. Кожен пацієнт міг перервати

участь в дослідженні без пояснення причин, що не відбивалося на його подальшому лікуванні із залишенням факту участі в дослідженні конфіденційним.

Критеріями включення в дослідження стали: вік старше 18 років, наявність згоди на участь у дослідженні, підтверджений за результатами патоморфологічного дослідження ПРЩЗ, підтверджений за результатами патоморфологічного дослідження ПРЩЗ в поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, наявність інтраопераційних ознак автоімунного тиреоїдиту, відсутність в анамнезі оперативних втручань на ЩЗ, відсутність будь-яких автоімунних захворювань, крім автоімунного тиреоїдиту.

Критеріями не включення в дослідження були: вік молодше 18 років, відсутність згоди на участь у дослідженні, відсутність патоморфологічного підтвердження папілярного раку ЩЗ, при патоморфологічному дослідженні виявлення фолікулярного, медулярного, анапластичного раку ЩЗ, пухлина з невизначеним потенціалом злоякісності, присутність в анамнезі оперативних втручань на ЩЗ, наявність будь-яких автоімунних захворювань, крім автоімунного тиреоїдиту.

У основу дисертаційної роботи покладено результати власних спостережень, оперативного лікування, клінічних, інструментальних, лабораторно – біохімічних та патоморфологічних методів обстеження хворих.

Протягом періоду проведення дослідження серед усіх прооперованих пацієнтів переважали жінки 56 (93,33 %). В дослідження включено 4 (6,67 %) чоловіка, рисунок 2.1.

Середній вік хворих становив $51,52 \pm 13,21$ роки. У відповідності до вікової класифікації Всесвітньої організації здоров'я 2018 р., у дослідження включено 24 (40,00 %) пацієнтів молодого віку (25 - 44 роки), 22 (36,67 %) хворих середнього віку (45 - 59 роки) та 14 (23,33 %) осіб похилого віку (60 - 75 років). Пацієнтів старечого віку (75 - 90 років) в обох групах не було. Переважаюча кількість хворих обох груп молодого та середнього віку, рисунок 2.2.

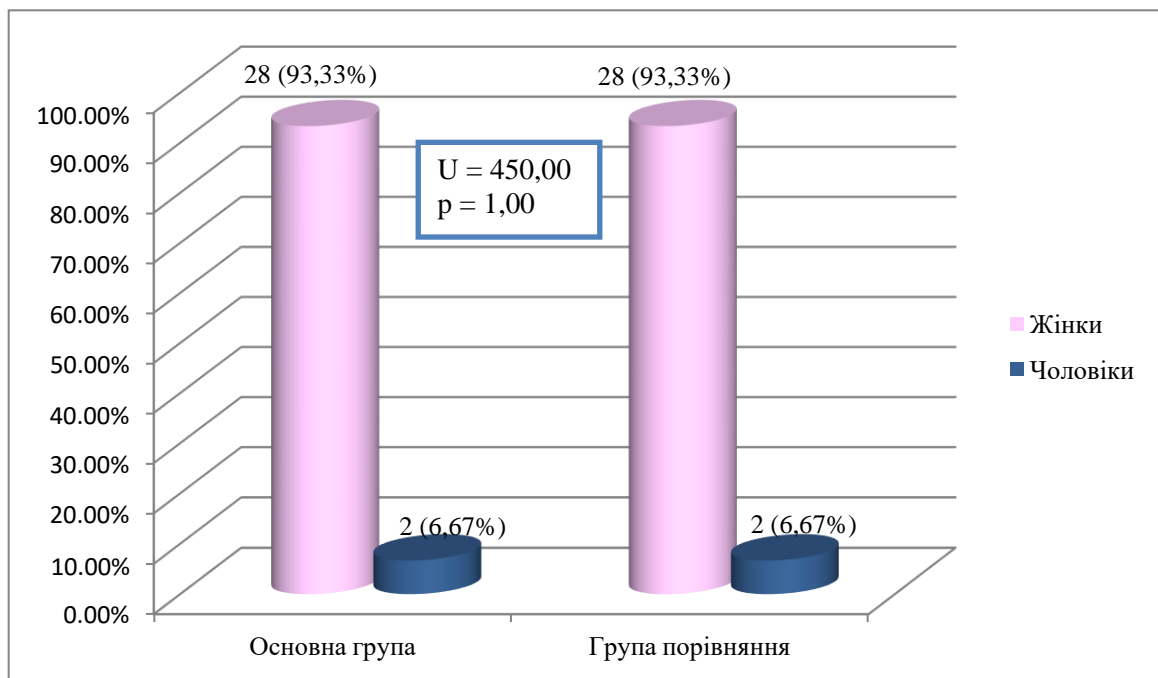


Рисунок 2.1 – Розподіл хворих за статтю в дослідженні, n=60.

У передопераційному періоді у всіх пацієнтів проведено збір скарг та анамнестичних даних, фізикальне обстеження, УЗД, отримано результати ТАПБ, проаналізовано результати лабораторних дослідження.

На основі результатів передопераційного дослідження усіх хворих розподілено на 2 групи. В основну групу включено 30 (50,00%) пацієнтів, у яких було виявлено ультразвукові ознаки АІТ та/або підвищений рівень АТ-ТПО. В групу порівняння увійшло 30 (50,00%) хворих з підозрою на злоякісне утворення ЩЗ без будь-якого типу АІТ, $p = 1,0000$, $U = 450,00$.

Всім пацієнтам виконано операцію в об'ємі – тиреоїдектомія, центральна лімфодисекція. В разі виявлення у пацієнта пухлини розміром більше 2 см або при інтраопераційному підтвердженні методом експрес біопсії метастатичного ураження лімфовузлів шостої групи та/або югулярного лімфатичного колектору (третьої групи), виконувалась латеральна лімфодисекція зі сторони ураження ЩЗ, рисунок 2.3.

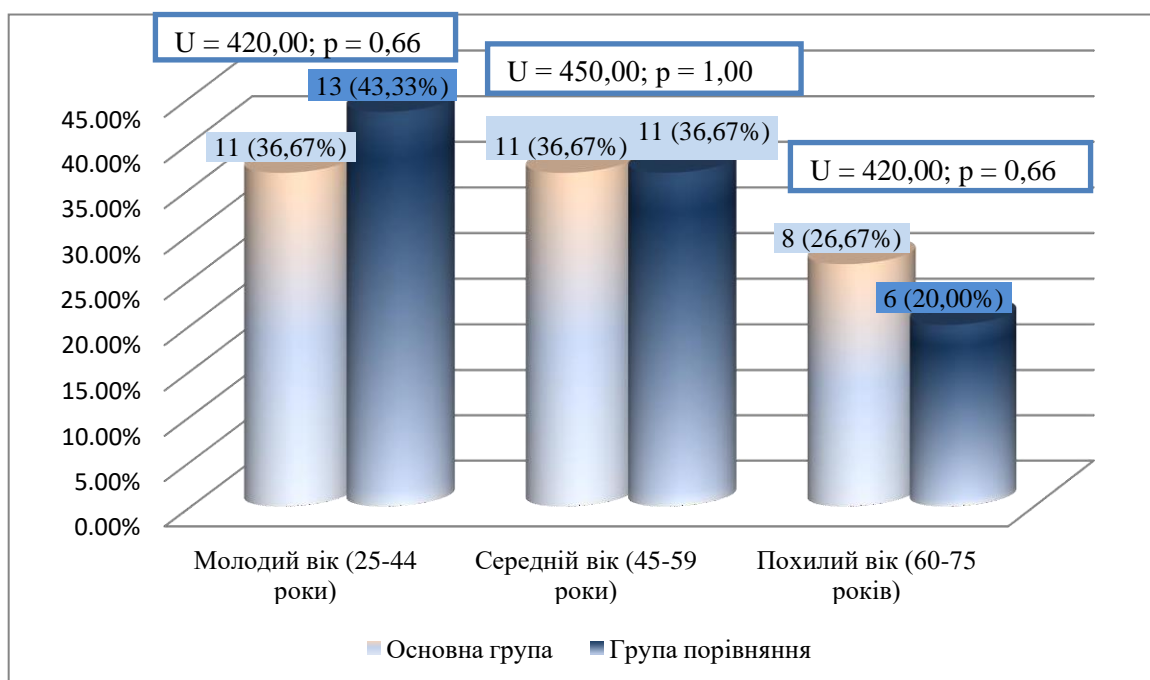


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих за віком в дослідженні, n=60.

Тиреоїдектомію з центральною лімфодисекцією було виконано в 27 (45,00 %) випадках. У 32 (53,33 %) пацієнтів оперативне втручання доповнювалось латеральною лімфатичною дисекцією зі сторони ураження, рисунок 2.4.

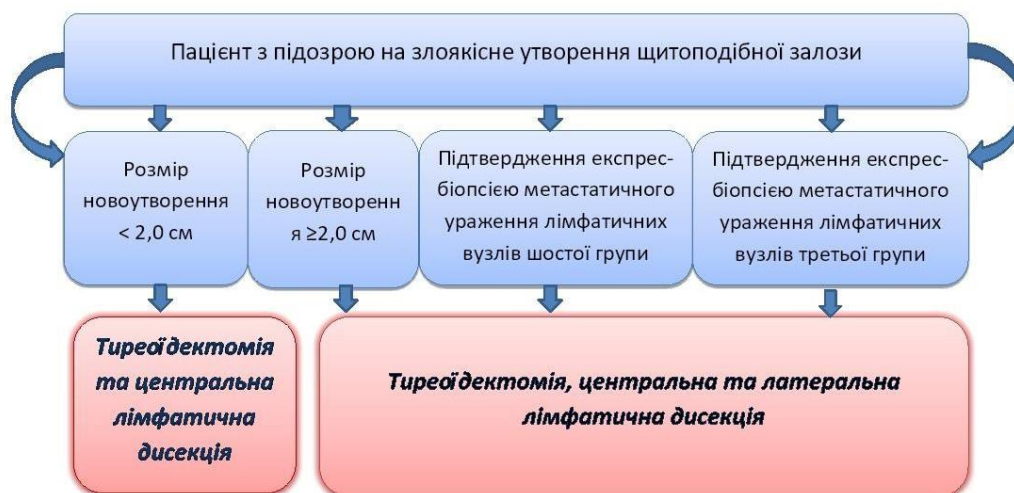


Рисунок 2.3 – Алгоритм вибору об'єму оперативного лікування.

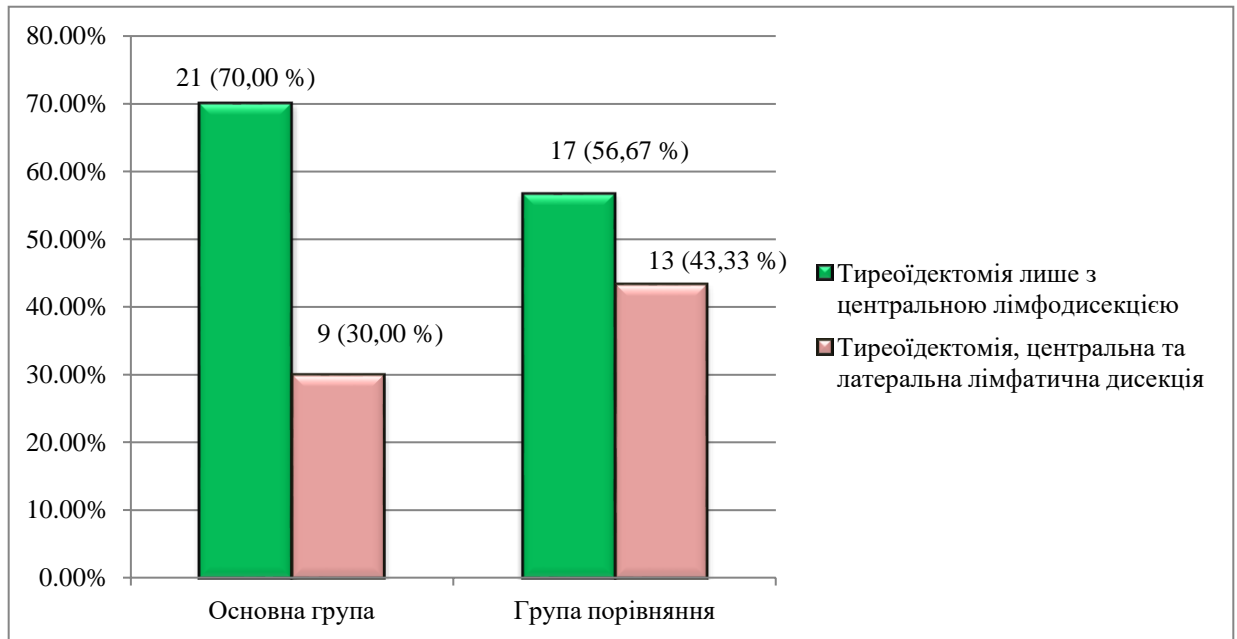


Рисунок 2.4 - Розподіл пацієнтів у дослідженні в залежності від виконаного об'єму оперативного втручання, n =60.

Остаточний діагноз ПРЩЗ, у всіх випадках було встановлено за результатами патоморфологічного дослідження. Розповсюдженість пухлинного процесу папілярного раку ЩЗ та клінічне стадіювання проведено за міжнародною TNM класифікацією восьмого перегляду UICC і AJCC 2018 року [163], рисунок 2.5, таблиця 2.1.

Згідно даної класифікації мультифокальні пухлини позначались літерою m, в таких випадках визначення загальної класифікації випадку ПРЩЗ проводилось за найвищою T-стадією.

Присвоєння pN0 відбувалось у разі виконання селективної лімфаденектомії та гістологічному обстеження 6 лімфатичних вузлів і більше. В тих випадках, коли кількість обстежених лімфатичних вузлів не досягала 6, проте в них не визначався метастатичний процес, також виставлялась pN0 стадія.

T –первинна пухлина		N – лімфатичні вузли		M - віддалені метастази	
T _x	первинна пухлина не може бути оцінена	N _x	регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені	M _x	віддалені метастази не можуть бути оцінені
T ₀	первинна пухлина не знайдена				
T _{1a}	пухлина розміром ≤1 см, локалізована в залозі	N ₀	немає метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах	M ₀	немає віддалених метастазів
T _{1b}	Пухлина розміром >1 см, але ≤2 см				
T ₂	пухлина більше 2 см і до 4 см, обмежена капсулою залози	N _{1a}	ураження претрахеальних, паратрахеальних, передгортанних лімфатичних вузлів	M ₁	віддалені метастази
T _{3a}	пухлина розміром більш 4 см, локалізована тільки у щитоподібній залозі				
T _{3b}	пухлина будь-якого розміру з мінімальним екстрапореїдним поширенням (інвазією у п. sternohyoideus, sternothyroideus або omohyoideus або в паратиреоїдні тканини)				
T _{4a}	пухлина поширюється за межі капсули щитоподібної залози з інвазією однієї або кількох наступних структур: підшкірна клітковина, трахея, глотка, стравохід, поворотний нерв	N _{1b}	ураження інших шийних лімфатичних вузлів уні- або білатерально, контралатерально, по обидва боки або тільки з протилежної сторони і/або верхніх лімфатичних вузлів середостіння		
T _{4b}	пухлина інфільтрує парахребцеві фасції, судини середостіння та оточує сонну артерію				
* мультифокальні пухлини незалежно від свого гістологічного аналізу повинні бути позначені літерою m, причому найвища T-стадія визначає загальну класифікацію даного випадку раку щитоподібної залози.					
**p – категорія співвідноситься з T, N, M після морфологічного дослідження					
***pN0 – виставляється після проведення селективної лімфаденектомії і гістологічного обстеження від 6 лімфатичних вузлів і більше. У випадку, якщо у обстежених лімфатичних вузлів не визначається метастатичний процес, але їхня кількість не досягає 6, повинна привласнюватися також pN0 стадія.					

Рисунок 2.5 – Міжнародна класифікація папілярного раку щитоподібної залози TNM восьмого перегляду UICC і AJCC 2018 року, [181].

Таблиця 2.1 - Стадіювання папілярного раку щитоподібної залози за міжнародною TNM класифікацією восьмого перегляду UICC і AJCC 2018 року

	до 55 років	після 55 років
Стадія I	усі T, усі N, M ₀	T _{1a} , T _{1b} , N ₀ M ₀ T ₂
Стадія II	усі T, усі N, M ₁	T _{3a} , T _{3b} N ₀ M ₀ T ₁ , T ₂ , T _{3a-b} N ₁ M ₀
Стадія III		T _{4a} Усі N M ₀
Стадія IVA		T _{4b} Усі M ₀ N
Стадія IVB		T _{4b} Усі M ₁ N

В групі порівняння I стадію захворювання мали 14 (46,67 %) пацієнтів віком до 55 років було, а старше – 10(33,33 %). З II стадією захворювання було 6 (20,00 %) хворих віком старше 55 років. В основній групі I стадія була у 17 (56,67 %) пацієнтів віком до 55 років. У 3 (10,00 %) хворих старше цього віку була I стадія захворювання та у 10 (33,33 %) мали II стадію.

2.2 Клініко-лабораторне обстеження

Усім хворим проводилось ретельне клініко-діагностичне обстеження, яке розпочиналось з опитування та збору анамнезу. При клінічному обстеження проводився фізикальний огляд по органам і системам, огляд шиї, пальпація щитоподібної залози і лімфатичних вузлів шиї в положенні стоячи або сидячи.

Всім хворим проведено імуноферментний аналіз рівня гормонів ЩЗ:

- тиреотропного гормону (ТТГ) – 60 (100,00 %) хворих;
- тироксину вільного (Т₄) – 60 (100,00 %);
- трийодтироніну вільного (Т₃) – 52 (86,67 %);
- тиреоглобуліну (ТГ) – 57 (95,00 %);
- антитіла до тиреоглобуліну (АТ – ТГ) – 56 (93,33 %);
- антитіла до тиреопероксидази (АТ – ТПО) – 60 (100,00 %)
- кальцитонін - 56 (93,33 %) пацієнтів.

Шляхом центрифугування цільної крові хворих отримували сироватку, яка підлягала фотолюмінісцентному аналізу. В основі цього аналізу використовується підсилення люмінесцентного сигналу під дією спектру світла з довжиною 200 – 620 нм. Рівень виявлення концентрацій досягає 0,1 пг/мл.

Аналіз виконували на лабораторних комплексах Фотометр люмінесцентний IMMULITE 2000 «Siemens» (Німеччина) з довжиною хвилі 198,0 – 620,0 нм на базі лабораторії «ДІАСЕРВІС».

Визначення рівня ТТГ (норма 0,4 – 4,0 мкМО / мл), відбувалось за «багатошаровим принципом», оскільки це речовина з великою молекулярною масою.

Визначення рівнів вільних фракцій гормонів щитоподібної залози – вільного Т₄ (норма 10,0 – 24,0 пг/мл) та Т₃ (норма 1,8 – 4,2 пг/мл) в сироватці хворих

відбувався за «конкуруючим принципом», так як це речовини з низькою молекулярною масою.

Для визначення антитіл до антигенів щитоподібної залози - АТ – ТГ (норма у віці до 50 років < 40,0 МО/мл, у віці понад 50 років - < 80,0 МО/мл), АТ - ТПО (норма < 35,0 МО/мл) та АТ – рТТГ (норма < 1,0 МО/мл) застосовували «принцип з'єднання». Оцінка та визначення концентрації гормонів та антитіл в сироватці пацієнта виконувалась по встановленій кривій калібровки, яка в свою чергу будувалась, використовуючи стандарти з відомими концентраціями речовин, що визначаються.

Для визначення рівня ПГ (норми у віці від 18 до 71 років -12,0 – 65,0 пг/мл, старше 71 років - 4,7 – 114,0 пг/мл) та КТ (норма у чоловіків 0,7 – 32,3 пг/мл, у жінок – 0,1 – 13,0 пг/мл, у дітей – до 79,0 пг/мл) в сироватці хворих використовувався «конкуруючий принцип».

2.3 Інструментальні дослідження

Усім пацієнтам УЗД виконано апаратом Sonoline G-40 «Siemens» (Німеччина) датчиком L3-12Н 5-12 мГц у масштабі реального часу без попередньої підготовки. Дослідження виконували всім пацієнтам в положенні на спині з відведеним від грудини підборіддям, що забезпечувалось підкладенням валика в міжлопаткову ділянку. Під час УЗД оцінено розміри ЩЗ, її контур, ехоструктуру та ехогенність паренхіми, наявність фіброзних включень та вузлових утворень, проведено дослідження в режимі кольорового доплерівського картування. Для жінок збільшеним вважали об'єм ЩЗ, який перевищує 18 см³ та 25 см³ для чоловіків. Його розрахунок проводили, виходячи з лінійних розмірів, за формулою (J. Brunn1981). При ультрасонографічному дослідженні порівнювалась ехогенність ЩЗ з оточуючими тканинами, нормальною вважалась паренхіма, що мала вид «матового скла». Проводилось УЗД лімфатичних колекторів шиї. Для оцінки злоякісності вузла ЩЗ та наявності показань для проведення ТАПБ при УЗД використовували критерії ACR TI-RADS 2017 року [182], рисунок 2.6.

Ехоструктура	Ехогенність	Форма	Контур	Включення
Кістозна або майже кістозна - 0 балів Губчата - 0 балів Змішана солідно-кістозна - 1 бал Солідна або майже солідна - 2 бали	Анехогенна - 0 балів Гіпер- або ізоехогенна - 1 бал Гіпоехогенна - 2 бали Виразено гіпоехогенна - 3 бали	Ширше ніж вище - 0 балів Вище ніж ширше - 3 бали	Рівний - 0 балів Не визначається - 0 балів Нерівний або дольчатий - 2 бали Екстратиреоїдне розповсюдження - 3 бали	Нема або більше артефакти типу «хвіст комети» - 0 балів Макрокальцинати - 1 бал Периферичне звапнення - 2 бали Мікрокальцинати - 3 бали

Рисунок 2.6 - критерії ACR TI-RADS 2017 року для оцінки зляжкості вузлових утворень щитоподібної залози, [182].

Для кожного з критеріїв проводився вибір лише однієї характеристики та присвоювались відповідні бали, які в подальшому сумувались, таблиця 2.2. Утворення вважалось доброякісним при присвоєнні категорії TR-1 або TR-2, за умови отримання загальної суми балів менше або рівно 2. Невизначений результат, з більшою вірогідністю наявності доброякісного утворення був при категорії TR-3, яка присвоювалась при отриманні 3 балів. Якщо загальна сума балів була від 4 до 6, таке утворення відносили до категорії TR-4 (підозрілі зміни вузла), що також оцінювалось як невизначений результат, проте з більшою вірогідністю зляжкості. Вузлові утворення з категорією TR-5 визначались, як такі, що мають високий ризик зляжкості. Дана категорія присвоювалась в разі отримання 7 балів. На основі отриманих результатів визначались показання для проведення цитологічного дослідження.

Невід’ємною частиною передопераційного обстеження була ТАПБ, яка виконувалась при вперше виявленому утворенні розміром більше 1,0 см, наявності ознак зляжкості вузла, бажанні пацієнта.

У разі наявності вузлового утворення протягом часу більше 1 року, проводилось порівняння розміру вузлового утворення на момент обстеження з результатами попереднього УЗД, при його збільшенні в півтора рази

виконувалась ТАПБ. У пацієнтів з новоутвореннями, що мали кістозно-солідну структуру, пунктат брався із солідного компонента вузла, оскільки в кістозна рідина малоінформативна в постановці діагнозу.

Таблиця 2.2 – Рекомендації визначення показань до ТАПБ згідно критеріїв ACR TI-RADS 2017 року

Категорія TI-RADS		Кількість балів	Показання для проведення ТАПБ
TR-1	Доброякісне утворення	0	Немає
TR-2	Утворення без ознак злоякісності	2	Немає
TR-3	Вірогідно доброякісні зміни вузлового утворення	3	$\geq 1,5$ см спостереження $\geq 2,5$ см проведення ТАПБ
TR-4	Утворення з підозрілими змінами	4-6	$\geq 1,0$ см спостереження $\geq 1,5$ см проведення ТАПБ
TR-5	Високий ризик злоякісності новоутворення	7	$\geq 0,5$ см спостереження $\geq 1,5$ см проведення ТАПБ

Датчик ультразвукографічного апарата встановлювався таким чином, щоб можна було протягом процедури відстежити положення та просування всієї довжини голки в м'яких тканинах ший, ЩЗ та вузлового новоутворенні, пункція якого проводилась.

Для цитоморфологічної діагностики використовувався пунктат вузла ЩЗ, отриманий під контролем ультразвукографії на базі діагностичного відділення «ДІАСЕРВІС» голкою розміром G 25-22, з метою попередження розвитку кровотечі більший діаметр голки не використовувався.

Під контролем УЗД проводилось введення голки в новоутворення, з подальшим відведенням поршня шприця на 2 см³, створюючи негативний тиск. Далі переміщували голку вперед-назад в межах вузла із швидкістю 3 цикли за

секунду протягом 5 секунд, після даної маніпуляції відпустили поршень та виймали голку з вузла та накладали асептичну пов'язку.

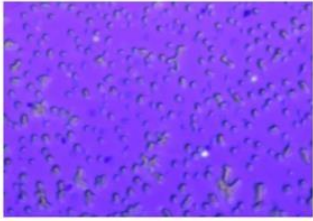
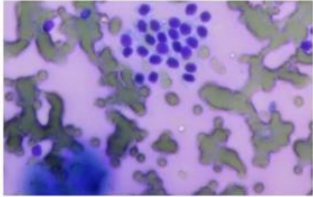
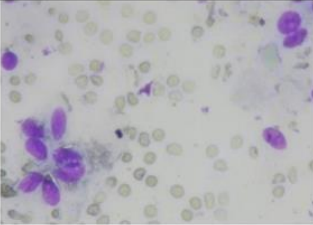
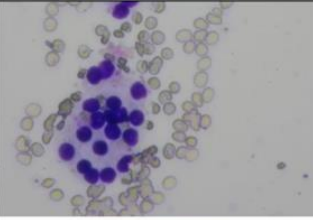
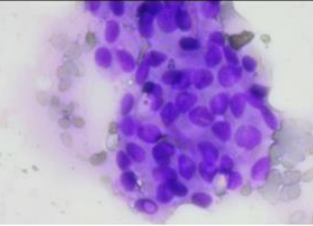
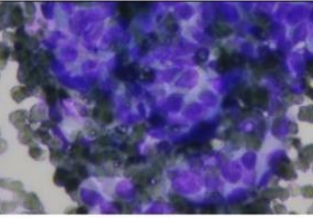
Клас Bethesda	Цитологічні ознаки	Цитологічна картина
1	Кістозна рідина, безклітинний пунктат	
2	Доброякісне вузлове утворення	
3	Атипія невизначеного генезу	
4	Утворення мікрофолікулярної будови з вогнищевою атипією	
5	Атиповий фолікулярний епітелій з поодинокими внутрішньоядерними включеннями	
6	Атиповий фолікулярний епітелій з множинними внутрішньоядерними включеннями	

Рисунок 2.7 – Шкала Bethesda для цитологічної оцінки пунктату вузлового утворення щитоподібної залози. Забарвлено по методу Романовського-Гімзи,

x400.

Наступним кроком від'єднували шприц від голки, в пустий шприц вводили поршень, залишаючи в ньому 2 см³ повітря. Після чого шприц знову приєднували до голки та проводили нанесення пунктату тонким шаром на предметне скельце, фіксуючи протягом 5 хвилин у метанолі, в подальшому проводилось фарбування по методу Романовського – Гімзи із використанням фосфатного буфера з рН - 6,2 протягом 30 хвилин.

Для оцінки результату ТАПБ вузла ЩЗ використовували шкалу Bethesda, рисунок 2.7, [165].

Цитологічними ознаками ПРЩЗ є наявність гігантських багатоядерних клітин, псаломних тілець, що представляють собою багат шарові сферичні кальцифікати та десмопластичні властивості (фіброзна тканина займає значну частину пухлини).

Ядра клітин ПРЩЗ мають неправильну форму, полігональну з пилоподібною структурою хроматину. Основним з критеріїв малігнізації є наявність внутрішньоядерних інвагінацій цитоплазми, які мають розмір не менше 1/3 діаметра ядра. При цитологічному дослідженні вони мають вигляд «вакуолі», розташованої в ядрі з чітко окресленою смужкою темного хроматину. Усередині «вакуолі» виявляється світліший, аніж в інших частинах ядра, пилоподібний хроматин.

При поєднанні ПРЩЗ з АІТ в більшості випадків характерні для карциноми внутрішньоядерні інвагінації відсутні, проте виявляється атипія А- і Б-клітин, що призводить до невизначеності результату цитологічного дослідження. Спільними ознаками АІТ та фолікулярної неоплазії є ділянки просвітлення хроматину.

2.4 Методика оперативного втручання

Тиреоїдектомія та центральна лімфатична дисекції виконувалась хворим з підозрою на злоякісне новоутворення розміром до 1,0 см. Пацієнтам з пухлиною розміром від 1,1 см до 1,99 см операція доповнювалась виконанням експрес біопсії лімфатичних вузлів 3 групи зі сторони ураження, при виявленні метастатичного ураження даного лімфатичного колектору, виконувалась його лімфодисекція. У пацієнтів з розміром новоутворення більше 2,0 см об'єм

операції складався з тиреоїдектомії, центральної та латеральної лімфатичної дисекції.

Для проведення усіх оперативних втручачь використовувалась комбінована ендотрахеальна загальна анестезія з штучною вентиляцією легень. Пацієнт розташовувався на спині зі штучним підвищенням у шийно-грудному відділі хребта, що давало можливість відвести підборіддя від грудини.

При проведенні інтраопераційної експрес-біопсії застосовувалися кріостатні зрізи, препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином. Дослідження проводилося в термін 8–12 хвилин. Морфологічні дослідження інтраопераційного гістологічного матеріалу здійснювали на світловому мікроскопі «Ахіорлан 2» з відеокамерою DXC - 151A (Sony, Японія).

Операція проводилась за загальноприйнятою методикою. Згідно західноєвропейських та американських стандартів лікування високодиференційованого раку ЩЗ в усіх випадках тиреоїдектомія виконувалась екстрафасціально. Під час операції проводилась візуалізація та огляд нижніх прищитоподібних залоз. Свідченням їх життєздатності було яскраве забарвлення без видимих крововиливів. Збільшення залози в розмірах та зміни забарвлення в синюшно-червоний колір свідчило про порушення кровотоку та загрозу втрати функції, в таких випадках проводилась декомпресійна декапсуляція залози, шляхом розсічення капсули мікрохірургічними ножицями. Протягом 10 хвилин відбувалось відновлення нормального забарвлення та розмірів прищитоподібної залози. Після чого проводилась інтраопераційне експрес-морфологічне дослідження новоутворення ЩЗ. У разі підтвердження злоякісності новоутворення, виконувалось видалення шийних лімфатичних вузлів VI групи та проводилась їх інтраопераційне експрес-морфологічне дослідження, рисунок 2.8. Для цього проводилось видалення пре- та паратрахеальної жирової клітковини з лімфатичними вузлами від трахеї та грудино-ключично-сосцевидних м'язів. Місце пересічення прошивалось з метою попередження розвитку післяопераційної лімфореї.

За наявності метастатичного ураження даної групи лімфатичних вузлів проводилась біопсія латеральної групи лімфатичних вузлів (III та IV). При виявленні метастатичного ураження і цієї групи лімфатичних вузлів, проводилась лімфатична дисекція з видаленням латеральної групи лімфатичних вузлів на стороні ураження.



Рисунок 2.8 – Схема лімфатичних колекторів шії. Власний малюнок.

Перед завершенням операції проводилась ревізія рани із контрольним гемостазом, оглядом прищитоподібних залоз та поворотних гортанних нервів.

Проводилось дрнування ложа часток ЩЗ та місць видалення клітковини з лімфатичними вузлами. Після тиреоїдектомії до ложа ЩЗ встановлювалась дренажна трубка з перфоративними отворами діаметром 2-3 мм на відстані 1-1,5 см один від одного. Дренажна трубка розташовують так, щоб кінець з перфоративними отворами стояв в одній частині ложа ЩЗ і йшов далі вздовж рани до іншої частини ложа та виводився через контрапертуру на боковій поверхні шії. Проводилось дрнування підшкірно-жирової клітковини гумовою

смушкою, яка встановлювалась вздовж рани, таким чином, щоб два її краї виходили з обох боків рани. До дренажної трубки під'єднували сильфон. Гумова смужка видалялась на 3 добу післяопераційного періоду. Активний дренаж ложа ЩЗ видалявся на 2 добу післяопераційного періоду [183].

Всім хворим в післяопераційному періоді з метою профілактики симптомної гіпокальціємії проводились внутрішньовенні ін'єкції 10,0 мл 10,0 % розчину калцій глюконату два рази на добу. Відміна чи продовження даної терапії проводилась після визначення рівня паратгормону в першу післяопераційну добу. Динамічне спостереження із контролем рівня паратгормону та кальцію сироватки крові проводилось через 1, 3, 6 та 12 місяців після операції.

З метою запобігання розвитку інфекційних ускладнень в області оперативного втручання всім пацієнтам проводилась антибіотикопрфілактика одноразовим введенням цефалоспарину III покоління (цефтріаксон) в дозу 1 г за 1 годину перед операцією.

Для купування болю в області післяопераційної рани, використовувались внутрішньом'язові ін'єкції декскетопрофену в дозування 50 мг 3 рази протягом перших трьох діб, при збереженні больового синдрому пацієнтів було переведено на прийом оральних форм анагетиків.

2.5 Патоморфологічне дослідження

У післяопераційному періоді проводилось морфологічне дослідження операційного матеріалу методом світлової мікроскопії.

Макроскопічна оцінка отриманого матеріалу базувалась на визначенні маси та розміру часток, розміру пухлини, її локалізації, щільності та кольору, щільності та кольору тиреоїдної тканини, розміру, розміру, щільності та кольору всіх видалених лімфатичних вузлів.

При макроскопічній оцінці в тканині ЩЗ виявляли вузли різних розмірів, які мали сіро-коричневе забарвлення, чіткі або нечіткі контури. В частині випадків пухлини містили вогнищеві макро- та мікрокальцинати, що визначались як ділянки сіро-білого кольору.

Фарбування препаратів виконували гематоксилін-еозином за методикою Ван-Гізона з попередньою фіксацією 10 % розчином нейтрального формаліну. Для оцінки гістологічної картини використовували світлові мікроскопи «Ахіорлан 2» з відеокамерою DXC - 151A (Sony, Японія) з використанням імерсійної техніки.

Виділяють наступні гістологічні типи ПРЦЗ: класичний, фолікулярний, солідний, висококлітинний, інсулярний, стовпчастоклітинний, Нобнаїл варіант, дифузно-склерозуючий та NIFTP (неінвазивний тип папілярного раку, для якого характерна наявність лише ядерних ознак малігнізації за відсутності ознак інвазивного росту). Згідно Міжнародної класифікації пухлин ендокринних органів ВООЗ 2017 року NIFTP віднесено до пухлин категорії з невизначеним потенціалом злоякісності, що стало причиною не включення пацієнтів з даним гістологічним заключенням в дослідження.

Класичний ПРЦЗ представляє собою маленьку чи велику кісту, порожнина якої містить деревоподібно розгалужені папіли, всередині яких міститься сполучнотканинне стебло з капілярами, рисунок 2.9.

