



3564268335714054

**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

ГАТІА МОХАММЕД САДДАМ

УДК: 616.441-008.61-074/-076

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
ВУЗЛОВИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ**

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

_____ М. С. Гатіа

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

Запоріжжя – 2024



3564268335714054

АНОТАЦІЯ

Gamia M. S. Оптимізація хірургічного лікування хворих на вузловий токсичний зоб. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). - Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2024.

Робота базується на аналізі медичних карт пацієнтів, які знаходилися на лікуванні протягом 2016 – 2022 років на базі КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради та ТОВ «ВІЗУС». Робота виконувалась на кафедрі загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти ННПО Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.

Метою даної роботи стало покращення результатів лікування хворих з вузловим токсичним зобом шляхом оптимізації алгоритму обстеження хворих та удосконалення післяопераційного лікування пацієнтів даної категорії.

В основу дисертаційної роботи покладено результати власних спостережень клінічних, інструментальних, лабораторних та спеціальних методів дослідження хворих з вузловим токсичним зобом.

Проведено ретроспективно-проспективне, когортне дослідження, до якого залучено 69 (100 %) хворих, у яких за результатами обстеження підтверджено діагноз ВТЗ.

Усі пацієнти були розподілені на дві групи. В групу порівняння ввійшло 34 (49,3 %) хворих, які були обстежені та прооперовані на базі хірургічного відділення з ліжками гінекології КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради та лікувально-діагностичного відділення № 3 ТОВ «ВІЗУС» в період з січня 2016 по грудень 2019 року згідно існуючих стандартів лікування пацієнтів з даною патологією (American



Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis, 2016).

В основну групу включено 35 (50,7 %) хворих з ВТЗ, що були обстежені згідно запропонованого алгоритму діагностики та прооперовані на базі лікувально-діагностичного відділення № 3 ТОВ «ВІЗУС» в період з січня 2020 по січень 2022 року.

Всі дослідження, проведені в науковій роботі, відповідали біоетичним нормам, не суперечили принципам Гельсінської декларації прав людини і діючим нормативно-правовим актам МОЗ України (наказ № 297 від 02.04.2010 року), затверджених на комісії з питань біоетики ЗДМУ.

Результати спостереження в обох групах оцінювалися на етапі передопераційного обстеження, на першу добу післяопераційного періоду, через 1,5 місяці, 3, 6 та 12 місяців після хірургічної операції (дивись додаток А).

Групи дослідження були репрезентативними за складом та не відрізнялися за демографічними показниками і супутніми захворюваннями між собою.

Обстеження пацієнтів групи порівняння на доопераційному етапі виконувалося згідно стандартів АТА (American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis, 2016).

Всі 35 (100 %) пацієнтів основної групи були обстежені згідно оптимізованого нами алгоритму діагностики вузлового токсичного зобу (див. додаток В).

У всіх хворих груп дослідження мав місце гіпертиреоїдний стан в стадії компенсації чи субкомпенсації. Декомпенсація гіпертиреозу в основній та групі порівняння не спостерігалася.

Усі 69 (100 %) пацієнтів обох груп дослідження були прооперовані в плановому порядку, під загальною комбінованою анестезією зі штучною вентиляцією легенів.



У пацієнтів, у яких мало місце двобічне багатовузлове ураження щитоподібної залози (20 (57,1 %) хворих основної групи та 20 (58,8 %) - групи порівняння) була виконана тиреоїдектомія. Пацієнтам з моноузловим токсичним зобом (14 (40,0 %) хворих основної групи та 12 (35,3 %) – групи порівняння) та з багатовузловим ураженням однієї з часток ЩЗ (2 (5,9 %) обстежених групи порівняння та 1 (2,9 %) хворого основної групи) була виконана гемітиреоїдектомія з обов'язковою резекцією перешийку щитоподібної залози..

В післяопераційному періоді у 7 (35,0 %) хворих основної групи та у 8 (40,0 %) – групи порівняння, після радикальних оперативних втручань на щитоподібній залозі спостерігався післяопераційний гіпопаратиреоз, $U = 287,0$; $p = 0,5561$.

У всіх 7 (20,0 %) хворих основної групи та 8 (23,5 %) – групи порівняння рівень паратгормону відновився в середньому через 3,5 (1,5; 6,0) місяців та 6,5 (3,5; 9,0) місяців після операції відповідно, $U = 37,5$; $p = 0,0419$.

У 2 (5,7 %) пацієнтів основної групи та 4 (11,8 %) групи порівняння в ранньому післяопераційному періоді було наявне скупчення серозної рідини під шкірно-підшкірним лоскутом передньої поверхні шиї (серома), яке потребувало проведення пункцій рідинного скупчення з аспірацією серозної рідини. Ще у 1 (2,9 %) хворого групи порівняння мала місце гематома в області шкірно-підшкірного лоскута, яка потребувала редренування. Загальний рівень ускладнень в основній групі склав 2 (5,7 %), в групі порівняння – 5 (14,7 %), $U = 33,0$; $p = 0,0387$. Летальних випадків не спостерігалось.

У всіх 35 (100 %) пацієнтів основної групи через тиждень після хірургічного втручання було проведено перший курс місцевого фізіотерапевтичного лікування з застосуванням інфрачервоного лазера. Через 3 та 6 місяців після первинного курсу лікування інфрачервоним лазером було проведено повторне інфрачервоне опромінення залишкової паренхіми щитоподібної залози та передньої поверхні шиї у 15 (42,9 %) хворих з органозберігаючими оперативними втручаннями.



У пацієнтів основної групи, в результаті проведеного фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним лазером, відмічено зникнення післяопераційного набряку в області передньої поверхні шиї в середньому через 1,5 (1,5; 3,0) місяці. В групі порівняння, післяопераційний набряк спостерігався в середньому 3 (1,5; 3) місяці, $U = 36,0$; $p = 0,0397$.

На фоні проведення фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним лазером у хворих з органозберігаючими оперативними втручаннями (основна група) вдалося у більшості хворих (53,3 %) повністю відмінити прийом підтримуючої гормональної терапії левотироксином вже через 12 місяців після операції. В групі порівняння такі результати спостерігалися лише у 14,3 % хворих, $U = 40,5$; $p = 0,0487$.

Серед 15 (42,9 %) хворих основної групи, яким виконано резекційне хірургічне втручання, на фоні лікування інфрачервоним лазером спостерігалось зниження дози підтримуючої гормональної терапії препаратами левотироксину з 50,0 (25,0; 50,0) мкг/добу на початку лікування до 12,5 (12,5; 25,0) мкг/добу через 12 місяців після операції, $T = 5,0$; $p = 0,0081$.

Через 12 місяців з моменту органозберігаючого оперативного втручання, на фоні терапії інфрачервоним лазером в основній групі виявлено статистично достовірне збільшення об'єму залишкової тиреоїдної паренхіми за даними УЗД - з 7,4 (4,8; 8,9) см³ до 9,6 (7,2; 11,8) см³, $T = 45,0$; $p = 0,0327$. В групі порівняння середній об'єм залишкової тиреоїдної паренхіми протягом 12 місяців майже не змінився – з 7,6 (5,2; 9,8) см³ до 8,2 (6,1; 10,9) см³, $T = 55,0$; $p = 0,4298$.

Таким чином, використання фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним лазером в післяопераційному періоді має ряд позитивних впливів: зменшення післяопераційного набряку в області передньої поверхні щитоподібної залози та зниження проявів післяопераційного тиреоїдиту при органозберігаючих хірургічних втручаннях на щитоподібній залозі, зменшення тривалості відновлення функції прищитоподібних залоз шляхом стимуляції локального кровообігу, стимуляція гіпертрофії залишкової



тиреоїдної паренхіми та, як результат, відновлення гормонального статусу у хворих з резекційними втручаннями на ЩЗ.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше доведені переваги та ефективність використання фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним лазером в післяопераційному періоду у хворих з органозберігаючими оперативними втручаннями на ЩЗ з приводу ВТЗ.

Доповнено дані щодо змін показників гемодинаміки у верхній щитоподібній артерії у хворих з ВТЗ шляхом використання імпульсно-хвильової доплерографії.

В дисертаційній роботі було оптимізовано алгоритм обстеження пацієнтів з вузловим токсичним зобом на доопераційному етапі шляхом застосування імпульсно-хвильової доплерографії.

Практичне значення отриманих результатів

Оптимізований алгоритм обстеження хворих з вузловим токсичним зобом дозволить підвищити рівень діагностики даної патології та спростити проведення диференціального аналізу між іншими гіпертиреоїдними станами без застосування додаткових методів обстеження (сцинтиграфії).

Застосування в плані лікування хворих цієї категорії фізіотерапевтичних методів (інфрачервоний лазер) дає змогу прискорити період післяопераційної реабілітації, стимулює функцію залишкової паренхіми та повертає до еутиреоїдного стану без прийому гормональної терапії понад 60 % хворих після органозберігаючих операцій на ЩЗ.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність хірургічного відділення КНП «Міська лікарня № 7» ЗМР, хірургічного відділення № 1 КНП «Міська лікарня № 3» ЗМР, хірургічного відділення Багатопрофільної лікарні «ВІТАЦЕНТР»

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і наукову роботу кафедри факультетської хірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.



3564268335714054

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць: 2 статті у наукових фахових виданнях України (категорія Б), 2 статті - у виданнях, що включені до наукометричних баз Web of Science (категорія А), 1 тези в матеріалах Всеукраїнської науково – практичної конференції.

Ключові слова: щитоподібна залоза, проліферуючий гіпертиреоїдний вузловий зоб, гіпертиреоз, тиреотоксикоз, діагностика, хірургічне лікування, ультразвукова візуалізація, ультразвукове дослідження, інфрачервоний лазер



ANNOTATION

Gatia M. S. Optimization of surgical treatment of patients with nodular toxic goiter. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine" (22 Health care). - Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

The work is based on the analysis of medical records of patients who were treated during 2016-2022 at the UNC "City Hospital of Emergency and Ambulance" of Zaporizhzhia City Council and Clinic "VIZUS". The work was performed at the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education of the Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine.

The aim of this work was to improve the results of treatment of patients with nodular toxic goiter by optimizing the algorithm of examination of patients and improving the postoperative treatment of patients of this category.

The dissertation work is based on the results of own observations of clinical, instrumental, laboratory and special methods of research of patients with nodular toxic goiter.

A retrospective-prospective, cohort study was conducted, in which 69 (100%) patients were involved, in whom the diagnosis of NTG was confirmed based on the results of the examination.

All patients were divided into two groups. The comparison group included 34 (49.3%) patients who were examined and operated on the basis of the surgical department with gynecology beds of the "City Hospital of Emergency and Ambulance" of the Zaporizhzhia City Council and medical and diagnostic department No. 3 of Clinic "VIZUS" in the period from January 2016 to December 2019 according to the existing standards of treatment of patients with this pathology



(American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis, 2016).

The main group includes 35 (50.7 %) patients with NTG, who were examined according to the proposed diagnostic algorithm and operated on the basis of medical and diagnostic department No. 3 of Clinic "VIZUS" in the period from January 2020 to January 2022.

All research carried out in scientific work complied with bioethical norms, did not contradict the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights and the current normative legal acts of the Ministry of Health of Ukraine (Order No. 297 dated 04.02.2010), approved by the Commission on Bioethics of the State Medical University.

Follow-up results in both groups were evaluated at the stage of preoperative examination, on the first day of the postoperative period, 1.5 months, 3, 6, and 12 months after surgery (see Appendix A).

The study groups were representative in composition and did not differ in terms of demographic indicators and concomitant diseases.

Examination of patients in the comparison group at the preoperative stage was performed according to ATA standards (American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis, 2016).

All 35 (100 %) patients of the main group were examined according to our optimized nodular toxic goiter diagnosis algorithm (see appendix B).

All patient groups of the study had a hyperthyroid state in the stage of compensation or subcompensation. Decompensation of hyperthyroidism was not observed in the main and comparison groups.

All 69 (100 %) patients of both study groups were operated on as planned, under general combined anesthesia with artificial ventilation.

Thyroidectomy was performed in patients with bilateral multinodular lesions of the thyroid gland (20 (57.1 %) patients in the main group and 20 (58.8 %) in the comparison group). Patients with mononodular toxic goiter (14 (40.0 %) patients of



the main group and 12 (35.3 %) - comparison group) and with a multinodular lesion of one of the lobes of the thyroid gland (2 (5.9 %) patients of the comparison group and 1 (2.9 %) patient of the main group) underwent hemithyroidectomy with mandatory resection isthmus of the thyroid gland.

In the postoperative period, 7 (35.0 %) patients of the main group and 8 (40.0 %) - comparison group, postoperative hypoparathyroidism was observed after radical surgical interventions on the thyroid gland, $U = 287.0$; $p = 0.5561$.

In all 7 (20.0 %) patients of the main group and 8 (23.5 %) of the comparison group, the level of parathyroid hormone recovered on average after 3.5 (1.5; 6.0) months and 6.5 (3.5 ; 9.0) months after surgery, respectively, $U = 37.5$; $p = 0.0419$.

In 2 (5.7 %) patients of the main group and 4 (11.8 %) of the comparison group in the early postoperative period, there was an accumulation of serous fluid under the skin-subcutaneous flap of the front surface of the neck (seroma), which required puncture of the fluid accumulation with aspiration serous fluid. Another 1 (2.9 %) patient in the comparison group had a hematoma in the area of the subcutaneous flap, which required redrain. The overall level of complications in the main group was 2 (5.7 %), in the comparison group - 5 (14.7 %), $U = 33.0$; $p = 0.0387$. There were no fatal cases.

In all 35 (100 %) patients of the main group, one week after the surgical intervention, the first course of local physiotherapeutic treatment with the use of an infrared laser was carried out. By 3 and 6 months after the initial course of infrared laser treatment, repeated infrared irradiation of the remaining parenchyma of the thyroid gland and the front surface of the neck was performed in 15 (42.9 %) patients with organ-preserving surgical interventions.

In patients of the main group, as a result of physiotherapy treatment with an infrared laser, the disappearance of postoperative swelling in the area of the front surface of the neck was noted after an average of 1.5 (1.5; 3.0) months. In the comparison group, postoperative edema was observed for an average of 3 (1.5; 3) months, $U = 36.0$; $p = 0.0397$.



Against the background of physiotherapy treatment with an infrared laser in patients with organ-sparing surgical interventions (the main group), most patients (53.3 %) managed to completely cancel the reception of supportive hormonal therapy with levothyroxine already 12 months after the operation. The following results were observed in the comparison group were found in only 14.3 % of patients, $U = 40.5$; $p = 0.0487$.

Among 15 (42.9 %) patients of the main group who underwent resection surgery, on the background of infrared laser treatment, a decrease in the dose of supportive hormonal therapy with levothyroxine drugs was observed from 50.0 (25.0, 50.0) $\mu\text{g/day}$ at the beginning of treatment to 12.5 (12.5; 25.0) $\mu\text{g/day}$ 12 months after surgery, $T = 5.0$; $p = 0.0081$.

12 months after organ-sparing surgery, against the background of infrared laser therapy, a statistically significant increase in the volume of residual thyroid parenchyma according to ultrasound data was found in the main group - from 7.4 (4.8; 8.9) cm^3 to 9.6 (7.2; 11.8) cm^3 , $T = 45.0$; $p = 0.0327$. In the comparison group, the average volume of the residual thyroid parenchyma during 12 months almost did not change - from 7.6 (5.2; 9.8) cm^3 to 8.2 (6.1; 10.9) cm^3 , $T = 55, 0$; $p = 0.4298$.

Thus, the use of physiotherapy treatment with an infrared laser in the postoperative period has a number of positive effects: reduction of postoperative swelling in the area of the front surface of the thyroid gland and reduction of manifestations of postoperative thyroiditis during organ-preserving surgical interventions on the thyroid gland, reduction of the duration of recovery of parathyroid gland function by stimulation of local blood circulation, stimulation hypertrophy of the residual thyroid parenchyma and, as a result, restoration of hormonal status in patients with thyroid resection interventions.

Scientific novelty of the obtained results

For the first time, the advantages and effectiveness of the use of physiotherapy treatment with an infrared laser in the postoperative period in patients with organ-preserving surgical interventions on the thyroid gland due to NTG have been proven.



The data on changes in hemodynamic parameters in the upper thyroid artery in patients with NTG by using pulse-wave Doppler have been supplemented.

In the dissertation work, the algorithm of examination of patients with nodular toxic goiter at the preoperative stage was optimized by using pulse-wave dopplerography.

Practical significance of the obtained results

The optimized algorithm for the examination of patients with nodular toxic goiter will allow to increase the level of diagnosis of this pathology and simplify the differential analysis between other hyperthyroid conditions without the use of additional examination methods (scintigraphy).

The use of physiotherapeutic methods (infrared laser) in the treatment plan for patients of this category makes it possible to speed up the period of postoperative rehabilitation, stimulates the function of the residual parenchyma and returns more than 60% of patients to a euthyroid state without taking hormonal therapy after organ-preserving operations on the thyroid gland.

The results of the study are implemented in the practical activities of the surgical department of the Municipal Hospital No. 7 of the Zaporizhzhia City Council, the surgical department No. 1 of the Municipal Hospital No. 3 of the Zaporizhzhia City Council, the surgical department of the Multidisciplinary Hospital "VITACENTER"

The results of the dissertation work are implemented in the educational process and scientific work of the Department of Faculty Surgery of the Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Publications of research results. Based on the materials of the dissertation, 5 scientific works were published: 2 article in a scientific specialized publication of Ukraine (category B), 2 articles - in publications included in the scientometric databases of Web of Science (category A), 1 theses in the materials of All-Ukrainian scientific and practical conference.



3564268335714054

Key words: thyroid, proliferative hyperthyroid nodular goiter, hyperthyreosis, thyreotoxicosis, diagnosis, surgical treatment, ultrasound imaging, ultrasound diagnostic, infrared laser



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Завгородній С.М., Гатія М.С., Кубрак М.А., Данилюк М.Б. Хірургічне лікування хворих на вузловий токсичний зоб. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 370-374. <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.229724> (Гатія М.С. - аналіз та систематизація літературних даних, збір матеріалу, підготовка статті до публікації; Завгородній С.М. - остаточне затвердження статті; Кубрак М.А., Данилюк М.Б. - дизайн дослідження).

2. Завгородній С.М., Гатія М.С., Кубрак М.А., Данилюк М.Б. Застосування терапії інфрачервоним лазером в післяопераційному періоді у пацієнтів із вузловим токсичним зобом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 586-590. <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259568> (Гатія М.С. - збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, написання статті, підготовка до друку, Завгородній С.М. - остаточне затвердження статті; Кубрак М.А., Данилюк М.Б. - дизайн дослідження).

3. Завгородній С.М., Гатія М.С., Кубрак М.А., Данилюк М.Б. Параметри інтратиреоїдної гемодинаміки у пацієнтів з вузловим токсичним зобом. *Вісник проблем біології та медицини*. 2023. Вип 3(170). С. 210-217. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-3-170-210-217> (Гатія М.С. - збір даних, аналіз, статистична обробка, узагальнення, написання та оформлення статті; Завгородній С.М. - остаточне затвердження статті; Кубрак М.А., Данилюк М.Б. - дизайн дослідження).

4. Завгородній С.М., Гатія М.С. Віддалені результати застосування інфрачервоного лазера у пацієнтів з органозберігаючими операціями з приводу вузлового токсичного зобу. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2023. № 4 (84). С. 5-9. <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-4-5> (Гатія М.С. - збір даних, аналіз, статистична обробка, узагальнення, написання та оформлення статті; Завгородній С.М. - остаточне затвердження статті).



3564268335714054

5. Гатія М.С., Кубрак М.А. Хірургічні аспекти лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом. *Досягнення сучасної медицини та фармацевтичної науки – 2022: зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю студентів, молодих вчених та фахівців, 04 лютого, Запоріжжя. 2022. С. 43 (Гатія М.С. - збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретація результатів, статистична обробка матеріалу, написання тез, підготовка до друку; Кубрак М.А. - дизайн дослідження).*



ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ВУЗЛОВИМ ТОКСИЧНИМ ЗОБОМ: АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СЬОГОДЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1 Епідеміологія вузлового токсичного зобу в структурі тиреоїдної патології.....	27
1.2 Сучасні етіологічні та патогенетичні аспекти формування автономності вузлів щитоподібної залози.....	29
1.3 Особливості клінічного перебігу тиреотоксикозу у пацієнтів з вузловим токсичним зобом	32
1.4 Сучасні можливості лабораторної та інструментальної діагностики вузлового токсичного зобу	37
1.5 Особливості лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом	41
Висновки.....	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1 Загальна характеристика груп дослідження.....	50
2.2 Загальна характеристика методів обстеження.....	56
2.2.1 Алгоритм діагностики вузлового токсичного зобу	56



2.2.2	Лабораторні методи дослідження	58
2.2.3	Інструментальні методи діагностики ВТЗ.....	60
2.3	Характеристика хірургічного лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом	66
2.4	Характеристика методу інфрачервоної терапії пацієнтів після органозберігаючих втручань на щитоподібній залозі...	66
2.5	Методи статистичної обробки даних	68
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ГРУПИ ПОРІВНЯННЯ		69
3.1	Загальна характеристика результатів обстеження пацієнтів групи порівняння	69
3.2	Результати хірургічного лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом у ранньому післяопераційному періоді	73
3.3	Результати лікування пацієнтів групи порівняння у відділеному післяопераційному періоді	77
	Висновки.....	81
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ОСНОВНОЇ ГРУПИ		83
4.1	Загальна характеристика результатів обстеження хворих основної групи	83
4.2	Показники васкуляризації та інтратиреоїдної гемодинаміки у пацієнтів основної групи дослідження	88



4.3	Результати лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом в основній групі у ранньому післяопераційному періоді	94
4.4	Результати лікування пацієнтів групи порівняння у відділеному післяопераційному періоді.....	98
4.4.1	Використання інфрачервоного лазера у хворих основної групи після оперативних втручань з приводу ВТЗ.....	98
4.4.2	Динаміка змін показників тиреоїдного профілю у пацієнтів основної групи після операцій на щитоподібній залозі	99
	Висновки.....	103
	РОЗДІЛ 5 ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	105
	РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	116
	ВИСНОВКИ.....	129
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	132
	ДОДАТОК А Акти впроваджень за темою дисертації.....	151
	ДОДАТОК Б Бланк «Карта динамічного спостереження».....	155
	ДОДАТОК В Алгоритм діагностики вузлового токсичного зобу	156
	ДОДАТОК Г Список робіт, опублікованих за темою дисертації.....	157



3564268335714054

ДОДАТОК Д Відомості про апробацію результатів дисертації.....	159
--	-----



356426833574054

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АТ – ТГ	—	антитіла до тиреоглобуліну
АТ - рТТГ	—	антитіла до рецепторів тиреотропного гормону
АТ - ТПО	—	антитіла до тиреопероксидази
ВТЗ	—	вузловий токсичний зоб
КТ	—	кальцитонін
КНП	—	комунальне некомерційне підприємство
ПГ	—	паратгормон
ЩЗ	—	прищитоподібна залоза
ТЗ	—	трийодтиронін
Т4	—	тироксин
ТАПБ	—	тонкоголкова пункційна аспіраційна біопсія
ТГ	—	тиреоглобулін
ТТГ	—	тиреотропний гормон
УЗД	—	ультразвукове дослідження
ХОЗЛ	—	хронічне обструктивне захворювання легень
ЩЗ	—	щитоподібна залоза
АТА	—	American Thyroid Association
NTG	—	nodular toxic goiter
Р	—	вірогідність
Т	—	критерій Вілкоксона
U	—	критерій Манна – Уїтні



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Поширеність синдрому тиреотоксикозу в Україні сягає понад 100 осіб на 100 тис. населення, а щорічний приріст числа зареєстрованих хворих досягає 4,7 %. Дана патологія у жінок трапляється у 5 разів частіше, ніж у чоловіків, і може розвинути у будь-якому віці. Це обумовлено перш за все наслідками природного йододефіциту, проте нормальне споживання йоду не виключає ризик виникнення тиреотоксикозу під впливом різних факторів зовнішнього середовища і несприятливою екологічною ситуацією (В. В. Фадєєв, 2021; В. О. Шідловський, 2022).

В основі вузлового токсичного зобу (ВТЗ) лежить вузлова гіперплазія ЩЗ, яка автономно продукує гормони та викликає симптоми гіпертиреозу. Проте, досить часто виникає складність у диференціації ВТЗ і вузлового колоїдного зобу з тиреотоксикозом за клініко-лабораторними даними і результатами інструментальних методів дослідження.

В літературі наводяться суперечливі дані про частоту фолікулярних аденом в структурі загальноприйнятого збірного поняття «вузловий зоб». За даними одних авторів вони становлять від 10,0 % до 30,0 % (А. А. Знаменський, П. С. Ветшев, В. А. Животов, 2020).

Розвиток ВТЗ триває близько 3 – 6 років, при цьому клінічні симптоми гіпертиреозу зазвичай розвивається дуже повільно, часто захворювання перебігає з субклінічним гіпертиреозом.

В літературі часто зустрічається інформація щодо специфічних лабораторних зміни, характерних для ВТЗ: підвищення рівня трийодтироніну (Т3) при відносно нормальних або незначно підвищених рівнях тироксину (Т4), проте на практиці такі гормональні зміни виявляються лише у 15,4 – 22,7 % (С. М. Черенько, С. А. Шептуха, 2020; С. Н. Кононенко, 2022).



В арсеналі інструментальних методів дослідження хворих з ВТЗ є ультразвукова діагностика, тонкоголкова пункційна аспіраційна біопсія з цитологічним дослідженням пунктату, сцинтиграфія та інші.

Чимало авторів роблять акцент на сцинтиграфії як специфічному методі діагностики вузлового токсичного зобу щитоподібної залози та диференціальній діагностиці між іншими патологічними станами, що супроводжуються тиреотоксикозом (О. С. Оліфіров, 2019). Проте практичне застосування цього методу в Україні має місце лише у 1 з 10 пацієнтів з ВТЗ (В. В. Хазієв, А. М. Боровик, 2019).

Щодо хірургічного лікування, багато авторів схиляються на користь органозберігаючих операцій при вузловому зобі, щоб підтримати еутиреоїдний стан пацієнта в післяопераційному періоді і знизити частоту післяопераційних ускладнень (А. Є. Коваленко, М. Д. Тронько, 2019).

Проте, у випадку ВТЗ, при виконанні гемітиреоїдектомії чи субтотальної тиреоїдектомії, ряд авторів відзначає розвиток у багатьох пацієнтів стійкого гіпотиреозу, що потребує призначення замісної гормональної терапії у післяопераційному періоді. Частина залози, що залишається, майже не виконує своєї функції, а є лише субстратом для подальшого розвитку патологічних процесів у ній, тому вони рекомендують виконання тотальної тиреоїдектомії у пацієнтів з ВТЗ (І. А. Хайкіна, В. В. Фадєєв, 2021).

Проаналізувавши літературні джерела, можна зробити висновок, що проблема діагностики та вибору об'єму оперативних втручань у пацієнтів з вузловим токсичним зобом щитоподібної залози залишається відкритою. Відсутній чіткий алгоритм обстеження пацієнтів з тиреотоксикозом, який би дозволив диференціювати токсичну аденому від інших вузлових та дифузних уражень щитоподібної залози з синдромом тиреотоксикозу. Також немає обґрунтованих критеріїв вибору об'єму оперативного втручання у пацієнтів з ВТЗ, особливо у випадку однобічного ураження ЩЗ. Відсутні чіткі докази переваг органозберігаючих операцій на ЩЗ у випадку ВТЗ в порівнянні з



тиреоїдектомією. Тому дана тема є актуальною та перспективною для проведення подальших досліджень.

Зв'язок проблеми з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження виконано в рамках НДР кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України «Модифікація хірургічних аспектів лікування пацієнтів різних вікових груп в мирний та військовий час», № 0122U201230 (2022 – 2026 рр.).

Мета дослідження: покращення результатів лікування хворих з вузловим токсичним зобом шляхом оптимізації алгоритму обстеження хворих та удосконалення післяопераційного лікування пацієнтів даної категорії.

Для досягнення мети поставлені наступні **завдання:**

1. Вивчити структуру патології щитоподібної залози у хворих на вузловий токсичний зоб.
2. Оцінити зміни показників гемодинаміки у верхній щитоподібній артерії шляхом проведення імпульсно-хвильової доплерографії у пацієнтів з ВТЗ.
3. Оптимізувати алгоритм обстеження пацієнтів з вузловим токсичним зобом шляхом використання імпульсно-хвильової доплерографії.
4. Проаналізувати зміни тиреоїдного профілю у хворих з вузловим токсичним зобом після радикальних та органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі у віддаленому післяопераційному періоді.
5. Удосконалити комплексне лікування хворих після органозберігаючих хірургічних втручань на щитоподібній залозі.

Об'єкт дослідження: вузловий токсичний зоб.

Предмет дослідження: комплекс клінічних (огляд хворих, пальпація щитоподібної залози), біохімічних (визначення гормонального тиреоїдного профілю), інструментальних (ультразвукова діагностика щитоподібної залози), морфологічних (тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія, патогістологічне дослідження) та статистичних методів.



Методи дослідження

1. *Клінічні методи:* огляд та оцінка загального стану хворих, пальпація щитоподібної залози.
2. *Біохімічні методи дослідження:* визначення рівня вільного Т3 (трийодтироніну), вільного Т4 (тироксину), ТТГ (тиреотропного гормону), АТ-ТПО (антитіл до тиреопероксидази), АТ-рТТГ (антитіл до рецепторів тиреотропного гормону), кальцитоніну, паратгормону.
3. *Інструментальні методи:* ультразвукове обстеження в В-режимі, кольорова, енергетична та імпульсно-хвильова доплерографія.
4. *Морфологічні методи:* тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ), патогістологічне дослідження.
5. *Статистичні методи:* аналіз даних за допомогою пакетів програм «Excel» та «STATISTICA 13.0» з використанням базових, параметричних та непараметричних методів аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше доведені переваги та ефективність використання фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним лазером в післяопераційному періоду у хворих з органозберігаючими оперативними втручаннями на ЩЗ з приводу ВТЗ.

Доповнено дані щодо змін показників гемодинаміки у верхній щитоподібній артерії у хворих з ВТЗ шляхом використання імпульсно-хвильової доплерографії.

В дисертаційній роботі було оптимізовано алгоритм обстеження пацієнтів з вузловим токсичним зобом на доопераційному етапі шляхом застосування імпульсно-хвильової доплерографії.

Практичне значення отриманих результатів

Оптимізований алгоритм обстеження хворих з вузловим токсичним зобом дозволить підвищити рівень діагностики даної патології та спростити проведення диференціального аналізу між іншими гіпертиреоїдними станами без застосування додаткових методів обстеження (сцинтиграфії).



Застосування в плані лікування хворих цієї категорії фізіотерапевтичних методів (інфрачервоний лазер) дає змогу прискорити період післяопераційної реабілітації, стимулює функцію залишкової паренхіми та повертає до еутиреоїдного стану без прийому гормональної терапії понад 60 % хворих після органозберігаючих операцій на ЩЗ.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність хірургічних відділень КНП «Міська лікарня № 7» ЗМР, КНП «Міська лікарня № 3» ЗМР, Багатопрофільної лікарні «ВІТАЦЕНТР».

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і наукову роботу кафедри факультетської хірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є особистим науковим дослідженням, в якому наявне практичне та теоретичне значення. Автором самостійно виконано пошук наукових досліджень, проведено аналіз та узагальнено літературні дані за темою дисертації. Разом із науковим керівником сформульовано тему, мету, поставлено завдання та узгоджено дизайн дослідження. Здобувачем особисто здійснено підбір пацієнтів та їх розподіл по групам, проведено клініко-інструментальне обстеження та лікування хворих, аналіз результатів. При безпосередній участі здобувача здійснено оперативне лікування пацієнтів з ВТЗ на базі МЦ «ВІЗУС» та післяопераційне лікування із застосуванням інфрачервоного лазера. Особисто автором здійснено формування бази даних і статистичний аналіз результатів дослідження, узагальнено отримані дані та написано всі розділи дисертації. Висновки дослідження та практичні рекомендації сформульовано сумісно з науковим керівником. Опубліковані статті та тези є авторськими, базуються на основних результатах дисертації. Ідеї співавторів публікацій не використовувались, в дисертаційному дослідженні наведено лише особисті наукові здобутки.



Апробація матеріалів дисертації

Отримані результати дисертаційної роботи висвітлені та обговорювались на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (м. Київ, 30 вересня - 1 жовтня 2021 р.); Всеукраїнській конференції молодих вчених «Досягнення сучасної медицини та фармацевтичної науки – 2022» (м. Запоріжжя, 04 лютого 2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід» (м. Яремче, 25 - 26 травня 2022 р.).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на міжкафедральному засіданні кафедр загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти ННПО, анестезіології та інтенсивної терапії, онкохірургії та променевої діагностики, медицини катастроф та військової медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 12.04.2024 р.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць: 2 статті у наукових фахових виданнях України (категорія Б), 2 статті - у виданнях, що включені до наукометричних баз Web of Science (категорія А), 1 тези в матеріалах Всеукраїнської науково – практичної конференції.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 159 сторінках друкованого тексту українською мовою. Складається із анотації, вступу, огляду літературних даних, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота містить 17 таблиць та ілюстрована 24 рисунками. Бібліографічний список складається із 151 джерела, з них 62 наведено кирилицею та 89 латиницею.



РОЗДІЛ 1

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ВУЗЛОВИМ ТОКСИЧНИМ ЗОБОМ: АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СЬОГОДЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія вузлового токсичного зобу в структурі тиреоїдної патології

Патологія ендокринних органів посідає провідне місце серед медико-соціальних проблем сьогодення. Данні останніх десятиліть показують досить неприємну тенденцію зі збільшенням рівня захворюваності та первинного виявлення ендокринних захворювань як в Україні, так і у світі в цілому. При цьому, найбільш поширеною ендокринопатією є патологія щитоподібної залози (ЩЗ) [1, 66, 141].

В цілому, світові дані показують, що патологія ЩЗ, за даними 2018 року, складає близько 46,0 % від загальної ендокринологічної захворюваності. Кількість випадків захворювань ЩЗ в Україні за останні 10 років збільшилася з 689 тисяч до 1 млн 846 тисяч. Показник поширеності при цьому зріс майже в 5 разів: з 941,6 до 4210,4 випадків на 100 тисяч населення [55].

Не зважаючи на досить активні міри щодо профілактики розвитку тиреоїдної патології, тренд захворюваності та поширеності стрімко йде вгору, в результаті чого ряд спеціалістів робить досить песимістичні прогнози щодо майбутніх перспектив у сфері лікування захворювань ЩЗ [57, 80].

Важливе місце в структурі тиреоїдної патології посідають ендокринопатії, що протікають з синдромом тиреотоксикозу.

За даними офіційної статистики, поширеність тиреотоксикозу в Україні складає близько 168,1 випадків на 100 тисяч населення. Число нових випадків тиреотоксикозу у 2018 році склало 6027 на 100 тисяч населення. Приріст захворюваності за останні 5 років склав близько 8,0 % [20].



Важливість проблеми тиреотоксикозу та тиреоїдних захворювань полягає перш за все в їх зростаючій поширеності серед молодого населення та високою частотою тимчасової, чи навіть стійкої втрати працездатності [4].

Крім цього, дана патологія має виражений вплив на якість життя пацієнтів, що на сьогоднішній день є основним критерієм медико-соціальної значимості захворювання [81].

У структурі ендокринопатій, що протікають з синдромом тиреотоксикозу, одне з провідних місць посідає вузловий токсичний зоб.

Вузловий токсичний зоб (хвороба Пламмера) – це тиреоїдне захворювання, яке характеризується наявністю у стромі автономно функціонуючих вузлів, які безконтрольно продукують гормони щитоподібної залози (тироксин - Т4 та трийодтиронін - Т3). Наявність гіпертиреозу в подальшому призводить до розвитку у пацієнтів синдрому тиреотоксикозу.

Вперше ВТЗ був описаний у 1913 році Г. С. Пламмером, на честь якого і було названо це захворювання [123].

ВТЗ може протікати у формі моновузлового процесу в щитоподібній залозі (токсична аденома), або у вигляді багатовузлового токсичного зобу (наявність множинних автономних гіперфункціонуючих вузлів) [146].

Дане захворювання, як і більшість інших тиреоїдних патологій, має чітку ендемічність. Здебільшого, ВТЗ зустрічається в йоддефіцитних регіонах по всьому світу. Будучи причиною тиреотоксикозу у 15,0 – 30,0 % пацієнтів, ця патологія посідає друге місце в його структурі, поступаючись лише дифузному токсичному зобу [111].

У віковій структурі, вузловий токсичний зоб зустрічається найчастіше у середньому та похилому віці. При чому, у похилому віці, за даними деяких авторів, він посідає перше місце серед причин тиреотоксикозу, сягаючи до 65,0 % від загальної кількості захворюваних [118, 142].

Для України характерна частота вузлового токсичного зобу близько 10,0 – 14,0 % від усіх випадків тиреотоксикозу. Полінодозне ураження



зустрічається в 8 - 10 разів частіше ніж одновузлове, сягаючи близько 85,0 – 90,0 % від усіх випадків ВТЗ [3].

У гендерній структурі ВТЗ, як і при іншій тиреоїдній патології, відмічається переважання пацієнтів жіночої статі над чоловічою - співвідношення жінок та чоловіків складає близько 10 до 1 [6].

1.2 Сучасні етіологічні та патогенетичні аспекти формування автономності вузлів щитоподібної залози

Враховуючи те, що в останні роки вітчизняні та світові науковці мають досить вагомі досягнення в патогенезі розвитку функціональної автономії вузлів щитоподібної залози, чіткої етіологічної причини появи даної патології все ще не виявлено.

Багатьма авторами, як можливі причини розвитку токсичної аденоми ЩЗ, вказуються генетичні фактори, порушення обміну йоду та інших мікроелементів (селену, кальцію), хронічний стрес, шкідливі звички, використання тиреотоксичних лікарських засобів та інші [7, 99].

Проте, все ж таки більшість даних вказує на те, що саме недостатність йоду в організмі людини є основним тригерним фактором появи автономно функціонуючих аденом в тиреоїдній паренхімі [121].

Як відповідь на недостатнє надходження йоду в організм людини, спостерігається цілий каскад біохімічних реакцій.

Йод є основним структурним елементом тиреоїдних гормонів. Тож за рахунок його нестачі, перш за все, відмічається зниження рівня вільного тироксину та трийодтироніну, як активного його метаболіту. В наслідок хронічного дефіциту гормонів, що виник, розвивається компенсаторна гіперплазія клітин щитоподібної залози. За рахунок активізації процесів реплікації в тиреоцитах та їх проліферації, різко збільшується кількість точкових мутацій в геномі клітини. Поява мутацій у гені, що кодує рецептор ТТГ, призводить до підвищення активності даного рецептора, а також



збільшення продукції аутокринних факторів росту. Ці фактори активізують подальшу клональну проліферацію тиреоїдного епітелію та збільшення об'єму патологічного утворення в щитоподібній залозі [83, 84].

Рецептор ТТГ складається з 7 трансмембранних компонентів та асоційований з G-білками, які разом грають досить важливу роль в передачі сигналу з поверхні клітини.

В тиреоциті функціонує 3 типи внутриклітинної передачі сигналу:

- 1) рецептор — аденілатциклаза (цАМФ) — протеїнкіназа А;
- 2) рецептор — тирозинкіназа;
- 3) рецептор — фосфорилаза С.

У випадку функціональної автономії вузлів щитоподібної залози, за рахунок черезмірної активізації рецепторів ТТГ, відбувається індукція росту тиреоїдних клітин. Цей процес опосередкований за рахунок активації аденілатциклазного та фосфорилазного шляхів передачі сигналу [76, 148].

