

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО

На правах рукопису

ЛЮЛЬКА ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 616.441-006.5-089.15

ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ВУЗЛОВИЙ КОЛОЇДНИЙ ЗОБ

14.01.03 - хірургія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Шідловський Віктор Олександрович-
доктор медичних наук , професор

Тернопіль – 2005

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| Перелік умовних позначень та скорочень..... | 4 |
| Вступ..... | 5 |
| Розділ 1. Актуальні питання вузлового зоба в сучасній тиреодології (огляд літератури)..... | 11 |
| 1.1. Актуальність проблеми вузлового зоба..... | 11 |
| 1.2. Етіологія та патогенез вузлового колоїдного зоба..... | 15 |
| 1.3. Можливості сучасних методів діагностики вузлового зоба..... | 17 |
| 1.4. Лікувальна та хірургічна тактика при вузловому зобі..... | 24 |
| Розділ 2 Матеріал і методи дослідження..... | 31 |
| 2.1. Загальна характеристика хворих..... | 31 |
| 2.2. Методи дослідження..... | 37 |
| Розділ 3 Результати інструментальних досліджень..... | 44 |
| 3.1. Ультрасонографія вогнищевих утворів щитоподібної залози..... | 44 |
| 3.2. Рентгенологічна діагностика вогнищевої патології щитоподібної залози..... | 49 |
| Розділ 4 Морфологічні дослідження при захворюваннях щитоподібної залози та їх результати..... | 53 |
| 4.1. Пункційна біопсія з цитологічним дослідженням пунктату..... | 53 |
| 4.1.1. Цитологічне дослідження пунктату у хворих на вузловий колоїдний зоб..... | 54 |
| 4.1.2. Цитологічна характеристика раку щитоподібної залози.... | 56 |
| 4.1.3. Цитологічна характеристика автоімунного тиреоїдиту..... | 57 |
| 4.1.4. Цитологічна характеристика дифузного токсичного зобу..... | 59 |
| 4.2. Каріометрія в диференційній діагностиці захворювань щитоподібної залози..... | 60 |
| 4.2.1. Морфометричні дослідження (каріометрія) при вогнищевій | |

| | |
|---|-----|
| і невогнищевій патології щитоподібної залози..... | 60 |
| 4.2.2. Результати каріометрії у хворих з невизначеними цитологічними заключеннями..... | 67 |
| 4.3. Результати морфологічних досліджень і їх ретроспективний аналіз..... | 69 |
| Розділ 5 Матеріали клінічних і гормональних досліджень у хворих на вузловий колоїдний зоб..... | 76 |
| 5.1. Особливості клінічної симптоматики вузлового колоїдного зобу..... | 76 |
| 5.2. Оцінка функціонального стану щитоподібної залози у хворих на вузловий колоїдний зоб..... | 84 |
| Розділ 6 Хірургічне лікування хворих на вузловий колоїдний зоб..... | 89 |
| 6.1. Показання до хірургічного лікування вузлового колоїдного зобу..... | 89 |
| 6.2. Передопераційна підготовка хворих..... | 91 |
| 6.3. Вибір об'єму та методу операції на щитоподібній залозі. Характеристика оперативних втручань..... | 94 |
| 6.4. Хірургічний доступ та техніка виконання операцій на щитоподібній залозі. Безпосередні результати хірургічного лікування..... | 98 |
| Розділ 7 Віддалений післяопераційний період та реабілітація хворих..... | 108 |
| 7.1. Обґрунтування та вибір об'єму післяопераційного лікування... | 108 |
| 7.2. Порівняльна оцінка віддалених результатів хірургічного лікування хворих на вузловий колоїдний зоб..... | 112 |
| Розділ 8 Аналіз та узагальнення результатів дослідження..... | 119 |
| Висновки..... | 138 |
| Рекомендації щодо наукового і практичного використання здобутих результатів..... | 140 |
| Список використаних джерел літератури..... | 141 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ЩЗ – щитоподібна залоза

ВКЗ – вузловий колоїдний зоб

ТАПБ – тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія

ВЗ – вузловий зоб

ТТГ – тиреотропний гормон

Т4 – тироксин

Т3 – трийодтиронін

АІТ – автоімунний тиреоїдит

УЗД – ультразвукове дослідження

ААСЕ – Американська асоціація клінічних ендокринологів

LT4 – левотироксин

КТ – комп'ютерна томографія

ФР – фолікулярний рак

ПР – папілярний рак

ФА – фолікулярна аденома

ДТЗ – дифузний токсичний зоб

ЯО – ядерцеві організатори

J₁₃₁; J₁₂₃ - препарати радіоактивного йоду

ВСТУП

1. Актуальність теми. Розповсюдженість вузлових уражень ЩЗ серед населення планети сягає від 3 до 7 % [28, 47, 128, 232]. Вузловий колоїдний зоб (ВКЗ) серед них займає найбільшу частку без тенденції до зменшення [29, 30, 60, 64, 141, 181, 186]. Кількість хворих на ВКЗ невинно зростає на всій території України, що пов'язано з невирішеністю проблеми дефіциту йоду, погіршенням екологічної ситуації та наслідками аварії на Чорнобильській АЕС [46, 68, 90, 94, 104]. Таке зростання захворюваності на ВКЗ пов'язують також і із розширенням діагностичних можливостей методів дослідження, зокрема ультрасонографії [47, 79, 91, 147].

Покращення диференційної діагностики ВКЗ на доопераційному етапі за рахунок використання ультразвукового та цитологічного методів дослідження, на жаль, не вирішило проблеми достовірності діагнозу – рак не рак, від якої в кінцевому результаті залежать і вибір лікувальної тактики і методів лікування [1, 22, 30, 72].

На сьогодні, найбільш поширеним, доступним і інформативним методом диференційної діагностики вузлових уражень ЩЗ вважається тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) з послідуочим цитологічним дослідженням пунктату [13, 58, 72]. Недивлячись на безперечну цінність цього методу, інформативність його через об'єктивні та суб'єктивні причини коливається у широкому діапазоні – від 30-40 % [1, 43, 99] до 80-90 % [3, 25, 34, 44, 116, 131] і, таким чином, не є абсолютною для встановлення характеру патологічного процесу.

За даними багатьох авторів від 2 до 30 % результатів ТАПБ складають невизначені дані цитологічного дослідження пунктату, в структурі яких є злоякісні і, переважно, доброякісні захворювання, які між

собою мають подібну цитоморфологічну картину [11, 58, 78, 148, 172, 173]. Основними критеріями морфологічної диференційної діагностики є капсулярні та ядерні ознаки [172, 173]. Найменш вивченими є ядерні ознаки злоякісності і доброякісності процесу, а застосування каріометрії тиреоцитів для цих цілей не розпрацьовано.

Серед сучасних методів лікування хворих на ВКЗ хірургічний метод є найбільш поширеним, проте без чітко визначених показань до його застосування [141, 143]. На сьогодні вони безперечно потребують уточнення і чіткої аргументації. Через відсутність надійних критеріїв диференційної діагностики між ВКЗ та раком ЩЗ науковці радикальних поглядів абсолютним показанням до оперативного лікування вважають наявність вузлових утворів у ЩЗ незалежно від розмірів та клінічних ознак [9, 60, 107, 131, 231]. Вважаючи такі покази до операції надмірно розширеними, більш стримані у своїх поглядах фахівці обмежують хірургічне лікування ВКЗ лише випадками ускладненого перебігу захворювання, або ж розмірами вузла більше 3 чи 5 см [28, 61, 128].

Немає чіткості і стосовно об'єму операції при ВКЗ та етапності її виконання. Частина хірургів пропагує обсяг операції, що направлений на максимальне збереження паренхіми ЩЗ для підтримання еутиреоїдної функції залози і профілактики післяопераційного гіпотиреозу [63, 72, 92, 131, 138, 197]. Інші вважають виправданим виконання розширених резекцій тканини ЩЗ, навіть тиреоїдектомії, що, за їх думкою, запобігає виникненню рецидивів у подальшому, та забезпечує радикальність операції при виявленні РЩЗ при післяопераційному гістологічному дослідженні [7, 208, 210, 221].

Невирішеними є також питання профілактики післяопераційних рецидивів ВКЗ, частота яких складає від 30 до 80 % [35, 36, 45, 71, 197, 216], та післяопераційної реабілітації хворих стосовно компенсації функції

ЩЗ, необхідність проведення якої визнається одними фахівцями [35, 95, 111, 129, 130] і ставиться під сумнів іншими [158, 171, 174, 178, 182] .

Прагнення вивчити ці питання та оптимізувати лікування хворих на ВКЗ і покладене в основу даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Наукова робота виконувалась у відповідності з планом науково-дослідної роботи Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава) "Запальні та незапальні хвороби органів і систем людини, що формуються під впливом екологічних, стресових, метаболічних та інфекційних факторів. Стан гемо-гомеостазу, гемодинаміки при застосуванні традиційних та нетрадиційних засобів лікування", № державної реєстрації 0198U000134. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої Ради Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (протокол № 7 від 11 січня 2005р) та республіканською проблемною комісією "Хірургія" (витяг з протоколу №9 від 16.06.2005 р.).

Мета дослідження: покращити ефективність лікування хворих на вузловий колоїдний зоб шляхом удосконалення передопераційної діагностики та визначення показань до оперативного втручання, оптимізування техніки виконання операцій, розробки і впровадження основних положень післяопераційної реабілітації.

Задачі дослідження:

1. Встановити особливості клінічних проявів та діагностики вузлових утворень щитоподібної залози.

2. Вивчити ефективність застосування каріометрії тиреоцитів у диференційній діагностиці вузлового колоїдного зоба.

3. Розробити тактику та показання до хірургічного лікування хворих на вузловий колоїдний зоб.

4. Обґрунтувати вибір об'єму оперативного втручання при вузловому колоїдному зобі;

5. Розробити оптимальну методику доступу до щитоподібної залози, технологію виконання операції та дренивання післяопераційної рани у хворих на вузловий колоїдний зоб.

6. Обґрунтувати принципи і методи післяопераційної реабілітації хворих та профілактики рецидивів вузлового колоїдного зобу.

Об'єкт дослідження – вузловий колоїдний зоб.

Предмет дослідження – ефективність застосування каріометрії тиреоцитів з метою покращення діагностики, хірургічного лікування та післяопераційної реабілітації хворих на вузловий колоїдний зоб.

Методи дослідження – загальноклінічні, визначення концентрацій тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3) імуноферментним методом для оцінки функціонального стану щитоподібної залози та тиреоїдного статусу організму, сонографія (УЗД) щитоподібної залози для оцінки її структури і характеру вогнищевих уражень, тонкогольова аспіраційна біопсія (ТАПБ) з цитологічним дослідженням пунктату для морфологічної характеристики вогнищевих утворів, рентгенологічні, морфологічні і морфометричні для диференційної діагностики вузлового колоїдного зобу, математичні (статистична обробка результатів досліджень).

Наукова новизна одержаних результатів. Автором вперше застосована каріометрія тиреоцитів з метою диференційної діагностики доброякісних і злоякісних утворів щитоподібної залози.

Вивчені особливості клінічної симптоматики вузлового зоба залежно від розмірів вогнищевих уражень щитоподібної залози, їх кількості та локалізації.

Розроблені покази до хірургічного лікування вузлового колоїдного зоба та обґрунтовано вибір об'єму операції з урахуванням сучасних поглядів на патогенез захворювання.

Розроблено спосіб експозиції щитоподібної залози та дренивання післяопераційної рани при операціях з приводу зоба.

Вперше розроблені принципи реабілітації хворих після операцій на щитоподібній залозі з приводу вузлового колоїдного зоба.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені показання до хірургічного лікування дозволяють суттєво зменшити кількість необґрунтованих оперативних втручань з приводу вузлового колоїдного зобу. Цьому сприяє застосування каріометрії тиреоцитів для диференційної діагностики вогнищевих утворів щитоподібної залози.

Спосіб експозиції щитоподібної залози та дренивання післяопераційної рани (Деклараційний патент України на винахід А61В17/00) дозволяє зменшити майже у три рази кількість інтраопераційних ускладнень та ускладнень з боку рани в раньому післяопераційному періоді і забезпечує достатній косметичний ефект.

Розпрацьовані принципи післяопераційної реабілітації хворих дозволяють зменшити кількість рецидивів вузлового колоїдного зоба і гіпотиреозу.

Результати досліджень впроваджено в роботу хірургічних відділень Полтавської обласної клінічної лікарні ім. Скліфосовського, другої міської клінічної лікарні м. Полтави, міської комунальної клінічної лікарні швидкої допомоги м. Тернополя, Чернівецької обласної клінічної лікарні та в навчальний процес кафедри факультетської хірургії Української медичної стоматологічної академії.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто визначено наукову ідею роботи, мету та завдання дослідження, розроблено план його виконання, написано всі розділи дисертації. Вибір методів обстеження та лікування здійснені сумісно з науковим керівником. Морфологічні дослідження проведені за консультативної допомоги проф. Гасюка А. П. Дисертант приймав безпосередню участь у обстеженні та лікуванні всіх хворих з вузловою патологією щитоподібної залози. Близько 25% хворих оперовані ним особисто, а решта – за безпосередньої його участі. Особисто проведено аналіз історій хвороб, організовано і проведено контрольні і

повторні обстеження хворих. В опублікованих у співавторстві працях автору належить ідея та виконання клінічних досліджень, аналіз і узагальнення їх результатів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на науково-практичній конференції лікарів-інтернів "Актуальні питання клінічної медицини" (Полтава, 1998), II ювілейній навчально-методичній та науково-практичній конференції завідувачів кафедр хірургічних хвороб стоматологічних факультетів медичних вузів України (Полтава, 1998), на III міжнародній науково-практичній конференції "Динаміка наукових досліджень" (Дніпропетровськ, 2004), на обласній науково-практичній конференції "Йоддефіцитні захворювання на Полтавщині" (Полтава, 2005), на XXI з'їзді хірургів України (Запоріжжя, 2005).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з них 3 – у фахових періодичних виданнях, рекомендованих ВАК України, 6 – у матеріалах наукових конференцій, один Деклараційний Патент України.

Об'єм та структура дисертації. Дисертація складається зі вступу, вісьми розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку використаних літературних джерел, додатків. Роботу викладено на 167 сторінках комп'ютерного тексту, проілюстровано 28 рисунками, 22 таблицями. Бібліографічний опис 241 літературних джерел і додатки викладені на 31 сторінці.

РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВУЗЛОВОГО ЗОБА В СУЧАСНІЙ ТИРЕОДОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Актуальність проблеми вузлового зоба

Вузловий зоб – збірне поняття, яке об'єднує всі утвори в щитоподібній залозі, що мають різну, далеко неоднозначну морфологічну характеристику. Цими утворами можуть бути вузли колоїдного проліферуючого зоба, фолікулярна аденома, кіста, різні форми раку ЩЗ, псевдовузли при автоімунному тиреоїдиті і ряд інших навіть нетиреоїдних захворювань. Морфологічне поняття вузловий зоб ототожнюється з терміном вузловий колоїдний проліферувальний зоб.

Захворюваність населення України вузловим зобом щорічно зростає. Так у 1990 році офіційно було зареєстровано 9,3 випадки вузлового зоба на 100 тис. населення, а у 1999 році – 39,1. Серед дітей частота вузлових форм зоба виросла з 3,2 випадки у 1992 році до 8,4 на тисячу дітей у 1999 р. У регіонах йодного дефіциту і радіоактивного забруднення після аварії на ЧАЕС (цей показник вдвічі більший ніж загалом по Україні серед дорослого населення і втричі – серед дітей [142]).

Ріст захворюваності на вузловий зоб в Україні не є виключенням. Таке явище спостерігається в Російській Федерації, країнах Балтії, які також є регіонами недостачі йоду в біосфері [6, 8, 40, 42, 50]. Він не є рідкістю і в регіонах з достатнім споживанням йоду, зокрема в США де за даними пальпації вузлові утвори щитоподібної залози виявляються у 4-7 % всього населення [29, 47, 128, 165, 232]. Така розповсюдженість

вузлового зоба серед населення країн світу, відсутність тенденцій до її зниження, не дивлячись на успіхи у вивченні етіопатогенезу, діагностиці і лікуванні вузлового зоба, не відвертає уваги науковців від проблем зоба протягом останнього сторіччя [175, 185, 203, 217].