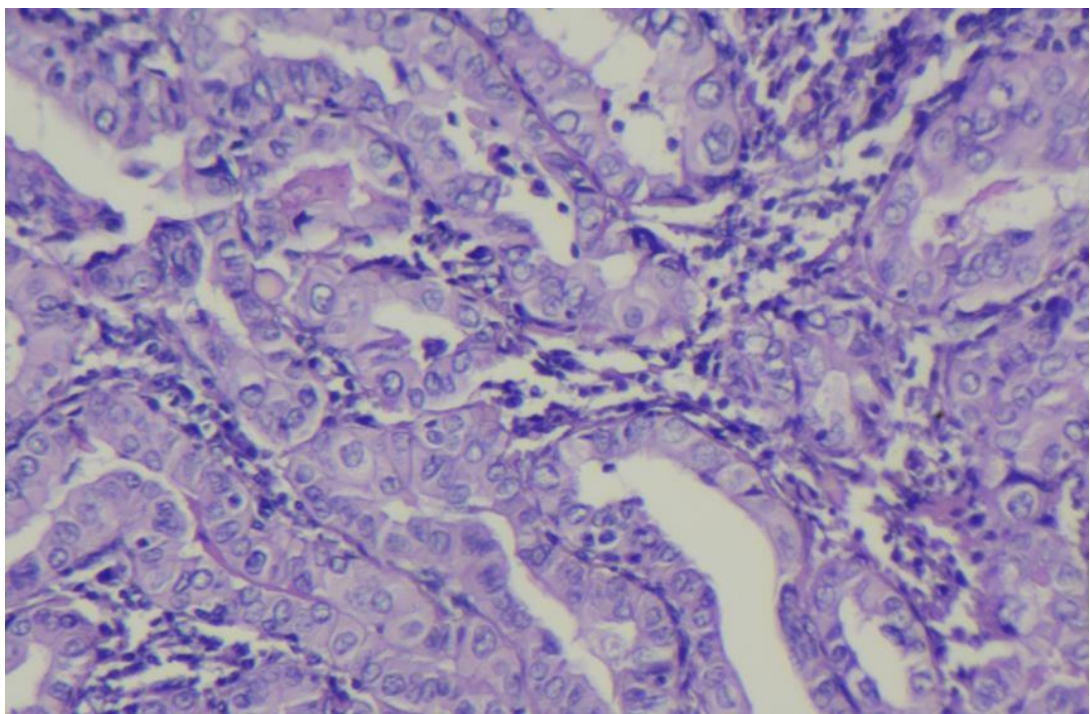


Рисунок 2.9 – Гістологічна картина класичного варіанту папілярного раку щитоподібної залози. Забарвлено гематоксиліном та еозином, x200.

Зовні папіли вкриті кубічним або призматичним епітелієм, стінка кісти вкрита сплосченим епітелієм. Мікроскопічно основною ознакою ПРЩЗ є виявлення гігантських клітин що містять базofilьну цитоплазму та з кількістю ядер від 10 до 100. Хроматин ядер розташований по периферії, поблизу ядерної мембрани. Через це ядра мають вигляд блідих, порожніх та у вигляді «годинникового скла». Фолікули можуть бути різноманітних розмірів, порушеної конфігурації, заповнені густим або рідким колоїдом, або ж пусті. У межах пухлини та навкруги досить часто зустрічаються ознаки лімфоїдної інфільтрації.

Для фолікулярного типу ПР ЩЗ характерна наявність фолікулярних структур із зонами папілярної проліферації, рисунок 2.10. У пухлинах даного типу менше фіброзних включень, рідше зустрічаються псамомні тільця та кальцинати.

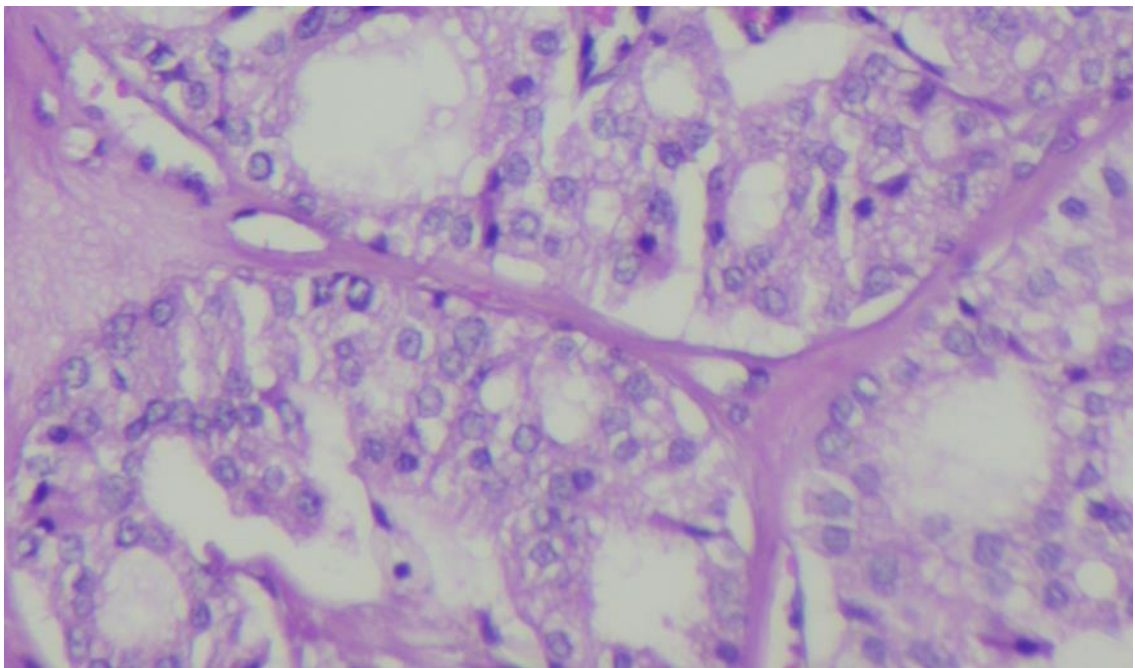


Рисунок 2.10 – Гістологічна картина фолікулярного варіанту піпілярного раку щитоподбіної залози. Забарвлено гематоксиліном та еозином, x400.

Світлоклітинний варіант в своїй структурі має клітини із світлою цитоплазмою та значною кількістю мікровакуолей. Цитоплазма набуває світлого кольору через набухання мітохондрій, накопичення ліпідів, глікогену, тиреоглобуліну.

Солідний тип ПРЩЗ має альвеолярно-солідні структуру, що утворена менш диференційованими клітинами.

Дифузно-склерозивний тип інфільтрує паренхіму залози без формування капсули. Для нього характерна лімфоїдна інфільтрація, з ділянками плоскоклітинної метаплазії та часте поєднання з АІТ.

Новітній варіант ПРЩЗ характеризується наявністю дисковидних кластерів клітин, мізерною кількістю колоїду, підвищенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Клітинам притаманна значна варіабельність форми та розмірів. Цитоплазма, як правило, еозинофільна з апікально розміщеними опуклими ядрами, що мають характерну шипувату структуру. Даний тип пухлини характеризується судинною інвазією та високим мітотичним індексом.

Для АІТ характерна дифузна лімфоплазмочитарна інфільтрація, наявність лімфоїдних фолікулів з центрами розмноження та склероз строми, рисунок 2.11.

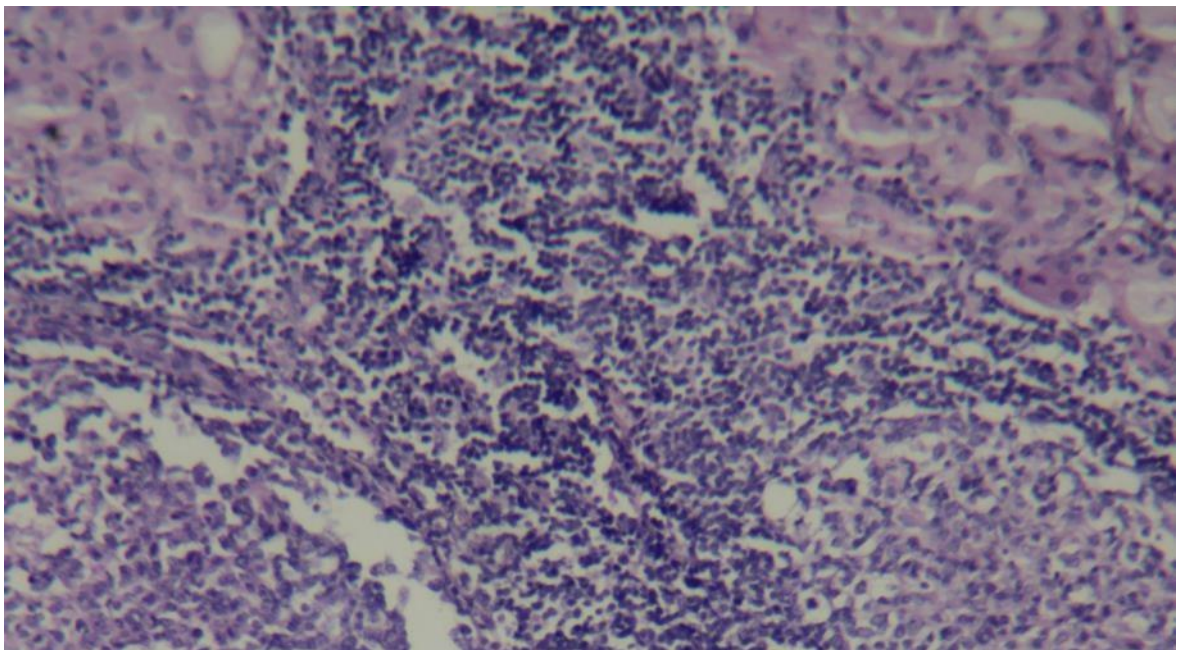


Рисунок 2.11 – Гістологічна картина автоімунного тиреоїдиту. Забарвлено гематоксиліном та еозином, x100.

Плазматичні клітини мають овальну або округлу форму, базофільну цитоплазму та характерним просвітленням з одного боку ядра, яке має грубозернисту структуру хроматину. Характерною ознакою АІТ є гетерогеність

лімфоїдних клітин – зрілі лімфоцити, пролімфоцити, лімфобласти. Прогресування склерозу стромы сприяє зникненню плазматичних клітин, а лімфоїдна інфільтрація зберігається у вигляді невеликих вогнищ. У ділянці інфільтрації тиреоїдний епітелій має характерний вигляд і складається з клітин Ашкеназі.

Виділяють наступні морфологічні типи АІТ: тиреоїдит Хашимото, лімфоцитарний, лімфоматозний та фокальний лімфоцитарний тиреоїдит.

При тиреоїдиті Хашимото, окрім дифузної інфільтрації лімфоцитами, патогномонічною ознакою є формування множинних лімфоїдних фолікулів із широкими реактивними центрами. Присутні ділянки дезорганізації фолікулів лімфоїдним інфільтратом та онкоцитарної трансформації епітелію. Дані зміни призводять до дифузного фіброзу, що надає паренхімі вузлової структури.

Лімфоцитарний тиреоїдит характеризується лімфоплазоцитарною інфільтрацією та вогнищевим фіброзом. В частині випадків можуть бути присутні лімфоїдні фолікули з ділянки дезорганізації інфільтратом.

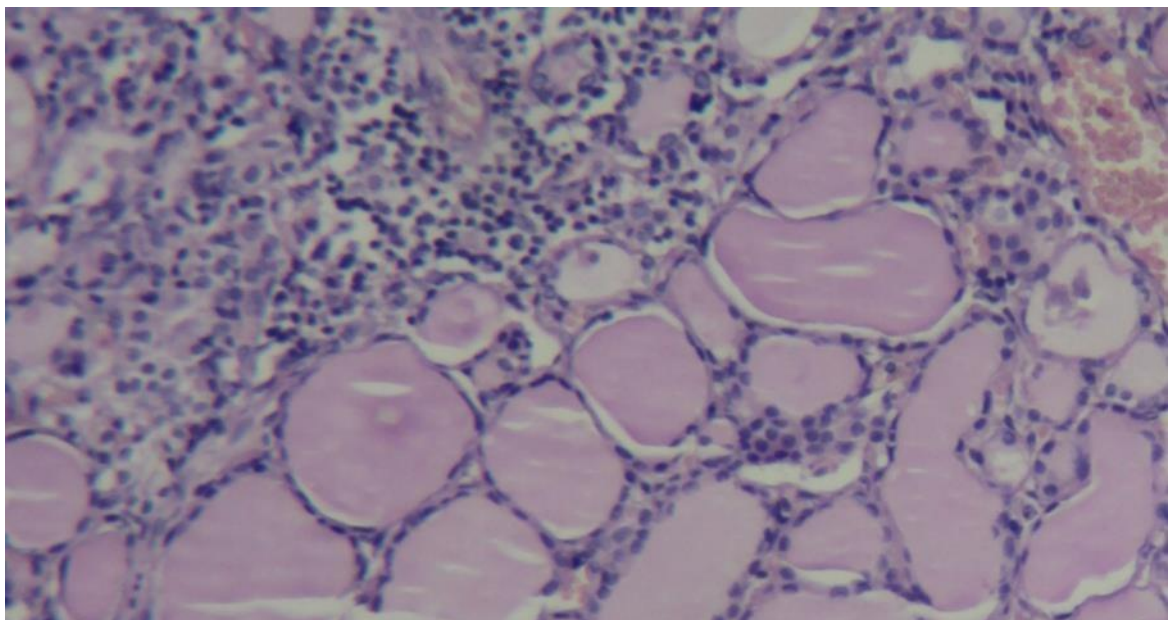


Рисунок 2.12 – Гістологічна картина фокального лімфоцитарного тиреоїдиту. Забарвлено гематоксиліном та еозином, x200.

Фокальний лімфоцитарний варіант тиреоїдиту діагностується в разі виявлення окремих лімфоїдних фолікулів з гермінтативними центрами в невеликій кількості, що визначається лише навколо вузлового утворення без

пошкодження оточуючих тканин ЩЗ, див. рисунок 2.12. Також там присутні лімфоцити, плазматичні клітини і макрофаги. При лімфоматозному варіанті переважає вираженість процесів фіброзу, тиреоїдна тканина має виражені зобні зміни.

2.6 Методи статистичної обробки

Результати дослідження опрацьовані за допомогою пакетів прикладних комп'ютерних програм STATISTICA 13.0, TIBCO Software inc. (Ліцензія JPZ804I382130ARCN10-J) і MICROSOFT EXCEL 2013 (Ліцензія 00331-10000-00001-AA404) з використанням параметричних та непараметричних методів. Для порівняння основної та групи порівняння використовували критерій Манна-Уїтні.

Вибір класу статистичних методів (параметричних та непараметричних) залежав від виду розподілення та типу досліджуваної ознаки. Аналіз відповідності виду розподілення ознаки закону нормального розподілення проводився з використанням критеріїв Колмогорова-Смирнова, Ліллієфорса, Шапиро-Уїлка (W).

Параметричні методи (критерій Стьюдента (t) для пов'язаних та непов'язаних груп) використовували до кількісних ознак, які мали нормальне розподілення.

Непараметричні методи (критерії Манна-Уїтні (U) для не пов'язаних груп, критерії знаків Вилкоксона (T) для пов'язаних груп) використовували під час описання розподілення ознаки, яка відрізнялась від нормального або у випадку малих вибірок.

Для порівняння груп за ознакою, яка мала якісну характеристику, використовували чотирьохполю таблицю 2x2, або точний критерій Фішера (ТКФ).

Порівняння відносних частот всередині однієї групи або в двох групах проводили шляхом перевірки нульової статистичної гіпотези про відсутність різниці між відносними частотами в двох популяціях.

Дані в тексті і таблицях представлені у вигляді $M \pm m$, середнього арифметичного \pm стандартне відхилення для груп з нормальним розподіленням

та Me [25 %; 75 %] медіана в межах 25 % та 75 % для груп з розподіленням ознак, що відрізняються від нормального.

Статистично значущими в нашому дослідженні вважалися результати, якщо рівень $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ГРУПИ ПОРІВНЯННЯ

3.1 Характеристика результатів інструментального обстеження

Групу порівняння склали 30 (50,00 %) пацієнтів, яким проведено лікування у хірургічному відділенні клініки ТОВ «ВІЗУС», в період з 24 липня 2020 року по 01 червень 2022 року у яких при фізикальному, інструментальному та лабораторному обстеженні було встановлено показання для оперативного лікування онкологічної патології ЩЗ. Результатами патогістологічного дослідження підтверджено папілярний рак щитоподібної залози без АІТ.

В гендерній структурі переважали жінки - 28 (93,33 %), що відповідає даним літератури. Серед пацієнтів групи порівняння було 2 (6,67 %) чоловіків, рисунок 3.1.

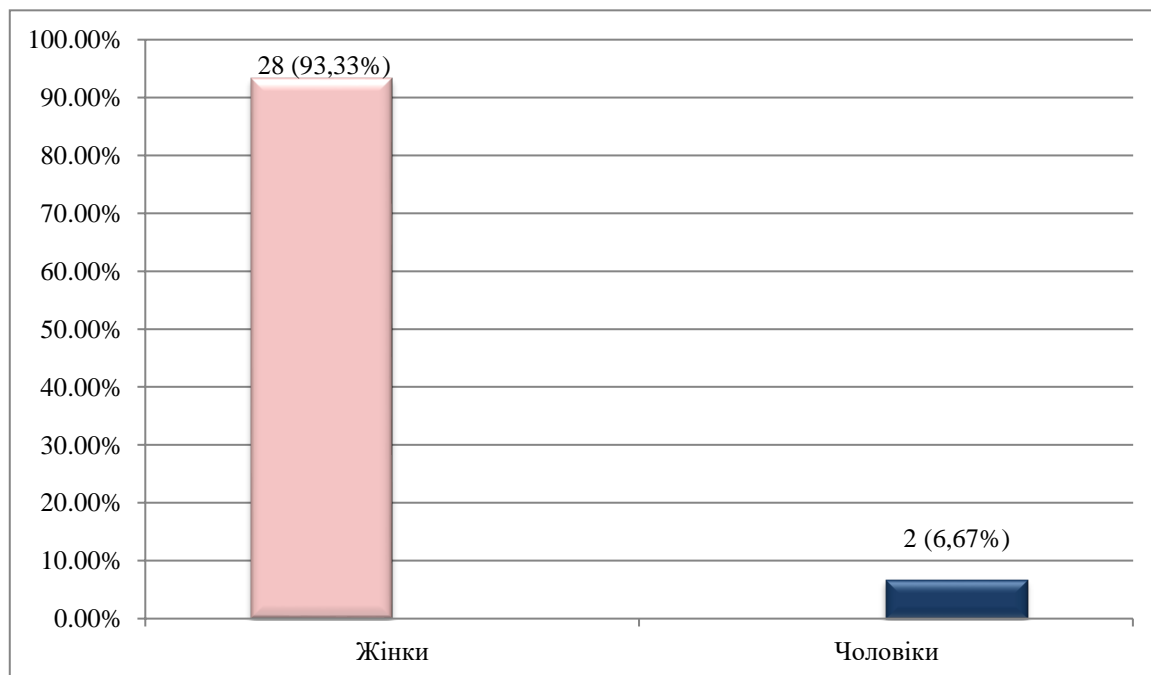


Рисунок 3.1 – Розподіл пацієнтів групи порівняння за статтю, n =30.

Середній вік складав 53,33 роки \pm 13,59. У відповідності до вікової класифікації Всесвітньої організації здоров'я 2018 р., більшість пацієнтів 24 (80,00 %) на момент операції були працездатного віку, рисунок 3.2. Серед них було 13 (43,33 %) пацієнтів молодого віку (25 - 44 роки), 11 (36,67 %) хворих

середнього віку (45 - 59 роки). Осіб похилого віку (60 - 75 років) з ПРЩЗ без АІТ було 6 (20,00%), пацієнтів старечого віку (75 - 90 років) не було.

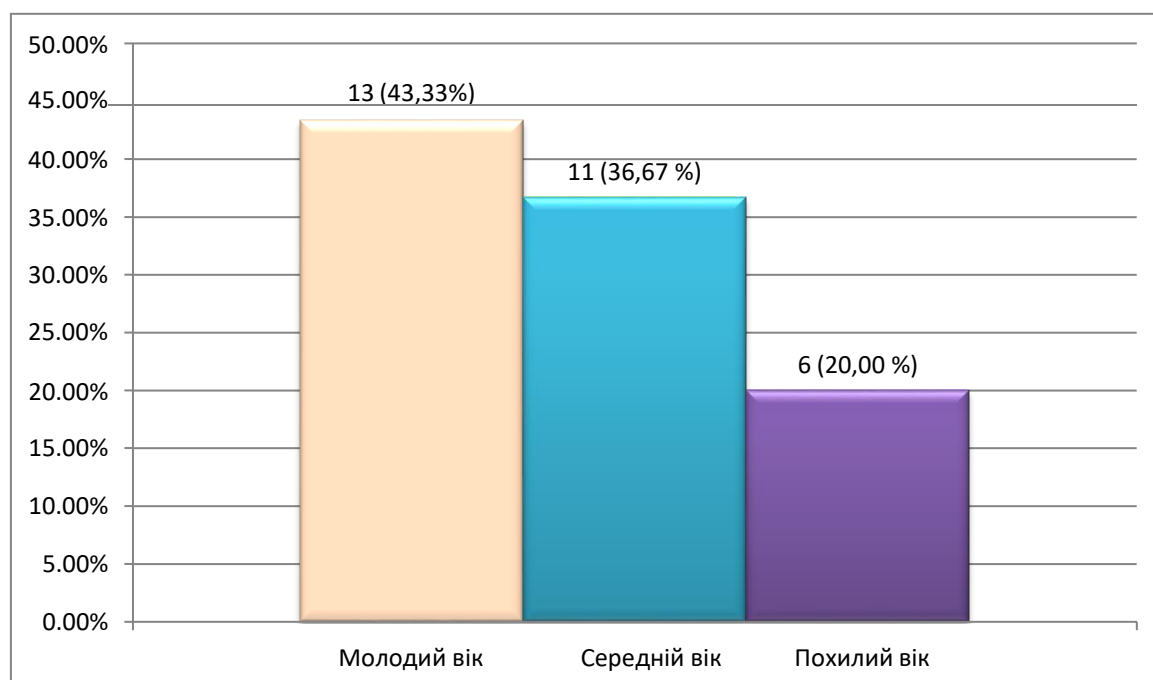


Рисунок 3.2 - Розподіл хворих групи порівняння за віком, n=30.

Під час збору анамнезу стало відомо, що в групі порівняння у 26 (86,67 %) пацієнтів вузлове утворення ЩЗ виявлено вперше за 1 чи 2 місяці до оперативного лікування. З них у 15 (57,69 %) пацієнтів вузол ЩЗ виявлено методом пальпації під час планового медичного огляду. При скринінговому УЗД утворення виявлено у 7 (26,92 %) хворих та ще у 4 (15,38 %) під час виконання ультразвукографічного дослідження судин шії.

У ендокринолога з приводу вузлового зобу І ступеня протягом 2 років спостерігалось 4 (13,33%) пацієнтів, яким щороку виконувалось ультразвукографічне обстеження ЩЗ та проводився контроль рівня ТТГ та тироксину вільного. Всі пацієнти даної групи були в еутиреоїдному стані та не приймали гормональні або йодовмісні препарати.

Жоден з пацієнтів не мав скарг на підвищену втомлюваність, порушення ковтання, відчуття тиску в шії.

При фізикальному обстеженні вузлове утворення не пальпувалось у 15 (50,00 %) хворих. Ці дані підтверджують, що в багатьох випадках вузлові утворення є випадковою знахідкою при інших видах обстеження.

Усім хворим на першому етапі обстеження було виконано ультразвукографію ЩЗ з оцінкою її розмірів, контурів, ехогенності та ехоструктури. У 8 (26,67 %) пацієнтів ТАПБ було виконано за їх бажанням.

Вузловий зоб I ступеня був у 26 (86,67 %), II ступеня у 4 (13,33 %) хворих. Під час УЗД декілька вузлових утворень було виявлено у 20 (66,67 %) пацієнтів, у 17 (85,00 %) з яких всі інші вузли ЩЗ мали ознаки доброякісних (TI-RADS 1-3). Декілька вузлових утворень зі змінами, характерними для злоякісного новоутворення (TI-RADS 4-5), виявлено у 3 (15,0 %) хворих. Конгломерат вузлових утворень (два та більше вузла, оточені спільною капсулою) було візуалізовано у 2 (6,67 %) пацієнтів групи порівняння. Згідно стратифікаційної класифікації вузлової патології ЩЗ ACR TI-RADS 2017 року, в переважній кількості 26 (86,67 %) випадків вузли були оцінені, як утворення з підозрілими змінами (категорія TI-RADS 4) та з високим ризиком злоякісності (категорія TI-RADS 5), таблиця 3.1.

Під час проведення оцінки васкуляризації вузлового утворення інтранодулярний кровотік виявлено у 4 (13,33 %) пацієнтів, перинодулярний - у 5 (16,67 %).

Усім пацієнтам проведено оцінку васкуляризації паренхіми ЩЗ в режимі кольорового доплерівського картування. У всіх хворих змін кровотоку не виявлено.

Під час огляду лімфатичних вузлів при ультразвукографічному обстеженні у переважній кількості 18 (60,00 %) хворих вони не візуалізувались, у 10 (33,33 %) - їх було виявлено, проте без змін структури або розміру. У 2 (6,67 %) хворих візуалізовано збільшені лімфатичні вузли сплющеної овальної форми, із збереженням нормального кортико-мозкового диференціювання, без включень та зон некрозу. Дана знахідка була розцінена як доброякісна шийна лімфаденопатія.

Таблиця 3.1 - Результати оцінки вузлових утворень у пацієнтів групи порівняння згідно стратифікаційної класифікації вузлової патології щитоподібної залози ACR TI-RADS 2017, n= 30

TI-RADS категорія	Група порівняння, (n=30)	
	Кількість, n	Відносне значення, %
1	0	0
2	2	6,67
3	2	6,67
4	18	60,0
5	8	26,67

За результатами цитологічного дослідження пунктату вузлового утворення ЩЗ у переважної кількості пацієнтів 19 (63,33 %) виявлено атиповий фолікулярний епітелій з поодинокими внутрішньоядерними включеннями, що відповідає критеріям утворення підозрілого на злоякісне (категорія Bethesda 5). Пунктат, який віднесено до 6 категорії Bethesda отримано у 9 (30,00 %) обстежених. Невизначений результат (утворення мікрофолікулярної будови з вогнищевою атипією) отримано у 2 (6,67 %) пацієнтів і віднесено до 4 класу Bethesda, таблиця 3.2.

Таким чином за даними клінічного дослідження в передопераційному періоді I стадію захворювання мали 29 (96,67 %) пацієнтів. У 1 (3,33 %) пацієнтки клінічно встановлено II стадію захворювання. Це хвора віком 58 років, під час УЗД у неї виявлено вузол розміром 2,40 см, та візуалізовано збільшення лімфатичні вузли центральної групи, однак без зміни структури.

У жодного з пацієнтів групи порівняння не виявлено відхилень від норми рівня ТТГ, його середнє значення становило $1,78 \text{ мкОд/мл} \pm 0,31$. Рівень вільного тироксину різнився, проте в жодному з випадків не виходив за межі референтного

інтервалу, маючи середнє значення $14,5 \text{ нмоль/л} \pm 2,37$. Всі пацієнти 30 (100,00 %) групи порівняння були в стані еутиреозу, що свідчить про відсутність впливу ПРЦЗ на гормональний статус хворого.

Таблиця 3.2 - Результати оцінки вузлових утворень у пацієнтів групи порівняння згідно шкали Bethesda, $n = 30$

Категорія Bethesda	Абсолютне значення, n	Відносне значення, %
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	2	6,67
5	19	63,33
6	9	30,00

Підвищення рівня АТ- ТПО виявлено у 8 (26,67 %) пацієнтів, у 6 (75,00 %) з них рівень був близьким до верхнього значення норми (34 МО/мл), у 2 (25,00 %) випадках рівень був від 34 до 75 МО/мл. У 5 (62,50 %) з них при обстеженні виявлялись ультрасонографічні ознаки АІТ, а саме наявність фіброзних включень.

Середнє значення рівня тиреоглобуліну $28,4 \text{ нг/мл} \pm 6,23$. Підвищення рівня АТ-ТТГ не виявлено у жодного пацієнта.

3.2 Характеристика оперативного втручання та післяопераційних ускладнень

Тиреоїдектомію та центральну лімфатичну дисекцію виконано 30 (100,00 %) пацієнтам. Оперативне втручання було доповнено виконанням латеральної лімфодисекції зі сторони ураження у 6 (20,00 %) хворих. Серед пацієнтів, яким виконувалась латеральна лімфодисекція у 1 (3,33 %) хворої

показанням до її виконання був розмір вузла більше 2,0 см. У 5 (16,67 %) пацієнтів, при інтраопераційній експрес біопсії 6 групи лімфатичних вузлів було виявлено метастатичне ураження, що стало показанням для виконання латеральної лімфатичної дисекції зі сторони ураження.

Середня тривалість оперативного втручання в групі порівняння складала $69,17 \pm 17,24$ хв. У пацієнтів яким виконувалась лише центральна лімфодисекція середня тривалість операції була $63,46 \pm 16,76$ хв., при поєднанні центральної та однобічної латеральної лімфодисекції - $77,00 \pm 16,36$ хв.

Під час оперативного втручання пошкодження поворотних гортанних нервів не було у жодного з пацієнтів, про що свідчить відсутність порушення акту ковтання та збереження фонації у всіх пацієнтів групи порівняння.

Середня кількість днів перебування в стаціонарі становила $3,25 \pm 1,08$. В ранньому післяопераційному періоді всі пацієнти 30 (100,00 %) мали скарги на біль в області післяопераційної рани, що потребувало введення анагетиків, з цією метою в першу післяопераційну добу використовувались внутрішньом'язові ін'єкції декскетопрофену в дозуванні 50 мг 3 рази. Зменшення частоти введення проводилось на 3 післяопераційну добу. Подальшого застосування оральних форм анагетиків потребувало 5 (16,67 %) хворих, які повністю від них відмовились на 4-5 післяопераційну добу.

Усім пацієнтам в першу післяопераційну добу було визначено рівень паратгормону. Післяопераційний гіпопаратиреоз діагностовано у 12 (40,00 %) випадках. Серед них рівень паратгормону нижче 3,0 пг/мл був у 2 (6,67 %) пацієнтів, від 3,0 до 11,9 пг/мл у 10 (30,00 %), таблиця 3.3.

Серед пацієнтів, яким виконувалась центральна лімфодисекція гіпопаратиреоз розвинувся у 5 (16,67 %). У хворих, яким виконано центральну та латеральну лімфодисекцію дане ускладнення було у 7 (23,33 %).

Усім пацієнтам проводилось спостереження із контролем рівня паратгормону та кальцію сироватки крові через 1, 3, 6 та 12 місяців після операції.

Безсимптомну гіпокальціємію в групі порівняння виявлено у 11 (36,67 %) пацієнтів, симптомну у 1 (3,33 %). Серед симптомів були відчуття поколювання

або повзання мурашок, тонічні судоми м'язів обличчя та верхніх кінцівок.

Тривалість судомних нападів не перевищувала декількох хвилин.

Таблиця 3.3 – Характеристика післяопераційних ускладнень серед пацієнтів групи порівняння, n=30

Післяопераційне ускладнення	Кількість хворих, n	Відносне значення, %
Пошкодження поворотного гортанного нерву	0	0,00
Транзиторний післяопераційний гіпаратиреоз	12	40,00
Серома в області післяопераційної рани	1	3,33

Всім хворим в післяопераційному періоді з метою профілактики симптомної гіпокальціємії проводились внутрішньовенні ін'єкції 10,0 мл 10,0 % розчину калцій глюконату два рази на добу. Відміна чи продовження даної терапії проводилась після визначення рівня паратгормону в першу післяопераційну добу.

Після досягнення нормакальціємії (2,25-2,75 ммоль/л) пацієнтів переводили на таблетовані препарати кальцію у поєднанні з призначенням вітаміну Д₃, холекальциферолу.

У всіх 12 (40,00 %) пацієнтів, у яких в післяопераційному періоді діагностовано зниження рівня паратгормону, він був транзиторним. Серед них функція ПЩР відновлена протягом 1 місяця у 9 (75,00 %), через 3 місяці ще у 2 (16,67 %) хворих, через 6 місяців у 1 (8,33 %).

Під час контролю рівня паратгормону та кальцію через 1 місяць нормальну функцію ПЩЗ виявлено у 27 (90,00 %) пацієнтів. Враховуючи знижений рівень

паратгормону, 3 (10,00 %) хворим продовжено призначення таблетованих препаратів кальцію 1000 мг 3 рази на добу з вітаміном Д 800 МО 3 рази на добу.

Через 3 місяці нормальний рівень паратгормону зафіксовано у 29 (96,67 %) пацієнтів. Гіпопаратиреоз зберігався у 1 (3,33 %) хворої, якій було збільшено дозу препаратів кальцію до 2000 мг 2 рази на добу, вітаміну Д до 1200 МО 2 рази на добу.

При контролі паратгормону через 6 місяців зниження рівня паратгормону не було у жодного з пацієнтів групи порівняння.

Серед інших ускладнень у 1 пацієнта (3,33 %) групи порівняння була серома післяопераційної рани, проведено її пункцію під контролем ультразвукографічного дослідження.

Гематом, набряку м'яких тканин в області післяопераційної рани або інфекційних ускладнень у пацієнтів групи порівняння не було.

3.3 Аналіз результатів патоморфологічного дослідження

При проведенні патоморфологічного дослідження проводилась макро- та мікроскопічна оцінка пухлини ЩЗ. Під час макроскопічної оцінки паренхіми ЩЗ у всіх 30 (100,00 %) хворих була червоно-коричневого кольору.

Для ПРЩЗ під час макроскопічного огляду характерно виявлення сіро-коричневих вузлів різних розмірів з чіткими або нечіткими контурами. У 6 (20,00 %) виявлялись ділянки сіро-білого кольору з вогнищами кальцинозу. Під час мікроскопічної оцінки вузол був папілярної будови та мав ядра у вигляді «годинникових скелець» з псевдовключеннями. В прилеглий до пухлини тканині виявлялись ділянки склерозу або дрібні кальцинати.

Згідно з Міжнародною класифікацією пухлин ендокринних органів ВООЗ 2017 року виділяють наступні гістологічні підтипи папілярної карциноми: класичний, інкапсульований, фолікулярний, висококлітинний, дифузний склерозуючий, солідний, трабекулярний, онкоцитарний варіанти, рисунок 3.3.

У переважної кількості пацієнтів виявлено класичний варіант папілярної карциноми 27 (90,00 %). Серед інших гістологічних варіантів були

інкапсульований – у 2 (6,67 %), фолікулярний варіант виявлено у 1 (3,33 %) пацієнтів, рисунок 3.4.