Активація фосфорилази С призводить до утворення діацилгліцерину (ДАГ) та інозитолтрифосфату. Діацилгліцерин активує протеїнкіназу С, а інозитолтрифосфат збільшує внутрішньоклітинну концентрацію іонізованого кальцію. Цим самим, стимулюється клітинна проліферація тиреоцитів. Подібні зміни спостерігаються і у випадку активації аденілатциклазного шляху. Активні молекули цАМФ стимулюють діацилгліцерин-синтетазу та протеїнкіназу, які відіграють основну роль в клітинній проліферації. Ці ж молекули викликають активацію тирозинкінази, що призводить до неконтрольованої гіперпродукції тиреоїдних гормонів клітинами щитоподібної залози [77].

Враховуючи той факт, що вплив імпульсації від рецепторів ТТГ на фосфорилазу С значно слабший, ніж на аденілатциклазний шлях, то саме активація цАМФ лежить в основі подальшої проліферації та гіперфункції аденом щитоподібної залози.

Крім вищевказаного, за рахунок стимуляції рецепторів ТТГ відбувається модуляція мітогенних факторів. В тиреоциті спостерігається підсилене



аутофосфорилування рецепторів до інсуліну та інсуліноподібного фактору росту 1, а також підвищення експресії рецепторів до епідермального фактора росту на поверхні клітини. Стимуляція рецепторів ТТГ також призводить до посилення транскрипції ряду онкогенів: активація транскрипції *c-myc* та збільшення концентрації мРНК *c-fos* [109].

Вперше соматична точкова мутація в гені рецептора ТТГ була описана в 1993 році Parma J. та співавторами. Автори відзначили, що в результаті виникнення даної мутації, відбувається активізація рецепторів ТТГ на поверхні клітини. Це, в свою чергу, призводить до підвищення функціональної активності вузлів з формуванням «токсичних аденом» ЩЗ [135].

В цілому, різними авторами описано близько 26 можливих мутацій, що можуть призвести до розвитку функціональної автономії вузлів ЩЗ, проте саме дві вищевказані мутації відіграють найбільшу роль у розвитку цього патологічного процесу в тиреоцитах [143].

Частота діагностування цих мутацій у пацієнтів з підтвердженим вузловим токсичним зобом коливається в досить широких межах – від 8,0 % до 82,0 % [88, 150].

Обидві мутації призводять до активізації аденілатциклази та накопичення в клітині циклічного цАМФ. За рахунок активації каскаду цАМФ різко знижується зворотній зв'язок між щитоподібною залозою та гіпоталамо-гіпофізарною системою. Рецептори ТТГ перестають відкликатися на зміну рівня тиреотропного гормону в крові та його інгібуючу дію. В результаті, клітини з порушеним каскадом цАМФ продовжують активну проліферацію та можуть призводити до утворення солітарних вузлових утворень або багатовузлового ураження щитоподібною залози з явищами функціональної автономії в них. Також варто зазначити, що більшість вчених вважає, що механізми появи моновузлового чи багатовузлового токсичного зобу однакові [67].

Враховуючи те, що основним тригером для розвитку функціональної автономії вузлів щитоподібною залози є дефіцит йоду, його концентрація та



обмін в організмі буде відігравати важливу роль і в подальшому розвитку токсичного зобу.

За умов недостатнього екзогенного надходження йоду в організм пацієнта з вузловим токсичним зобом, рівні тиреоїдних гормонів досить часто знаходяться на середньофізіологічних показниках. Тобто, вузли з функціональною автономією є ніщо інше, як адаптивна реакція організму на дефіцит йоду, який наявний у хворого. Якщо ж надходження йоду в організм збільшується, відмічається різке підвищення рівня гормонів щитоподібної залози за рахунок активізації синтезу тиреоїдних гормонів. Особливо важливу роль відіграє збільшення синтезу трийодтироніну (Т3) та розвитку особливої форми тиреотоксикозу – Т3-тиреотоксикоз. При цьому рівень тироксину може довгий час знаходитися в межах нормальних значень. Саме трийодтиронін відіграє основну роль у зворотньому зв'язку з гіпофізом. Секреція ТТГ гіпофізом регулюється по принципу негативного зворотнього зв'язку і залежить від концентрації тиреоїдних гормонів у крові. Проте, лише Т3 здатен напряму взаємодіяти з ядерними рецепторами в гіпофізі та регулювати вироблення ТТГ [31].

Від початку захворювання (появи перших поколінь тиреоцитів з мутацією рецептора ТТГ) до маніфестації клінічної картини та діагностування вузлового токсичного зобу проходить в середньому від 3 до 8 років. Автономно функціонуючі вузли починають проявляти себе клінічно лише при досягненні розмірів 2,0 – 2,5 см. Тому досить тривалий час захворювання має субклінічний перебіг [30].

1.3 Особливості клінічного перебігу тиреотоксикозу у пацієнтів з вузловим токсичним зобом

Синдром тиреотоксикозу - стан, при якому спостерігаються клінічні та біохімічні прояви взаємодії підвищеного вмісту тиреоїдних гормонів у крові з тканинами-, органами- та системами-мішенями [18].



Вперше класична картина тиреотоксикозу була описана в 1835 році ірландським лікарем Р. Дж. Грейвсом, а в 1840 році - німецьким лікарем К. А. фон Базедовим при спостереженні за хворими з дифузним токсичним зобом [125].

У випадку класичного тиреотоксикозу, спостерігаються симптоми, що пов'язані з ураженням:

1. Серцево-судинної системи:

1) Порушення серцевого ритму:

- постійна синусова тахікардія;
- постійна або пароксизмальна миготлива тахіаритмія;
- можлива екстрасистоля.

2) Високий пульсовий тиск.

3) Недостатність кровообігу внаслідок розвитку дисгормональної міокардіодистрофії.

2. Периферичної і центральної нервової системи:

1) Підвищена збудливість і швидка втомлюваність.

2) Плаксивість.

3) Розлади сну.

4) Тремор тіла і особливо пальців рук (синдром Марі).

5) Підвищена пітливість.

6) Підвищення сухожильних рефлексів.

7) Стійкий червоний дермографізм.

3. Органів зору: поява очних симптомів тиреотоксикозу (Грефе, Кохера, Дальримпля, Мебіуса та інші) в наслідок порушення вегетативної іннервації очорухових м'язів.

4. Обміну речовин:

1) Активізація катаболічних процесів на всіх ланках метаболізму.

2) Схуднення на тлі підвищеного апетиту.

3) Субфебрильна температура тіла.

4) М'язова слабкість.



- 5) Розвиток тиреогенного остеопорозу.
5. Шкірних покривів та слизових оболонок:
 - 1) Розшаровування й підвищена ламкість нігтів.
 - 2) Ламкість і випадіння волосся.
6. Шлунково-кишкового тракту:
 - 1) Нестійкі часті випорожнення (гіпердефекація).
 - 2) Порушення функції печінки аж до гепатиту.
7. Залоз внутрішньої секреції:
 - 1) Розвиток недостатності надниркових залоз.
 - 2) Дисфункція яєчників:
 - порушення менструального циклу;
 - розвиток аменореї;
 - невиношування вагітності.
 - 3) Порушення функції молочних і грудних залоз:
 - фіброзно-кістозна мастопатія;
 - гінекомастія у чоловіків.
 - 4) Порушення толерантності до вуглеводів, розвиток цукрового діабету [17, 35, 40, 103].

Як і у випадку класичного тиреотоксикозу, при вузловому токсичному зобі більшість хворих скаржиться на цілий спектр скарг, пов'язаних з дією підвищеного рівня гормонів щитоподібної залози на серцево-судинну, нервову, травну системи, органи зору, обмінні процеси та інші [37, 122].

Всі ці пацієнти погано переносять спеку, відмічають наявність прискороного серцебиття, зниження маси тіла, підвищений апетит, збільшену нервову збудливість [53].

Проте, у випадку вузлового токсичного зобу, клінічний перебіг тиреотоксикозу має свої особливості, які пов'язані з високим рівнем вільного Т3 у крові та його дією на органи та системи. Трийодтиронін по своїй природі є більш активною формою тироксину і саме він відіграє найважливішу роль у взаємодії з клітинами органів та систем організму людини [38].



Перш за все, прояви ТЗ-тиреотоксикозу будуть переважно представлені у вигляді синдромукомплексу, характерного для ураження серцевосудинної та нервової систем. У хворих на перше місце виходять кардіальні симптоми:

- прискорене серцебиття;
- коливання артеріального тиску;
- транзиторні, а подальшому постійні форми порушення ритму серця;
- поява симптомів недостатності кровообігу (периферичні набряки, зниження рівня фізичних навантажень, задуха, періодичні болі за грудиною та інше) [47].

У пацієнтів з тривалим анамнезом захворювання характерним стає поява постійної тахісистолічної форми фібриляції передсердь та симптомів недостатності лівого (задуха при фізичних навантаженнях, ортопноє) чи правого (периферичні набряки, збільшення печінки) шлуночків [48].

З боку нервової системи у хворих буде спостерігатися апатія, депресія, відсутність апетиту, підвищена нервова збудливість [22].

Звісно, вираженість симптоматики тиреотоксикозу буде залежати від багатьох факторів: тривалості захворювання, тяжкості перебігу та ступеню компенсації тиреотоксикозу, наявності супутньої патології [108].

При легкій формі тиреотоксикозу основні симптоми хвороби виражені в незначній мірі.

Багато авторів відмічають, що величина зобу не корелює з вираженістю симптоматики і може бути різною - від 0 до II ступеня за класифікацією ВОЗ. Частота пульсу не перевищує 85 - 100 ударів за хвилину. Артеріальний тиск не змінений, недостатність кровообігу відсутня. З боку нервово-психічної сфери наявні астенизація, вегетосудинна дисфункція, вегетативні розлади у вигляді порушень регуляції серцево-судинної діяльності, підвищеної пітливості, вираженого дермографізму. Ці хворі погано переносять спеку, у них з'являється дрібний тремор пальців рук, а також повік, язика. Спостерігається втрата маси тіла не більше 10 - 15 % від початкової [100].



При тиреотоксикозі середньої тяжкості спостерігається більш виражена клінічна картина захворювання. Величина зобу від 0 до II ступеня. Помірно виражені ознаки міокардіодистрофії: ЧСС коливається в межах від 100 до 120 ударів за хвилину, систолічний артеріальний тиск підвищений, діастолічний навпаки – знижений, відмічається недостатність кровообігу I ступеня. З боку психічної сфери на перший план виходять астеноневротичний та астенодепресивний синдроми (помірно виражена астенізація психіки, стійко знижений настрій). Втрата маси тіла становить 15 - 30 % від початкової [43].

Тяжка форма тиреотоксикозу характеризується вираженими змінами серцево-судинної (тиреотоксичне серце) та інших систем (нервової, м'язової, шлунково-кишкової). Частота пульсу — понад 120 ударів за хвилину. Спостерігаються різноманітні порушення серцевого ритму з ознаками недостатності кровообігу II і III ступеня. На ЕКГ - мерехтіння передсердь, виражені зміни міокарда. З боку психічної сфери зазвичай відзначаються астеноневротичний та астенодепресивний синдроми з вираженою астенізацією психіки, стійкими емоційно-вольовими порушеннями, мінливістю настрою, нервозністю, іпохондричною фіксацією на своїх скаргах. Втрата маси тіла становить понад 30 % від початкової [44].

Важливо відмітити той факт, що у пацієнтів похилого та старечого віку діагностика та лікування тиреоїдних порушень має певні труднощі у зв'язку з атиповими клінічними проявами, яким притаманне «згладжування» класичних симптомів хвороби, а також з наявністю в цих хворих інших супутніх захворювань:

- найчастіше спостерігається втрата маси тіла;
- для пацієнтів цієї вікової категорії більш характерні наявність запорів та анорексія, на противагу збільшеному апетиту та частим послабленим випорожненням у молодих осіб;
- практично у всіх хворих спостерігається задуха та тахікардія;



- наявність тремору не завжди є патогномонічним симптомом та потребує проведення диференціальної діагностики з тремором іншої етіології [56].

На другий план у хворих виходять симптоми, пов'язані зі збільшенням розмірів щитоподібної залози. Це перш за все компресійний синдром, за рахунок здавлення органів ший зобом великих розмірів. Він може проявлятися у вигляді дисфагії різного ступеню вираженості, за рахунок компресії вузлами стравоходу. Також може мати картину здавлення дихальних шляхів (трахеї, гортані) та появою задухи як при фізичному навантаженні, так і у спокої [62].

Постійна компресія на верхній гортанний або зворотній нерви може викликати порушення функції цих анатомічних структур та появою хриплості голосу, зміни тембру та звучності останнього, порушень ковтання, афонії. Постійна стимуляція зворотнього та гортанного нервів у ряду пацієнтів викликає появу періодичного покашлювання [74].

Поява компресійного синдрому потребує виконання невідкладного втручання у 0,1 – 0,3 % пацієнтів з вузловим токсичним зобом [87].

Досить характерною особливістю перебігу тиреотоксикозу при ВТЗ є відсутність у хворих ураження органів зору. Наявність класичних ознак ендокринної офтальмопатії майже на 100 % виключає у хворих наявність вузлового токсичного зобу [97].

1.4 Сучасні можливості лабораторної та інструментальної діагностики вузлового токсичного зобу

Наявність у пацієнта типової клінічної картини, яка могла б наштовхнути лікаря на правильний діагноз, має місце лише у 22,4 – 41,7 % пацієнтів з ВТЗ [139, 151].

У більшості хворих спостерігається мінімальна кількість скарг, особливо на початкових стадіях захворювання. А у деяких пацієнтів активні скарги взагалі відсутні [144].



Цим пояснюється той факт, що більшість випадків вузлового токсичного зобу діагностується під час скринінгових досліджень або обстежень з приводу іншої соматичної патології (УЗД судин шії, серцево-судинної системи та інших) [23].

Найчастіше синдром тиреотоксикозу виявляється як випадкова знахідка, особливо при його субклінічному перебігу (при нормальному рівні трийодтироніну та тироксину спостерігається пригнічений рівень ТТГ) [24].

Лабораторна діагностика пацієнтів з вузловим токсичним зобом не має жодних специфічних маркерів, які б дозволили чітко встановити діагноз на цьому етапі обстеження. Проте, існують певні показники функціонального стану щитоподібної залози, які схиляють шальку терезів на користь саме ВТЗ [2].

При визначенні тиреоїдного профілю хворих з вузловим токсичним зобом, крім пригніченого рівня ТТГ, у 43,4 – 68,1 % пацієнтів спостерігається ізольоване підвищення рівня трийодтироніну при нормальних значеннях тироксину. Цей феномен отримав назву Т3-тиреотоксикозу та є критерієм, яких дозволяє запідозрити у хворого саме наявність функціональної автономії вузлів щитоподібної залози [11].

Маркери аутоімунного процесу в щитоподібній залозі - антитіла до тиреопероксидази (АТ-ТПО), антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) у 12,3 – 36,1 % пацієнтів можуть бути підвищеними, проте це їх збільшення не пов'язане з основним захворюванням, а є результатом фонового ураження ЩЗ – аутоімунного тиреоїдиту [39].

Ряд авторів рекомендує визначати рівень антитіл до рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) в схемі обстеження пацієнтів з підвищеним рівнем гормонів щитоподібної залози. Відсутність АТ-рТТГ дозволяє виключити у хворого дифузний токсичний зоб як причину тиреотоксикозу [41, 72].

Сучасні міжнародні стандарти включають обов'язкове визначення рівня кальцитоніну (КТ) при всіх видах вузлових уражень щитоподібної залози, проте дане дослідження є специфічним маркером діагностики медулярного



раку ЩЗ. Зміни в показнику КТ можуть бути критерієм для наявності або відсутності даного онкопроцесу в тиреоїдині паренхімі [16].

Ультразвукова діагностика щитоподібної залози дозволяє виявити вузлові утворення та розрахувати об'єм ЩЗ, проте це дослідження не дає жодних даних щодо функціональної активності цих вузлів чи залишкової тиреоїдної паренхіми [51, 63, 138].

Використання УЗД з інтерпретацією результатів згідно шкали стратифікації ризику злоякісного ураження (ACR TIRADS) дозволяє запідозрити ріст онкопроцесу в щитоподібній залозі, що також є диференціальною ознакою, яка виключає діагноз ВТЗ у пацієнтів [19, 21, 42].

«Золотим стандартом» діагностики процесу в щитоподібній залозі є морфологічний аналіз [5, 10].

Проведення тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії під контролем УЗД дозволяє оцінити цитологічну картину вузлових тиреоїдних уражень та, інтерпретуючи результати за стратифікаційною шкалою Bethesda, оцінити характер утворення (доброякісний чи злоякісний процес) [33, 71, 78].

У випадку ВТЗ в 72,0 – 90,0 % випадків цитологічна картина представлена пунктатами 2 та 3 класу за шкалою Bethesda. У 7,0 – 10,0 % випадків результат пункції може бути не інформативний (1 клас пунктату). У 3,2 – 5,9 %, при тривало існуючих автономних вузлах щитоподібної залози, можуть спостерігатися цитологічні зміни, що відповідають пунктату 4 класу за шкалою Bethesda (підозра на фолікулярну неоплазію) [34, 54, 129].

Для визначення функціональної активності вузлів щитоподібної залози та тиреоїдної паренхіми в цілому використовуються сцинтиграфічні (радіоізотопні) методи дослідження [85].

В якості радіофармпрепарату (РФП) використовуються в основному ізотопи ^{99m}Tc або ^{131}I , які активно захоплюються тканиною щитоподібної залози. Ступінь накопичення РФП залежить від функціональної активності тиреоїдної тканини – чим вище функціональна активність паренхіми, тим більша ступінь накопичення препарату спостерігається. Таким чином, на серії



знімків ми можемо спостерігати вогнища накопичення РФП («гарячі» вузли) або ж навпаки, відсутність поглинання тканиною радіоізоотопу («холодні» вузли), а також оцінити функціонування паренхіми ЩЗ в цілому [49, 86].

Наявність гіперфункціонуючих «гарячих» вузлів характерна в більшості випадків для доброякісного перебігу захворювань щитоподібної залози. «Холодні» ж вузли можуть бути свідомством злякисного процесу в тиреоїдній паренхімі [79].

Хоча, ряд авторів наголошує, що наявність гіперфункціонуючого вузла, досить рідко, але може спостерігатися і при злякисному ураженні щитоподібної залози [64].

У пацієнтів з ВТЗ при сцинтиграфії виявляються один (при моновузловому ураженні) або більше (при багатовузловому токсичному зобі) «гарячих» вузли на фоні незміненої або частково зниженої функціональності решти паренхіми щитоподібної залози [45, 60].

В останнє десятиліття почалося активне використання доплерографічних методів дослідження для виявлення тиреотоксикозу у пацієнтів з патологією щитоподібної залози [65, 116, 136].

Під час проведення даного дослідження, у пацієнтів з гіпертиреоїдним станом виявляють збільшення інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку та доплерографічних показників лінійного кровотоку на верхніх та нижніх щитоподібних артеріях [68, 126, 131].

Kim T. K. та співавтори та Peng X. зі співавторами наголошують, що у пацієнтів з тиреотоксикозом різної етіології виявляється збільшення середньої систолічної швидкості кровотоку на верхніх щитоподібних артеріях [106, 114].

Yang S. G. зі співавторами в свою чергу акцентують увагу на піковій систолічній швидкості кровотоку, вказуючи що саме з її допомогою можна не лише виявити тиреотоксикоз у хворого, а й проводити диференціальний аналіз між різними причинами тиреотоксикозу [152].

Chen L. та співавтори провели кореляційний аналіз між доплерографічними параметрами інтратиреоїдного кровотоку та ступенем



поглинанням радіоактивного йоду щитоподібною залозою і прийшли до висновку, що доплерографія може бути альтернативою для діагностування гіперфункції щитоподібної залози, особливо у випадку наявності протипоказань до сцинтиграфії [115].

Використання комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії не є рутинним дослідженням для діагностики вузлового токсичного зобу, проте може бути корисним при підозрі на наявність загродинного росту зобу, або абераційних часток щитоподібної залози, зміни в яких також можуть бути причиною тиреотоксикозу [32, 60].

Для підтвердження заключного діагнозу вузлового токсичного зобу обов'язковим є патогістологічне дослідження.

При морфологічному аналізі щитоподібної залози, враженої ВТЗ, на себе звертає увагу гетерогенна мікро- та макрофолікулярна вузлова будова паренхіми з нерівномірно вираженими прошарками строми. В окремих вузлах можуть визначатися ділянки руйнування стінок окремих макрофолікулів з формуванням калоїдних кіст. Фолікулярний епітелій сплющений, без ознак атипії. В окремих фолікулах визначається проліферацію, певні ділянки епітелію щитоподібної залози представлені високими призматичними клітинами, що виступають у порожнину фолікула - фолікулярна подушка Сандерсона [27, 61].

Зі всього вищевказаного випливає, що специфічної діагностики вузлового токсичного зобу не існує. Спектр діагностичних методів, що є в арсеналі лікаря, досить широкий і використання тих чи інших методів повинно бути чітко обґрунтоване та регламентоване стандартами обстеження пацієнтів з синдромом тиреотоксикозу.

1.5 Особливості лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом

В лікуванні хворих з ВТЗ є чимало особливостей, пов'язаних перш за все з морфологічними змінами, які розвиваються у випадку формування автономії



вузлів щитоподібної залози. Досвід останніх десятиліть показав, що терапевтичні методи мають досить слабку ефективність та досить не тривалий тиреостатичний ефект, а роль хірургії у схемі лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом з кожним роком отримує все більше прихильників [50, 94].

Вцілому, у схемі лікування хворих з синдромом тиреотоксикозу виділяють 3 основні стратегічні напрямки:

- консервативна терапія;
- лікування радіоактивним йодом;
- хірургічні методи [95, 104].

Світова лікарська спільнота, в залежності від протоколу, яким користується під час лікування пацієнтів з цією патологією, віддає перевагу тому чи іншому методу з вищевказаних.

У США, користуючись стандартами American Thyroid Association (ATA), на першому етапі лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом віддають перевагу застосуванню радіоактивного йоду та консервативній тиреостатичній терапії, обґрунтовуючи це здебільшого економічно [66].

У країнах Європи лікарі користуються рекомендаціями European Thyroid Association (ETA), яка вбачає більш раціональним використання консервативних методів та хірургічного лікування цієї когорти пацієнтів [138].

В Україні переваги віддаються здебільшого рекомендаціям саме ETA. Лікування радіоактивним йодом майже не застосовується, проте є в протоколі лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом [52].

Розглядаючи кожен з даних напрямків лікування, хотілося б відзначити, що кожен з цих методів має свої як позитивні, так і негативні сторони.

При вперше діагностованому тиреотоксикозі, викликаному ВТЗ, застосовують консервативну тиреостатичну терапію з використанням препаратів тіосечовини (тіамазол) або пропілтіоурацилу (пропіцил). Початкова доза тіамазолу становить від 30 до 40 мг/добу (у 2 - 3 прийоми), пропілтіоурацилу — від 300 мг/добу (в 3 - 4 прийоми) [119].



Проте, маючи досить гарний результат у випадку тиреотоксикозу, викликаному ДТЗ, при вузловому токсичному зобі їх ефективність значно нижча, а сам ефект від лікування досить не тривалий [128].

Використання класичного підходу «блокуй та заміщай» (застосування препаратів лівотироксину для замісної гормональної терапії на фоні прийому тиреостатиків) не довела свою ефективність. Майже у 50,0 % пацієнтів не вдається досягнути еутиреоїдного стану. У решти ж хворих, вже через 3 – 6 міс після завершення курсу тиреостатичної терапії спостерігається рецидив тиреотоксикозу [110].

Тривале застосування консервативної тиреостатичної терапії без досягнення стабільного еутиреоїдного стану викликає незворотні ураження в органах мішенях (серцево-судинна система, нервова система), які в подальшому не регресують навіть після оперативного втручання [120].

Застосування лікування радіоактивним йодом використовується як альтернатива хірургічному лікуванню, особливо у випадку, коли неможливе виконання оперативного втручання у зв'язку з протипоказаннями. Проте, досвід використання цього методу показав, що його ефективність також значно нижча у хворих з ВТЗ, ніж при дифузному токсичному зобі [137].

Пов'язано це з тим, що автономно функціонуючі вузли значно гірше захоплюють радіоактивні ізотопи йоду, аніж гіперфункціонуюча паренхіма щитоподібної залози у випадку ДТЗ. Як результат, повної деструкції гіперфункціонуючої тканини не виникає. Часткове зменшення об'єму токсичної аденоми призводить до тимчасової нормалізації, або навіть зниження рівня гормонів щитоподібної залози [25].

Проте, численні дослідження наголошують на тому, що після терапії радіоактивним йодом ефект триває близько 6 – 9 місяців. Понад 50 % хворих з вузловим токсичним зобом потребують повторних курсів радіойодтерапії майже кожні 6 місяців [46].

На тлі вищесказаного, хірургічне лікування постає як єдиний радикальний метод лікування пацієнтів з ВТЗ. Проте, володіючи



безперечними перевагами, даний вид лікування не позбавлений і недоліків, пов'язаних з ризиками розвитку периопераційних ускладнень та летальності, на що досить часто акцентують увагу сторонники консервативних методів лікування [58].

В нинішній час, хірургічні методи можна розділити на 2 основні групи:

- оперативні втручання (радикальні та органозберігаючі втручання з різним об'ємом тканини ЩЗ, що видалається);
- малоінвазивні процедури (різноманітні методики деструкції та склерозування вузлів).

Оперативне втручання залишається на першому місці серед методів хірургічного лікування у випадку вузлового токсичного зобу. До того ж, при використанні цього виду лікування майже не спостерігаються рецидиви даної патології, особливо при виконанні радикальних втручань (тиреоїдектомій), де ризик складає менше 0,1 % [98].

Незважаючи на досить великий досвід в оперативному лікуванні пацієнтів з ВТЗ, серед авторів немає єдиної думки щодо вибору об'єму хірургічного втручання на щитоподібній залозі.

У випадку вузлового токсичного зобу операції можуть мати характер як радикальних втручань (тотальна тиреоїдектомія), так і органозберігаючих (гемітиреоїдектомія, резекції щитоподібної залози) [124].

Якщо у випадку багатовузлового двобічного ураження ЩЗ майже всі автори наголошують на виконанні тотальної тиреоїдектомії, то при моновузлових або багатовузлових одnobічних ураженнях думки вчених розділилися [36].

Ряд вітчизняних та зарубіжних авторів наголошує на тому, що навіть у випадку одnobічного ураження, необхідно виконувати тотальну тиреоїдектомію. Автори вказують, що у більшості пацієнтів з вузловим токсичним зобом має місце досить тривалий перебіг захворювання, на етапах якого застосовувалися консервативні методики лікування (тиреостатики) та, можливо, терапія радіоактивним йодом. Звісно, що ці методи лікування



впливають не лише на гіперфункціонуючий автономний вузол, а й викликають деструкцію тиреоцитів та знижують функціональний резерв в залишковій не змінній вузлами паренхімі [8, 29].

Крім цього, наявність досить тривалого гіпертиреозу з низькими рівнями ТТГ також призводить до зниження функціональної активності залишкової паренхіми [130].

Як результат, після виконання органозберігаючих резекційних операцій, та частина паренхіми, що залишається, не виконує у повній мірі свою функцію, являючи собою лише субстрат для виникнення у подальшому інших доброякісних чи злоякісних утворень в щитоподібній залозі. Пацієнти після такого роду хірургічних втручань все одно потребують проведення замісної гормональної терапії препаратами левотироксину [28].

На противагу їм, ряд інших авторів також вказують на зниження активності залишкової терапії, проте все таки наголошують на виконанні органозберігаючих операцій, аргументуючи це тим, що у цьому випадку значно менші ризики виникнення післяопераційних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді (кровотеч, травм зворотного нерва, післяопераційного гіпопаратиреозу) [59].

Також, автори відмічають, що хоч ця група і потребує замісної гормональної терапії, проте дози левотироксину нижні, ніж у випадку тотальних тиреоїдектомій, що також досить позитивно впливає на економічну складову лікування цієї когорти хворих [26, 117].

Ряд зарубіжних авторів вказують на високу ефективність використання інфрачервоного лазера задля зниження явищ тиреоїдиту та стимуляції функції тиреоїдної паренхіми у пацієнтів з патологією щитоподібної залози [69, 82, 96, 149].

Численні роботи, які базуються на дослідженнях, що проведені на тваринах, вказують на численні позитивні ефекти від застосування інфрачервоного лазера в якості методу фізіотерапевтичного лікування. Автори вказують на активізацію секреторної діяльності паренхіми щитоподібної



залози, активацію процесів регенерації та неоангіогенезу в післяопераційній рані, зниження показників антитіл до ТГ як маркера посттравматичного тиреоїдиту, збільшення концентрації факторів проліферації та модуляції апоптозу, зменшення рівня продуктів перекисного окислення ліпідів та оксидних маркерів запалення та інше [70, 90, 91, 92, 101].

Serra C. та співавтори вказують на покращення функціонування прищитоподібних залоз та зменшення відсотку післяопераційного гіпопаратиреозу при застосуванні інфрачервоного лазера після хірургічного втручання на щитоподібній залозі у тварин [134].

Багато авторів відмітило позитивний вплив на перебіг аутоімунного тиреоїдиту. Їх численні дослідження показують, що застосування інфрачервоного лазера з довжиною хвилі 0,890 мкм, частотою випромінювання від 150 до 600 Гц та потужністю не менше 5 Вт дає змогу отримати досить вагоме (до 20,5 – 37,6 % хворих) зменшення кількості пацієнтів, які потребували замісної гормональної терапії левотироксином за рахунок стимуляції функції власної паренхіми щитоподібної залози [75, 102, 112, 113, 132].

Проте, під час створення огляду літератури виявлено лише поодинокі роботи, які хоч частково базувалися на використанні фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним лазером в післяопераційному періоді у хворих після органозберігаючих операцій з приводу вузлового токсичного зобу [145]. Тому дана наукова ніша має багато можливосте для дослідження.

Тенденції останніх десятиліть демонструють бурхливий розвиток лапароскопічних операцій.

В ендокринній хірургії цей вид втручань почав активно впроваджуватися досить недавно. Такого роду операції мають ряд переваг, пов'язаних здебільшого з косметичним ефектом та ранньою реабілітацією. Проте, мають значно більші матеріальні витрати на забезпечення, програють в тривалості та інтраопераційній травмі, а також мають меншу



контрольованість втручання, що досить важливо при операціях на даній анатомічній області [133].

Проте, дані операції поступово удосконалюються та завойовують своє місце в ендокринній хірургії щитоподібної залози.

В останні роки широко пропагандується лікарями-хірургами використання малоінвазивних хірургічних методик для лікування вузлового токсичного зобу.

Всі ці методики можна розділити на дві групи:

- з використанням фізичних факторів (лазерне випромінювання, радіочастотна абляція, коагуляція, кріодеструкція);
- з використанням хімічних засобів (тромбовар, етанол, доксициклін та інші) [127].

Вищевказані малоінвазивні методики представляють собою черезшкірні пункційні чи з використанням мінідostępів втручання, що проводяться під ультразвуковим контролем. За допомогою фізичних факторів чи хімічних речовин досягається деструкція та усунення патологічного утворення зі щитоподібної залози. Сонографічна візуалізація дозволяє чітко відслідкувати місце введення детергенту, його розповсюдження в місці ін'єкції, зону коагуляції та інші параметри ефективності втручання. При цьому відбувається максимальне збереження залишкової не зміненої тиреоїдної тканини [107].

Використання ін'єкційних методів досить розповсюджено як в Європі, так і в Україні [73].

В умовах сучасності, в якості основного препарату, що вводиться у вузлове утворення щитоподібної залози, найчастіше використовується етиловий спирт (етанол). Використання інших детергентів, у зв'язку з більшим ризиком виникнення побічних реакцій та ускладнень, досить обмежено [93].

Малоінвазивні пункційні методи в хірургічному лікуванні вузлового токсичного зобу займають лише 7,2 – 11,6 % [28].

Така досить невелика їх розповсюженість пов'язана перш за все з певними обмеженнями у використанні даної методики:



- у випадку багатовузлового ураження щитоподібної залози проведення даних маніпуляцій протипоказано (її можна виконувати лише у випадку моноузлового ураження або невеликої кількості вузлів);
- підозра на злоякісний процес у вузлі також є протипоказанням до проведення склеротерапії;
- у випадку великих розмірів вузла проведення цієї процедури також не завжди можливе;
- порушення коагуляційного гемостазу, артеріальна гіпертензія, психічні розлади також унеможливають проведення цієї процедури [147].

Крім цього, даний метод лікування ВТЗ передбачає проведення від 2 до 7 сеансів склеротерапії. За одну процедуру досягти повної деструкції клітин функціонально автономного вузла вдається лише у 1,5 – 5,4 % хворих [89].

Проте, численні напрацювання італійських авторів, а також досвід застосування склеротерапії вузлових утворень ЩЗ лікарями Данії, Польщі, України вказують на досить високу ефективність використання цієї процедури. У пацієнтів з ВТЗ можливість досягнення стійкого еутиреозу після проведення курсу пункційної деструкції автономного вузла етанолом сягає близько 84,6 – 97,1 % [140].

Серед фізичних факторів, які використовуються в малоінвазивних методах лікування вузлового токсичного зобу, найбільше розповсюдження отримала лазерна абляція вузлів щитоподібної залози.

Лазерна абляція – це спрямована деструкція біологічних тканин за допомогою лазерного випромінювання [105].

Лазерна деструкція вузлів щитоподібної залози у світовій практиці використовується з початку 2000 років. Методика включає використання сфокусованого прямого, постійного, монохроматичного, паралельного лазерного випромінювання у чітко обмеженій тканинній зоні. Таким чином досягається локальна, потужна та прицільна руйнівна дія енергії, яка викликає



нагрівання та випаровування рідини в клітинах та міжклітинному просторі. Протягом 72 – 96 годин після сеансу відбувається повна деструкція тканини - розвиток коагуляційного некрозу тканин щитоподібної залози в зоні абляції. На місці некрозу з часом формується замісна фіброзна тканина, яка є гормонально неактивною. Використання даної методики дає змогу значно зменшити розмір вузлового утворення, а також усунути симптоми тиреотоксикозу у хворого. Проте, як і у випадку ін'єкції склерозантів, весь курс лікування потребує 4 – 7 сеансів лазерної абляції вузлів [127].

Ефективність лікування досить висока і складає близько 82,5 – 97,1 % [133].

Висновки

Таким чином, сучасні підходи до діагностики та лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом мають цілий ряд невирішених проблем, пов'язаних з відсутністю специфічних методів діагностики даної патології та чіткої схеми обстеження хворих з синдромом тиреотоксикозу, викликаного ВТЗ, проблем вибору об'єму хірургічного втручання у випадку моновузлового та багатовузлового одnobічного ураження щитоподібної залози, оптимізації тактики післяопераційного лікування та підбору замісної гормональної терапії в залежності від об'єму виконаної операції.



РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика груп дослідження

Робота виконана на базі КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, ТОВ «ВІЗУС» та кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Запорізького державного медичного університету та охоплює період з січня 2016 по січень 2022 року.

В дослідження включено 69 (100 %) хворих, у яких за результатами обстеження підтверджено діагноз «Вузловий токсичний зоб» (ВТЗ). Усі пацієнти були розподілені на дві групи.

В групу порівняння ввійшло 34 (49,3 %) хворих, які були обстежені та прооперовані на базі хірургічного відділення з ліжками гінекології КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР та лікувально-діагностичного відділення № 3 ТОВ «ВІЗУС» в період з січня 2016 по грудень 2019 року з приводу ВТЗ. Пацієнти даної групи були обстежені та оперовані згідно існуючих стандартів лікування пацієнтів з ВТЗ (American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis, 2016).

В основну групу включено 35 (50,7 %) хворих з ВТЗ, що були обстежені згідно запропонованого алгоритму діагностики та проліковані на базі лікувально-діагностичного відділення № 3 ТОВ «ВІЗУС» в період з січня 2020 по січень 2022 року.

На етапі планування дисертаційного дослідження, для визначення необхідного об'єму вибірки і, відповідно, забезпечення достовірності отриманих результатів, використовували стандартні нормограми з розрахованими значеннями статистичної значимості та потужності.

Критеріями включення в дослідження були:

- 1) згода на участь в науковій роботі;



2) наявність інструментально та лабораторно підтвердженого вузлового токсичного зобу;

3) наявність тиреотоксикозу легкого, середнього чи важкого ступеню;

4) операційний ризик за ASA I – III;

5) вік пацієнтів від 18 до 79 років;

6) первинне оперативне втручання на щитоподібній залозі.

Критеріями не включення були:

1) відмова від обстеження згідно розробленого алгоритму діагностики;

2) вік пацієнта до 18 чи понад 79 років;

3) виконання додаткового симультанного етапу операції з приводу іншої поєднаної хірургічної або ендокринної патології;

4) повторне втручання з приводу захворювання щитоподібної залози;

5) участь в іншому дослідженні.

Основу дисертаційної роботи складають результати власних спостережень, клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження пацієнтів, оперативного та післяопераційного консервативного лікування хворих.

Результати спостереження в обох групах дослідження оцінювалися на етапі передопераційного обстеження, на першу добу післяопераційного періоду, через 1,5 місяці, 3, 6 та 12 місяців після хірургічної операції (дивись додаток А).

Діагноз ВТЗ у всіх випадках оперативного втручання був підтверджений патогістологічним дослідженням.

Середній вік пацієнтів в основній групі склав $55,7 \pm 11,5$ років, у групі порівняння - $51,7 \pm 12,9$ років, $U = 255$; $p = 0,487$.

При цьому, на себе звертає увагу той факт, що значну частину пацієнтів з ВТЗ складають хворі у віці понад 50 років – 46 (66,7 %), табл. 2.1.



Таблиця 2.1 - Розподіл хворих основної та групи порівняння за віком

Вік (років)	Основна група (n = 35)		Група порівняння (n = 34)		Всього (n = 69)	
	кількість	%	кількість	%	Кількість	%
18-30	2	5,7	1	2,9	3	4,4
31-40	7	20,0	6	17,7	13	18,8
41-50	4	11,4	3	8,8	7	10,2
51-60	10	28,6	12	35,3	22	31,9
61-70	7	20,0	8	23,5	15	21,7
71-80	5	14,3	4	11,8	9	13,0

Гендерна структура пацієнтів основної групи представлена 28 (80,0 %) жінками та 7 (20,0 %) чоловіками. В групу порівняння ввійшло 29 (85,3 %) жінок та 5 (14,7 %) чоловіків, рис. 2.1.