Довготривала увага дослідників та чисельна кількість публікацій стосовно проблеми вузлового колоїдного зоба, розширення діагностичних можливостей існуючих та розробка нових методів дослідження остаточно не вирішили деякі суперечливі питання діагностики та лікування цієї патології.

Сучасні методи візуалізації ЩЗ, морфологічного та функціонального дослідження суттєво підвищили ефективність діагностики тиреоїдної патології, зокрема вузлового колоїдного зоба. Метод сонографії вважається "золотим стандартом" візуалізації залози і є надзвичайно інформативним у визначенні розмірів та розміщення вузла (вузлів) [14, 26, 61, 148, 149], але не вирішує проблеми морфологічної діагностики вузлових утворів ЩЗ [1, 193]. Тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) з послідуочим цитологічним дослідженням вважається ефективним та цінним методом діагностики і диференційної діагностики при вузловому зобі [194, 200, 205, 224], чутливість якого становить від 30-40 до 80-90 % [1, 3, 24, 25, 34, 43, 44, 116, 131]. Можливості методу обмежені, через випадки фолікулярної та гюртлеклітинної пухлин ЩЗ, кваліфікацію цитолога [19, 25, 72, 215]. Об'єктивізація цитологічного дослідження шляхом використання нових методів оцінки злоякісності клітин (наприклад застосування онкомаркерів) сприяє розширенню діагностичних можливостей ТАПБ [152, 155, 166, 172, 173, 237, 241]. Кожний із застосовуваних методів діагностики не гарантує дослідників від отримання хибних результатів. Це викликає у фахівців занепокоєння через невирішенність цього принципового питання (диференційної діагностики

доброякісних та злоякісних утворів ЩЗ), бо від її результатів залежать подальші кроки у лікуванні хворих цієї категорії.

Невирішеність проблеми профілактики йододефіциту в країні призводить до збільшення випадків захворювань, пов'язаних з дефіцитом йоду [87, 90, 206]. Найбільшу частку серед таких станів займає вузловий колоїдний зоб, патоморфоз якого призводить до формування у пацієнтів похилого і старечого віку функціональної автономії ЩЗ на фоні багатовузлового зоба, що і визначає патологічне значення вузлового зоба [181, 186, 187, 206]. Вітчизняні дослідники визначають оперативне лікування методом вибору у цієї групи пацієнтів через резистентність до консервативного лікування, токсичну дію тиреоїдних гормонів на серцево-судинну систему [73, 88, 177, 230]. Закордоні фахівці віддають перевагу лікуванню радіоактивним йод-131 [54, 190, 198, 240].

Остаточно не вирішена проблема вибору методу лікування при ВКЗ. Провідними російськими фахівцями з тиреодології не рекомендується проведення будь-якого лікування (консервативного, оперативного) в більшості випадків ВКЗ, якщо вони не супроводжуються порушенням функції ЩЗ, великими розмірами вузлів, що викликають загрозу компресії чи косметичні вади [61].

Терапія радіоактивним J_{131} вважається альтернативною оперативному лікуванню при багатовузловому зобі і знаходить багато прихильників [93, 190, 198, 240]. Так у США лікування радіоактивним йодом – найпоширеніша форма лікування при гіпертиреозі [54]. В Україні цей метод практично не проводиться через брак спеціалізованих медичних закладів, негативне ставлення пацієнтів до методу [23, 64, 140].

Хірургічний метод, перевагу якому при лікуванні ВКЗ віддають більшість фахівців, безпосередньо пов'язаний з показами до операції і є предметом постійних дискусій. За думкою одних [9, 61, 107, 131, 231] операція показана всім хворим з вузловими утворами ЩЗ незалежно від

розмірів та інших ознак. Інші – більш стримані, і вважають показами до хірургічного лікування лише випадки ускладненого перебігу захворювання, тобто випадки реального патологічного значення ВКЗ [28, 61, 128, 129, 130]. Керуватись при визначенні показів виключно розмірами вузлів вважається некоректним [29].

Стосовно об'єму операції єдиної погодженої думки також не існує. Пропозиції виконувати при ВКЗ операції органозберігаючого характеру, направлені на збереження функції ЩЗ і усунення лише компресійного впливу зоба, підтримуються більшістю вітчизняних хірургів [10, 23, 61, 73, 92, 98, 107, 111, 131, 136]. За повне чи майже повне видалення ЩЗ при вузловому зобі висловлюються дослідники, які вважають небезпечним велику кількість рецидивів - до 30-80 % [35, 36, 45, 71, 188, 197, 209, 216]; підвищений ризик виникнення ускладнень при повторних операціях (до 35 %)[65,106, 136, 137, 239].

Стосовно післяопераційної реабілітації хворих, оперованих з приводу ВКЗ, немає однозначних рекомендацій. Велика кількість хірургів вважають, що протирецидивна роль терапії тироксином дуже перебільшена чи, навіть, відсутня, а єдиний метод запобігання рецидивам – тиреоїдектомія [171, 174, 178, 182, 208, 210, 213, 227]. Прихильники резекційних методів повідомляють про необхідність проведення протирецидивного лікування, особливо після органозберігаючих операцій при ВКЗ, але їх рекомендації різняться між собою в залежності від суб'єктивних причин [12, 16, 35, 66, 95, 96, 130].

Отже, як свідчать дані літератури, проблема вузлового зоба в тиреодології далеко не вирішена. Надзвичайно актуальними залишаються питання диференційної діагностики вузлових утворів ЩЗ, лікувальної тактики і вибору методу лікування.

У лікуванні хворих на вузловий зоб також є неоднозначність думок. Серед них можна виділити наступні: покази до терапевтичного лікування;

покази до хірургічного лікування і вибір об'єму операції; реабілітації хворих, оперованих з приводу патології ЩЗ.

1.2. Етіологія та патогенез вузлового колоїдного зоба

Вузловий колоїдний зоб різного ступеня проліферації разом з випадками пухлин ЩЗ як доброякісної природи, так і злоякісної, складають поняття вузлового зоба (ВЗ). Таким чином, ВЗ – збірний клінічний термін, що об'єднує всі пальпаторно визначаємі вузлові утвори в ЩЗ різноманітної морфологічної структури. ВКЗ, як одна із нозологічних форм ВЗ, що характеризується наявністю вузлів у ЩЗ, має свій етіопатогенез і відноситься до йододефіцитних захворювань.

Більшість дослідників серед причин виникнення зоба головною вважають дефіцит йоду [52, 103, 170, 186, 192, 206, 219, 223]. Ендемічний дефіцит йоду спостерігається майже на 60 % території України, де мешкає щонайменше 15 млн людей [90, 121]. Ця проблема ще далека від вирішення і останнім часом покращання ситуації не спостерігається [101, 119, 120]. Занепад або подекуди ліквідація системи профілактики йододефіцитних захворювань (головним чином у вигляді вживання йодованої солі) призвели до зростання захворюваності на зоб в Україні протягом останніх років до більше ніж у три рази випадків зоба на 100000 населення [94]. У всіх обстежених на сьогодні регіонах країни встановлений дефіцит йоду в харчуванні [119, 121].

Недостатність надходження йоду в організм призводить до розгортання послідовних процесів, здатних підтримувати нормальний синтез тиреоїдних гормонів. Але, за умов тривалого дефіциту гормонів ЩЗ

відбувається порушення механізмів адаптації з подальшим зниженням синтезу цих гормонів і розвитком захворювань, пов'язаних з нестачею йоду. На сьогодні розвиток ВКЗ більшістю дослідників уявляється наступним чином.

Тиреоцити мають різну проліферативну активність. Ця особливість відома як мікрогетерогенність тиреоцитів і обумовлюється різними рівнями захоплення йоду, продукції тиреоїдних гормонів та активності поділу. Йододефіцит призводить до зниження інтратиреоїдного пула йоду і, тим самим, до постійної хронічної гіперстимуляції тиреотропним гормоном гіпофіза (ТТГ). Спочатку ця гіперстимуляція спричиняє дифузне збільшення всієї ЩЗ – виникає дифузний нетоксичний зоб. Якщо гіперстимуляція ЩЗ, що спрямована на підтримку еутиреоїдного стану, триває певний період часу, починає реалізовуватись мікрогетерогенність тиреоцитів. Так, тиреоцити з самою високою проліферативною активністю у більшому ступені ніж інші клітини ЩЗ реагують на стимулюючу дію тиреотропного гормону. Це проявляється активними проліферативними процесами та призводить до появи пулів клітин з аналогічними властивостями. Через роки цей утворений пул активно проліферуючих тиреоцитів призводить до виникнення вузла та, відповідно, ВКЗ [130, 175, 185].

У зв'язку з тим, що дефіцит йоду викликає гіперстимуляцію всієї ЩЗ, процес вузлоутворення, як правило, не відокремлюється будь-якою ділянкою чи долею ЩЗ, а призводить у подальшому до виникнення вузлів в інших ділянках залози, тобто до багатовузлового зоба. Таким чином, якщо йододефіцит не ліквідовано, не дивлячись на локальні прояви ВКЗ (наявність поодиноких чи декількох вузлів) інші ділянки ЩЗ не можуть вважатись повноцінними у функціональному чи морфологічному сенсі. Це свідчить про те, що ВКЗ є захворюванням всієї ЩЗ.

Крім основного чинника виникнення ВКЗ, яким є йододефіцит і, як наслідок, гіперстимуляція ТТГ, у патогенезі захворювання велику роль

відіграють інші. Тиреотропін не єдиний стимулюючий фактор проліферативних процесів у тиреоцитах. Проліферативні й трофічні ефекти ТТГ реалізуються також під впливом інших чинників. Так, зниження інтратиреоїдного пула йоду призводить до активації місцевих тканинних факторів росту [115, 122, 196]. Основну роль відіграють інсуліноподібний ростовий фактор, епідермальний ростовий фактор, основний фактор росту фібробластів та трансформуючий ростовий фактор. Крім того, у патологічно зміненій ЩЗ зростає кількість соматичних мутацій та активуються аутоімунні процеси, що викликають формування колоїдних вузлів, кіст [59, 187, 192, 206, 219, 233].

Вплив малих та середніх доз радіації на ЩЗ призводить до стимуляції та активації доброякісних й аутоімунних процесів, що спостерігається в Україні після аварії на ЧАЕС у 1986 році та підтверджується великою кількістю досліджень [15, 69, 102, 135, 140].

Суттєве, але не визначальне значення у розвитку вузлового зобу мають генетичні фактори [51, 103, 127, 169, 223] та специфічні імунологічні порушення, що стимулюють зростання зобу [77, 175, 203, 217, 238].

Погіршення екологічної ситуації також сприяє виникненню вище згаданих мутаційних процесів у ЩЗ та ВЗ [59, 187, 192].

1.3. Можливості сучасних методів діагностики вузлового зоба

Арсенал діагностичних методів при захворюваннях ЩЗ на сучасному етапі відзначається великою різноманітністю. Кожний з методів має як позитивні сторони, так і недоліки, що не дозволяє в більшості

випадків керуватись результатами лише одного з них. Найбільша діагностична цінність від застосування отримується при їх комплексному проведенні та інтерпретації результатів.

Всі діагностичні методи, що застосовуються при вузлових формах зоба, умовно поділяються на три групи: методи визначення функціонального стану ЩЗ, методи візуалізації та методи морфологічної діагностики вузлових утворів. Проте, фізикальне обстеження хворого з пальпацією ЩЗ, незважаючи на чутливість та високу інформативність сучасних лабораторно-інструментальних методів діагностики є першочерговим та обов'язковим методом дослідження [32, 52, 64, 139, 168].

Пальпація залози є основним методом об'єктивного обстеження. Результати, отримані при пальпації залози і їх об'єктивність в значній мірі залежать від кваліфікації і досвіду лікаря. Чутливість пальпації, як методу, стосовно виявлення утворів у щитоподібній залозі не висока і навіть у досвідчених клініцистів не перевищує 40 % [28, 47, 232]. Проте низька чутливість компенсується високою специфічністю, бо при пальпації визначаються відносно великі вузли, тобто більші за 1 см у діаметрі, які уже мають реальне клінічне значення.

Певне діагностичне значення має аускультация трахеї та щитоподібної залози. У випадках вузлового чи багатовузлового зоба, пухлин щитоподібної залози, які викликають зміщення і здавлення трахеї при аускультации її ділянки на шії вислуховуються дуючі шуми, що є свідченням звуження її просвіту [86, 132].

При визначенні функції ЩЗ першочерговим та орієнтовним для проведення подальших досліджень є визначення клінічних ознак порушень функціонального стану. Маніфестні форми гіпер- чи гіпотиреозу на тлі ВЗ загальновідомі і не потребують симптомної деталізації. Але лише наявність цих функціональних змін залози на сучасному етапі не дозволяє виконати потрібну діагностично-лікувальну програму. Латентні зміни функції, що клінічно не визначаються, потребують точного лабораторного

підтвердження. Найбільшого розповсюдження отримали гормональні методи дослідження, серед яких застосовують наступні:

— визначення концентрації базальної секреції ТТГ. Це надзвичайно чутливий тест. Базальні показники між 0,4 і 4,5 мкОд/мл виключають порушення функції ЩЗ. За рівнем ТТГ у крові можна визначати функцію залози (ТТГ більше 10 мкОд/мл – гіпотиреоз, а менше 0,4 мкОд/мл – гіпертиреоз), дозу замісної чи супресивної терапії препаратами LT_4 , адекватність тиреостатичної терапії;

— визначення концентрації загального тироксину. Вміст загального тироксину (T_4) у крові в нормі у дорослих складає 64-150 нмоль/л, (50 - 100 мг/л) у віці після 60 років він незначно зменшується, а у дітей до 6 років рівень його нижчий від показників у дорослих;

— визначення концентрації вільного тироксину. Цей показник більш надійно ніж загальний T_4 відображає функцію ЩЗ. Його вміст не залежить від концентрації у крові тироксинзв'язувальних білків і у нормі кількість складає 10-26 нмоль/л;

— визначення концентрації загального трийодтироніну (T_3). Фізіологічне значення вмісту T_3 у крові знаходиться у межах від 1,2 до 2,8 нмоль/л. Визначення його рівня має значення для диференційної діагностики різних форм тиреотоксикозу. При токсичному зобі (дифузному чи вузловому) вивільнення трийодтироніну збільшене, у зв'язку з чим співвідношення його до вмісту тироксину підвищується;

— визначення вільного трийодтироніну. До 80 % його утворюється внаслідок дейодування тироксину. Біологічно активний, він забезпечує весь комплекс обмінних процесів. Його вміст не залежить від рівня тироксину зв'язувальних білків. Норма складає від 2,5 до 5,8 нг/л;

— визначення концентрації тироксину зв'язувального глобуліну. Дослідження проводиться радіоімунологічним методом. Нормальні показники становлять від 12 до 22 мг/л. Метод є допоміжним для визначення загального рівня тироксину і трийодтироніну;

— проведення тиреоліберинового тесту. Після внутрішньовенного введення тиреоліберину у здорових людей через 30 хвилин підвищується рівень тиреотропного гормону вище верхньої межі норми (позитивний тест). Показаннями для проведення цього тесту є мінімальне відхилення ТТГ від норми (гіпо,гіпертиреоз). У випадках латентного чи явного гіпотиреозу спостерігається підйом ТТГ, а при гіпертиреозі – підйом ТТГ відсутній (від'ємний тест);

— визначення специфічних антитіл щитоподібної залози при хворобі Базедова-Грейвса, тиреоїдиті Хашімото. Антитіла до рецепторів тиреотропного гормона визначають біологічним методом по приросту ЦАМФ. Їх рівень у сироватці крові зростає при дифузному токсичному зобі. Маркерами автоімунного тиреоїдиту при незміненому або високому рівні ТТГ є титр антитіл до тиреоглобуліну і мікросомальної фракції;

— визначення тиреоглобуліну в сироватці крові є маркером тиреоїдної тканини після тиреоїдектомії з приводу високодиференційованого раку ЩЗ. Наявність тиреоглобуліну у крові свідчить про рецидив захворювання або метастазування пухлини. Тест застосовується також для етіологічної діагностики первинного вродженого гіпотиреозу (дизембріогенезу і дизгормоногенезу) [145];

— визначення тиреокальцитоніну. Продукується цей гормон С-клітинами щитоподібної залози. Після тиреоїдектомії з приводу медулярного раку визначення його у крові спостерігається при метастазуванні чи рецидивах пухлини. Тест проводиться також всім кровним родичам будь-якого ступеня родства для ранньої діагностики і превентивної операції з приводу можливої сімейної форми медулярного раку щитоподібної залози.