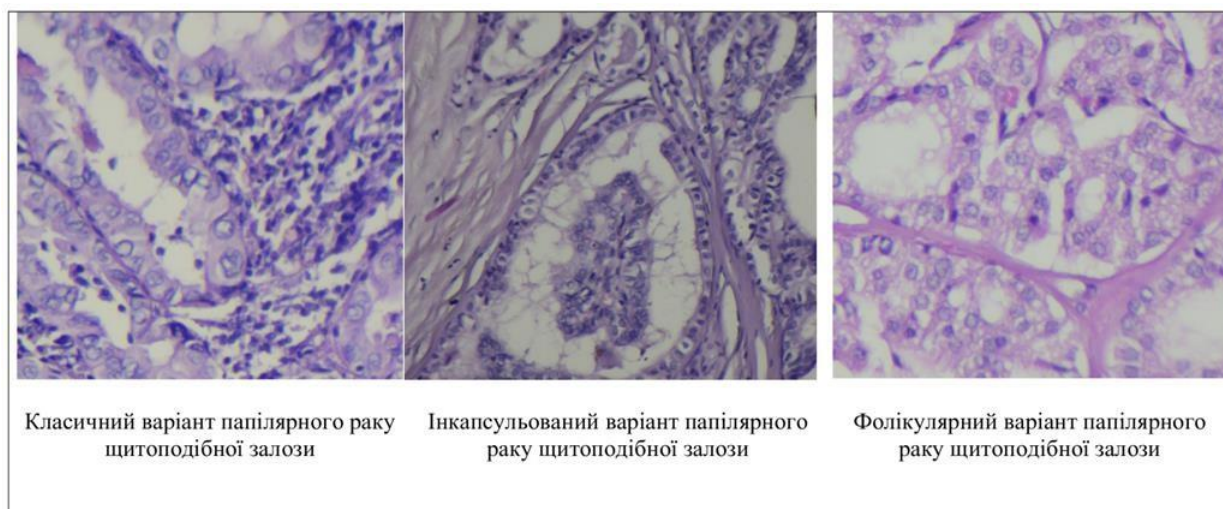


Рисунок 3.3. – Найпоширеніші гістологічні варіанти папілярного раку щитоподібної залози. Забарвлено гематоксиліном та еозином, x200.

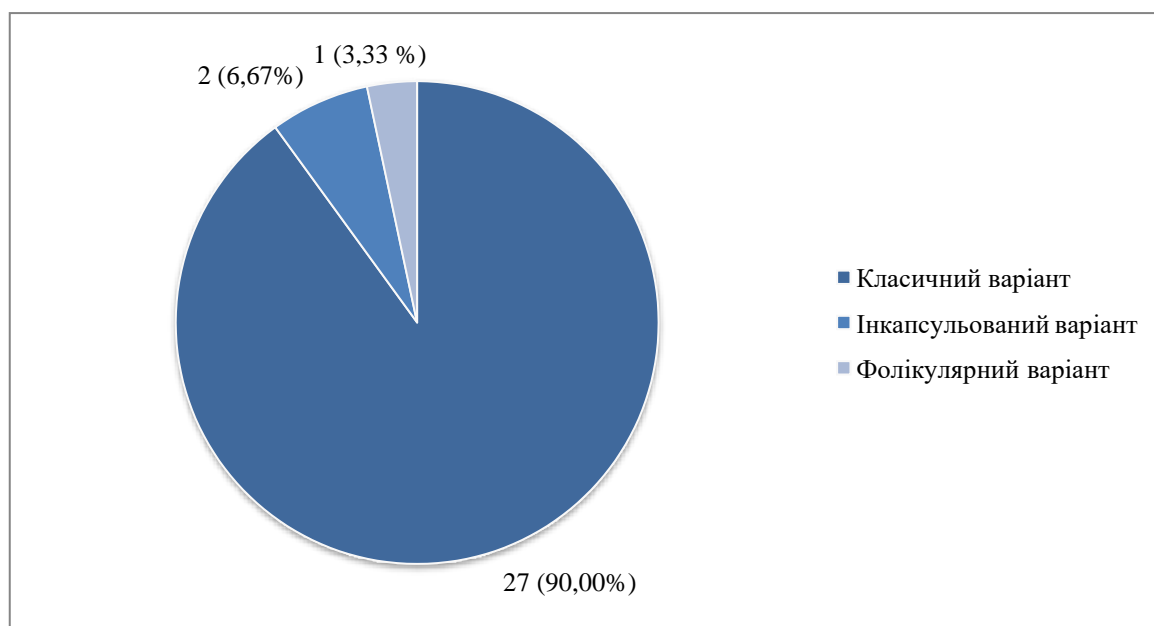


Рисунок 3.4 - Морфологічні типи папілярного раку щитоподібної залози, що виявлені у пацієнтів групи порівняння, n=30.

За результатами гістологічного дослідження пухлину розміром менше 0,99 см виявлено у 17 (56,67 %) пацієнтів, від 1,00 см до 1,99 см у 12 (40,00 %)

осіб, від 2,00 см до 3,99 см у 1 (3,33 %) прооперованого, хворих з розміром пухлини більше 4,00 см в групі порівняння не було, таблиця 3.4.

Таблиця 3.4 – Розмір та інвазійні властивості папілярних карцином щитоподібної залози у пацієнтів групи порівняння, n=30

Розмір пухлини, см	0,01-0,99		1,00-1,99		2,00-3,99		>4,00		Всього	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Кількість хворих	17	56,67	12	40,00	1	3,33	0	0,00	30	100,00
Багатофокусний ріст	4	13,33	3	10,00	1	3,33	0	0,00	8	26,67
Метастазування лише в центральну групу лімфатичних вузлів	2	6,67	2	6,67	0	0,00	0	0,00	4	13,33
Метастазування в центральну та латеральну групу лімфатичних вузлів	1	3,33	0	0,00	1	3,33	0	0,00	2	6,67

В більшості випадків пухлина локалізувалась в одній частці залози 22 (73,33 %). Мультифокальне ураження ЩЗ виявлено у 8 (26,67 %) хворих.

Порушення цілісності капсули пухлини або інвазії в прилеглі тканини не було в жодному випадку.

Метастазування лише в центральну групу лімфатичних вузлів (N1a) було в 4 (13,33 %) пацієнтів, в центральну та латеральну (N1b) - у 2 (6,67%) хворих, таблиця 3.5.

В групі порівняння 21 (70,00 %) пацієнту було проведено флюорографію, 6 (20,00 %) рентгенографію та 3 (10,00%) – комп'ютерну томографію органів грудної клітки. Віддалені метастази не виявлено у жодного пацієнта.

Таблиця 3.5 – Розподіл хворих групи порівняння згідно результатів патогістологічного дослідження по TNM восьмій класифікації UICC і AJCC 2017 р., n=30

Стадійність папілярного раку щитоподібної залози	Вік пацієнтів < 55 років		Вік пацієнтів ≥ 55 років		Всього	
	Абсолютна кількість, n	Відносне значення, %	Абсолютна кількість, n	Відносне значення, %	Абсолютна кількість, n	Відносне значення, %
T1aN0M0	6	20,00	4	13,33	10	33,33
T1aN1aM0	0	0,00	2	6,67	2	6,67
T1aN1bM0	0	0,00	1	3,33	1	3,33
T1a(m)N0M0	1	3,33	3	10,00	4	13,33
T1bN0M0	5	16,67	3	10,00	8	26,67
T1bN1aM0	0	0,00	1	3,33	1	3,33
T1b(m)N0M0	2	6,67	0	0,00	2	6,67
T1b(m)N1aM0	0	0,00	1	3,33	1	3,33
T2(m)N1bM0	0	0,00	1	3,33	1	3,33
Всього	14	46,67	16	53,33	30	100,00

Згідно критеріїв класифікації папілярної карциноми ЩЗ TNM восьмого перегляду UICC і AJCC 2017 р. всього першу стадію захворювання мало 24 (80,00 %) пацієнта, другу стадію мали 6 (20,00 %) хворих. Серед них віком до 55 років було 14 (46,67 %) хворих з I стадією. Віком 55 років і старше –

10 (33,33 %) пацієнтів мали I стадію і 6 (20,00 %) – II. Випадків із третьою або четвертою стадією хвороби в групі порівняння не було, таблиця 3.6.

Таблиця 3.6 - Стадіювання папілярної карциноми щитоподібної залози у хворих групи порівняння по TNM восьмій класифікації UICC і AJCC 2017 р., n=30

Стадія	Кількість хворих до 55 років		Кількість хворих до 55 років		Всього	
	Абсолютне значення , n	Відносне значення, %	Абсолютне значення , n	Відносне значення, %	Абсолютне значення , n	Відносне значення, %
I	14	46,67	10	33,33	24	80,00
II	0	0,00	6	20,00	6	20,00

У 9 (30,00 %) хворих було поєднання папілярного раку щитоподібної залози з вузловим зобом.

3.4 Аналіз післяопераційного лікування

Всім пацієнтам в післяопераційному періоді проводилась гормональна супресивна терапія згідно Європейських клінічних рекомендацій (ESMO 2020 року) [183]. З метою пригнічення секреції ТТГ, який має стимулюючий вплив на епітеліальні клітини щитоподібної залози, призначався препарат левотироксину, початкова доза становила 1,6 мкг на 1 кг маси тіла пацієнта. Корекція дози вперше проводилась через 6 тижнів, оскільки раніше даного терміну досягнення тиреотоксикозу не відбувається, цільовий рівень ТТГ для пацієнтів з низьким рівнем ризику рецидиву та персистуючого перебігу становив ТТГ 0,1 – 0,4 мкОд/мл, для хворих з помірним ризиком 0,01 – 0,1 мкОд/мл, з високим менше 0,01 мкОд/л, при збереженні рівнів вільного тироксину. Протягом 6 місяців з моменту операції рівень ТТГ визначався кожні 6 тижнів, до 1 року післяопераційного періоду кожні 3 місяці, в подальшому один раз на 6 місяців.

Стану гіпертиреозу через 6 тижнів було досягнуто у 16 (53,33 %) пацієнтів. У 14 (47,67 %) хворих рівень ТТГ знаходився в межах референтних значень

(0,4 – 4,0 мк Од / мл). У даних пацієнтів дозу левотироксину було підвищено до 1,8 мкг/кг на добу з наступним проведенням контролю через 6 тижнів. Вважаємо, що поступове підвищення дози краще соматично переноситься пацієнтами ніж доза у 2,1 мкг/кг. При проведенні визначення ефективності скорегованої терапії у 1 (3,33 %) пацієнта досягнення цільового рівня ТТГ не відбулось і потребувало підвищення дози левотироксину до 2,1 мкг на 1 кг маси тіла на добу. У даного хворого стану гіпертиреозу було досягнуто через 15 тижнів з моменту оперативного лікування.

Для оцінки стратифікації ризику рецидиву або персистуючого перебігу використовували критерії згідно рекомендацій ESMO 2020 року [184]. До групи низького ризику відносились пацієнти, у яких за результатами патоморфологічного дослідження виявлено класичний, інкапсульований або фолікулярний варіант ПРЦЗ без інвазії в тиреоїдну тканину або прилеглі тканини, відсутні регіонарні та віддалені метастази. В групі порівняння таких хворих було 10 (33,33 %). У групу помірного ризику увійшло 20 (66,67 %) пацієнтів, у яких найбільший розмір пухлини складав від 1,01 см до 3,99 см (T_{1b} - T_2), виявлено метастази в регіонарні лімфатичні вузли (більше 5 розміром менше 3,00 см, N_1), було мультифокальне ураження, лімфоваскулярна інвазія в тиреоїдну тканину або виявлено агресивний тип ПРЦЗ (висококлітинний, сквамозний, дифузно-склерозуючий, солідний або трабекулярний варіанти). Факторами високого ризику персистуючого перебігу ПРЦЗ є наявність лімфатичних вузлів розміром більше 3,00 см, інтратиреоїдне або екстратиреоїдне поширення, високий рівень тиреоглобуліну в післяопераційному періоді, неповне видалення тканини пухлини та наявність віддалених метастазів. В групі порівняння не було пацієнтів з високим ризиком рецидиву або персистуючого перебігу ПРЦЗ, рисунок 3.5.

Лише супресивна гормональна терапія проводилась 24 (80,00 %) хворим, які мали низький ризик рецидиву та рецидивуючого перебігу ПРЦЗ або з помірним ризиком за умови відсутності метастатичного ураження лімфатичних вузлів.

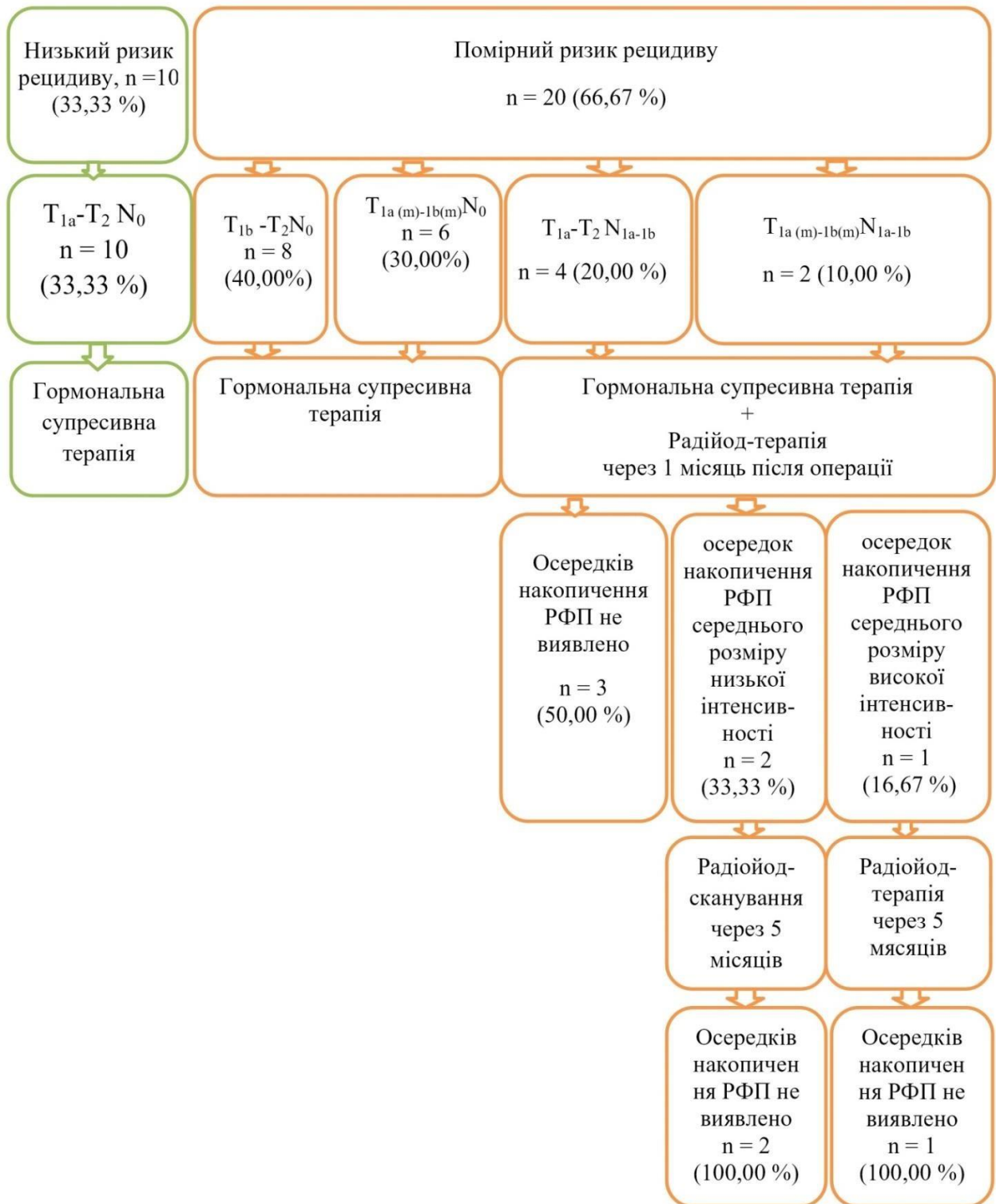


Рисунок 3.5 – Схема післяопераційного лікування пацієнтів групи порівняння згідно ризику рецидиву по критеріям ESMO 2020 року, n = 30.

Серед 20 (66,67 %) пацієнтів з помірним ризиком рецидиву та персистуючого перебігу ПРЦЗ одну пухлину з метастатичним ураженням центральної та/або латеральної групи лімфатичних вузлів виявлено у 4 (20,00 %)

хворих, у 2 (10,00 %) був мультифокальний ріст пухлини з метастатичним ураження регіонарних лімфатичних вузлів. У цих пацієнтів використовувалась лікувальна доза РФП – у 4 (20,00 %) 4000 МБк, у 2 (10,00 %) 6000 МБк. При скануванні на залишковій активності в проекції шиї ділянку накопичення NaI^{131} середніх розмірів низької інтенсивності виявлено у 2 (33,33 %) пацієнтів, середніх розмірів високої інтенсивності в 1 (16,67 %) оперованої. Осередків накопичення РФП не було виявлено у 3 (50,00 %) пацієнтів.

Через 4 або 5 місяців радіойод-сканування серед пацієнтів з помірним ризиком рецидиву з діагностичною дозою РФП виконувалось у 2 (33,33 %) хворих. При повторній сцинтиграфії осередків метастазування в організмі не виявлено.

У 1 (16,67 %) пацієнтки з помірним ризиком рецидиву повторно використовувалась лікувальна доза РФП, оскільки після першого курсу абляційної радіойод-терапії було виявлено ділянку накопичення середнього розміру високої інтенсивності. В цієї хворої за результатами другого курсу радіойодтерапії залишків тиреоїдної тканини та осередків метастазування не виявлено.

В групі порівняння лише один курс радіойод-терапії з метою абляції залишкової тиреоїдної тканини та осередків метастазування було проведено у 5 (16,67 %) пацієнтів, два курси - у 1 (3,33 %), рисунок 3.6.

Виконання контролю УЗД шиї проводилось усім пацієнтам через 3, 6 та 12 місяців після оперативного лікування, при якому оцінювалось наявність залишків тиреоїдної тканин, здійснювався огляд лімфатичних вузлів з визначенням їх розміру та ознак злоякісності. В усіх 30 (100,00%) пацієнтів під час проведення контрольної ультрасонографії ЩЗ через 3, 6 та 12 місяців після оперативного лікування збільшення лімфатичних вузлів шиї або зміни їх структури не було виявлено.

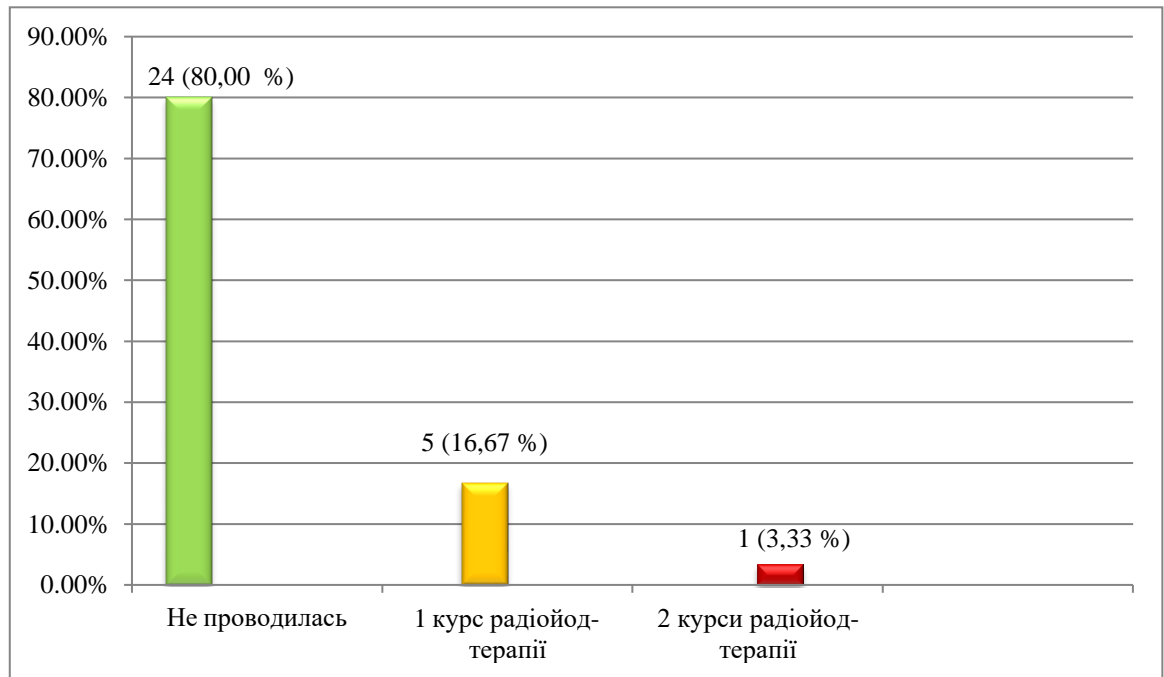


Рисунок 3.6 – Характеристика радіоїод-терапії в групі порівняння, n =30.

Через 3 місяці з моменту оперативного втручання середній рівень ТГ у пацієнтів групи порівняння склав $0,08 \text{ нг/мл} \pm 0,02$. Підвищений рівень ТГ було виявлено у 3 (10,00 %) пацієнтів. Середній рівень АТ-ТГ у хворих був $16,26 \text{ МО/мл} \pm 4,33$.

Через 6 місяців з моменту оперативного втручання середній ТГ був $0,05 \text{ нг/мл} \pm 0,01$. Середній рівень АТ-ТГ у хворих був $12,33 \text{ МО/мл} \pm 2,48$.

Через 1 рік з моменту оперативного втручання середній рівень ТГ становив $0,02 \text{ нг/мл} \pm 0,01$. Середній рівень АТ-ТГ у хворих був $14,33 \text{ МО/мл} \pm 4,33$. Таким чином стадії ремісії було досягнуто у всіх 30 (100,00 %) пацієнтів групи порівняння.

Летальних випадків у групі порівняння не було.

Резюме

У переважної більшості пацієнтів групи порівняння 26 (86,67 %) вузлове утворення ЩЗ було випадковою знахідкою і виявлено за 1 чи 2 місяці до оперативного лікування.

Зоб I ступеня мали 26 (86,67 %) хворих, у 4 (13,33 %) було виявлено зоб II ступеня.

При ультразвуковому обстеженні у 26 (86,67 %) пацієнтів вузли ЩЗ мали характеристики злоякісних утворень при оцінці за критеріями ACR TI-RADS 2017 року.

Проводячи оцінку лімфатичних вузлів ший під час УЗД у жодного з пацієнтів не було виявлено ознак метастазування.

За даними цитологічного дослідження у 28 (93,33 %) пацієнтів пунктат був віднесений до 5 і 6 категорії Bethesda. Тому вибір об'єму операції у переважної більшості пацієнтів групи порівняння не викликав складнощів.

Під час лабораторних досліджень у жодного пацієнта групи порівняння не було порушень гормонального статусу, всі хворі перебували на момент операції в еутиреозі. Слід зазначити, що 8 (26,67 %) пацієнтів мали підвищений рівень АТ-ТПО, проте його підвищення було незначним.

Пацієнтів з підвищеним рівнем тиреоглобуліну та антитіл до тиреоглобуліну в групі порівняння при передопераційному обстеженні не виявлено.

Об'єм оперативного втручання складався з тиреоїдектомії та центральної лімфатичної дисекції у 24 (80,00 %), оперативне втручання було доповнено латеральною лімфатичною дисекцією зі сторони ураження у 6 (20,00 %) хворих.

Післяопераційний гіпопаратиреоз розвинувся у 16 (53,33 %) пацієнтів, при цьому симптомна гіпокальціємія була лише у 1 (3,33 %) прооперованого. У всіх пацієнтів він був транзиторним.

За результатами патогістологічного дослідження у переважної більшості пацієнтів 27 (90,00 %), було виявлено класичний варіант ПРЩЗ.

Метастатичне ураження лімфатичних вузлів виявлено у 6 (20,00 %) хворих групи порівняння, при цьому метастази лише в центральну групу лімфатичних вузлів виявлено у 4 (13,33 %) пацієнтів, в центральну та латеральну у 2 (6,67 %).

Переважає більшість пацієнтів 24 (80,00 %) групи порівняння мала першу стадію захворювання згідно TNM восьмого перегляду UICC і AJCC 2017 р. При цьому низький ризик рецидиву та персистуючого перебігу мали 10 (33,33 %) хворих, помірний – 20 (66,67 %).

Лише 6 (20,00 %) пацієнтам групи порівняння окрім гормональної супресивної терапії проводилась радіоїод-терапія, при цьому 1 (16,67 %) з цих хворих потребувалось проведення 2 курсів.

Результати розділу викладені в 1-й статті та 1-х тезах [185, 186].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ОСНОВНОЇ ГРУПИ

4.1 Характеристика результатів передопераційного обстеження

В основну групу увійшло 30 (50,00 %) пацієнтів, у яких на основі фізикального, інструментального та лабораторного обстеження було виявлено показання для оперативного лікування з приводу злоякісного новоутворення щитоподібної залози. Всі пацієнти прооперовані в хірургічному відділенні медичного центру «ВІЗУС», в період з 24 липня 2020 року по 01 червня 2022 року. При патоморфологічному дослідженні у всіх хворих встановлено остаточний діагноз ПРЦЗ в поєднанні з АІТ.

Переважаючу кількість пацієнтів основної групи становили жінки – 28 (93,33 %), чоловіків було 2 (6,67 %), рисунок 4.1.

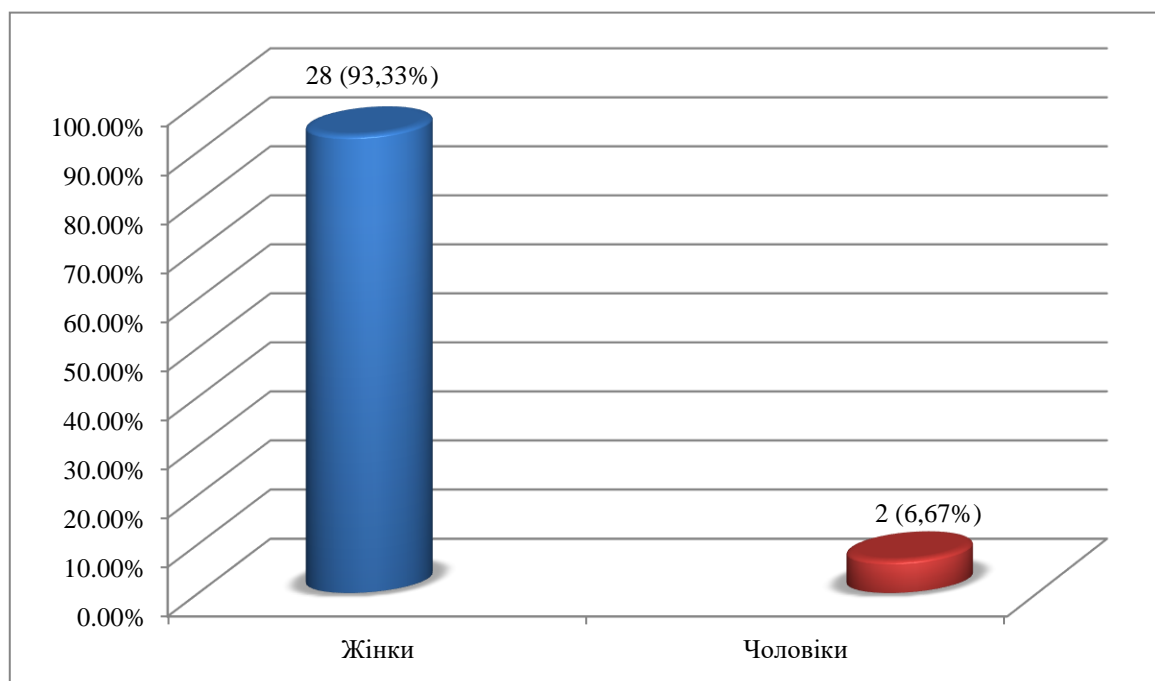


Рисунок 4.1 – Розподіл пацієнтів основної групи за статтю, n = 30.

Середній вік пацієнтів основної групи – $46,64 \pm 12,64$ років. Згідно з класифікацією віку Всесвітньої організації охорони здоров'я 2018 року, в даній групі переважали пацієнти працездатного віку – 11 (36,67 %) осіб молодого віку

(25 – 44 роки) та 11 (36,67 %) хворих середнього віку (45 – 59 років). Пацієнтів похилого віку (60 – 75 років) з ПРЦЗ на фоні АІТ було 8 (26,67 %). Хворих старечого віку (75 - 90 років) та довгожителів (старше 90 років) в основній групі не було, рисунок 4.2.

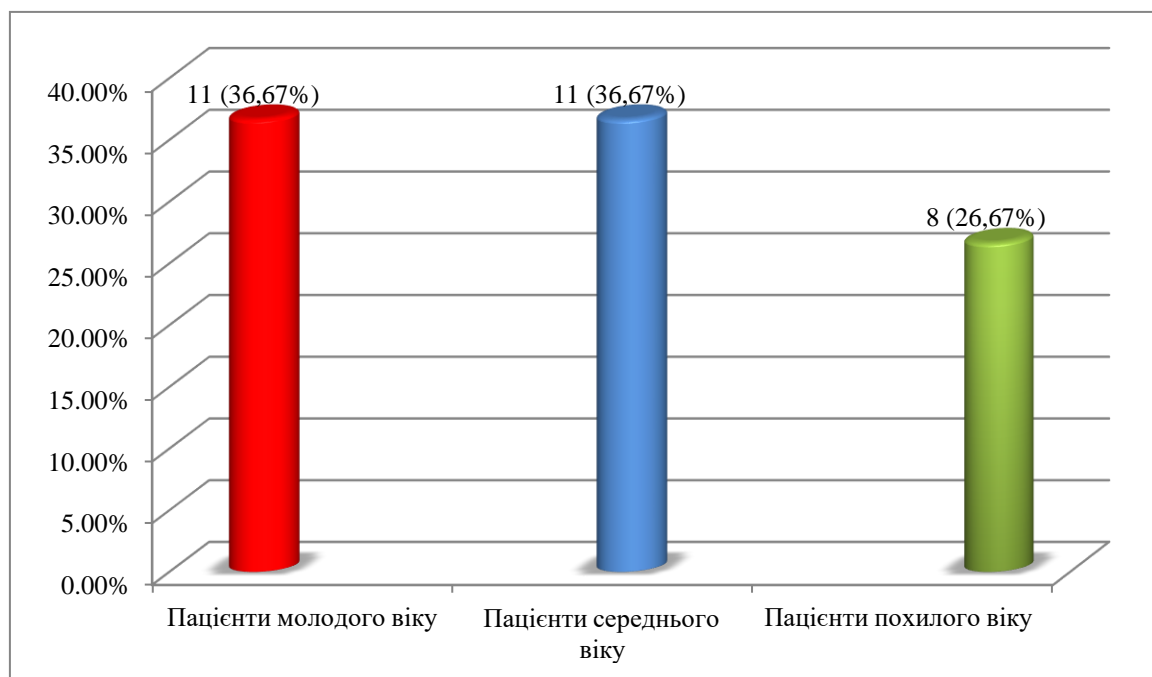


Рисунок 4.2 – Розподіл пацієнтів основної групи за віком, n = 30.

Під час збору анамнезу захворювання виявлено, що 16 (53,33 %) пацієнтів основної групи знаходились під спостереженням ендокринолога з приводу патології щитоподібної залози. З них 12 (75,00 %) мали вузловий зоб I ступеня без порушення гормонального статусу, 3 (18,75 %) – АІТ та 1 (6,25 %) пацієнтка мала поєднання вузлового зоба та АІТ.

Всі 12 (40,00%) хворих з вузловим зобом в анамнезі не приймали будь-яких гормональних чи йодвмісних препаратів. Вони не мали в анамнезі підвищення рівня АТ-ТПО, проте, на момент оперативного втручання, при повторному контролі, у 3 (25,00 %) з них виявлено підвищення даного показника. Тривалість захворювання у 2 (16,67 %) хворих була від 2 місяців до 1 року, від 1 року до 2 років – у 6 (50,00 %) та більше 2 років у 4 (33,33 %) пацієнтів.

Троє хворих (18,75 %), які спостерігались у ендокринолога з приводу АІТ, приймали замісну гормональну терапію препаратом левотироксину. Медіана

щоденної дози складала 75 [50; 75] мкг. Всі пацієнти з АІТ буди під диспансерним наглядом у ендокринолога більше 5 років, 1 (25,00 %) хвора, яка мала поєднання АІТ та вузлового зоба ЩЗ I ступеня спостерігалась у ендокринолога протягом 2 років.

У решти 14 (46,67 %) пацієнтів утворення ЩЗ виявлено вперше за 1 місяць до оперативного лікування. З них у 7 (50,00 %) хворих - під час фізикального обстеження, у 5 (35, 71 %) - пацієнтів при УЗД ЩЗ та у 2 (14,29 %) - при ультразвунографічному дослідженні судин шії. Розвиток та широке використання неінвазивних інструментальних методів дослідження, таких як УЗД, зумовлює збільшення частоти виявлення вузлів ЩЗ [176].

В основній групі 4 (13,33 %) пацієнтів мали скарги на збільшення розміру ЩЗ, 10 (33,33 %) мали відчуття дискомфорту в горлі, відчуття тиску було в 2 (6,67 %) хворих. Серед скарг, які були виявлені при детальному опитуванні, 4 (13,33 %) хворих відмічали швидку втомлюваність та сонливість, пов'язуючи ці стани із фізичним або психічним перенавантаженням. Відчуття сухості шкіри було у 2 (6,67 %) пацієнтів. Скарги на закрепи виявлено у 3 (10,00 %) обстежуваних, які пов'язували їх наявність із особливостями харчування та не приймали регулярно медичні препарати для усунення даного симптому.

При фізикальному обстеженні вузлове утворення ЩЗ пальпувалось у 13 (43,33 %) пацієнтів основної групи, 1 (7,69 %) з них мав в анамнезі АІТ.

Вузловий зоб I ступеня мали 23 (76,67 %) пацієнти, вузловий зоб II ступеня був у 7 (23,33 %) хворих основної групи. Більше одного вузлового утворення ЩЗ під час УЗД було виявлено у 26 (86,67 %) пацієнтів. У 18 (69,23 %) з яких, за результатами передопераційного обстеження, всі інші утворення, окрім пухлини ЩЗ, мали ознаки доброякісних. Декілька утворень із злоякісними змінами виявлено лише у 2 (7,69 %) хворих. Конгломерат вузлових утворень (два і більше утворень, оточені спільною капсулою) мали 6 (23,08 %) пацієнтів основної групи.

Основною ультразвунографічною ознакою АІТ є чергування гіпоехогенних ділянок з ізохогенними, обумовлене наявністю зон лімфоцитарної інфільтрації,

які за своєю ехогенністю наближаються до гіпоехогенності м'язів шії та надають залозі псевдовузлової будови, рисунок 4.3.