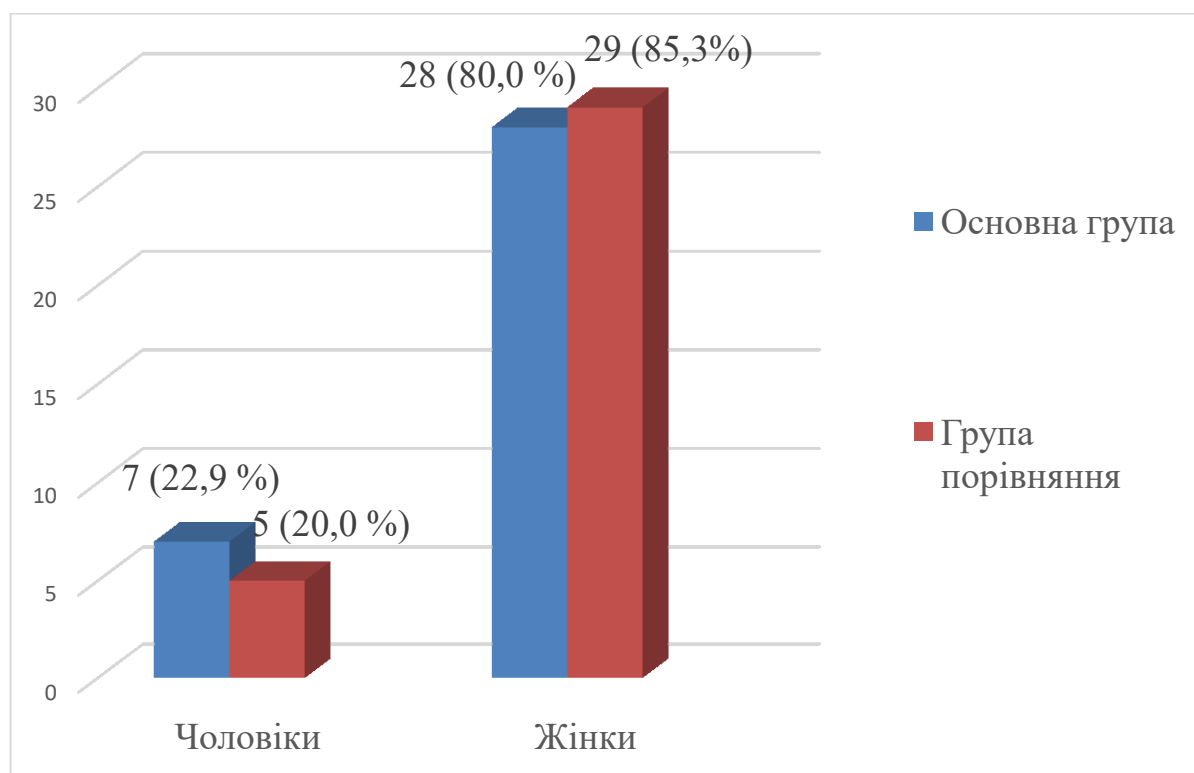


Рисунок 2.1 - Розподіл хворих за статтю (n = 69)



Середня тривалість захворювання від моменту прояви перших симптомів до госпіталізації склала 2,5 (1,5; 4,5) років в основній групі та 2,0 (1,5; 4,0) – в групі порівняння, $p = 0,6937$.

В групі порівняння мононодозний вузловий токсичний зоб виявлено у 12 (35,3 %) хворих. Багатовузловий ВТЗ з ураженням двох часток діагностовано у 20 (58,8 %) пацієнтів. У 2 (5,9 %) полінодозне ураження спостерігалось в одній частці щитоподібної залози, рис. 2.2

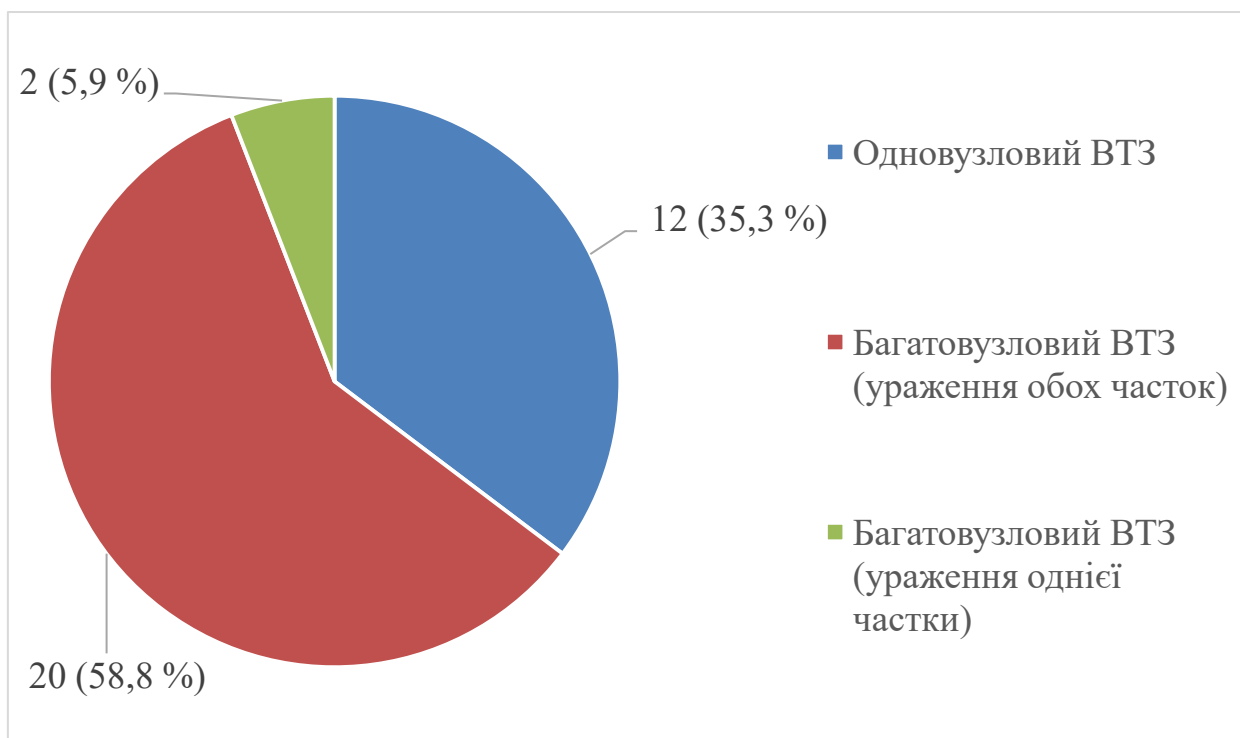


Рисунок 2.2 - Структура основного діагнозу в групі порівняння (n = 34)

В основній групі одновузловий ВТЗ діагностовано у 14 (40,0 %) пацієнтів. Багатовузлове ураження однієї частки – у 1 (2,9 %) хворих, а полінодозний ВТЗ з ураженням обох часток – у 20 (57,1 %) прооперованих, рис. 2.3

У всіх хворих обох груп дослідження мав місце гіпертиреодний стан. В основній групі у 12 (34,3 %) пацієнтів гіпертиреоз був у стадії компенсації, в групі порівняння – у 13 (38,2 %), $p = 0,3847$. Субкомпенсований гіпертиреоз діагностовано у 23 (65,7 %) пацієнтів основної групи та 21 (61,8 %) пролікованих групи порівняння, $p = 0,4631$. Декомпенсація гіпертиреозу в основній та групі порівняння не спостерігалася.



На момент госпіталізації до хірургічного стаціонару, 21 (60,0 %) хворий основної групи та 19 (55,9 %) – групи порівняння ($p = 0,6872$) отримували тиреостатичну терапію препаратами тіамазолу в дозі від 2,5 до 10,0 мг на добу.

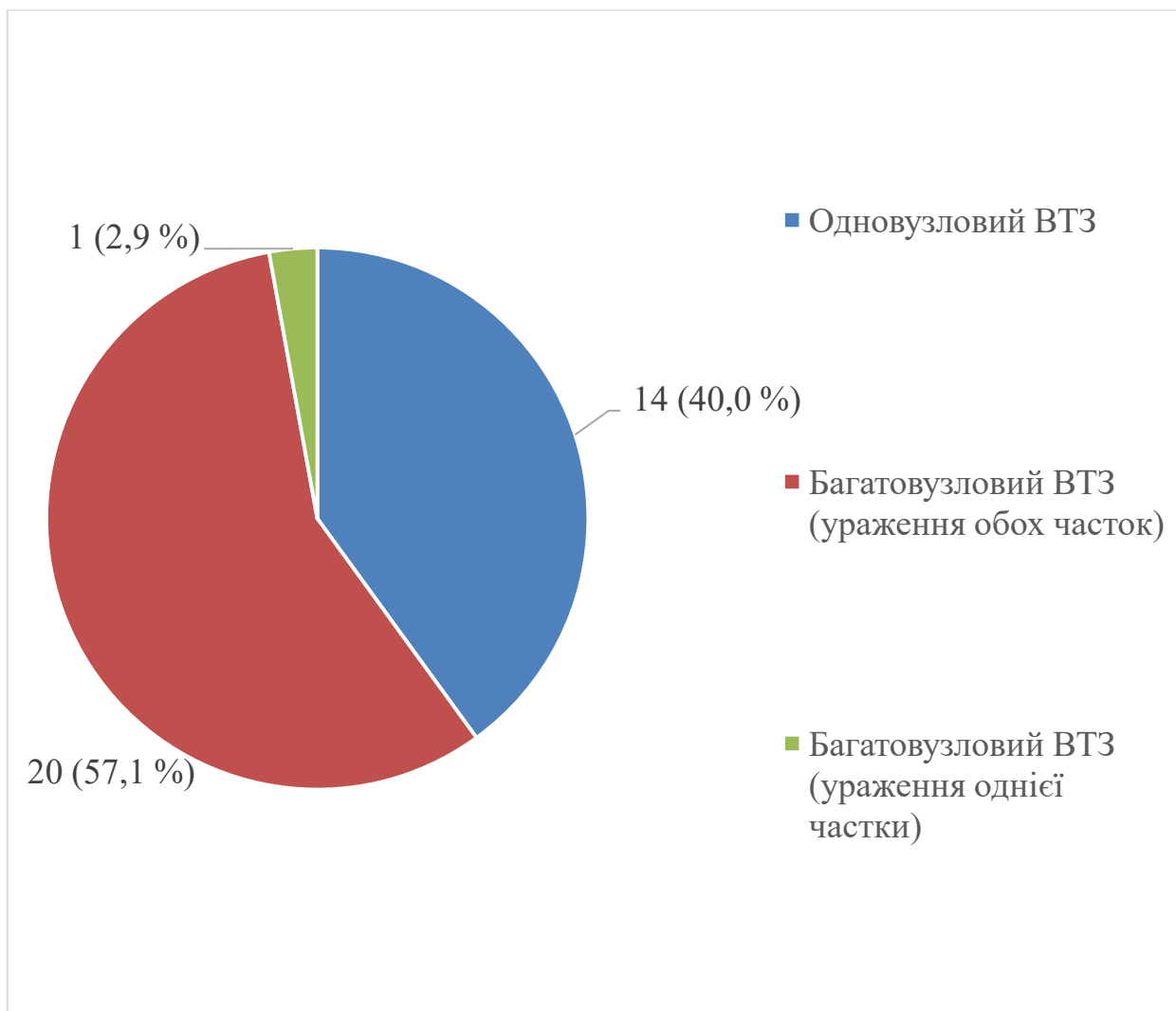


Рисунок 2.3 – Структура основного діагнозу в основній групі (n = 35)

В структурі оперативних втручань основної групи превалювала тиреоїдектомія 20 (57,1 %) операцій. Органозберігаючі операції представлені гемітиреоїдектомією з перешийком - 15 (42,9 %) пацієнтів.

В групі порівняння тиреоїдектомій виконано 20 (58,8 %), гемітиреоїдектомій – 14 (41,2 %), табл. 2.2.

Усі 69 (100 %) пацієнтів обох груп дослідження були прооперовані в плановому порядку, під загальною комбінованою анестезією та штучною вентиляцією легенів.



Хірургічне втручання проводилося за загальноприйнятою методикою.

Показаннями для проведення тиреоїдектомії було двобічне вузлове ураження щитоподібної залози.

Таблиця 2.2 – Структура оперативних втручань в основній та групі порівняння

Операція	Основна група (n = 35)		Група порівняння (n = 34)		Всього (n = 69)	
	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%
Тиреоїдектомія	20	57,1	20	58,8	40	58,0
Гемітиреоїдектомія	15	42,9	14	41,2	29	42,0

Гемітиреоїдектомія проводилася у пацієнтів з одnobічним моно – та полінодозним ураженням паренхіми щитоподібної залози.

За демографічними показниками та важкістю супутніх захворювань значущої різниці між групами не спостерігалось, табл. 2.3.

Оцінюючи структуру супутньої соматичної патології у хворих обох груп дослідження, ми бачимо, що значно частіше зустрічаються саме серцево – судинні захворювання (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, міокардіодистрофія), що вкотре вказує на тропність впливу вузлового токсичного зобу на серцевий м'яз та судини.

Всі дослідження, проведені в науковій роботі, відповідають біоетичним нормам, не суперечать принципам Гельсінської декларації прав людини і діючим нормативно-правовим актам МОЗ України (наказ № 297 від 02.04.2010 року), затверджених на комісії з питань біоетики ЗДМУ.



Таблиця 2.3 – Структура супутньої патології у хворих основної та групи порівняння (n = 69)

Супутня патологія	Основна група (n = 35)		Група порівняння (n = 34)		Всього (n = 69)	
	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%
Артеріальна гіпертензія	31	88,6	32	94,1	63	91,3
Ішемічна хвороба серця	28	80,0	31	91,2	59	85,5
Міокардіодистрофія	30	85,7	29	85,3	59	85,5
Церебральний атеросклероз	6	17,1	5	14,7	11	15,9
Дегенеративно - дистрофічні ураження хребта	8	22,9	9	26,5	17	24,6
Цукровий діабет	7	20,0	5	15,7	12	17,4
ХОЗЛ	7	20,0	6	17,7	13	18,8
Офтальмопатія	18	51,4	19	55,9	37	53,6

2.2 Загальна характеристика методів обстеження

2.2.1 Алгоритм діагностики вузлового токсичного зобу

Пацієнти основної групи – 35 (100 %) хворих, були обстежені згідно оптимізованого нами алгоритму діагностики вузлового токсичного зобу.

Дана схема дослідження є універсальним методом діагностики ВТЗ у пацієнтів з ендокринною патологією, рис. 2.3.

Етап діагностики включає в себе 3 рівні дослідження.

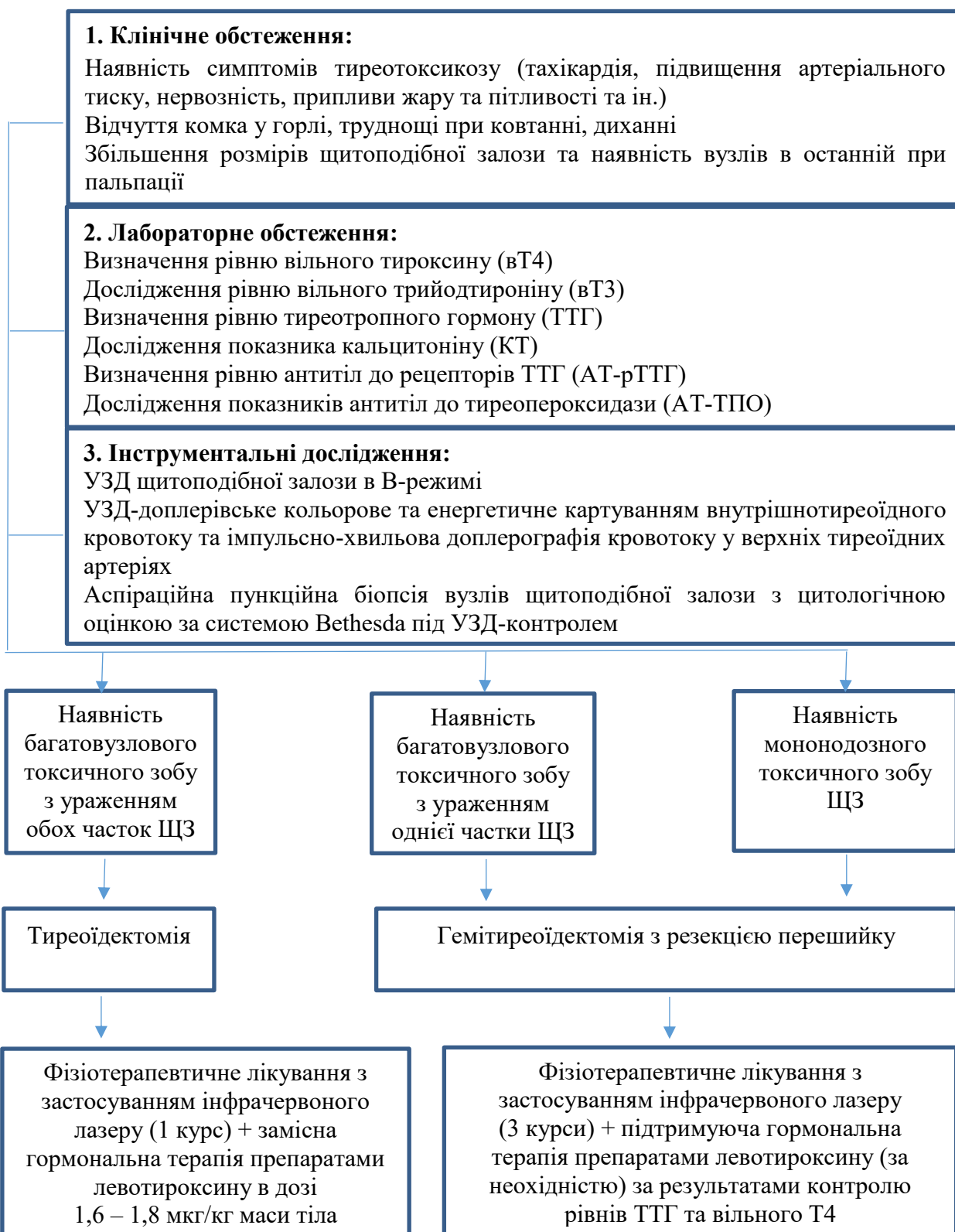


Рисунок 2.3 – Оптимізований алгоритм діагностики та лікування хворих з ВТЗ

На першому рівні здійснюється загальноклінічне об'єктивне обстеження хворого, збір скарг та даних анамнезу з акцентом на виявлення можливого



вузлового токсичного зобу: виявлення клінічних симптомів тиреотоксикозу (тахікардія, підвищення артеріального тиску, нервозність, припливи жару та пітливості та інші); наявність відчуття комка у горлі, труднощі при ковтанні, диханні; збільшення розмірів щитоподібної залози, наявність вузлів в останній під час пальпації.

На другому рівні діагностики, при наявній підозрі на ВТЗ, пацієнтам проводилося лабораторне дослідження гормонів тиреоїдного профілю: вільний тироксин (вТ4), вільний трийодтиронін (вТ3), тиреотропний гормон (ТТГ), кальцитонін (КТ), антитіла до рецепторів ТТГ (АТ-рТТГ), антитіла до тиреопероксидази (АТ-ТПО).

Третій рівень обстеження (інструментальне дослідження) включає виконання УЗД щитоподібної залози в В-режимі з оцінкою наявних утворень за шкалою ACR TI-RADS, УЗД-доплерівського кольорового та енергетичного картування внутрішнотиреоїдного кровотоку та імпульсно-хвильової доплерометрії показників кровотоку у верхніх тиреоїдних артеріях, цитологічної верифікації шляхом проведення аспіраційної пункційної біопсії вузлів щитоподібної залози з оцінкою за системою Bethesda під УЗД-контролем.

Після завершення обстеження згідно розробленого алгоритму, отримані дані дозволяють підтвердити наявність ВТЗ у пацієнта та ступінь ураження паренхіми щитоподібної залози, в залежності від якого на наступному етапі відбувається вибір об'єму хірургічного втручання на щитоподібній залозі – проведення органозберігаючого оперативного втручання у випадку однобічного ураження ЩЗ чи тиреоїдектомії – у разі двобічного ураження.

В післяопераційному періоді, згідно розробленого нами алгоритму, пацієнтам проводиться курс фізіотерапевтичного лікування з використанням інфрачервоного лазера (хворим з органозберігаючими операціями курс лікування повторюється через 3 та 6 місяців) та замісною гормональною терапією (у випадку тиреоїдектомії) чи підтримуючою терапією препаратами левотироксину (у випадку гемітиреоїдектомії).



2.2.2 Лабораторні методи дослідження

Лабораторне обстеження пацієнтів основної та групи порівняння проводилося всім пацієнтам на базі клініко-діагностичної лабораторії медичного центру «Діа-Сервіс»

Тиреоїдний профіль визначався у хворих з ВТЗ на етапі доопераційного обстеження (дивись додаток А).

Для проведення дослідження у пацієнта проводився забір крові з периферійної вени за допомогою стандартної пробірки Vacumed 10,0 мл з роздільним гелем (фактор активації коагуляції).

Для подальшого отримання сироватки крові, пробірку з венозною кров'ю розміщували в центрифугі та піддавали обертанню зі швидкістю 3000 об/хв протягом 5 хвилин.

Дослідження сироватки проводилося на лабораторному комплексі «Фотометр люмінесцентний IMMULITE 2000 торгової марки «Siemens» (Німеччина) з довжиною хвилі 198,0 – 620,0 нм.

Робота даного комплексу базується на проведенні твердофазного аналізу, в якому у якості методу детекції використовується ферментативно посилена хемолімінісценція - підсилення люмінесцентного сигналу під дією певного спектру світла з довжиною хвилі в середньому 180 – 620 нм. Рівень виявлення концентрацій аналізуючих речовин складає близько 0,1 пг/мл.

Дослідження тиреоїдного профілю проводили всім пацієнтам основної та групи порівняння на доопераційному етапі (в момент госпіталізації пацієнта до стаціонару) та в післяопераційному періоді – через 1,5 місяці, 3, 6 та 12 місяців (дивись додаток А).

Досліджувалися рівні наступних гормонів:

- тиреотропного гормону (ТТГ) - 69 (100 %) хворих;
- вільного тироксину (вТ4) - 69 (100 %);
- вільного трийодтироніну (вТ3) – 50 (72,5 %);
- кальцитоніну (КТ) - 49 (71,0 %) пацієнтів;



- антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (АТ-рТТГ) - 50 (72,5 %);
- антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) – 54 (78,4 %)

На першу добу післяопераційного періоду у пацієнтів, яким проводилася тиреоїдектомія, додатково визначався рівень паратгормону (ПГ) – 20 (57,1 %) хворим основної та 18 (52,9 %) прооперованим групи порівняння. Це дослідження проводилося для контролю функції прищитоподібних залоз в ранньому післяопераційному періоді для своєчасного діагностування післяопераційного гіпаратиреозу та подальшої профілактики виникнення симптомної гіпокальціємії у цих пацієнтів.

В якості референтних значень норми рівня *вільного T4* виступали показники 11,5 – 22,7 пг/мл.

Для *вільної фракції T3* референтні значення норми знаходилися в межах 1,8 – 4,2 пг/мл.

Нормальні лабораторні значення *КТ* складали до 11,4 пг/мл (для чоловіків) та до 8,0 пг/мл (для жінок).

Рівень *ПГ* має певну лабільність в залежності від віку. Нормальні значення паратгормону у віці від 18 до 71 років знаходяться в межах 12,0 – 65,0 пг/мл. У пацієнтів старше 71 років ці межі складають від 4,7 до 114,0 пг/мл.

Вільні фракції *T3* та *T4*, кальцитонін та паратгормон мають низьку молекулярну масу, що створює певні складнощі для виявлення даних речовин в сироватці крові звичайними біохімічними методами.

«Конкуруючий принцип» аналізу, який є одним з основних у даному лабораторному комплексі, дозволяє значно підвищити чутливість дослідження та виявляти рівні вільного трийодтироніну та вільного тироксину в діапазоні від 1,0 до 100,0 пг/мл, кальцитоніну до 1000,0 нг/мл, паратгормону – до 5000,0 пг/мл.

Норми для рівня *ТТГ* складають від 0,4 до 4,0 мкМО/мл. Дана речовина має велику молекулярну масу, тому для визначення тиреотропного гормону використовувався «багатошаровий принцип» аналізу.



Визначення рівня антитіл до рецепторів тиреотропного гормону, антитіл до тиреопероксидази та антитіл до тиреоглобуліну відбувалися за «принципом з'єднання». В нормі показник $AT - pTTH$ складає менше 1,0 МО/мл, $AT-TPO$ – менше 20,0 МО/мл.

Дослідження рівнів гормонів та антитіл в сироватці пацієнта відбувалася по встановленій кривій калібрування. Дана крива будувалась з використанням відомих концентрацій речовин, що визначаються.

2.2.3 Інструментальні методи діагностики ВТЗ

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози проводилося всім пацієнтам основної та групи порівняння за допомогою апаратів ECUBE 9 виробництва «Alpinion medical system», Південна Корея та MyLab Touch «ESOATE», Італія з лінійними мультисекторними датчиками 3,0 – 12,0 МГц та 6,0 – 13,0 МГц відповідно, у режимі реального часу.

Дослідження виконувалося в положенні хворого на спині, з відведеним від груднини підборіддям та з підкладеним під плечі валиком. Обстеження відбувалося шляхом сканування в поперечному, повздовжньому, та косих площинах. Інтервал руху датчика - 0,5 см.

Спочатку дослідження проводилося в режимі «сірої шкали» (В-режим). Визначалися характеристики стану тканини ЩЗ: розміри та об'єм, контури, інтенсивність зображення, особливості анатомічного розташування, ехогенність, структура, наявність патологічних утворень, включень, їх особливості. Досліджувалися розміри та структура регіональних лімфатичних вузлів, оцінка розмірів та топографічного розташування прищитоподібних залоз (при можливості їх візуалізації). В В-режимі також проводилося дослідження діаметру (d) верхніх щитоподібних артерій (ВЩА) правої та лівої часток (в нормі діаметр коливається в межах 1,5 – 2,0 мм).



За допомогою режиму кольорового та енергетичного доплерівського картування додатково визначалися васкуляризація та кровотік в даних утвореннях.

Ангіоархітектоніку вузлових утворення визначали згідно шкали Rago T., 1998:

- 1 тип васкуляризації - аваскулярні вузли з відсутнім кровотоком в самому вузлі та навколо нього;

- 2 тип васкуляризації - перинодулярна васкуляризація вузла за рахунок огинаючих судин;

- 3 тип васкуляризації - змішана васкуляризація вузла за захунок периферичних огинаючих та внутрішньовузлових судин;

- 4 тип васкуляризації - інтранодулярна васкуляризація тільки за рахунок внутрішньовузлових судин.

Всі отримані результати інтерпретувалися з використанням уніфікованої шкали оцінки вузлових утворень щитоподібної залози ACR TI-RADS з обов'язковим зазначенням категорії патологічного утворення за даною шкалою.

Об'єм щитоподібної залози (нормальні значення складають до 25,0 см³ для чоловіків та до 18,0 см³ для жінок) розраховували виходячи з лінійних розмірів за спеціальними формулами (J. Brunn, 1981) 2.1 та 2.2.

$$V \text{ частки} = 0,479 \times A \times B \times C, \text{ де:} \quad (2.1)$$

V - об'єм частки в см³;

A - товщина частки в см;

B - ширина частки в см;

C - довжина частки в см

$$V \text{ залози} = V \text{ правої частки} + V \text{ лівої частки} \quad (2.2)$$

Всім пацієнтам основної групи – 35 (100,0 %), в режимах кольорового доплерівського картування та імпульсної доплерографії досліджувалися зміни васкуляризації паренхіми та інтратиреоїдної гемодинаміки.



Кількісні параметри кровотоку досліджувалися у ВЩА з обох боків на відстані 0,5 – 1,0 см від місця впадіння артерій в паренхіму ЩЗ.

Вимірювали пікову систолічну швидкість кровотоку – V_s (см/с), максимальну діастолічну швидкість кровотоку – V_{ed} (см/с).

Додатково визначали максимальну об'ємну швидкість кровотоку – Q_s (мл/с), яку розраховували за формулою 2.3:

$$Q_s = V_s \times S_{\text{ВЩА}}, \text{ де} \quad (2.3)$$

$S_{\text{ВЩА}}$ – площа поперечного січення верхньої щитоподібної артерії, яка розраховується в свою чергу за формулою 2.4:

$$S_{\text{ВЩА}} = d_{\text{ВЩА}}^2 / 4 \times \pi, \text{ де} \quad (2.4)$$

$d_{\text{ВЩА}}$ – діаметр верхньої щитоподібної артерії,

$\pi = 3,14$

Для об'єктивізації оцінки різниці кровотоку в систолічну та діастолічну фази кровообігу визначався індекс резистентності (IR), який розраховувався за формулою 2.5:

$$IR = (V_s - V_{ed}) / V_s \quad (2.5)$$

Референтні значення норми параметрів кровотоку представлені в таблиці нижче, табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Норми параметрів кровотоку у верхній щитоподібній артерії

Параметри кровотоку	Норма
Пікова систолічна швидкість кровотоку (V_s), см/с	12 – 28
Максимальна діастолічна швидкість кровотоку (V_{ed}), см/с	4 -10
Максимальна об'ємна швидкість кровотоку (Q_s), мл/с	0,2 – 0,9
Індекс резистентності (IR)	0,7 – 0,8

Для оцінки інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку користувалися шкалою, розробленою проф. А. В. Ушаковим, 2018, рис. 2.4.



Згідно даної шкали, існує 6 варіантів інтенсивності кровотоку в тканині щитоподібної залози:

1. Ослаблена інтенсивність кровотоку — судинні елементи не помітні або наявні 1 - 2 локуси малого діаметру.
2. Нормальна інтенсивність кровотоку — наявні судинні елементи в частці ЩЗ в кількості від 3-4 до 10, без розширення магістральних судин.
3. Мале посилення інтенсивності кровотоку — судинні елементи в частці ЩЗ в кількості від 10-12 до 20-25, з розширенням магістральних судин.
4. Помірне посилення інтенсивності кровотоку — судинні елементи в частці ЩЗ в кількості від 20-25 до 35-40, з розширенням магістральних судин.
5. Значне посилення інтенсивності кровотоку — судинних елементів в частці ЩЗ понад 40, з розширенням магістральних судин.
6. Дуже значне посилення інтенсивності кровотоку — майже повне заповнення щитоподібної залози судинними елементами.

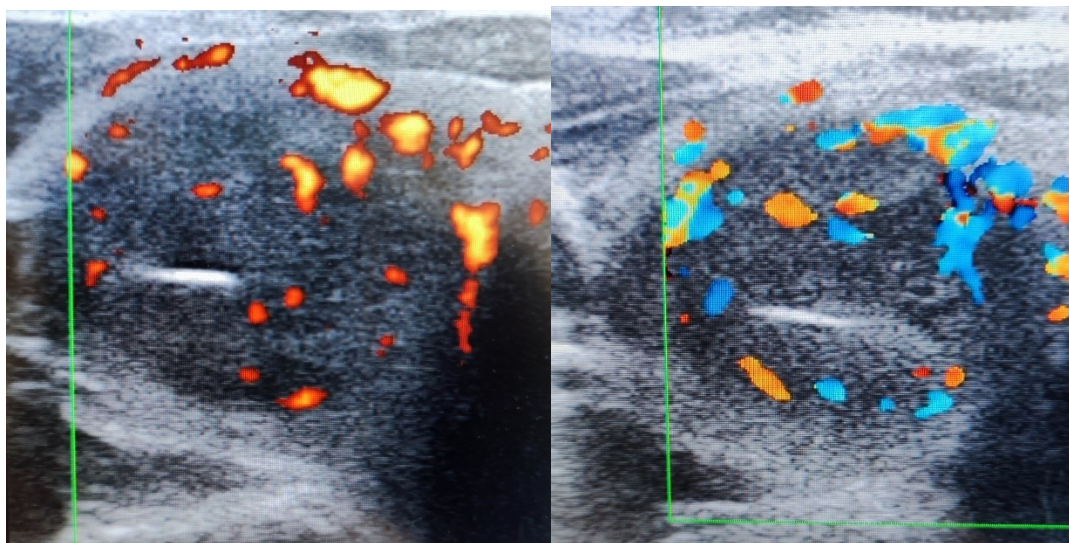


Рисунок 2.4 - Приклад доплерографії вузлового токсичного зобу (енергетична та кольорова доплерографії). Наявний змішаний пери- та інтранодулярний кровотік (3 тип васкуляризації за Rago T., 1998) з помірним посиленням інтенсивності кровотоку вузла на фоні ослабленої інтенсивності кровотоку нормальної паренхіми щитоподібної залози (за Ушаковим А. В., 2018)



Тонкоголково аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) проведена 35 (100 %) пацієнтам основної групи та 34 (100 %) хворим групи порівняння.

Дана діагностична маніпуляція виконувалася на передопераційному етапі, на базі медичного центру «Діа-Сервіс». Процедура виконувалася методом «вільної руки» із застосуванням УЗД-візуалізації.

Дана процедура проводилася в умовах асептичності. Аспірація клітинного вмісту утворень проводилася через тонку пункційну голку розміром G 22 - 25. Пункція виконувалася декілька разів з різних точок, в найбільш насторожуючих місцях патологічного утворення. У випадку наявності збільшених лімфатичних вузлів ший, останні також підлягали ТАПБ та цитологічному дослідженню.

Після отримання, пунктат вузлів тонким шаром наносився на предметне скельце. Далі виконується фарбуванням по методу Романовського – Гімзи із застосуванням фосфатного буфера з оптимальним рН 6,0 - 6,2. Даний розчин готують безпосередньо перед фарбуванням, підбираючи рН буфера в зазначених межах.

Мікроскопія отриманих препаратів проводилася після повної фіксації пунктатів. Цитологічна картина оцінювалася з застосовували світлових мікроскопів BIOGENIC 40x-2000x LED Trino Infinity виробництва «SIGETA».

Інтерпретацію результатів цитологічного дослідження проводили з урахуванням шкали стратифікації ризику злоякісного процесу Bethesda з обов'язковим зазначенням категорії пунктату. Дані результати давали змогу на доопераційному етапі визначити природу вузлового утворення та запідозрити чи спростувати наявність злоякісного процесу щитоподібної залози.

Морфологічне дослідження операційного матеріалу після втручання проводилося на базі лабораторії МЦ «Юліс». Фіксація препаратів відбувалася з використанням 10 % розчином нейтрального формаліну. Фарбування препаратів виконували гематоксилін-еозином за методикою Ван-Гізона. Для оцінки гістологічної картини застосовували світлові мікроскопи «Ахіорлан 2»



з відеокамерою DXС - 151А виробництва «Sony», Японія та імерсійною технікою.

Дослідження проводили лікарі-патологоанатоми вищої кваліфікаційної категорії.

В роботі проводиться аналіз доопераційної діагностики пацієнтів з вузловим токсичним зобом, особливостей виконання оперативного втручання (як огранозберігаючого, так і радикального), частоти та структури ранніх післяопераційних ускладнень та летальних випадків, період перебування хворих у стаціонарі. Також проводиться оцінка особливостей віддаленого періоду після хірургічного втручання: наявність пізніх ускладнень, підбір та дози підтримуючої чи замісної гормональної терапії препаратами левотироксину, поява змін у залишковій тиреоїдній тканині після органозберігаючих операцій.

2.3 Характеристика хірургічного лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом

Всі пацієнти основної та групи порівняння були прооперовані у плановому порядку, під загальною анестезією, з інтубацією трахеї та штучною вентиляцією легень.

Визначення об'єму оперативного втручання на щитоподібній залозі у пацієнтів групи порівняння проводилося згідно стандартів Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis, 2016).

У пацієнтів, у яких мало місце двобічне багатовузлове ураження щитоподібної залози (20 (58,8 %) хворих групи порівняння) була виконана тотальна тиреоїдектомія за загальноприйнятою методикою.

Пацієнтам з моновузловим токсичним зобом (12 (35,3 %) пацієнтів групи порівняння) та з багатовузловим ураженням однієї з часток щитоподібної залози (2 (5,9 %) обстежених) була проведена гемітиреоїдектомія з



обов'язковим видаленням перешийку щитоподібної залози за загальноприйнятою методикою.

У хворих основної групи визначення об'єму оперативного втручання відбувалося згідно розробленого алгоритму діагностики та лікування пацієнтів з ВТЗ (див. Додаток Б).

Обстеженим, які мали двобічне багатовузлове ураження ЩЗ (20 (57,1 %) хворих) була виконана тотальна тиреоїдектомія за загальноприйнятою методикою.

Пацієнтам з моновузловим токсичним зобом (14 (40,0 %)) та у 1 (2,9 %) хворого з багатовузловим токсичним зобом була проведена гемітиреоїдектомія з обов'язковим видаленням перешийку ЩЗ.

Оперативне втручання з приводу ВТЗ (гемітиреоїдектомія чи тиреоїдектомія) завершалося обов'язковим дрениванням ложа видаленої залози/частки залози резиновими випускниками з подальшим пошаровим ушиванням рани та накладанням косметичного внутрішньошкірного шва на рану поліпропіленовою ниткою 4/0.

2.4 Характеристика методу інфрачервоної терапії пацієнтів після органозберігаючих втручань на щитоподібній залозі

У всіх 35 (100 %) хворих основної групи через тиждень після втручання проведено місцеве фізіотерапевтичне лікування з застосуванням інфрачервоного лазера. Дана процедура проводилася задля стимуляції функції залишкової паренхіми ЩЗ у пацієнтів з органозберігаючими оперативними втручаннями шляхом активації кровотоку та зменшенню післяопераційних запальних змін в тканині залози, а також задля зменшення вираженості запальних змін та післяопераційного набряку шкірно-підшкірного лоскуту.

Лікування проводилося з застосуванням апарату «МІЛТА-Ф-8-01», рис. 2.5.



Даний апарат обладнаний джерелом постійного світлодіодного випромінювання інфрачервоного діапазону з довжиною хвилі 0,85 – 0,89 мкм, має імпульсну потужність випромінювання до 15 Вт та з частотою повторення імпульсів від 5 до 5000 Гц.

Під час проведення процедури пацієнт знаходився лежачи на кушетці, з відхиленою назад головою та підкладеним під лопатки валиком. На половину шиї, де залишилася паренхіма щитоподібної залози, накладають джерело інфрачервоного випромінювання (випромінювач), яку утримував протягом всієї процедури пацієнт.



Рисунок 2.5 - Зовнішній вигляд апарату «МІЛТА-Ф-8-01»

Інфрачервоне опромінення передньої поверхні шиї проводилося протягом 5 хвилин, з потужністю випромінювання 5 – 7 Вт та частотою імпульсів 300 – 600 Гц. В даному режимі використання проникна здатність лазера сягає до 4 – 8 см, що достатньо для досягнення залишкової тиреоїдної паренхіми.



Курс лікування складався з 10 – 14 процедур в щоденному режимі.

Перший курс терапії розпочинався в середньому через тиждень після хірургічного втручання, після отримання результатів гістологічного дослідження. Через 3 та 6 місяців після первинного проходження курсу терапії, проведено повторне інфрачервоне опромінення залишкової паренхіми щитоподібної залози та передньої поверхні шиї.

2.5 Методи статистичної обробки даних

Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням пакетів комп'ютерних програм STATISTICA 13.0, TIBCO Software inc. (Ліцензія JPZ804I382130ARCN10-J) та MICROSOFT EXCEL 2013 (Ліцензія 00331-10000-00001-AA404). В роботі використовувалися як параметричні, так і непараметричні критерії.

На початковому етапі оцінювався тип та вид розподілення досліджуваної ознаки. Аналіз виду розподілення ознаки проводився з використанням критеріїв Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі досліджуваної ознаки користувалися параметричними методами статистичного аналізу - критерій Стьюдента (t) для пов'язаних та непов'язаних груп. При розподілі, що відрізнявся від нормального, та у випадку малих виборок, використовувалися непараметричні методи статаналізу - критерії Манна-Уїтні (U) для не пов'язаних груп, критерії знаків Вілкоксона (T) для пов'язаних груп.

Дані в тексті та таблицях представлені у вигляді $M \pm v$ (середнього арифметичного \pm стандартне відхилення) при нормальному розподілі досліджуваної ознаки та $Me (Q1; Q3)$ (медіана вибірки з зазначенням верхнього (75 %) та нижнього (25 %) квантилів) – при розподілі, що відмінний від нормального.

Статистично значущими вважались результати, якщо рівень $p < 0,05$.



3564268335714054

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ГРУПИ ПОРІВНЯННЯ

Група порівняння складалася з 34 (49,3 %) хворих, які були обстежені та прооперовані на базі першого хірургічного відділення КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР та лікувально-діагностичного відділення № 3 ТОВ «ВІЗУС» в період з січня 2015 по грудень 2019 року з приводу вузлового токсичного зобу.

3.1 Загальна характеристика результатів обстеження пацієнтів групи порівняння

Середній вік пацієнтів з ВТЗ у групі порівняння склав $51,7 \pm 12,9$ років, рис. 3.1.