З огляду на можливість вузлуотворення на фоні автоімунного тиреоїдиту (АІТ) для верифікації останнього за необхідне вважається визначення в сироватці крові титру антитіл до тиреоглобуліну, пероксидази тиреоцитів або мікросомальної фракції. На користь АІТ

свідчить наявність антитіл у титрах, вищих за 1:100 або концентрація 100 Од/л та вище. Чутливість методу становить 95,0 - 96,4% [152].

Іншу велику групу діагностичних методів, що застосовуються при патології ЩЗ, складають методи візуалізації. Найпоширенішим з них вважається ультразвукове дослідження [126, 148, 150]. Цей метод простий у використанні, швидко виконується, не несе променевого навантаження. Це дозволяє застосовувати його при динамічному спостереженні [1]. Сучасні сонографічні апарати дозволяють візуалізувати патологічні зміни розміром від 0,2 см, а використання енергетичного доплера при дослідженні значно підвищує діагностичну цінність метода [156]. Раніше сонографія носила виключно описовий характер і використовувалась для визначення форми, положення, розмірів, об'єму ЩЗ, топографоанатомічних взаємовідношень органів шиї, стану регіонарних лімфатичних вузлів, розмірів, характеру росту і розміщення вузла чи вузлів, його структури (тканевий чи кістозний), виявлення інших вузлів в залозі. На сьогодні за допомогою УЗД, крім цього, можна визначити морфологічну структуру, ступінь кровопостачання щитоподібної залози, доброякісність чи злоякісність вузла, незважаючи на те, що багато з них мають тканинну чи змішану тканинно-кістозну будову [148]. Застосування новітніх технологій при сонографії дозволило досягти чутливості методу у межах 86,5-98,1 %, специфічності – 93,8-100 %, а діагностичної точності – 97,0-99,13 % [189, 199, 201]. Кістозні утвори, як вважалось раніше, не є виключно доброякісними. Кожний кістозний вузол містить в стінці тканинний компонент, інколи з ознаками папілярного розростання [48], встановити місцезнаходження зазначених тканин допомагають сучасні ультразвукові апарати з енергетичним доплером [148, 156, 200]. Метод також широко використовується для ультразвукової навігації при пункції об'ємних утворів у залозі і в ділянці шиї, чим суттєво підвищується діагностична точність біопсії [3, 27, 44, 53, 126].

У випадках вузлових утворів в залозі великих розмірів шийно-загрудинної чи загрудинної локалізації, які викликають компресійний синдром доцільно застосовувати Ro-графію ділянки шиї і верхнього середостіння з контрастуванням стравоходу [32, 37, 110, 132, 139, 167]. Вона дає можливість визначити ступінь девіації трахеї, трахеомаліацію, локалізацію утвору. Для цих же цілей застосовують спіральну комп'ютерну або магніторезонансну томографію, які дозволяють отримати більш точну та детальну інформацію, ніж при рентгенографії, про стан органів шиї, поширеність зоба в середостінні [225].

Радіонуклідне сканування в діагностиці вузлового зоба за чутливістю і специфічністю у порівнянні з іншими методами на сьогодні не є конкурентним і пріоритетним [32, 64, 140, 161]. Теплі або ізофункціонуючі вузли також бувають злякисними [164], а уява про злякисність виключно холодних вузлів не відповідає дійсності [215], бо поширеність раку в холодних вузлах складає від 1,5 до 16 % [37, 176, 184]. Тому сканування щитоподібної залози з допомогою J_{123} чи технецію абсолютно показане лише при підозрі на функціональну автономію для визначення її форми: вогнищева („гарячий вузол”), розсіяна (дифузна) чи змішана [212, 215], для встановлення гормональної активності вузла чи вузлів при багатовузловому зобі, а також для виявлення вузлів при підозрі на їх множинність або загрудинне розміщення [20]. У всіх інших випадках вогнищевої патології ЩЗ через низьку інформативність застосування цього методу недоцільне.

Серед методів діагностики вузлових утворів ЩЗ особливе місце займають морфологічні дослідження, бо в деяких випадках тільки цитологічне або гістологічне дослідження може встановити правильний діагноз [21, 24, 25]. Широкого практичного застосування набула ТАПБ з послідувачим цитологічним дослідженням пунктату (2, 30, 34, 43, 141, 224). Показанням до застосування методу є вузлові утвори, що

пальпуються або ті, які за даними УЗД, перевищують у діаметрі 1 см. Невелика травматичність, простота виконання та висока інформативність цього метода зробили його незамінним у доопераційному періоді діагностики [3, 27, 53]. Інформативність і точність методу складає біля 93-97 % [58, 112, 207] і досягається завдяки сонографічному контролю пункції. Використання маркерів малігнізації (цитохімічного визначення активності діпептидиламінопептидази IV та імуноцитохімічного – тиреоїдної пероксидази з МОАТ-47) для дослідження пунктату дозволяє збільшити цей показник до 97-99 % [18, 19, 112, 113]. Підвищити чутливість ТАПБ при кістозних зобах дозволяє одночасне цитологічне дослідження тканин пунктату і рідкої частини методом клиновидної дегідратації [58].

Однак при диференційній діагностиці фолікулярних пухлин ЩЗ (доброякісна чи злоякісна), де єдиним надійним критерієм відокремлення є інвазія пухлинним ростом капсули і судин, використання цього методу не адекватне. Крім того, слід зазначити, що на результативність ТАПБ впливають такі фактори, як кваліфікація лікаря, що робить пункцію; дотримання правильної техніки виготовлення мазків; кількість отриманого матеріалу; кваліфікація цитолога [1, 32, 55].

Під час оперативного втручання для визначення морфологічної будови вузлових утворів ЩЗ, що видаляються, та вирішення питання стосовно об'єму операції використовується інтраопераційне гістологічне дослідження [157, 229]. Це дослідження проводиться мікроскопічно на заморожених зрізах видаляємих тканин. Чутливість метода сягає 94,33 %, специфічність 97,3 %, а загальна діагностична точність – 95,7 %.[148]

Гістологічне дослідження тканин щитоподібної залози – заключний етап морфологічної діагностики. Точність методу значно підвищується при використанні імуногістохімічних методик – наборів різних антитіл до антигенів.

Дуже цікаві результати були отримані науковцями при використанні кількісних морфометричних методів у діагностиці вогнищевих процесів ЩЗ [4, 118]. Висока інформативність морфометрії отримана при застосуванні каріометричного дослідження при пухлинах ЩЗ [134, 202, 236], а комплексне багатомірне каріометричне дослідження дозволило досягти інформативності методу у 91,8 % при відміжуванні фолікулярних аденом ЩЗ та мінімально інвазивних фолікулярних раків ЩЗ [133, 234, 235].

Методи каріометрії при цитологічних та гістологічних дослідженнях вважаються перспективними при діагностиці патології ЩЗ, зокрема, при диференційній діагностиці патології ЩЗ [179, 202, 218].

Останнім часом при діагностиці патології ЩЗ застосовують метод інтраопераційної лазерної аутофлюоресцентної спектроскопії. Це дозволяє уточнити характер захворювання залози, його морфологічну форму і, на підставі цих даних, вибрати адекватний об'єм оперативного втручання. За даними авторів розходжень результатів спектроскопії і гістологічного дослідження тканини ЩЗ немає [33, 49, 132].

1.4. Лікувальна і хірургічна тактика при вузловому зобі

Питання лікувальної тактики і лікування пацієнтів з вузловим зобом залишаються одними з найбільш дискусійних в тиреодології. Першочерговим і дуже важливим є впевненість в тому, що у хворого саме вузловий зоб, бо від цього залежить, передусім, лікувальна тактика. Гостроти цьому додає той факт, що відокремити від вузлового зоба потрібно рак ЩЗ. При наявності арсеналу сучасних високоінформативних

діагностичних методів не завжди цю проблему можна остаточно вирішити. Через об'єктивні обмеження цитологічної діагностики у 2-6 % хворих залишається вирогідність недиагностованого раку ЩЗ [11, 148]. Це призведе до неадекватності лікування або до значного збільшення обсягу лікувальних заходів у подальшому, що небезпечно для здоров'я або життя пацієнта. Так для авторів, що вважають неможливим до операції встановити характер морфологічних змін вузлів ЩЗ у всіх випадках, ці пацієнти є основним предметом дискусії і загалом вважаються визначальними у виборі лікувальної тактики стосовно хворих на вузловий зоб. Результатом є проведення оперативного лікування всім хворим на вузловий зоб незалежно від розміру вузла і його клінічних проявів – операція на "випередження" [9, 61, 89, 107, 108, 131, 144, 231].

Інші науковці [28, 78, 128, 129, 130] вважають такий підхід до лікування занадто радикальним, наслідки помилки у діагностиці дещо перебільшені, а небезпеку виникнення ускладнень під час операції і після суттєвою. Вони пропонують розглядати це питання через розуміння клінічного і патологічного значення вузлового зоба.

Серед йододефіцитних захворювань, що перебігають з формуванням вузлових утворів, вузловий зоб складає біля 90 % і визначається як вузловий колоїдний різного ступеня проліферації зоб. За даними аутопсій поширеність вузлового і багатовузлового зоба у відповідній віковій групі становить 40 % і більше, при цьому еутиреоїдний зоб не буває причиною смерті. В зв'язку з цим вплив вузлового і багатовузлового еутиреоїдного зоба невеликого розміру чи об'єму на тривалість і якість життя пацієнтів досить сумнівний [61]. Тому клінічне значення вузлового колоїдного зоба полягає у збільшенні розмірів вузла; обструктивному синдромі (симптомах здавлення вузлом чи вузлами трахеї, стравоходу, голосових нервів, магістральних судин шії; розвитку функціональної автономії вузла [124, 151]. Довготривале існування вузлового зоба не загрожує розвитком у ньому злоякісного процесу, а випадки, коли рак виявляється при повторній

пункційній біопсії вузла не означає його пухлинну трансформацію, а зумовлені помилкою, допущеною при первинному обстеженні [11, 129, 130]. Стосовно хибнонегативних випадків діагностики, підозрілих і невизначених після ТАПБ, кількість яких в середньому є 10 % з усіх цитологічних досліджень, дійсно злякисними будуть лише 10-20 %. Таким чином, лише у двох із ста хворих на рак ЩЗ можлива діагностична помилка, яка за сучасними уявленнями не є фатальною. Серед пухлин ЩЗ у 90-95 % випадків визначаються високодиференційовані форми раку, сучасні методи лікування яких забезпечують 10-річне виживання у 98-99 %, що означає виліковність хвороби [214]. Дотримання алгоритму лікування високодиференційованого раку (тиреоїдектомія, терапія І131) для пацієнта не вплине суттєво (в більшості випадків) на якість життя. Тому показами до операції вважаються випадки раку ЩЗ або обґрунтована підозра на нього, компресія зобом органів шиї, автономізація фолікулярного епітелію на тлі вузлового зоба [191].

На хірургічному лікуванні хворих на вузловий зоб наполягають також у випадках рецидивного зоба, підвищеного ризику раку ЩЗ (місцеве опромінення голови чи шиї, опромінення організму у дитинстві, сімейним анамнезом раку) [32, 64, 170].

Продовжуються дискусії і стосовно об'єму оперативного втручання при вузловому зобі. За органозберігаючий підхід при оперативному втручанні висловлюється більшість ендокринних хірургів [10, 23, 56, 61, 62, 98, 107, 111, 131, 136]. Аргументами вважаються доброякісний характер утворів; прагнення зберегти еутиреоїдний стан ЩЗ, що дозволить уникнути довічної замісної терапії левотироксином [5, 109]; зменшення ризику післяопераційних ускладнень [23, 67]. Точка зору прихильників повного чи майже повного видалення ЩЗ при вузловому зобі пояснюється великою кількістю рецидивів захворювання (15-80 %) при виконанні органозберігаючих операцій [35, 36, 45, 71, 197, 209, 216], відсутністю

різниці у кількості ускладнень між операціями радикального і органозберігаючого характеру при дотримванні оперативної техніки [163, 171, 210] та відсутність суттєвої різниці у якості життя пацієнтів після операції при прийомі левотироксину у замісних дозах у порівнянні з пацієнтами після органозберігаючих операцій [210].

З урахуванням того, що більшість рецидивів виникає на стороні проведення резекції, мінімальним об'ємом операції вважається гемітиреоїдектомія [56, 64, 146, 228] .

Поряд з хірургічним лікуванням з 60-х років минулого сторіччя і до сьогодення існує і активно обговорюється науковцями і практиками консервативне лікування вузлового зоба йодом, препаратами левотироксину та комбінацією йоду і левотироксину. Патогенетичним підґрунтям його є пригнічення секреції і рівня ТТГ у крові як основного стимулятора збільшення залози і росту вузла та ліквідація дефіциту інтратиреоїдного пула йоду. На сьогодні бажана доцільність і основна концепція такого лікування – попередити або сповільнити подальший ріст вузла [17, 40, 42, 124, 125]. Проблема медикаментозного лікування зоба в своїй основі тісно пов'язана з питаннями профілактики. Тим не менше, для людей з сформованим зобом, який уже не можливо попередити, проблема лікування є актуальною [31, 41, 48]. Сутність її полягає в тому, що без лікування зоб має схильність до подальшого росту в середньому на 4,5 % за рік [159] і через роки і десятиріччя вже вирослий зоб буде викликати місцеві симптоми здавлення, абож може зформуватись функціональна автономія щитоподібної залози, при декомпенсації якої розвивається тиреотоксикоз [222].

Доречним з цього приводу вважаємо процитувати витяг з клінічних рекомендацій американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ) по діагностиці і лікуванні вузлового зоба: ”Супресивна терапія L-T₄ у пацієнтів з вуловим зобом є предметом продовжуваних дискусій. Ряд

авторів вважає, що таке лікування приводить до зменшення розмірів деяких вузлів, інші сумніваються в його ефективності. Оpubліковані дослідження підтримують обидві ці думки. У зв'язку з цим ААСЕ рекомендує призначати супресивну терапію LT_4 при вузловому зобі в індивідуальному порядку “ [151].

На сьогодні складається враження, що консервативна терапія вузлового зоба пройшла різні етапи оцінки: визнання, стриманого відношення, строго диференційованого застосування, повного заперечення. Одні автори вважають її ефективною та, навіть, альтернативою хірургічному лікуванню [41, 100, 123, 124, 125]. Частина авторів відмічають таке лікування неефективним, абож потенційно небезпечним [76, 87, 88, 195].

Така оцінка зумовлена не лише сумнівністю ефекту лікування, а і через можливі неблагоприємні наслідки. Такими зокрема є ризики розвитку остеопорозу і втрати кісткової маси, особливо у жінок після-менопаузального віку, гіпертрофії міокарда, фібриляції передсердь [77, 160, 180, 211, 220, 226].

Застосування радіоактивного йоду для лікування вузлового зоба не знайшло широкого схвалення у вітчизняних фахівців через незначну ефективність, негативне ставлення пацієнтів до радіоактивних речовин після аварії на ЧАЕС [23, 64, 140].

Сучасні погляди на етіопатогенез вузлового колоїдного зоба, широку розповсюдженість серед населення, загалом сприятливий перебіг захворювання, окрім випадків ускладнень, викликають у певної частини вітчизняних та закордонних спеціалістів впевненість, що вузловий колоїдний зоб (крім зазначених випадків ускладнень) не потребує активних лікувальних заходів, передусім операції, а лише динамічного спостереження та компенсації дефіциту інтратиреоїдного пула йоду [61].

Проведений аналіз даних літератури свідчить про те, що проблеми діагностики і лікування вузлового зоба, незважаючи на їх довготривале і

постійне обговорення науковцями і практиками, не лише не втратили своєї актуальності, а набули нової гостроти у зв'язку з сучасними поглядами на етіологію та патогенез йододефіцитних захворювань щитоподібної залози.

Повсюдно в усьому світі і в Україні, зокрема в регіонах йододефіциту і достатньої йодної забезпеченості, захворюваність на вузловий зоб постійно зростає. Збільшується і кількість операцій на щитоподібній залозі, доцільність і обґрунтованість яких з сучасних позицій нерідко викликає сумніви.

З урахуванням сучасних досягнень в тиреодології, можливостей лабораторної, морфологічної, інструментальної і диференційної діагностики вузлового колоїдного зоба, з особливою актуальністю постають питання показів до його хірургічного лікування і об'єму оперативного втручання.