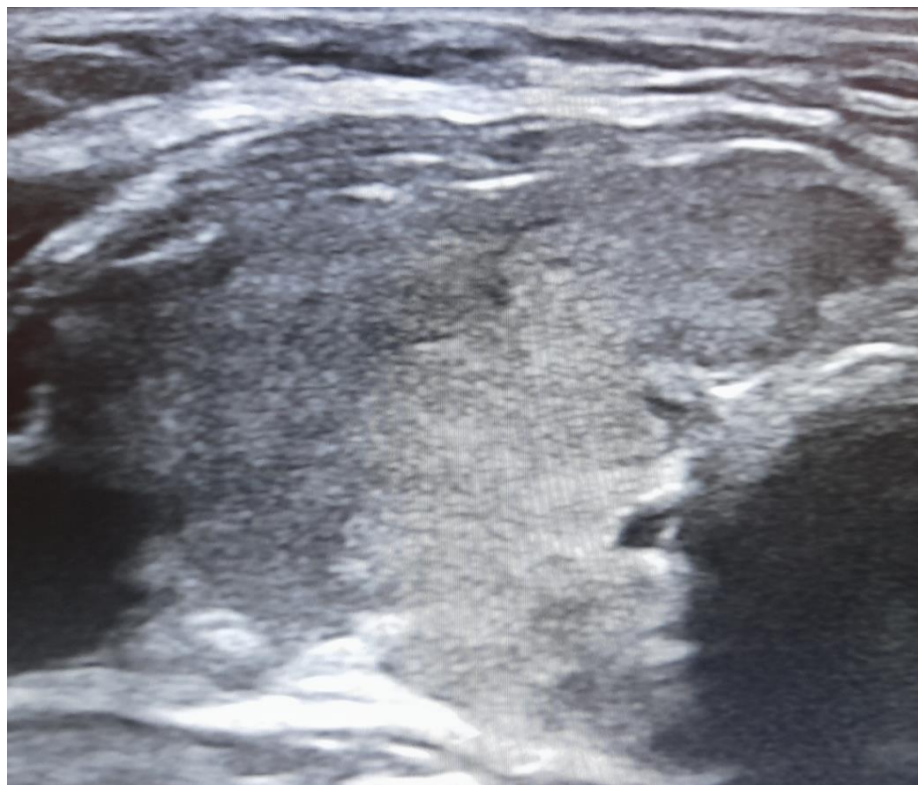


Рисунок 4.3 – Гетероехогенність паренхіми щитоподібної залози у пацієнта з автоімунним тиреоїдитом при ультрасонографічному обстеженні. Апарат Sonoline G-40 «Siemens» (Німеччина) датчик L3-12Н, частота 12 мГц, В-режим.

Ультрасонографічні ознаки АІТ було діагностовано у 22 (73,33 %) пацієнтів, рисунок 4.4.

Гетерогенність паренхіми ЩЗ при УЗД виявлено у 17 (56,67 %) хворих, з яких у 13 (76,47 %) за результатами патоморфологічного дослідження діагностовано АІТ Хашимото. Гіпоехогенна паренхіма візуалізована у 12 (40,00 %) пацієнтів, гіперехогенна - у 1 (3,33 %) хворого. Гіперехогенність ЩЗ у пацієнтки обумовлена наявністю множинних фіброзних включень. Дана хвора мала в анамнезі АІТ протягом останніх 5 років та приймала замісну гормональну терапію (левотироксин 75 мкг).

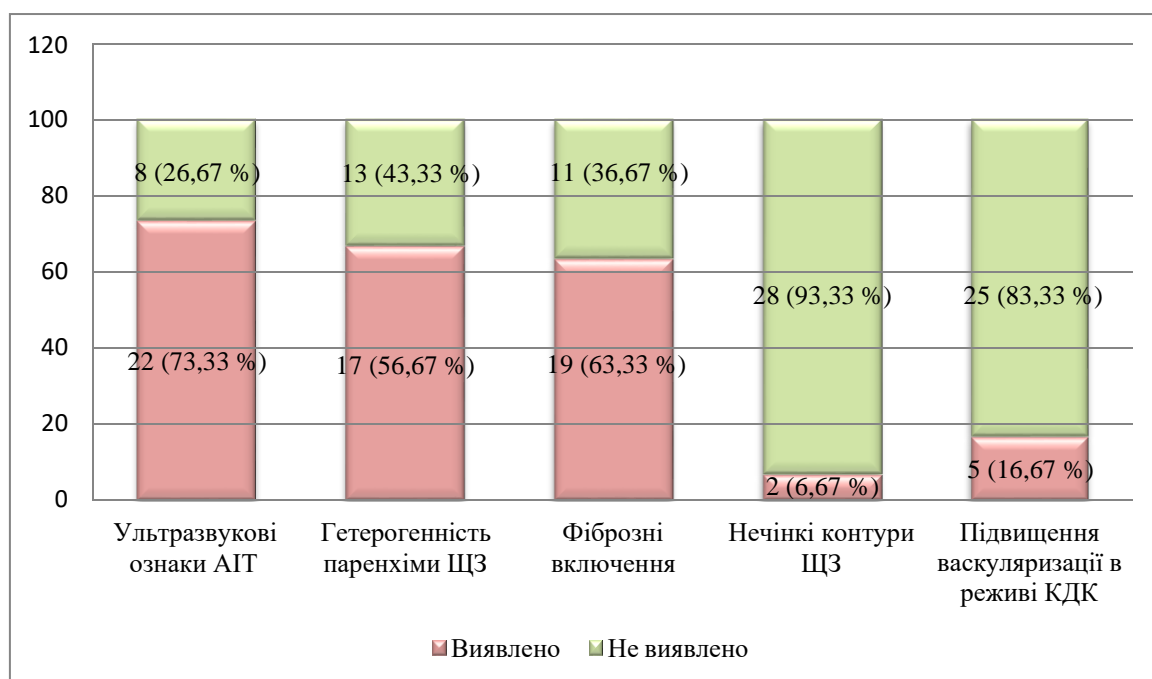


Рисунок 4.4 – Ультразвукові ознаки аутоімунного тиреоїдиту серед пацієнтів основної групи, n = 30.

Нечіткі контури ЩЗ візуалізувались у 2 (6,67 %) пацієнтів. Фіброзні включення при УЗД виявлено у 19 (63,33 %) обстежуваних.

Таблиця 4.1 – Результати оцінки вузлових утворень згідно класифікації вузлової ACR TI-RADS 2017 року у пацієнтів основної групи, n =30

Категорія TI-RADS	Абсолютне значення, n	Відносне значення, %
1	0	0
2	9	30,00
3	11	36,67
4	8	26,67
5	2	6,67
Всього:	30	100,0

Проводячи оцінку вузлових утворень згідно стратифікаційної класифікації вузлової патології ЩЗ ACR TI-RADS 2017 року, при наявності мультифокального ураження враховувався прогностично гірший варіант. В переважній більшості

20 (66,67 %) пацієнтів характеристики вузлових утворень оцінені як доброякісні і віднесені до категорії 2 та 3. Лише в 1/3 частини випадків вузли мали риси злоякісних новоутворень та мали категорію 4 та 5, див. таблицю 4.1.

Під час проведення оцінки кровотоку вузлового утворення ЩЗ в режимі КДК перинодулярний кровотік визначався у 6 (20,00 %) пацієнтів. У всіх цих хворих також було виявлено дифузне підвищення васкуляризації паренхіми ЩЗ, що могло мати вплив на оцінку наявності перинодулярного кровотоку новоутворення. Інтранодулярного кровотоку під час УЗД в режимі КДК не було виявлено у жодного з пацієнтів основної групи.

Проводячи огляд лімфатичних вузлів шийї при ультрасонографічному обстеженні, в більшості 19 (63,33 %) пацієнтів вони були візуалізовані без порушення архітекtonіки вузла, мали овальну форму, розмір короткої осі не перевищував 0,5 см, без мікрокальцинатів або зон некрозу. У 1 (3,33 %) хворої було візуалізовано збільшенні паратрахеальні лімфатичні вузли з обох сторін, які мали сплюснену овальну форму, із збереженням кортико-мозкового співвідношення, без включень і зон некрозу, що дозволило оцінити знахідку як доброякісну шийну лімфаденопатію. Збільшення надключичних лімфатичних вузлів справа з неправильною формою, нечіткими контурами та з порушенням архітекtonіки було візуалізовано у 1 (3,33 %) хворої. За результатами патоморфологічного дослідження ця пацієнтка мала пухлину лівої частки ЩЗ розміром 2,5 см з метастатичним ураженням 6 та 4 групи лімфатичних вузлів. У 9 (30,00 %) пацієнтів лімфатичні вузли шийї не виявлялись при УЗД. Отримані результати пояснюються реактивним збільшенням пре- та паратрахеальних лімфатичних вузлів у пацієнтів з АІТ.

Згідно даних клінічного обстеження в передопераційному періоді I стадію захворювання мали 26 (86,67 %), II стадія була клінічно була встановлена 4 (10,00 %) пацієток, всі вони були віком старше 55 років. У 1 (3,33 %) з них під час дослідження виявлено пухлину розміром 2,5 см та ознаки метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів. У 1 (3,33 %), розмір вузлового

утворення досягав 4,0 см, у 2 (6,67 %) і ці пухлини мали мінімальні ультразвукові ознаки екстратиреоїдної інвазії.

При виявленні вузла ЩЗ з вірогідно доброякісними змінами (категорія TI-RADS 3), розміром більше 2,5 см проводилась ТАПБ. Також проведенню цитологічного дослідження підлягали новоутворення розміром більше 1,5 см з підозрілими змінами (категорія TI-RADS 4) та розміром більше 1,0 см з вірогідно злоякісними змінами (категорія TI-RADS 5). Для пацієнтів, у яких новоутворення вже було діагностовано терміном більше 1 року ТАПБ виконувалось у разі збільшення вузла в півтора рази в порівнянні з попередніми даними ультрасонографічного обстеження. Серед пацієнтів основної групи, 14 (46,67 %) наполягало на виконанні ТАПБ без наявності показань.

Для цитологічної оцінки вузлового утворення ЩЗ використовувалась стратифікаційна шкала ризику Bethesda, з урахуванням якої проводилось визначення показань та об'єму оперативного лікування.

Труднощів при виборі об'єму оперативного лікування не виникло у 13 (43,33 %) пацієнтів, у яких при цитологічному дослідженні пунктату виявлено атиповий фолікулярний епітелій з внутрішньоядерними включеннями та пунктат віднесено до 5 та 6 категорії за системою Bethesda. В основній групі у 2 (6,67 %) хворих результати пунктату вказували на наявність доброякісного утворення і віднесені до 2 категорії Bethesda. У 1 (3,33 %) пацієнтки новоутворення під час ультразвукового дослідження мало ознаки злоякісного, ще у 1 (3,33%) – показанням стало бажання пацієнтки.

Складнощі при виборі об'єму операції були у 15 (50,00 %) пацієнтів з результатами ТАПБ, що були віднесені до 3 та 4 категорії Bethesda, оскільки вони не давали чіткого розуміння доброякісне чи злоякісне новоутворення у хворого. Під час патоморфологічного обстеження у даної категорії пацієнтів цим утворенням може бути: вузловий зоб, інкапсульована пухлина фолікулярної будови, високодиференційована пухлина з невизначеним потенціалом злоякісності, неінвазивна фолікулярна пухлина ЩЗ з наявністю характерних для папілярного раку ядер. За даними літератури від 5 % до 30 % випадків у

пацієнтів, які на доопераційному етапі мають результат цитологічного обстеження, що відноситься до 3 та 4 категорії Bethesda після патоморфологічного дослідження виявляють злоякісне новоутворення ЩЗ [180].

В основній групі було 4 (13,33 %) пацієнта з результатом цитологічного дослідження віднесеного до 3 категорії Bethesda (атипія невизначеного генезу) та у 11 (36,67 %) хворих виявлено новоутворення 4 категорії Bethesda (утворення мікрофолікулярної булови з вогнищевою атипією), таблиця 4.2. Варто зазначити, що у 9 (60,00 %) пацієнтів з невизначеним результатом цитологічного дослідження (категорії Bethesda 3 та 4) під час УЗД ЩЗ новоутворення мало характеристики доброякісного.

Таблиця 4.2 – Результати цитологічного дослідження пунктату вузлового утворення щитоподібної залози згідно стратифікаційної шкали ризику Bethesda у пацієнтів основної групи, n = 30

Категорія Bethesda	Абсолютне значення, n	Відносне значення, %
1	0	0
2	2	6,67
3	4	13,33
4	11	36,67
5	7	23,33
6	6	20,00

За результатами лабораторного обстеження, 19 (63,33 %) пацієнтів знаходились в стані еутиреозу. У 7 (23,33 %) хворих в передопераційному періоді діагностовано гіпотиреоз. Саме в них при детальному опитуванні було виявлено наявність таких симптомів, як швидка стомлюваність, сонливість, сухість шкіри, закрепи. У стані медикаментозної компенсації гіпотиреозу перебули 3 (10,00 %) пацієнти, які спостерігались у ендокринолога з приводу АІТ

та приймали замісну гормональну терапію. Хворих з гіпертиреозом серед пацієнтів з ПРЦЗ та АІТ не було.

Середній рівень ТТГ у пацієнтів основної групи становить 2,01 мкОд/мл \pm 0,17. Рівень вільного тироксину був знижений у 7 (23,33 %) пацієнтів. Середнє значення даного показника - 11,7 нмоль/л \pm 3,58. Відхилення від референтних значень рівня вільного трийодтироніну не було у жодного хворого.

Рівень АТ-ТПО у 20 (70,00 %) пацієнтів основної групи був підвищеним. З них у 15 (75,00 %) за результатами патоморфологічного обстеження було діагностовано АІТ Хашимото і у 5 (25,00 %) - лімфоцитарний тиреоїдит. Слід відмітити, що у всіх пацієнтів з підвищеним рівнем АТ-ТПО, його значення було вище 100 МО/мл, медіана даного показника – 195 [10,0; 510,0] МО/мл. Серед пацієнтів, у яких при передопераційному обстеженні виявлено підвищення рівня АТ-ТПО, у 15 (71,43 %) під час проведення УЗД ЩЗ було візуалізовано ознаки АІТ або їх поєднання: гетерогенність - у 12 (57,14 %) обстежуваних, наявність фіброзних включень - у 10 (47,62 %), підвищення васкуляризації парехіми ЩЗ - у 3 (14,29 %).

Півищення рівня тиреоглобуліну діагностовано у 2 (6,67 %) пацієнтів з поєднанням ПРЦЗ та АІТ. Даний показник має медіану 20 [16,9; 20,0] нг/мл.

Рівень АТ-ТГ при лабораторному обстеженні був підвищеним лише у 1 (3,33 %) хворого і мав значення 300,4 МО/мл. Отримані результати підтверджують попередні дослідження про низьку діагностичну цінність даних показників у виявленні ПРЦЗ.

4.2 Особливості оперативного втручання та аналіз післяопераційних ускладнень у пацієнтів основної групи

За результатами передопераційного обстеження визначався об'єм оперативного втручання (див. розділ 3.2).

Серед пацієнтів основної групи оперативне втручання складалося лише з тиреоїдектомії та центральної лімфодисекції зі сторони ураження у 22 (73,33 %) хворих.

Враховуючи наявність невизначеного результату цитологічного дослідження (пунктат віднесено до 2, 3 або 4 категорії Bethesda), у 17 (66,67 %) пацієнтів основної групи після виконання тиреоїдектомії проводилось інтраопераційне експрес дослідження вузлового утворення, при якому виявлено папілярну карциному, що стало показанням для виконання центральної лімфатичної дисекції та проведення експрес-морфологічного довідження даної групи лімфатичних вузлів. У разі наявності метастатичного ураження VI групи лімфатичних вузлів, виконувалось експрес-морфологічне дослідження III групи лімфатичних вузлів. При наявності їх метастатичного ураження виконувалась латеральна лімфодисекція.

Тиреоїдектомія, центральна та латеральна лімфатична дисекція була виконана у 8 (26,67 %) хворих. У 5 (62,50 %) з них причиною виконання латеральної лімфатичної дисекції був розмір пухлини більше 2,00 см. У 3 (37,50 %) хворих показанням для видалення лімфатичних вузлів 3 та 4 групи стало виявлення під час інтраопераційного експрес-дослідження їх метастатичного ураження.

Дренування ложа часток та видалених лімфатичних вузлів проводилось за методикою розробленого патенту.

Середня тривалість хірургічного втручання в основній групі була $72,14 \pm 15,40$ хвилин. У хворих, яким виконувалась тиреоїдектомія лише з центральною лімфатичною дисекцією, середня тривалість операції була $71,67 \pm 11,18$ хвилин. При виконанні тиреоїдектомії з центральною та латеральною лімфатичною дисекцією середня тривалість операції була $86,25 \pm 24,96$ хвилин.

Під час інтраопераційного огляду ПЩЗ, зміна їх кольору на синюшно-багровий та збільшення в розмірі було у 10 (33,33 %) хворих і потребувало проведення декапсуляції залози з метою декомпресії. Через 7 хвилин у всіх випадках відновився нормальний колір та розмір ПЩЗ.

Ознаки дифузної інфільтрації парехіми ЩЗ та тканин, які її оточують під час операції виявлено у 26 (86,67 %) пацієнтів. Спайковий перипроцес при

проведенні хірургічного втручання був у 18 (60,00 %) оперованих, у 4 (22,22 %) з них це слугувало причиною складнощів при візуалізації поворотного гортанного нерву.

Інвазія пухлини в м'язи ший під час оперативного втручання визначалась у 3 (10,00 %) хворих.

Середня кількість днів перебування в стаціонарі становила 3,00 доби \pm 1,00. В ранньому післяопераційному періоді скарги на біль в області післяопераційної рани мали всі 30 (100,00 %) пацієнтів. З метою усунення даного симптому використовувались внутрішньом'язові ін'єкції декскетопрофену в дозі 50 мг 3 рази на добу. На 3 післяопераційну добу 19 (63,33 %) пацієнтів не потребували застосування анагетиків. Протягом ще 3-х днів прийом оральних форм знеболюючих препаратів продовжили 11 (36,67 %) хворих.

Відчуття тиску в горлі мали 5 (16,67 %) пацієнтів, труднощі при ковтанні турбували 4 (13,33 %) хворих основної групи. Зникнення даних симптомів відбулось на 4-5 післяопераційну добу.

Скарги на відчуття першіння в горлі мали 26 (86,67 %) пацієнтів. Їх короткотривалість (до 2 післяопераційних днів) та відсутність необхідності використання додаткових методів лікування, свідчить про їх зв'язок з проведенням інтубації трахеї під час загальної анестезії.

У жодного пацієнта основної групи не було скарг на порушення акту ковтання та втрату фонації. Це підтверджує відсутність пошкодження поворотних гортанних нервів під час операції.

З метою профілактики симптомної гіпокальціємії в першу післяопераційну добу всім хворим проводились дворазово внутрішньовенні ін'єкції 10,0 мл 10,0 % розчину кальцію глюконату. Рішення щодо продовження даної терапії приймалось після визначення рівня паратгормону. Пацієнти з післяопераційним гіпопаратиреозом після досягнення нормокальціємії (2,25-2,75 ммоль/л) були переведені на прийом таблетованих препаратів кальцію 1000 мг 3 рази на добу з вітаміном Д (холекальциферол) 800 МО 3 рази на добу.

При визначенні рівня паратгормону в першу післяопераційну добу, гіпопаратиреоз діагностовано у 16 (53,33 %) пацієнтів. Серед них рівень паратгормону був нижче 3,0 пг/мл у 6 (37,5 %), від 3,0 до 11,9 пг/мл у 10 (33,33 %), рисунок 4.5.

Серед пацієнтів, у яких було діагностовано післяопераційний гіпопаратиреоз, 10 (62,50 %) хворим було виконано тиреоїдекомію з центральною лімфатичною дисекцією, у 6 (37,50 %) пацієнтів даний об'єм операції було доповнено видаленням лімфатичних вузлів латерального лімфатичного колектору шиї.

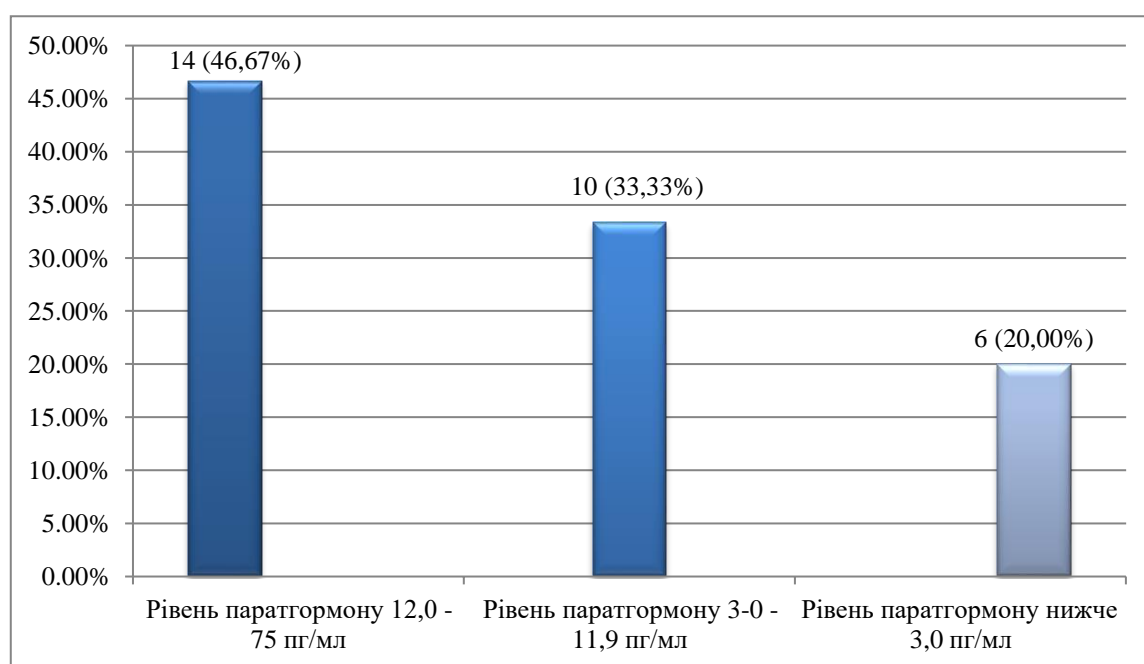


Рисунок 4.5 – Рівень паратгормону в 1 післяопераційну добу у пацієнтів основної групи, n = 30.

Серед пацієнтів, у яких діагностовано післяопераційний гіпопаратиреоз, безсимптомна гіпокальціємія була у 15 (93,75 %), у 1 (6,25 %) хворого були скарги на відчуття поколювання шкіри та тонічні судоми м'язів обличчя тривалістю 2-3 хвилини.

Контроль рівня паратгормону та кальцію сировотки крові проводився всім пацієнтам через 1, 3, 6 та 12 місяців після оперативного лікування.

У 15 (50,00 %) хворих післяопераційний гіпопаратиреоз був транзиторним, в 1 (3,33 %) пацієнтки - стійким. Серед них відновлення функції ПЩЗ

у 10 (62,50 %) хворих відбулось протягом 1 місяця після операції, у 4 (25,00 %) - через 3 місяці та в 1 (6,25 %) - через 6 місяців.

При проведенні визначення рівня паратгормону через 6 місяців у 29 (96,67 %) пацієнтів основної групи функція ПЩЗ була відновлена. У 1 (3,33%) пацієнтки через 12 місяців відновлення функції ПЩЗ не відбулось, рисунок 4.6.



Рисунок 4.6 - Динаміка відновлення функції паращитоподібних залоз у пацієнтів основної групи, n = 30.

Таблиця 4.3 – Післяопераційні ускладнення у пацієнтів основної групи, n = 30

Вид післяопераційного ускладнення	Кількість хворих, n	Відносне значення, %
Пошкодження поворотного гортанного нерву	0	0,00
Транзиторний післяопераційний гіпаратиреоз	15	50,00
Стійкий післяопераційний гіпаратиреоз	1	3,33
Серома в області післяопераційної рани	2	6,67

Серед місцевих післяопераційних ускладнень у 2 (6,67 %) пацієнтів була серома післяопераційної рани. Всім цим хворим проведено її пункцію під контролем УЗД. Гематом та післяопераційних інфекційних ускладнень у пацієнтів основної групи не було, див. таблицю 4.3.

4.3. Аналіз результатів патоморфологічного дослідження
Патоморфологічне дослідження розпочиналось із макроскопічної оцінки ЩЗ. У 16 (53,33 %) хворих паренхіма ЩЗ мала сіро-коричневий колір, в 14 (47,67 %) була червоно-коричневого забарвлення.

Під час патоморфологічного дослідження виявлено наступні форми АІТ: тиреоїдит Хашимото у 22 (73,33 %) пацієнтів, лімфоцитарний тиреоїдит мали 8 (26,67 %) хворих, рисунок 4.7. Дифузно-склерозуючого варіанту або фокального лімфоцитарного тиреоїдиту не виявлено.

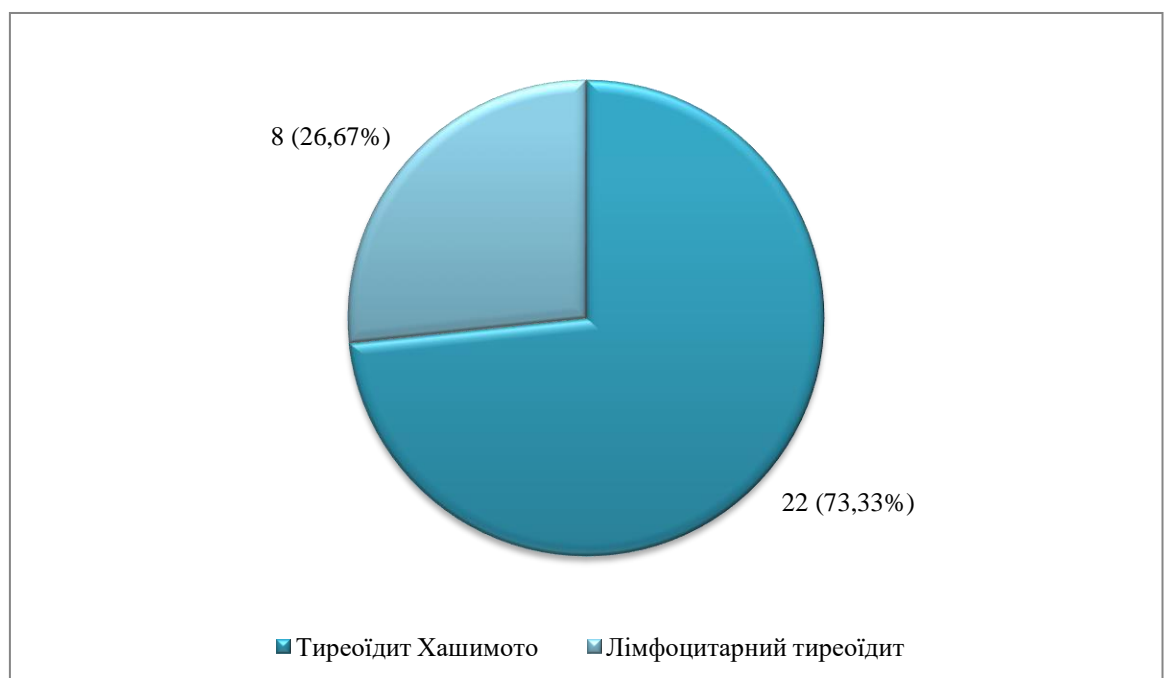


Рисунок 4.7 – Гістологічні варіанти АІТ, n =30.

При проведенні мікроскопічної оцінки паренхіми ЩЗ дифузну інфільтрацію лімфоцитами виявлено у всіх 30 (100,0 %) пацієнтів. Лімфоїдні фолікули з гермінтативними центрами були у 10 (33,33 %) хворих, у 20 (66,67 %) пацієнтів виявлено лімфоїдні фолікули з широкими реактивними центрами. Дезорганізація фолікулів була наявна у 17 (56,67 %) хворих, онкоцитарна трансформація

мала місце у 12 (40,00 %) пацієнтів. У 7 (23,33 %) хворих був виражений фіброз паренхіми ЩЗ, рисунок 4.8.

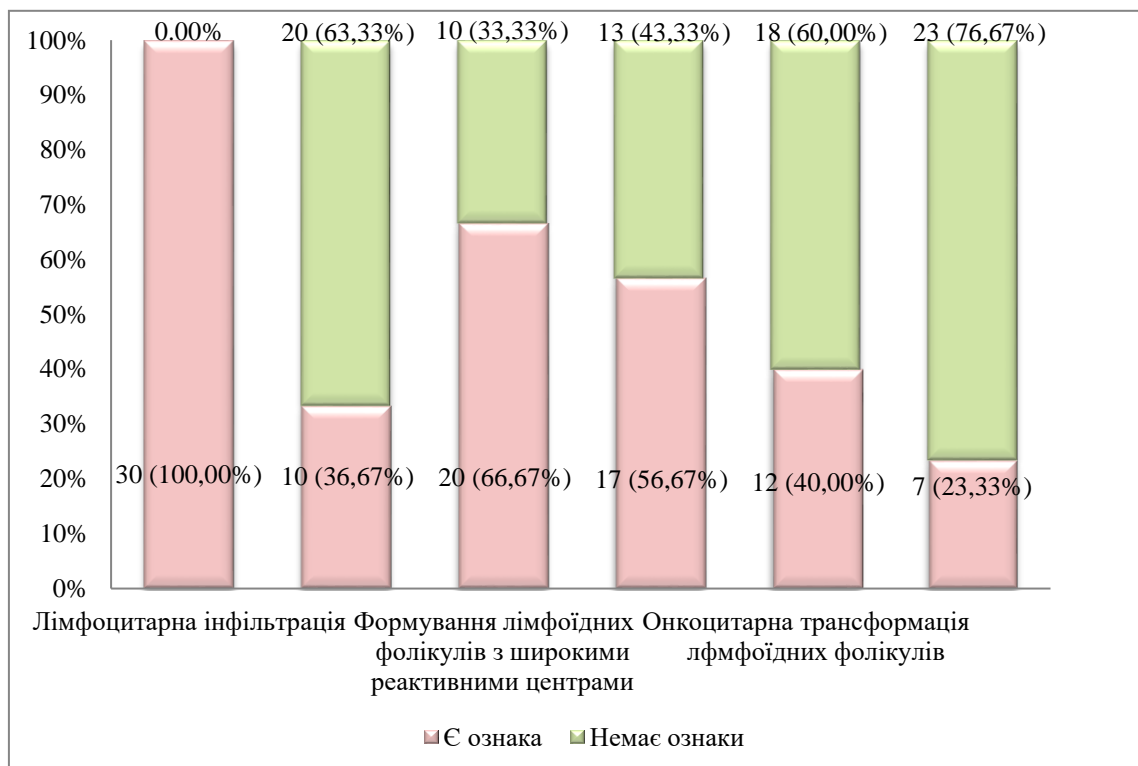


Рисунок 4.8 - Ознаки АІТ виявлені при патоморфологічному дослідженні пацієнтів основної групи, n = 30.

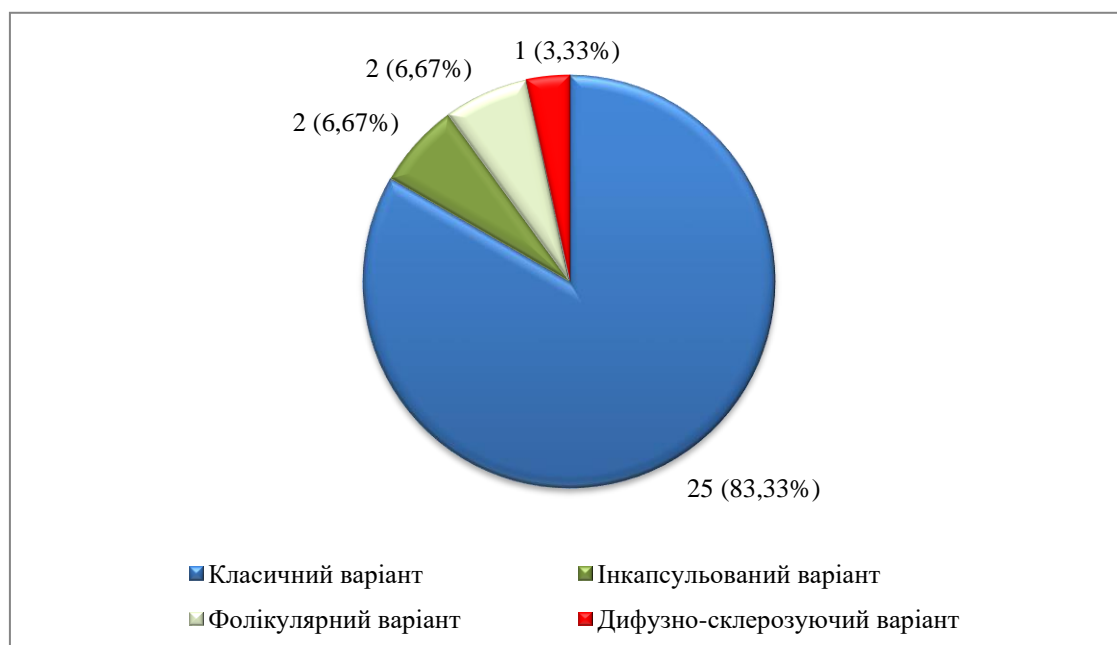


Рисунок 4.9 - Морфологічні типи папілярного раку щитоподібної залози в основній групі, n = 30.

Під час мікроскопічної оцінки у більшості 25 (83,33 %) пацієнтів основної групи виявлено класичний варіант ПРЦЗ, у 2 (6,67 %) хворих діагностовано інкапсульований, та ще у 2 (6,67 %) пацієнтів фолікулярний варіант та у 1 (3,33 %) дифузно-склерозуючий варіант, рисунок 4.9.

Пухлина розміром менше або рівно 0,99 см було виявлено у 22 (73,33 %) пацієнтів, від 1,0 см до 1,99 см включно у 3 (10,00 %) хворих, від 2,0 до 3,99 см у 3 (10,00 %) прооперованих та 4,0 см і більше у 2 (6,67 %) хворих, таблиця 4.4.

Таблиця 4.4 – Розмір та інвазійні властивості папілярного раку щитоподібної залози у пацієнтів основної групи, n = 30

Розмір пухлини, см	0,01 – 0,99		1,0 – 1,99		2,0 – 3,99		≥ 4,0		Всього	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Кількість хворих	22	73,33	3	10,00	3	10,00	2	6,67	30	100,00
Багатофокусний ріст	5	16,67	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	16,67
Інтра tireoїдне поширення	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	3,33	1	3,33
Метастазування лише в центральну групу лімфатичних вузлів	13	43,33	1	3,33	1	3,33	0	0,00	15	50,00
Метастазування в центральну та латеральну групу лімфатичних вузлів	3	10,00	0	0,00	2	6,67	1	3,33	6	20,00

Багатофокусний ріст ПРЦЗ виявлено у 6 (20,00 %) хворих, більшість з яких 5 (83,33 %) мали пухлини розміром менше 1,0 см. У 2 (6,67 %) пацієнтів виявлено інвазію пухлини в тканину ЩЗ. Випадків екстратиреоїдного поширення пухлини в основній групі не було. Метастазування лише в центральну групу лімфатичних вузлів (N1_a) виявлено у 15 (50,00 %) пацієнтів, в центральну та латеральну групу (N1_b) у 6 (20,00 %) хворих, таблиця 4.5.

Флюорографію було виконано 23 (76,67 %) пацієнтам основної групи, 3 (10,00 %) проводилась рентгенографія грудної клітки та 4 (13,33 %) – комп'ютерна томорафія органів грудної клітки. У жодного з пацієнтів не виявлено віддалених метастазів.