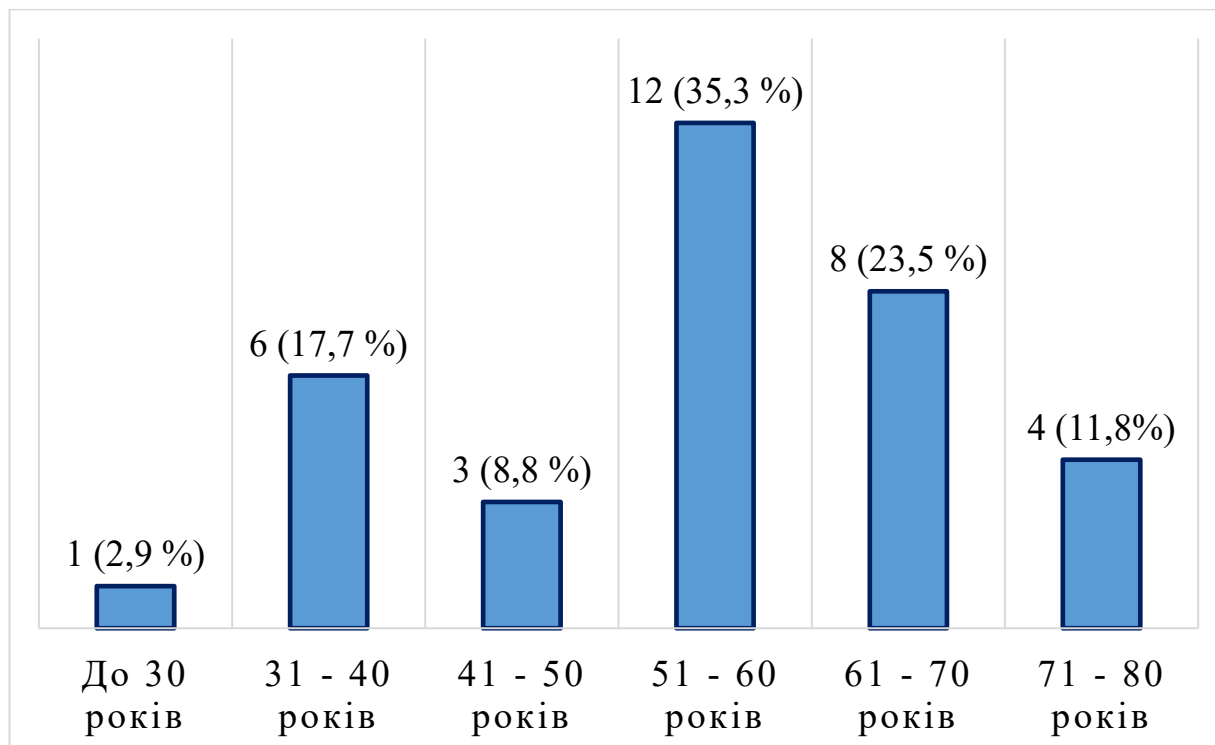


Рисунок 3.1 – Вікова структура пацієнтів групи порівняння (n = 34)



3564268335714054

Статева структура представлена в основному жінками - 29 (85,3 %). Чоловіків було 5 (14,7 %).

Пацієнти даної групи були обстежені згідно існуючих стандартів лікування пацієнтів з ВТЗ (American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis, 2016).

При об'єктивному огляді та зборі скарг, основними симптомами були підвищення артеріального тиску, тахікардія, пітливість, загальна слабкість, таб. 3.1.

Таблиця 3.1 – Частота клінічних симптомів тиреотоксикозу у хворих з ВТЗ у групі порівняння (n = 34)

Симптом	Частота наявності у хворих, абс (%)
Підвищення артеріального тиску	32 (94,1 %)
Тахікардія	31 (91,2 %)
Пітливість	29 (85,3 %)
М'язова слабкість	26 (76,5 %)
Тривога та дратівливість	25 (73,5 %)
Зниження маси тіла	22 (64,7 %)
Проблеми з зором	19 (55,9 %)
Порушення менструального циклу	16 (47,1 %)

Середня тривалість захворювання до моменту госпіталізації в стаціонар склала 2,0 (1,5; 4,0) років.

На момент госпіталізації тиреостатичну терапію в комбінації з β -блокаторами отримували 19 (55,9 %) пацієнтів. Доза препаратів тіамазолу складала в середньому 10 (2,5; 30,0) мг/добу, β -блокаторів – від 2,5 до 7,5 мг на добу. Середня тривалість тиреостатичної терапії склала 8,0 (3,0; 11,0) місяців.



За результатами ультразвукового дослідження щитоподібної залози, моновузлове ураження однієї з часток виявлено у 12 (35,3 %) хворих. Багатовузловий зоб з однобічним ураженням діагностовано у 2 (5,9 %) пацієнтів. Двобічний полінодозний вузловий зоб виявлено у 20 (58,8 %) пацієнтів, рис. 3.2.

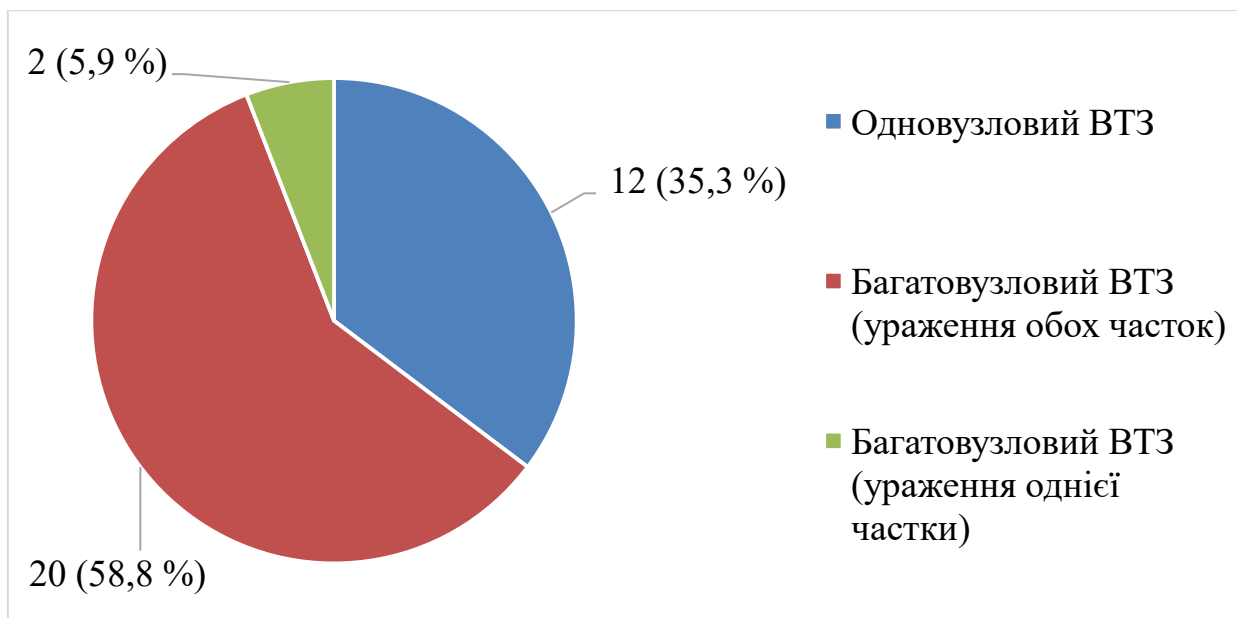


Рисунок 3.2 - Ультразвукова картина ураження щитоподібної залози у хворих групи порівняння (n = 34)

За даними тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії у 23 (67,6 %) пацієнтів виявлена цитологічна картина пунктату 2 категорії за класифікацією Bethesda, у 7 (20,6 %) - 3 категорії та у 4 (11,8 %) пунктат 4 категорії.

Зміни тиреоїдного профілю та клінічна картина у всіх хворих групи порівняння вказували на наявність маніфестного гіпертиреоїдного стану. Гіпертиреоз в стадії компенсації виявлено у 13 (38,2 %) пацієнтів. Субкомпенсований гіпертиреоз діагностовано у 21 (61,8 %) пролікованих. Пацієнтів з декомпенсацією гіпертиреозу не спостерігалось.

Рівні ТТГ та вільного Т4 визначено у всіх пацієнтів групи порівняння. Показники тиреотропного гормону були знижені у 34 (100 %) хворих. Підвищення вільного тироксину діагностовано у 24 (70,6 %). Середній рівень



ТТГ знаходився на рівні 0,1 (0,1; 0,2) мкМЕ/мл, вільного Т4 – 15,4 (12,4; 18,6) пмоль/л.

Рівень вільного Т3 визначено лише у 15 (44,1 %) пацієнтів, при цьому, підвищення його показника виявлено у 7 (46,7 %) з них. Середній рівень вільного Т3 у групі склав 4,2 (3,3; 6,0) пг/мл.

Середній показник рівнів антитіл до рецепторів ТТГ склав менше 1,0 МО/мл та був в межах норми у всіх 34 (100,0 %) хворих.

Рівень кальцитоніну в крові визначено у 26 (76,5 %) пролікованих, з яких у 15 (57,7 %) він був підвищений та знаходився в межах 264,8 (143,5; 301,1) нг/мл.

Показник АТ-ТПО знаходилися в межах референтних значень (менше 20 МО/мл) у всіх 34 (100 %) пацієнтів, що вказувало на відсутність автоімунного тиреоїдиту у пацієнтів групи порівняння, таб. 3.2.

Таблиця 3.2 – Показники тиреоїдного профілю у хворих групи порівняння (n = 34)

Показник	Кількість обстежених хворих, абс (%)	Кількість хворих зі змінами показника, абс (%)	Середні значення в групі
ТТГ, мкМЕ/мл	34 (100 %)	34 (100 %)	0,1 (0,1; 0,2)
вТ4, пмоль/л	34 (100 %)	24 (70,6 %)	15,4 (12,4; 18,6)
вТ3, пг/мл	15 (44,1 %)	7 (46,7 %)	4,2 (3,3; 6,0)
Кальцитонін, н\пг/мл	14 (41,2 %)	0 (0 %)	5,4 (2,0; 11,0)
АТ-рТТГ, МО/мл	18 (52,9 %)	2 (5,9 %)	менше 1,0
АТ-ТПО, МО/мл	19 (54,3 %)	0 (0 %)	менше 20,0



В структурі супутньої соматичної патології найчастіше реєструвалися захворювання серцево-судинної системи. Артеріальна гіпертензія виявлена у 32 (94,1 %) обстежених, ішемічна хвороба серця – 31 (91,2 %), тиреотоксична міокардіодистрофія з порушеннями ритму – 29 (85,3 %) госпіталізованих. Цукровий діабет виявлено у 5 (14,7 %) хворих. Дисциркуляторна енцефалопатія та церебральний атеросклероз спостерігався у 14 (41,2 %) обстежених. Хронічне обструктивне захворювання легень діагностовано у 6 (17,7 %) хворих. Ураження зору (пресбіопія, ксерофтальмія, ангіопатія сітківки) діагностовано у 19 (55,9 %) госпіталізованих, рис. 3.3.

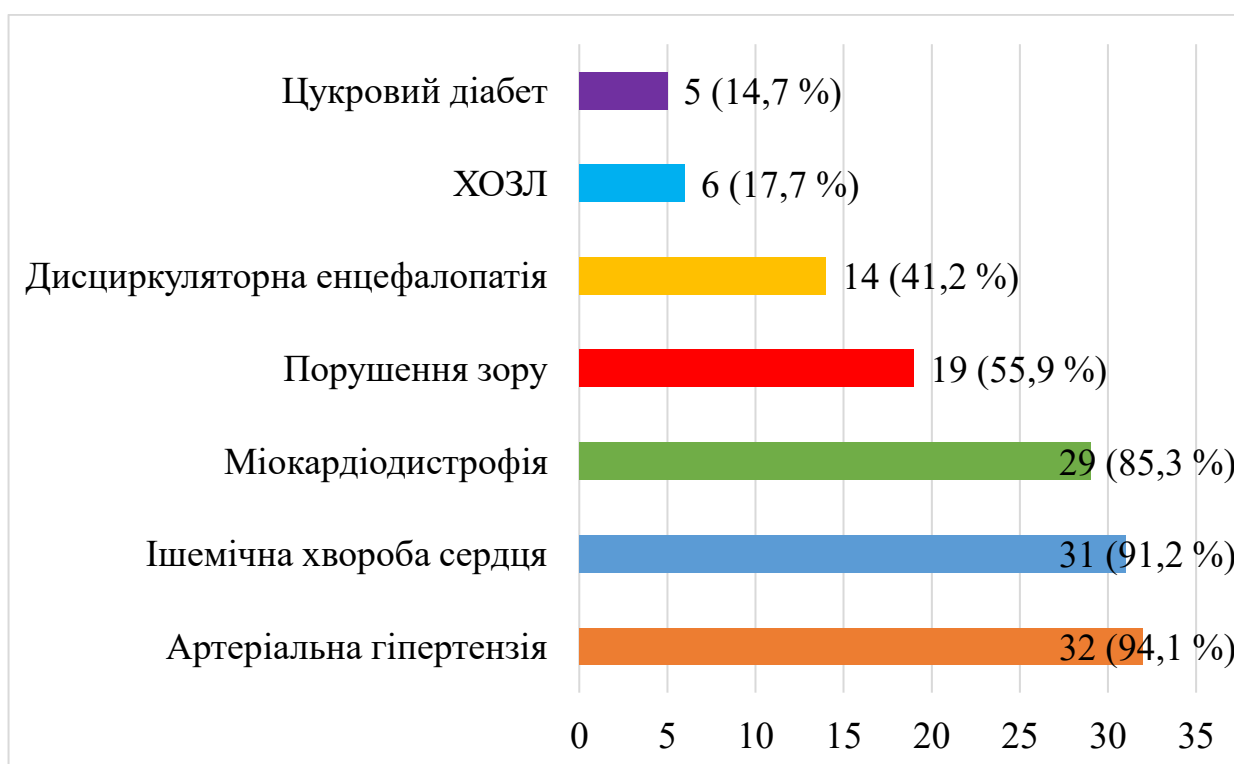


Рисунок 3.3 - Частота супутньої соматичної патології у хворих групи порівняння (n = 34)

3.2 Результати хірургічного лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом у ранньому післяопераційному періоді

Всі пацієнти групи порівняння прооперовані у плановому порядку, під загальною анестезією, з інтубацією трахеї та штучною вентиляцією легень.



Визначення об'єму оперативного втручання на щитоподібній залозі проводилося згідно стандартів АТА (American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis, 2016).

За результатами доопераційного обстеження та інтраопераційної ревізії у групі порівняння тиреоїдектомій виконано 20 (58,8 %), гемітиреоїдектомій – 14 (41,2 %), рис. 3.4.

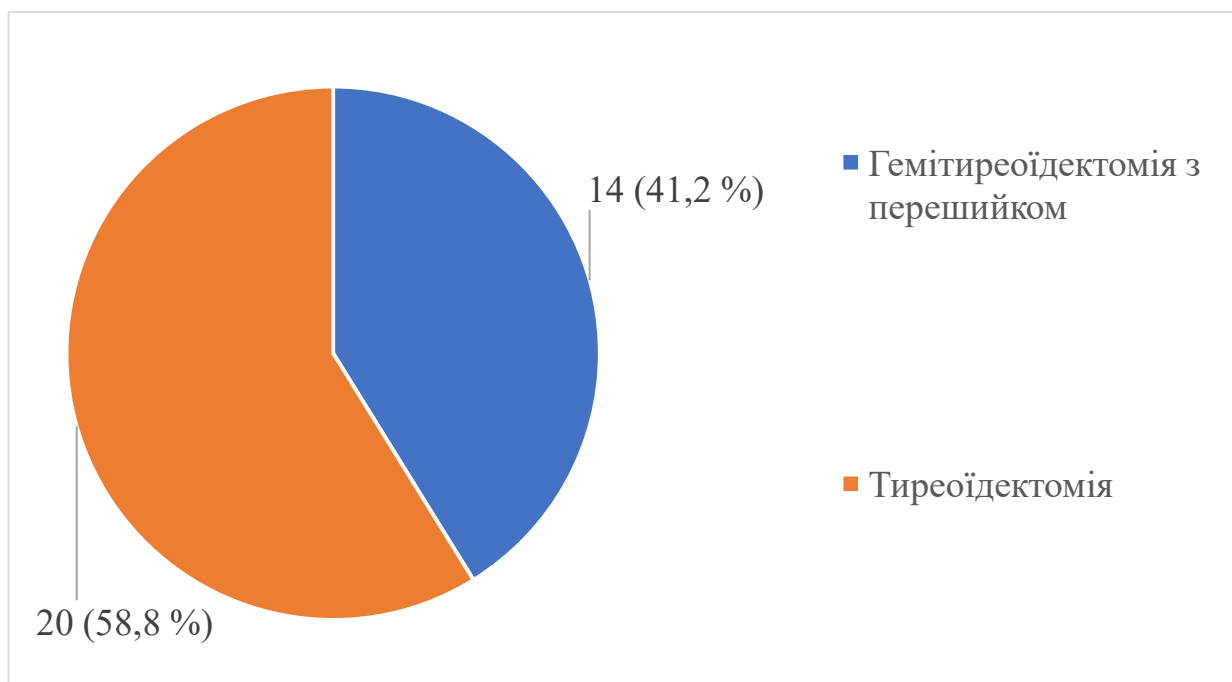


Рисунок 3.4 - Структура оперативних втручань у пацієнтів з вузловим токсичним зобом в групі порівняння (n = 34)

Таким чином, у групі порівняння виконано 14 (41,2 %) органозберігаючих оперативних втручань та 20 (58,8 %) тиреоїдектомій.

Середня тривалість оперативного втручання склала $56,9 \pm 15,7$ хвилин. Середня тривалість анестезії - $89,3 \pm 28,2$ хвилин.

Всі пацієнти після операції знаходилися в палатах хірургічного відділення.

Консервативне лікування в післяопераційному період включало в себе:



1) проведення антибактеріальної профілактики інфекції шляхом одноразового введення цефалоспоринів 3 покоління (цефтриаксон) в дозі 1,0 грама внутрішньовенно під час оперативного втручання;

2) знеболення за рахунок використання нестероїдних протизапальних засобів (похідні декскетопрофену та кеторолаку) протягом 3 – 5 діб після втручання;

3) використання прокінетиків (метоклопрамід) протягом перших 24 годин;

4) профілактика розвитку тиреотоксичного кризу в ранньому післяопераційному періоді: дексаметазон 12 мг внутрішньовенно крапельно на 200,0 мл 0,9 % фізіологічного розчину під час втручання; дексаметазон 8 мг внутрішньовенно крапельно на 200,0 мл 0,9 % фізіологічного розчину на першу добу після операції та 4 мг внутрішньовенно крапельно на 200,0 мл 0,9 % фізіологічного розчину на другу добу після хірургічного втручання;

5) замісна гормональна терапія таблетованими препаратами левотироксину у пацієнтів, яким виконана тотальна тиреоїдектомія: з розрахунку 1,4 - 1,6 мкг/кг маси тіла/добу починаючи з 3 доби після оперативного втручання з подальшою корекцією дози після контролю рівнів ТТГ та вільного Т4.

Ентеральне навантаження пацієнта рідиною розпочиналося через 2 – 4 годин після операції, а вживання їжі – вже через 6 годин після втручання.

Активізація пацієнтів починалася через 3 - 6 годин після оперативного втручання. Додатково використовувалися фізіотерапевтичні методи (дихальна гімнастика, лужні інгаляції) для покращення відкашлювання та профілактики дихальних розладів.

Корекція супутньої соматичної патології проводилася відповідно до рекомендацій суміжних спеціалістів.

Серед 20 (58,8 %) пацієнтів, яким виконано радикальне оперативне втручання на щитоподібній залозі (тиреоїдектомія), через 24 години після операції проводився контроль рівня паратгормону, як маркеру функції



прищитоподібних залоз. Дане дослідження проводилося задля діагностування можливого післяопераційного гіпопаратиреозу та проведення профілактичних заходів щодо розвитку симптомної гіпокальціємії.

За результатами діагностики, у 8 (40,0 %) пацієнтів спостерігався транзиторний післяопераційний гіпопаратиреоз. У 5 (62,5 %) з них рівень паратгормону знаходився в межах від 11,0 до 3,1 пг/мл. Ще у 3 (37,5 %) хворих його рівень був нижче 3,0 пг/мл. Клінічні симптоми спостерігалися у 3 (37,5 %) пацієнтів з гіпопаратиреозом.

У 14 (41,2 %) пацієнтів з органозберігаючими оперативними втручаннями не спостерігалось клінічних симптомів гіпопаратиреозу. Визначення рівнів паратгормону у цих пацієнтів не проводилося.

Для підтримки рівня кальцію в сироватці крові, пацієнтам з гіпопаратиреозом (рівень паратгормону нижче 11,0 пг/мл) додатково до вищевказаної терапії вводили 10 % глюконат кальцію в дозі 10,0 мл внутрішньовенно двічі на добу протягом 3 – 4 діб, з поступовою відміною та переходом на таблетовані форми, під контролем рівня іонізованого кальцію крові. Додатково, задля нормалізації процесів всмоктування та метаболізму кальцію в організмі, призначався холекальциферол (вітамін D3) в дозі 10 тисяч МО двічі на добу під контролем рівня вітаміну D3 (25-(ОН)).

З боку післяопераційної рани, у 4 (11,8 %) пацієнтів мало місце скупчення серозної рідини під шкірно-підшкірним лоскутом на передній поверхні шиї (серома), що потребувало проведення пункцій рідинного скупчення з аспірацією серозної рідини. Ще у 1 (2,9 %) мала місце гематома в області шкірно-підшкірного лоскута, яка потребувала редренування.

Симптомів інтраопераційного травмування поворотного нерву не спостерігалось.

Таким чином, загальний рівень ускладнень в групі порівняння склав 5 (14,7 %) випадків, табл. 3.3.

Летальних випадків серед пацієнтів групи порівняння, яким було виконано оперативне втручання з приводу ВТЗ, не спостерігалось.



Таблиця 3.3 – Рівні післяопераційних ускладнень у пацієнтів групи порівняння (n = 34)

№ з/п	Ускладнення	Частота наявності у хворих, абс (%)
1.	Серома післяопераційної рани	4 (11,8 %)
2.	Гематома післяопераційної рани	1 (2,9 %)

Середня тривалість госпіталізації в групі склала 9,0 (6,0; 10,0) діб.

За даними післяопераційної патогістологічної діагностики, в групі порівняння переважали токсичні аденоми щитоподібної залози 17 (50,0 %), вузловий зоб діагностовано у 12 (35,3 %) хворих, фолікулярна аденома виявлена у 5 (14,7 %) пацієнтів.

3.3 Результати лікування пацієнтів групи порівняння у відділеному післяопераційному періоді

У відділеному післяопераційному періоді, через 1,5 місяці, 3, 6 та 12 місяців всім 34 (100 %) пацієнтам групи порівняння проводилося визначення рівнів вільного Т4 та ТТГ. Також, через 3, 6 та 12 міс проводився УЗД-контроль.

У 8 (23,5 %) хворих, у яких в ранньому післяопераційному періоді виявлено гіпаратиреоз, додатково проводилося визначення рівнів паратгормону та іонізованого кальцію через 1,5 місяці, 3, 6 та 12 місяців. У всіх цих хворих рівень паратгормону відновився у період 6,5 (3,5; 9,0) місяців після втручання, а дані порушення трактовані як транзиторий післяопераційний гіпаратиреоз. Стійкого гіпаратиреозу не спостерігалось.

Через 1,5 місяці після операції у пацієнтів групи порівняння, яким виконана тиреоїдектомія, середні рівні ТТГ та вільного Т4 склали 18,7 (7,0; 27,1) мкМЕ/мл та 10,7 (8,5; 13,1) пг/мл. Дані зміни тиреоїдного



профілю диктували проведення корекції дози препаратів левотироксину згідно з цільовими рівнями ТТГ (2,0 – 3,5 мкМО/мл). Середня доза препаратів левотироксину у даної категорії хворих після корекції склала 125,0 (100,0; 150,0) мкг/добу.

Через 3 місяці після тиреоїдектомії рівень ТТГ знаходився на рівні 4,9 (3,4; 7,7) мкМО/мл, показник вільного Т4 – 14,8 (12,1; 17,3) пг/мл. Середня доза левотироксину після чергової корекції склала 150,0 (100,0; 175,0) мкг/добу.

Рівні ТТГ через 6 та 12 місяців після оперативного втручання склали 3,3 (1,7; 4,2) мкМО/мл та 2,8 (1,8; 3,5) мкМО/мл, показники вільного Т4 – 15,1 (12,3; 16,2) пг/мл та 15,4 (13,2; 17,9) пг/мл відповідно. При тотальній тиреоїдектомії в динаміці не мали статистично значимих відхилень, середня доза замісної терапії препаратами левотироксину склала 125,0 (100,0; 150,0) мкг/добу, табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Динаміка змін рівнів ТТГ, вільного Т4 та дози препаратів левотироксину у пацієнтів після тиреоїдектомії в групі порівняння (n = 18)

	1,5 міс	3 міс	6 міс	12 міс
Рівень ТТГ, мкМО/мл	18,7 (7,0; 27,1)	4,9 (3,4; 7,7)	3,3 (1,7; 4,2)	2,8 (1,8; 3,5)
Рівень вільного Т4, пг/мл	10,7 (8,5; 13,1)	14,8 (12,1; 17,3)	15,1 (12,3; 16,2)	15,4 (13,2; 17,9)
Доза препаратів левотироксину, мкг/добу	125,0 (100,0; 150,0)	150,0 (100,0; 175,0)	125,0 (100,0; 150,0)	125,0 (100,0; 150,0)

При детальному аналізі отриманих даних помітно, що досягнення цільових значень ТТГ (2,0 – 3,5 мкМО/мл) відбувалося через 6 (6; 12) місяців після тиреоїдектомії з застосуванням замісної терапії левотироксином в середній дозі 125,0 (100,0; 150,0) мкг/добу.



Серед 14 (41,2 %) пацієнтів групи порівняння з органозберігаючими оперативними втручаннями, у 12 (85,7 %) виявлені явища субклінічного гіпотиреозу через 1,5 місяців після операції. Ще у 2 (14,3 %) рівень ТТГ знаходився на верхній межі норми. Середні значення показників ТТГ та вільного Т4 склали 4,8 (3,9; 6,7) мкМО/мл та 12,7 (10,5; 13,8) пг/мл відповідно. Отримані результати диктували необхідність у застосуванні препаратів левотироксину в середній дозі 50,0 (25,0; 75,0) мкг.

При контролі рівнів ТТГ та вільного Т4 через 3 місяці, середні значення гормонів склали 3,7 (2,8; 5,2) мкМО/мл та 14,8 (11,1; 16,3) пг/мл відповідно. Виконана мінімальна корекція замісної гормональної терапії у даних пацієнтів, середня доза препаратів левотироксину склала 50,0 (50,0; 75,0) мкг/добу.

Через 6 та 12 місяців після оперативного втручання рівні ТТГ склали 3,2 (2,6; 3,8) мкМО/мл та 2,8 (2,2; 3,5) мкМО/мл, а показник вільного Т4 – 15,4 (13,1; 17,7) пг/мл та 15,1 (14,1; 16,9) пг/мл відповідно.

На себе звертає увагу той факт, що досягнення цільових рівнів ТТГ відбулося в середньому через 6 (3; 6) місяців з моменту початку замісної гормональної терапії.

Динаміка змін рівнів тиреоїдних гормонів через 3, 6 та 12 місяців після хірургічного втручання у хворих з органозберігаючими операціями вказує на те, що майже у всіх пацієнтів групи порівняння - 12 (85,7 %) хворих залишається необхідність постійного прийому препаратів левотироксину в середній дозі 50,0 (25,0; 75,0) мкг навіть через рік після операції, табл. 3.5.

За даними УЗД-контролю у пацієнтів з тотальною тиреоїдектомією через 1,5 місяці, 3, 6 та 12 місяців не виявлено залишкової паренхіми щитоподібної залози чи інших вогнищевих утворень в проекції видаленої щитоподібної залози.

У 14 (41,2 %) хворих з органозберігаючими оперативними втручаннями через 1,5 та 3 місяці після хірургічного втручання середній об'єм залишкової



тиреоїдної паренхіми склав 7,6 (5,2; 9,8) см³ та 7,9 (5,4; 10,1) см³, T = 105,0; p = 0,7568.

Таблиця 3.5 - Динаміка змін гормонального профілю та дози замісної терапії левотироксином у пацієнтів після органозберігаючих операцій в групі порівняння (n = 16)

	1,5 міс	3 міс	6 міс	12 міс
Рівень ТТГ, мкМО/мл	4,8 (3,9; 6,7)	3,7 (2,8; 5,2)	3,2 (2,6; 3,8)	2,8 (2,2; 3,5)
Рівень вільного Т4, пг/мл	12,7 (10,5; 13,8)	14,8 (11,1; 16,3)	15,4 (13,1; 17,7)	15,1 (14,1; 16,9)
Доза препаратів левотироксину, мкг/добу	50,0 (50,0; 75,0)	50,0 (50,0; 75,0)	50,0 (50,0; 75,0)	50,0 (25,0; 75,0)

Через 6 та 12 місяців середній об'єм залишкової тиреоїдної паренхіми склав відповідно 8,0 (5,6; 10,7) см³, T = 85,0; p = 0,6137 та 8,2 (6,1; 10,9) см³, T = 55,0; p = 0,4298.

Таким чином, протягом 12 місяців з моменту органозберігаючого оперативного втручання у групі порівняння не виявлено статистично достовірного збільшення об'єму залишкової тиреоїдної паренхіми, рис. 3.5.

При оцінці структурних змін залишкової паренхіми на себе звертає увагу той факт, що у 3 (21,4 %) хворих через 6 – 12 місяців виявлені кістозні зміни в збереженій частці щитоподібної залози, розмірами 0,2 – 0,3 см в діаметрі.

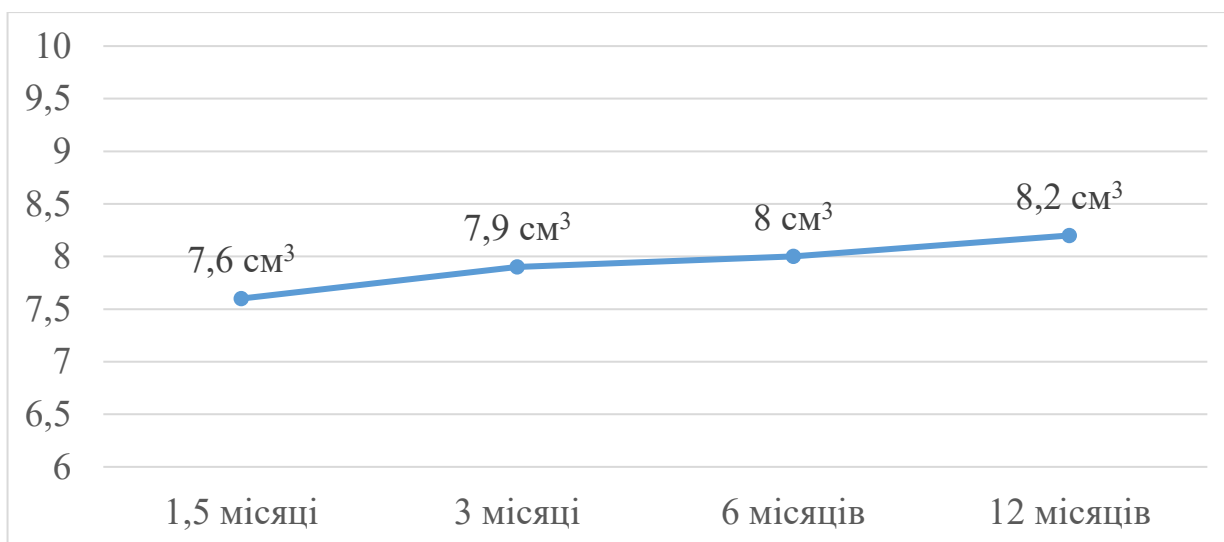


Рисунок 3.5 - Об'єм залишкової паренхіми щитоподібної залози за даними УЗД після органозберігаючих оперативних втручань у хворих групи порівняння (n = 14)

Висновки

1. В структурі вузлових утворень щитоподібної залози, моновузлове ураження однієї з часток виявлено у 12 (35,3 %) хворих, багатовузловий зоб з однобічним ураженням діагностовано у 2 (5,9 %) пацієнтів, двобічний полінодозний вузловий зоб – у 20 (58,8 %) обстежених.

2. За результатами доопераційного обстеження та інтраопераційної ревізії у групі порівняння виконано 14 (41,2 %) органозберігаючих операцій (гемитиреоїдектомія) та 20 (58,8 %) тиреоїдектомій.

3. У 8 (23,5 %) пацієнтів групи порівняння в післяопераційному періоді діагностовано транзиторний післяопераційний гіпаратиреоз. У 4 (11,8 %) хворих мала місце серома, а у 1 (2,9 %) - гематома в області шкірно-підшкірного лоскута.

4. Досягнення цільових значень ТТГ у хворих після тотальної тиреоїдектомії відбувалося через 6 (6; 12) місяців після операції з застосуванням замісної терапії левотироксином в середній дозі 125,0 (100,0; 150,0) мкг/добу.



5. Цільові рівні ТТГ у пацієнтів з органозберігаючими операціями були досягнуті в середньому через 6 (3; 6) місяців з моменту початку замісної гормональної терапії. Прийом препаратів левотироксину складав в середньому 50,0 (25,0; 75,0) мкг і був необхідний 12 (85,7 %) хворим навіть через рік після хірургічного втручання. Повна відміна підтримуючої гормональної терапії була тільки у 2 (14,3 %) хворих.

6. Протягом 12 місяців з моменту органозберігаючого оперативного втручання у групі порівняння не виявлено статистично достовірного збільшення об'єму залишкової тиреоїдної паренхіми (7,6 (5,2; 9,8) см³ через 1,5 місяці та 8,2 (6,1; 10,9) см³ через 12 місяців, T = 55,0; p = 0,4298).

Опубліковані роботи за темою розділу: [9, 15]



РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ОСНОВНОЇ ГРУПИ

В основну групу дослідження ввійшло 35 (50,7 %) хворих, які підлягали обстеженню та оперативному втручанню на базі лікувально-діагностичного відділення № 3 ТОВ «ВІЗУС» в період з січня 2020 по грудень 2022 року. Всі пацієнти даної групи проліковані з приводу вузлового токсичного зобу.

4.1 Загальна характеристика результатів обстеження хворих основної групи

Середній вік пацієнтів основної групи становив $55,7 \pm 11,5$ років, рис. 4.1.

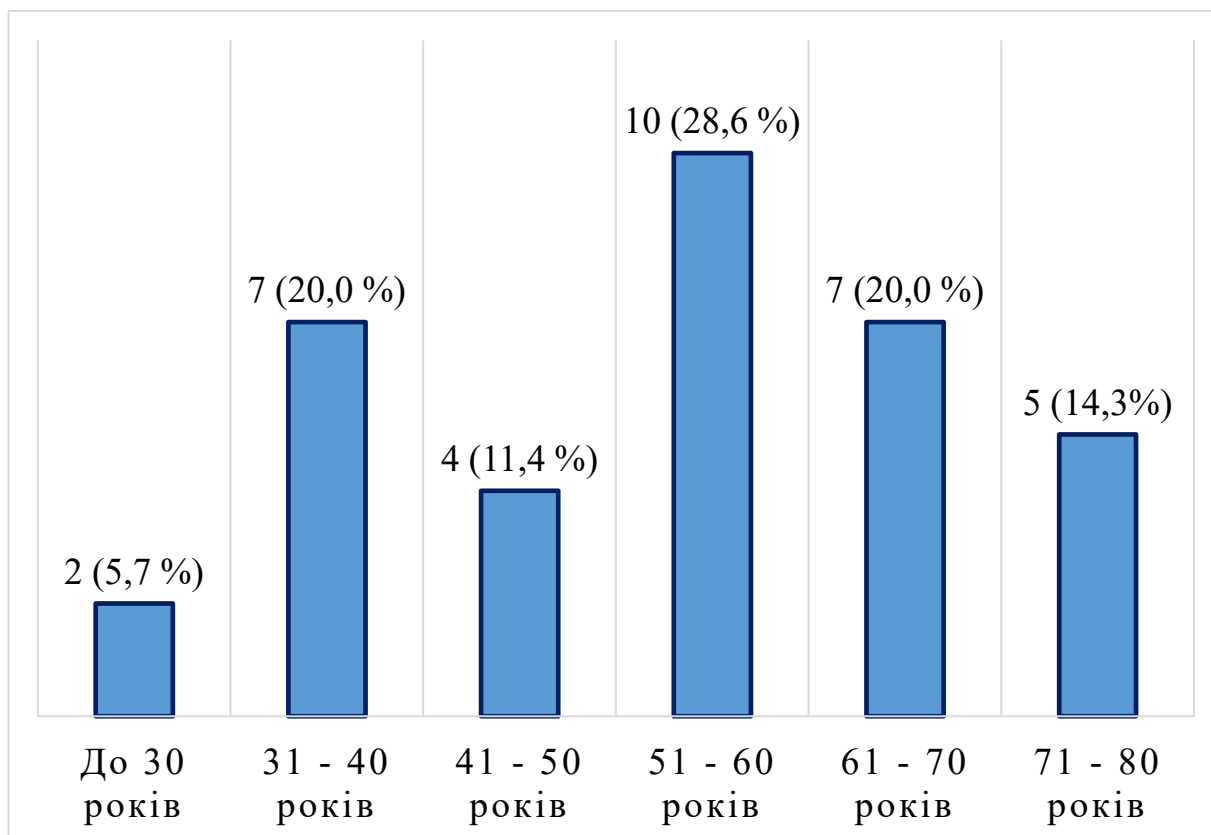


Рисунок 4.1 - Вікова структура хворих з ВТЗ основної групи (n = 35)



В гендерній структурі превалювали жінки - 28 (80,0 %), чоловіків було 7 (20,0 %).

Пацієнти основної групи були обстежені в передопераційному періоді згідно оптимізованого алгоритму діагностики та лікування пацієнтів з ВТЗ (див. Додаток Б).

При оцінці комплексу основних клінічних ознак тиреотоксикозу, які виявлені під час загальноклінічного обстеження пацієнтів, на перше місце виходили симптоми ураження серцево-судинної та нервової системи, а саме: підвищення артеріального тиску, тахікардія, загальна слабкість, пітливість, тривога та дратівливість, таб. 4.1.

Таблиця 4.1 – Розповсюдженість клінічних симптомів тиреотоксикозу у хворих з ВТЗ в основній групі (n = 35)

Клінічний симптом	Частота наявності у хворих, абс (%)
Підвищення артеріального тиску	34 (97,1 %)
Тахікардія	33 (94,3 %)
Пітливість	30 (85,7 %)
М'язова слабкість	26 (74,3 %)
Тривога та дратівливість	26 (74,3 %)
Зниження маси тіла	21 (60,0 %)
Проблеми з зором	17 (48,6 %)
Порушення менструального циклу	14 (40,0 %)

Отримані вищевказані результати корелюють з літературними даними і вкотре підтверджують, що у випадку наявності токсичної аденоми щитоподібної залози на перший план виступають саме симптоми ураження серцево-судинної системи (> 90 %) за рахунок високої кардіотропної дії вільних форм тироксину та особливо трийодтироніну (Т3), як активного метаболіту Т4 [42, 55, 102, 103]



Також, хотілося б акцентувати увагу на тривалості захворювання у пацієнтів з ВТЗ. В основній групі середній показник тривалості від моменту появи перших симптомів токсичного зобу до оперативного втручання склав 3,1 (1,6; 5,7) років.

За результатами передопераційного ультразвукового дослідження щитоподібної залози, моновузлове ураження однієї з часток виявлено у 14 (40,0 %) хворих. Багатовузловий зоб з однобічним ураженням діагностовано у 1 (2,9 %) пацієнтки. Двобічний полінодозний вузловий зоб виявлено у 20 (57,1 %) хворих, рис. 4.2.