Проте, як свідчать дані літератури, власне з цих питань, особливо показань до операції немає однозначних підходів, а думки багатьох авторів є діаметрально протилежними. Певну роль в протилежності думок відіграє відсутність абсолютної за достовірністю діагностики вирішеності питання про характер процесу у вузлі – рак не рак, тобто достовірності морфологічної діагностики. На нашу думку в вирішенні цього питання не використані всі відомі морфологічні методики, зокрема каріометрія, інформативність якої загалом достатньо висока. З огляду на специфічність ядерних ознак злоякісності чи доброякісності процесу у вузлі, застосування цього методу верифікації характеру росту вузла є доцільним.

Вибір об'єму операції більшість авторів ставлять у залежність від функції залишку тканини залози, а не від морфологічних змін у ній. Вважаючи післяопераційний гіпотиреоз ускладненням операції, хірурги дотримуються принципу органозберігаючих операцій без урахування сучасних поглядів на патогенез вузлового колоїдного зоба і можливостей повноцінної корекції гіпотиреозу препаратами тиреоїдних гормонів. Отже

вибір об'єму операції при вузловому зобі на сьогодні є питанням не менш актуальним, ніж показання до його хірургічного лікування.

Вважаємо, що у зв'язку з переважаючою думкою про те, що показаннями до операції при вузловому зобі є його ускладнення, доцільно поглиблено вивчити клінічну симптоматику вузлового зоба в залежності від локалізації, розмірів і кількості вогнищевих утворів у залозі.

Важливими у хірургії вузлового зоба є спірні питання хірургічної техніки, зокрема виконання окремих етапів операції і, особливо, післяопераційної реабілітації хворих та об'єму лікування пацієнтів після операції.

Вирішення виділених нами, за глибоким переконанням, далеко не всіх проблем хірургічної тиреодології, зокрема хірургії вузлового колоїдного зоба, дозволить суттєво покращити віддалені результати лікування хворих з означеною патологією.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих

Оснoву роботи складають матеріали обстежень і клінічних спостережень над 303 пацієнтами віком від 16 до 73 років з патологією щитоподібної залози, які знаходились на лікуванні у хірургічному відділенні міської клінічної лікарні №2 міста Полтава за період з 1997 по 2003 рік.

У 60 з обстежених хворих з гістологічно встановленим діагнозом папілярного раку (15), фолікулярного раку (5), вузлового колоїдного зоба (10), фолікулярної аденоми (10), аутоімунного тиреоїдиту (10) та дифузного токсичного зоба (10) вивчали специфічність цитологічної картини і морфометрії ядер (каріометрії). Предметом особливої уваги в цих дослідженнях було встановлення можливості використання результатів каріометрії на першому етапі морфологічної діагностики для диференційної діагностики вогнищевих утворів у ЩЗ.

Матеріалом для клінічних спостережень були 243 хворих, які поступали в клініку з діагнозом вузлового зоба. У процесі доопераційного обстеження і за результатами першого етапу морфологічної діагностики у 11 з них встановлений злоякісний характер процесу. Ці хворі для подальшого лікування були переведені в обласний онкологічний диспансер. Решта 232 хворих оперовані в нашій клініці. За результатами гістологічного заключення у 4 з них діагностований папілярний рак і у 12 – фолікулярна аденома. В послідуєчому ці пацієнти згідно мети і завдань

роботи не включені в аналіз клінічної симптоматики, розробку лікувальної тактики, вибору об'єму операції, післяопераційної реабілітації.

Для аналізу результатів лікування хворі на вузловий колоїдний зоб були розділені на дві групи – контрольну і основну. Контрольну склали пацієнти, оперовані в клініці за період до 2001 року (118 хворих) і основну – після 2001 року (98 хворих).

Більшість хворих були у періоді працездатного віку та творчої діяльності. Вікова характеристика та розподіл хворих за статтю, кількістю вузлів та їх локалізацією, представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на ВКЗ за віком, статтю, кількістю і локалізацією вузлів

| Вік(роки), стать Локаліза- ція,к-ть вузлів | До 20 | | 21-30 | | 31-40 | | 41-50 | | 51-60 | | > 60 | | Всього | |
|---|-------|---|-------|---|-------|----|-------|----|-------|----|------|----|--------|-----|
| | ч | ж | ч | ж | ч | ж | ч | ж | ч | ж | ч | ж | ч | ж |
| Солітарний вузол | 4 | | 10 | | 1 | 18 | 2 | 41 | 17 | | 4 | | 3 | 94 |
| Вузли в одній долі | 2 | | 3 | | 1 | 5 | 1 | 9 | 1 | 11 | 1 | | 3 | 31 |
| Вузли в обох долях | | | 2 | | 3 | | 3 | 7 | 1 | 32 | 1 | 5 | 5 | 49 |
| Шийно-загру- динний зоб | | | | | | | 1 | 2 | 1 | 5 | 22 | | 2 | 29 |
| Всього | 6 | | 15 | | 2 | 26 | 7 | 59 | 3 | 65 | 1 | 32 | 13 | 203 |
| | | | | | | | | | | | | | | 216 |

Тривалість захворювання становила від 3 до 35 років. Нами встановлено, що з збільшенням тривалості захворювання зростала кількість вузлових утворів в ЩЗ (таблиця 2.2).

Разом з цим встановлено, що при довготривалому анамнезі зростає

кількість хворих з вузлами в обох долях, шийно-загрудинною локалізацією зоба та кістозною трансформацією вузлів.

Таблиця 2.2

Тривалість захворювання і вузлові утвори в ЩЗ

| Кількісна характеристика вузлових утворів | Тривалість захворювання (роки) | | | | | | | Всього |
|---|--------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|------|--------|
| | 0- 5 | 6-10 | 11-15 | 16-20 | 21-25 | 26-30 | > 30 | |
| Вузол в одній долі n=97 | 31 | 26 | 18 | 11 | 6 | 4 | 1 | 97 |
| Вузли в одній долі n=34 | | 1 | 3 | 7 | 8 | 8 | 7 | 34 |
| Вузли в обох долях n=54 | | 2 | 5 | 10 | 12 | 11 | 14 | 54 |
| В тому числі вузол з кістою n=51 | | 1 | 5 | 7 | 8 | 13 | 17 | 51 |
| Шийно загрудинний зоб n=31 | | | | 3 | 7 | 9 | 12 | 31 |
| Всього | 31 | 29 | 26 | 31 | 33 | 32 | 34 | 216 |

Слід зауважити, що шийно-загрудинна локалізація зоба мала місце у хворих з анамнезом захворювання більше 15 років. В цих випадках переважали хворі з вузлами в обох долях залози, а частка кістозної трансформації вузлів становила 29 % проти 6,5 % у пацієнтів з типовим розміщенням залози.

При визначенні ступеня збільшення залози користувались класифікацією, рекомендованою ВООЗ (1994 рік) і прийнятою до застосування в Україні на У з'їзді ендокринологів. Серед обстежених пацієнтів переважав зоб III ступеня (табл. 2.3).

З збільшенням тривалості захворювання кількість пацієнтів з III ступенем розмірів залози зростає. Розмір зоба II ступеня зустрічався лише у хворих віком до 40 років і з тривалістю хвороби до 15 років.

Таблиця 2.3

Тривалість захворювання і ступінь збільшення залози

| Ступінь збільшення ЩЗ | Тривалість захворювання (роки) | | | | | | | Всього |
|-----------------------|--------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|------|--------|
| | 0-5 | 6-10 | 11-15 | 16-20 | 21-25 | 26-30 | > 30 | |
| II | 31 | 14 | 2 | | | | | 47 |
| III | | 15 | 24 | 28 | 25 | 22 | 24 | 138 |
| Шийно-загрудинний зоб | | | | 3 | 7 | 9 | 12 | 31 |
| Всього | 31 | 29 | 26 | 31 | 32 | 31 | 36 | 216 |

Разом з цим III ступінь збільшення залози та шийно-загрудинний зоб не спостерігали у хворих при тривалості анамнезу до 5 років. Очевидно, що для розвитку шийно-загрудинного зоба, тобто для опущення зобно зміненої залози з типового місця розміщення донизу необхідний тривалий час. Про це свідчить той факт, що такий зоб мав місце у хворих з тривалістю анамнезу захворювання більше 15 років.

Шийно-загрудинну локалізацію зоба III (25) і IV (6) ступенів за А.П. Романчишеним спостерігали у 31 пацієнта. Віднести ці випадки до візуальних ступенів збільшення залози згідно класифікації ВООЗ не є абсолютно правильними. У зв'язку з цим для клінічної оцінки шийно-загрудинного зоба використовували показники об'єму зобно-зміненої залози і виділили їх в окрему групу (табл. 2.4). При цьому ми виходили з того, що оцінка загрудинного зоба як клінічна так і в, першу чергу, сонографічна має свої особливості. Для УЗ дослідження необхідна постановка датчика під кутом. В такому положенні датчика визначаємо

об'єми залози і кістозних утворів будуть змінені в сторону збільшення. Проте цією похибкою власне для характеристики хворих з загродинним зобом можна знехтувати, бо для цих хворих вона буде однаковою. У віці пацієнтів до 40 років не зустрічали випадків III і IV ступенів шийно-загродинного зоба.

Таблиця 2.4

Об'єми зобно-зміненої щитоподібної залози шийно-загродинної локалізації

| Вік,стать Об'єм Залози, мл | 41- 50 | | 51-60 | | > 60 | | Всього | |
|----------------------------------|--------|---|-------|---|------|----|--------|----|
| | ч | ж | ч | ж | ч | ж | ч | ж |
| 60-70 | 1 | | | 1 | | 4 | 1 | 5 |
| 70-80 | | 2 | 1 | 1 | | 3 | 1 | 6 |
| > 80 | | | | 4 | | 14 | | 18 |
| Всього | 1 | 2 | 1 | 6 | | 21 | 2 | 29 |

Отже, з наших спостережень шийно-загродинного зоба можна відмітити, що він розвивається у пацієнтів віком після 40 років з довготривалим, більше 15 років анамнезом захворювання, а об'єм зобно - зміненої залози у 58 % випадків перевищував 80 мл і в окремих випадках сягав 125 мл.

За клінічними ознаками та результатами гормональних досліджень еутиреоїдний стан встановлений у 187, а підвищену функціональну активність залози у 29 випадках.

Супутня патологія виявлена у 157 хворих на ВКЗ (72,7 %). Переважну більшість склали хвороби серцево-судинної системи (ІХС, гіпертонічна хвороба), хвороби шлунково-кишкового тракту (гастрит, дуоденіт, ентероколіт, панкреатит, некалькульозний холецистит і жовчнокам'яна хвороба) та хвороби нервової системи (табл.2.5). Частина хворих (8,3 %) мали по декілька супутніх захворювань.

Об'єм передопераційної підготовки визначався не лише особливостями клінічного перебігу вузлового колоїдного зоба, а і характером та клінічними проявами супутньої патології.

Таблиця 2.5

Загальносоматична супутня патологія у хворих на ВКЗ

| Супутня патологія | К-сть хворих | Частка від загальної кількості, % |
|--|--------------|-----------------------------------|
| Хвороби серцево-судинної системи | 45 | 20,8 |
| Хвороби дихальної системи | 31 | 14,4 |
| Хвороби шлунково-кишкового тракту | 22 | 10,2 |
| Хвороби нервової системи | 21 | 9,7 |
| Цукровий діабет | 18 | 8,3 |
| Ревматизм (неактивна фаза) | 6 | 2,8 |
| Хвороби нирок | 6 | 2,8 |
| Хвороби очей | 14 | 6,5 |
| Варикозне розширення вен нижніх кінцівок | 4 | 1,9 |
| Дисгормональні захворювання | 13 | 6,0 |
| Інші захворювання | 26 | 12,0 |

У частини хворих супутні захворювання і важкість їх клінічного перебігу (гіпертонічна хвороба, розлади серцевої діяльності) були провідними у визначенні показів до операції і її об'єму. Такі хворі вимагали довготривалої передопераційної підготовки.

2.2 Методи дослідження

Серед клінічних методів дослідження пріоритетним вважаємо пальпацію ЩЗ та шиї. Він дає можливість отримати інформацію про консистенцію ЩЗ, наявність вузлів, їх щільність, розміщення, відношення до навколишніх тканин. Пальпацію ЩЗ проводили за загальноприйнятою класичною методикою. При розповсюдженні зоба за грудину пальпацію проводили у положенні хворого лежачи з підкладеним під лопатки валиком чи подушкою та закинутою до заду головою.

Загальноприйняті лабораторні методи застосовувались для загальної оцінки стану хворих, ступеня готовності до оперативного втручання, вибору метода знеболення.

Функціональний стан ЩЗ оцінювали за рівнем в сироватці крові хворих тиреотропного (ТТГ) та тиреоїдних гормонів (трийодтироніну, тироксину) за допомогою набору реагентів для імуноферментного визначення гормонів в сироватці та плазмі крові виробництва ТОВ "Хема-Медика", Москва. Дослідження проводили до оперативного втручання, через 1, 5 місяців та півроку після операції, а в разі потреби (для визначення дози замісної терапії) – частіше. Нормальними рівнями досліджуваних показників гормонів вважали: ТТГ – 0,3-4,0 Од/л; Т4 – 60-160 нмоль/л; Т3 – 1,2-3,2 нмоль/л.

При відповідних клінічних та ультразвукових ознаках аутоімунної патології для підтвердження діагнозу визначали рівні антитіл до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази .

Ультразвукове дослідження ЩЗ проводили у відділенні функціональної діагностики 2-ї МКЛі м. Полтава на апараті "Elscint ESI 1000"(Ізраель), що працює у режимі реального часу з використанням лінійного датчика, спеціально призначеного для обстеження ЩЗ, з

частотою випромінювання 7,5 МГц. Визначали розміри ЩЗ (об'єм за методом Brunn J.), її топографо-анатомічні відносини з оточуючими тканинами та органами шиї й середостіння; наявність вузлових утворів, їх сонографічні особливості. Нормальним об'ємом ЩЗ вважали рекомендовані ВООЗ показники для жінок – до 18 мл, для чоловіків – до 25 мл.

При загрудинному зобі проводили рентгенологічне дослідження органів грудної клітки та загрудинного простору у фронтальній та латеральній проекціях або комп'ютерну томографію (КТ) шиї, ЩЗ, верхнього середостіння на апараті “Siemens” (Німеччина).

Морфологічну верифікацію діагнозу проводили у 3 етапи.

Перший: цитологічне дослідження пунктатів, отриманих під час ТАПБ вузлових утворів ЩЗ. Техніка проведення ТАПБ звичайна, мазки після фіксування у 96° етиловому спирті фарбували гематоксилин-еозіном. Результати цитологічного дослідження поділяли на доброякісний, злоякісний, сумнівний, неінформативний.

Другий: інтраопераційне експрес-цитологічне дослідження мазків-відбитків тканин ЩЗ. Препарати фарбували за Алексеевим.

Третій: післяопераційне гістологічне дослідження видалених під час операції тканин ЩЗ. Світлову мікроскопію проводили після фіксування шматочків тканин у 10 % розчині нейтрального формаліну з послідуною парафіноюю проводкою. Препарати фарбували гематоксилином та еозіном, нітрофуксином за Ван Гізон. Морфологічну верифікацію препаратів здійснювали відповідно Міжнародної класифікації пухлин щитоподібної залози 2-го перегляду.

Морфометричні дослідження ядер фолікулярного епітелію (каріометрія) проводили на основі цитологічних препаратів, отриманих шляхом ТАПБ. Серед морфометричних показників визначали довжину поздовжньої та поперекової осі ядра, кількість ЯО в ядрі, ексцентричність ЯО. У подальшому за допомогою формули для еліпсоїда крутіння (овоїда),

де вісь крутіння співпадала з подовжньою віссю ядра, розраховували об'єм кожного ядра:

$$V = \frac{\pi}{6} K d^2 D \quad (2.1), \text{ де}$$

V – об'єм ядра

D – подовжня вісь ядра,

d – поперекова вісь ядра,

K – коефіцієнт, залежний від збільшення.

Враховуючи результати попередніх авторитетних досліджень, такі каріометричні показники, як площа ядра, периметр, фактор форми нами не досліджувались через малу інформативність та специфічність [179, 202, 236].