Таблиця 4.5 – Розподіл хворих в основній групі згідно результатів патогістологічного дослідження по класифікації TNM восьмого перегляду UICC і AJCC 2017 р., n=30

Стадійність папілярного раку щитоподібної залози	Вік пацієнтів < 55 років		Вік пацієнтів ≥ 55 років		Всього	
	Абсолютна кількість, n	Відносне значення, %	Абсолютна кількість, n	Відносне значення, %	Абсолютна кількість, n	Відносне значення, %
T1aN0M0	3	10,00	1	3,33	4	13,33
T1aN1aM0	6	20,00	5	16,67	11	36,67
T1aN1bM0	2	6,67	0	0,00	2	6,67
T1a(m)N0M0	2	6,67	0	0,00	2	6,67
T1a(m)N1aM0	1	3,33	1	3,33	2	6,67
T1a(m)N1bM0	1	3,33	0	0,00	1	3,33
T1bN0M0	0	0,00	2	6,67	2	6,67
T1bN1aM0	1	3,33	0	0,00	1	3,33
T2N1aM0	1	3,33	0	0,00	1	3,33
T2N1bM0	0	0,00	2	6,67	2	6,67
T3aN0M0	0	0,00	1	3,33	1	3,33
T3aN1bM0	0	0,00	1	3,33	1	3,33
Всього	17	56,67	13	43,33	30	100,00

Згідно критеріїв класифікації папілярної карциноми ЩЗ TNM восьмого перегляду UICC і AJCC 2017 р. першу стадію захворювання мало 22 (73,33 %) пацієнтів, другу стадію мали 8 (26,67 %) хворих. Випадків із третьою або четвертою стадією хвороби в групі порівняння не було, таблиця 4.6.

Таблиця 4.6 – Стадіювання папілярної карциноми щитоподібної залози у хворих основної групи класифікації TNM восьмого перегляду UICC і AJCC 2017 р., n=30

Стадія	Віком до 55 років		Віком 55 років і більше		Всього	
	Абсолютне значення, n	Відносне значення, %	Абсолютне значення, n	Відносне значення, %	Абсолютне значення, n	Відносне значення, %
I	17	56,67	3	10,00	20	66,67
II	0	0,00	10	33,33	10	33,33

Серед пацієнтів з I стадією захворювання 17 (56,67 %) були віком до 55 років і 3 (10,00 %) - старше цього віку. Захворювання II стадії не мав жоден з пацієнтів молодше 55 років. У 10 (33,33 %) хворих віком 55 років за результатами патогітологічного дослідження встановлено II стадію захворювання.

4.4 Післяопераційне ведення пацієнтів та перебіг ПРЩЗ

Гормональна супресивна терапія в післяопераційному періоді проводилась згідно Європейських клінічних рекомендацій (ESMO 2020 року). Початкова доза левотироксину становила 1,6 мкг на 1 кг маси тіла пацієнта. Через 6 тижнів проводився контроль рівня ТТГ та корекція дози при відсутності досягнення цільового рівня (описано в розділі 3.4). Визначення рівня ТТГ проводилось кожні 6 тижнів протягом перших 6 місяців після оперативного лікування, кожні 3 місяці до 1 року, далі один раз на 6 місяців.

При першому контролі рівня ТТГ стану гіпертиреозу було досягнуто у 18 (60,00 %) пацієнтів. Дозу левотироксину було підвищено до 1,8 мкг/кг на добу у

12 (40,00 %) хворих, оскільки у них рівень ТТГ знаходився в межах референтних значень. Через 6 тижнів стан гіпертиреозу був досягнений у всіх пацієтів.

Згідно рекомендацій ESMO 2020 року низький ризик персистуючого перебігу або рецидиву ПРЦЗ мали 4 (13,33 %) пацієнтів, помірний був у 24 (80,00 %), високий – у 2 (6,67 %) хворих, рисунок 4.10.

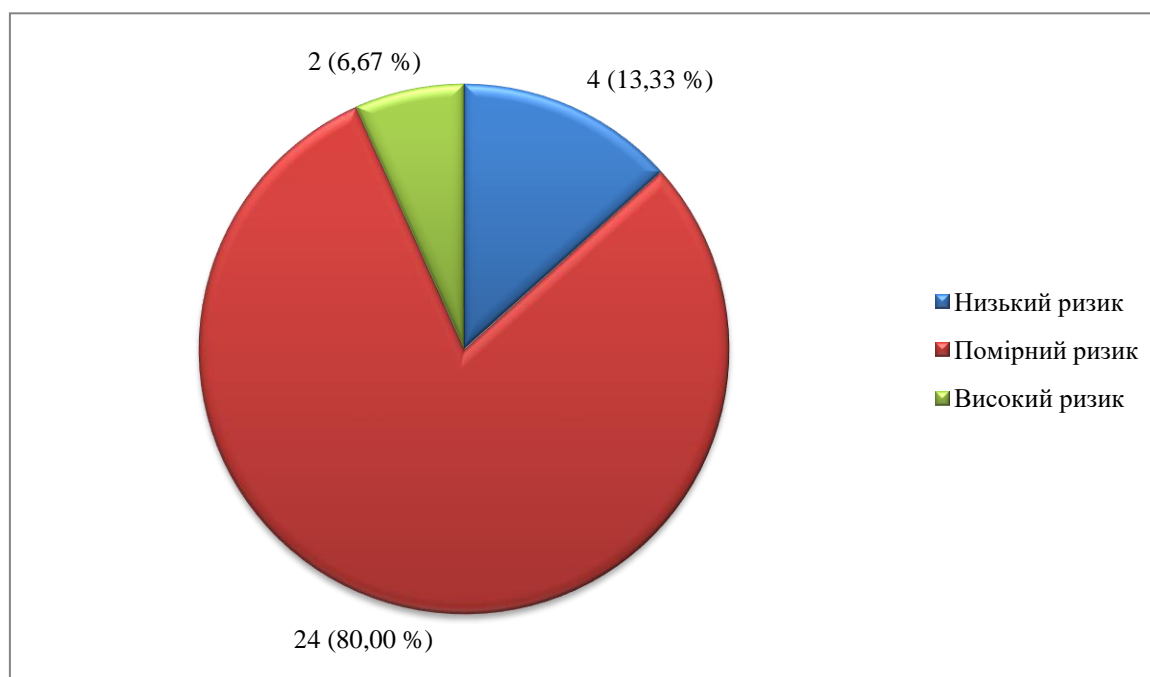


Рисунок 4.10 – Розподіл пацієнтів групи порівняння за ризиком рецидиву або персистуючого перебігу серед пацієнтів основної групи, n =30.

Пацієнтам з низьким ризиком рецидиву ПРЦЗ - 4 (13,33 %) та з помірним ризиком при відсутності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів – 5 (16,67 %), проводилась лише супресивна гормональна терапія та контроль рівня ТГ та УЗД ділянки шії на 3, 6 та 12 місяців після операції. Всього у основній групі таких хворих було 9 (30,00 %), рисунок 4.11.

У 1 (3,33 %) пацієнтки з помірним ризиком рецидиву під час патоморфологічного дослідження виявлено агресивний варіант ПРЦЗ (дифузно-склерозуючий) розміром 1,0 см без ознак периневральної чи лімфоваскулярної інвазії та з метастатичним ураженням шостої групи лімфатичних вузлів. Цій хворій було виконано тиреоїдектомію, центральну та латеральну лімфатичну дисекцію. Даній пацієнтці через 1 місяць після операції проведено радіойодтерапію з дозою

NaI¹³¹ 6000 МБк, під час сцинтиграфії на залишковій активності в проекції шиї виявлено осередок накопичення РФП середніх розмірів низької інтенсивності. Через 5 місяців їй виконувалось радіойод-сканування з діагностичною дозою, за результатами якого осередків метастазування не виявлено. Рівень ТГ нижче 0,2 нг/мл, що свідчить про досягнення стадії ремісії.

Метастатичне ураження лімфатичних вузлів мали 19 (63,33 %) хворих з помірним ризиком рецидиву ПРЦЗ, у яких було виявлено неагресивний тип ПРЦЗ. У них використовувалась лікувальна доза РФП – 4000 МБк. У 11 (57,89 %) пацієнтів при скануванні на залишковій активності було виявлено осередки накопичення NaI¹³¹ малих розмірів низької активності, тому їм було проведено повторне радіойод-сканування через 5 місяців з дозою 40 МБк, під час якого ділянок накопичення РФП в організмі не виявлено. При скануванні після радіойодтерапії на залишковій активності в проекції шиї ділянку накопичення NaI¹³¹ середніх розмірів низької інтенсивності виявлено у 4 (21,05 %) пацієнтів, а середніх розмірів середньої інтенсивності ще у 4 (21,05 %) хворих. Через 4 місяці всім їм виконувалось радіойод-сканування з діагностичною дозою РФП, під час якого осередків метастазування в організмі не виявлено у 6 (75,00 %). У 2 (25,00 %) пацієнтки було виявлено осередок накопичення незначного розміру низької інтенсивності, при повторному радіойод-скануванні через 5 місяців осередків накопичення виявлено не було.

Високий ризик рецидиву ПРЦЗ мали 2 (6,67 %) пацієнтів. Через 1 місяць після хірургічного лікування їм проведено радіойод-терапію дозою 4000 МБк. За результатами сцинтиграфії на залишковій активності осередків накопичення РФП в організмі виявлено не було. Через 5 місяців обом хворим проведено радіойод-сканування з діагностичною дозою, при якому залишків тиреоїдної тканини або осередків метастазування не виявлено.

У 1 (3,33 %) пацієнтки основної групи з високим ризиком рецидиву ПРЦЗ через 10 місяців після оперативного втручання під час ультразвукового дослідження шиї зліва візуалізувались лімфатичні вузли розміром до 0,78 см, справа в верхній третині конгломерат лімфатичних вузлів розміром 1,95 см на

0,71 см із змішаним кровотоком. Виконано ТАПБ даного конгломерату, під час якого підтверджено метастатичне ураження лімфатичних вузлів. Пацієнтці було виконано видалення лімфатичних вузлів 2 групи. За результатами патоморфологічного дослідження вона мала пухлину правої частки ЩЗ розміром 5,0 см, без ознак порушення цілісності капсули, периневральної або лімфоваскулярної інвазії з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів 3 групи. Через 1 місяць після видалення лімфатичних вузлів II групи хворій проведено лікування РФП в дозі 4000 МБк. Кожні 6 місяців даній пацієнтці проводиться радіойодсканування. Даних за пролонгацію хвороби нема.

Один курс радіойод-терапії з метою абляції залишкової тиреоїдної тканини та осередків метастазування було проведено у 21 (70,00 %) пацієнта, рисунок 4.11.

Стадії ремісії було досягнуто у всіх 30 (100,00 %) пацієнтів основної групи, рівень ТГ менше 0,2 нг/мл.

Під час проведення контрольного УЗД шиї метастатичне ураження вузлів було виявлено у 1 (3,33 %) пацієнтки, якій проведено оперативне лікування. Даний випадок описаний вище.

Через 3 місяці з моменту оперативного втручання середній рівень ТГ у пацієнтів основної групи склав 0,08 нг/мл \pm 0,02. Підвищений рівень ТГ було виявлено у 5 (16,67 %) пацієнтів. Середній рівень АТ-ТГ у хворих був 18,13 МО/мл \pm 3,58.

Через 6 місяців з моменту оперативного втручання середній рівень ТГ становив 0,05 нг/мл \pm 0,01. Середній рівень АТ-ТГ був 15,66 МО/мл \pm 2,51.

Через 1 рік з моменту оперативного втручання середній рівень ТГ становив 0,02 нг/мл \pm 0,01. Середній рівень АТ-ТГ у хворих був 16,27 МО/мл \pm 4,14. Таким чином стадії ремісії було досягнуто у всіх 30 (100,00 %) пацієнтів основної групи.

Летальних випадків у основній групі не було.

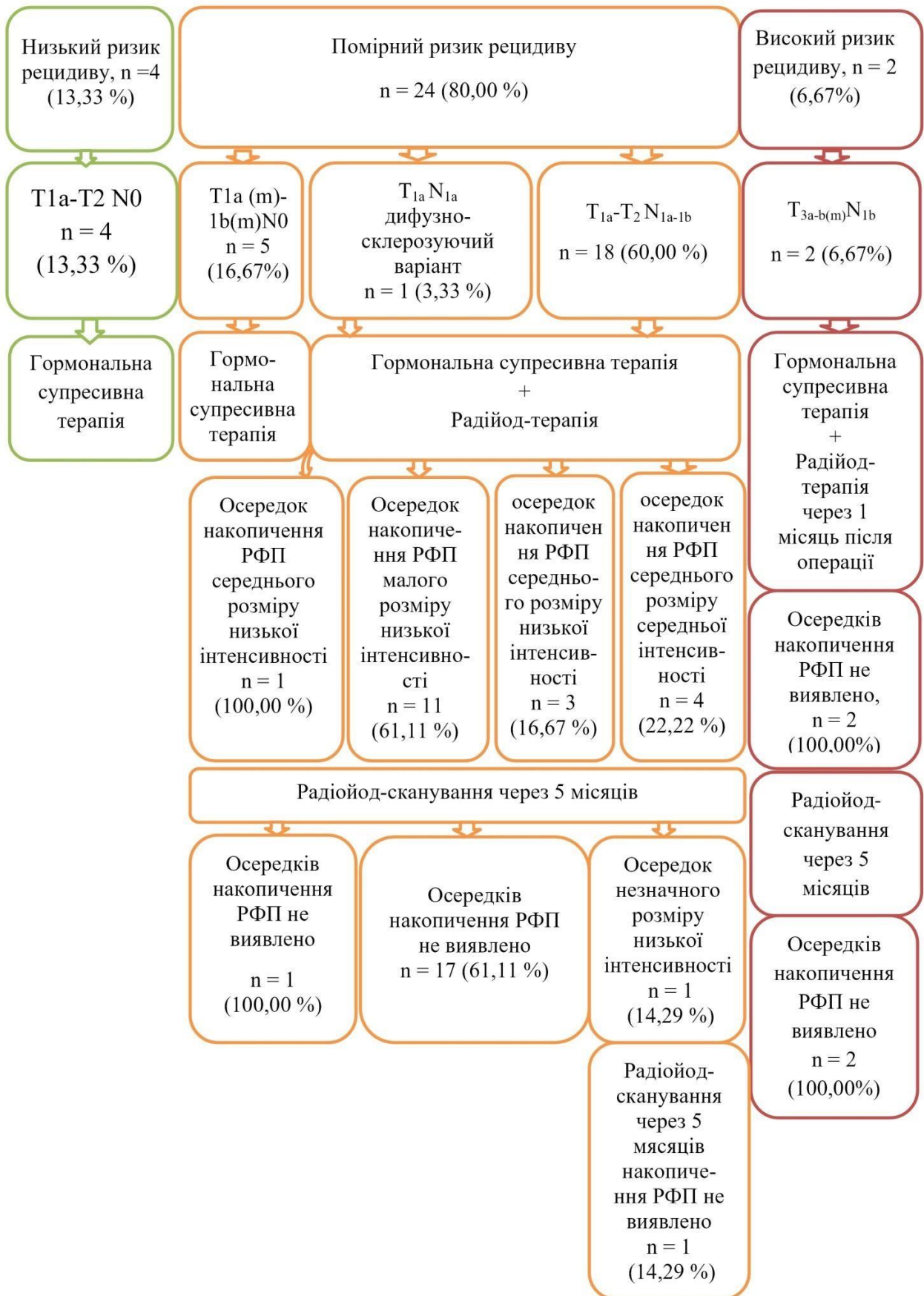


Рисунок 4.11 – Схема післяопераційного лікування пацієнтів основної групи згідно ризику рецидиву за критеріями ESMO 2020 року, n = 30.

Резюме

За результатами аналізу отриманих даних в основній групі 16 (53,33 %) пацієнтів перебували під спостереженням ендокринолога до оперативного втручання, серед них 12 (75,00 %) з приводу вузлового зоба I ступеня, 3 (18,75 %) хворих мали АІТ, у 1 (6,25 %) пацієнтки було поєднання АІТ та вузлового зоба. Слід зауважити, що термін спостереження патології ЩЗ у 10 (33,33 %) хворих основної групи був більше 1 року. Всі хворі з АІТ приймали замісну гормональну терапію і перебували в стадії медикаментозної компенсації.

Вузлове утворення ЩЗ, як випадкова знахідка, вперше було виявлено за 1 місяць перед оперативним втручанням у 14 (46,67 %) пацієнтів.

В основній групі 16 (53,33 %) пацієнтів мали скарги, серед яких збільшення розміру ЩЗ, відчуття дискомфорту та тиску в області шиї. Окрім того, при детальному опитуванні хворих основної групи були виявлені неспецифічні скарги характерні для АІТ такі як, швидка втомлюваність та сонливість у 4 (17,39 %) пацієнтів, сухість шкіри мали 2 (6,67 %), закрепи були у 3 (10,00 %) хворих.

Під час ультрасонографічного обстеження в основній групі у 22 (73,33 %) пацієнтів було візуалізовано ознаки АІТ. При проведенні оцінки вулових утворень згідно критеріїв ACR TI-RADS 2017 року риси злоякісних новоутворень мали лише 10 (33,33 %) пацієнтів, у решти 20 (66,67 %) хворих вузли ЩЗ оцінено як доброякісні.

У пацієнтів основної групи за результатами цитологічного дослідження пунктатів вулів ЩЗ, 13 (43,33 %) мали ознаки злоякісності, у 2 (6,67 %) хворих утворення оцінені, як доброякісні, а 15 (50,00 %) з них отримали невизначений результат (категорія Bethesda 3 та 4).

Гіпотиреоз діагностовано у 7 (23,33 %) пацієнтів та ще 4 (13,33 %) хворих з АІТ перебували в стані медикаментозної компенсації. При лабораторному обстеженні у переважної більшості пацієнтів 20 (66,67 %) основної групи виявлено підвищений рівень АТ-ТПО.

Тиреоїдектомію та центральну лімфатичну дисекцію було виконано у 22 (73,33 %) хворих. Об'єм оперативного лікування складався з тиреоїдектомії, центральної та латеральної лімфатичної дисекції зі сторони ураження у 8 (26,67 %) пацієнтів.

Під час операції дифузна лімфоцитарна інфільтрація паренхіми ЩЗ та тканин, що її оточують, була у 26 (86,67 %) хворих, спайовий перипроцес у 18 (60,00 %) пацієнтів, що є інтраопераційною ознакою АІТ.

У післяопераційному періоді гіпопаратиреоз розвинувся у 16 (53,33 %) хворих, симптомна гіпокальціємія була у 1 (3,33 %) пацієнта. Транзиторний гіпопаратиреоз був у 15 (50,00 %) хворих основної групи, стійкий - у 1 (3,33 %) пацієнта.

У більшості 25 (83,33 %) пацієнтів основної групи під час патоморфологічного дослідження виявлено класичний варіант ПРЩЗ.

В основній групі метастичне ураження лімфатичних вузлів центральної групи виявлено у 15 (50,00 %) хворих, центральної та латеральної у 6 (20,00 %) пацієнтів.

Згідно критеріїв класифікації папілярної карциноми ЩЗ TNM восьмого перегляду UICC і AJCC 2017 р. першу стадію захворювання мали 22 (73,33 %) пацієнта основної групи, другу стадію виявлено у 8 (26,67 %) хворих.

Більшість пацієнтів 24 (80,00 %), згідно рекомендацій ESMO 2020 року, мали помірний ризик рецидиву та персистуючого перебігу.

У післяопераційному періоді лише супресивна гормональна терапія проводилась 9 (30,00 %) хворим. В основній групі 21 (70,00 %) пацієнтам проведено 1 курс радіоїод-терапії.

Під час контрольного УЗД у 1 (3,33 %) пацієнтки виявлено метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів, що стало причиною оперативного видалення лімфатичних вузлів другої групи.

Більшість пацієнтів основної групи тривалий час знаходились під спостереженням ендокринолога з приводу патології ЩЗ. При

ультрасонографічному дослідженні вузлові утворення мають характеристики доброякісних, а при цитологічному дослідженні пунктатів вузлів ЩЗ отримано невизначений результат, що ускладнює вибір об'єму оперативного лікування. За результатами патоморфологічного дослідження у більшості пацієнтів виявлено метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів, що потребує проведення радіойод-терапії та не дозволяє використовувати органозберігаючі операції у пацієнтів з ПРЦЗ на фоні АІТ.

Результати розділу викладені у одній статті, трьох тезах [187, 188, 189, 190].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

Проведено порівняння результатів обстеження досліджуваних груп, при порівнянні даних УЗД пухлини ЩЗ мали характеристики доброякісних (2 та 3 категорія TI-RADS) частіше були у пацієнтів основної групи, $U = 315,0$, $p = 0,0468$, таблиця 5.1.

Таблиця 5.1 - Результати оцінки вузлових утворень згідно критеріїв ACR TI-RADS 2017 року

Категорія TI-RADS	Група порівняння, (n = 30)		Основна група, (n = 30)		Статистична похибка	
	Абсолютна кількість, n	Відносне значення, %	Абсолютна кількість, n	Відносне значення, %	p	U
1	0	0	0	0	1,0000	450,00
2	2	6,67	9	30,00	0,1224	345,00
3	2	6,67	11	36,67	0,0468	315,00
4	18	60,00	8	26,67	0,0271	300,00
5	8	26,67	2	6,67	0,1858	360,00

Аналізуючи результати УЗД пухлин ЩЗ в групах, виявлено, що згідно критеріїв ACR TI-RADS 2017 року, пацієнтів з категорією 4 – 5 в групі порівняння 26 (86,67 %), а в основній групі лише 10 (33,34 %), $U = 210,00$, $p = 0,0004$, і навпаки, з категорією 2 – 3 4 (13,34 %) хворих в групі порівняння та 20 (66,67 %) в основній групі, $U = 210,00$, $p = 0,0004$. Це свідчить про те, що при УЗД у хворих з ПРЩЗ на фоні АІТ змінюється категорія TI-RADS у сторону доброякісних (2 - 3) категорій та знижує ризик злоякісності. Тому вважаємо, що пацієнтів з пухлинами 2 - 3 категорії TI-RADS та АІТ потрібно

оперувати з обов'язковим інтраопераційним дослідженням вузлового утворення ЩЗ.

Під час ультрасонографічного обстеження лімфатичних вузлів ший в групі порівняння їх структурних змін не було виявлено у жодного з пацієнтів, в основній групі у 1 (3,33 %) хворої візуалізувались збільшені надключичні вузли з порушенням структури, $U = 435,00$, $p = 0,8303$.

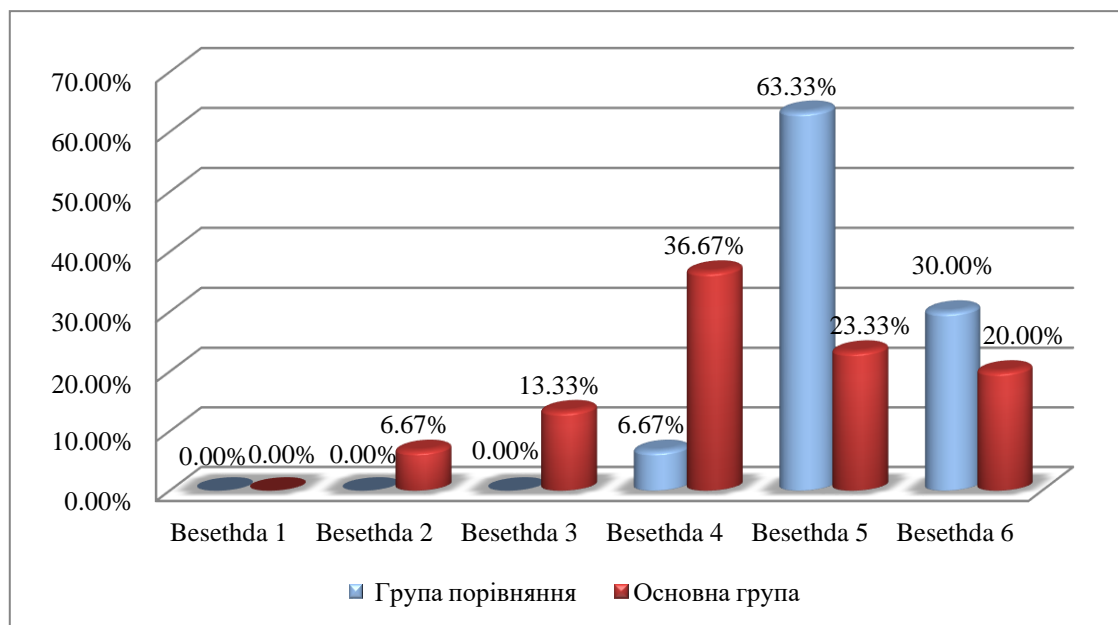


Рисунок 5.1– Результати цитологічної оцінки вулових утворень згідно шкали Bethesda, $n = 60$.

Згідно результатів ТАПБ в групі порівняння пунктів віднесених до 2 категорії Bethesda виявлено не було, доброякісне утворення ЩЗ мали 2 (6,67 %) пацієнта основної групи, $U = 420,00$, $p = 0,6627$. Атипії невизначеного генезу не виявлено у групі порівняння, у 4 (13,33 %) хворих основної групи пунктат віднесено до 3 категорії Bethesda, $U = 390,00$, $p = 0,3790$. Фолікулярну неоплазію виявлено у 2 (6,67 %) пацієнтів групи порівняння та у 11 (36,67 %) – основної групи, $U = 315,00$, $p = 0,0468$. Підозру на злоякісне новоутворення після проведення цитологічного дослідження вузла ЩЗ мали 19 (63,33 %) хворих в групі порівняння та 7 (23,33 %) пацієнтів основної групи, $U = 270,00$, $p = 0,0080$. Пунктат з 6 категорією Bethesda мали 9 (30,00 %) хворих групи порівняння, в основній групі при проведенні цитологічного дослідження,

такий же результат виявлено у 6 (20,00 %) випадках, $U = 405,00$, $p = 0,5106$, див. рисунок 5.1, таблиця 5.2.

Таблиця 5.2 - Результати цитологічної оцінки вузлових утворень згідно шкали Bethesda, $n = 60$

Категорія Bethesda	Група порівняння, $n = 30$		Основна група, $n = 30$		Статистична похибка	
	Абсолютне значення, n	Відносне значення, %	Абсолютне значення, n	Відносне значення, %	U	p
1 – кістозна рідина	0	0	0	0	450,00	1,00
2 – доброякісне утворення	0	0	2	6,67	420,00	0,6627
3 – атипія невизначеного генезу	0	0	4	13,33	390,00	0,3790
4 – утворення мікро-фолікулярної будови з вогнищевою атипією	2	6,67	11	36,67	315,00	0,0468
5 – підозра на злякисне новоутворення	19	63,33	7	23,33	270,00	0,0800
6 – злякисне новоутворення	9	30,00	6	20,00	405,00	0,5106

В стані еутиреозу перебували всі 30 (100,00 %) пацієнтів групи порівняння, в основній групі таких хворих було 19 (63,33 %), $U = 285,00$, $p = 0,0150$. Осіб з гіпотиреозом в групі порівняння не було, в основній він був у 11 (36,67 %) пацієнтів, $U = 285,00$, $p = 0,0150$. При цьому 4 (13,33 %) хворих основної групи на момент дослідження перебували в стані медикаментозної компенсації гіпотиреозу.

Під час передопераційного лабораторного обстеження підвищення рівня АТ-ТПО виявлено у 8 (26,67 %) пацієнтів групи порівняння, та у 20 (70,00 %) хворих основної групи, $U = 270,00$, $p = 0,0080$, рисунок 5.2.

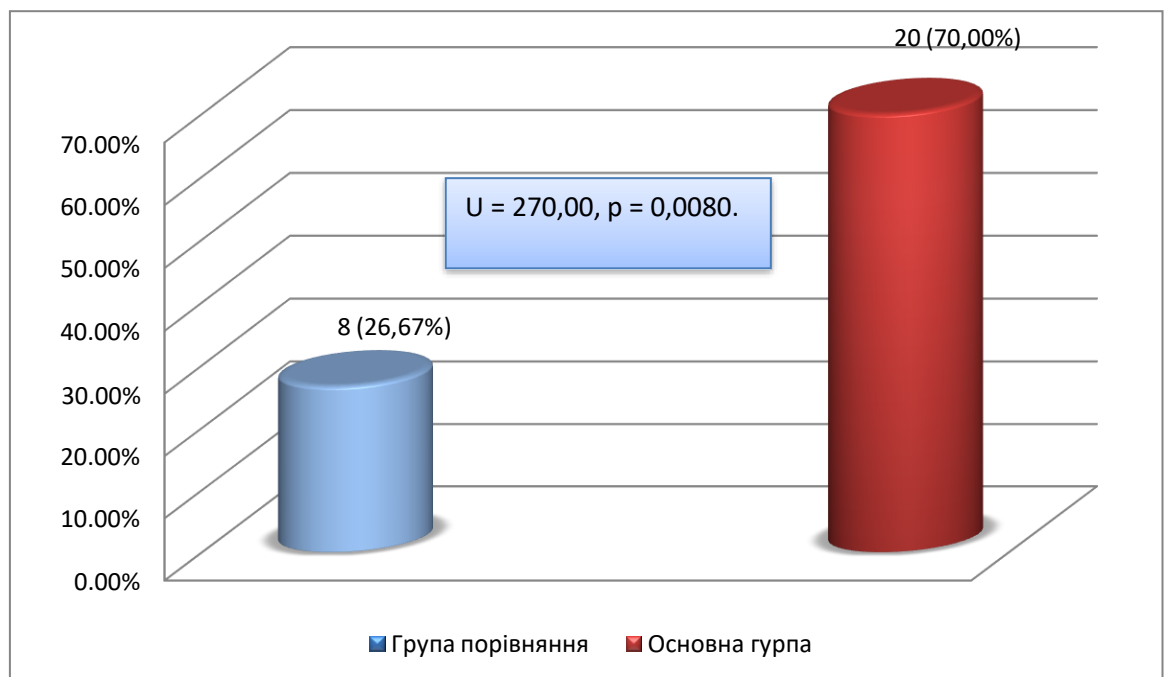


Рисунок 5.2 – Частота виявлення підвищеного рівня АТ-ТПО, $n = 60$.

Різниці між рівнем ТГ та АТ-ТГ в обох групах не було. Підвищення рівня ТГ серед пацієнтів групи порівняння не виявлено, в основній групі 2 (6,67 %) хворих мали підвищення даного показника, $U = 360,00$, $p = 0,1858$. В групі порівняння підвищення рівня АТ-ТГ не мав жоден з обстежених, в основній групі підвищення цього показника було виявлено у 1 (3,33 %) хворого, $U = 345,00$, $p = 0,1224$.

Об'єм операції складався лише з тиреоїдектомії та центральної лімфатичної дисекції у 24 (80,00 %) пацієнтів групи порівняння та у 22 (73,33 %) хворих в основній групі, $U = 4355,00$, $p = 0,8303$. Тиреоїдектомія, центральна та латеральна

лімфатична зі сторони ураження дисекція виконувалась у 6 (20,00 %) хворих групи порівняння та у 8 (26,67 %) – в основній групі, $U = 4355,00$, $p = 0,8303$.

Хоча в основній групі тривалість оперативного втручання була довшою, проте статистично значущої різниці між тривалістю оперативного втручання не було, рисунок 5.3. В групі порівняння вона була $69,17 \pm 17,24$ хв., а в основній - $72,14 \pm 15,40$ хв., $p = 0,1453$, $U = 351,00$.

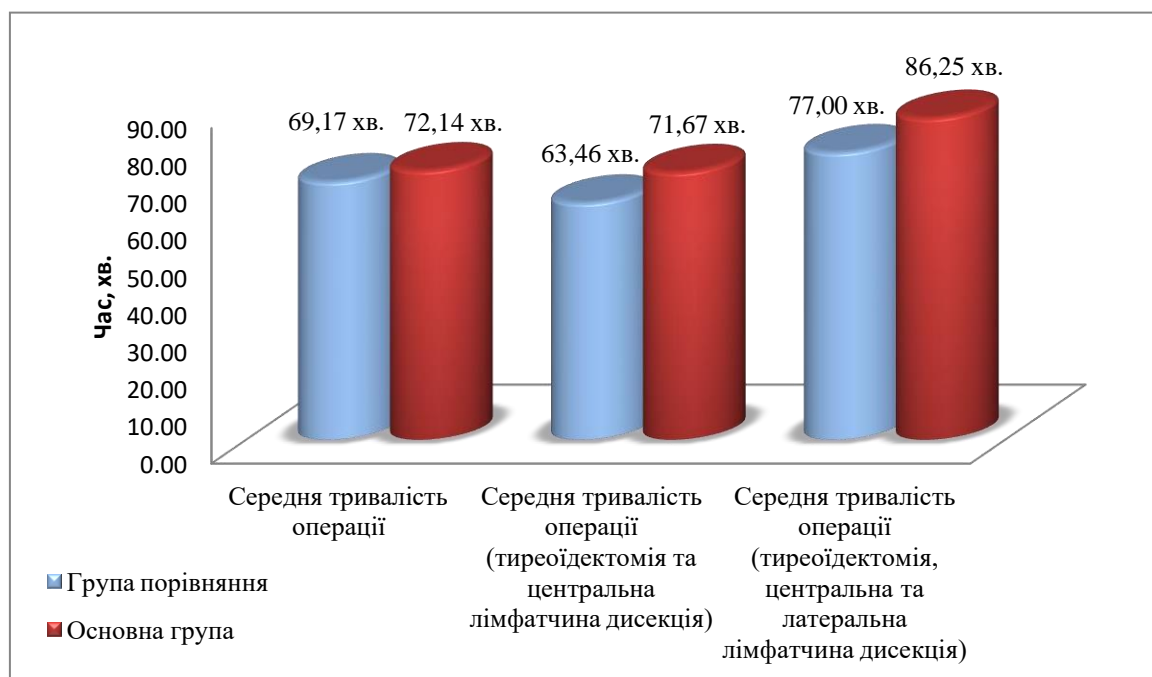


Рисунок 5.3 – Тривалість оперативного втручання в основній групі та групі порівняння, $n = 60$.

Статистично значимої різниці в частоті розвитку післяопераційного гіпаратиреозу серед пацієнтів обох груп не було. В групі порівняння дане ускладнення розвинулось у 16 (53,33 %) оперованих, в основній групі – у 15 (50,00 %) хворих, $U = 435,00$, $p = 0,8303$. Частота розвитку симптомної гіпокальціємії в обох групах становила 3,33 %, $U = 450,00$, $p = 1,0000$.

В групі порівняння відновлення функції ПЩЗ відбулось у всіх 30 (100,00 %) пацієнтів, тоді як в основній групі стійкий гіпаратиреоз був у 1 (3,33 %) пацієнтки, рисунок 5.4. Різниця в частоті розвитку стійкого гіпаратиреозу між пацієнтами основної групи та групи порівняння статистично не значима, $p = 0,8303$, $U = 435,00$.