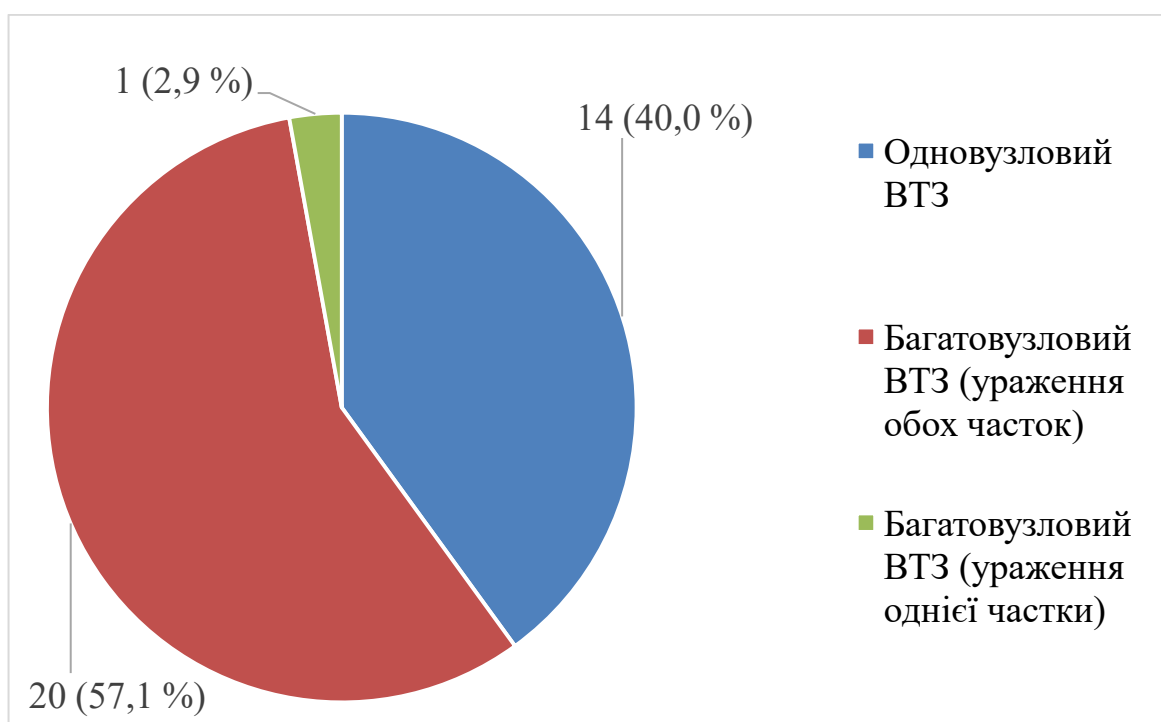


Рисунок 4.2 - Результати ультразвукової діагностики уражень щитоподібної залози у хворих основної групи (n = 35)

Всім 35 (100,0 %) пацієнтам основної групи проведена доопераційна тонкоіголова пункційна аспіраційна біопсія з цитологічною діагностикою отриманого пунктату.

За даними ТАПБ у 25 (71,4 %) хворих виявлена цитологічна картина пунктату 2 категорії, у 6 (17,1 %) - 3 категорії та у 4 (11,5 %) - пунктат 4 категорії за класифікацією Bethesda, рис. 4.3.

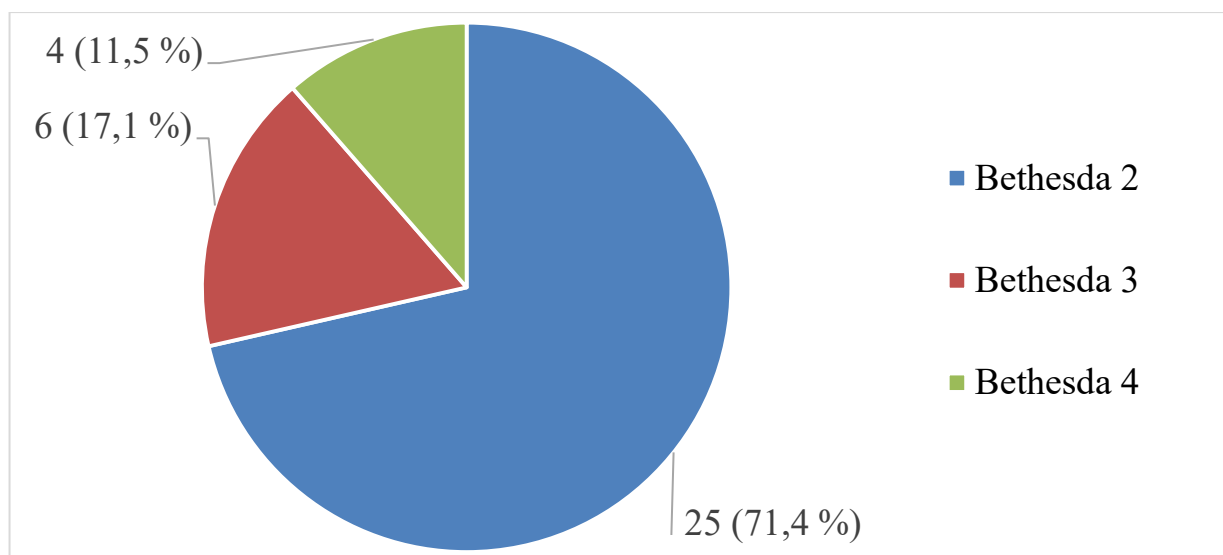


Рисунок 4.3 - Результати тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії у хворих основної групи (n = 35)

Дані контролю гормонів щитоподібної залози та наявна клінічна картина у всіх хворих основної групи вказували на наявність маніфестного гіпертиреоїдного стану.

Гіпертиреоз в стадії компенсації виявлено у 12 (34,3 %) пацієнтів. Субкомпенсований гіпертиреоз діагностовано у 23 (65,7 %) пролікованих. Хворих з декомпенсацією гіпертиреозу в основній групі не спостерігалось.

Рівні ТТГ, вільного Т4 та вільного Т3 визначено у всіх 35 (100 %) пацієнтів основної групи.

Показники тиреотропного гормону були знижені у всіх 35 (100 %) хворих. Середній рівень ТТГ знаходився на рівні 0,2 (0,1; 0,7) мкМЕ/мл.

Підвищення показника вільного тироксину крові в основній групі діагностовано у 27 (77,1 %) обстежених. Середній рівень вільного Т4 склав 14,0 (11,6; 18,0) пмоль/л.

Показник вільного трийодтироніну крові був підвищений у 15 (42,9 %) хворих. Середній рівень вільного Т3 в основній групі склав 3,9 (2,8; 5,6) пг/мл.

Хотілося б звернути увагу, що в основній групі 29 (82,9 %) пацієнтів на момент обстеження знаходилися на тиреостатичній терапії препаратами тіамазолу в середній дозі 15,0 (10,0; 30,0) мг/добу в комбінації з β -блокаторами



(від 2,5 до 10,0 мг/добу). Середня тривалість тиреостатичної терапії склала 7,0 (4,0; 12,0) місяців.

Рівні антитіл до рецепторів ТТГ та до тиреоглобуліну визначено у 35 (100,0 %) та 12 (34,3 %) пацієнтів відповідно.

Середній показник рівнів АТ-рТТГ знаходився в межах референтних значень (менше 1,0 МО/мл) і в жодному з випадків вузлового токсичного зобу в основні групі підвищений не був.

Рівень АТ-ТГ був підвищений у 3 (25,0 %) обстежених та склав у середньому 121,2 (53,7; 231,4) МО/мл.

Вміст тиреоглобуліну в крові визначено у 20 (57,1 %) пролікованих, з яких у 9 (45,0 %) він був підвищений та знаходився в межах 251,3 (127,8; 296,5) нг/мл, таб. 3.2.

Показник антитіл до тиреопероксидази знаходилися в межах референтних значень (менше 20 МО/мл) у всіх 35 (100 %) пацієнтів, що свідчило про відсутність автоімунного тиреїдиту у пацієнтів, табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Показники тиреїдного профілю у хворих з ВТЗ в основній групі (n = 35)

Показник	Кількість обстежених хворих, абс (%)	Кількість хворих зі змінами показника, абс (%)	Середні значення в групі
ТТГ, мкМЕ/мл	35 (100 %)	35 (100 %)	0,2 (0,1; 0,7)
вТ4, пмоль/л	35 (100 %)	27 (77,1 %)	14,0 (11,6; 18,0)
вТ3, пг/мл	35 (100 %)	15 (42,9 %)	3,9 (2,8; 5,6)
КТ, пг/мл	35 (100 %)	0 (0 %)	6,9 (3,7; 11,2)
АТ-рТТГ, МО/мл	35 (100 %)	0 (0 %)	1,4 (0,2; 3,0)
АТ-ТПО, МО/мл	35 (100 %)	0 (0 %)	менше 20,0



В структурі супутньої соматичної патології найчастіше зустрічалися захворювання серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія виявлена у 31 (88,6 %) обстежених, ішемічна хвороба серця – 28 (80,0 %), тиреотоксична міокардіодистрофія з порушеннями ритму – 30 (85,7 %) госпіталізованих. Цукровий діабет 2 типу виявлено у 7 (20,0 %) хворих. Дисциркуляторна енцефалопатія та церебральний атеросклероз спостерігався у 6 (17,1 %) обстежених. Хронічне обструктивне захворювання легень діагностовано у 7 (20,0 %) хворих. Ураження зору (пресбіопія, ксерофтальмія, ангіопатія сітківки) діагностовано у 18 (51,4 %) госпіталізованих, табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Частота супутньої соматичної патології у хворих з ВТЗ в основній групі (n = 35)

Супутня патологія	Частота виявлення	
	Абс.	%
Артеріальна гіпертензія	31	88,6
Ішемічна хвороба серця	28	80,0
Міокардіодистрофія	30	85,7
Офтальмопатія	18	51,4
Церебральний атеросклероз	6	17,1
Дегенеративно - дистрофічні ураження хребта	8	22,9
Цукровий діабет 2 типу	7	20,0
ХОЗЛ	7	20,0

4.2 Показники васкуляризації та інтратиреоїдної гемодинаміки у пацієнтів основної групи дослідження

Всім 35 (100 %) пацієнтам основної групи в режимах кольорового та енергетичного доплерівського картування та імпульсної доплерометрії



досліджувалися зміни васкуляризації паренхіми та інтратиреоїдної гемодинаміки на фоні вузлового токсичного зобу.

При оцінці ангіоархітекτονіки вузлових утворень за даними доплерівського картування згідно шкали Rago (Rago T., 1998) у 2 (5,7 %) пацієнтів виявлені аваскулярні вузли з відсутнім кровотоком в самому вузлі та навколо нього (1 тип васкуляризації), у 17 (48,6 %) хворих діагностована перинодулярна васкуляризація вузла за рахунок огинаючих судин (2 тип), у 15 (42,9 %) - змішана васкуляризація вузла за захунок периферичних огинаючих та внутрішньовузлових судин (3 тип васкуляризації) та у 1 (2,9 %) - інтранодулярна васкуляризація тільки за рахунок внутрішньовузлових судин (4 тип), рис. 4.4.

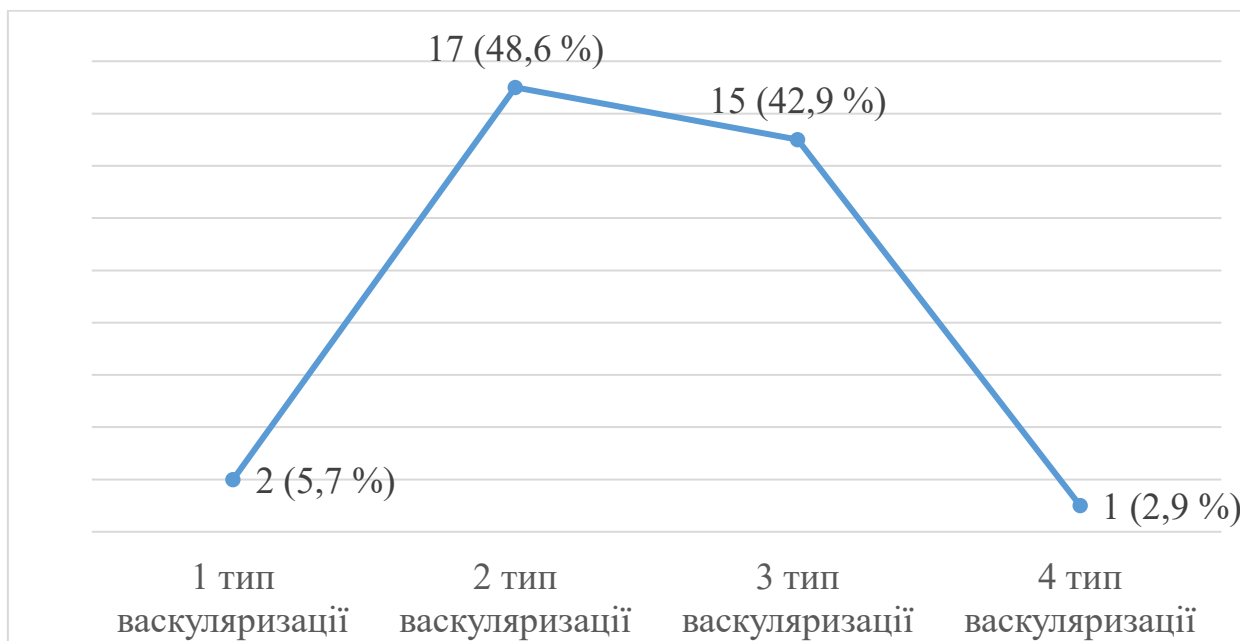


Рисунок 4.4 - Результати оцінки ангіоархітекτονіки вузлових утворень в основній групі дослідження за даними доплерівського картування згідно шкали Rago T., 1998 (n = 35)

Таким чином ми бачимо, що основну кількість типів васкуляризації у хворих основної групи дослідження з вузловим токсичним зобом склали 2 та 3 типи васкуляризації – 32 (91,4 %) пацієнтів.

Також, за даними енергетичного та кольорового доплерівського картування проведена оцінка інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку.



Серед 20 (57,1 %) хворих з двобічним вузловим ураженням щитоподібної залози, у 6 (30,0 %) пацієнтів в обох частках виявлено нормальну інтенсивність кровотоку (наявні судинні елементи в частці ЩЗ в кількості від 3-4 до 10, без розширення магістральних судин). У 9 (45,0 %) госпіталізованих - мале посилення інтенсивності кровотоку (судинні елементи в частці ЩЗ в кількості від 10-12 до 20-25, з розширенням магістральних судин). В 3 (15,0 %) випадках діагностовано помірне посилення інтенсивності кровотоку (судинні елементи в частці ЩЗ в кількості від 20-25 до 35-40, з розширенням магістральних судин). Ще у 2 (10,0 %) пацієнтів - значне посилення інтенсивності кровотоку (судинних елементів в частці ЩЗ понад 40, з розширенням магістральних судин). Випадків ослаблення інтенсивності кровотоку (судинні елементи не помітні або наявні 1 - 2 локуси малого діаметру) та дуже значного посилення інтенсивності кровотоку (майже повне заповнення щитоподібної залози судинними елементами) не виявлено, рис. 4.5.



Рисунок 4.5 - Оцінка інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку у пацієнтів основної групи з багатовузловим двобічним ураженням щитоподібної залози за даними енергетичного та кольорового доплерівського картування (n = 20)



Таким чином, у більшості випадків багатовузлового токсичного ураження ЩЗ виявлено нормальне та мале посилення інтенсивності кровотоку тиреоїдної паренхіми – 15 (75,0 %) хворих.

У 15 (42,9 %) пацієнтів з однобічним моно- чи багатовузловим ураженням щитоподібної залози проведена оцінка інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку як в частці, ураженій ВТЗ, так і в контрлатеральній частці.

В ураженій вузлами частці у 6 (40,0 %) пацієнтів виявлено нормальну інтенсивність кровотоку, у 5 (33,3 %) госпіталізованих - мале посилення інтенсивності кровотоку, в 3 (20,0 %) випадках діагностовано помірне посилення інтенсивності кровотоку та у 1 (6,7 %) хворого - значне посилення інтенсивності кровотоку. Випадків ослаблення інтенсивності кровотоку та дуже значного посилення інтенсивності кровотоку не виявлено.

В контрлатеральній частці у 7 (46,7 %) пацієнтів виявлено нормальну інтенсивність кровотоку, у 4 (26,7 %) госпіталізованих - мале посилення інтенсивності кровотоку, в 3 (20,0 %) випадках діагностовано помірне посилення інтенсивності кровотоку та у 1 (6,7 %) хворого - значне посилення інтенсивності кровотоку, $U = 345,0$; $p = 0,6713$. Випадків ослаблення інтенсивності кровотоку та дуже значного посилення інтенсивності кровотоку не виявлено, рис. 4.6.

Таким чином, у пацієнтів з вузловим токсичним зобом при наявному однобічному ураженні частки щитоподібної залози не виявлено достовірної різниці в інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку в ураженій та контрлатеральній частках щитоподібної залози.

У всіх 35 (100 %) пацієнтів основної групи дослідження також проведена оцінка кількісних параметрів кровотоку у верхній щитоподібній артерії.

Параметри кровотоку досліджувалися з обох боків на відстані 0,5 – 1,0 см від місця впадіння ВЩА в паренхіму ЩЗ. Вимірювали пікову систолічну швидкість кровотоку (V_s), максимальну діастолічну швидкість кровотоку



(Ved). Додатково визначали максимальну об'ємну швидкість кровотоку (Qs) та індекс резистентності (IR).

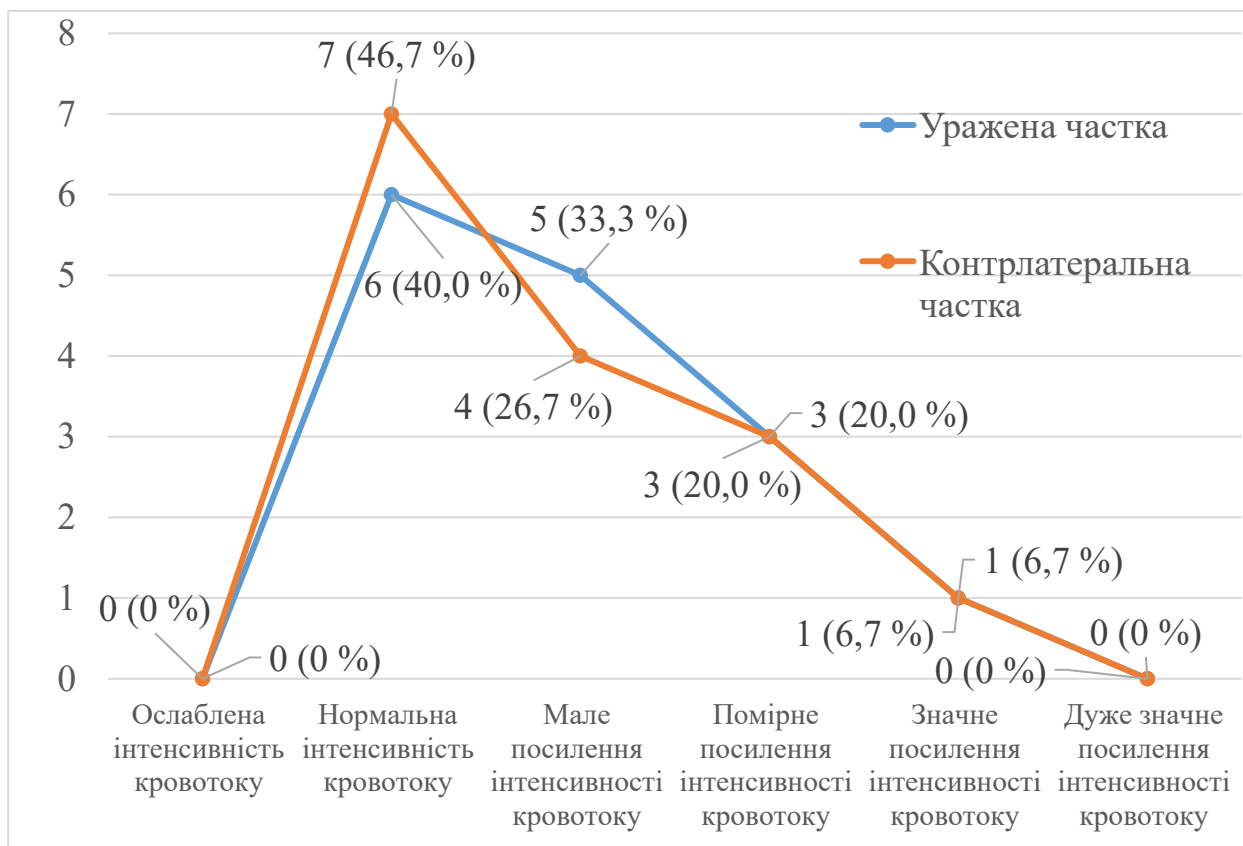


Рисунок 4.6 - Оцінка інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку у пацієнтів основної групи з однібічним ураженням щитоподібної залози за даними енергетичного та кольорового доплерівського картування (n = 15)

За результатами діагностики, у 29 (82,9 %) хворих виявлено підвищення пікової систолічної швидкості кровотоку в ВЩА, середні значення показника склали 34,2 (19,4; 41,2) см/с.

У 24 (68,6 %) пацієнтів діагностовано підвищення максимальної діастолічної швидкості кровотоку, середні значення склали 16,2 (9,8; 20,8) см/с.

Максимальна об'ємна швидкість кровотоку була підвищена у 27 (77,1 %) обстежених та складала в середньому 1,4 (0,8; 1,6) мл/с.

Індекс резистентності був збільшений у 11 (31,4 %) хворих та склав у середньому 0,9 (0,6; 1,1), табл. 4.4.



Додатково проведено порівняння кількісних показників кровотоку у пацієнтів з одnobічним ураженням щитоподібної залози в верхній щитоподібній артерії ураженої та контрлатеральної часток залози.

За даними аналізу, пікова систолічна швидкість кровотоку в ураженій та контрлатеральній частках щитоподібної залози склали в середньому 31,8 (20,4; 36,9) см/с та 29,7 (19,1; 35,2) см/с, $U = 207,0$; $p = 0,6741$.

Максимальна діастолічна швидкість кровотоку склали 15,4 (8,1; 19,7) см/с та 14,9 (7,8; 19,2) см/с, $U = 219,0$; $p = 0,7692$.

Таблиця 4.4 – Кількісні параметрів кровотоку у верхній щитоподібній артерії у пацієнтів основної групи з вузловим токсичним зобом ($n = 35$)

Параметри кровотоку	Кількість хворих, у яких підвищений параметр	Середні значення параметру	Норма
Пікова систолічна швидкість кровотоку (V_s), см/с	29 (82,9 %)	34,2 (19,4; 41,2)	12 – 28
Максимальна діастолічна швидкість кровотоку (V_{ed}), см/с	24 (68,6 %)	16,2 (8,8; 20,8)	4 -10
Максимальна об'ємна швидкість кровотоку (Q_s), мл/с	27 (77,1 %)	1,4 (0,8; 1,6)	0,2 – 0,9
Індекс резистентності (IR)	11 (31,4 %)	0,9 (0,6; 1,1)	0,7 – 0,8

Максимальна об'ємна швидкість в верхній щитоподібній артерії ураженої та контрлатеральної часток була 1,2 (0,6; 1,4) мл/с та 1,1 (0,6; 1,3) мл/с відповідно, $U = 184,0$; $p = 0,4118$.

Індекс резистентності склав 0,9 (0,6; 1,0) та 0,9 (0,6; 1,1), $U = 341,0$; $p = 0,8951$, табл. 4.5.



Таким чином, за даними імпульсної доплерографії в верхній щитоподібній артерії в ураженій та контрлатеральній частках щитоподібної залози не виявлено достовірних змін в кількісних параметрах кровотоку.

Таблиця 4.5 – Кількісні показники кровотоку у верхній щитоподібній артерії ураженої та контрлатеральної часток у пацієнтів основної групи з однобічним вузловим ураженням щитоподібної залози (n = 15)

Параметри кровотоку	Середні значення параметру в ураженій частці	Середні значення параметру в контрлатеральній частці	p
Пікова систолічна швидкість кровотоку (Vs), см/с	31,8 (20,4; 36,9)	29,7 (19,1; 35,2)	0,6741
Максимальна діастолічна швидкість кровотоку (Ved), см/с	15,4 (8,1; 19,7)	14,9 (7,8; 19,2)	0,7692
Максимальна об'ємна швидкість кровотоку (Qs), мл/с	1,2 (0,6; 1,4)	1,1 (0,6; 1,3)	0,4118
Індекс резистентності (IR)	0,9 (0,6; 1,0)	0,9 (0,6; 1,1)	0,8951

4.3 Результати лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом в основній групі у ранньому післяопераційному періоді

Всі пацієнти основної групи були прооперовані у плановому порядку, під загальною анестезією, з інтубацією трахеї та штучною вентиляцією легень.

Визначення об'єму оперативного втручання на щитоподібній залозі проводилося згідно оптимізованого алгоритму діагностики та лікування хворих з ВТЗ (див. Додаток Б).



За результатами передопераційного обстеження та інтраопераційної ревізії в основній групі проведено 20 (57,1 %) тиреоїдектомій, 15 (42,9 %) гемитиреоїдектомій з видаленням перешийку, рис. 4.7.

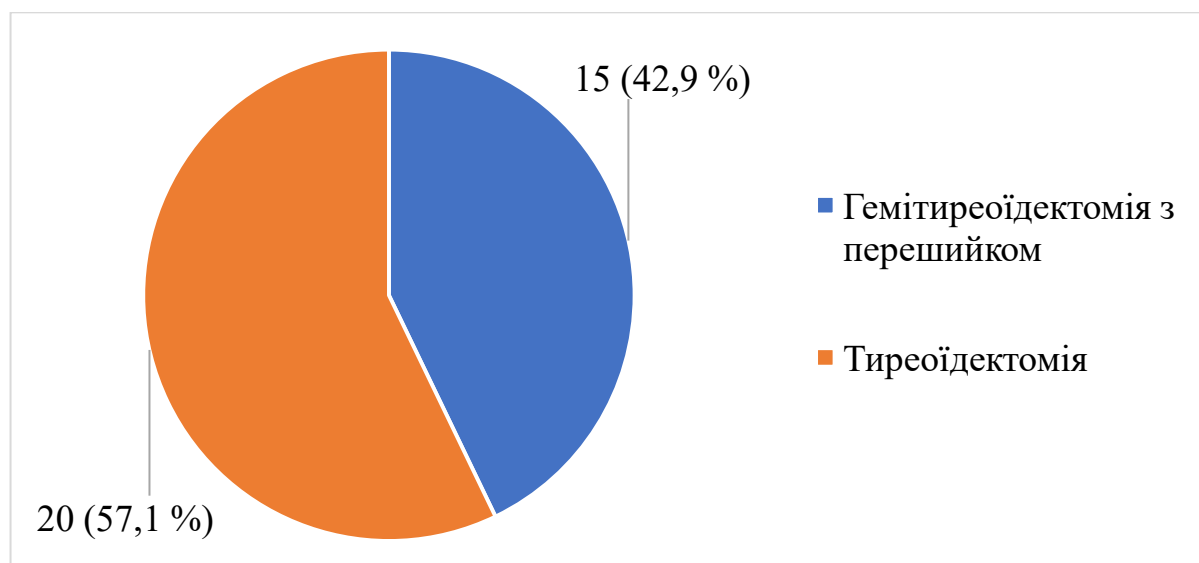


Рисунок 4.7 - Структура оперативних втручань у пацієнтів з вузловим токсичним зобом в основній групі (n = 35)

Таким чином, в основній групі проведено 15 (42,9 %) органозберігаючих оперативних втручань та 20 (57,1 %) тотальних тиреоїдектомій у пацієнтів з вузловим токсичним зобом.

Всі операції були виконані за загальноприйнятою методикою.

Середня тривалість хірургічного втручання склала $60,1 \pm 17,9$ хвилин.

Середня тривалість анестезіологічного забезпечення - $88,7 \pm 21,1$ хвилин.

Всі пацієнти після оперативного втручання знаходилися в палатах хірургічного відділення.

Консервативне лікування в післяопераційному період включало в себе:

1) проведення антибактеріальної профілактики інфекції шляхом одноразового введення цефалоспоринів 3 покоління (цефтриаксон) в дозі 1,0 грам внутрішньовенно під час оперативного втручання;

2) знеболення шляхом використання нестероїдних протизапальних засобів (похідні декскетопрофену та кеторолаку) протягом 2 – 3 діб після операції;



3) використання прокінетиків (метоклопрамід) протягом перших 24 годин після втручання;

4) профілактика розвитку тиреотоксичного кризу в ранньому післяопераційному періоді шляхом використання препаратів дексаметазону за наступною схемою: 12 мг внутрішньовенно крапельно на 200,0 мл 0,9 % фізіологічного розчину під час втручання, 8 мг внутрішньовенно крапельно на 200,0 мл 0,9 % фізіологічного розчину на першу добу після операції та 4 мг дексаметазону внутрішньовенно крапельно на 200,0 мл 0,9 % фізіологічного розчину на другу добу після хірургічного втручання;

5) замісна гормональна терапія таблетованими препаратами левотироксину (з розрахунку 0,6 – 0,7 мкг/кг маси тіла у хворих, яким проведено органозберігаюче оперативне втручання та 1,4 – 1,6 мкг/кг маси тіла у пацієнтів з тиреоїдектомією) починаючи з 3 доби після оперативного втручання з подальшою корекцією дози після контролю рівнів ТТГ та вільного Т4.

В післяопераційному періоді всі пацієнти основної групи лікувалися згідно принципів ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) - прискорене (покрощене) відновлення після операції.

Ентеральне навантаження пацієнта рідиною розпочиналося через 2 – 4 години після операції, а вживання їжі – вже через 6 годин після втручання.

Рання активізація пацієнтів починалася через 3 - 6 годин після оперативного втручання. Додатково використовувалися фізіотерапевтичні методи (дихальна гімнастика, лужні інгаляції) для покращення відкашлювання та профілактики дихальних розладів.

Корекція супутньої соматичної патології проводилася відповідно до рекомендацій суміжних спеціалістів.

У 20 (57,1 %) пацієнтів, яким була виконана тотальна тиреоїдектомія, через 24 години після операції проводився контроль рівня паратгормону, як маркеру функціонального стану прищитоподібних залоз. Дане дослідження проводилося задля виявлення можливого післяопераційного гіпопаратиреозу



та проведення можливих профілактичних заходів щодо розвитку симптомної гіпокальціємії.

За результатами діагностики, у 7 (35,0 %) хворих після радикальних оперативних втручань на щитоподібній залозі спостерігалось зниження рівня паратгормону - післяопераційний гіпопаратиреоз. У 4 (57,1 %) з них рівень паратгормону знаходився в межах від 11,0 до 3,1 пг/мл. Ще у 3 (42,9 %) - був нижче 3,0 пг/мл.

Для підтримки рівня кальцію в сироватці крові, пацієнтам з гіпопаратиреозом додатково до вищевказаної терапії вводили 10 % глюконат кальцію в дозі 10,0 мл внутрішньовенно двічі на добу протягом 3 – 4 діб, з поступовою відміною та переходом на таблетовані форми, під контролем рівня іонізованого кальцію крові. Додатково, задля нормалізації процесів всмоктування та метаболізму кальцію в організмі, призначався холекальциферол (вітамін D3) в дозі 10 тисяч МО двічі на добу під контролем рівня вітаміну D3 (25-(ОН)).

У 1 (14,3 %) пацієнта з післяопераційним гіпопаратиреозом були наявні клінічні симптоми гіпокальціємії – оніміння та поколювання губ, рук, ніг та м'язові спазми в кінцівках та на обличчі. У решти 6 (85,7 %) гіпопаратиреоз не супроводжувався клінічною гіпокальціємією.

У 15 (42,9 %) пацієнтів з органозберігаючими оперативними втручаннями не спостерігалось клінічних симптомів гіпопаратиреозу.

З боку післяопераційної рани, у 2 (5,7 %) пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді було наявне скупчення серозної рідини під шкірно-підшкірним лоскутом на передній поверхні шиї (серома), яке потребувало проведення пункцій рідинного скупчення з аспірацією серозної рідини.

Симптомів інтраопераційного травмування поворотного нерву не спостерігалось.

Таким чином, загальний рівень ускладнень в основній групі склав 2 (5,7 %) випадків, табл. 4.6.



Таблиця 4.6 – Рівні післяопераційних ускладнень у пацієнтів основної групи (n = 35)

№ з/п	Ускладнення	Частота наявності у хворих, абс (%)
1.	Серома післяопераційної рани	2 (5,7 %)

Летальних випадків серед пацієнтів основної групи не спостерігалось.

Середня тривалість госпіталізації в групі склала 3,0 (2,0; 4,0) діб.

За даними післяопераційної патогістологічної діагностики, в основній групі переважали токсичні аденоми щитоподібної залози – 21 (60,0 %), вузловий зоб діагностовано у 10 (28,6 %) хворих, фолікулярна аденома виявлена у 4 (11,4 %) пацієнтів.

4.4 Результати лікування пацієнтів групи порівняння у відділеному післяопераційному періоді

4.4.1 Використання інфрачервоного лазера у хворих основної групи після оперативних втручань з приводу ВТЗ

У всіх 35 (100 %) пацієнтів основної групи через тиждень після хірургічного втручання було проведено перший курс місцевого фізіотерапевтичного лікування з застосуванням інфрачервоного лазера.

Інфрачервоне лікування було розпочато після отримання результатів патоморфологічного дослідження та підтвердження діагнозу вузлового токсичного зобу, в середньому через 7 днів після хірургічного втручання.

Ранній початок фізіотерапевтичного лікування направлений перш за все задля зменшення вираженості запальних змін та післяопераційного набряку шкірно-підшкірного лоскуту на передній поверхні шиї як у хворих з органозберігаючими хірургічними втручаннями, так і при виконанні тотальної



тиреоїдектомії та стимуляцію функції залишкової паренхіми щитоподібної залози у хворих з органозберігаючими операціями.

Курс терапії складався з 10 – 14 сеансів у щоденному режимі.

Через 3 та 6 місяців після проведення первинного курсу лікування інфрачервоним лазером було проведено повторне інфрачервоне опромінення залишкової паренхіми щитоподібної залози та передньої поверхні шиї у 15 (42,9 %) хворих з органозберігаючими оперативними втручаннями.

В результаті проведення фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним лазером пацієнтів основної групи, відмічається зникнення післяопераційного набряку в області передньої поверхні шиї в середньому через 1,5 (1,5; 3,0) місяці.

4.4.2 Динаміка змін показників тиреоїдного профілю у пацієнтів основної групи після операцій на щитоподібній залозі

У відділеному післяопераційному періоді, через 1,5 місяці, 3, 6 та 12 місяців всім 35 (100 %) пацієнтам основної групи проводилося визначення показників вільного тироксину та тиреотропного гормону.

У 7 (20,0 %) хворих, у яких після оперативного втручання виявлено зниження рівня паратгормону, додатково проводилося визначення рівнів паратгормону та іонізованого кальцію.

У всіх 7 (20,0 %) прооперованих основної групи рівень паратгормону відновився в середньому через 3,5 (1,5; 6,0) місяців після хірургічного втручання. Дане порушення функції прищитоподібних залоз оцінювалося як транзиторний післяопераційний гіпаратиреоз. В основній групі стійкого гіпаратиреозу не спостерігалось.

Через 1,5 місяці після операції у 20 (57,1 %) пацієнтів основної групи, яким виконана тотальна тиреоїдектомія, середні рівні ТТГ та вільного Т4 склали 15,6 (6,9; 27,1) мкМЕ/мл та 11,2 (9,1; 14,3) пг/мл. Дані зміни тиреоїдного профілю диктували проведення корекції дози препаратів



левотироксину згідно з цільовими рівнями ТТГ (2,0 – 3,5 мкМО/мл). Середня доза препаратів левотироксину у даної категорії хворих після корекції склала 125,0 (100,0; 125,0) мкг/добу.

Через 3 місяці після тиреоїдектомії рівень ТТГ знаходився на рівні 4,7 (3,2; 8,1) мкМО/мл, показник вільного Т4 – 15,1 (11,9; 18,4) пг/мл. Середня доза левотироксину після чергової корекції склала 150,0 (125,0; 175,0) мкг/добу.

Рівні ТТГ через 6 та 12 місяців після радикального оперативного втручання на щитоподібній залозі склали 2,8 (2,0; 3,6) мкМО/мл та 2,2 (1,7; 3,3) мкМО/мл, показники вільного Т4 – 16,7 (13,4; 19,1) пг/мл та 15,9 (12,7; 18,5) пг/мл відповідно. Показники замісної терапії препаратами левотироксину в динаміці не мали статистично значимих змін, середня доза гормональних препаратів склала 125,0 (100,0; 125,0) мкг/добу, табл. 4.7.

Таблиця 4.7 – Динаміка змін рівнів вільного Т4, ТТГ та замісної гормональної терапії у хворих основної групи після тиреоїдектомії (n = 20)

	1,5 міс	3 міс	6 міс	12 міс
Рівень ТТГ, мкМО/мл	15,6 (6,9; 27,1)	4,7 (3,2; 8,1)	2,8 (2,0; 3,6)	2,2 (1,7; 3,3)
Рівень вільного Т4, пг/мл	11,2 (9,1; 14,3)	15,1 (11,9; 18,4)	16,7 (13,4; 19,1)	15,9 (12,7; 18,5)
Доза препаратів левотироксину, мкг/добу	125,0 (100,0; 125,0)	150,0 (125,0; 175,0)	125,0 (100,0; 125,0)	125,0 (100,0; 125,0)

Досягнення цільових значень ТТГ (2,0 – 3,5 мкМО/мл) відбувалося в середньому через 6 (6; 12) місяців після тиреоїдектомії з застосуванням замісної терапії левотироксином в дозі 125,0 (100,0; 125,0) мкг/добу.



Серед 15 (42,9 %) хворих основної групи, яким виконано резекційне хірургічне втручання на щитоподібній залозі та проведено післяопераційний курс терапії інфрачервоним лазером, у 11 (73,3 %) виявлено субклінічний гіпотиреоз, а у 4 (26,7 %) рівень ТТГ був в межах норми вже через 1,5 місяців. Середні значення показників ТТГ та вільного Т4 склали 4,7 (3,6; 5,3) мкМО/мл та 14,1 (12,3; 16,7) пг/мл відповідно. Дана категорія хворих отримувала замісну терапію препаратами левотироксину в середній дозі 50,0 (25,0; 50,0) мкг/добу.

При контролі рівнів ТТГ та вільного Т4 через 3 місяці, середні значення гормонів склали 2,6 (1,8; 4,1) мкМО/мл та 16,9 (13,2; 19,8) пг/мл відповідно. Виконана мінімальна корекція замісної гормональної терапії у даних пацієнтів, середня доза гормональної терапії склала 50,0 (25,0; 50,0) мкг/добу.

Через 6 та 12 місяців після органозберігаючого оперативного втручання рівні ТТГ склали відповідно 2,8 (2,2; 3,4) мкМО/мл та 2,6 (2,1; 3,2) мкМО/мл, а вільного Т4 – 17,2 (14,6; 19,1) пг/мл та 16,9 (13,7; 18,4) пг/мл відповідно.

Досягнення цільових рівнів ТТГ відбулося в середньому через 3 (3; 6) місяців з моменту початку терапії препаратами левотироксину.

Також важливо вказати, що вже через 3 - 6 місяці після оперативного втручання, на фоні лікування інфрачервоним лазером, відмічається зменшення кількості хворих, яким необхідна повноцінна підтримуюча терапія препаратами левотироксину. Частина прооперованих, яким через 6 місяців була необхідна гормональна терапія склала 9 (60,0 %) пацієнтів, а через 12 місяців – вже 7 (46,7 %) хворих. При цьому середня доза левотироксину у пацієнтів, що потребували гормональної терапії, через 6 та 12 місяців склала 25,0 (25,0; 50,0) мкг та 12,5 (12,5; 25,0) мкг відповідно, табл. 4.8.