Всі значення об'ємів ядер логарифмували для зняття асиметрії розподілу та для приближення її до нормального значення. На основі отриманих логарифмів об'ємів розробляли полігон розподілення (каріограма) шляхом віднесення кожного значення до будь-якого з стандартних значень класів розподілення, взятих з інтервалом 0,05. Клас, в якому нараховували найбільше ядер, називали максимальним ядерним класом або модою. У подальшому величини всіх ядерних класів виражали у відсотках від максимального та розташовували у вигляді каріограми, що дозволяло більш об'єктивно оцінювати розподілення. На каріограмі крім максимального, визначали декілька інших модальних класів. Вони відповідали найбільш стійким морфо-функціональним станам ядер, характерним для даної клітинної популяції.

Кількість та розподілення ядерних класів безпосередньо пов'язано з рівнем структурної організації клітинної популяції, який у свою чергу залежить від ступеня диференціації клітинних елементів[4, 118]. Кількісною мірою рівня морфологічної організації є інформативні характеристики розподілення, головною з яких є текуча невизначеність (інформаційна ентропія), що визначається за формулою Шеннона (у бітах):

$$H = - \sum_{i=1}^N P_i \log_2 P_i \quad (2.1.4.) \quad P_i = \frac{f_i}{n} \quad (2.1.5.)$$

де H – текуча невизначеність;

N – число класів в каріограмі;

F_i – число ядер, потрапивших у i -й клас;

n – об'єм вибірки.

Біт – двоїчна одиниця кількості інформації, відповідно реалізації одного стану з двох можливих. У тому випадку, коли всі стани ядра однаково ймовірні (ядра рівномірно розподілені по всіх класах), невизначеність була максимальною для даної системи. Її розраховували за формулою:

$$H_{\max} = \lg_2 N \quad (2.1.6.),$$

де H_{\max} – максимальна невизначеність у бітах.

Для визначення каріометричних параметрів здорової ЩЗ нами, на основі мазків-відбитків та гістологічних препаратів, отриманих у результаті аутопсій ЩЗ, було проведено дослідження тканин ЩЗ 10 чоловіків та жінок віком від 27 до 53 років, що загинули від нещасних випадків і не мали патології ЩЗ. У кожному препараті вимірювали не менше 200 ядер з чіткими контурами і без взаємоперекриття, відібрані за принципом випадковості. Виключали ядра з ознаками мітозу, апоптозу, інших змін.

Різкість підстроювали окремо для кожного ядра, оскільки навіть найменші відхилення від оптимального фокуса значно впливають на точність вимірів. Створювали цито- та гістограми для кожного випадку, які характеризувались ідентичністю показників та показниками χ^2 .

Після статистичної обробки результатів виводили сумарну цито- та гістограму патологічно незміненої ЩЗ. На рис.2.1 наведено цитокаріограму логарифмів об'ємів ядер тиреоцитів у нормі.

Класовий інтервал дорівнював 0,05. Відокремлювали три модальних класи Lg V ядер: 1,60; 1,80; 2,10. Відстань на 0,2 між першими двома вказує на те, що це два різних стани інтенсивно функціонуючої (секретуючої) клітини. Відстань на 0,3 за Lg V ядер між другим та третім модальними класами швидше за все вказує на входження ядра в S-період інтерфази клітинного циклу, тобто період подвоєння генетичного матеріалу, коли ДНК максимально деспіралізована.

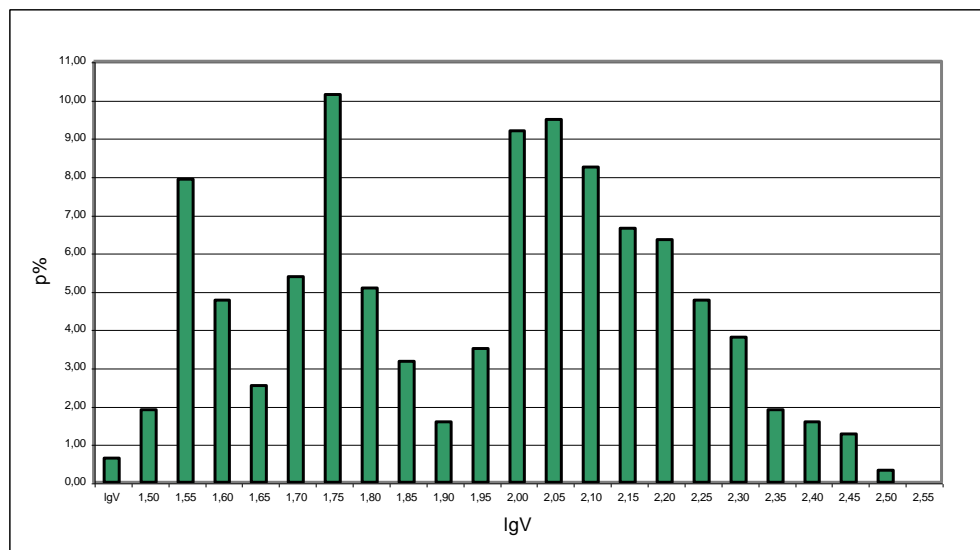


Рис. 2.1 Сумарна каріограма ЩЗ здорової людини

Поступове зниження частот класів після третього модального класу вказує на аномально великі ядра, котрі швидко приходять у норму, тобто функціональний стан.

У обстежених і оперованих хворих на основі дослідження цитологічних препаратів (гістологічно підтверджених у кожному випадку) аналогічно були визначені морфометричні показники та сумарні цитограми при різних морфологічних формах патології ЩЗ. Ідентичність результатів була підтверджена статистично за показниками χ^2 і у всіх випадках була достатньо високою – $p \leq 0,2$. Розподіл логарифмів об'ємів ядер клітин на цитограмах характеризувався наявністю декількох модальних класів, що призводить до неефективності застосування

стандартних статистик. Для кожного частотного розподілу визначали інформаційні показники, серед яких найважливішим був показник відносної організації (коефіцієнт надлишковості) – R. Достовірність створених сумарних моделей цито- та гістограм для кожної нозологічної форми перевіряли також методом простої рекласифікації, тобто, модель застосовували для класифікації тих самих випадків, на підставі яких вона була створена.

Слід зазначити, що різниця абсолютних значень каріометричних показників між цитологічними та гістологічними препаратами зумовлена впливом загальноновживаних методик виготовлення гістологічних препаратів. Так, фіксатори викликають зміни об'ємів ядра та цитоплазми, головним чином, у бік зменшення (ретракція). Для зняття ефекту фіксації як фіксацію, так і забарвлення проводили однаковими методиками. У цілому, на гістологічних препаратах ретракція більш виражена. Для оцінки ступеню ретракції використовували метод пробних об'єктів (форменні елементи крові та інш.), оскільки він має системний характер, що дозволяє вносити просту поправку.

На гістологічних препаратах спостерігали ефект включення. Він викликається заливкою в парафін. Способи компенсації ефекту включення подібні до ефекту фіксації. На цих же препаратах може спостерігатись і ефект способу різання. Він призводить до зменшення обчислених площ та об'ємів у загальному на 0,4 порівнянно з цитологічними препаратами.

Логарифмування показників розмірів ядер, площ та об'ємів при цитологічному та гістологічному дослідженнях, незважаючи на різницю у абсолютних значеннях, призводить до незмінності основних показників інтерпретації та ідентифікації (кількість модулів, відстань між ними на логарифмічній шкалі) [202].

Одиницею спостереження (ОС) нами вибрані пацієнти (тобто, патологічні процеси в межах ЦЗ кожного хворого), чим досягається коректність статистичного аналізу на відміну від досліджень, коли за ОС

беруться клітини (тобто, обчислюються показники одночасно для всіх клітин відомої нозологічної форми). Коли ОС є пацієнти, то сформовані цито- чи гістограми визначались індивідуальністю та специфічністю. Це дозволяє також оцінити рівень поліморфізму ядер у межах кожного випадку та його диференційно-діагностичне значення.

Усі обчислення проводили за спеціально розробленими програмами (система програмування Delphi 6).

В обробці та аналізі результатів досліджень використані статистичні методи [105]. У процесі статистичної обробки отриманих результатів досліджень визначали середню величину показників (M), середнє квадратичне відхилення (δ), середню квадратичну помилку середньої величини (m). Для оцінки значимості різних середніх величин визначали показник істотності різниці (τ). За таблицею Стьюдента визначали критерії достовірності (p). Отримані у роботі дані оброблені статистично за допомогою методу варіаційної статистики та непараметричних методів на персональному комп'ютері Pentium MMX200 із застосуванням методів математичної статистики.

РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Ультрасонографія вогнищевих утворів щитоподібної залози

Сонографічно обстежили 243 хворих з вогнищевою патологією щитоподібної залози (таблиця 3.1)

Таблиця 3.1

Розподіл хворих за віком, статтю, кількістю і локалізацією вузлів

| Вузли | Вік (роки), стать | | | | | | | | | | | | Всього | |
|--------------------|-------------------|---|-------|----|-------|----|-------|----|-------|----|------|----|--------|-----|
| | до 20 | | 21-30 | | 31-40 | | 41-50 | | 51-60 | | > 60 | | | |
| | ч | ж | ч | ж | ч | ж | ч | ж | ч | ж | ч | ж | ч | ж |
| Солітарний вузол | 1 | 5 | 1 | 11 | 1 | 21 | 2 | 45 | 1 | 21 | | 6 | 6 | 109 |
| Вузли в одній долі | | 2 | | 3 | 1 | 6 | 1 | 11 | 1 | 16 | | 2 | 3 | 40 |
| Вузли в обох долях | | | | 2 | | 3 | 3 | 7 | 1 | 32 | 1 | 5 | 5 | 49 |
| Загрудинний зоб | | | | | | | 1 | 2 | 1 | 5 | | 22 | 2 | 29 |
| Всього: | 1 | | 1 | | 2 | | 7 | | 4 | | 1 | | 16 | 227 |

У 31 випадку щитоподібна залоза в типовому місці не визначалась а мала шийно-загрудинну локалізацію . Серед цих хворих вогнищевий

процес в одній долі виявили у 16 пацієнтів: у 12 справа і у 4 – зліва. Вузлові утвори в обох долях мали місце у 15 випадках. Кістозно змінені вузли виявлені у 9 пацієнтів: у 5 при вузловому ураженні онієї долі і у 4 – при двобічних вузлах. Ехогенність вузлів була неоднорідною, особливо у випадках кістозної трансформації. Форма вузлів у 29 випадках була правильною, а у 2 – неправильною і у всіх випадках з збереженим контуром. Гіперехогенні включення у вигляді кальцифікатів спостерігали в двох випадках.

У решти 212 хворих при сонографії щитоподібної залози визначали кількість вогнищевих утворів у залозі їх розміри, розміщення, структуру. Згідно ультразвуковому визначенню наявність одного вузла в залозі розцінювали як вузловий зоб, а більше одного – багатовузловий. Крім того, при аналізі вузлових утворів враховували їх форму, ехогенність, наявність чіткої межі або її відсутність, кістозних порожнин, гіперехогенних включень. В обов'язковому порядку у всіх хворих проводили дослідження регіонарних шийних лімфатичних вузлів.

Вузол в одній з долей залози виявили у 115 випадках. Серед них було 32 пацієнти з II і 83 – III ступенем збільшення залози. У хворих з II ступенем зоба сонографічно можна визначити переважне розміщення утвору на передній чи задній поверхні долі залози або ж медіально. Так ближче допереду вузол локалізувався у 12 випадках, у 15 – переважно на задній поверхні і у 5 – медіально.

У п'яти випадках форма вузла була неправильною, а структура вузлів неоднорідної ехогенності. У цих же хворих та ще у 8 визначались гіперехогенні включення. У більшості випадків межі вогнищєвого утвору були чіткі, а у 7 – спостерігалась нечіткість контурів пухлинного утвору. Кістозні зміни виявлені у 8 випадках. В трьох з них кістозні утвори були множинні, у п'яти – солітарні рідинні утвори різних розмірів розміщені ближче до центру чи на периферії вузла. У деяких з них (6 випадків) вміст був неоднорідної ехогенності.

У пацієнтів з III ступенем величини зоба говорити про переважну локалізацію вузла неможливо в силу його великих розмірів. В таких випадках сонографічно можна визначати зміщення трахеї в сторони (вліво чи вправо) від серединної лінії шиї, яке ми спостерігали у 61 хворого та звуження її просвіту – у 8 випадках. Ехогенність вузлів різноманітна: від ізоехогенної (29) до зниженої різного ступеню, переважно помірно (41). Форма вузлів в основному правильна, контури чіткі. У 8 випадках форма вузла була неправильною і у 7 з них місцями межі були нечіткі. Гіперехогенні включення спостерігали в 5 випадках і у 3 з них у вузлах неправильної форми. Кістозні зміни відмічали у 14 вузлах. У 11 з них кістозні порожнини були множинні, різних розмірів, а у 3 – центрально розміщені. У 5 випадках вміст порожнин був неоднорідної ехогенності.

Вузли в одній долі спостерігали у 43 пацієнтів. У 18 випадках було 2 вузли, у 13 – 3 вузли і у 12 – 4 вузли. За ультразвуковими характеристиками оцінювали кожний з вузлів. З другим ступенем збільшення залози вузли визначались з 31 пацієнта. У 27 з них було 2 вузли, а у 4 - 3 вузли. Як правило один з вузлів завжди за розмірами переважав інших. Переважно заднє розміщення вузлів визначалось у 15, переднє – у 13 і медіальне – у 9 випадках. У двох випадках (з двома злитими вузлами) структура їх була неоднорідна з дрібними кістами, а контури нечіткі. Солітарні кістозні зміни з однорідною ехогенністю в одному з вузлів мали місце 7 хворих і з неоднорідною ехогенністю – у 2. Гіперехогенні включення спостерігали у двох хворих: у одному з двох і одному з трьох вузлів.

Вузли в одній долі з третім ступенем збільшення залози мали місце у 12 хворих. У двох з них було 2 вузли, у 6 – 3 і у 4 – 4 вузли. У всіх випадках вузли мали правильну форму і чіткі контури. Кістозні зміни у вузлах діагностовано у 3 хворих, ехогенність їх була неоднорідна. У решта випадках вузли мали ізоехогенну структуру без гіперехогенних включень.

Вузлові утвори в обох долях залози спостерігали у 54 випадках. У 31 з них за вузлами не проглядалась тканина щитоподібної залози. Кістозні зміни вузлів мали місце у 15 випадках, у 7 з них кістозний вміст мав неоднорідну ехогенність. В 23 спостереженнях на фоні вузлів проглядалась тканина щитоподібної залози, неоднорідної структури з множинними збільшеними фолікулами.

У 5 з 54 хворих мала місце непарвильна форма багатьох або одного з вузлів, а контури їх нечіткі в кількох місцях, ехогенність таких вузлів здебільшого неоднорідна. Ще у 8 випадках також мали місце вузли неправильної форми, але межі їх чіткі, а структура ізоехогенна.

Збільшені регіонарні лімфатичні вузли виявлені у двох пацієнтів на стороні наявного вузлового утвору у залозі. Вони були неправильної форми, неоднорідної ехоструктури. У одного пацієнта таких вузлів було 2 розміром 10 і 15 мм, а другого пацієнта – один вузол шаровидної форми розміром 10-11 мм.

Таким чином проведене ультразвукове дослідження дозволило виявити вузлові утвори у всіх обстежених, які виявлені були при пальпації. Сонографія дозволяє чітко диференціювати вузли, їх контури, ехогенність, кістозні утвори в них та гіперехогенні включення.

Неправильна форма вузлів діагностована у 26 випадках, яка у 12 хворих поєднувалась з нечіткістю меж вузлового утвору, у 5 – з неоднорідною ехогенністю та ще у 5 з гіперехогенними включеннями.

Загалом гіперехогенні включення спостерігали у 20 випадках. У 8 з них форма вузлів була неправильною.

Нечіткі межі вузлових утворів виявлені у 21 пацієнта. До цього у 18 з них мала місце і неправильна форма вузла та у 2 – дрібні кістозні порожнини.