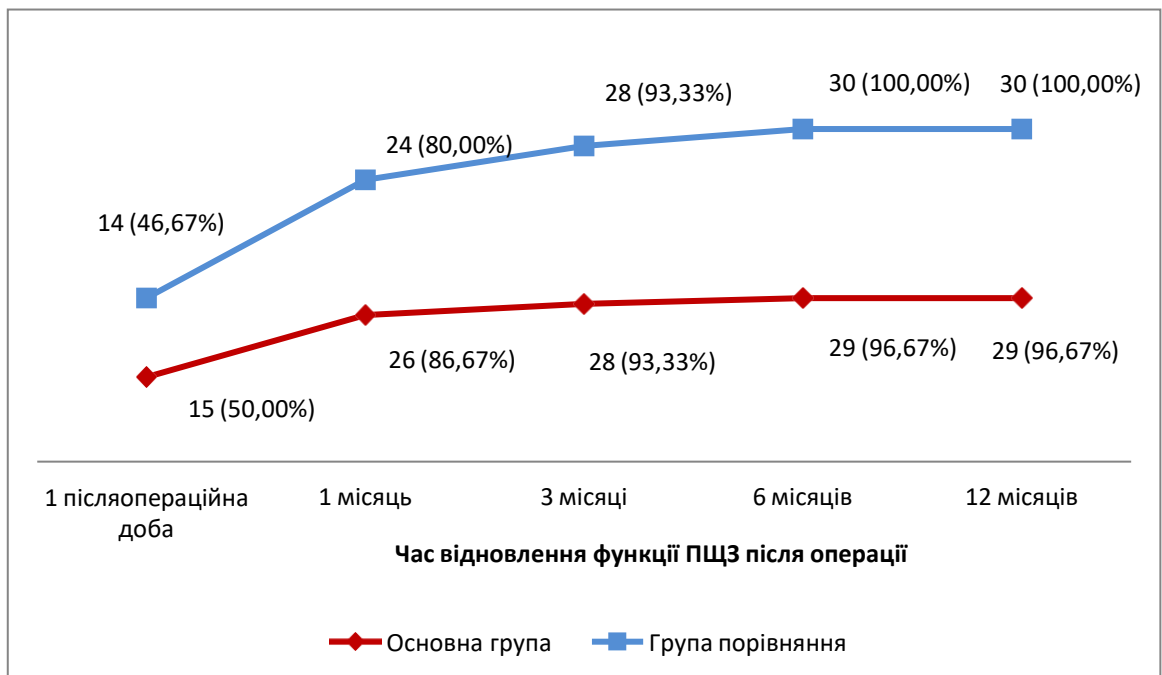


Рисунок 5.4 – Динаміка відновлення функції прищитоподібних залоз серед пацієнтів основної групи та групи порівняння, $n = 60$.

В обох групах рідко виникало таке ускладнення, як серома післяопераційної рани, у 1 (3,33 %) пацієнтка у групі порівняння та у 2 (6,67 %) – в основній групі, $U = 435,00$, $p = 0,8302$. Жодного випадку інфекційних ускладнень або гематом післяопераційної рани серед пацієнтів обох груп не було, таблиця 5.3.

При порівнянні гістологічних типів ПРЩЗ у більшості пацієнтів обох груп найчастіше виявили класичний варіант ПРЩЗ, в групі порівняння у 27 (90,00 %) випадках, в основній – у 25 (83,33 %), $U = 420,00$, $p = 0,6627$. Інкапсульований варіант виявлявся з однаково рідко, у 2 (6,67 %) пацієнтів групи порівняння та у 2 (6,67 %) основної групи, $U = 450,00$, $p = 1,0000$. Фолікулярний варіант був у 1 (3,33 %) хворої групи порівняння та 2 (6,67 %) пацієнтів в основній групі, $U = 435,00$, $p = 0,8303$. У групі порівняння у жодного хворого не було дифузно-склерозуючого варіанту, в основній групі в 1 (3,33 %) випадку виявлено такий гістологічний варіант ПРЩЗ, $U = 435,00$, $p = 0,8303$, рисунок 5.5.

Таблиця 5.3 – Характеристика післяопераційних ускладнень у пацієнтів групи порівняння та основної групи, n=60

Післяоперацій-не ускладнення	Група порівняння, n = 30		Основна група, n = 30		U	p
	Абсолют-не значення, n	Відносне значення, %	Абсолют-не значення, n	Відносне значення, %		
Пошкодження поворотного гортанного нерву	0	0,00	0	0,00	450,00	1,0000
Транзиторний післяопераційний гіпопаратиреоз	14	46,67	16	53,33	420,00	0,6627
Стійкий післяопераційний гіпопаратиреоз	1	3,33	0	0,00	435,00	0,8303
Набряк м'яких тканин в ділянці післяопераційної рани	0	0,00	4	13,33	315,00	0,3790
Серома в області післяопераційної рани	1	3,33	2	6,67	435,00	0,8302
Гематома післяопераційної рани	0	0,00	0	0,00	450,00	1,0000
Інфекційні ускладнення післяопераційної рани	0	0,00	0	0,00	450,00	1,0000

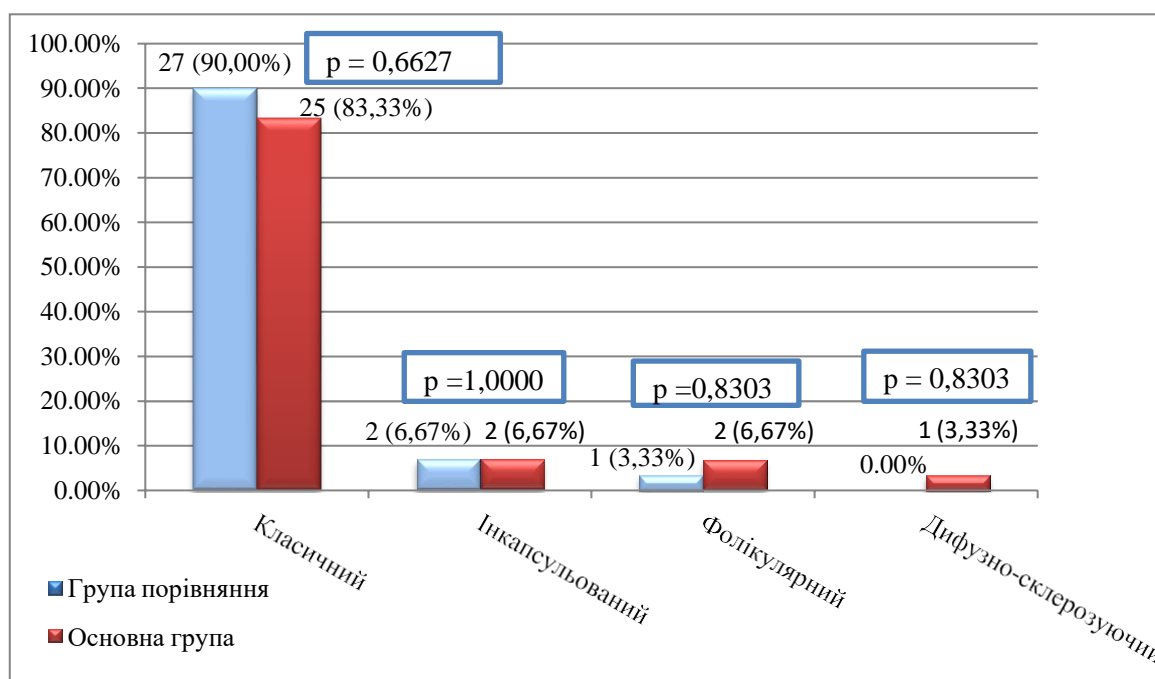


Рисунок 5.5 – Порівняння групи порівняння та основної групи за виявленими гістологічними варіантами ПРЦЗ, n = 60.

Пухлини розміром менше або рівно 0,99 см виявлені однаково часто в обох групах, 17 (56,67 %) випадків у групі порівняння та у 22 (73,33 %) в основній групі, $U = 375,00$, $p = 0,2707$. Розмір пухлини від 1,00 см до 1,99 см мали 12 (40,00 %) пацієнтів групи порівняння та 3 (10,00 %) хворих основної групи, $U = 315,00$, $p = 0,0468$. У групі порівняння 1 (3,33 %) оперований мав розмір злоякісного утворення від 2,00 см до 3,99 см, в основній групі таких хворих було 3 (10,00 %), $U = 420,00$, $p = 0,6627$. Пухлину розміром більше 4,00 см у групі порівняння не було, в основній - у 2 (6,67 %) хворих, $U = 420,00$, $p = 0,6627$.

Мультифокальне ураження виявлено частіше в групі порівняння – у 8 (26,67 %) хворих та у 6 (20,00 %) пацієнтів основної групи, $U = 420,00$, $p = 0,6627$. Порухення цілісності капсули та інвазія в тканину ЩЗ у групі порівняння виявлено не було, в основній групі таких пацієнтів було 2 (6,67 %), $U = 420,00$, $p = 0,6627$. Екстратиреоїдного поширення пухлини не виявлено у жодного з пацієнтів обох груп, $U = 450,0$, $p = 1,0000$.

Метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів значно частіше було серед пацієнтів основної групи, у 6 (20,00 %) пацієнта групи порівняння та у 21 (70,00 %) хворого основної групи, $U = 225,00$, $p = 0,0009$. Метастази лише в

центральної групі лімфатичних вузлів мали 4 (13,33 %) хворих групи порівняння та 15 (50,00 %) - в основній групі, $U = 285,00$, $p = 0,0150$. Метастатичне ураження лімфатичних вузлів центральної та латеральної групи виявлено у 2 (6,67 %) пацієнтів у групі порівняння та у 6 (20,00 %) – в основній групі, $U = 390,00$, $p = 0,3790$, рисунок 5.6. Віддалені метастази не мав жоден з хворих обох груп, $U = 450,0$, $p = 1,0000$.

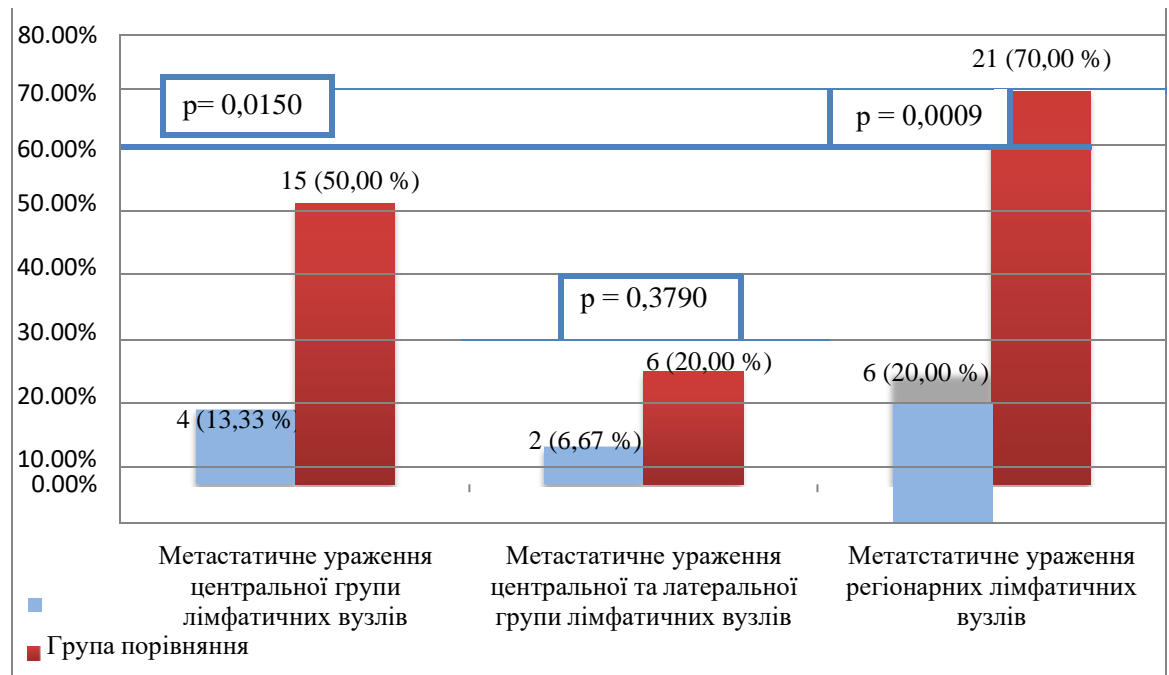


Рисунок 5.6 – Порівняння метастатичного ураження регіонарних лімфатичних пацієнтів досліджуваних груп, $n = 60$.

Згідно критеріїв класифікації папілярної карциноми ШЦЗ TNM восьмого перегляду UICC і AJCC 2017 р. першу стадію захворювання мало 24 (80,00 %) пацієнта групи порівняння, в основній групі таких хворих 22 (73,33 %), $U = 420,00$, $p = 0,6627$. Друга стадія захворювання виявлена в 6 (20,00 %) пацієнтів групи порівняння та у 8 (26,67 %) - основної групи, $U = 420,00$, $p = 0,6627$. Випадків із третьою або четвертою стадією захворювання не було в жодній з груп, $U = 450,0$, $p = 1,0000$, таблиця 5.4.

Згідно критеріїв рекомендацій ESMO 2020 року в групі порівняння було 10 (33,33 %) пацієнтів з низьким ризиком рецидиву ПРЦЗ, в основній групі таких хворих було 4 (13,33 %), $U = 360,00$, $p = 0,1858$. Помірний ризик мали 20 (66,67 %) пацієнта групи порівняння та 24 (80,00 %) - основної групи,

$U = 390,00$, $p = 0,3790$. У 2 (6,67 %) пацієнтів основної групи було виявлено високий ризик рецидиву ПРЦЗ, тоді як в групі порівняння таких хворих не було, $U = 420,00$, $p = 0,6627$.

Таблиця 5.4 - Стадіювання папілярної карциноми щитоподібної залози по TNM восьмій класифікації UICC і AJCC 2017 р., $n = 60$

	Група порівняння		Основна група		p	U
	Абсолютне значення, n	Відносне значення, %	Абсолютне значення, n	Відносне значення, %		
T1aN0M0	10	33,33	4	13,33	0,1858	360,00
T1aN1aM0	2	6,67	11	36,67	0,0468	315,00
T1aN1bM0	1	3,33	2	6,67	0,8303	435,00
T1a(m)N0M0	4	13,33	2	6,67	0,6627	420,00
T1a(m)N1aM0	0	0,00	2	6,67	0,6627	420,00
T1a(m)N1bM0	0	0,00	1	3,33	0,8303	435,00
T1bN0M0	8	26,67	2	6,67	0,1858	360,00
T1bN1aM0	1	3,33	1	3,33	1,0000	450,00
T1b(m)N0M0	2	6,67	0	3,33	0,6627	420,00
T1b(m)N1aM0	1	3,33	0	0,00	0,8303	435,00
T2N1aM0	0	0,00	1	3,33	0,8303	435,00
T2N1bM0	0	0,00	2	6,67	0,6627	420,00
T2(m)N1bM0	1	3,33	0	0,00	0,8303	435,00
T3N0M0	0	0,00	1	3,33	0,8303	435,00
T3N1aM0	0	0,00	0	0,00	1,0000	450,00
T3N1bM0	0	0,00	1	3,33	0,8303	435,00

Лише супресивна гормональна терапія проводилась 24 (80,00 %) пацієнтам групи порівняння та 8 (26,67 %) хворим основної групи, $U = 210,00$, $p = 0,0004$.

В групі порівняння 5 (16,67 %) пацієнтам проведено 1 курс радіоїод-терапії, в основній групі таких хворих було 21 (70,00 %), $U = 225,00$, $p = 0,0009$. В групі порівняння у 1 (3,33 %) пацієнта при сканування на залишковій активності РФП було виявлено осередок його накопичення середнього розміру високої інтенсивності, чим була зумовлена необхідність проведення другого курсу радіоїод-терапії. В основній групі жодному з пацієнтів не потребувалось проведення другого курсу радіоїод-терапії, $U = 435,00$, $p = 0,8303$. У пацієнта, який пройшов два курси радіоїод-терапії, при скануванні на залишковій активності осередків накопичення РФП не було виявлено, рисунок 5.7.

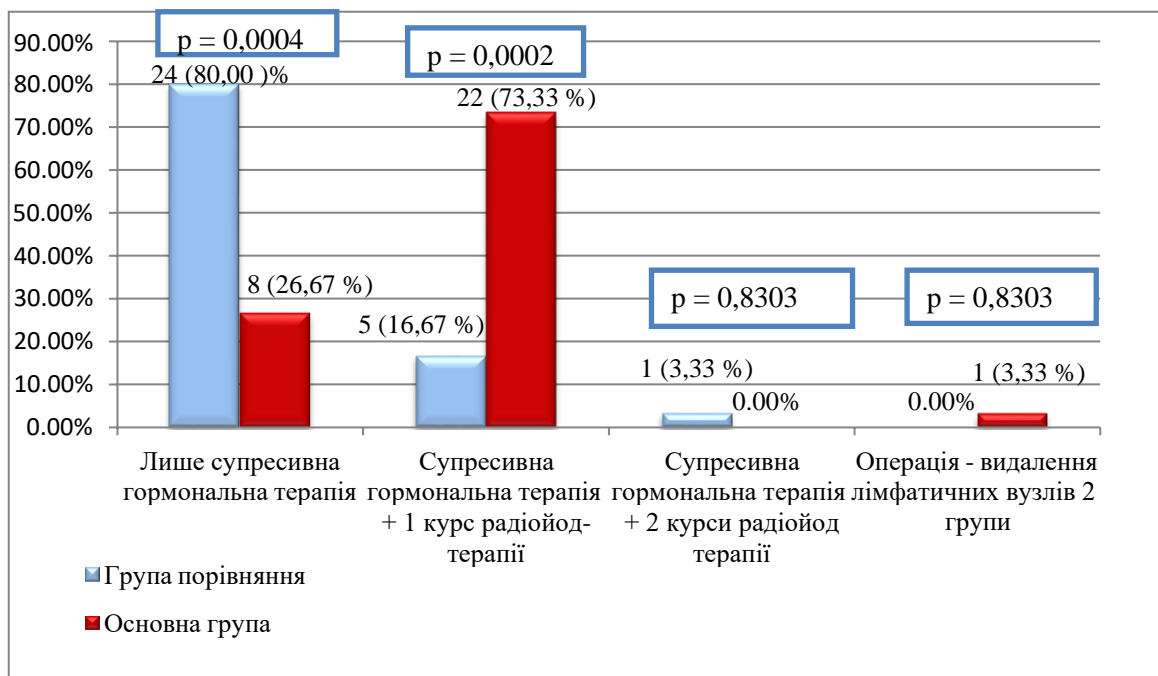


Рисунок 5.7 – Порівняння післяопераційного лікування у пацієнтів досліджуваних груп, $n = 60$.

В основній групі при проведенні контрольного УЗД шиї через 1 рік у 1 (3,33 %) пацієнтки було виявлено метастатичне ураження лімфатичних вузлів, що потребувало проведення операції – видалення лімфатичних вузлів другої групи. У групі порівняння жодному хворому повторне оперативне втручання не проводилось, $U = 435,00$, $p = 0,8303$.

У жодного з пацієнтів обох груп в післяопераційному періоді не було виявлено підвищеного рівня ТГ, $U = 450,0$, $p = 1,0000$.

Результати розділу викладені в одній статті, двох тезах [191, 192, 193].

Резюме

При порівнянні результатів УЗД новоутворення ЩЗ, виявлено, що в основній групі вона достовірно частіше мали ознаки доброякісних і були віднесені до категорії TI-RADS 2 та 3.

Під час оцінки лімфатичних вузлів лише у 1 (3,33 %) пацієнтки основної групи було виявлено ультразвукові ознаки метастичного ураження.

За даними результатів цитологічного дослідження у пацієнтів основної групи пунктати частіше мали 3 та 4 категорії Bethesda.

Різниці між рівнями ТГ та АТ-ТГ не було в обох групах.

Післяопераційний гіпаратиреоз розвивався з однаковою частотою у пацієнтів обох груп. Відновлення функції ПЩЗ відбулось у всіх хворих групи порівняння. В основній групі у 1 (3,33 %) пацієнтки був стійкий гіпаратиреоз.

Найчастіше в обох групах за даними патогістологічного дослідження був виявлений класичний варіант ПРЩЗ.

Пацієнти основної групи на 50,00 % частіше мали ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Як наслідок, післяопераційне лікування пацієнтів основної частіше складалось не лише із замісної гормональної терапії, а радіойод-терапії.

Враховуючи частіше отримання невизначених результатів УЗД та цитологічного дослідження та вищу частоту метастазування у пацієнтів з ПРЩЗ на фоні АТ, вони потребують проведення інтраопераційної експрес-біопсії новоутворення ЩЗ з подальшим визначенням об'єму операції.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Щорічно в Україні злоякісні захворювання ЩЗ за поширеністю займають провідні місця серед ендокринної патології. Найбільш часто виявляється ПРЩЗ, його частка складає 80 % серед інших форм раку ЩЗ. Зростає не лише частота виявлення даного захворювання, а й поєднання його із супутньою тиреоїдною патологією [77, 194].

Доброякісні захворювання ЩЗ вважають одним з чинників ризику розвитку диференційованого раку, найрозповсюдженішою з таких є АІТ. З того часу, як поєднання ПРЩЗ та АІТ було описано вперше, частота зросла з 0,5 % до 38 % випадків [195, 196].

Незважаючи на те, що теорії про взаємозв'язок цих патологій неоднозначні і єдиної думки, щодо впливу АІТ на перебіг ПРЩЗ нема, відомо, що провідну роль в обох випадках відіграє дисбаланс між апоптичними механізмами та антиоксидантим захистом [197, 198].

Стандартом діагностики ПРЩЗ є ультрасонографічне обстеження з подальшим виконанням ТАПБ вузлового утворення, однак у випадку наявності фонового АІТ виникає ряд труднощів. Так зміни паренхіми ЩЗ при хронічному тиреоїдиті призводять до підвищення хибних оцінок злоякісних новоутворень при УЗД [199]. Такі зміни, як лімфоїдна інфільтрації з фолікулярними клітинами різного ступеня зрілості та вираженості атипії, що спостерігаються при АІТ, присутні і при папілярній карциномі, тому диференційна цитологічна діагностика при поєднанні цих патологій є досить складною [168, 200].

На сьогодні питання етіології, патогенезу, діагностики та хірургічного лікування такої поєднаної патології як ПРЩЗ та АІТ стає все більш актуальним. Недостатнє вивчення питань механізмів розвитку даних патологій, труднощі в діагностиці високодиференційованого раку ЩЗ на фоні АІТ та відсутність чіткого розуміння про вплив хронічного автоімунного запалення тиреоїдної тканини на

клінічний перебіг онколопатології призводять до виникнення труднощів у лікуванні ПРЩЗ у таких пацієнтів.

Незважаючи на постійний перегляд та удосконалення рекомендацій, щодо діагностики, лікування та післяопераційного спостереження пацієнтів з високидиференційованим раком ЩЗ, на сьогодні, відсутні рекомендації щодо вибору об'єму оперативного втручання у пацієнтів з ПРЩЗ на фоні АІТ.

У дослідження включено 60 пацієнтів, яким на основі фізикального, інструментального та лабораторного обстеження було встановлено показання для оперативного лікування злоякісного новоутворення ЩЗ. Всім пацієнтам було виконано первинне оперативне втручання на ЩЗ та регіонарних колекторах лімфовідтоку і за результатами патогістологічного дослідження підтверджено діагноз ПРЩЗ.

Критеріями включення в дослідження стали: вік старше 18 років, наявність згоди на участь у дослідженні, підтверджений за результатами патоморфологічного дослідження ПРЩЗ, підтверджений за результатами патоморфологічного дослідження ПРЩЗ в поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, наявність інтраопераційних ознак автоімунного тиреоїдиту, відсутність в анамнезі оперативних втручань на ЩЗ, відсутність будь-яких автоімунних захворювань, крім автоімунного тиреоїдиту.

Критеріями не включення в дослідження були: вік молодше 18 років, відсутність згоди на участь у дослідженні, відсутність патоморфологічного підтвердження папілярного раку ЩЗ, при патоморфологічному дослідженні виявлення фолікулярного, медулярного, анапластичного раку ЩЗ, пухлина з невизначеним потенціалом злоякісності, присутність в анамнезі оперативних втручань на ЩЗ, наявність будь-яких автоімунних захворювань, крім автоімунного тиреоїдиту.

Роботу виконано на базі хірургічного відділення номер 3 клініки ТОВ «ВІЗУС», яка є клінічною базою кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти «Запорізького державного медико-фармацевтичного університету» протягом 2020 – 2023 років.

В основу дисертаційної роботи покладено результати власних спостережень, оперативного лікування, клінічних, інструментальних, лабораторно – біохімічних та патоморфологічних методів обстеження хворих.

Результати спостереження обох груп оцінювалися у ранньому післяопераційному періоді, через 1 міс., 3 міс., 6 міс. і через рік.

У гендерній структурі переважали жінки - 56 (93,33 %), чоловіків було 4 (6,67 %). Отримані результати співпадає із статистичними даними інших дослідників. Співвідношення частоти виявлення даної патології у жінок і чоловіків 3:1 [201].

Середній вік хворих становив $51,52 \pm 13,21$ роки. Згідно з віковою класифікацією Всесвітньої організації здоров'я 2018 р., переважна більшість хворих 66 (76,67 %) були працездатного віку. За даними літератури середній вік на момент встановлення діагнозу 51 рік, в 43% випадках захворювання виявляють у пацієнтів у віці від 45 до 64 років [156, 202].

Першим етапом передопераційного обстеження був збір скарг та анамнезу. Було виявлено, що у 40 (66,67 %) пацієнтів патологія ЩЗ виявлена вперше, переважна більшість з них 26 (65 %) увійшли до групи порівняння. Отриманий результат пояснюється широким впровадженням в клінічну практику ультразвукового методу обстеження, завдяки чому збільшується частота виявлення новоутворень ЩЗ [203, 204]. Близько у 60,0% дорослих наявне хоч одне вузлове утворення в тиреоїдній паренхімі [205]. Даний метод діагностики дозволяє виявити вузли розміром 1,0 см або менше, які не виявляються при фізикальному обстеженні [206]. Основною метою візуалізації є оцінка злоякісності новоутворення, проведення ТАПБ, з подальшим розглядом можливість хірургічного втручання за наявності показань.

Під час УЗД оцінка злоякісності вузла ЩЗ проводилась за критеріями ACR TI-RADS 2017 року та проводилась ТАПБ новоутворення. На сьогоднішній день дискусійним залишається питання щодо проведення цитологічного дослідження новоутворень розміром менше 1,0 см. Важають, що такі утворення не підлягають проведенню ТАПБ, оскільки більшість вузлів ЩЗ є

доброякісними [207, 208]. Однак останні настанови рекомендують проведення пункційної біопсії таких новоутворень у разі виявлення ознак злоякісності вузла [209, 210, 211].

У стані еутиреозу на момент оперативного втручання перебувало 53 (88,33 %) пацієнта, у 7 (11,67 %) хворих було діагностовано гіпотиреоз. Слід зазначити, що ще 4 (6,67 %) пацієнта, які спостерігались у ендокринолога з приводу АІТ, перебували у стадії медикаментозної компенсації гіпотиреозу. В йодозабезпечених регіонах найпоширенішою причиною розвитку гіпотиреозу є АІТ [212, 213]. Причиною пізньої діагностики даного захворювання є неспецифічність симптомів та їх відсутність на ранніх стадіях [213].

За результатами передопераційного обстеження визначався об'єм хірургічного втручання згідно рекомендацій ESMO 2020 року. Усім пацієнтам оперативне лікування виконувалось вперше. Тиреоїдектомію та центральну лімфодисекцією було виконано у 46 (76,67 %) хворих. У 14 (23,33 %) пацієнтів оперативне втручання доповнювалось латеральною лімфатичною дисекцією зі сторони ураження.

Остаточний діагноз, ПРЩЗ, у всіх випадках було встановлено за результатами патоморфологічного дослідження.

На основі результатів передопераційного дослідження усіх хворих розподілено на 2 групи. В основну групу включено 30 (50,00%) пацієнтів, у яких було виявлено ультразвукові ознаки АІТ, та/або підвищений рівень АТ-ТПО, або інтраопераційні ознаки АІТ. В групу порівняння увійшло 30 (50,00%) хворих з підозрою на злоякісне утворення ЩЗ без будь-якого типу АІТ, $p = 1,0000$, $U = 450,00$.

При ультразвуковій оцінці вузлових утворень ЩЗ виявлено, що фоновий АІТ сприяє підвищенню хибних результатів у пацієнтів з ПРЩЗ, оскільки у 20 (66,67 %) хворих основної групи новоутворення були оцінені як доброякісні. В групі порівняння 26 (86,67 %) пацієнтів вузли ЩЗ мали характеристики злоякісних.

Таким чином під час УЗД пухлини ЩЗ достовірно частіше мають ознаки доброякісних у пацієнтів з АІТ, ніж без нього, 66,67 % та 13,34 % відповідно, що вказує на зниження діагностичної цінності даного методу передопераційного обстеження для встановлення діагнозу рак ЩЗ.

Через зміну структури паренхіми ЩЗ, а саме через появу запальної інфільтрації, ускладнюється ультразвукова оцінка вузлових утворень [214]. Окрім того з'являються труднощі в доопераційній діагностиці наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах шиї, що в подальшому може впливати на вибір об'єму оперативного втручання. Як хронічне запальне захворювання, АІТ може призводити до реактивного збільшення лімфатичних вузлів та до зміни навколишніх м'яких тканин, тим самим призводить до хибної оцінки наявності метастазів [215].

Під час цитологічної оцінки пунктату вузлового утворення в групі порівняння отримано 28 (93,33 %) результатів (Bethesda 5 та 6), які вказували на наявність злоякісного утворення у пацієнтів. В основній групі, таких результатів було 13 (43,33 %). В той же час у групі порівняння лише 2 (6,67 %) хворих мали утворення мікрофолікулярної будови з вогнищевою атипією (Bethesda 4), а в основній групі у 15 (50,00 %) пацієнтів були невизначені результати цитологічного дослідження (Bethesda 3 та 4), а ще у 2 (6,67 %) результат вказував на доброякісність утворення (Bethesda 2).

Частота отримання невизначених результатів цитологічного дослідження новоутворень ЩЗ, варіює від 3% до 27,2% [216, 217]. При наявності фонового АІТ середнє число отримання таких же результатів збільшується до 38,2 % випадків [216]. Фоновий АІТ ускладнює цитологічну оцінку ядерної структури клітин, підвищуючи частоту невизначених результатів таких, як атипія невизначеного генезу та фолікулярна неоплазія, що створює проблеми у доопераційній діагностиці ПРЩЗ. При чому чутливість та специфічність, УЗД з ТАПБ, у пацієнтів з фоновим тиреоїдитом зменшується на 7,2 % та 5,4 % відповідно для вузлів розміром до 1,0 см, чого не спостерігається у пацієнтів без АІТ [218].

Отримання невизначених результатів цитологічного дослідження становить проблему як для діагностики, так і для лікування вузлової патології ЩЗ. Вирішення даного питання вбачають у впровадження в клінічну практику молекулярного тестування, однак ці маркери перебувають ще на етапі досліджень. Їхня роль в постановці діагнозу ПРЩЗ повністю не визначена [46, 218].

Згідно результатів лабораторного обстеження 10 (33,33 %) пацієнтів основної групи мали рівень АТ-ТПО нижче 20,00 МО/мл, а отже у них був серонегативний АІТ. В той же час АТ-ТПО вище норми було виявлено у 8 (26,67 %) хворих групи порівняння, однак слід зазначити, що цей показник у всіх випадках був близьким до верхньої межі норми (34 МО/мл).

Основним маркером автоімунних захворювань ЩЗ є АТ-ТПО. В той же час підвищення їхнього рівня може виявлятися у 15,0 % здорових жінок [219]. Слід зазначити, що діагностично значимим є підвищення рівня АТ-ТПО вище ≥ 250 ОД/мл. Даний показник відноситься до основних критеріїв постановки діагнозу АІТ [220].

В обох групах різниці між частотою виявлення підвищеного рівня ТГ та АТ-ТГ не було. В групі порівняння 1 (3,33 %) хворий мав підвищений рівень АТ-ТГ, а в основній групі - 2 (6,67 %) пацієнтів. Отриманий результат підтверджує літературні дані, що рівень ТГ важливий не для постановки діагнозу рак ЩЗ, а для післяопераційного спостереження [221].

Таким чином ми бачимо, що у пацієнтів з АІТ діагностика ПРЩЗ в доопераційному періоді відрізняється, від хворих без супутнього тиреоїдиту. З огляду на високу частоту отримання під час УЗД результатів з ознаками доброякісного новоутворення ЩЗ, пацієнти з фоновим АІТ потребують розширення показань для проведення ТАПБ та індивідуального підходу до вибору об'єму операції.

У 17 (66,67 %) пацієнтів основної групи через наявність невизначеного результату цитологічного дослідження (пунктат віднесено до 2, 3 або 4 категорії Bethesda), після виконання тиреоїдектомії проводилось інтраопераційне експрес-

дослідження вузлового утворення при якому було виявлено клітини папілярної карциноми, що стало показанням для виконання центральної лімфатичної дисекції.

Встановлення показань до хірургічного лікування та вибір об'єму операції є складним у пацієнтів з невизначеними результатами ТАПБ. Одним з факторів, який підвищує частоту отримання таких результатів є наявність супутнього АІТ. Це відбувається через схожість змін гістологічних ознак ПРЦЗ та АІТ. При обох захворюваннях виявляють атипію клітин, анізонуклеоз, гермінтативні центри та фолікулярну неоплазію [222].

За даними системи Bethesda 2017 року ризик злякисності вузлового новоутворення ЩЗ з категорії невизначених результатів коливається від 6 до 18% [223]. Американська тиреоїдна асоціація рекомендує таким пацієнтам проводити повторну ТАПБ, однак від 3,8 до 31,0% хворих знову отримують невизначений результат [224]. Останні дослідження вказують на зростання виявлення злякисних новоутворень у таких пацієнтів [225, 226]. В одному з досліджень у хворих з результатом цитологічного дослідження віднесеного до категорії Bethesda 4 цей показник сягає 39,6% [227]. Тому пацієнти з невизначеними результатами ТАПБ потребують більш досконалих та інноваційних методів діагностики ПРЦЗ.

Враховуючи нижчу інформативність додаткових передопераційних методів обстеження, пацієнтам з АІТ та невизначеними результатами цитологічного дослідження показано оперативне лікування в об'ємі тиреоїдектомія з обов'язковим інтраопераційним експрес-дослідженням пухлини ЩЗ.

Незважаючи на те, що у пацієнтів з АІТ технічно операції були складнішими, ніж у пацієнтів групи порівняння, за рахунок наявної інфільтрації тиреоїдної тканини та спайкового перипроцесу, це істотно не вплинуло на тривалість хірургічного втручання. В групі порівняння середня тривалість операції була $69,17 \pm 17,24$ хв., а в основній – $72,14 \pm 15,40$ хв., $U = 351,00$, $p = 0,1453$.

Післяопераційний гіпопаратиреоз розвинувся у 15 (50,00 %) пацієнтів групи порівняння та у 16 (53,33 %) хворих основної групи, $U = 435,00$, $p = 0,8303$. Тобто статистично значимої різниці в частоті розвитку даного післяопераційного ускладнення не було.

Отриманий результат не відрізняється від даних інших дослідників. Так частота розвитку післяопераційного транзиторного гіпопаратиреозу вища у пацієнтів, які оперовані з приводу раку ЩЗ або у разі збільшення об'єму тиреоїдної тканини. Даний показник досягає 62,7 % [228, 229].

При порівнянні результатів патоморфологічного дослідження, виявлено, що більшість пацієнтів обох груп мали класичний варіант ПРЩЗ - 27 (90,00 %) хворих групи порівняння та 25 (83,33 %) в основній групі, $U = 420,00$, $p = 0,6627$. Серед інших форм були виявлені інкапсульований, фолікулярний та дифузно-склерозуючий варіанти. Отриманий результат не відрізняється від даних літератури.