Таким чином ми спостерігаємо зменшення середньої дози прийому препаратів левотироксину з 50,0 (25,0; 50,0) мкг на початку лікування до 12,5 (12,5; 25,0) мкг через 12 місяців після операції, $T = 5,0$; $p = 0,0081$.



Таблиця 4.8 - Динаміка змін гормонального профілю та дози препаратів левотироксину у пацієнтів основної групи після органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі (n = 15)

	1,5 міс	3 міс	6 міс	12 міс
Рівень ТТГ, мкМО/мл	4,7 (3,6; 5,3)	2,6 (1,8; 4,1)	2,8 (2,2; 3,4)	2,6 (2,1; 3,2)
Рівень вільного Т4, пг/мл	14,1 (12,3; 16,7)	16,9 (13,2; 19,8)	17,2 (14,6; 19,1)	16,9 (13,7; 18,4)
Доза препаратів левотироксину, мкг/добу	50,0 (25,0; 50,0)	50,0 (25,0; 50,0)	25,0 (25,0; 50,0)	12,5 (12,5; 25,0)

Також, через 1,5 місяці, 3, 6 та 12 місяців пацієнтам проводився УЗД-контроль.

За даними УЗД-контролю у хворих основної групи з тотальною тиреоїдектомією через 1,5 місяці, 3, 6 та 12 місяців не виявлено залишкової тиреоїдної паренхіми чи інших вогнищевих утворень в проекції видаленої щитоподібної залози.

У 15 (42,9 %) пацієнтів з органозберігаючими операціями через 1,5 та 3 місяці після втручання, на фоні фізіотерапії інфрачервоним лазером, виявлено незначне збільшення середнього об'єму залишкової паренхіми щитоподібної залози з 7,4 (4,8; 8,9) см³ до 8,8 (6,1; 10,4) см³, T = 95,0; p = 0,4271.

Через 6 та 12 місяців середній об'єм залишкової паренхіми щитоподібної залози склав відповідно 9,1 (6,6; 11,3) см³, T = 80,0; p = 0,1192 та 9,6 (7,2; 11,8) см³, T = 45,0; p = 0,0327.

Таким чином, через 12 місяців з моменту органозберігаючого оперативного втручання, на фоні терапії інфрачервоним лазером в основній



групі виявлено статистично достовірне збільшення об'єму залишкової тиреоїдної паренхіми, рис. 4.8.

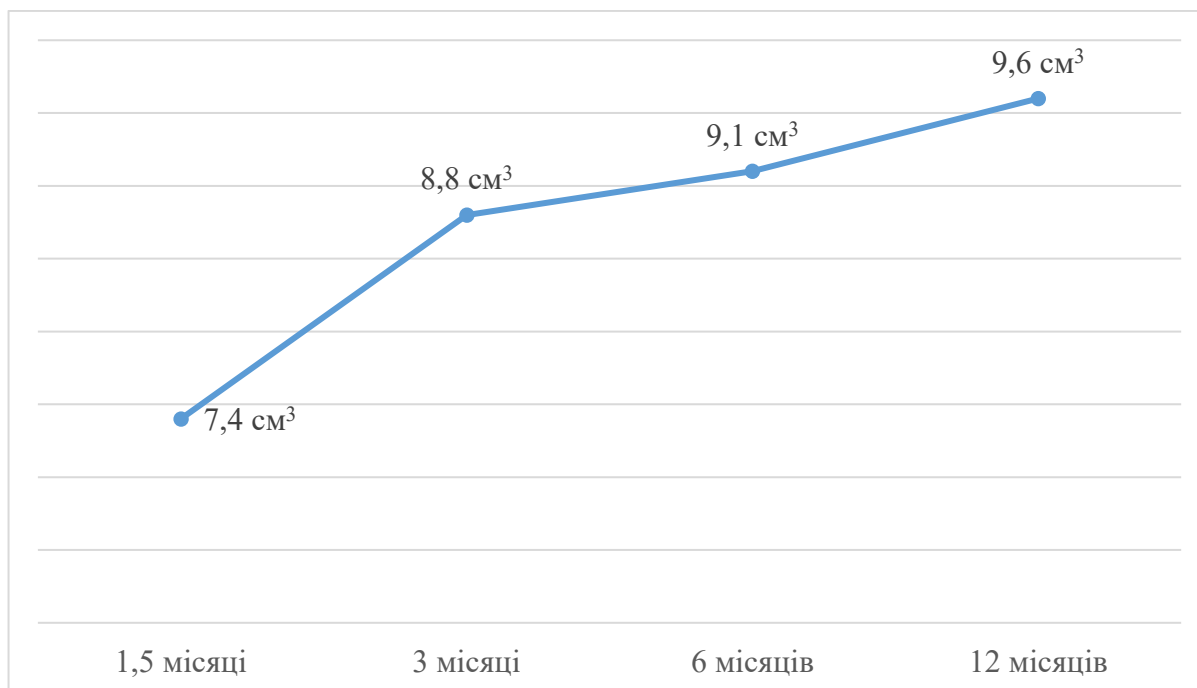


Рисунок 4.8 - Об'єм залишкової тиреоїдної паренхіми за даними УЗД після органозберігаючих оперативних втручань у хворих основної групи (n = 15)

При оцінці структурних змін залишкової паренхіми у 2 (13,3 %) пацієнтів через 6 – 12 місяців виявлені кістозні зміни в збереженій частці щитоподібної залози, розмірами 0,2 – 0,4 см.

Висновки

1. За результатами доплерографічної оцінки васкуляризації вузлів щитоподібної залози у хворих з вузловим токсичним зобом, у більшості випадків (32 (91,4 %) пацієнта) виявлено перинодулярний та змішаний типи васкуляризації.

2. За даними енергетичної та кольорової доплерографії, у більшості пацієнтів з багатовузловим токсичним зобом виявлено нормальне та мале посилення інтенсивності кровотоку тиреоїдної паренхіми – 15 (75,0 %) хворих.



3. У пацієнтів з ВТЗ при наявному однобічному ураженні частки щитоподібної залози не виявлено достовірної різниці в інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку в ураженій та контрлатеральній частках щитоподібної залози.

4. За результатами імпульсної доплерометрії у 29 (82,9 %) хворих виявлено підвищення пікової систолічної швидкості кровотоку в ВЩА - 34,2 (19,4; 41,2) см/с; у 24 (68,6 %) пацієнтів діагностовано підвищення максимальної діастолічної швидкості кровотоку - 16,2 (9,8; 20,8) см/с; максимальна об'ємна швидкість кровотоку була підвищена у 27 (77,1 %) обстежених - 1,4 (0,8; 1,6) мл/с; індекс резистентності був збільшений у 11 (31,4 %) хворих - 0,9 (0,6; 1,1).

5. За даними імпульсної доплерографії хворих з ВТЗ при однобічному ураженні тиреоїдної паренхіми не виявлено достовірних змін в кількісних параметрах кровотоку в верхній щитоподібній артерії ураженої та контрлатеральної часток щитоподібної залози.

6. Лікування інфрачервоним лазером призвело до збільшення об'єму залишкової тиреоїдної паренхіми протягом 12 місяців з 7,4 (4,8; 8,9) см³ до 9,6 (7,2; 11,8) см³ ($p = 0,0327$), що в свою чергу дало змогу у 8 (53,3 %) хворих повністю відмінити підтримуючу гормональну терапію, а у 7 (46,7 %) мінімізувати прийом препаратів левотироксину - середня доза зменшилася з 50,0 (25,0; 50,0) мкг до 12,5 (12,5; 25,0) мкг ($p = 0,0081$).

Опубліковані праці за темою розділу: [13, 14]



РОЗДІЛ 5

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За результатами доопераційного лабораторного обстеження, у 100 % пацієнтів основної та групи порівняння виявлено зниження рівня ТТГ: середні рівні 0,2 (0,1; 0,7) мкМЕ/мл та 0,1 (0,1; 0,2) мкМЕ/мл відповідно, $U = 785,0$; $p = 0,9456$.

При цьому рівні вільного Т4 були підвищені у 77,1 % хворих основної групи та у 70,6 % обстежених групи порівняння: середні рівні 14,0 (11,6; 18,0) пмоль/л та 15,4 (12,4; 18,6) пмоль/л відповідно, $U = 583,5$; $p = 0,6391$.

Вільний Т3 був підвищений лише у 42,9 % та 46,7 % пацієнтів основної та групи порівняння відповідно: середні значення показника 3,9 (2,8; 5,6) пг/мл та 4,2 (3,3; 6,0) пг/мл, $U = 462,5$; $p = 0,7287$.

Показники кальцитоніну були в межах норми в обох групах дослідження - 5,4 (2,0; 11,0) пг/мл в групі порівняння та 6,9 (3,7; 11,2) пг/мл в основній групі, $U = 381,0$; $p = 0,3764$.

Рівень АТ-рТТГ знаходився в межах референтних значень (менше 1,0 МО/мл) у всіх пацієнтів основної та групи порівняння, що є диференційним маркером між ВТЗ та дифузним токсичним зобом та свідчить про відсутність ДТЗ у пацієнтів в групах дослідження.

Показник антитіл до тиреопероксидази знаходилися в межах референтних значень (менше 20 МО/мл) у всіх 35 (100 %) хворих основної та 34 (100 %) пацієнтів групи порівняння, що свідчило про відсутність автоімунного тиреоїдиту у обстежених з вузловим токсичним зобом в групах дослідження.

В структурі вузлового токсичного зобу в обох групах дослідження, за даними УЗД, переважали багатовузлові ураження щитоподібної залози: багатовузловий зоб з двобічним ураженням тиреоїдної паренхіми – 20 (57,1 %) хворих в основній групі та 20 (58,8 %) – в групі порівняння; багатовузловий зоб з ураженням однієї частки залози – 1 (2,9 %) – в основній та 2 (5,9 %) – в групі порівняння; мононодозний зоб – у 14 (40,0 %) пацієнтів основної групи та 12 (35,3 %) – групи порівняння, рис. 5.1.

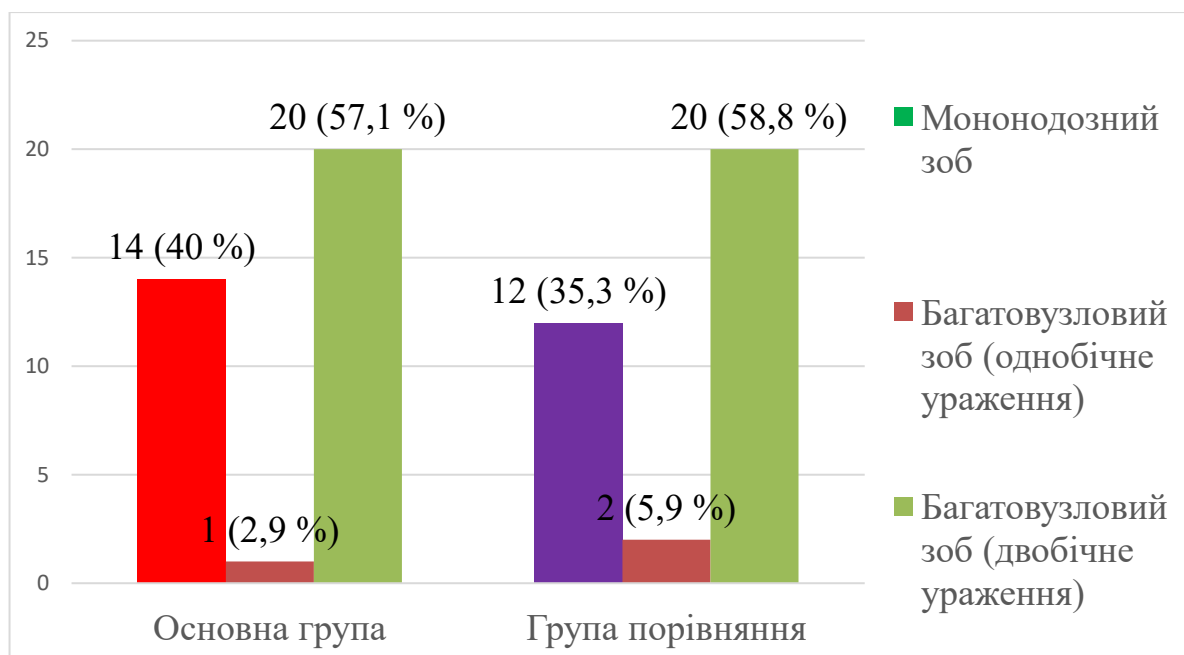


Рис. 5.1 - Структура вузлового токсичного зобу за даними УЗД в групах дослідження (n = 69)

За результатами ТАПБ, у 25 (71,4 %) хворих основної групи та 23 (67,6 %) групи порівняння виявлена цитологічна картина пунктату 2 категорії, у 6 (17,1 %) та 7 (20,6 %) відповідно - 3 категорії та у 4 (11,5 %) пацієнтів основної групи та 4 (11,8 %) групи порівняння - пунктат 4 категорії за класифікацією Bethesda.

За даними кольорового та енергетичного доплерівського картування пацієнтів основної групи, переважну більшість склали 2 (перинодулярний) та 3 (змішаний) типи васкуляризації – 32 (91,4 %) пацієнтів, рис. 5.2.

За даними оцінки інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку 20 (57,1 %) хворих основної групи з двобічним вузловим ураженням щитоподібної залози, у 15 (75,0 %) мало місце нормальне та мале посилення інтенсивності кровотоку тиреоїдної паренхіми.

Серед 15 (42,9 %) пацієнтів основної групи з однобічним моно- чи багатоузловим ураженням щитоподібної залози, в ураженій вузлами частці у 6 (40,0 %) пацієнтів виявлено нормальну інтенсивність кровотоку, у 5 (33,3 %) - мале посилення інтенсивності кровотоку, в 3 (20,0 %) помірне та у 1 (6,7 %) - значне посилення інтенсивності кровотоку.

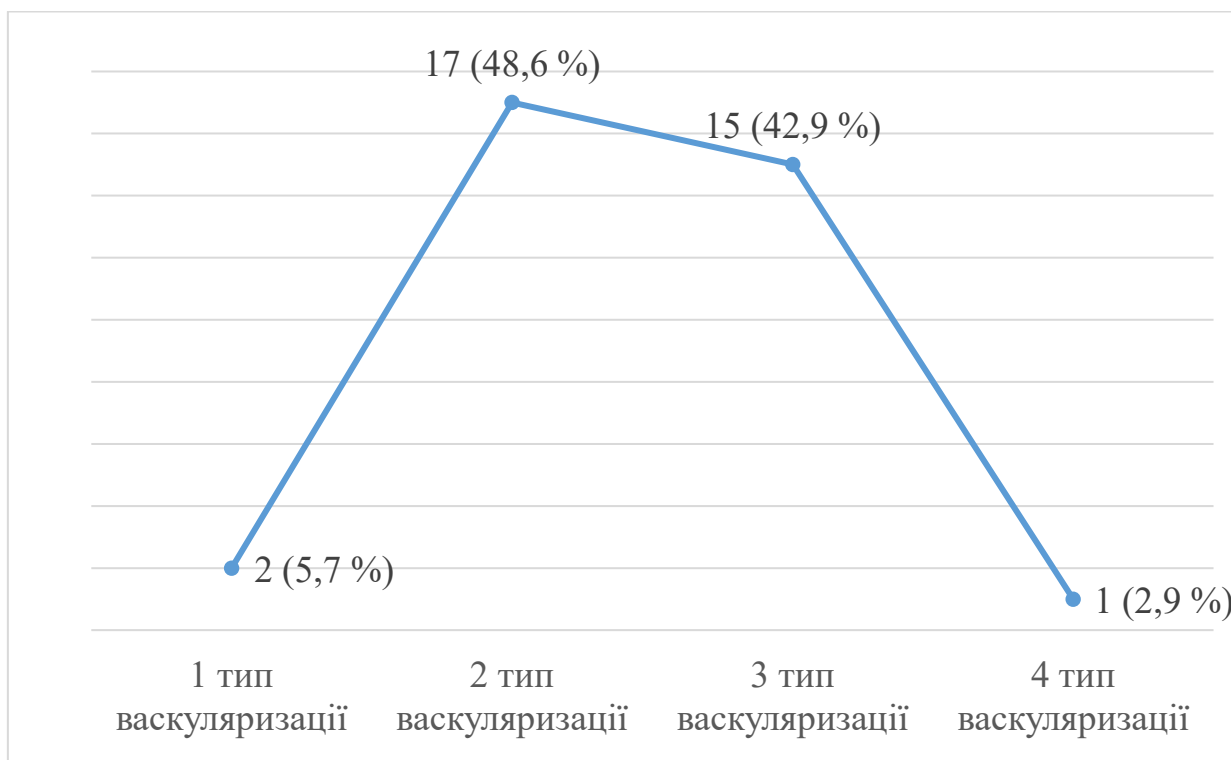


Рисунок 5.2 - Результати оцінки ангіоархітекτονіки вузлових утворень в основній групі дослідження за даними доплерівського картування згідно шкали Rago T., 1998 (n = 35)

В контрлатеральній частці у 7 (46,7 %) пацієнтів виявлено нормальну інтенсивність кровотоку, у 4 (26,7 %) - мале посилення інтенсивності кровотоку, в 3 (20,0 %) - помірне та у 1 (6,7 %) - значне посилення інтенсивності кровотоку, $U = 345,0$; $p = 0,6713$, рис. 5.3.

Таким чином, у хворих з ВТЗ при наявному однобічному ураженні частки щитоподібної залози не виявлено достовірної різниці в інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку в ураженій та контрлатеральній частках щитоподібної залози.

За результатами імпульсної доплерометрії, у 29 (82,9 %) хворих виявлено підвищення пікової систолічної швидкості кровотоку в ВЩА, середні значення показника склали 34,2 (19,4; 41,2) см/с.



У 24 (68,6 %) обстежених діагностовано підвищення максимальної діастолічної швидкості кровотоку, середні значення склали 16,2 (9,8; 20,8) см/с.

Максимальна об'ємна швидкість кровотоку була підвищена у 27 (77,1 %) обстежених та склала в середньому 1,4 (0,8; 1,6) мл/с.

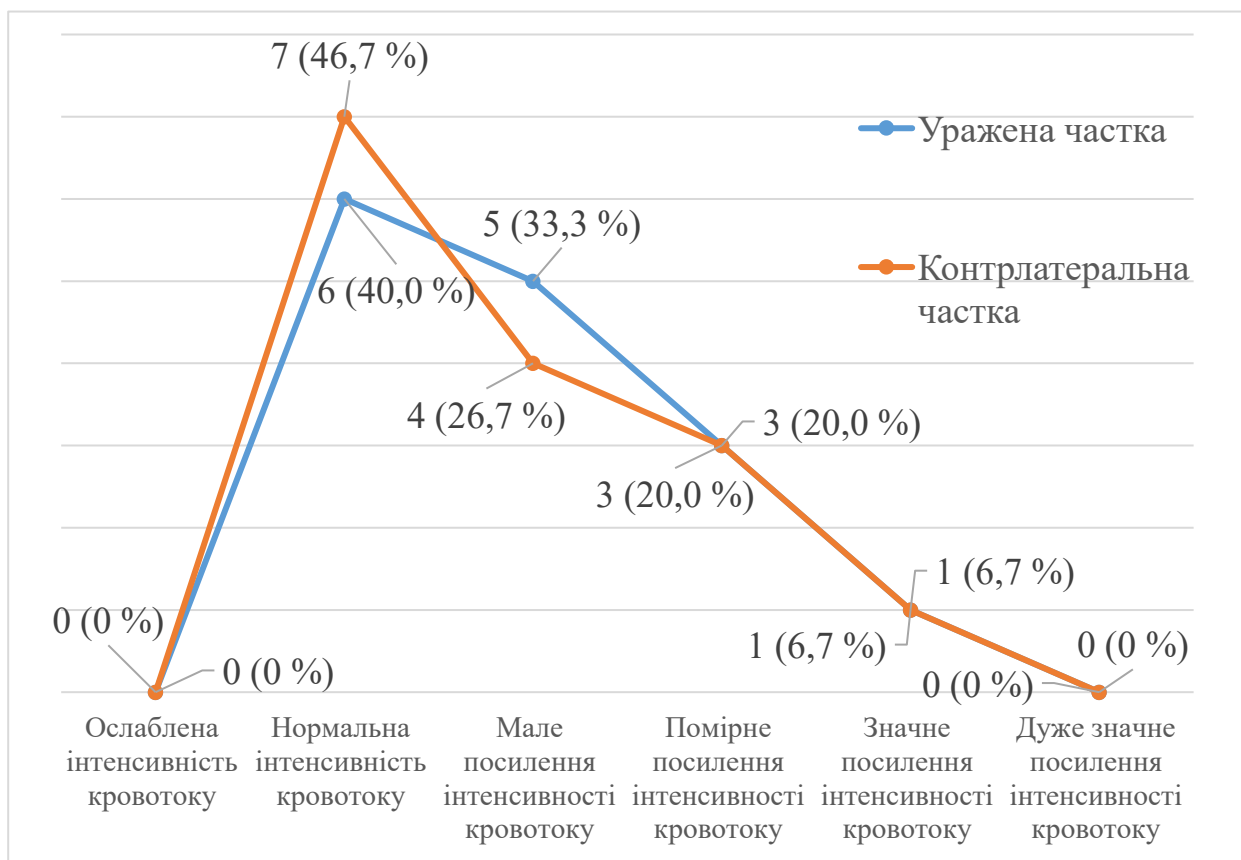


Рисунок 5.3 - Оцінка інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку у пацієнтів основної групи з однобічним ураженням щитоподібної залози (n = 15)

Індекс резистентності був збільшений у 11 (31,4 %) хворих та був у середньому 0,9 (0,6; 1,1).

У 15 (42,9 %) пацієнтів основної групи з однобічним ураженням щитоподібної залози, пікова систолічна швидкість кровотоку в ураженій та контрлатеральній частках щитоподібної залози склали в середньому 31,8 (20,4; 36,9) см/с та 29,7 (19,1; 35,2) см/с, $U = 207,0$; $p = 0,6741$.



Максимальна діастолічна швидкість кровотоку склали відповідно 15,4 (8,1; 19,7) см/с та 14,9 (7,8; 19,2) см/с, $U = 219,0$; $p = 0,7692$.

Максимальна об'ємна швидкість в верхній щитоподібній артерії ураженої та контрлатеральної часток була 1,2 (0,6; 1,4) мл/с та 1,1 (0,6; 1,3) мл/с відповідно, $U = 184,0$; $p = 0,4118$.

Індекс резистентності склав 0,9 (0,6; 1,0) та 0,9 (0,6; 1,1), $U = 341,0$; $p = 0,8951$.

Таким чином, за даними імпульсної доплерометрії в верхній щитоподібній артерії ураженої та контрлатеральної часток щитоподібної залози не виявлено достовірних змін в кількісних параметрах кровотоку.

За результатами передопераційного обстеження та інтраопераційної ревізії в основній та групі порівняння проведено 20 (57,1 %) та 20 (58,8 %) тиреоїдектомій відповідно, 15 (42,9 %) та 14 (41,2 %) гемітиреоїдектомій з видаленням перешийку, $U = 207,0$; $p = 0,6942$, рис. 5.4.

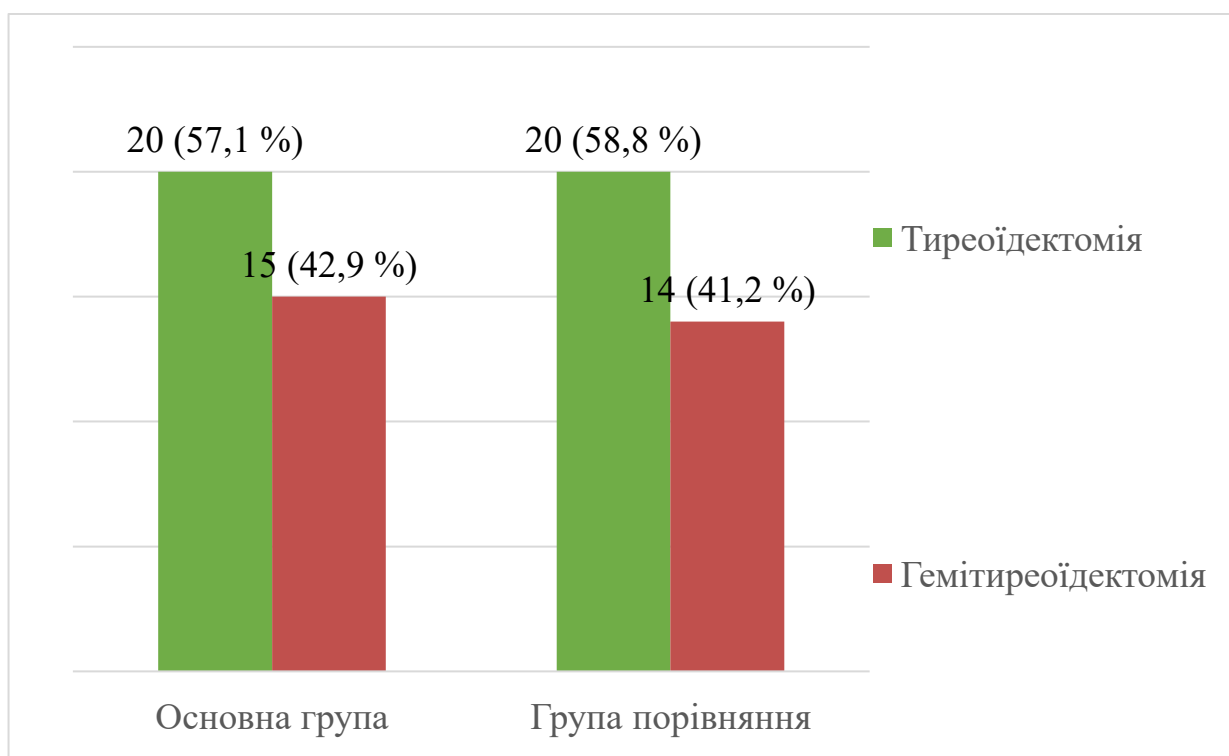


Рисунок 5.4 - Структура оперативних втручань у хворих з вузловим токсичним зобом в групах дослідження ($n = 69$)



Таким чином, в основній групі проведено 15 (42,9 %) органозберігаючих оперативних втручань та 20 (57,1 %) радикальних операцій (тиреоїдектомій), в групі порівняння – 14 (41,2 %) та 20 (58,8 %) відповідно, $U = 186,5$; $p = 0,5496$.

Середня тривалість хірургічного втручання в основній групі була $60,1 \pm 17,9$ хвилин, в групі порівняння - $56,9 \pm 15,7$ хвилин, $U = 374,0$; $p = 0,8117$.

Середня тривалість анестезіологічного забезпечення в основній групі склала $88,7 \pm 21,1$ хвилин, в групі порівняння - $89,3 \pm 28,2$ хвилин, $U = 323,5$; $p = 0,7329$.

В післяопераційному періоді у 7 (35,0 %) хворих основної групи та у 8 (40,0 %) – групи порівняння, після радикальних оперативних втручань на щитоподібній залозі спостерігався післяопераційний гіпаратиреоз, $U = 287,0$; $p = 0,5561$.

У всіх 35 (100 %) пацієнтів основної групи через тиждень після хірургічного втручання було проведено перший курс місцевого фізіотерапевтичного лікування з застосуванням інфрачервоного лазера. Через 3 та 6 місяців після первинного курсу лікування інфрачервоним лазером було проведено повторне інфрачервоне опромінення залишкової паренхіми щитоподібної залози та передньої поверхні шиї у 15 (42,9 %) хворих з органозберігаючими оперативними втручаннями.

У 2 (5,7 %) пацієнтів основної групи та 4 (11,8 %) групи порівняння в ранньому післяопераційному періоді було наявне скупчення серозної рідини під шкірно-підшкірним лоскутом передньої поверхні шиї (серома), яке потребувало проведення пункцій рідинного скупчення з аспірацією серозної рідини. Ще у 1 (2,9 %) хворого групи порівняння мала місце гематома в області шкірно-підшкірного лоскута, яка потребувала редренування.

Таким чином, загальний рівень ускладнень в основній групі склав 2 (5,7 %), в групі порівняння – 5 (14,7 %), $U = 33,0$; $p = 0,0387$.

Летальних випадків серед пацієнтів основної та групи порівняння не спостерігалось.



Середня тривалість госпіталізації в основній групі склала 3,0 (2,0; 4,0) діб, в групі порівняння - 9,0 (6,0; 10,0) діб, $U = 13,0$; $p = 0,0006$. Різниця в тривалості госпіталізації пов'язана з тим, що в основній групі лікувалися проводилося згідно принципів ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) - прискореного (покращеного) відновлення після операції.

За даними післяопераційної патогістологічної діагностики, в основній та групі порівняння переважали токсичні аденоми щитоподібної залози – 21 (60,0 %) та 17 (50,0 %) відповідно, вузловий зоб діагностовано у 10 (28,6 %) хворих основної групи та 12 (35,3 %) – групи порівняння, фолікулярна аденома виявлена у 4 (11,4 %) пацієнтів основної групи та 5 (14,7 %) – групи порівняння. За даними гістологічного дослідження основна та група порівняння були співставними, $U = 435,5$; $p = 0,7325$.

У віддаленому післяопераційному періоді, у всіх 7 (20,0 %) хворих з післяопераційним гіпаратиреозом в основній групі рівень паратгормону відновився в середньому через 3,5 (1,5; 6,0) місяців після хірургічного втручання. В групі порівняння, у всіх 8 (23,5 %) пацієнтів з післяопераційним гіпаратиреозом рівень паратгормону відновився у період 6,5 (3,5; 9,0) місяців після операції, $U = 37,5$; $p = 0,0419$.

Пацієнти основної та групи порівняння, яким було виконано радикальне оперативне втручання (тиреоїдектомія) – 20 (57,1 %) та 18 (52,9 %) відповідно, отримували замісну гормональну терапію препаратами левотироксину.

Досягнення цільових значень ТТГ (2,0 – 3,5 мкМО/мл) після тиреоїдектомії в обох групах відбувалося в середньому через 6 (6; 12) місяців, $U = 450,5$; $p = 0,7277$.

Середня доза замісної терапії левотироксином у випадку радикальної операції в основній групі склала 125,0 (100,0; 125,0) мкг/добу, в групі порівняння - 125,0 (100,0; 150,0) мкг/добу, $U = 425,0$; $p = 0,6854$.

Серед 15 (42,9 %) хворих основної групи, яким виконано резекційне хірургічне втручання на щитоподібній залозі та проведено післяопераційний курс терапії інфрачервоним лазером, вже через 3 - 6 місяці після оперативного втручання, відмічалось зменшення кількості пацієнтів, яким необхідна повноцінна підтримуюча терапія препаратами левотироксину. Частина



прооперованих, яким через 6 місяців була повністю відмінена гормонотерапія склала 6 (40,0 %) пацієнтів, а через 12 місяців – вже 8 (54,3 %) хворих. При цьому середня доза левотироксину для підтримуючої гормональної терапії через 6 та 12 місяців була 25,0 (25,0; 50,0) мкг та 12,5 (12,5; 25,0) мкг відповідно.

Серед 14 (41,2 %) пацієнтів групи порівняння з органозберігаючими оперативними втручаннями, яким не проводився курс терапії інфрачервоним лазером, лише у 2 (14,3 %) хворих було повністю відмінено прийом препаратів левотироксину через 12 місяців після оперативного втручання, $U = 40,5$; $p = 0,0487$. Середня доза підтримуючої гормональної терапії складала 50,0 (25,0; 75,0) мкг, $U = 18,0$; $p = 0,0062$.

На фоні лікування інфрачервоним лазером в основній групі спостерігалось зниження дози підтримуючої гормональної терапії препаратами левотироксину з 50,0 (25,0; 50,0) мкг/добу на початку лікування до 12,5 (12,5; 25,0) мкг/добу через 12 місяців після операції, $T = 5,0$; $p = 0,0081$.

Подібної динаміки серед пацієнтів з органозберігаючими операціями на щитоподібній залозі, які пройшли без фізіотерапевтичного лікування (група порівняння) не спостерігалось: середня доза препаратів левотироксину на початку лікування складала 50 (50; 75) мкг/добу, через 12 місяців після втручання – 50 (25; 75) мкг/добу, $T = 108,0$; $p = 0,7975$.

Таким чином, на фоні проведення фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним лазером у хворих з органозберігаючими оперативними втручаннями (основна група) вдалося у понад половині випадків (53,3 %) повністю відмінити прийом підтримуючої гормональної терапії левотироксином вже через 12 місяців після операції. В групі порівняння такі результати спостерігалися лише у 14,3 % хворих, $U = 40,5$; $p = 0,0487$, рис. 5.5.

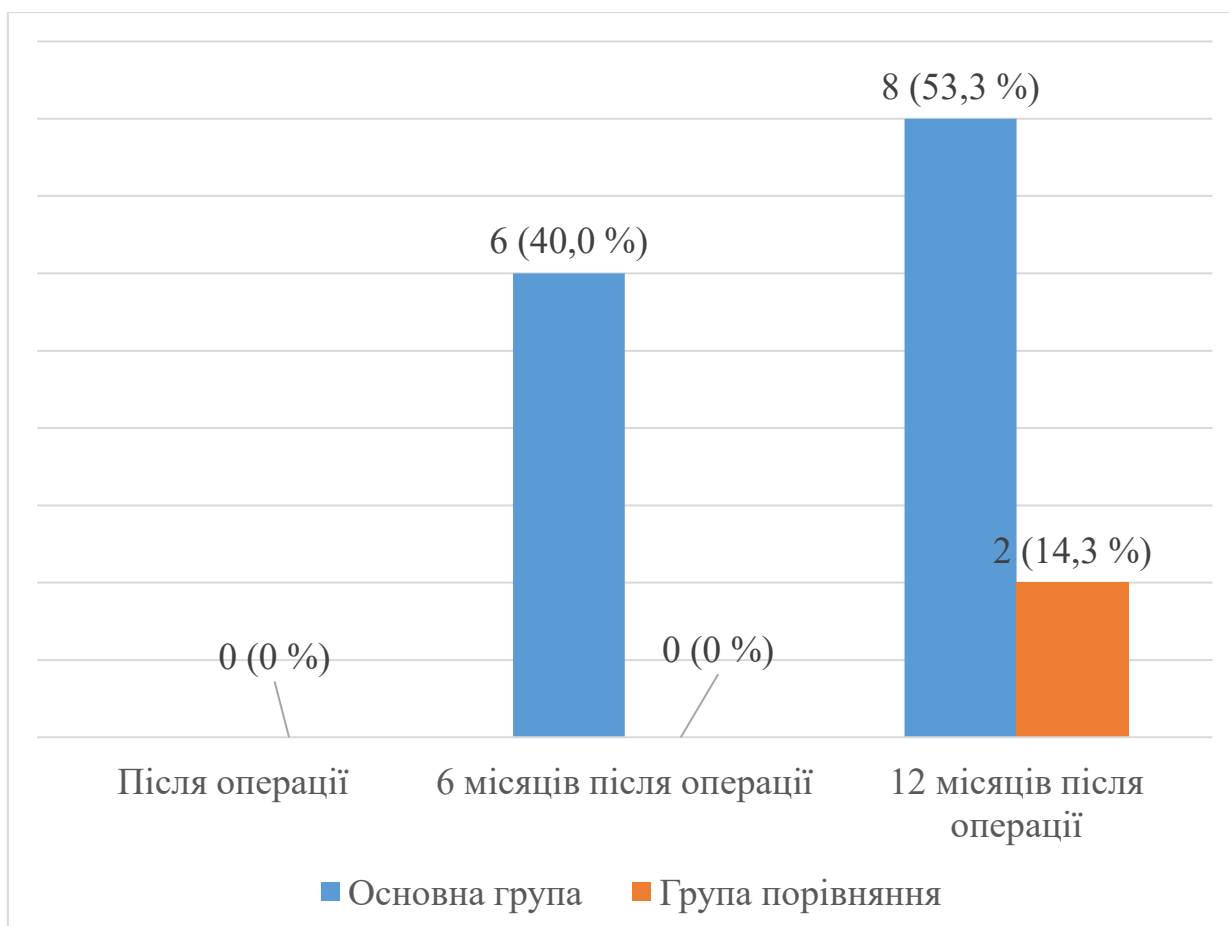


Рисунок 5.5 – Частка пацієнтів основної та групи порівняння після органозберігаючих оперативних втручань, яким було відмінено підтримуючу терапію препаратами левотироксину (n = 29)

У решти 45,7 % хворих основної групі відмічено значне зниження дози підтримуючої гормональної терапії левотироксином (12,5 (12,5; 25,0) мкг/добу) через 12 місяців після фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним лазером у порівнянні з результатами групи порівняння (50,0 (25,0; 75,0) мкг), $U = 18,0$; $p = 0,0062$, рис. 5.6.

За даними УЗД-контролю у пацієнтів основної та групи порівняння після тотальної тиреоїдектомії через 1,5 місяці, 3, 6 та 12 місяців не виявлено залишкової тиреоїдної паренхіми чи інших вогнищевих утворень в проекції видаленої щитоподібної залози.

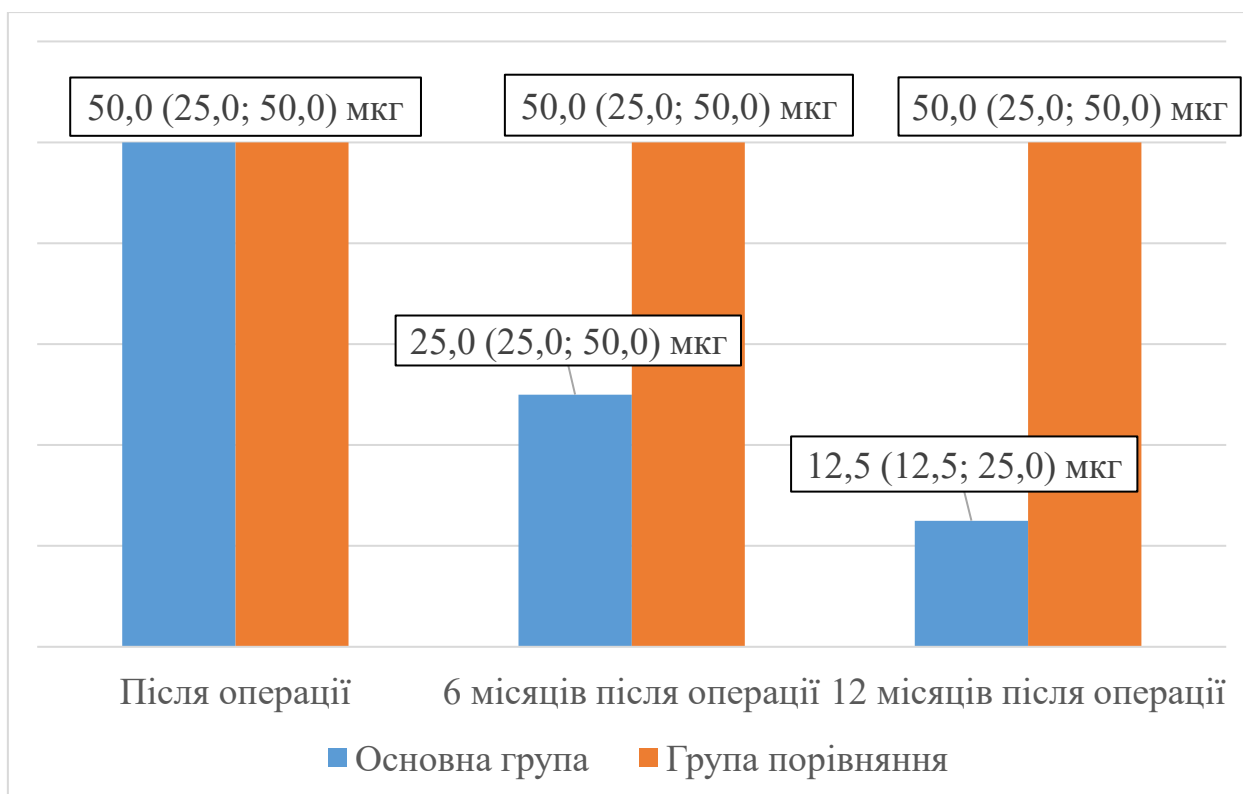


Рисунок 5.6 – Динаміка змін дози підтримуючої терапії препаратами левотироксину у пацієнтів основної та групи порівняння після органозберігаючих оперативних втручань (n = 29)

У 15 (42,9 %) пацієнтів основної групи з органозберігаючими операціями через 1,5 та 3 місяці після втручання, на фоні фізіотерапії інфрачервоним лазером, виявлено незначне збільшення середнього об'єму залишкової паренхіми щитоподібної залози з 7,4 (4,8; 8,9) см³ до 8,8 (6,1; 10,4) см³, T = 95,0; p = 0,4271. Через 6 та 12 місяців середній об'єм залишкової тиреоїдної паренхіми склав відповідно 9,1 (6,6; 11,3) см³, T = 80,0; p = 0,1192 та 9,6 (7,2; 11,8) см³, T = 45,0; p = 0,0327.