З обстежених хворих кістозні порожнини у вузлах виявлені у 63 випадках, у 14 з них кісти були множинними, а у 23 спостерігалась неоднорідна ехогенність кістозного вмісту (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Сонографічна симптоматика вузлових утворів у обстежених
хворих (n=212)

| Сонографічна характеристика вузлових утворів | Частота у обстежених хворих | |
|--|-----------------------------|------|
| | n | % |
| Неправильна форма | 26 | 12 % |
| Нечіткі межі | 21 | 10 % |
| Неоднорідна ехогенність | 12 | 6 % |
| Гіперехогенні включення | 20 | 9 % |
| Дрібні кістозні порожнини | 2 | 1 % |
| Кісти великого об'єму | 63 | 30 % |
| - з них множинні | 14 | 22 % |
| Неоднорідна ехогенність кіст | 23 | 11 % |

В заключення хочемо сказати наступне. Ми навмисне не давали характеристику всіх відомих ультразвукових ознак вогнищевих утворів щитоподібної залози. Це не було завданням нашого дослідження. З наших міркувань ультразвукове дослідження представляє клінічний інтерес для диференційної діагностики доброякісного чи злоякісного характеру процесу у вогнищевому утворі. Від їх вирішення залежить в кінцевому результаті лікувальна тактика і об'єм лікування.

Саме тому при сонографічному дослідженні і оцінці його результатів ми надавали особливого значення тим нечисельним ознакам, які за даними літератури і з власного досвіду, більше властиві для злоякісної патології ЩЗ.

Частота цих ознак і наведена у таблиці. У цих хворих за результатами УЗД є обґрунтована підозра на злоякісний процес у ЩЗ і тому вони були предметом особливої уваги при морфологічних дослідженнях.

3.2 Рентгенологічна діагностика вогнищевої патології щитоподібної залози

Застосовували рентгенографію ший, або ж ший і грудної клітки одночасно у хворих на зоб шийної і шийно-загрудинної локалізації. Необхідність проведення такого дослідження виникала у пацієнтів з порушеннями функції зовнішнього дихання, чи порушеннями дихання і дисфагією одночасно. На рентгенограмах оцінювали ступінь відтиснення трахеї від середньої лінії ший вузловим утвором, чи вираженість здавлення стравоходу, стан стінок трахеї, особливо тієї, яка прилягає до вузлового утвору, наявність чи відсутність трахеомалаяції. У частини пацієнтів спостерігали гіперехогенні включення в вузлових утворих.

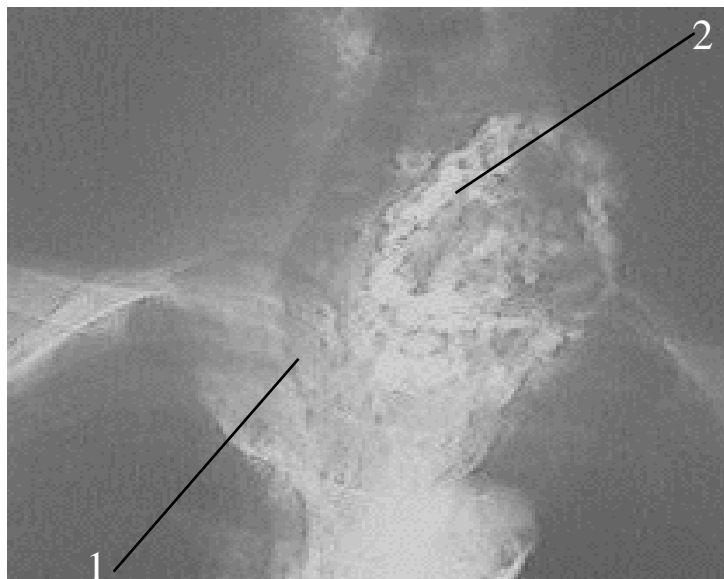


Рис. 3.1 Вузол у лівій долі щитоподібної залози з зміщенням трахеї. Стінки трахеї не змінені, кальцифікати в тканині вузла: 1 – трахея, 2 – вузол.

У хворих з загрудинною локалізацією зоба нерідко рентгенографія грудної клітки у осіб похилого і старечого віку була першим дослідженням, яке спонукало до диференційно-діагностичного пошуку генезу наявного за

грудиною пухлинного утвору. В таких випадках проводили додатково бокову рентгенографію для встановлення локалізації пухлини (в передньому чи задньому середостінні) та УЗД для виявлення структури утвору.

З 138 пацієнтів з шийною локалізацією зобу III ст у 61 були клінічні ознаки порушення дихання. У 8 з них вони мали виражений характер. Пацієнти через затруднене дихання могли спати лише в напівсидячому положенні. У цих хворих для визначення ступеня звуження трахеї від здавлення її вузлами, чи зміщення і здавлення солітарним вузлом та для визначення змін її стінок проводили рентгенографію ший в прямій проекції. У деяких пацієнтів як і за даними УЗД в залозі визначались кальцифікати (рис.3.1)

У чотирьох з цих 8 пацієнтів були значні складнощі з проведенням інтубаційної трубки в трахею. Інтубацію трахеї здійснили за допомогою дитячого бронхоскопа, на який була одіта інтубаційна трубка.



Рис. 3.2 Загрудинне розміщення зобно-зміненої щитоподібної залози.

Зміщення трахеї вправо, звуження її просвіту: 1- трахея, 2 – щитоподібна залоза.

З 6 хворих IV ступенем шийно-загрудинного зоба за А.П.Романчишеним у чотирьох діагноз вузлового зоба встановлений при диференційній

діагностиці пухлинного утвору в переднє-верхньому середостінні. Цим пацієнтам у зв'язку з розладами серцево-судинної діяльності та порушеннями функції зовнішнього дихання була виконана рентгенографія органів грудної клітки в прямій і боковій проекціях. При фізикальному обстеженні і за даними УЗД щитоподібна залоза відсутня в типовому місці. При ковтанні в положенні лежачи на спині з підкладеним валиком під лопатки пальпаторно визначались верхні полюси (чи полюс) долей залози. Сонографічно зобно змінена залоза розміщена за грудиною. При рентгенографії в прямій проекції на фоні грудини визначалась тінь розташованої за нею щитоподібної залози та зміщення трахеї в праву чи ліву сторону від середньої лінії у залежності від переважаючого збільшення однієї з долей залози (рис.3.2, 3.3).



Рис. 3.3 Повне за грудиною розміщення щитоподібної залози (внутрішньогрудний зоб). Зміщення трахеї вправо: 1 – трахея, 2 – залоза.

Трахеомаліяції при рентгенографії і субопераційно не було встановлено. Згідно проведених рентгенологічних досліджень шиї і органів грудної клітки при вузловому зобі шийної і шийно-загрудинної локалізації можна констатувати, що можливості методу в діагностиці зоба

суттєво обмежені. Інформація, отримана з допомогою цього методу має допоміжне, а не основне діагностичне значення.

Матеріали розділу опубліковані в роботі: Люлька О.М. Хірургічне лікування вузлового та змішаного зоба у хворих – мешканців зони радіаційного забруднення //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика .- Київ.- 2001, випуск 10, книга 4.- с.988 – 992.

РОЗДІЛ 4 МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ РЕЗУЛЬТАТИ

4.1. Пункційна біопсія з цитологічним дослідженням пунктату

ТАПБ з цитологічним дослідженням пунктату проведена 303 пацієнтам з захворюваннями ЩЗ. У 60 з цих пацієнтів з гістологічно встановленим діагнозом папілярного раку ЩЗ (15), фолікулярного раку ЩЗ (5), вузлового колоїдного зоба (10), фолікулярної аденоми (10), автоімунного тиреоїдиту (10) та дифузного токсичного зоба (10) вивчали особливості цитологічної картини, специфічність каріометрії, можливості використання каріометрії для диференційної діагностики вузлових утворів ЩЗ на доопераційному етапі.. У 243 хворих основної і контрольної груп за даними об'єктивного обстеження була вузлова патологія. Серед них, за результатами цитологічного дослідження пунктату доброякісне заключення отримано у 168 випадках; злоякісний характер процесу – у 2; у 44 випадках результат дослідження був невизначеним і у 29 – неінформативним. Таким чином, адекватний для цитологічного дослідження матеріал з першої спроби отримано у 214 (88,0%) випадках, що дозволило цитологічно встановити характер вузлового утвору в 170 (70,0%) випадках (табл.4.1).

Невизначенність результатів цитологічного дослідження у препаратах 44 хворих була зумовлена нечітко вираженими цитологічними

ознаками кожної, окремо взятої нозологічної форми вогнищевої патології ЩЗ.

Таблиця 4.1

Інформативність цитологічного дослідження

| |
|-----------------------------|
| Злоякісний процес (n=2) |
| Доброякісний процес (n=168) |
| Невизначенність (n=44) |
| Неінформативність (n=29) |

Неінформативні результати були наслідком недостатньої для цитологічного дослідження кількості клітинного матеріалу або отримання колоїду чи крові в пунктаті і, у зв'язку з цим, потребували повторних пункцій. Після повторних пункцій у 7 хворих за цитологічними ознаками встановлено доброякісний характер процесу (ВКЗ); у 21 спостереженні в цитологічному препараті переважав колоїд із поодинокими тиреоцитами, які з урахуванням результатів УЗД розцінені як багатовузловий (14) та вузловий (7) зоб з кістозною трансформацією. У 1 пацієнта результат дослідження залишився не визначеним.

4.1.1. Цитологічне дослідження пунктату у хворих на вузловий колоїдний зоб

Цитологічні препарати, що визначались нами як вузловий колоїдний зоб, виявлені у 168 спостереженнях (табл.4.1) .

В препаратах проглядалися епітеліальні клітини різної будови. В одних випадках були лише поодинокі світлі тиреоцити, в інших – клітини утворювали невеликі скупчення у вигляді груп чи тяжів (рис. 4.1).

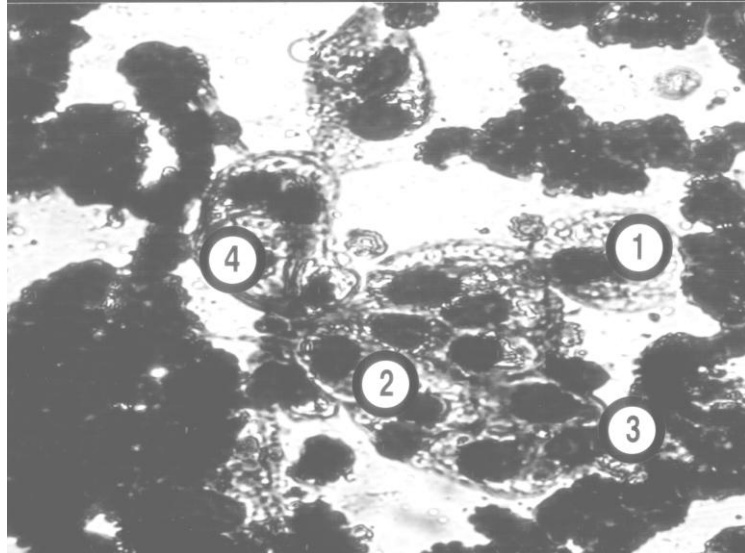


Рис. 4.1. Цитологічний препарат хворої на вузловий колоїдний зоб. Зб.: об. 100, ок. 10. Забарвлення за Романовським-Гімза. 1. Великі світлі клітини. 2. Прощарок базофільної цитоплазми. 3. Аморфний колоїд. 4. Гемосидерин у цитоплазмі фагуючих епітеліальних клітин.

Досить часто між клітинами зберігались синтиціальні зв'язки. У деяких препаратах спостерігались епітеліальні клітини двох типів: великі світлі клітини (1) та невеликі з вузьким прощарком базофільної цитоплазми (2). За процеси проліферації свідчило незначне збільшення ядер, більша кількість в ядрах ядерців (3-4 проти 1-2 в інтерфазних клітинах). Клітини найчастіше розташовувались або поодинокі, або залозоподібними структурами у вигляді коротких чи більш довгих рядів. Між клітинних скупчень визначались ділянки аморфного колоїду (3). У цитограмах часто спостерігались фагуючі епітеліальні клітини, в цитоплазмі яких містився гемосидерин у вигляді зерен зеленувато-чорного кольору (4).

4.1.2. Цитологічна характеристика раку щитоподібної залози

При цитологічному дослідженні характерними ознаками раку є наявність вираженого атипізму, поліморфізму фолікулярного епітелію, вираженого поліморфізму ядер (1), їх ядерець, присутність багатоядерних клітин (2), патологічних мітозів та голих ядер у препараті. При наявності у препараті злепків атипової залозоподібної форми (3) та, в значно меншій кількості, папілярної, клітин округлої чи овальної форми з ексцентрично розташованим гіперхромним ядром (4), – з певною вірогідністю можна було говорити про фолікулярний РЩЗ (рис. 4.2).

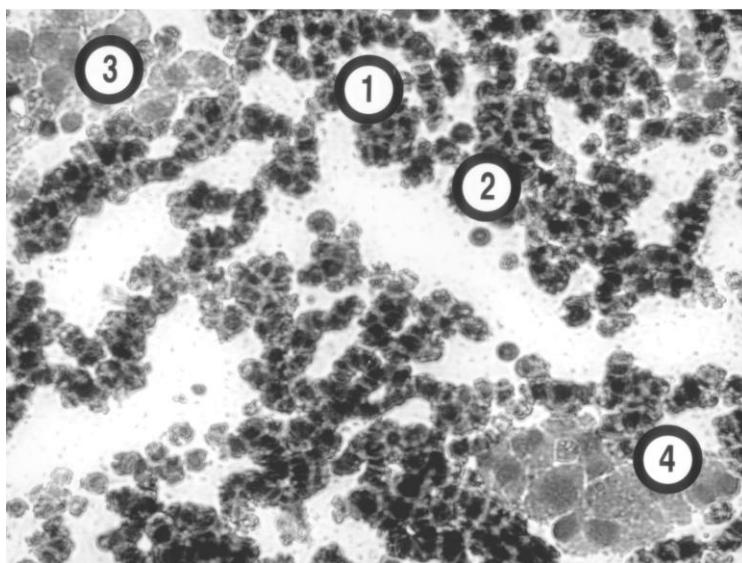


Рис 4.2. Цитологічний препарат хворої на фолікулярний рак щитоподібної залози. Зб.: об.40, ок.10. Забарвлення за Романовським-Гімза. 1. Поліморфне ядро тиреоцита. 2. Багатоядерний тиреоцит. 3. Зліпок атипової залозоподібної форми. 4. Тиреоцит з гіпохромним ексцентричним ядром.

Наявність клітин різної величини (від круглої (1) до призматичної (2), окремих "світлих" клітин з великими ядрами з гіпертрофованою оболонкою та великим об'ємом цитоплазми (3), при дуже щільному

розташуванні клітин між собою (границі між ними майже не визначались (4) характеризувало папілярний РЩЗ (рис. 4.3).

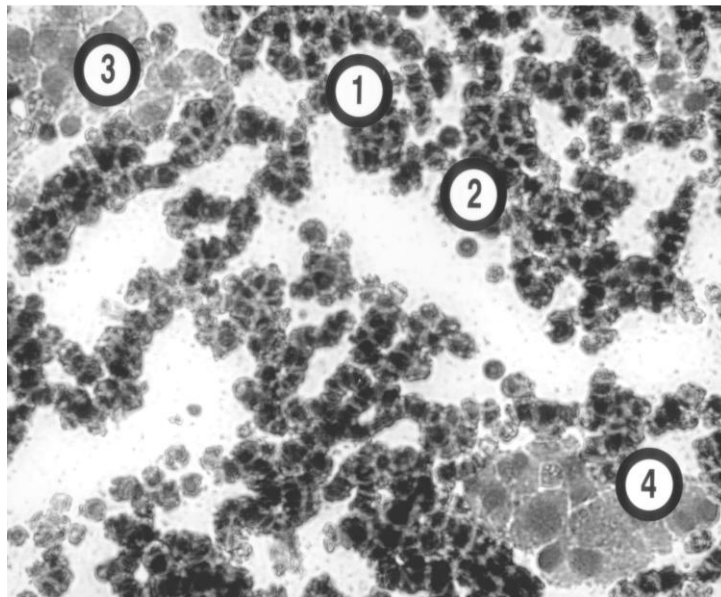


Рис 4.3. Цитологічний препарат хворої на папілярний рак щитоподібної залози. Зб.: об.100, ок.10. Зabarвлення за Романовським-Гімза. 1. Тиреоцит круглої форми. 2. Тиреоцит призматичної форми. 3. "Світлий тиреоцит з великим об'ємом цитоплазми та гіпертрофованою оболонкою". 4. Щільне розташування тиреоцитів між собою.