Найпоширенішою гістологічною формою ПРЩЗ є класичний варіант з типовою папілярною архітектонікою, ядерними борозенками та множинними ядерними включеннями. На другому місці за частотою виявлення фолікулярний варіант, який характеризується переважанням фолікулярної будови, але із збереженням папілярних рис [230, 231].

Клінічний інтерес представляють новоутворення ЩЗ розміром до 1,0 см. На сьогоднішній день проводяться дискусії з приводу проведення у таких хворих активної хірургічної тактики чи клінічного спостереження [232, 233, 234]. Хоча такі пухлини і мають в більшості випадків доброякісний перебіг, проте повідомляється, що у 3,2 % випадків вони можуть мати агресивніший перебіг, ніж новоутворення більшого розміру. В таких випадках метастазування відбувається в центральну та латеральну групи лімфатичних вузлів, а ризик рецидиву становить 3,95 % [235]. Доброякісний перебіг пов'язують із похилим віком пацієнтів [236]. Не зважаючи на схильність таких пухлин до метастазування та рецидиву, рекомендують вибір об'єму оперативного втручання проводити на основі розміру новоутворення [237]. В багатьох випадках ультразвукова та

цитологічна оцінка вузлових новоуторень ЩЗ не є універсальною і потребує індивідуального підходу, з урахуванням супутньої патології для визначення найефективнішої тактики дікування для кожного окремого пацієнта.

У пацієнтів основної групи частіше було виявлено метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів. У групі порівняння метастатичне ураження лімфатичних вузлів виявлено лише у 6 (20,00 %) пацієнтів: у 4 (13,33 %) у центральну групу, у 2 (6,67 %) – у центральну та латеральну групу. В основній групі 15 (50,00 %) хворих мали метастази в центральній групі лімфатичних вузлів та 6 (20,00 %) - в центральній та латеральній групі.

До предикторів метастазування ПРЩЗ відносять поширеність пухлинного поцесу за межі однієї зони. Однак в одному з досліджень вказували на те, що різниці в метастазування між пухлинами розміром 0,9 см і новоутвореннями більшого розміру виявлено не було [238]. Деякі дослідники пов'язують наявність метастазів із розташуванням вузлового утворення, так пухлини в нижньому полюсі частіше мають метастази в центральну групу лімфатичних вузлів, а верхньої і середньої частки – у латеральну. Вищий ризик метастазування пов'язаний із віком менше 45 років, чоловічою статтю, капсулярною інвазією та ектратиреоїдним поширенням [239].

Прибічники тактики консервативної тактики лікування ПКЩЗ розміром до 1,00 см, вважають, що негайного хірургічного лікування потребують лише пацієнти з клінічними метастазами в лімфатичні вузли або віддаленими метастазами, рецидивуючим паралічем гортанного нерва, або випинання в просвіт трахеї внаслідок інвазії карциноми [240].

Вплив АІТ на метастазування за різними даними суперечливий. Так є дослідження в яких не знайдено взаємозв'язку між наявність метастазів та тиреоїдиту Хашимото [239, 241]. Однак у пацієнтів з АІТ частіше були рецидиви ПРЩЗ, але не знайдено також взаємозв'язку із смертністю [241]. В той же час до факторів, які підвищують ризик пропуску метастазів у латеральній групі лімфатичних вузлів відносять вік молодше 45 років, жіночу стать, супутній АІТ та розмір пухлини менше 1,0 см [242]. Такі дані вказують, що навіть пацієнти з

низьким ризиком метастазування та рецидиву потребують індивідуалізованого підходу до вибору методу та об'єму хірургічного лікування.

Перспективним є дослідження молекулярно-генетичних маркерів та їх вплив на агресивність перебігу ПРЩЗ, метастазування та ризик рецидиву, однак більшість з них окрім того, що є економічно затратними, ще перебувають на стадії дослідження. Тому їх впровадження в клінічну практику поки що не можливе.

Розповсюдженість пухлинного процесу папілярного раку ЩЗ та клінічне стадіювання проведено за міжнародною TNM класифікацією восьмого перегляду UICC і AJCC 2017 року.

Більшості 24 (80,00 %) пацієнтів групи порівняння в післяопераційному періоді проводилась лише супресивна гормональна терапія, тоді як в основній групі таких пацієнтів було 9 (30,00 %), $U = 210,00$, $p = 0,0004$.

Враховуючи наявність метастатичного ураження, 4 (13,33 %) пацієнтам групи порівняння було проведено 1 курс і 1 (3,33 %) хворій було проведено 2 курси радіойод-терапії. В основній групі 21 (70,00 %) пацієнту було проведено 1 курс радіойод-терапії, $U = 195,00$, $p = 0,0002$.

Внаслідок вищої частоти метастазування папілярного раку щитоподібної залози на фоні аутоімунного тиреоїдиту більше пацієнтів основної групи потребували проведення радіойод-терапії, ніж у групі порівняння, 73,33 % та 16,67 % відповідно, $U = 195,00$, $p = 0,0002$.

Через 10 місяців після операції при проведенні контрольного УЗД шиї у 1 (3,33 %) пацієнтки основної групи було виявлено метастатичне ураження лімфатичних вузлів, їй було проведено повторне хірургічне втручання – видалення лімфатичних вузлів другої групи. У групі порівняння таких хворих не було, $U = 435,00$, $p = 0,8303$.

Наявність АІТ має негативний вплив на діагностичну цінність передопераційного обстеження та погіршує клінічний перебіг ПРЩЗ: пухлини частіше мають ультразвукові ознаки доброякісного новоутворення, невизначені результати цитологічного дослідження Bethesda 3-4, частіше ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Це вимагає проведення додаткового

інтраопераційного експрес-дослідження вузлового утворення ЩЗ у пацієнтів з АІТ, щоб встановити наявність злоякісності пухлини та показання для проведення лімфодисекції.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні на основі теоритичних, клінічних та патоморфологічних даних удосконалено практичне вирішення наукового завдання щодо індивідуалізації об'єму оперативного лікування високодиференційованого раку щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту.

1. Під час передопераційного ультразвукового дослідження пухлини щитоподібної залози достовірно частіше мають ознаки доброякісних у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом, ніж без нього, 20 (66,67 %) та 4 (13,34 %) пацієнта відповідно, $U = 210,00$, $p = 0,0004$, що вказує на вищу імовірність помилки у постановці діагнозу високодиференційований рак щитоподібної залози в передопераційному періоді.

2. Визначено, що фоновий автоімунний тиреоїдит ускладнює цитологічну оцінку ядерної структури клітин, підвищуючи частоту невизначених результатів цитологічного дослідження таких, як атипія невизначеного генезу та фолікулярна неоплазія, у 17 (56,67 %) пацієнтів основної групи та у 2 (6,67 %) хворих групи порівняння, $U = 225,00$, $p = 0,0009$, що створює ускладнює діагностику папілярного раку щитоподібної залози.

3. Доведено вищу частоту метастазування в центральну групу лімфатичних вузлів папілярного раку щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту, ніж без нього, 50,00 % та 13,33 % відповідно, $U = 285,00$, $p = 0,0150$, що потребувало проведення в післяопераційному періоді радійод-терапії.

4. Враховуючи нижчу інформативність ультразвукового дослідження при оцінці вузлових утворень та вищу частоту невизначених результатів цитологічного дослідження вузлів щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту, пацієнтам з пухлинами 2-3 категорії TI-RADS та з результатами тонкогोलкової аспіраційної пункційної біопсії Bethesda 3-4 показано оперативне лікування в об'ємі тиреоїдектомія з обов'язковим інтраопераційним експрес-дослідженням пухлини щитоподібної залози.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам з наявністю ультразвукових ознак АІТ і/ або підвищеним рівнем АТ-ТПО та вузловим утворенням ЩЗ віднесеного до 2-3 категорії шкали оцінки ризику злоякісності вузлів ЩЗ TI-RADS 2017 р. та з невизначеними результатами цитологічного дослідження (Bethesda 3 та 4), необхідно виконувати інтраопераційне гістологічне дослідження новоутворення ЩЗ.

2. При наявності у пацієнта інтраопераційних ознак АІТ таких, як дифузні набрякові зміни тканини ЩЗ та навколишніх м'яких тканин, спайковий перипроцес, у пацієнтів з невизначеними результатами ультразвукової та цитологічної оцінки вузла ЩЗ, показано проведення його інтраопераційної експрес-біопсії.

3. Враховуючи вищу частоту метастазування ПРЩЗ у пацієнтів з АІТ, таким хворим показано проведення оперативного лікування в об'ємі тиреоїдектомія та центральна лімфатична дисекція.

4. Проведення органозберігаючих операцій у пацієнтів з ПРЩЗ на фоні АІТ не рекомендовано через агресивніший перебіг онкологічної патології у цієї групи хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer / Haugen B.R., et al. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016. № 1(26). P. 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
2. Influence of Hashimoto thyroiditis on diagnosis and treatment of thyroid nodules/ Mao L., et al. *Frontiers in endocrinology*. 2022. №. 13. P. 1067390. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1067390>
3. Бюлетень національного канцер-реєстру України №24 «Рак в Україні 2021-2022». Київ. 2023. С. 80. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF/13-23-vstup.pdf
4. The Immune Landscape of Papillary Thyroid Cancer in the Context of Autoimmune Thyroiditis / Pani F., et al. *Cancers*. 2022. Vol. 14, № 17. P. 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers14174287>
5. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy / Ragusa F., Fallahi P., Elia G., Gonnella D., Paparo S.R., Giusti C., Churilov L.P., et al. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2019. Vol. 33, № 6. P. 101367. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
6. Шеремет М.І. Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу вузлового ендемічного зоба на тлі автоімунного тиреоїдиту з урахуванням молекулярно-генетичних предикторів: дис. ... док. мед. наук: 14.01.03. Тернопіль, 2018. 276 с.
7. The emerging function and clinical significance of circRNAs in Thyroid Cancer and Autoimmune Thyroid Diseases / Zhang Y., et al. *International journal of biological sciences*. 2021. Vol. 17, № 12. P. 1731–1741. <https://doi.org/10.7150/ijbs.55381>

8. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer / Prete A., et al. *Frontiers in endocrinology*. 2020. № 11. P. 102. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00102>
9. Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells / Li Y., et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010. Vol. 95, № 3. P. 1309–1317. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1794>
10. Papillary thyroid microcarcinoma: Is active surveillance always enough? / Sutherland R., et al. *Clinical endocrinology*. 2021. Vol. 95, № 6. P. 811–817. <https://doi.org/10.1111/cen.14529>
11. Hashimoto's Thyroiditis Effects on Papillary Thyroid Carcinoma Outcomes: A Systematic Review / Osborne D., et al. *Cureus*. 2022. Vol. 14, № 8. e28054. <https://doi.org/10.7759/cureus.28054>
12. Post-translational Regulation of Radioactive Iodine Therapy Response in Papillary Thyroid Carcinoma / Moran A., et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017. Vol. 109, № 12. P. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx092>
13. McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012. Vol. 42, № 2. P. 252–265. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9703-2>
14. Chistiakov D.A. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of autoimmune diseases*. 2005. Vol. 2, № 1. <https://doi.org/10.1186/1740-2557-2-1>
15. Comprehensive research on thyroid diseases associated with autoimmunity: Autoimmune thyroid diseases, thyroid diseases during immune-checkpoint inhibitors therapy, and immunoglobulin-G4-associated thyroid diseases / Inaba H., et al. *Endocrine journal*. 2019. Vol. 66, № 10. P. 843–852. DOI: <https://doi:10.1507/endocrj.EJ19-0234>
16. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and

Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002. Vol. 87, № 2. P. 489-499. <https://doi:10.1210/jcem.87.2.8182>

17. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study / Canaris G.J., et al. *Archives of internal medicine*. 2000. Vol.160, № 4. P.526-534. <https://doi:10.1001/archinte.160.4.526>

18. “Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer?.” / Daniel R., et al. *The Journal of surgical research*. 2008. Vol. 150, № 1. P. 49-52. <https://doi:10.1016/j.jss.2007.09.020>

19. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management / Surks M.I., et al. *JAMA*. 2004. Vol. 291, № 2. P. 228-238. <https://doi.org/10.1001/jama.291.2.228>

20. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel / McLeod D.S., et al. *JAMA*. 2014. Vol. 311, № 15. P. 1563-1565. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.285606>

21. Tunc S., Ozcan B. Retrospective Analysis of Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: A Single Center Experience. *Izmir Dr. Journal of Behçet Uz Children's Hospital*. 2021. Vol. 11, № 3. P. 314 -320. doi:10.5222/buchd.2021.97513

22. Vanderpump M. P. The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*. 2011. Vol. 99. P. 39–51. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>

23. Krysiak R., Kowalcze K., Okopień B. The effect of spironolactone on thyroid autoimmunity in euthyroid men with Hashimoto's thyroiditis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2020. Vol. 45, № 1. P. 152–159. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13046>

24. Akamizu T., Amino N. Hashimoto's thyroiditis. [Updated 2017 Jul 17]. In: Feingold K. R., Anawalt B., Blackman M. R. Endotext [Internet]. South Dartmouth, MA, USA. 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/>

25. Autoimmune thyroid disorders / Antonelli A., et al. *Autoimmunity reviews*. 2015. Vol.14, № 2. P. 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>

26. De Leo S., Lee S. Y., Braverman L. E. Hyperthyroidism. *Lancet (London, England)*. 2016. Vol. 388, № 10047. P. 906-918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6)
27. Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B. & Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *Journal of immunology research*. 2015. P. 979167. <https://doi.org/10.1155/2015/979167>
28. Sanyal D. Spectrum of Hashimoto's thyroiditis: Clinical, biochemical & cytomorphologic profile. *The Indian journal of medical research*. 2014. Vol. 140, № 6. P. 710-712. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365343/>
29. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / Garber J. R., et al. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2012. Vol. 18, №. 6. P. 988-1028. <https://doi.org/10.4158/EP12280.GL>
30. Caturegli P., De Remigis A., Rose N. R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*. 2014. Vol. 13, № 4-5. P. 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>
31. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis / Garmendia Madariaga A., et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014. Vol. 99, № 3. P. 923-931. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>
32. Fröhlich E., Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Frontiers in immunology*. 2017. Vol. 8. P. 521. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00521>
33. Rose N. R. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. *American journal of epidemiology*. 2016. Vol. 183, № 5. P. 403–406. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv292>
34. Hiromatsu Y., Satoh H., Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens, Greece)*. 2013. Vol. 12, № 1. P. 12–18

35. Zaletel K., Gaberšček S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Current genomics*. 2011. Vol. 12, № 8. P. 576–588. <https://doi.org/10.2174/138920211798120763>
36. Олійник В. А., Булдігіна Ю. В. Протокол ведення хворих: Автоімунний тиреоїдит (E06.3). *Практикуючий лікар*. 2020. №3-4. С. 26-30. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/603/518>
37. Cytological, histopathological and immunological aspects of autoimmune thyroiditis: a review / Buzdugă C. M., et al. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2017. Vol. 58, № 3. P. 731–738. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29250648/>
38. Vargas-Uricoechea H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Autoimmune Diseases: Molecular Mechanisms and Therapies*. 2023. Vol.12, № 6. P. 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>
39. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annual review of pathology*. 2014. Vol. 9. P. 147–156. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104713>
40. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation / Ralli M., et al. *Autoimmunity reviews*. 2020. Vol. 19, № 10. P. 102649. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>
41. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: IgG4-related thyroid autoimmune disease / Rotondi M., et al. *European Journal of Endocrinology*. 2019. Vol. 180, № 5. P. 175-183. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-1024>
42. Han X., Zhang P., Li J. Clinical features and treatment efficacy for IgG4-related thyroiditis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021. Vol.16, № 324. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01942-x>
43. IgG4-Related Disease of the Thyroid Gland Requiring Emergent Total Thyroidectomy: A Case Report / Zhang J., et al. *Head and neck pathology*. 2019. Vol. 13, № 3. P. 523–527. <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0940-4>

44. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis / Hamano H., et al. *The New England journal of medicine*. 2001. Vol. 344, № 10. P. 732–738. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103083441005>
45. The pancreatic and extrapancreatic manifestations of IgG4-related disease / Sangha Brar J. S., et al. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2018. Vol. 24, № 2. P. 83–88. <https://doi.org/10.5152/dir.2018.17319>
46. Hashimoto's Thyroiditis with Increased IgG4-Positive Plasma Cells: Using Thyroid-Specific Diagnostic Criteria May Identify Early Phase IgG4 Thyroiditis / Li Y., et al. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2020. Vol. 30, № 2. P. 251–261. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0063>
47. Overlapping Morphologic and Immunohistochemical Features of Hashimoto Thyroiditis and IgG4-Related Thyroid Disease / Raess P.W., et al. *Endocrine pathology*. 2015. Vol. 26, № 2. P. 170–177. <https://doi.org/10.1007/s12022-015-9368-5>
48. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer / Prete A., et al. *Frontiers in endocrinology*. 2020. № 11. P. 102. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00102>
49. Papillary Thyroid Cancer Prognosis: An Evolving Field / Ulisse S., et al. *Cancers*. 2021. Vol. 13, № 21. P. 5567. <https://doi.org/10.3390/cancers13215567>
50. The Fahr syndrome and the chronic lymphocytic thyroiditis / Sava A., et al. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2013. Vol. 54, № 1. P. 195–200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23529330/>
51. Tomer Y., Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *Journal of autoimmunity*. 2009. Vol. 32, № 3-4. P. 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.02.007>
52. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later / Aghini Lombardi F., et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013. Vol. 98, № 3. P. 1031–1039. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2960>

53. Duntas L.H. The catalytic role of iodine excess in loss of homeostasis in autoimmune thyroiditis. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2018. Vol. 25, № 5. P. 347–352. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000425>
54. Iodoprophylaxis and thyroid autoimmunity: an update / Teti C., et al. *Immunologic research*. 2021. Vol. 69, № 2. P. 129–138. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09192-6>
55. Vitamin D Implications and Effect of Supplementation in Endocrine Disorders: Autoimmune Thyroid Disorders (Hashimoto's Disease and Grave's Disease), Diabetes Mellitus and Obesity / Galușca D., et al. *Medicina*. 2022. Vol. 58, № 2. P. 194. <https://doi.org/10.3390/medicina58020194>
56. Vitamin D and Hashimoto's Thyroiditis: Observations from CROHT Biobank / Cvek M., et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 8. P. 2793. <https://doi.org/10.3390/nu13082793>
57. Effects of Vitamin D deficiency treatment on metabolic markers in Hashimoto thyroiditis patients / Anaraki P.V., et al. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2017. Vol. 22, № 5. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.199090>
58. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study / Pirola I., et al. *Endocrinologia, diabetes y nutricion*. 2020. Vol. 67, № 1. P. 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.018>
59. Krysiak R., Kowalcze K., Okopień B. Selenomethionine potentiates the impact of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid women with Hashimoto's thyroiditis and low vitamin D status. *Pharmacological reports : PR*. 2019. Vol. 71, № 2. P. 367–373. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.12.006>
60. McLachlan S.M., Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocrine reviews*. 2014. Vol.35, № 1. P. 59–105. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1055>

61. Epitope-Specific Antitumor Immunity Suppresses Tumor Spread in Papillary Thyroid Cancer / Ehlers M., et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017. Vol. 102, № 7. P. 2154–2161. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2469>
62. Prasad Singh N., Nagarkatti M., Nagarkatti P. From Suppressor T cells to Regulatory T cells: How the Journey That Began with the Discovery of the Toxic Effects of TCDD Led to Better Understanding of the Role of AhR in Immunoregulation. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, № 21. P. 7849. <https://doi.org/10.3390/ijms21217849>
63. Tumor-induced double positive T cells display distinct lineage commitment mechanisms and functions / Schad S. E., et al. *Journal of Experimental Medicine*. 2022. Vol. 219, № 6. <https://doi.org/10.1084/jem.20212169>
64. Analysis of Regulatory T Cell Subsets and Their Expression of Helios and PD-1 in Patients with Hashimoto Thyroiditis / Hu Y., et al. *International journal of endocrinology*. 2019. P. 5368473. <https://doi.org/10.1155/2019/5368473>
65. Coexpression of Helios in Foxp3+ Regulatory T Cells and Its Role in Human Disease. / Yu W.Q., et al. *Disease markers* 2021. P. 5574472. <https://doi.org/10.1155/2021/5574472>
66. Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases / Patlevič P., et al. *Integrative medicine research*. 2016. Vol. 5, № 4. P. 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2016.07.004>
67. Oxidative stress, aging, and diseases / Liguori I., et al. *Clinical interventions in aging*. 2018. No. 13. P. 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
68. Effect of Ginsenoside Rh1 on Proliferation, Apoptosis, and Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells by Regulation of the Nuclear Erythroid 2-related Factor-2/Heme Oxygenase-1 Signaling Pathway / Xu H., et al. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2022. Vol. 79, № 3. P. 335–341. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001121>
69. Пасієшвілі Т. М. Активність каспази-1 та ферментів глутатіонової ланки антиоксидантної системи у осіб молодого віку з коморбідністю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та аутоімунного тиреоїдиту. *Вісник*

морської медицини. 2020. Вип. 3, № 88. С. 30–34.
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118645>

70. Association Between Thyroid Hormones, Lipids and Oxidative Stress Markers in Subclinical Hypothyroidism / Cheserek M.J., et al. *Journal of medical biochemistry*. 2015. Vol. 34, № 3. P. 323–331. <https://doi.org/10.2478/jomb-2014-0044>

71. The Influence of Oxidative Stress on Thyroid Diseases / Kochman J., et al. *Antioxidants*. 2021. Vol. 10, № 9. P. 1442. <https://doi.org/10.3390/antiox10091442>

72. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs / Twarda-Clapa A., et al. 2022. Vol. 11, № 8. P. 1312. <https://doi.org/10.3390/cells11081312>

73. Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products in Hashimoto's Thyroiditis / Ruggeri R.M., et al. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2016. Vol. 26, № 4. P. 504–511. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0592>

74. Increased serum interleukin-37 (IL-37) levels correlate with oxidative stress parameters in Hashimoto's thyroiditis / Ruggeri R.M., et al. *Journal of endocrinological investigation*. 2019. Vol. 42, № 2. P. 199–205. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0903-3>

75. Redox Signaling and Advanced Glycation Endproducts (AGEs) in Diet-Related Diseases / Cepas V., et al. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020. Vol. 9, № 2. P. 142. <https://doi.org/10.3390/antiox9020142>

76. Corrigendum: Increased Toll-Like Receptors Activity and TLR Ligands in Patients with Autoimmune Thyroid Diseases / Peng S., et al. *Frontiers in immunology*. 2017. № 8. P. 551. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00551>

77. Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products Protects Endothelial Cells from AGEs Induced Apoptosis / Yang G., et al. *BioMed research international*. 2018. P. 8216578. <https://doi.org/10.1155/2018/8216578>

78. Toll-Like Receptors Gene Polymorphisms in Autoimmune Disease / Zhang Y., et al. *Frontiers in immunology*. 2021. № 12. P. 672346. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672346>

79. Regulation and Function of the Caspase-1 in an Inflammatory Microenvironment / Lee D.J., et al. *The Journal of investigative dermatology*. 2015. Vol. 135, № 8. P. 2012–2020. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.119>
80. Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are increased and their soluble receptor (sRAGE) reduced in Hashimoto's thyroiditis / Ruggeri R.M., et al. *Journal of endocrinological investigation*. 2020. Vol. 43, № 9. P. 1337–1342. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01231-7>
81. Oxidative stress as a key feature of autoimmune thyroiditis: an update. *Minerva endocrinologica* / Ruggeri R.M., et al. 2020. Vol. 45, № 4. P. 326–344. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.20.03268-X>
82. Thyroid autoimmune disorders and cancer / Ferrari S.M., et al. *Seminars in cancer biology*. 2020. № 64. P. 135–146. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.019>
83. Post-translational Regulation of Radioactive Iodine Therapy Response in Papillary Thyroid Carcinoma / Amit M., et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017. Vol. 109, № 12. P. 1-10. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx092>
84. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013 / Lim H., et al. *JAMA*. 2017. Vol. 317, № 13. P. 1338–1348. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2719>
85. Частота поєднано різних гістологічних форм папілярного раку щитовидної залози з іншими захворюваннями тиреоїдної паренхіми / Караченцев Ю.І., та ін. *Проблеми ендокринної патології*. 2019. № 1. С. 23-29. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pep_2019_1_5
86. Cancer Risk in Hashimoto's Thyroiditis: a Systematic Review and Meta-Analysis / Hu X., et al. *Frontiers in endocrinology*. 2022. № 13. P. 937871. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937871>
87. Patients with chronic autoimmune thyroiditis are not at higher risk for developing clinically overt thyroid cancer: a 10-year follow-up study / Rotondi M., et al. *European Journal of Endocrinology*. 2020. Vol. 183, № 3. P. 317-323. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0350>

88. Hussein O., Abdelwahab K., Hamdy O. Thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis: similarities and differences in an endemic area. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2020. № 32. P. 7. <https://doi.org/10.1186/s43046-020-0017-9>
89. José Manuel Gómez Sáez. Chronic autoimmune thyroiditis and thyroid cancer. *Now is Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*. 2014. Vol 61, № 6. P. 229-301. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2014.03.013>
90. Abbasgholizadeh P., Naseri A., Nasiri E. Is Hashimoto thyroiditis associated with increasing risk of thyroid malignancies? A systematic review and meta-analysis. *Thyroid Research*. 2021. № 14. P. 26. <https://doi.org/10.1186/s13044-021-00117-x>
91. Cancer risk in patients with Hashimoto's thyroiditis: a nationwide cohort study / Chen Y.K., et al. *British journal of cancer*. 2013. Vol. 109, № 9. P. 2496–2501. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.597>
92. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. Analisi clinica dell'associazione fra tiroidite di Hashimoto e carcinoma papillare della tiroide in 1392 pazienti / Liang J., et al. *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2017. Vol. 37, № 5. P. 393–400. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1709>
93. The Impact of Hashimoto Thyroiditis on Thyroid Nodule Cytology and Risk of Thyroid Cancer / Silva de Morais N., et al. *Journal of the Endocrine Society*. 2019. Vol. 3, № 4. P. 791–800. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00427>
94. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation / Massimo R., et al. *Autoimmunity Reviews*. 2020. Vol. 19, № 10. P. 102649. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>

95. Lacka K., Szeliga A. Significance of selenium in thyroid physiology and pathology. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2015. Vol. 38, № 228. P. 348–353
96. Jankovic B., Le K. T., Hershman J. M. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation?. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013. Vol. 98, № 2. P. 474–482. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2978>
97. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases / Mukasa K., et al. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2011. Vol. 21, № 1. P. 37–41. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0050>
98. Boi F., Pani F., Mariotti S. Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer: Review Focused on Cytological Studies. *European thyroid journal*. 2017. Vol. 6, № 4. P. 178–186. <https://doi.org/10.1159/000468928>
99. Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients / Resende de Paiva C., et al. *Frontiers in oncology*. 2017. № 7. P. 53. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00053>
100. Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease / Slijepcevic N., et al. *BMC cancer*. 2015. № 15. P. 330. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1352-4>
101. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer / Azizi G., et al. *Endocrine-related cancer*. 2014. Vol. 21, № 6. P. 845–852. <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0258>
102. Chen M., Gilbert N., Liu H. Reduced expression of PD-L1 in autoimmune thyroiditis attenuate trophoblast invasion through ERK/MMP pathway. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*. 2019. Vol. 17, № 1. P. 86. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0536-1>

103. Molecular Characterization of Circulating Tumor Cells to Study Cancer Immune evasion / Nicolazzo C., et al. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. 2019. № 1884. P. 247-258. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8885-3_17
104. Interferon- β signal may up-regulate PD-L1 expression through IRF9-dependent and independent pathways in lung cancer cells / Morimoto Y., et al. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018. Vol. 507, № 1-4. P. 330–336. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.11.035>
105. Giancchetti E., Fierabracci A. Inhibitory Receptors and Pathways of Lymphocytes: The Role of PD-1 in Treg Development and Their Involvement in Autoimmunity Onset and Cancer Progression. *Frontiers in immunology*. 2018. № 9. P. 2374. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02374>
106. Thyroxine inhibits resveratrol-caused apoptosis by PD-L1 in ovarian cancer cells / Chin Y.T., et al. *Endocrine-related cancer*. 2018. Vol. 25, № 5. P. 533–545. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0376>
107. Cytometric evaluation of intracellular IFN- γ and IL-4 levels in thyroid follicular cells from patients with autoimmune thyroid diseases / Bossowski A., et al. *Thyroid research*. 2011. № 4. P. 13. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-4-13>
108. Katz G., Stone J. H. Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification. *Annual review of medicine*. 2022. № 73. P. 545–562. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050219-034449>
109. Diagnostic approach to the complexity of IgG4-related disease / Stone J.H., et al. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015. Vol. 90, № 7. P. 927–939. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.020>
110. Lanzillotta M., Mancuso G., Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2020. № 369. P. 1067. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1067>
111. Hu S., Rayman M. P. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017. Vol. 27, № 5. P. 597–610. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0635>

112. Klubo-Gwiezdzinska J., Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Polish archives of internal medicine*. 2022. Vol. 132, № 3. P. 16222. <https://doi.org/10.20452/pamw.16222>
113. Circulating Exosomes Activate Dendritic Cells and Induce Unbalanced CD4+ T Cell Differentiation in Hashimoto Thyroiditis / Cui X., et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019. Vol. 104, № 10. P. 4607–4618. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00273>
114. Precision Medicine in Autoimmune Thyroiditis and Hypothyroidism / Ferrari S.M., et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. № 12. P. 750380. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.750380>
115. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series / Ferrari S.M., et al. *Autoimmunity reviews*. 2019. Vol. 18, № 3. P. 287–292. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.10.001>
116. Hashimoto's thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: a 22-year study / Hanege F.M., et al. *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2021. Vol. 41, № 2. P. 142–145. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N1081>
117. Single nucleotide polymorphisms in the STAT3 gene influence AITD susceptibility, thyroid autoantibody levels, and IL6 and IL17 secretion / Kotkowska A., et al. *Cellular & molecular biology letters*. 2015. Vol. 20, № 1. P. 88–101. <https://doi.org/10.1515/cmble-2015-0004>
118. BRAF-activated LncRNA functions as a tumor suppressor in papillary thyroid cancer / Liao T., et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8 № 1. P. 238–247. <https://doi:10.18632/oncotarget.10825>
119. Expression profile of long noncoding RNAs in human papillary thyroid carcinoma / Cao Y., et al. *Neoplasma*. 2019. Vol. 66, № 2. P. 245–251. https://doi:10.4149/neo_2018_180625N414

120. lncRNA BANCR promotes EMT in PTC via the Raf/MEK/ERK signaling pathway / Wang Y., et al. *Oncology letters*. 2018. Vol. 15, № 4. P. 5865–5870. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8017>
121. Long non-coding RNA BANCR regulates cancer stem cell markers in papillary thyroid cancer via the RAF/MEK/ERK signaling pathway / Wang Y., et al. *Oncology reports*. 2018. Vol 40, № 2. P. 859–866. <https://doi.org/10.3892/or.2018.650>
122. The Role of Long Non-Coding RNAs in Thyroid Cancer / Peng X., et al. *Frontiers in oncology*. 2020. № 10. P. 941. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00941>
123. Downregulation of BANCR Promotes Aggressiveness in Papillary Thyroid Cancer via the MAPK and PI3K Pathways / Zhang J., et al. *Journal of Cancer*. 2018. Vol. 9, № 7. P. 1318–1328. <https://doi.org/10.7150/jca.20150>
124. Epigenetic regulation of papillary thyroid carcinoma by long non-coding RNAs / Lin R.X., et al. *Seminars in cancer biology*. 2022. № 83. P. 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.03.027>
125. Interleukin-22 promotes tumor angiogenesis / Protopsaltis N.J., et al. *Angiogenesis*. 2019. Vol. 22, № 2. P. 311–323. <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9658-x>
126. The role behind the scenes of Tregs and Th17s in Hashimoto's thyroiditis: Toward a pivotal role of FOXP3 and BACH2 / Mazzieri A., et al. *Frontiers in immunology*. 2022. № 13. P. 1098243. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1098243>
127. Gerenova J., Manolova I., Stanilova S. Serum levels of interleukin-23 and interleukin-17 in Hashimoto thyroiditis. *Acta endocrinologica (Bucharest, Romania: 2005)*. 2019. Vol. 5, № 1. P. 74–79. <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.74>
128. Quercetin attenuates collagen-induced arthritis by restoration of Th17/Treg balance and activation of Heme Oxygenase 1-mediated anti-inflammatory effect / Yang Y., et al. *International immunopharmacology*. 2018. № 54. P. 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.11.013>
129. Oxidative stress in thyroid carcinomas: biological and clinical significance / Ameziane E.I., et al. *Endocrine-related cancer*. 2019. Vol. 26, № 3. P. 131-143. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0476>

130. Yanghe Decoction Suppresses Zhu, T., the Experimental Autoimmune Thyroiditis in Rats by Improving NLRP3 Inflammasome and Immune Dysregulation / Ma B., et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. № 12. P. 645354. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.645354>

131. Qing-Chang-Hua-Shi granule ameliorates DSS-induced colitis by activating NLRP6 signaling and regulating Th17/Treg balance / Cheng C., et al. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2022. № 107. P. 154452. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154452>

132. Role of levothyroxine and vitamin E supplementation in the treatment of oxidative stress-induced injury and apoptosis of myocardial cells in hypothyroid rats / Ye J., et al. *Journal of endocrinological investigation*. 2017. Vol. 40, № 7. P. 713–719. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0624-z>

133. Karimi F., Omrani G. R. Effects of selenium and vitamin C on the serum level of antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*. 2019. Vol. 42, № 4. P. 481–487. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0944-7>

134. The Involvement of the Oxidative Stress Status in Cancer Pathology: A Double View on the Role of the Antioxidants / Zahra K.F., et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021. P. 9965916. <https://doi.org/10.1155/2021/9965916>

135. Salivary Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in the Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: A Case-Control Study / Famil Sagharchian S., et al. *International Journal of Cancer Management*. 2018. Vol. 11, № 3. P. 9941. <https://doi.org/10.5812/ijcm.9941>

136. Simultaneous measurement of twenty-nine circulating cytokines and growth factors in female patients with overt autoimmune thyroid diseases / Cheng C.W., et al. *Autoimmunity*. 2020. Vol. 53, № 5. P. 261–269. <https://doi.org/10.1080/08916934.2020.1755965>

137. Peri-tumor administration of controlled release anti-CTLA-4 synergizes with systemic anti-PD-1 to induce systemic antitumor immunity while sparing

autoimmune toxicity / Harui A., et al. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2020. Vol. 69, № 9. P. 1737–1749. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02579-8>

138. Distinct Cytokine Signatures in Thyroiditis Induced by PD-1 or CTLA-4 Blockade: Insights from a New Mouse Model / Ippolito S., et al. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2021. Vol. 31, № 12. P. 1839–1849. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0165>

139. Thyroïdites : où en est-on en 2019 ? [Thyroiditis: What's new in 2019?] / Rouland A., et al. *La Revue de medecine interne*. 2020. Vol. 41, № 6. P. 390–395. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.02.003>

140. Influence of thyroid hormone in the expression of the marker pro-apoptosis BID, in spite of the predominance of anti-apoptosis activation in intratiroidal lymphocytic infiltration in Hashimoto's thyroiditis / Vasconcelos J.C., et al. *Molecular and cellular endocrinology*. 2021. № 537. P. 111421. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111421>