У 14 (41,2 %) хворих групи порівняння з органозберігаючими операціями через 1,5 та 3 місяці після втручання середній об'єм залишкової тиреоїдної паренхіми склав 7,6 (5,2; 9,8) см³ та 7,9 (5,4; 10,1) см³, T = 105,0; p = 0,7568. Через 6 та 12 місяців середній об'єм залишкової тиреоїдної паренхіми склав відповідно 8,0 (5,6; 10,7) см³, T = 85,0; p = 0,6137 та 8,2 (6,1; 10,9) см³, T = 55,0; p = 0,4298.



Тобто, через 1 рік з часу виконання органозберігаючої операції, на фоні фізіотерапії інфрачервоним лазером в основній групі виявлено статистично достовірне збільшення об'єму залишкової паренхіми щитоподібної залози. В групі порівняння достовірних змін не виявлено, рис. 5.7.

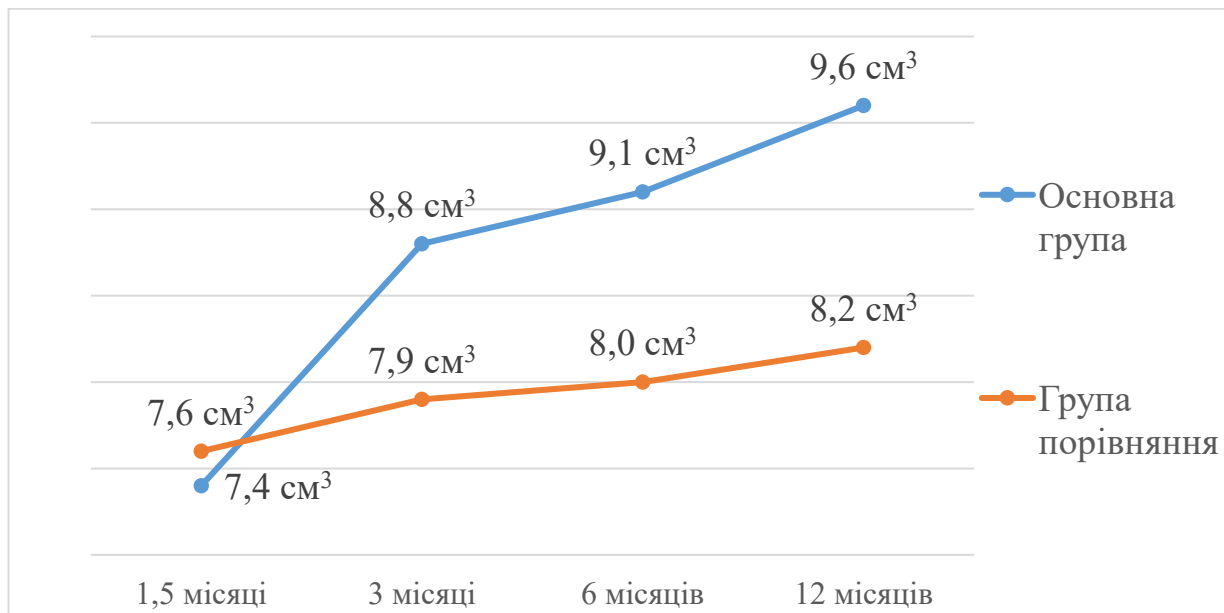


Рисунок 5.7 - Динаміка змін об'єму залишкової тиреоїдної паренхіми за даними УЗД після органозберігаючих оперативних втручань у хворих основної та групи порівняння (n = 31)

Опублікована література за матеріалами розділу: [12]



РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поширеність синдрому тиреотоксикозу в Україні сягає понад 100 осіб на 100 тис. населення, а щорічний приріст числа зареєстрованих хворих досягає 4,7 %. Дана патологія у жінок трапляється у 5 разів частіше, ніж у чоловіків, і може розвинути у будь-якому віці. Це обумовлено перш за все наслідками природного йододефіциту, проте нормальне споживання йоду не виключає ризик виникнення тиреотоксикозу під впливом різних факторів зовнішнього середовища і несприятливою екологічною ситуацією (В. В. Фадєєв, 2021; В. О. Шідловський, 2022).

В основі вузлового токсичного зобу (ВТЗ) лежить вузлова гіперплазія ЩЗ, яка автономно продукує гормони та викликає симптоми гіпертиреозу. Проте, досить часто виникає складність у диференціації ВТЗ і вузлового колоїдного зобу з тиреотоксикозом за клініко-лабораторними даними і результатами інструментальних методів дослідження.

В літературі наводяться суперечливі дані про частоту фолікулярних аденом в структурі загальноприйнятого збірного поняття «вузловий зоб». За даними одних авторів вони становлять від 10,0 % до 30,0 % (А. А. Знаменський, П. С. Ветшев, В. А. Животов, 2020).

Розвиток ВТЗ триває близько 3 – 6 років, при цьому клінічні симптоми гіпертиреозу зазвичай розвивається дуже повільно, часто захворювання перебігає з субклінічним гіпертиреозом.

В літературі часто зустрічається інформація щодо специфічних лабораторних зміни, характерних для ВТЗ: підвищення рівня трийодтироніну (Т3) при відносно нормальних або незначно підвищених рівнях тироксину (Т4), проте на практиці такі гормональні зміни виявляються лише у 15,4 – 22,7 % (С. М. Черенько, С. А. Шептуха, 2020; С. Н. Кононенко, 2022).



В арсеналі інструментальних методів дослідження хворих з ВТЗ є ультразвукова діагностика, тонкоголкова пункційна аспіраційна біопсія з цитологічним дослідженням пунктату, сцинтиграфія та інші.

Чимало авторів роблять акцент на сцинтиграфії як специфічному методі діагностики вузлового токсичного зобу щитоподібної залози та диференціальній діагностиці між іншими патологічними станами, що супроводжуються тиреотоксикозом (О. С. Оліфіров, 2019). Проте практичне застосування цього методу в Україні має місце лише у 1 з 10 пацієнтів з ВТЗ (В. В. Хазієв, А. М. Боровик, 2019).

Щодо хірургічного лікування, багато авторів схиляються на користь органозберігаючих операцій при вузловому зобі, щоб підтримати еутиреоїдний стан пацієнта в післяопераційному періоді і знизити частоту післяопераційних ускладнень (А. Є. Коваленко, М. Д. Тронько, 2019).

Проте, у випадку ВТЗ, при виконанні гемітиреоїдектомії чи субтотальної тиреоїдектомії, ряд авторів відзначає розвиток у багатьох пацієнтів стійкого гіпотиреозу, що потребує призначення замісної гормональної терапії у післяопераційному періоді. Частина залози, що залишається, майже не виконує своєї функції, а є лише субстратом для подальшого розвитку патологічних процесів у ній, тому вони рекомендують виконання тотальної тиреоїдектомії у пацієнтів з ВТЗ (І. А. Хайкіна, В. В. Фадєєв, 2021).

Проаналізувавши літературні джерела, можна зробити висновок, що проблема діагностики та вибору об'єму оперативних втручань у пацієнтів з вузловим токсичним зобом щитоподібної залози залишається відкритою. Відсутній чіткий алгоритм обстеження пацієнтів з тиреотоксикозом, який би дозволив диференціювати токсичну аденому від інших вузлових та дифузних уражень щитоподібної залози з синдромом тиреотоксикозу. Також немає обґрунтованих критеріїв вибору об'єму оперативного втручання у пацієнтів з ВТЗ, особливо у випадку однобічного ураження ЩЗ. Відсутні чіткі докази переваг органозберігаючих операцій на ЩЗ у випадку ВТЗ в порівнянні з



тиреоїдектомією. Тому дана тема є актуальною та перспективною для проведення подальших досліджень.

Метою даної роботи стало покращення результатів діагностики та лікування хворих з вузловим токсичним зобом шляхом оптимізації алгоритму обстеження хворих, обґрунтування об'єму оперативних втручань на щитоподібній залозі та удосконалення післяопераційного лікування пацієнтів даної категорії.

Для досягнення мети поставлені наступні завдання:

1. Вивчити структуру патології щитоподібної залози у хворих на вузловий токсичний зоб.
2. Оцінити зміни показників гемодинаміки у верхній щитоподібній артерії шляхом проведення імпульсно-хвильової доплерографії у пацієнтів з ВТЗ.
3. Оптимізувати алгоритм обстеження пацієнтів з вузловим токсичним зобом шляхом використання імпульсно-хвильової доплерографії.
4. Проаналізувати зміни тиреоїдного профілю у хворих з вузловим токсичним зобом після радикальних та органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі у віддаленому післяопераційному періоді.
5. Удосконалити комплексне лікування хворих після органозберігаючих хірургічних втручань на щитоподібній залозі.

Робота виконана на базі КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, ТОВ «ВІЗУС» та кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та охоплює період з січня 2016 по січень 2022 року.

В дослідження включено 69 (100 %) хворих, у яких за результатами обстеження підтверджено діагноз «Вузловий токсичний зоб» (ВТЗ). Усі пацієнти були розподілені на дві групи.

В групу порівняння увійшло 34 (49,3 %) хворих, які були обстежені та прооперовані на базі хірургічного відділення з ліжками гінекології КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР та лікувально-



діагностичного відділення № 3 ТОВ «ВІЗУС» в період з січня 2016 по грудень 2019 року з приводу ВТЗ згідно існуючих стандартів лікування пацієнтів з даною патологією (American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis, 2016).

В основну групу включено 35 (50,7 %) хворих з ВТЗ, що були обстежені згідно запропонованого алгоритму діагностики та проліковані на базі лікувально-діагностичного відділення № 3 ТОВ «ВІЗУС» в період з січня 2020 по січень 2022 року.

Критеріями включення в дослідження були: згода на участь в науковій роботі; наявність інструментально та лабораторно підтвердженого вузлового токсичного зобу (моно- та полінодозного); тиреотоксикоз легкого, середнього та важкого ступеню; операційний ризик за ASA I – III; вік пацієнтів від 18 до 79 років; первинне оперативне втручання на щитоподібній залозі.

Критеріями не включення були: відмова від обстеження згідно розробленого алгоритму діагностики; вік пацієнта до 18 чи понад 79 років; виконання додаткового симультанного етапу операції з приводу іншої поєднаної хірургічної або ендокринної патології; повторне втручання з приводу захворювання щитоподібної залози; участь в іншому дослідженні.

Основу дисертаційної роботи складають результати власних спостережень, клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження пацієнтів, оперативного та післяопераційного консервативного лікування хворих.

Всі дослідження, проведені в науковій роботі, відповідали біоетичним нормам, не суперечили принципам Гельсінської декларації прав людини і діючим нормативно-правовим актам МОЗ України (наказ № 297 від 02.04.2010 року), затверджених на комісії з питань біоетики ЗДМУ.

Результати спостереження в обох групах оцінювалися на етапі передопераційного обстеження, на першу добу післяопераційного періоду, через 1,5 місяці, 3, 6 та 12 місяців після хірургічної операції (дивись додаток А).



Діагноз ВТЗ у всіх випадках оперативного втручання був підтверджений патогістологічним дослідженням.

Середній вік пацієнтів в основній групі склав $55,7 \pm 11,5$ років, у групі порівняння - $51,7 \pm 12,9$ років, $U = 255$; $p = 0,487$.

При цьому, на себе звертає увагу той факт, що значну частину пацієнтів з ВТЗ складають хворі у віці понад 50 років – 46 (66,7 %).

Гендерна структура пацієнтів основної групи представлена 28 (80,0 %) жінками та 7 (20,0 %) чоловіками. В групу порівняння ввійшло 29 (85,3 %) жінок та 5 (14,7 %) чоловіків.

Обстеження пацієнтів групи порівняння на доопераційному етапі виконувалося згідно стандартів АТА (American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis, 2016).

Всі 35 (100 %) пацієнтів основної групи були обстежені згідно оптимізованого нами алгоритму діагностики вузлового токсичного зобу.

Оцінюючи тиреоїдну функцію, у всіх хворих груп дослідження мав місце гіпертиреоїдний стан. В основній групі у 12 (34,3 %) пацієнтів гіпертиреоз був у стадії компенсації, в групі порівняння – у 13 (38,2 %). Субкомпенсований гіпертиреоз діагностовано у 23 (65,7 %) пацієнтів основної групи та 21 (61,8 %) обстеженого групи порівняння. Декомпенсація гіпертиреозу в основній та групі порівняння не спостерігалася.

Середні рівні ТТГ в основній та групі порівняння склали 0,2 (0,1; 0,7) мкМЕ/мл та 0,1 (0,1; 0,2) мкМЕ/мл відповідно, $U = 785,0$; $p = 0,9456$.

Рівні вільного Т4 були підвищені у 77,1 % хворих основної групи та у 70,6 % обстежених групи порівняння: середні рівні 14,0 (11,6; 18,0) пмоль/л та 15,4 (12,4; 18,6) пмоль/л відповідно, $U = 583,5$; $p = 0,6391$.

Вільний Т3 був підвищений лише у 42,9 % та 46,7 % пацієнтів основної та групи порівняння відповідно: середні значення показника 3,9 (2,8; 5,6) пг/мл та 4,2 (3,3; 6,0) пг/мл, $U = 462,5$; $p = 0,7287$.



Рівень АТ-рТТГ знаходився в межах референтних значень (менше 1,0 МО/мл) у всіх пацієнтів основної та групи порівняння, що був диференційним маркером між ВТЗ та дифузним токсичним зобом, що свідчило про відсутність ДТЗ у пацієнтів в групах дослідження.

Показник АТ-ТПО знаходилися в межах референтних значень (менше 20 МО/мл) у всіх 35 (100 %) хворих основної та 34 (100 %) пацієнтів групи порівняння, що свідчило про відсутність автоімунного тиреоїдиту у обстежених з вузловим токсичним зобом в групах дослідження.

За даними УЗД, в основній групі одновузловий ВТЗ діагностовано у 14 (40,0 %) пацієнтів. Багатовузлове ураження однієї частки – у 1 (2,9 %) хворих, а полінодозний ВТЗ з ураженням обох часток – у 20 (57,1 %) прооперованих.

В групі порівняння мононодозний вузловий токсичний зоб виявлено у 12 (35,3 %) хворих. Багатовузловий ВТЗ з ураженням двох часток діагностовано у 20 (58,8 %) пацієнтів. У 2 (5,9 %) полінодозне ураження спостерігалось в одній частці щитоподібної залози.

За результатами ТАПБ, у 25 (71,4 %) хворих основної групи та 23 (67,6 %) групи порівняння виявлена цитологічна картина пунктату 2 категорії, у 6 (17,1 %) та 7 (20,6 %) відповідно - 3 категорії та у 4 (11,5 %) пацієнтів основної групи та 4 (11,8 %) групи порівняння - пунктат 4 категорії за класифікацією Bethesda.

Всім 35 (100 %) основної групи додатково виконане УЗД-доплерівське кольорове картування внутрішнотиреоїдного кровотоку та доплерометрія параметрів кровотоку у верхніх тиреоїдних артеріях з обох боків.

За даними кольорового та енергетичного доплерівського картування вузлових утворень щитоподібної залози, у переважної більшості хворих виявлені 2 (перинодулярний) та 3 (змішаний) типи нодулярної васкуляризації – 32 (91,4 %) пацієнтів.

За даними оцінки інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку 20 (57,1 %) хворих основної групи з двобічним вузловим ураженням



щитоподібної залози, у 15 (75,0 %) мало місце нормальне та мале посилення інтенсивності кровотоку тиреоїдної паренхіми.

Серед 15 (42,9 %) пацієнтів основної групи з однобічним моно- чи багатовузловим ураженням щитоподібної залози, в ураженій вузлами частці у 6 (40,0 %) пацієнтів виявлено нормальну інтенсивність кровотоку, у 5 (33,3 %) - мале посилення інтенсивності кровотоку, в 3 (20,0 %) помірне та у 1 (6,7 %) - значне посилення інтенсивності кровотоку.

В контрлатеральній частці у 7 (46,7 %) пацієнтів виявлено нормальну інтенсивність кровотоку, у 4 (26,7 %) - мале посилення інтенсивності кровотоку, в 3 (20,0 %) - помірне та у 1 (6,7 %) - значне посилення інтенсивності кровотоку, $U = 345,0$; $p = 0,6713$.

Отримані дані свідчать, що у хворих з ВТЗ при наявному однобічному ураженні щитоподібної залози (одна частка) немає достовірної різниці в інтенсивності інтратиреоїдного кровотоку в ураженій та контрлатеральній частках ЩЗ.

За результатами імпульсної доплерометрії хворих основної групи, у 29 (82,9 %) пацієнтів виявлено підвищення пікової систолічної швидкості кровотоку в ВЩА, середні значення показника склали 34,2 (19,4; 41,2) см/с. У 24 (68,6 %) обстежених діагностовано підвищення максимальної діастолічної швидкості кровотоку, середні значення склали 16,2 (9,8; 20,8) см/с. Максимальна об'ємна швидкість кровотоку була підвищена у 27 (77,1 %) обстежених та складала в середньому 1,4 (0,8; 1,6) мл/с. Індекс резистентності був збільшений у 11 (31,4 %) хворих та був у середньому 0,9 (0,6; 1,1).

За даними аналізу кількісних показників кровотоку у пацієнтів з однобічним ураженням щитоподібної залози (одна частка) в верхній щитоподібній артерії ураженої та контрлатеральної часток, у 15 (42,9 %) пацієнтів пікова систолічна швидкість кровотоку в ураженій та контрлатеральній частках щитоподібної залози склали в середньому 31,8 (20,4; 36,9) см/с та 29,7 (19,1; 35,2) см/с, $U = 207,0$; $p = 0,6741$. Максимальна діастолічна швидкість кровотоку склали відповідно 15,4 (8,1; 19,7) см/с та 14,9



(7,8; 19,2) см/с, $U = 219,0$; $p = 0,7692$. Максимальна об'ємна швидкість в верхній щитоподібній артерії ураженої та контрлатеральної часток була 1,2 (0,6; 1,4) мл/с та 1,1 (0,6; 1,3) мл/с відповідно, $U = 184,0$; $p = 0,4118$. Індекс резистентності склав 0,9 (0,6; 1,0) та 0,9 (0,6; 1,1), $U = 341,0$; $p = 0,8951$.

Таким чином, за даними імпульсної доплерометрії в верхній щитоподібній артерії ураженої та контрлатеральної часток щитоподібної залози не виявлено достовірних змін в кількісних параметрах кровотоку.

Усі 69 (100 %) пацієнтів обох груп дослідження були прооперовані в плановому порядку, під загальною комбінованою анестезією зі штучною вентиляцією легенів.

У пацієнтів, у яких мало місце двобічне багатовузлове ураження щитоподібної залози за результатами доопераційного обстеження (20 (57,1 %) хворих основної групи та 20 (58,8 %) - групи порівняння) була виконана тиреоїдектомія за загальноприйнятою методикою.

Пацієнтам з моноузловим токсичним зобом (14 (40,0 %) хворих основної групи та 12 (35,3 %) – групи порівняння) та з багатовузловим ураженням однієї з часток щитоподібної залози (2 (5,9 %) обстежених групи порівняння та 1 (2,9 %) хворий основної групи) була проведена гемітиреоїдектомія з обов'язковим видаленням перешийку щитоподібної залози за загальноприйнятою методикою.

Таким чином, в основній групі проведено 15 (42,9 %) органозберігаючих оперативних втручань та 20 (57,1 %) радикальних операцій (тиреоїдектомій), в групі порівняння – 14 (41,2 %) та 20 (58,8 %) відповідно, $U = 186,5$; $p = 0,5496$.

Середня тривалість хірургічного втручання в основній групі була $60,1 \pm 17,9$ хвилин, в групі порівняння - $56,9 \pm 15,7$ хвилин, $U = 374,0$; $p = 0,8117$.

Середня тривалість анестезіологічного забезпечення в основній групі склала $88,7 \pm 21,1$ хвилин, в групі порівняння - $89,3 \pm 28,2$ хвилин, $U = 323,5$; $p = 0,7329$.



В якості контролю за функціонуванням прищитоподібних залоз у пацієнтів, яким виконано радикальне втручання на ЩЗ, через добу після операції проводилося визначення рівня паратгормону в крові.

В післяопераційному періоді у 7 (35,0 %) хворих основної групи та у 8 (44,4 %) – групи порівняння, після радикальних оперативних втручань на щитоподібній залозі спостерігався післяопераційний гіпопаратиреоз, $U = 287,0$; $p = 0,5561$.

У всіх 7 (20,0 %) хворих основної групи рівень паратгормону відновився в середньому через 3,5 (1,5; 6,0) місяців після хірургічного втручання. В групі порівняння, у всіх 8 (23,5 %) пацієнтів з післяопераційним гіпопаратиреозом рівень паратгормону відновився у період 6,5 (3,5; 9,0) місяців після операції, $U = 37,5$; $p = 0,0419$.

У 2 (5,7 %) пацієнтів основної групи та 4 (11,8 %) групи порівняння в ранньому післяопераційному періоді було наявне скупчення серозної рідини під шкірно-підшкірним лоскутом передньої поверхні шиї (серома), яке потребувало проведення пункцій рідинного скупчення з аспірацією серозної рідини. Ще у 1 (2,9 %) хворого групи порівняння мала місце гематома в області шкірно-підшкірного лоскута, яка потребувала редренування.

Таким чином, загальний рівень ускладнень в основній групі склав 2 (5,7 %), в групі порівняння – 5 (14,7 %), $U = 33,0$; $p = 0,0387$.

Летальних випадків серед пацієнтів основної та групи порівняння не спостерігалось.

Середня тривалість госпіталізації в основній групі склала 3,0 (2,0; 4,0) діб, в групі порівняння - 9,0 (6,0; 10,0) діб, $U = 13,0$; $p = 0,0006$. Різниця в тривалості госпіталізації пов'язана з тим, що в основній групі лікування проводилося згідно принципів ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) - прискореного (покращеного) відновлення після операції.

Планове морфологічне дослідження операційного матеріалу виконувалося на базі центрального відділення КУ «Запорізьке обласне



патологоанатомічне бюро» та морфологічної лабораторії МЦ «ЮЛІС». Дослідження проводилося лікарями вищої категорії.

За даними післяопераційної патогістологічної діагностики, в основній та групі порівняння переважали токсичні аденоми щитоподібної залози – 21 (60,0 %) та 17 (50,0 %) відповідно, вузловий зоб діагностовано у 10 (28,6 %) хворих основної групи та 12 (35,3 %) – групи порівняння, фолікулярна аденома виявлена у 4 (11,4 %) пацієнтів основної групи та 5 (14,7 %) – групи порівняння.

За даними гістологічного дослідження основна та група порівняння були співставними, $U = 435,5$; $p = 0,7325$.

У всіх 35 (100 %) пацієнтів основної групи через тиждень після хірургічного втручання було проведено перший курс місцевого фізіотерапевтичного лікування з застосуванням інфрачервоного лазера. Через 3 та 6 місяців після первинного курсу лікування інфрачервоним лазером було проведено повторне інфрачервоне опромінення залишкової паренхіми щитоподібної залози та передньої поверхні шиї у 15 (42,9 %) хворих з органозберігаючими оперативними втручаннями.

Інфрачервоне опромінення передньої поверхні шиї проводилося протягом 5 хвилин, з потужністю випромінювання 5 – 7 Вт та частотою імпульсів 300 – 600 Гц. Курс лікування складався з 10 – 14 процедур в щоденному режимі.

Пацієнти основної та групи порівняння, яким було виконано радикальне оперативне втручання (тиреоїдектомія) – 20 (57,1 %) та 18 (52,9 %) відповідно, отримували замісну гормональну терапію препаратами левотироксину.

Досягнення цільових значень ТТГ (2,0 – 3,5 мкМО/мл) після тиреоїдектомії обох групах відбувалося в середньому через 6 (6; 12) місяців, $U = 450,5$; $p = 0,7277$.

Середня доза замісної терапії левотироксином у випадку радикальної операції в основній групі склала 125,0 (100,0; 125,0) мкг/добу, в групі порівняння - 125,0 (100,0; 150,0) мкг/добу, $U = 425,0$; $p = 0,6854$.



Серед 15 (42,9 %) хворих основної групи, яким виконано резекційне хірургічне втручання на щитоподібній залозі та проведено післяопераційний курс терапії інфрачервоним лазером, вже через 3 - 6 місяці після оперативного втручання, відмічалось зменшення кількості пацієнтів, яким необхідна повноцінна підтримуюча терапія препаратами левотироксину. Частина прооперованих, яким через 6 місяців була повністю відмінена гормональна терапія склала 6 (40,0 %) пацієнтів, а через 12 місяців – вже 8 (54,3 %) хворих. При цьому середня доза левотироксину для підтримуючої гормональної терапії через 6 та 12 місяців склала 25,0 (25,0; 50,0) мкг та 12,5 (12,5; 25,0) мкг відповідно.

Серед 14 (41,2 %) пацієнтів групи порівняння з органозберігаючими оперативними втручаннями, яким не проводився курс терапії інфрачервоним лазером, лише у 2 (14,3 %) хворих було повністю відмінено прийом препаратів левотироксину через 12 місяців після оперативного втручання, $U = 40,5$; $p = 0,0487$. Середня доза підтримуючої гормональної терапії складала 50,0 (25,0; 75,0) мкг, $U = 18,0$; $p = 0,0062$.

На фоні лікування інфрачервоним лазером в основній групі спостерігалось зниження дози підтримуючої гормональної терапії препаратами левотироксину з 50,0 (25,0; 50,0) мкг/добу на початку лікування до 12,5 (12,5; 25,0) мкг/добу через 12 місяців після операції, $T = 5,0$; $p = 0,0081$.

Подібної динаміки серед пацієнтів з органозберігаючими операціями на щитоподібній залозі, які пройшли без фізіотерапевтичного лікування (група порівняння) не спостерігалось: середня доза препаратів левотироксину на початку лікування складала 50,0 (50,0; 75,0) мкг/добу, через 12 місяців після втручання – 50,0 (25,0; 75,0) мкг/добу, $T = 108,0$; $p = 0,7975$.

Таким чином, на фоні проведення фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним лазером у хворих з органозберігаючими оперативними втручаннями (основна група) вдалося у понад половині випадків (53,3 %) повністю відмінити прийом підтримуючої гормональної терапії



левотироксином вже через 12 місяців після операції. В групі порівняння такі результати спостерігалися лише у 14,3 % хворих, $U = 40,5$; $p = 0,0487$.

У решти 45,7 % хворих основної групи відмічено значне зниження дози підтримуючої гормональної терапії левотироксином (12,5 (12,5; 25,0) мкг/добу) через 12 місяців після фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним лазером у порівнянні з результатами групи порівняння (50,0 (25,0; 75,0) мкг), $U = 18,0$; $p = 0,0062$.

За даними УЗД-контролю у хворих основної та групи порівняння після тотальної тиреоїдектомії через 1,5 місяці, 3, 6 та 12 місяців не виявлено залишкової тиреоїдної паренхіми чи інших вогнищевих утворень в проекції видаленої щитоподібної залози.

У 15 (42,9 %) пацієнтів основної групи з органозберігаючими операціями через 1,5 та 3 місяці після втручання, на фоні фізіотерапії інфрачервоним лазером, виявлено незначне збільшення середнього об'єму залишкової паренхіми щитоподібної залози з 7,4 (4,8; 8,9) см³ до 8,8 (6,1; 10,4) см³, $T = 95,0$; $p = 0,4271$. Через 6 та 12 місяців середній об'єм залишкової тиреоїдної паренхіми в групі склав 9,1 (6,6; 11,3) см³, $T = 80,0$; $p = 0,1192$ та 9,6 (7,2; 11,8) см³, $T = 45,0$; $p = 0,0327$ відповідно.

У 14 (41,2 %) хворих групи порівняння з органозберігаючими оперативними втручаннями через 1,5 та 3 місяці після хірургічного втручання середній об'єм залишкової тиреоїдної паренхіми склав 7,6 (5,2; 9,8) см³ та 7,9 (5,4; 10,1) см³, $T = 105,0$; $p = 0,7568$. Через 6 та 12 місяців середній об'єм залишкової паренхіми щитоподібної залози склав відповідно 8,0 (5,6; 10,7) см³, $T = 85,0$; $p = 0,6137$ та 8,2 (6,1; 10,9) см³, $T = 55,0$; $p = 0,4298$.

Таким чином, через 12 місяців з моменту органозберігаючого оперативного втручання, на фоні терапії інфрачервоним лазером в основній групі виявлено статистично достовірне збільшення об'єму залишкової тиреоїдної паренхіми. В групі порівняння подібних змін не спостерігалось.

Також на себе звертає увагу той факт, що у пацієнтів основної групи, в результаті проведеного фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним



356426833574054

лазером, відмічається зникнення післяопераційного набряку в області передньої поверхні шиї в середньому через 1,5 (1,5; 3,0) місяці. В групі порівняння, післяопераційний набряк спостерігався в середньому 3 (1,5; 3) місяці, $U = 36,0$; $p = 0,0397$.

Таким чином, використання фізіотерапевтичного лікування інфрачервоним лазером в післяопераційному періоді має ряд позитивних впливів: зменшення післяопераційного набряку в області передньої поверхні щитоподібної залози та зниження проявів післяопераційного тиреоїдиту при органозберігаючих хірургічних втручаннях на щитоподібній залозі, зменшення тривалості відновлення функції прищитоподібних залоз шляхом стимуляції локального кровообігу, стимуляція гіпертрофії залишкової тиреоїдної паренхіми та, як результат, відновлення гормонального статусу у хворих з резекційними втручаннями на ЩЗ.



ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні представлені теоретичне обґрунтування та практичне вирішення наукового завдання щодо покращення результатів діагностики та лікування хворих з вузловим токсичним зобом шляхом оптимізації алгоритму обстеження хворих, обґрунтування об'єму оперативних втручань на щитоподібній залозі та удосконалення післяопераційного лікування пацієнтів даної категорії.

1. В структурі вузлового токсичного зобу в обох групах дослідження переважав багатовузловий зоб з двобічним ураженням тиреоїдної паренхіми – 20 (57,1 %) хворих в основній групі та 20 (58,8 %) – в групі порівняння. Багатовузловий зоб з ураженням однієї частки залози виявлено у 1 (2,9 %) пацієнта в основній та у 2 (5,9 %) – в групі порівняння. Мононодозний зоб діагностовано у 14 (40,0 %) та 12 (35,3 %) хворих основної та групи порівняння відповідно.

2. За даними імпульсно-хвильової доплерографії параметрів кровотоку у верхній щитоподібній артерії у хворих з ВТЗ виявлено підвищення пікової систолічної швидкості кровотоку до 34,2 (19,4; 41,2) см/с, максимальної діастолічної швидкості кровотоку до 16,2 (9,8; 20,8) см/с, максимальної об'ємної швидкості кровотоку до 1,4 (0,8; 1,6) мл/с у порівнянні з рефернтними значеннями.

3. Використання імпульсно-хвильової доплерографії кровотоку у ВЩА в алгоритмі діагностики хворих з ВТЗ дає змогу запідозрити на етапі інструментального обстеження гіперфункцію щитоподібної залози у понад 70,0 % обстежених. Проте даний метод не дає змогу чітко локалізувати уражену частку ЩЗ: за даними імпульсно-хвильової доплерографії ураженої та контрлатеральної часток щитоподібної залози не виявлено достовірних змін в кількісних параметрах кровотоку.

4. Середні дози підтримуючої гормональної терапії препаратами левотироксину в основній групі знизилися з 50,0 (25,0; 50,0) мкг/добу на



початку лікування до 12,5 (12,5; 25,0) мкг/добу через 12 місяців після операції, $T = 5,0$; $p = 0,0081$. Подібної динаміки серед пацієнтів які пройшли без фізіотерапевтичного лікування (група порівняння) не спостерігалось: середня доза препаратів левотироксину на початку лікування складала 50,0 (50,0; 75,0) мкг/добу, через 12 місяців після втручання – 50,0 (25,0; 75,0) мкг/добу, $T = 108,0$; $p = 0,7975$. Середня доза замісної терапії левотироксином через 12 місяців після тиреоїдектомії в основній групі склала 125,0 (100,0; 125,0) мкг/добу, в групі порівняння – 125,0 (100,0; 150,0) мкг/добу, $U = 425,0$; $p = 0,6854$.

5. Використання в комплексному післяопераційному лікуванні пацієнтів з ВТЗ фізіотерапевтичної терапії інфрачервоним лазером у хворих з органозберігаючими оперативними втручаннями дало змогу в основній групі у понад половині випадків (53,3 %) повністю відмінити прийом підтримуючої гормональної терапії левотироксином вже через 12 місяців після операції, в групі порівняння такі результати спостерігалися лише у 14,3 % хворих, $U = 40,5$; $p = 0,0487$.



СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007–2017 рр. / Ткаченко В. І., Максимець Я. А., Видиборець Н. В. та ін. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. № 3 (14). С. 272–277. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426>.
2. Антоненко А. М., Коршун М. М. Фактори навколишнього середовища як чинники ризику патології щитоподібної залози (аналітичний огляд літератури, перше повідомлення). *Environment and Health*. 2016. № 3. С. 74–79. <https://doi.org/10.32402/dovkil2016.03.074>.
3. Антоненко А. М., Коршун М. М. Фактори навколишнього середовища як чинники ризику патології щитоподібної залози (аналітичний огляд літератури, друге повідомлення). *Environment and Health*. 2017. № 1. С. 59–64. <https://doi.org/10.32402/dovkil2017.01.059>.
4. Бавус І. В. Дослідження стану щитоподібної залози серед студентів із різних регіонів України з використанням ультразвукових технологій. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю молодих вчених та студентів. (м. Запоріжжя, 13 – 17 травн. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 3-4.
5. Богданова Т. І., Зурнаджи Л. Ю., Коваленко А. Є. Стандартизація показань для проведення інтраопераційних експресгістологічних досліджень вузлових новоутворень щитовидної залози. Інформаційний лист. Київ: Укрмедпатентінформ. 2015. 5 с.
6. Власенко М. В., Паламарчук А. В., Прудіус П. Г. Вузлова форма зоба: анамнез, клінічна картина, діагностика (1-ше подання). *Практикуючий лікар*. 2020. № 1. С. 30-41. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/614>



7. Власенко М. В., Паламарчук А. В., Прудіус П. Г. Вузлова форма зоба: лікування (2-ге подання). *Практикуючий лікар*. 2021. № 3. С. 36-44. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/download/654/558>.
8. Вовк В. І., Омеляш У. В. Лімфоцитарні інфільтрати у щитоподібній залозі у хворих оперованих з приводу тироїдної патології. *Праці наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки*. 2019. № 57(2). С. 59-65.
9. Гатія М. С., Кубрак М. А. Хірургічні аспекти лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022* : матеріали Всеукр. наук-практ. конф. студентів та молодих вчених Запорізького державного медичного університету. (м. Запоріжжя, 4 лютого 2022 р.). Запоріжжя, 2022. С. 43-44.
10. Гнатюк М. С., Шідловський О. В., Осадчук Д. В., Шідловський В. О. Морфологічні зміни тканини щитоподібної залози у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб. *Шпитальна хірургія*. 2010. № 2. С. 34-39. http://nbuv.gov.ua/UJRN/shpkhir_2010_2_9.
11. Дерев'янюк Д. О., Дмитрук С. М., Вітківська О. М., Дмитрук С. А. Лабораторні показники тиреоїдного статусу в осіб з ранніми формами патології щитоподібної залози. *Природничі науки*. 2015. № 12. С. 57-64. <https://repository.sspu.edu.ua/handle/123456789/3274>.
12. Завгородній С. М., Гатія М. С. Віддалені результати застосування інфрачервоного лазера у пацієнтів з органозберігаючими операціями з приводу вузлового токсичного зобу. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2023. № 4(84). С. 5-9. <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-4-5>.
13. Завгородній С. М., Гатія М. С., Кубрак М. А., Данилюк М. Б. Застосування терапії інфрачервоним лазером в післяопераційному періоді у пацієнтів із вузловим токсичним зобом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 586-590. <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259568>.
14. Завгородній С. М., Гатія М. С., Кубрак М. А., Данилюк М. Б. Параметри інтратиреоїдної гемодинаміки у пацієнтів з вузловим токсичним зобом.



- Вісник проблем біології та медицини*. 2023. Вип. 3(170). С 210-217.
<http://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-3-170-210-217>.
15. Завгородній С. М., Гатія М. С., Кубрак М. А., Данилюк М. Б. Хірургічне лікування хворих на вузловий токсичний зоб. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 370-374. <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.229724>
16. Захарченко Т. Ф., Гулеватий С. В., Волінець І. П. Статеві й вікові особливості змін імунологічних показників у хворих на рак щитоподібної залози і хворих на токсичний зоб після радіоїодотерапії. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. Вип. 15, № 8. С. 610–618. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.15.8.2019.191684>
17. Зінченко А. В. Порушення серцевої діяльності як перша скарга тиреотоксикозу. *Актуальні питання сучасної медицини : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю студентів, молодих вчених та фахівців*, 19 травня. Харків, 2022. С. 51.
18. Зубкова С. Т. Особенности сердечно-сосудистых нарушений при тиреотоксикозе. *Здоров'я України*. 2008. № 20/1. С. 50–51.
19. Зубов А. Д., Чирков Ю. Э., Чередниченко С. И., Губанов Д. М. THIRADS: ультразвуковая классификация узлов щитовидной железы. *Променева діагностика, променева терапія*. 2010. № 3. С. 33-38.
20. Клименко І. А, Толстанов О. К. Перспективи розвитку тиреоїдної хірургії в Україні: огляд літератури. *Український медичний часопис*. 2020. Т.2 – VII/VIII, № 4(138), С. 1-4. <http://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.138.183767>.
21. Комбинированное применение классификационных систем TIRADS и TBSRTC для прогнозирования злокачественности узловой патологии щитовидной железы / Ю. И. Караченцев, Е. П. Корчагин, Н. И. Гойденко и др. *Журнал НАМН України*. 2015. № 3-4. С. 389-393. file:///D:/%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D1%8C%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C/Downloads/jnamnu_2015_21_3-4_16.pdf.