4.1.3. Цитологічна характеристика аутоімунного тиреоїдиту

Проведено цитологічне дослідження 10 препаратів, отриманих після ТАПБ ЩЗ хворих на АІТ (рис 4.4).

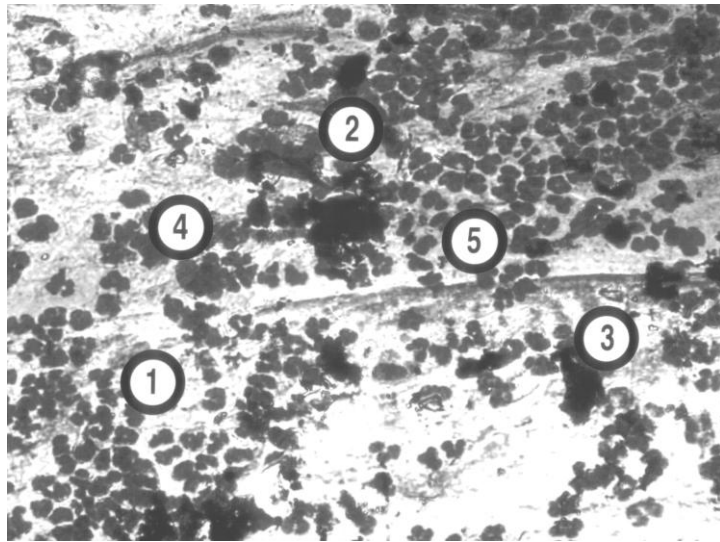


Рис 4.4. Цитологічний препарат хворої на аутоімунний тиреоїдит. Зб.: об. 20, ок. 10. Зabarвлення за Романовським-Гімза. 1. Плазматична клітина. 2. Еозинофільний лейкоцит. 3. Зруйнований тиреоцит. 4. Скупчення клітин у вигляді пласта. 5. Збільшена у розмірах клітина.

Впевненість в аутоімунному процесі виникала при наявності у препаратах лімфоїдних елементів, що представлені переважно молодими формами з часткою зрілих плазматичних клітин (1), нейтрофільними та еозинофільними лейкоцитами (2), макрофагами. У препаратах спостерігались подекуди залишки зруйнованих клітин (3), "голі" ядра та нитки фібрину.

Епітеліальні клітини зустрічались у вигляді поодиноких одиниць, скупчень у вигляді пластів (4), що формували залозоподібні утворення та розташовувались серед густих скопичень лімфоїдних елементів. Епітеліальні клітини переважно мали невеликі розміри, інші – були досить великі та містили здорові ядра, але визначити ознак вираженого поліморфізму серед збільшених клітин не вдавалось (5). Ядерця визначались лише в поодиноких ядрах препаратів (рис 4.4).

4.1.4. Цитологічна характеристика дифузного токсичного зобу

Дослідження пунктатів ЩЗ 10 хворих на ДТЗ виявило слідуючі цитологічні ознаки. (рис 4.5).

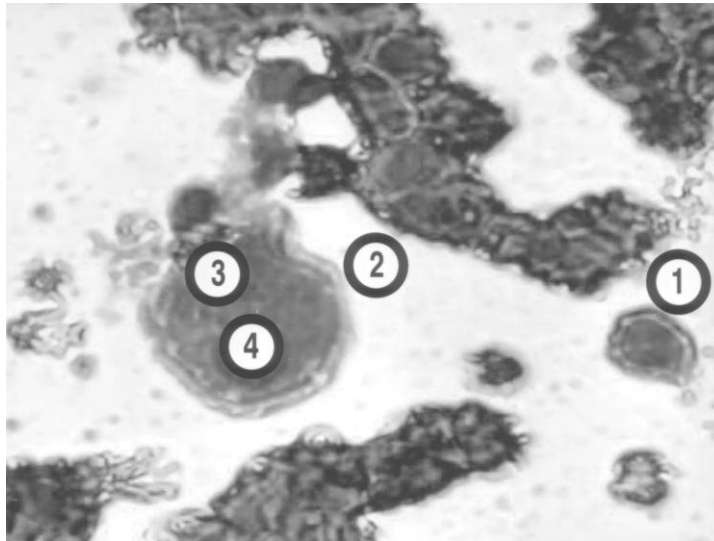


Рис 4.5. Цитологічний препарат хворої на дифузний токсичний зоб. Зб.: об. 100, ок. 10. Забарвлення за Романовським- Гімза. 1. Клітина циліндричної форми. 2. Клітина кубічної форми. 3. Дрібнозерниста цитоплазма тиреоцита. 4. Слабо зафарбоване ядерце.

Спостерігались клітини циліндричної (1) та кубічної форми (2) з округлим або овоїдним ядром з дрібнозернистою цитоплазмою (3). Ядерця зафарбовувались слабо (4), митозів не спостерігалось. Клітини розташовувались невеликими групами

Отже, проведені цитологічні дослідження пунктатів, отриманих при ТАПБ, дозволили встановити особливості доброякісних та злоякісних змін тиреоцитів при адекватному клітинному матеріалі.

Невизначенність результатів, отриманих при цитологічному дослідженні аспіратів вузлових утворів, можна пояснити високим рівнем

проліферативних процесів, поліморфізмом клітинних елементів, але при відсутності типових ознак злякисності. Неінформативні результати потребували повторних пункцій для отримання достатнього матеріалу і уточнення діагнозу.

4.2. Каріометрія в диференційній діагностиці захворювань щитоподібної залози

4.2.1. Морфометричні дослідження (каріометрія) при вогнищевій і невогнищевій патології ЩЗ

З метою вивчення можливостей використання для диференційної діагностики кількісних та якісних показників морфологічних змін, що відбуваються на клітинному та субклітинному рівнях у спеціалізованих епітеліальних клітинах ЩЗ (тиреоцитах), ми провели комплексне морфометричне дослідження ядер у хворих на ВКЗ, РЩЗ, ФА, АІТ і ДТЗ, діагноз у яких був встановлений гістологічно. Вивчали кількість ядерцевих організаторів (ЯО), їх ексцентричність (торкання хоча б одним ЯО ядерної мембрани), розраховували десятичні логарифми об'єму ядер тиреоцитів. Для кожного частотного розподілу визначали коефіцієнт надлишковості R . Достовірність створених сумарних моделей каріограм для кожної нозологічної форми перевіряли також методом простої рекласифікації, тобто, модель застосовували для класифікації тих самих випадків, на підставі яких вона була створена.

На каріограмній моделі ВКЗ спостерігали дві виражені моди ядер із значенням IgV 1,75; 2,00 з чіткими проміжками між ними. Така картина розподілу може відповідати вступові в мітотичний поділ відносно високодиференційованих клітин. При ВКЗ не спостерігається вираженого піка великих ядер, а наявна розмитість правого краю каріограми може пояснюватись особливостями існування клітин після мітотичного поділу, зокрема, значно нижчим рівнем цитодиференціації (рис. 4.6)

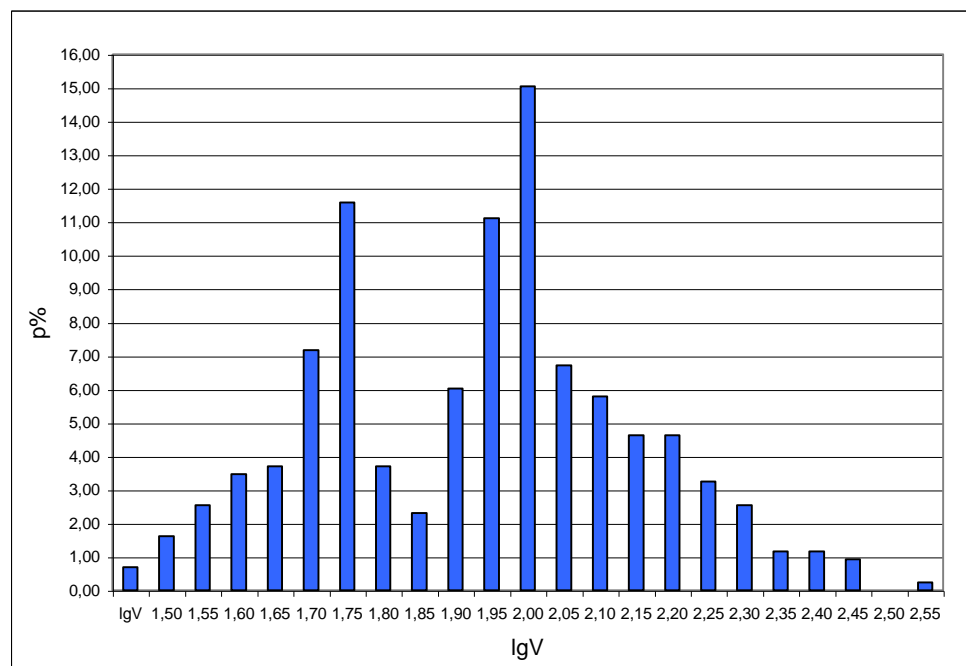


Рис.4.6 Сумарна каріограма вузлового колоїдного зоба (n=10)

Середня кількість ЯО в ядрах тиреоцитів у мазках становила $1,32 \pm 0,11$. Ексцентричність ЯО в препаратах була невираженою і складала $0,18 \pm 0,03$. Коефіцієнт R дорівнював $0,242 \pm 0,003$.

Сумарна каріограма ПР ЩЗ характеризується наявністю великої кількості малих та середніх ядер без помітних піків. Загалом, визначались 3 піки відносно великих ядер з IgV 2,10; 2,30; 2,45. Відстань між найбільшими піками (IgV0,2) вказувала на відносно велику кількість клітин у секретуючому та спокійному стані. Пік з IgV2,45, який знаходиться на межі вирогідності (часткість 4,15%) відповідає великим

клітинним ядрам, що, швидше за все, є результатом мітотичних поділів ядер з $lgV_{2,10}$. Різниця частотей (в 3 рази) вказує на те, що значна кількість мітозів не доходить до завершення – патологічний мітоз (рис. 4.7) Кількість ЯО була $2,20 \pm 0,18$. Ексцентричність ЯО складала $0,48 \pm 0,08$. Коефіцієнт R дорівнював $0,413 \pm 0,005$.

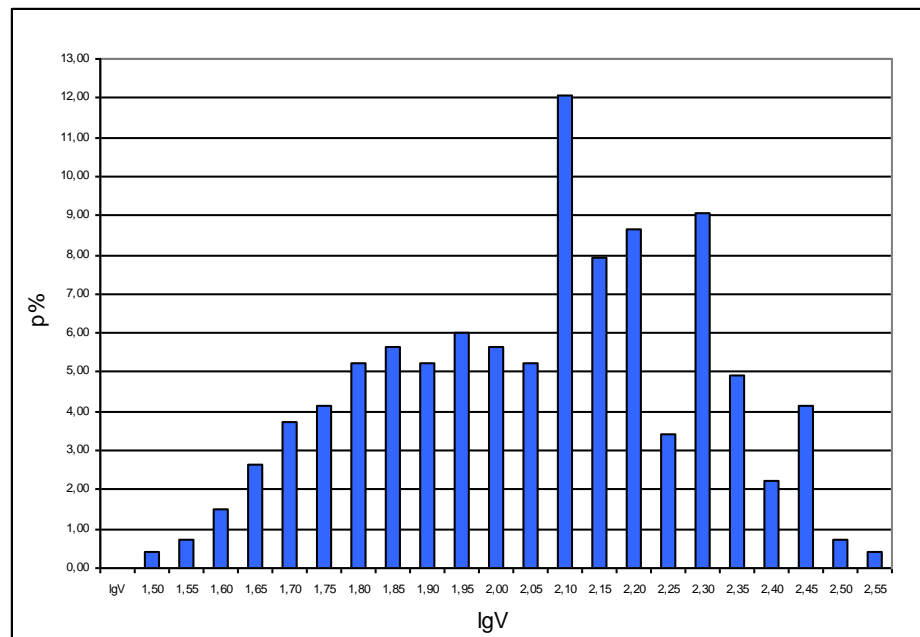


Рис. 4.7 Сумарна каріограма папілярного раку (n=10)

У сумарній каріограмі ФР ЩЗ наявні три піки великих клітин ($lgV_{2,15}$ та $2,35$), проте пік $lgV_{2,15}$ має найбільшу часткість (рис.4.8). Наявність третього піка невеликих клітин з $lgV_{1,85}$ з меншою часткістю, який знаходиться на відстані $lgV_{0,3}$ від наступного піка, є характерним для ФР ЩЗ і відповідає підготовчим фазам мітозу (рис.4.8). Кількість ЯО при ФР була дещо більшою, ніж при ПР – $2,30 \pm 0,19$. Більш вираженою була і ексцентричність ЯО – $0,46 \pm 0,07$. Коефіцієнт R дорівнював $0,413 \pm 0,005$.

Для сумарної каріограми ФА характерні яскраво виражені 2 піки lgV 1,95 та 2,15 з частотами біля 9%, котрі відповідають великим ядрам секретуючих клітин (рис.4.9). Це підтверджується і різницею об'ємів між ними на lgV 0,2, тобто в $\sqrt{2}$ разів за абсолютним об'ємом.

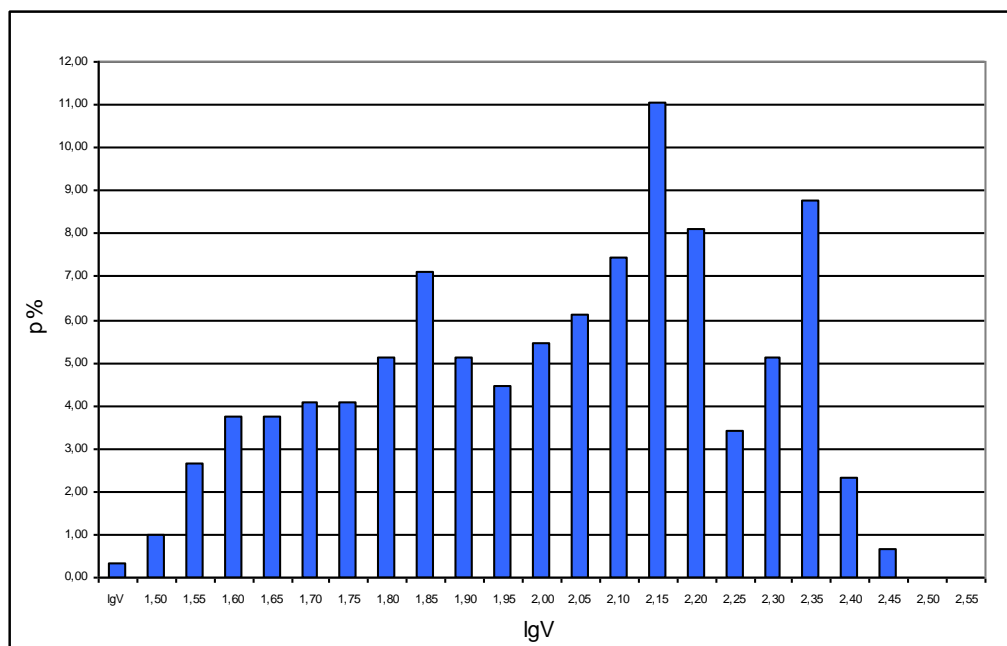


Рис.4.8 Сумарна каріограма фолікулярного раку (n=10)

Характерною є також значна кількість середніх і малих ядер (лівий бік каріограми), котрі мають один виражений пік з lgV 1,70 та являють собою малодиференційовані елементи залозистого епітелію. Значення R становили $0,371 \pm 0,003$. Ексцентричність ЯО в препаратах становила $0,24 \pm 0,04$, а кількість ЯО – $1,63 \pm 0,10$.