141. ALK-1-positive inflammatory myofibroblastic tumor of the thyroid complicated by Hashimoto's thyroiditis: report of a rare case and a literature review / Li C.F., et al. *Diagnostic pathology*. 2020. Vol. 15, № 1. P. 58. <https://doi.org/10.1186/s13000-020-00966-4>

142. Effects of Selenium Supplement on B Lymphocyte Activity in Experimental Autoimmune Thyroiditis Rats / Li Y., et al. *International journal of endocrinology*. 2021. P. 9439344. <https://doi.org/10.1155/2021/9439344>

143. Possible interplay between estrogen and the BAFF may modify thyroid activity in Graves' disease / Cheng C.W., et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 21350. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00903-5>

144. Synchronized expressions of serum osteopontin and B cell-activating factor in autoimmune thyroid disease / Cheng C.W., et al. *European journal of clinical investigation*. 2019. Vol. 49, № 7. P. 13122. <https://doi.org/10.1111/eci.13122>

145. Seib C. D., Sosa J. A. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2019. Vol. 48, № 1. P. 23–35. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.002>

146. Ruggeri R. M., Giuffrida G., Campennì A. Autoimmune endocrine diseases. *Minerva endocrinologica*. 2018. Vol. 43, № 3. P. 305–322. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.17.02757-2>

147. Thyroid Ultrasonography in Differentiation between Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis / Pishdad P., et al. *Journal of biomedical physics & engineering*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 21–26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451576/>

148. Influence of chronic lymphocytic thyroiditis on the risk of persistent and recurrent disease in patients with papillary thyroid carcinoma and elevated antithyroglobulin antibodies after initial therapy / Côrtes M., et al. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2018. Vol. 84, № 4. P. 448–452. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.005>

149. Importance of combined approach of investigations for detection of asymptomatic Hashimoto Thyroiditis in early stage / Saraf S.R., et al. *Journal of laboratory physicians*. 2018. Vol. 10, № 3. P. 294–298. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_72_17

150. Evaluation of thyroid nodules with coexistent Hashimoto's thyroiditis according to various ultrasound-based risk stratification systems : A retrospective research / Wang D., et al. *European journal of radiology*. 2020. № 131. P. 109059. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109059>

151. Assessment of Thyroid Stiffness and Viscosity in Autoimmune Thyroiditis Using Novel Ultrasound-Based Techniques / Stoian D., et al. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, № 3. P. 938. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030938>

152. Discordance of serological and sonographic markers for Hashimoto's thyroiditis with gold standard histopathology / Guan H., et al. *European journal of endocrinology*. 2019. Vol. 181, № 5. P. 539–544. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0424>

153. The effect of Hashimoto's thyroiditis on the diagnostic efficacy of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for thyroid nodules ≥ 1 cm / Hou J., et al. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical*

otorhinolaryngology, head, and neck surgery. 2021. Vol. 35, №9. P. 807–812.
<https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2021.09.008>

154. Ultrasound gray scale ratio for differential diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma from benign micronodule in patients with Hashimoto's thyroiditis / Han Z., et al. *BMC endocrine disorders*. 2022. Vol. 22, № 1. P. 187.
<https://doi.org/10.1186/s12902-022-01028-0>

155. Ultrasound variants of autoimmune thyroiditis in children and adolescents and their clinical implication in relation to papillary thyroid carcinoma development / Januś D., et al. *Journal of endocrinological investigation*. 2018. Vol. 41, № 3. P. 371–380. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0758-z>

156. Accuracy of Ultrasound Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis / Shi M., et al. *International journal of clinical practice*. 2022. P. 5056082. <https://doi.org/10.1155/2022/5056082>

157. US-Elastography With Different Techniques for Thyroid Nodule Characterization: Systematic Review and Meta-analysis / Cantisani V., et al. *Frontiers in oncology*. 2022. № 12. P. 845549. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.845549>

158. Shear-Wave Elastography-Diagnostic Value in Children with Chronic Autoimmune Thyroiditis / Cepeha C.M., et al. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021. Vol 11, № 2. P. 248. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020248>

159. Qualitative analysis of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of small, TR3-5 benign and malignant thyroid nodules measuring ≤ 1 cm / Li X., et al. *The British journal of radiology*. 2020. № 93. P. 20190923. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190923>

160. Shear wave elastography combined with gray-scale ultrasound for predicting central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma / Li T., et al. *Surgical oncology*. 2021. № 36. P. 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.11.004>

161. The impact of concurrent Hashimoto thyroiditis on thyroid nodule cytopathology assessed by ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology / Hu F., et al. *Postgraduate medicine*. 2020. Vol. 132, № 6. P. 506–511. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1739462>

162. Rossi E. D., Adeniran A. J., Faquin W. C. Pitfalls in Thyroid Cytopathology. *Surgical pathology clinics*. 2019. Vol.12, №4. P. 865–881. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.001>

163. Ronen O., Cohen, H., Abu M. Review of a single institution's fine needle aspiration results for thyroid nodules: Initial observations and lessons for the future. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2019. Vol. 30, № 5. P. 468–474. <https://doi.org/10.1111/cyt.12739>

164. Abe I., Lam A. K. Fine-Needle Aspiration Under Guidance of Ultrasound Examination of Thyroid Lesions. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 2022. № 2534. P. 29–37. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_3

165. Cibas E. S., Ali S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017. Vol. 27. №11. P. 1341–1346. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>

166. Stephanie A. Fish. Hashimoto's Thyroiditis Is a Risk Factor for Thyroid Cancer. *Clinical Thyroidology*. 2019. Vol. 31, №. 8. P. 333-335. <https://doi.org/10.1089/ct.2019;31.333-335>

167. Follicular Epithelial Dysplasia as Hashimoto Thyroiditis-Related Atypia: a Series of 91 Specimens / Kholová I., et al. *Endocrine pathology*. 2021. Vol. 32, № 3. P. 368–374. <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09679-w>

168. The impact of presence of Hashimoto's thyroiditis on diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in subcentimeter thyroid nodules: A retrospective study from FUSCC / Gao L., et al. *Cancer medicine*. 2017. Vol. 6, № 5. P. 1014–1022. <https://doi.org/10.1002/cam4.997>

169. Remote results of hemithyroidectomy and their prognostication in patients with unilateral nodular goiter combined with autoimmune thyroiditis / Sheremet M., et al. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2018. № 53. P. 41-46. URL: <https://umbalk.org/wp-content/uploads/2018/03/05.REMOTE-RESULTS-OF-HEMITHYROIDECTOMY-AND-THEIR.pdf>

170. Особливості оперативного лікування зоба на фоні аутоімунного тиреоїдиту / Ковальов О. П., та ін. *Клінічна хірургія*. 2020. № 1-2 (87). С. 43. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.1-2.43>

171. Preoperative Serum Macrophage Migration Inhibitory Factor Level Correlates with Surgical Difficulty and Outcome in Patients with Autoimmune Thyroiditis / Chong K.H., et al. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10, № 18. P. 4034. <https://doi.org/10.3390/jcm10184034>

172. Zhao H. Q., Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *European journal of radiology*. 2019. № 112. P. 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.01.006>

173. Clinicopathologic predictors of central lymph node metastases in clinical node-negative papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis / Wen X., et al. *World journal of surgical oncology*. 2022. Vol.20, № 1. P. 106. <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02573-7>

174. Wu Y., Wang J., Liu Q. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi. *Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*. 2020. Vol. 34, № 10. P. 955–957. <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2020.10.022>

175. The risk of central nodal metastasis based on prognostic factors of the differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis study / Hafez L.G., et al. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2023. Vol. 280, № 6. P. 2675–2686. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07863-8>

176. Hashimoto's Thyroiditis Is Associated With Central Lymph Node Metastasis in Classical Papillary Thyroid Cancer: Analysis from a High-Volume Single-Center Experience / Zeng B., et al. *Frontiers in endocrinology*. 2022. № 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.868606>

177. The Association of Histologically Proven Chronic Lymphocytic Thyroiditis with Clinicopathological Features, Lymph Node Metastasis, and Recurrence Rates of

Differentiated Thyroid Cancer / Aydoğın B.İ., et al. *Endocrine pathology*. 2021. Vol. 32, № 2. P. 280–287. <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09653-y>

178. Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / Mao J., et al. *Frontiers in endocrinology*. 2020. § 11. P. 265. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00265>

179. Hashimoto's Thyroiditis Is Associated With Central Lymph Node Metastasis in Classical Papillary Thyroid Cancer: Analysis from a High-Volume Single-Center Experience / Zeng B., et al. *Frontiers in endocrinology*. 2022. № 13. P. 868606. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.868606>

180. Indicators of multifocality in papillary thyroid carcinoma concurrent with Hashimoto's thyroiditis / Dong S., et al. *American journal of cancer research*. 2019. Vol. 9, № 8. P. 1786–1795. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497359/>

181. Comparaison des classifications TNM des 8es éditions de l'UICC et de l'AJCC en uropathologie [Comparison of UICC and AJCC 8th edition TNM classifications in uropathology] / Compérat E., et al. *Annales de pathologie*. 2019. Vol. 39, № 2. P. 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2018.12.005>

182. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee / Tessler F.N., et al. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2017. Vol. 14, № 5. P. 587–595. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>

183. Спосіб дренажування післяопераційної рани при тиреоїдектомії : пат. № 132495 Україна, МПК (2019.01) А61В 17/00. № u201810090 ; заявл. 09.10.2018 ; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4.

184. ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer / Filetti S., et al. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2022. Vol. 33, № 7. P. 674–684. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.009>

185. Актуальні питання діагностики та лікування папілярного раку щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту / Завгородній С.М., та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2020. № 2 (22). С.670-675. <https://doi.org/10.14739/23101210.2020.5.214740>

186. Завгородній С.М., Зимня К.О. Actual issues of diagnostics and treatment of papillary cancer of thyroid on the background of autoimmune thyroiditis. Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020: зб. тез доповідей учасн. наук. конф. студентів ЗДМУ, 16 груд. 2020 р. Запоріжжя. С. 42-43.

187. Зимня К., Рилов А., Данилюк М., Завгородній С. Аспекти діагностики вузлової тиреоїдної патології на фоні хронічного аутоімунного тиреоїдиту. Сучасні дослідження в сфері біології людини та наукові досягнення медичної галузі фармації: мат. Міжнар. спец. наук. конференції, Хмельницький, 19 лют. 2021р. С. 16-17. <https://doi.org/10.36074/mcnd-19.02.2021.medicine.02>

188. Завгородній С.М., Зимня К.О., Рилов А.І., Данилюк М.Б. Роль ультразвукового дослідження при діагностиці вузлової патології щитоподібної залози на фоні аутоімунного тиреоїдиту. *Сучасні аспекти медицини та фармації* – 2021: зб. тез доповідей наук.-практ. конференції з міжнар. участю молодих вчених та студентів, Запоріжжя 15-16 кв. 2021 р. С. 112.

189. Zavorodniy S. N., Rylov A. I., Danylyuk M. B., Zymnia K. O. The role of ultrasound examination in the diagnostic of autoimmune thyroiditis. *5th international medical interdisciplinary congress*: зб. тез доповідей учасників конференції, Бидгощ, 5 черв. 2021 р. С. 27.

190. Zymnia K. O. Assessment of ultrasonographic signs of autoimmune thyroiditis validity based on the histopathologic examination results. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022. № 3 (166). С. 205-209. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-3-166-205-209>

191. Труднощі діагностики вузлової патології щитоподібної залози на фоні аутоімунного тиреоїдиту / Зимня К. О., та ін. *Проблеми ендокринної патології*. 2022 №2. С. 25 – 31. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.04>

192. Завгородній С.М., Рилов А.І., Данилюк М.Б., Зимня К.О. Ефективність ультразвукового дослідження при постановці діагнозу аутоімунний тиреоїдит. *УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя*

заснування УМСА): мат. Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Полтава, 8 жовт. 2021 р. *Проблеми екології та медицини*. 2021. Т. 25, № 3–4. С. 27–28.

193. Sergyi Zavgorodnyi, Katia Zymnia, Andrii Rylov, Mykhailo Danylyuk, Mykhailo Kubrak. Difficulties of diagnostics thyroid pathology that combined with autoimmune thyroiditis. *7th Lublin International Medical Congress*: зб. тез доповідей учасників конференції, 26-28 лист. 2020р. Люблін. С. 44.

194. Caturegli P., De Remigis A., Rose N. R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*. 2014. Vol. 13, № 4-5. P. 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>

195. Discordance of serological and sonographic markers for Hashimoto's thyroiditis with gold standard histopathology / Guan H., et al. *European journal of endocrinology*. 2019. Vol. 181, № 5. P. 539–544. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0424>

196. Post-translational Regulation of Radioactive Iodine Therapy Response in Papillary Thyroid Carcinoma / Amit M., et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017. Vol. 109, № 12. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx092>

197. Papillary Thyroid Carcinoma Landscape and Its Immunological Link With Hashimoto Thyroiditis at Single-Cell Resolution / Pan J., et al. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021. № 9. P. 758339. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.758339>

198. Identification of ferroptosis genes in immune infiltration and prognosis in thyroid papillary carcinoma using network analysis / Lin R., et al. *BMC genomics*. 2021. Vol. 22, № 1. P. 576. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07895-6>

199. Abe I., Lam A. K. Assessment of Papillary Thyroid Carcinoma with Ultrasound Examination. *Methods in molecular biology*. 2022. № 2534. P. 17–28. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_2

200. Nayar R., Wilbur D. C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta cytologica*. 2017. Vol. 61, № 4-5. P. 359–372. <https://doi.org/10.1159/000477556>

201. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2020. Vol. 70, № 1. P. 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
202. Brito J.P., Hay I. D. Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2019. Vol. 48, № 1. P. 199–213. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.10.006>
203. Houten P. V., Netea-Maier R. T., Smit J. W. Differentiated thyroid carcinoma: An update. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2023. Vol. 37, № 1. P. 101687. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101687>
204. Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) in Children and Adults: Comparison of Initial Presentation and Long-Term Postoperative Outcome in 4432 Patients Consecutively Treated at the Mayo Clinic During Eight Decades (1936-2015) / Hay I. D., et al. *World journal of surgery*. 2018. Vol. 42, № 2. P. 329–342. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4279-x>
205. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management / Grani G., et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020. Vol. 105, № 9. P. 2869–2883. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa322>
206. Welch H. G., Doherty G. M. Saving Thyroids - Overtreatment of Small Papillary Cancers. *The New England journal of medicine*. 2018. Vol. 379. № 4. P. 310–312. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1804426>
207. The Japanese reporting system for thyroid aspiration cytology 2019 (JRSTAC2019) / Hirokawa M., et al. *Gland surgery*. 2020. Vol. 9, № 5. P. 1653–1662. <https://doi.org/10.21037/gs-2019-catp-22>
208. Rapid on-site evaluation (ROSE) for fine needle aspiration of thyroid: benefits, challenges and innovative solutions / Michael C.W., et al. *Gland surgery*. 2020. Vol. 9, № 5. P. 1708–1715. <https://doi.org/10.21037/gs-2019-catp-23>
209. Wang J., Liu J., Liu Z. Impact of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for diagnosis of thyroid nodules. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, № 38. P. e17192. doi:10.1097/MD.00000000000017192
210. Fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of plasma cell neoplasms in the head and neck region: A systematic analysis of the literature / Felix F.A., et al.

Diagnostic cytopathology. 2023. Vol. 51, № 3. P. 198–210.
<https://doi.org/10.1002/dc.25095>

211. Ultrasound imaging classifications of thyroid nodules for malignancy risk stratification and clinical management: state of the art / Floridi C., et al. *Gland surgery*. 2019. Vol. 8, № 3. P. 233–244. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.07.01>

212. Hypothyroidism / Chaker L., et al. *Nature reviews. Disease primers*. 2023. Vol. 8, № 1. P. 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>

213. Weetman A. P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*. 2021. Vol. 44, № 5. P. 883–890. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1>

214. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation / Ralli M., et al. *Autoimmunity reviews*. 2020. Vol. 19, № 10. P. 102649. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>

215. Preoperatively Predicting the Central Lymph Node Metastasis for Papillary Thyroid Cancer Patients With Hashimoto's Thyroiditis / Min Y., et al. *Frontiers in endocrinology*. 2021. № 12. P. 713475. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.713475>

216. Approach to cytological indeterminate thyroid nodules / Bongiovanni M., et al. *Gland surgery*. 2019. Vol. 8, № 2. P. 98–104. <https://doi.org/10.21037/gs.2018.12.06>

217. Ultrasonography and Fine-Needle Aspiration in Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy / Staibano P., et al. *The Laryngoscope*. 2022. Vol. 132, № 1. P. 242–251. <https://doi.org/10.1002/lary.29778>

218. The impact of presence of Hashimoto's thyroiditis on diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in subcentimeter thyroid nodules: A retrospective study from FUSCC / Gao L., et al. *Cancer medicine*. 2017. Vol 6, № 5. P. 1014–1022. <https://doi.org/10.1002/cam4.997>

219. Mammen J. S. R., Cappola A.R. Autoimmune Thyroid Disease in Women. *JAMA*. 2021. Vol. 325, № 23. P 2392-2393. <https://doi:10.1001/jama.2020.22196>

220. Thyroid Peroxidase Revisited - What's New? / Godlewska M., et al. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2019. Vol. 51, № 12. P. 765–769. <https://doi.org/10.1055/a-1057-9469>
221. Clinicopathological significance of major fusion oncogenes in papillary thyroid carcinoma: An individual patient data meta-analysis / Vuong H.G., et al. *Pathology, research and practice*. 2022. № 240. P. 154180. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154180>
222. Yim Y., Baek J. H. Core needle biopsy in the management of thyroid nodules with an indeterminate fine-needle aspiration report. *Gland surgery*. 2019. Vol. 8, № 2. P. 77–85. <https://doi.org/10.21037/gs.2018.09.07>
223. Cibas E. S., Ali S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017. Vol. 27, № 11. P. 1341–1346. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>
224. Rossi E. D., Baloch Z. The Impact of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms on Everyday Practice of Cytopathology. *Endocrine pathology*. 2023. Vol. 34, № 1. P. 23–33. <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09756-2>
225. Holt E. H. Current Evaluation of Thyroid Nodules. *The Medical clinics of North America*. 2021. Vol. 105, № 6. P. 1017–1031. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.06.006>
226. Approach to FNA of Thyroid Gland Cysts / Rossi E.D., et al. *Advances in anatomic pathology*. 2022. Vol. 29, № 6. P. 358–364. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000357>
227. Ronen O., Cohen H., Abu M. Review of a single institution's fine needle aspiration results for thyroid nodules: Initial observations and lessons for the future. *Cytopathology*. 2019. Vol. 30, № 5. P. 468-474. doi:10.1111/cyt.12739
228. Кашперська В.Я. Частота гіпокальціємії після тиреоїдектомії з приводу різної патології щитоподібної залози. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2018. № 2 (62). С. 53-57. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(62\).2018.135510](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(62).2018.135510)

229. Lukinović J., Bilić M. Overview of Thyroid Surgery Complications. *Acta clinica Croatica*. 2020. Vol. 59, № 1. P. 81–86. <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.s1.10>
230. Ohashi R. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: an under-recognized entity. *Endocrine journal*. 2020. Vol. 67, № 3. P. 241–248. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0414>
231. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features: What a Surgeon Should Know / Alharbi J., et al. *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 1. P. e33649. <https://doi.org/10.7759/cureus.33649>
232. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy in the treatment of papillary carcinoma / Raffaelli M., et al. *Gland surgery*. 2020. Vol. 9, № 1. P. 18–27. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.11.09>
233. Smulever A., Pitoia F. Conservative management of low-risk papillary thyroid carcinoma: a review of the active surveillance experience. *Thyroid research*. 23. Vol. 16, № 1. P. 6. <https://doi.org/10.1186/s13044-023-00148-6>
234. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management / Grani G., et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020. Vol. 105, № 9. P. 2869–2883. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa322>
235. Aggressive Subtypes of Papillary Thyroid Carcinoma Smaller Than 1 cm / Lee J.S., et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2023. Vol. 108, № 6. P. 1370–1375. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac739>
236. Association of Patient Age With Progression of Low-risk Papillary Thyroid Carcinoma Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis / Koshkina A., et al. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2020. Vol. 146, № 6. P. 552–560. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0368>
237. Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review / Coca-Pelaz A., et al. *Advances in therapy*. 2020. Vol. 37, № 7. P. 3112–3128. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01391-1>

238. Papillary thyroid microcarcinoma: Is active surveillance always enough? / Sutherland R., et al. *Clinical endocrinology*. 2021. Vol. 95, № 6. P. 811–817. <https://doi.org/10.1111/cen.14529>

239. Risk Factors for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / Mao J., et al. *Frontiers in endocrinology*. 2020. № 11. P. 265. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00265>

240. Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma / Sugitani I., et al. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2021. Vol. 31, № 2. P. 183–192. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0330>

241. Hashimoto's Thyroiditis Effects on Papillary Thyroid Carcinoma Outcomes: A Systematic Review / Osborne D., et al. *Cureus*. 2022. Vol. 14. № 8. P. e28054. <https://doi.org/10.7759/cureus.28054>

242. Risk factors of skip lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis / Zhao L., et al. *Endocrine*. 2020. Vol. 75, № 2. P. 351–359. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02967-9>

ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Чайківський Я.Ф. 
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
« 29 » 05 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб дренивання післяопераційної рани при тиреоїдектомії».
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Завгородній Сергій Миколайович, Рилов Андрій Іванович, Данилюк Михайло Богданович, Кубрак Михайло Анатолійович, Зимня Катерина Олександрівна.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 132495 Україна, МПК (2019.01) А61В 17/00. Спосіб дренивання післяопераційної рани при тиреоїдектомії / Завгородній С. М., Рилов А. І., Данилюк М. Б., Кубрак М. А., Зимня К.О.; власники: Запорізький державний медичний університет (UA), Завгородній С. М. (UA), Рилов А. І. (UA), Данилюк М. Б. (UA), Кубрак М. А. (UA) // Промислова власність. - Опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019 - 2020 роки в «Тернопільська комунальна міська лікарня швидкої допомоги», кафедра загальної хірургії, ТДМУ
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження ² з 2019 по 2020
6. Загальна кількість спостережень ³ 38
1. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): ефективна евакуація ексудату з ложа щитоподібної залози та підшкірно-жирової клітковини; зменшення ризику утворення сером та гематом; кращий косметичний ефект.
2. Зауваження, додатки ² немає

« 5 » 05 20 20 р

Відповідальний за впровадження:
Завідуючий хірургічним відділом
к. мед. н.



Осадчук Д. В.
(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником.
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Риженко С.А.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «29» 05 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб дренування післяопераційної рани при тиреоїдектомії».
 (назва пропозиції для впровадження)¹
 2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Завгородній Сергій Миколайович, Рилов Андрій Іванович, Данилюк Михайло Богданович, Кубрак Михайло Анатолійович, Зимня Катерина Олександрівна.
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
 3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 132495 Україна, МПК (2019.01) А61В 17/00. Спосіб дренування післяопераційної рани при тиреоїдектомії / Завгородній С. М., Рилов А. І., Данилюк М. Б., Кубрак М. А., Зимня К.О.; власники: Запорізький державний медичний університет (UA), Завгородній С. М. (UA), Рилов А. І. (UA), Данилюк М. Б. (UA), Кубрак М. А. (UA) // Промислова власність. - Опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
 4. Впроваджено за 2019 - 2020 роки в КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова», відділення ендокринної хірургії
 (назва лікувально-профілактичної установи)
 5. Строки впровадження² з 2019 по 2020
 6. Загальна кількість спостережень³ 28
 1. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): ефективна евакуація ексудату з ложа щитоподібної залози та підшкірно-жирової клітковини; зменшення ризику утворення сером та гематом; кращий косметичний ефект.
 2. Зауваження, додатки² немає
- «29» 05 2020 р

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий відділенням ендокринної хірургії к.мед. н.

Дейнеко І.В.
 (посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником.
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК АЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ:



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб дренажування післяопераційної рани при тиреоїдектомії»
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Завгородній Сергій Миколайович, Рілов Андрій Іванович, Данилюк Михайло Богданович, Кубрак Михайло Анаголійович, Зимня Катерина Олександрівна.
(установа-розробник, її поштовий адрес; ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 132495 Україна, МПК (2019.01) А61В 17/00. Спосіб дренажування післяопераційної рани при тиреоїдектомії / Завгородній С. М., Рілов А. І., Данилюк М. Б., Кубрак М. А., Зимня К.О.; власники: Запорізький державний медичний університет (UA), Завгородній С. М. (UA), Рілов А. І. (UA), Данилюк М. Б. (UA), Кубрак М. А. (UA) // Промислова власність. - Опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено в Багатопрофільну лікарню «ВІТАЦЕНТР»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження ² з 2019 по 2020
6. Загальна кількість спостережень³ 41
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): ефективна евакуація ексудату з ложа щитоподібної залози та підшкірно-жирової клітковини; зменшення ризику утворення сером та гематом; кращий косметичний ефект.
8. Зауваження, додатки ² немає

«20» 01 2020 р

Відповідальний за впровадження:
Зав. каф. факультетської хірургії, ЗДМУ
д. мед. н., проф.

Клименко А. В.
(посада, підпис, ПІБ)

1. Заповнюється розробником.
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
доктор медичних наук, професор
В.А. Візир
(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«28» 06 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Тактика оперативного лікування папілярного раку щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту».
- Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України. (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Зимня К.О., Завгородній С. М., Рілов А. І., Данилюк М. Б.
- Джерело інформації:** Зимня К. О., Завгородній С. М., Рілов А. І., Данилюк М. Б. (2022) Труднощі діагностики вузлової патології щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту. *Проблеми ендокринної патології* . 2, 25 – 31. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.04>
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра госпітальної хірургії.
- Термін впровадження:** травень 2022 – червень 2023
- Форма впровадження:** навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).

«16» 06 2023р

Завідуючий кафедри госпітальної хірургії
Запорізького медико-фармацевтичного
університету
доктор медичних наук, професор

В.О. Губка
(посада, підпис, ПІБ)

- Заповнюється розробником.
- Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
- До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК А5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
научково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
доктор медичних наук, професор
В.А. Візир
(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«28» 06 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Тактика оперативного лікування папілярного раку щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту».
- Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Зимня К.О., Завгородній С. М., Рілов А. І., Данилюк М. Б.
- Джерело інформації:** Зимня К. О., Завгородній С. М., Рілов А. І., Данилюк М. Б.(2022) Труднощі діагностики вузлової патології щитоподібної залози на фоні автоімунного тиреоїдиту. *Проблеми ендокринної патології* . 2, 25 – 31. <https://doi.org/10.21856/j-PER.2022.2.04>
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра факультетської хірургії.
- Термін впровадження:** травень 2022 – червень 2023
- Форма впровадження:** навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-слухачів).

«26» 06 2023 р.

Завідуючий кафедри факультетської хірургії
Запорізького медико-фармацевтичного
університету
доктор медичних наук, професор

А.В. Клименко
(посада, підпис, ПІБ)

- Заповнюється розробником.
- Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
- До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Актуальні питання діагностики та лікування папілярного раку щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту / Завгородній С.М., та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, №2. С. 670-675. <https://doi.org/10.14739/23101210.2020.5.214740> (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
2. Труднощі діагностики вузлової патології щитоподібної залози на фоні аутоімунного тиреоїдиту / Зимня К. О., та ін. *Проблеми ендокринної патології*. 2022 №2. С. 25 – 31. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.04> (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
3. Zymnia K. O. Assessment of ultrasonographic signs of autoimmune thyroiditis validity based on the histopathologic examination results. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022 № 3 (166). С. 205-209. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-3-166-205-209> (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
4. Zavgorodnyi S., Zymnia K., Rylov A., Danylyuk M., Kubrak M. Difficulties of diagnostics thyroid pathology that combined with autoimmune thyroiditis. *7th Lublin International Medical Congress*: зб. тез доповідей учасників конференції, 26-28 лист. 2020 р. м.Люблін, Польща. С. 44. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
5. Завгородній С.М., Зимня К.О. Actual issues of diagnostics and treatment of papillary cancer of thyroid on the background of autoimmune thyroiditis. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020*: зб. тез доповідей учасн. наук. конф. студентів ЗДМУ, 16 груд. 2020 р., м. Запоріжжя. С. 42-43. URL: https://mphu.edu.ua/upload/files/student/201216_zb_tez.pdf (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).
6. Зимня К., Рілов А., Данилюк М., Завгородній С. Аспекти діагностики вузлової тиреоїдної патології на фоні хронічного аутоімунного тиреоїдиту.

Сучасні дослідження в сфері біології людини та наукові досягнення медичної галузі фармації: мат. Міжнар. спец. наук. конференції, 19 лютого 2021 р. м. Хмельницький, С. 16-17. <https://doi.org/10.36074/mcnd-19.02.2021.medicine.02>. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).

7. Завгородній С.М., Зимня К.О., Рилов А.І., Данилюк М.Б. Роль ультразвукового дослідження при діагностиці вузлової патології щитоподібної залози на фоні аутоімунного тиреоїдиту. *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021: зб. тез доповідей наук.-практ. конференції з міжнар. участю молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя 15-16 квітня 2021 р. С. 112. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).*

8. Zavgorodniy S. N., Rylov A. I., Danylyuk M. B., Zymnia K. O. The role of ultrasound examination in the diagnostic of autoimmune thyroiditis. *5th international medical interdisciplinary congress: зб. тез доповідей учасників конференції, 5 черв. 2021 р. м. Бидгощ, Польща, С. 27. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).*

9. Завгородній С.М., Рилов А.І., Данилюк М.Б., Зимня К.О. Ефективність ультразвукового дослідження при постановці діагнозу аутоімунний тиреоїдит. *УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА): мат. Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Полтава, 8 жовт. 2021 р. Проблеми екології та медицини. 2021. Т. 25, № 3–4. С. 27–28. (Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка).*

10. Спосіб дренивання післяопераційної рани при тиреоїдектомії : пат. № 132495 Україна, МПК (2019.01) А61В 17/00. № u201810090 ; заявл. 09.10.2018 ; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. (Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, формулювання формули винаходу та впровадження в практичну роботу).

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Наукова конференція студентів ЗДМУ «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020» (м. Запоріжжя, 16 грудня 2020 року) – доповідач. – доповідач (Публікація тез).
2. Міжнародна наукова конференція «7th Lublin International Medical Congress» (м. Люблін , 26-28 листопада 2020р.) – доповідач. (Публікація тез).
3. Міжнародна спеціалізована наукова конференція «Сучасні дослідження в сфері біології людини та наукові досягнення медичної галузі і фармації» (19 лютого 2021 року) – доповідач. (Публікація тез).
4. Всеукраїнська науково-практична конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (Запоріжжя, 15-16 квітня 2021 р.) – доповідач. (Публікація тез).
5. Міжнародна наукова конференція «5th international medical interdisciplinary congress» (м. Бидгощ, 5 червня 2021 р.) – доповідач. (Публікація тез).
6. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) – доповідач. (Публікація тез).
7. Наукова конференція з міжнародною участю «Проблеми ендокринології та ендокринної хірургії» (м. Київ 31 вересня – 1 жовтня 2021р.) – доповідач.

Додаток Г
КОПІЯ ПАТЕНТУ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ



Додаток 3
до наказу МОЗ України
від 13 листопада 2013 р.
№ 969/97

ОБСЯГ ІНФОРМАЦІЇ

необхідної для розгляду пропозицій щодо їх включення до Реєстру галузевих нововведень

1. Назва нововведення: «Спосіб дренування післяопераційної рани при тиреоїдектомії».

2. Назва науково-дослідної роботи, за результатом якої отримана наукова (науково-технічна) продукція: «Периопераційне лікування пацієнтів похилого та старечого віку», № держреєстрації: 0117U006955, 2017–2021.

3. Лікарська (провізорська) спеціальність: Хірургія.

4. Оцінка науково-технічної розробки за Шкалою градації доказів і сили рекомендацій: 2+С.

5. Наявність охоронних документів, що засвідчують пріоритет, авторство і право власності на винахід (корисну модель): Патент на корисну модель № 132495 Україна, МПК (2019.01) А61В 17/00. Спосіб дренування післяопераційної рани при тиреоїдектомії / Завгородній С. М., Рілов А. І., Данилюк М. Б., Кубрак М. А., Зимня К. О.; заявник і патентовласник: Запорізький державний медичний університет (UA) // Промислова власність. – Опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4.

6. Інформація про внесення у технологічну пропозицію Української інтегрованої системи трансферу технологій (за наявності): Немає.

7. Анотований виклад суті наукової (науково-технічної) продукції: Спосіб дренування післяопераційної рани при тиреоїдектомії, що включає використання активного дренування, який відрізняється тим, що для дренування ложа щитоподібної залози використовується одна поліхлорвінілова трубка з перфоративними отворами, яка розташовується вздовж ложа таким чином, що створюються умови для ефективної аспірації ексудату в штучносформованому підм'язовому просторі, а дренування підшкірножирової клітковини виконується за допомогою гумової смужки, яка розташовується таким чином, щоб обидва її кінці виходили з різних боків рани.

8. Стислий опис переваг, які будуть отримані внаслідок укривадження наукової (науково-технічної) продукції, порівняно з наявними аналогами (медичні, соціальні, економічні): Ексудат ложа щитоподібної залози ніяким чином не впливає на краї післяопераційної рани та шкіру; гумовий дренаж запобігає скупченню ексудату під підшкірножировим лосткутом; кращий косметичний ефект.

9. Перелік необхідних ресурсів (кадрових, лікарських засобів, виробів медичного призначення тощо), необхідних для практичного застосування наукової (науково-технічної) продукції: Хірургічна бригада: оперуючий хірург та два асистенти; дренаж – поліхлорвінілова трубка; гумова смужка.

10. Показання до застосування: Хірургічне лікування хворих з патологією щитоподібної залози, яким виконується тиреоїдектомія.

11. Протипоказання до застосування: Немає.

12. Перелік можливих ускладнень або помилок при використанні наукової (науково-технічної) продукції, шляхи їх запобігання та усунення: Немає.

13. Повне найменування установи (підприємства, організації) розробника: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, тел. (0612) 224-64-69, кафедра хірургії та анестезіології ФПО, тел. (061) 233-71-52.

14. Повне найменування установи (підприємства, організації) співрозробників: Немає.

15. Автори, укладачі (наукові звання, наукові ступені, прізвища, імена, по батькові), контактна особа (прізвище, ім'я, по батькові, номер телефону): Завгородній Сергій Миколайович, Рилів Андрій Іванович, Данилюк Михайло Богданович, Кубрак Михайло Анатолійович. **Контактна особа:** Зимня Катерина Олександрівна, тел. (096)-177-52-90.

16. Дата подання заявки: 29.05.2019

17. Підпис керівника установи (підприємства, організації)

Ректор Запорізького державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

" 11 " 06 20 19 р.



Ю. М. Колесник

Експерт експертної групи МОЗ України
за напрямками «Хірургія. Судинна
хірургія. Торакальна хірургія. Урологія.
Комбустіологія. Ендоскопія».
Ректор ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»,
академік НАМН України,
член-кореспондент НАН України,
доктор медичних наук, професор

" 11 " 06 20 19 р.

О. С. Ніконенко



На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ЗИМНЯ КАТЕРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА 3416611008;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3416611008;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F0400000E5B72001004C9504;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 13:28 23.11.2023;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)