22. Корзун В. Н., Воронцова Т. О. Вплив природних і техногенних чинників на функцію щитоподібної залози (огляд літератури). *Довкілля та здоров'я*. 2019. № 3. С. 61-68. <https://doi.org/10.32402/dovkil2019.03.061>.
23. Корзун В. Н., Воронцова Т. О., Антонюк І. Ю. Екологія і захворювання щитоподібної залози. Київ: Міжрегіональний видавничий центр «Медінформ», 2018. 743 с.
24. Кравченко В. І. Йодний дефіцит як причина високої розповсюженості тиреоїдної патології серед населення регіонів, що постраждали після аварії на ЧАЕС. *Журнал НАМН України*. 2016. № 2(22). С. 222. http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_2_12.
25. Курбаниязов З. Б., Бабажанов А. С., Зайниев А. Ф. Анализ результатов хирургического лечения больных узловым зобом. *Медицинский журнал Узбекистана*. 2018. № 6. С. 47-50.
26. Лісіна А. В., Галашко М. М. Можливості медичної та фізичної реабілітації для відновлення нормального функціонування організму у пацієнтів після оперативного лікування токсичного зобу. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Сімнадцяті Данилевські читання): зб. тез доп. наук.-практ. конф. (м. Харків, 13 – 14 вересня 2018 р.)*. Харків, 2018. С. 92.
27. Лящук Р. П., Лящук П. М. Патоморфоз основних тиреопатій (огляд літератури та власні спостереження). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. № 14(1). С. 51-54. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127092>.
28. Мазур О. В., Паламарчук В. О. Використання малоінвазивних методів лікування новоутворень щитоподібної залози. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2020. № 2(70). С. 70-78. <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-2-70>.
29. Макар Р. Д., Павловський І. М., Макар О. Р. Тиреотоксичний криз: сучасні уявлення, підходи до діагностики та лікування. *Міжнародний*



- ендокринологічний журнал*. 2020. Вип. 16, № 3. С. 278-286.
<https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205279>.
30. Макар Р. Д. Функциональная автономия щитовидной железы: современное состояние проблемы: В: Караченцев Ю. И., Казаков А. В., Кравчун Н. А., Ильина И. М., редакторы. 100 избранных лекций по эндокринологии. Харьков; 2009. с. 446-452.
31. Макаров И. В. Биосинтез, секреция, метаболизм и механизм действия тиреоидных гормонов. Методы исследования щитовидной железы. В: Караченцев Ю. И., Казаков А. В., Кравчун Н. А., Ильина И. М., редакторы. 100 избранных лекций по эндокринологии (второй выпуск). Харьков: 2014. С. 486-498.
32. Мамчич В. І., Погорелов О. В., Воскобойнік О. Ю. Сучасні аспекти хірургічного лікування вузлових форм зоба. *Клінічна хірургія*. 2012. № 10. С. 49-52. http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2012_10_15.
33. Матящук С. И., Найда Ю. Н., Шелковой Е. А. Показания к пункционной биопсии (ТАПБ) узлов щитовидной железы. *Ліки України*. 2011. № 6. С. 61-70.
34. Морфологическая и молекулярная диагностика опухолей щитовидной железы в соответствии с международными протоколами и рекомендациями / Сулаева О. Н., Белемец Н. И, Селезнев А. А и др. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2018. № 1(61). С. 7-14.
[https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(61\).2018.126898](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(61).2018.126898).
35. Нетяженко В. З., Ляхоцька А. В. Дисфункція щитоподібної залози й серцево-судинні захворювання: стан проблеми, шляхи вирішення. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. Вип. 16, № 4. С. 333-336.
<http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.16.4.2020.208487>.
36. Отдаленные результаты оперативного лечения узловых образований щитовидной железы / Юсупов Ш. А., Курбаниязов З. Б., Давлатов С. С. и др. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. №1. С. 80-84. <http://dx.doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v0.i1.7565>.



37. Панків В. І. Сучасні підходи до лабораторної діагностики й менеджменту синдрому тиреотоксикозу (частина 2). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14, № 5. С. 508-513. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.14.5.2018.142689>.
38. Паньків В. І. Синдром тиреотоксикозу: нові клінічні можливості корекції тиреоїдної дисфункції. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. Т. 16, № 1. С. 58-62. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199129>.
39. Паньків В. І. Менеджмент пацієнта з тиреотоксикозом: реальна клінічна практика. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. № 16(3). С. 185-193. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205265>.
40. Пашковська Н. В., Оленович О. А., Пашковський В. М. Неврологічні прояви тиреотоксикозу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т.14, №4. С. 402-407. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.14.4.2018.140197>.
41. Підченко Н. С. Тиреотоксикоз. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування. Частина I. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. № 28(2). С. 154-163. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.154-163>.
42. Роль ультразвукової еластографії при оцінці захворювань щитоподібної залози / Скрипник Н. В., Рибчак Л. В., Казьмірук В. М. та ін. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021. № 2. С. 142–150. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12216>.
43. Серцеві наслідки тиреотоксикозу середньої тяжкості та їх зміни після хірургічного лікування токсичного зоба / Шідловський О. В., Кравців В. В., Гаплик Г. П. та ін. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2019. № 2 (66). С. 57-63. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.15.8.2019.191685>.
44. Серцеві наслідки важкого тиреотоксикозу та їх зміни у віддаленому періоді після хірургічного лікування / Шідловський О. В., Шідловський В. О., Шеремет М. М. та ін. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. № 15 (8). С. 619–627. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.15.8.2019.191685>.



45. Сиволап В. Д., Гура Е. Ю. Основи діагностики захворювань щитоподібної залози : навч. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 91 с.
46. Сироїд О. М., Коломійцев В. І., Павловський М. П. Хірургічне лікування пацієнтів похилого і старечого віку із токсичним зобом. *Шпитальна хірургія*. 2007. № 3. С. 12-15.
47. Сміян С. І., Кравців В. В. Серцева недостатність і толерантність до фізичних навантажень у хворих на токсичний зоб. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 1. С. 60-63. <http://dx.doi.org/10.11603/2415-8798.2017.1.7596>.
48. Сміян С. І., Кравців В. В., Добридень Г. П. Оцінка важкості серцевої недостатності і її змін в динаміці лікування хворих на токсичний зоб. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 1. С. 113–118.
49. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля / за ред. д. мед. н. О. В. Камінського. 2-ге вид. Київ : Старт-98, 2015. 224 с.
50. Туманский В. А., Мартовицкая Ю. В., Сорока Ю. Н., Доля О. С. Медикаментозный патоморфоз щитовидной железы у больных с клиническим гипертиреозом, обусловленным изолированной аутоиммунной тиреопатией и декомпенсированной функциональной тиреоидной автономной гиперфункцией. *Патология*. 2010. № 1. С. 35-38.
51. Хазієв В. В., Тяжелова О. В., Македонська В. О. Сонографічні зміни структури та об'єму щитоподібної залози після локального інтраопераційного кровопливу у хворих на вузловий еутиреодний зоб. *Проблемы криобиологии и криомедицины*. 2013. Т. 23, № 3. С. 240-246.
52. Хірургічне лікування тиреотоксичного та вузлового зобу / Ковальов О. П., Кузнецов А. Я., Рудий М. О. та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2008. Т. 7, Вип. 1-2. С. 341-343.
53. Цимбалюк І. Л. Оптимізація лікування та профілактики серцево-судинних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з



- тиреотоксикозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02. Запоріжжя, 2016. 27 с.
54. Цитологічно підтверджений вузловий зоб у членів Українсько-Американського когортного дослідження: дескриптивний аналіз результатів обстеження протягом 1998-2015 років / М. Д Тронько., Л. С. Страфун, Г. М. Терехова та ін. *Ендокринологія*. 2021. № 27(1). С. 5-20. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2022.27-1.5>
55. Чукур О. О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2019. № 4 (78). С. 19-25. DOI 10.11603/1681-2786.2018.4.10020
56. Шкала Л. В. Сучасна тиреоїдологія: монографія. Луганськ: ДЗ «Луганський державний медичний університет»; 2014. 156 с.
57. Шкала Л. В., Шкала О. В. Поширеність захворювань щитоподібної залози та алгоритм діагностики тиреоїдної дисфункції. *Сімейна медицина*. 2021. № 1(93). С. 32-38. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1.2021.231926>
58. Шідловський В. О., Дейкало І. М., Шідловський О. В. Хірургія зобу в ендемічному регіоні. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 2. С. 24-29.
59. Шідловський О. В., Кравців В. В. Оцінка віддалених результатів хірургічного лікування хворих на токсичний зоб. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2017. № 2(58). С. 44-50. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(58\).2017.105588](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(58).2017.105588).
60. Юсупов Ш. А., Курбаниязов З. Б., Зайниев А. Ф. Узловые образования щитовидной железы. состояние проблемы (обзор литературы). *Вісник наукових досліджень*. 2018. №1. С. 10-15. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.1.8773>.
61. Яковцова И. И., Котык Е. А., Долгая О. В., Ивахно И. В. Кликоморфологический анализ операционного материала заболеваний щитовидной железы. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2013. № 2. С. 57-60.



62. Яковцова И. И., Котык Е. А., Олейник А. Е., Данилюк С. В., Ивахно И. В. Щитовидная железа, как объект хирургической патологии. *Український медичний альманах*. 2013. № 16(3). С. 157-160.
63. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis / Ross D. S. et al. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2016. Vol. 26, N 10. P. 1343–1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>.
64. 99mTc-Methoxy-Iso-butyl-Isonitrile Scintigraphy Is a Useful Tool for Assessing the Risk of Malignancy in Thyroid Nodules with Indeterminate Fine Needle Cytology / Campenni A., Giovanella L., Siracusa M. et al. *Thyroid*. 2016. Vol. 26, N 8. P. 1–9. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0135>.
65. Alzahrani A. S., Ceresini G., Aldasouqi S. A. Role of ultrasonography in the differential diagnosis of thyrotoxicosis: a noninvasive, cost-effective, and widely available but underutilized diagnostic tool. *Endocrine Practice*. 2012. N 18(4). P. 567–578.
66. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 Update. *Endocrine Practice*. 2016. N 22(5). P. 622-639. <https://doi.org/10.4158/EP161208.GL>.
67. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene / Bochukova E., Schoenmakers N., Agostini M., et al. *New England Journal of Medicine*. 2012. N 366(3). P. 243-249.
68. An evaluation of thyrotoxic autoimmune thyroiditis patients with triplex doppler ultrasonography / Karakas O., Karakas E., Cullu N. et al. *Clinical Imaging*. 2014. N 38(1). P. 1–5.
69. Assessment of the effects of low-level laser therapy on the thyroid vascularization of patients with autoimmune hypothyroidism by color Doppler ultrasound / Höfling D. B., Chavantes M. C., Juliano A. G., et al. *ISRN Endocrinology*. 2012. N 2012. P. 9.



70. Assessment of the systemic effects of low-level laser therapy (LLLT) on thyroid hormone function in a rabbit model / Fronza B., Somacal T., Mayer L. et al. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 2013. N42. P. 26–30.
71. Baek, J. H. Current status of core needle biopsy of the thyroid. *Ultrasonography*. 2017. Vol. 36, N 2. P. 83–85. <https://doi.org/10.14366/usg.17018>.
72. Barbesino G., Tomer Y. Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013. Vol.98, Issue 6. P. 2247-2255
73. Barczyński M. Introduction to Focused Issue on Novel Technologies in Endocrine Surgery. *Gland Surgery*. 2020. N 9, Suppl. 2. P.65-68. <https://doi.org/10.21037/gs.2020.01.10>.
74. Bauch K. Epidemiology of functional autonomy. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 1998. Vol. 106 (4). P. 16–22.
75. Berisha-Muharremi V., Tahirbegolli B., Phypers R., Hanna R. Efficacy of Combined Photobiomodulation Therapy with Supplements versus Supplements alone in Restoring Thyroid Gland Homeostasis in Hashimoto Thyroiditis: A Clinical Feasibility Parallel Trial with 6-Months Follow-Up. *Journal of Personal Medicine*. 2023. N 13(8). P. 1274. <https://doi.org/10.3390/jpm13081274>.
76. Brent G. A. Mechanisms of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*. 2012. Vol. 122, Issue 9. P. 3035-3043.
77. Cheng S. Y., Leonard J. L., Davis P. J. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocrine Reviews*. 2010. Vol. 31, Issue 2. P. 139-170.
78. Cibas E. S., Ali S. Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2009. N 19(11). P. 1159–1165.
79. Comparison of F-18 FDG-PET/CT and Tc-99m MIBI in the preoperative evaluation of cold thyroid nodules in the same patient group / Sager S., Vatankulu B., Erdogan E. et al. *Endocrine*. 2015. № 50(1). P. 138-145. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0580-3>.
80. Cooper D. S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet*. 2012. Vol. 379, Issue 9821. P. 1142–1154.



81. Corrigendum: Quality of Life and Cost Effectiveness of Radiofrequency Ablation versus Open Surgery for Benign Thyroid Nodules: a retrospective cohort study / Yue W., Li X., Xu H. et al. *Scientific Report*. 2017. Vol. 10(7). P. 413-442. <https://doi.org/10.1038/srep37838>.
82. de Freitas L. F., Hamblin M. R. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*. 2016. № 22(3). P. 348–364. <https://doi.org/10.1109/JSTQE.2016.2561201>.
83. De Leo S., Lee S. Y., Braverman L. E. Hyperthyroidism. *The Lancet*. 2016. Vol. 388, Issue 10047. P. 906-918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6).
84. Devereaux D., Tewelde S. Z. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. *Emergency medicine clinics of North America*. 2014. Vol. 32, Issue 2. P. 277–292.
85. Diagnostic accuracy of [^{99m}Tc] Tc-Sestamibi in the assessment of thyroid nodules / Yordanova A., Mahjoob S., Lingohr P. et al. *Oncotarget*. 2017. № 8(55). C. 94681-94691. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21866>.
86. Differentiating malignant from benign thyroid nodules with indeterminate cytology by ^{99m}Tc-MIBI scan: a new quantitative method for improving diagnostic accuracy / Campenni A., Siracusa M., Ruggeri R. M. et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 6147-6153. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06603-3>.
87. Donangelo I., Suh S. Y. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment. *American Family Physician*. 2017. Vol. 95, N 11. P. 710-716. <http://www.aafp.org/afp/2017/0601/p710-s1.html>.
88. Dumitrescu A. M., Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013. Vol. 1830, № 7. P. 3987- 4003
89. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation Versus Observation for Nonfunctioning Benign Thyroid Nodules: A Randomized Controlled International Collaborative Trial / Deandrea M., Sung J. Y., Limone P. et al. *Thyroid*. 2015. Vol. 25(8). P. 890-896. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0133>
90. Effect of Low-Level Laser Therapy (1660 nm) on Angiogenesis in Wound Healing: A Immunohistochemical Study in a Rodent Model / Colombo F., Neto



- A. A. P. V., de Sousa A. P. C. et al. *Brazil Dentistry Journal*. 2013. N 24. P. 308–312.
91. Effects of low-level laser therapy on the serum TGF- β 1 concentrations in individuals with autoimmune thyroiditis / Höfling D. B., Chavantes M. C., Acencio M. M. P., et al. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2014. N 32(8). P. 444–449.
92. Effect of Low-level Laser Therapy on Propylthiouracil-induced Hypothyroidism Model Mice: A Pilot Study / Mun I. K., Yoo W. S., Lee S. J. et al. *Medical Lasers*. 2021. N 10. P. 37–44. <https://doi.org/10.25289/ML.2021.10.1.37>.
93. Ethanol Ablation of the Thyroid Nodules: 2018 Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology / Hahn S. Y., Shin J. H., Na D. G. et al. / *Korean Journal of Radiology*. 2019. Vol. 20(4). P. 609-620. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0696>.
94. Evolution of benign thyroid nodules under levothyroxine non-suppressive therapy / Puzziello A., Carrano M., Angrisani E. et al. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014. Vol. 37(12). P. 1181-1186.
95. Factor Analysis of Relapse of Nodular Goiter / Kurbaniyazov Z., Babajanov A., Zainiev A. et al. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2020. Vol. 10(1). P. 59-65. <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.20201001.13>.
96. Gao X., Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *Journal of Biomedical Science*. 2009. № 16(1). P. 4
97. Gilbert J. Thyrotoxicosis - investigation and management. *Clinical Medicine Journal*. 2017. Vol. 17, N 3. P. 274-277. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-274>.
98. Guidelines for complications after thyroid surgery: pitfalls in diagnosis and advices for continuous quality improvement / Bures C., Klätte T., Friedrich G. et al. *European Surgery*. 2014. N 46. P. 38-47.
99. Hasham A., Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunological Researches*. 2012. N 54(1-3). P. 204-213.



100. Intermittent and recurrent episodes of subclinical hypothyroidism, central hypothyroidism and T3-toxicosis in an elderly woman / Megias M. C., Iglesias P., Villanueva M. G. et al. *Case Reports*. 2012. Art. N2012(aug14 2):bcr2012006260-bcr2012006260
101. In vitro effect of low-level laser therapy on the proliferative, apoptosis modulation, and oxi-inflammatory markers of premature-senescent hydrogen peroxide-induced dermal fibroblasts / Maldaner D. R., Azzolin V. F., Barbisan F. et al. *Lasers Medical Science*. 2019. N 34. P. 1333–1343. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02728-1>.
102. Hossein-Khannazer N., Kazem Arki M., Keramatinia L., Rezaei-Tavirani M. Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Autoimmune Thyroiditis. *Journals of Lasers and Medical Science*. 2022. N 13. e34. <https://doi.org/10.34172/jlms.2022.34>.
103. Iglesias P., José Díez J. Posibilidades terapéuticas en la resistencia hipofisaria selectiva a las hormonas tiroideas. *Medicina Clinica*. 2008. N 130(9). P. 345-350.
104. Jameson J. L. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules. *New England Journal of Medicine*. 2012. Vol. 367(8). P. 765-767.
105. Kazanceva I. A. Bondarenko E. V. The case of the four-time attempt of obliteration of the thyroid gland node with ethanol in the unspecified cystous form of the papillary carcinoma. *Virchows Archive*. 2018. Vol. 473, Suppl.1. P. 292. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2422-1>
106. Kim T. K., Lee E. J. The value of the mean peak systolic velocity of the superior thyroidal artery in the differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Ultrasonography*. 2015. N 34(4). P. 292–296. <https://doi.org/10.14366/usg.14059>.
107. Kotewall N., Lang B. H. H. High-intensity focused ultrasound ablation as a treatment for benign thyroid diseases: the present and future. *Ultrasonography*. 2019. N38. P. 135-142. <https://doi.org/10.14366/usg.18040>.



108. Kravtsiv V. V., Shidlovskiy V. O., Shidlovskiy O. V. Thyrotoxic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Toxic Goiter. Changes after Surgery. *Galician Medical Journal*. 2016. N 23(3). <https://doi.org/10.21802/gmj.2016.3.4>.
109. Krohn K., Paschke R. Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001. Vol. 86(7). P. 3336–3345.
110. Levothyroxine therapy in preventing nodular recurrence after hemithyroidectomy: a retrospective study / Alba M., Fintini D., Lovicu R. M., et al. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2009. № 32(4). P. 330-334.
111. LiVolsi V. A., Baloch Z. W. The Pathology of Hyperthyroidism. *Frontiers in Endocrinology*. 2018. Vol. 9. P. 737. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00737>.
112. Low-level laser therapy in chronic autoimmune thyroiditis: a pilot study / Höfling D. B., Chavantes M. C., Juliano A. G., et al. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2010. N 42(6). P. 589–596.
113. Low-level laser in the treatment of patients with hypothyroidism induced by chronic autoimmune thyroiditis: a randomized, placebo-controlled clinical trial / Höfling D. B., Chavantes M. C., Juliano A. G., et al. *Lasers in Medical Science*. 2013. N 28(3). P. 743–753.
114. Mean peak systolic velocity of superior thyroid artery for the differential diagnosis of thyrotoxicosis: a diagnostic meta-analysis / Peng X., Wu S., Bie C. et al. *BMC Endocrine Disorders*. 2019. N 19(1). P. 56. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0388-x>.
115. Mean peak systolic velocity of the superior thyroid artery is correlated with radioactive iodine uptake in untreated thyrotoxicosis / Chen L., Zhao X., Liu H. et al. *Journal of International Medical Researches*. 2012. N 40(2). P. 640-647.
116. Measurement of thyroid blood flow area is useful for diagnosing the cause of thyrotoxicosis / Kurita S., Sakurai M., Kita Y. et al. *Thyroid*. 2005. N 15(11). P. 1249–1252. Miccoli P., Materazi G., Rossi L. Levothyroxine Therapy in



- Thyroidectomized Patients. *Frontiers of Endocrinology*. 2021. № 11. P. 626268. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.626268>.
117. Morbidity before and after the Diagnosis of Hyperthyroidism: A Nationwide Register-Based Study / F. Brandt et al. *PLOS ONE*. 2013. Vol. 8. Issue 6. P. 412-414.
118. Narayana S. K., Woods D. R., Boos C. J. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Advanced Endocrinology and Metabolism*. 2011. N 2(3). P. 115-126.
119. Ordoorkhani A., Burman K. D. Hemostasis in Overt and Subclinical Hyperthyroidism. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017. N 15(3). P. e44157. <https://doi.org/10.5812/ijem.44157>.
120. Ortiga-Carvalho T. M., Sidhaye A. R., Wondisford F. E. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014. Vol. 10, N10. P. 582-591.
121. Osuna P. M., Udovcic M., Sharma M. D. Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2017. Vol.13, N 2. P. 60-63. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-60>.
122. Plummer H. S. The clinical and pathological relationships of hyperplastic and nonhyperplastic goiter. *JAMA*. 1913. N 61(9). P. 650–651.
123. Quality of life following lobectomy versus total thyroidectomy is significantly related to hypothyroidism / Yaniv D., Vainer I., Amir I. et al. *Journal of Surgical Oncology*. 2022. N126. P. 640–648. <https://doi.org/10.1002/jso.26983>.
124. Quality-of-Life Impairments Persist Six Months After Treatment of Graves' Hyperthyroidism and Toxic Nodular Goiter: A Prospective Cohort Study / Cramon P. et al. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2016. Vol. 26, N 8. P. 1010–1018. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0044>.
125. Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from graves' disease / Ota H., Amino N., Morita S. et al. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2007. N 67(1). P. 41–45.



126. Radiofrequency ablation of benign Thyroid nodules and recurrent Thyroid cancers: consensus statement and recommendations / Na D. G., Lee J. H., Jung S. L. et al. *Korean Journal of Radiology*. 2012. Vol. 13(2). P. 117–125.
127. Refetoff S., Dumitrescu A. M. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007. Vol. 21, Issue 2. P. 277-305.
128. Reproducibility of «The Bethesda System for reporting Thyroid Cytopathology»: A MultiCenter Study with Review of the Literature / Bhasin T. S., Mannan R., Manjari M. et al. *Journal of Clinical and Diagnostic Researches*. 2013. N 7(6). P.1051-1054.
129. Risk factors for the development of hypothyroidism after hemithyroidectomy / Miller F. R., Paulson D., Prihoda T. J. et al. *Archives of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2006. N 132. P. 36-38.
130. Role of thyroid doppler in differential diagnosis of thyrotoxicosis / Hari Kumar K. V., Pasupuleti V., Jayaraman M. et al. *Endocrine Practice*. 2009. N 15(1). P. 6–9.
131. Safety and Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Autoimmune Thyroiditis: Long-Term Follow-Up Study / Höfling D. B., Chavantes M. C., Buchpiguel C. A. et al. *International Journal of Endocrinology*. 2018. Vol. 2018. P. 8387530. <https://doi.org/10.1155/2018/8387530>.
132. Safety and outcomes of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach / Anuwong A., Ketwong K., Jitpratoom P. et al. *JAMA Surgery*. 2018. Vol. 1, N 153/1. P. 21–27. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.3366>.
133. Serra C., Silveira L. Evaluation of structural and ultrastructural changes in thyroid and parathyroid glands after near infrared irradiation: Study on an animal model. *Peer J*. 2021. N 9. P. e11891. <https://doi.org/10.7717/peerj.11891>.



134. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas / Parma J., Duprez L., Van Sande J., et al. *Nature*. 1993. N 365(6447). P. 649-651.
135. Superior thyroid artery mean peak systolic velocity for the diagnosis of thyrotoxicosis in Japanese patients / Uchida T., Takeno K., Goto M. et al. *Endocrinology Journal*. 2010. N 57(5). P. 439–443.
136. Tamhane Sh., Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2016. № 2. P. 17. <https://doi.org/10.1186/s40842-016-0035-7>.
137. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism / Biondi B., Bartalena L., Cooper D. S. et al. *European Thyroid Journal*. 2015. Vol. 4, N 3. P. 149–163. <https://doi.org/10.1159/000438750>.
138. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults / Patel K. N., Yip L., Lubitz C. C. et al. *Annals of Surgery*. 2020. Vol. 271, N 3. P. 21-93. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003580>
139. The current state and future perspectives of high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation for benign thyroid nodules / Pałyga I., Pałyga R., Młynarczyk J., et al. *Gland Surgery*. 2020. Vol. 9(2). P. 95-104. <https://doi.org/10.21037/gs.2019.10.16>.
140. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis / Garmendia Madariaga A. et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014. Vol. 99, Issue 3. P. 923–931. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>.
141. The natural history of benign thyroid nodules / Durante C., Costante G., Lucisano G. et al. *JAMA*. 2015. N 313(9). P. 926–935. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0956>.
142. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins / Hansen P. S.,



- Brix T. H., Iachine I. et al. *European Journal of Endocrinology*. 2006. N 54(1). P. 29-38.
143. The skeletal consequences of thyrotoxicosis / Nicholls J. J., Brassill M. J., Williams G. R. et al. *Journal of Endocrinology*. 2012. Vol. 213, N 3. P. 209-221.
144. The Use of a Light-Emitting Diode Device for Neck Rejuvenation and Its Safety on Thyroid Glands / Lee Y. I., Lee E., Nam K. H. et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. N 10(8). P. 1774. <https://doi.org/10.3390/jcm10081774>.
145. Thyroid autonomy: mechanism and clinical effects / Dremier S., Coppee F., Delange F. et al. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996. Vol. 81 (12). P. 4187–4193.
146. Thyroid nodules treated with percutaneous radiofrequency thermal ablation: a comparative study / Faggiano A., Ramundo V., Assanti A. P. et al. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012. Vol. 97 (12). P. 4439–4445.
147. Thyroid nodules with indeterminate cytology: prospective comparison 1 between 18F-FDG2 PET/CT, multiparametric neck ultrasonography, 99mTc-MIBI scintigraphy and histology / Piccardo A., Puntoni M., Treglia G., et al. *European Journal of Endocrinology*. 2016. Vol. 174,N. P. 693-703. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1199>.
148. Tsai S. R., Hamblin M. R. Biological effects and medical applications of infrared radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2017. N 170. P. 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.04.014>.
149. Visser W. E., Friesema E. C., Visser T. J. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Molecular Endocrinology*. 2011. N 25(1). P. 1-14.
150. Williams G. R., Bassett J. H. D. Thyroid diseases and bone health. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2018. Vol. 41, Issue 1. P. 99-109. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0753-4>.



35642683357P4054

151. Yang S. G., Lin S. M. Value of peak blood flow velocity of superior thyroid artery in the identification of hyperthyroidism in pregnancy and pregnancy with graves disease. *China Medical Pharmacy*. 2017. N 7(13). P. 235–237.



356426833574054

ДОДАТОК А 1

АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
КНП «Міська лікарня № 7» ЗМР
Юлія ЛЮТИХ
Голова установи, в якій проводилися дослідження
« 23 » _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб післяопераційного лікування хворих з органозберігаючими оперативними втручаннями на щитоподібній залозі з приводу вузлового токсичного зобу шляхом використання інфрачервоного лазера»
(назва протоколу/акту впровадження)¹
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035. Загородній Сергій Миколайович; Гагія Мохаммед Саддам; Кубрак Михайло Анатолійович; Данилюк Михайло Богданович.
(составляющие разработчик и исполнители адрес, ПІБ докторів)²
3. Джерело інформації: Загородній С. М., Гагія М. С., Кубрак М. А., Данилюк М. Б. Застосування терапії інфрачервоним лазером в післяопераційному періоді у пацієнтів із вузловим токсичним зобом. Запорізький медичний журнал. 2022, Том 24, № 5(134), С. 586-590. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.5.259568
(назва, рік видання, часопис/журнал, рекомендації, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)³
4. Впроваджено в КНП «Міська лікарня №7» ЗМР, хірургічне відділення
(назва спеціалізовано-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 06.2022 р. по 10.2023 р.
6. Загальна кількість спостережень³ _ 8 _
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): прискорення відновлення функції щитоподібної залози за рахунок стимуляції залишкової паренхіми, зменшення явищ післяопераційного тиреоїдиту, збільшення об'єму залишкової паренхіми в динаміці.
8. Зауваження, додати² немає

« 23 » жовтня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідуючий хірургічним відділенням



Михайло КУБРАК
(підпис, підпис, ПІБ)

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



35642683357P#054

ДОДАТОК А 2

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Медицинський директор
Багатопрофільної лікарні «ВІТАЦЕНТР»
Пазівніч О.М.
керівник установи, в якій проведено впровадження)
20 31 23 листопада 2023 р.
М. ЗАПОРІЖЖЯ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб комплексного лікування хворих з вузловим токсичним зобом».
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035. Завгородній Сергій Миколайович, Гатія Мохаммед Садам, Данилюк Михайло Богданович, Кубрак Михайло Анатолійович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Завгородній С. М., Гатія М. С., Кубрак М. А., Данилюк М. Б. Застосування терапії інфрачервоним лазером в післяопераційному періоді у пацієнтів із вузловим токсичним зобом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Том 24, № 5(134). С. 586-590. <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259568>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено в Багатопрофільну лікарню «ВІТАЦЕНТР»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 2022 по 2023
6. Загальна кількість спостережень³ 21
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): зменшення рівня підтримуючої гормональної терапії у пацієнтів після органозберігаючих оперативних втручань на щитоподібній залозі з приводу ВТЗ
8. Зауваження, додатки² немає

« 20 » листопада 2023 р

Відповідальний за впровадження:
Зав. відд. хірургії асс., к. мед. н.

Кравченко Б.С.
(підпис, ПІБ)

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



35642683357P054

ДОДАТОК А 3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
доктор медичних наук, професор

В.А. Візір

(підпис установи, в якій проведено впровадження)

« 25 » грудня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Комплексний підхід до хірургічного лікування хворих з вузловим токсичним зобом».
- Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Гагія М. С. Завгородній С. М., Кубрак М. А.
- Джерело інформації:** Завгородній С. М., Гагія М. С., Кубрак М. А., Данилюк М. Б. Хірургічне лікування хворих на вузловий токсичний зоб. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Том 23, № 3(126). С. 370-374. <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.229724>
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра факультетської хірургії.
- Термін впровадження:** травень 2022 – листопад 2023
- Форма впровадження:** навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-слухачів).

« 25 » грудня 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 А 4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Міська лікарня № 3» ЗМР
Івахненко О.М.

(керівник установи, після проведення впровадження)

« 23 » листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб комплексного лікування хворих з вузловим токсичним зобом».
(назва проєкції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Завгородній Сергій Миколайович, Гатія Мохаммед Саддам, Данилюк Михайло Богданович, Кубрак Михайло Анатолійович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Завгородній С. М., Гатія М. С., Кубрак М. А., Данилюк М. Б. Параметри інтратиреоїдної гемодинаміки у пацієнтів з вузловим токсичним зобом. Вісник проблем біології та медицини. 2023. Вип 3(170). С. 210-217. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-3-170-210-217>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, інших даних статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено в КНП «Міська лікарня № 3» ЗМР
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження ¹ з 2022 по 2023
6. Загальна кількість спостережень ² 19
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): зменшення рівня підтримуючої гормональної терапії у пацієнтів після органозберігаючих оперативних втручань на щитоподібній залозі з приводу ВТЗ
8. Зауваження, додатки ² немає

« 23 » листопада 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
Зав. хірургічного відділення № 1
к. мед. н., доцент

Отарашвілі К. Н.
(посадк, підпис, ПІБ)

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



35642683357P4054

ДОДАТОК Б

БЛАНК «КАРТА ДИНАМІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ»

Карта динамічного спостереження № _____

№ історії хвороби _____ Дата госпіталізації \ виписки: _____ \

П.І.Б. хворого: _____ Вік хворого: _____ Стать: ч ж

Діагноз: _____

Операція: _____

Тривалість госпіталізації: _____ днів Тривалість операції: _____ хв Тривалість наркозу: _____ хв

Ускладнення: _____

Патогістологічне дослідження: _____

Доопераційне обстеження:

вТ4	вТ3	ТТГ	ТГ	АТ-ТГ	АТ-ТПО	КТ	Паратгормон

УЗД щЗ: _____

ТАПБ: _____

Доплерографія щитоподібної залози: _____

Післяопераційний період:

Паратгормон (1 доба п'о періоду): _____ пг/мл

Контрольне УЗД (3 міс): _____

Контрольне УЗД (6 міс): _____

Динаміка змін гормонального профілю:

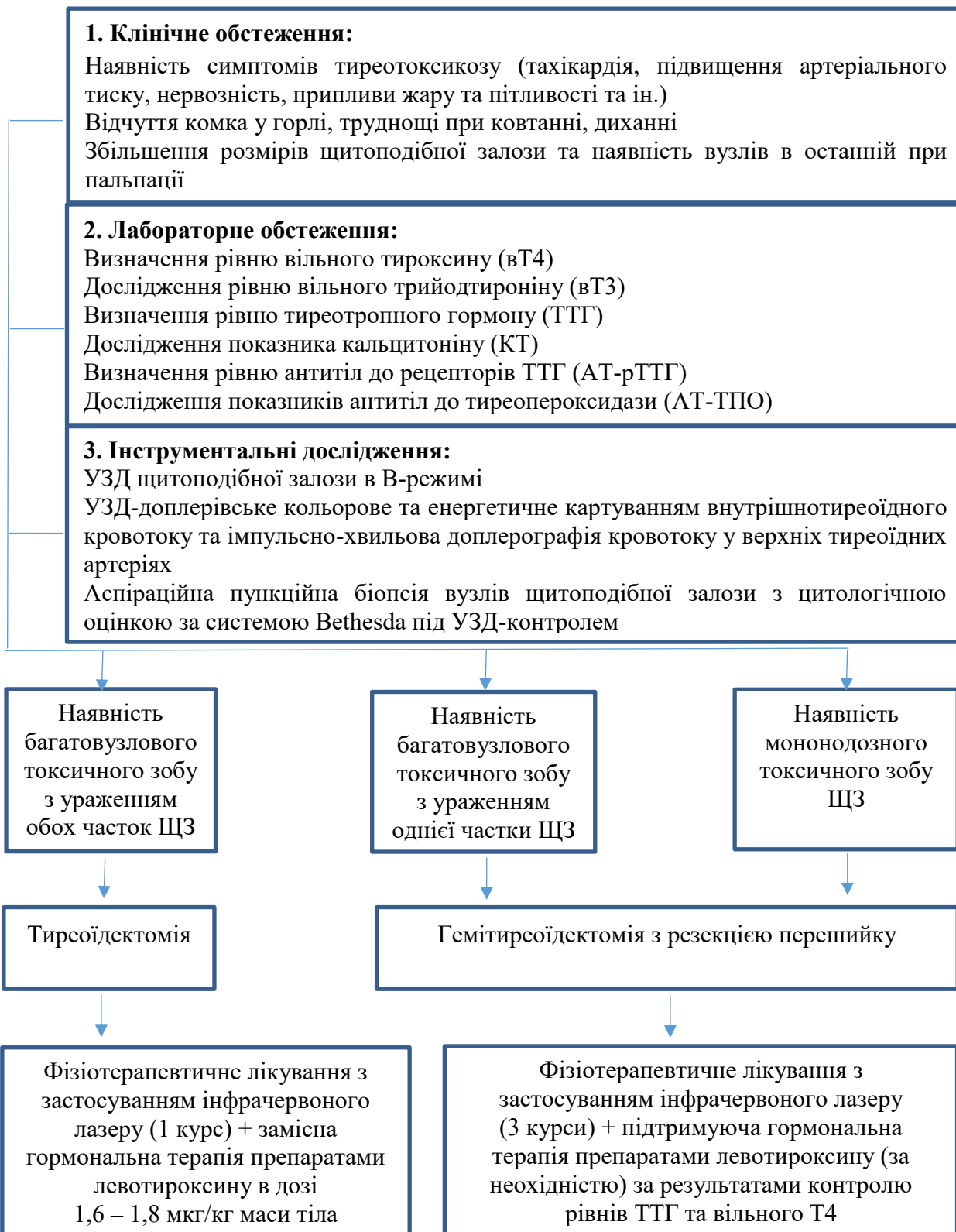
вТ4			ТТГ			Доза лівотироксину		
1,5 міс	6 міс	12 міс	1,5 міс	6 міс	12 міс	1,5 міс	6 міс	12 міс

Примітка



ДОДАТОК В

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ВУЗЛОВИМ ТОКСИЧНИМ ЗОБОМ





ДОДАТОК Г

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Завгородній С.М., Гатія М.С., Кубрак М.А., Данилюк М.Б. Хірургічне лікування хворих на вузловий токсичний зоб. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 370-374. <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.229724> (Гатія М.С. - аналіз та систематизація літературних даних, збір матеріалу, підготовка статті до публікації; Завгородній С.М. - остаточне затвердження статті; Кубрак М.А., Данилюк М.Б. - дизайн дослідження).

2. Завгородній С.М., Гатія М.С., Кубрак М.А., Данилюк М.Б. Застосування терапії інфрачервоним лазером в післяопераційному періоді у пацієнтів із вузловим токсичним зобом. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 586-590. <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259568> (Гатія М.С. - збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретація результатів, написання статті, підготовка до друку; Завгородній С.М. - остаточне затвердження статті; Кубрак М.А., Данилюк М.Б. - дизайн дослідження).

3. Завгородній С.М., Гатія М.С., Кубрак М.А., Данилюк М.Б. Параметри інтратиреоїдної гемодинаміки у пацієнтів з вузловим токсичним зобом. *Вісник проблем біології та медицини*. 2023. Вип 3(170). С. 210-217. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-3-170-210-217> (Гатія М.С. - збір даних, аналіз, статистична обробка, узагальнення, написання та оформлення статті; Завгородній С.М. - остаточне затвердження статті; Кубрак М.А., Данилюк М.Б. - дизайн дослідження).

4. Завгородній С.М., Гатія М.С. Віддалені результати застосування інфрачервоного лазера у пацієнтів з органозберігаючими операціями з приводу вузлового токсичного зобу. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2023. № 4(84). С. 5-9. <http://doi.org/10.30978/CEES-2023-4-5> (Гатія М.С. - збір даних, аналіз, статистична обробка, узагальнення, написання та оформлення статті; Завгородній С.М. - остаточне затвердження статті).



356426833574054

5. Гатія М.С., Кубрак М.А. Хірургічні аспекти лікування пацієнтів з вузловим токсичним зобом. *Досягнення сучасної медицини та фармацевтичної науки – 2022 : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю студентів, молодих вчених та фахівців, 04 лютого, Запоріжжя. 2022. С. 43 (Гатія М.С. - збір даних, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпритацію результатів, статистична обробку матеріалу, написання тез, підготовку до друку; Кубрак М.А. - дизайн дослідження).*



356426833574054

ДОДАТОК Д
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії», м. Київ, Україна 30 вересня - 1 жовтня 2021 *(Доповідач)*.

2. Всеукраїнська конференція молодих вчених «Досягнення сучасної медицини та фармацевтичної науки – 2022» м. Запоріжжя, Україна, 04.02.2022 *(Доповідач)*.

3. Всеукраїнська науково-практична конференція «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід», м. Яремче, Україна, 25-26 травня 2022 *(Доповідач)*.

На електронний документ накладено: 3 (Три) 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: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



3564268335714054



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ГАТІА МОХАММЕД САДДАМ ГАТІА 3170923236;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3170923236;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F040000089695C016CFF0505;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 18:14 09.05.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 18:14 09.05.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)

Підпис № 2 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ГАТІА МОХАММЕД САДДАМ ГАТІА 3170923236;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3170923236;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F040000089695C016CFF0505;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 18:25 09.05.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 18:25 09.05.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)

Підпис № 3 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Гатіа Мохаммед Саддам Гатіа 3170923236;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3170923236;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF970400000130B5500D163C501;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 18:32 09.05.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 18:32 09.05.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)