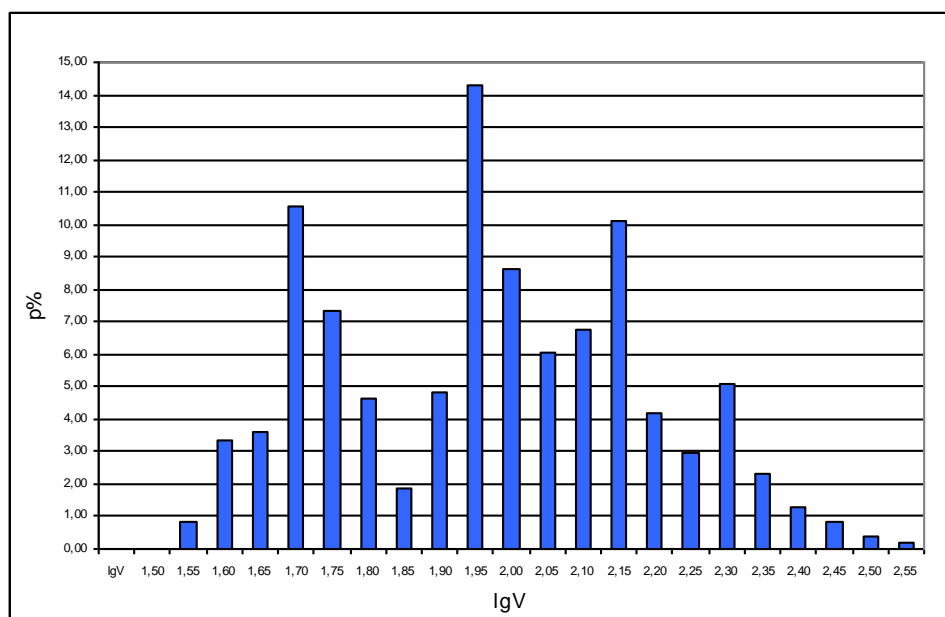


Рис. 4.9 Сумарна каріограма фолікулярної аденоми (n=10)

Слід зазначити, що між каріограмами ФА та РЩЗ існує значна схожість по характеру розподілу значень IgV, тому лише за відсотковим вмістом мод на каріограмі відокремити ці процеси між собою не було змоги.

З метою визначення диференційно-діагностичних можливостей методу, створення сумарної каріограми та визначення морфометричних показників були взяті 10 випадків ДТЗ та 10 випадків АІТ з підтвердженим гістологічним діагнозом.

Сумарна каріограма при ДТЗ за набором мод та співвідношенням між ними була схожа з каріограмою АІТ. В цілому, спостерігалась виражена мода ядер із значенням IgV 2,15 з чітким відокремленням (рис.4.10 та рис. 4.11).

Мода із значенням IgV 2,35 мала значну нижчу частіть (приблизно в два рази) і характеризувалась відносною постійністю. Така картина розподілу може відповідати вступові в митотичний поділ відносно високодиференційованих клітин. Ексцентричність ЯО в препаратах ДТЗ становила $0,20 \pm 0,03$, а кількість ЯО – $1,40 \pm 0,10$ відповідно. Показники R становили $0,250 \pm 0,001$.

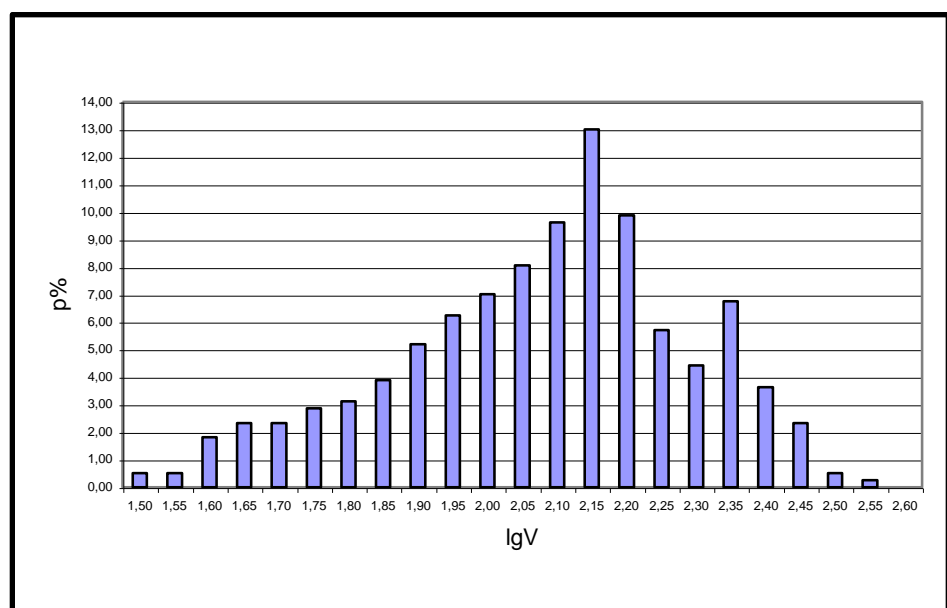


Рис. 4.10 Сумарна каріограма дифузного токсичного зоба (n=10)

Для препаратів АІТ характерна ексцентричність ЯО $0,34 \pm 0,05$ та кількість ЯО становила $1,56 \pm 0,11$. Показники R становили $0,332 \pm 0,005$.

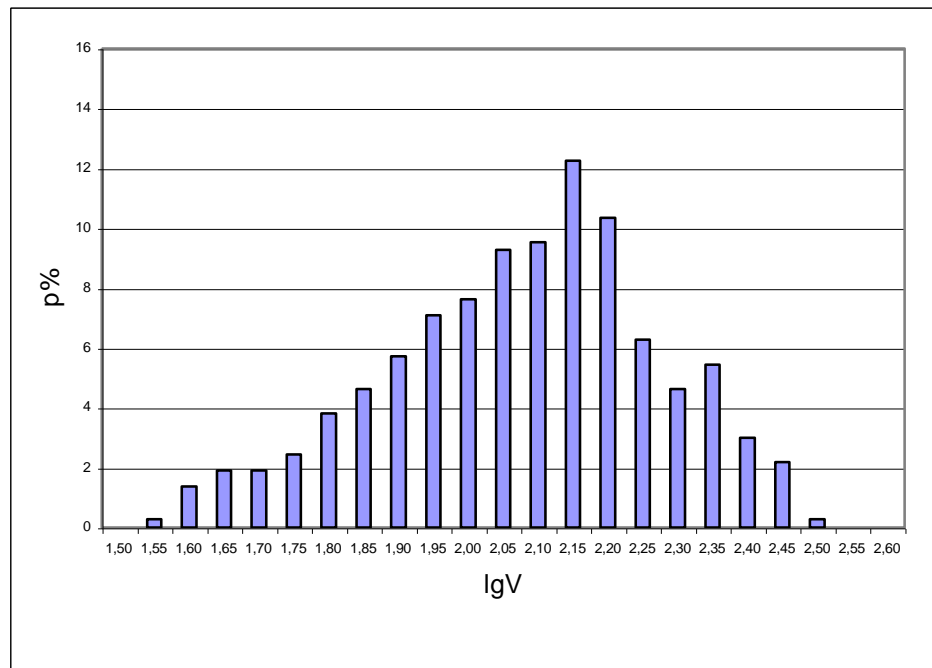


Рис. 4.11 Сумарна каріограма аутоімунного тиреоїдиту (n=10)

Показники R, що визначались у кожному випадку і розподілялись відповідно до нозологічної форми патології, дозволили віднести рівень організації кожного розподілу до одного із трьох діапазонів: імовірний ($0 \leq R < 0,1$); квазідетермінований ($0,1 \leq R < 0,3$); жорсткодетермінований ($0,3 \leq R < 1,0$). Рівень організації розподілу при ВКЗ, АІТ та ДТЗ віднесено до квазідетермінованому діапазону, а при нормальній будові ЩЗ та при ФА і раках ЩЗ – до жорсткодетермінованого.

Взагалі, рівень відхилення від норми супроводжувався зменшенням значень R [4]. Оцінюючи рівень відносної організації частотних розподілів, слід відзначити найвищий рівень R для ЩЗ без патології. Різке зниження R при доброякісних непухлинних процесах (квазідетермінований діапазон) свідчить про зниження рівня діяльності інтегруючих систем організму. Порівняно вищі значення R при пухлинах як доброякісних, так і злоякісних, на нашу думку, вказують на певне

підвищення рівня організації в пухлинах (але вже патологічного характеру). Це підтверджує факт морфологічної та генетичної схожості ФР ЩЗ з ФА ЩЗ.

Каріометричні показники сумарних каріометричних моделей представлені в таблиці 4.2.

Виходячи із результатів каріометричного дослідження можна стверджувати, що патологічні процеси різняться між собою не тільки за характером розподілу lgV на каріограмі, а і за іншими вимірюваними каріометричними показниками. Достовірність різниць між сумарними каріограмами перевірена за критерієм χ^2 у порівнянні з даними каріограми при вузловому колоїдному зобі і, за виключенням показників при дифузному токсичному зобі, була високою: $\chi^2 > 60,48$ ($p < 0,05$).

Отже, проведені морфометричні дослідження ядер у випадках ВКЗ, високодиференційованого раку ЩЗ, фолікулярної аденоми, ДТЗ, АІТ дозволило встановити особливості і специфічність морфологічних змін.

Таблиця 4.2

Відмінність каріометричних показників вогнищевої, невогнищевої патології і здорової шитоподібної залози

| n= 70 | (lgV) | Ексцентричність ЯО | Кількість ЯО | Коефіцієнт надлишковості R |
|--------------|-----------------|--------------------|--------------|----------------------------|
| ВКЗ (n= 10) | 1,75;2,00 | 0,18±0,03 | 1,32±0,11 | 0,242 ±0,003 |
| ПР (n= 15) | 2,10;2,30; 2,45 | 0,48±0,08 | 2,20±0,18 | 0,413 ±0,005 |
| ФР (n= 5) | 2,15;2,35; 1,85 | 0,46±0,07 | 2,30±0,19 | 0,413 ±0,005 |
| ФА (n = 10) | 1,95;2,15; 1,70 | 0,24±0,04 | 1,63±0,10 | 0,371 ±0,003 |
| АІТ (n = 10) | 2,15; 2,35 | 0,34±0,05 | 1,56±0,11 | 0,332 ±0,005 |
| ДТЗ (n = 10) | 2,15; 2,35 | 0,20±0,03 | 1,40±0,10 | 0,250 ±0,001 |
| Норма(n=10) | 1,60;1,80;2,10 | 0,19±0,04 | 1,24±0,13 | 0,532±0,002 |

Ці зміни специфічні для кожної з досліджуваної патології і мають високу інформативність і, в зв'язку з цим, можуть бути використані для диференційної морфологічної діагностики на етапі цитологічного дослідження, зокрема у випадках невизначених результатів.

4.2.2. Результати каріометрії у хворих з невизначеними цитологічними заключеннями

Невизначені результати цитологічного дослідження пункційного матеріалу отримані у 44 хворих . Цю групу результатів можуть складати випадки фолікулярних неоплазій, з вираженими проліферативними процесами, явищами поліморфізму та атипії, що для цитолога, через суб'єктивність оцінки більшості параметрів, представляє майже невирішене завдання.

При визначенні планіметричних морфометричних показників ядер (поперекова, повздожня ось, які розглядались як проміжні, та об'єму ядер тиреоцитів) статистично достовірно відокремити різні морфологічні зміни не вдалось через велику розбіжність у значеннях у межах кожного випадку та велику кількість матеріалу (ядер), не меншу за 300. Спостерігалось взаємоперекриття значень, бо кожний випадок характеризувався явищами поліморфізму ядер (поява додаткових мод значень Ig V ядер на каріограмах).

На основі визначених показників Ig V формувались графіки частотного розподілу значень (каріограми) для кожного випадку. При

співставленні між собою всі вони були розділені на 3 групи, залежно від схожості характеру розподілу.

У 9 випадках розподіли частот на гістограмах характеризувались наявністю мод у правому краю (зона великих ядер). При показниках мод $Lg V$ у межах 2,15 – 2,50 та з плавним контуром частот у лівому (діапазон значень 1,50-2,10 відповідає великій кількості малих та середніх ядер) характер морфологічних змін визначався як злоякісний. Різниця між модами у 0,3 вказує на інтенсивну редуплікацію ДНК у ядрах і свідчить про виражені проліферативні процеси [4]. Такий розподіл на каріограмі співпадав з розподілом на сумарних каріограмах для ФР та ПР. Причому, якщо визначався пік частостей із значенням $Lg V$ 2,50, то каріограма відповідала ПР. Показники R відповідали жорсткодeterminованому діапазону значень і були у межах 0,35-0,45. Підтвердженням цих висновків були і значення ексцентричності ЯО та кількості ЯО, що становили 0,46-0,48 та 2,2-2,3 відповідно.

У 22 з 33 пацієнтів на каріограмах спостерігалось розташування мод частостей $Lg V$ ядер у правому краю каріограми у діапазоні 1,75 – 2,20 з чіткими проміжками між ними у розмірі 0,2, що характеризувало мітотичний поділ відносно високо диференційованих клітин з ядрами середніх розмірів. Загалом не спостерігається виражених піків у діапазоні великих ядер (лівій край), де було хвилеподібне зменшення частостей більших за розміром ядер у вигляді плато. Показники R відповідали квазідeterminованому діапазону розподілу і знаходились у межах 0,232-0,245. Ексцентричність ЯО склала 0,17-0,19. Такі морфометричні показники у цих хворих цілком відповідають морфометричним характеристикам ВКЗ.

Ще у 11 пацієнтів на каріограмах спостерігався пік частостей з $Lg V$ 2,40-2,45 із значенням не меншим за 9 %. Контур лівого краю каріограм був у вигляді піка посередині плато. Наявність піку із значенням $Lg V$ 2,45, є характерним для фолікулярної аденоми ЩЗ (відповідно сумарній

каріографії). Показники R відповідали жорстко детермінованому діапазону – 0,368-0,374, а ексцентричність ЯО дорівнювала 0,24-0,25, що відповідало показникам ФА.

Таким чином за результатами каріометричного дослідження у 33 випадках встановлено доброякісний характер процесу. У 22 спостереженнях визначено ВКЗ, у 11 – фолікулярну аденому ЩЗ.

У 2 випадках розподіл частот на каріограмах не мав таких характерних і виражених ознак, як зазначені раніше, а піки частотей відповідали як правому краю частотного розподілу, так і лівому (частість малих і великих ядер відповідно) без істотної переваги будь-якого у значеннях (8,2% та 9,1% відповідно). Крім того вони характеризувались хвилеподібним зростанням значень правого краю та аналогічним падінням лівого.

Показники R відповідали жорсткодетермінованому діапазону значень і посідали середнє положення між показниками раку і фолікулярної аденоми – 0,392-0,395. Ексцентричність ЯО у препаратах була вираженою і складала у середньому 0,44. Таким чином, показники R, ексцентричності ЯО та кількості ЯО відповідали пухлинним процесам.

Отже, у 2 випадках визначити характер морфологічних змін не вдалось через поєднання морфометричних ознак як доброякісного характеру (ФА) так і злоякісного (рак ЩЗ).

4.3. Результати морфологічних досліджень і їх ретроспективний аналіз

З обстежених 243 хворих з вогнищевою патологією ЩЗ всі оперовані. В онкологічному обласному диспансері оперовано 11 пацієнтів, у яких на етапі цитологічного дослідження пунктату (2) та при каріометрії (9) діагностований рак. З люб'язної згоди і дозволу керівництва

диспансеру ми отримали для аналізу результати морфологічного дослідження операційного матеріалу цих пацієнтів.

Таблиця 4.3

Результати морфологічних досліджень на етапах верифікації клінічного діагнозу

| Цитологічне дослідження пунктату (n=243) | Каріометрія (n=73) | Гістологічне дослідження (n=243) |
|--|--|---|
| Позитивні Доброякісні (n=168) Рак (n=2) | Не проводилась Не проводилась | Колоїдний зоб (n=166) Рак (n=2) Рак (n=2) |
| Невизначені (n=44) | Рак (n=9) ВКЗ (n=22) ФА (n=11) Невизначенні (n=2) | Рак (n=9) Колоїдний зоб (n=22) ФА (n=11) Рак (n=1) ФА (n=1) |
| Неінформативні (n=29) -повторне цитологічне дослідження (n=29) -доброякісний (n=7) -цитологія + УЗД - вузловий кістозний зоб (n=21) -невизначений (n=1) | ВКЗ (n=7) неінформативна (n=21) невизначений (n=1) | Колоїдний зоб (n=7) Колоїдний зоб (n=21) Рак (n=1) |

В нашій клініці оперовані 232 хворих. У всіх випадках проведено морфологічне дослідження видалених під час операції тканин. Серед оперованих доопераційний діагноз вузлового зоба був встановлений у 218 випадках, фолікулярної аденоми – у 11. Морфологічно (цитологічно і по результатам каріометрії) невизначений діагноз був у 3 хворих, а субопераційне цитологічне дослідження у них дало такі результати: 2 фолікулярна аденома, 1 злоякісний процес.

Нами проведений аналіз результатів морфологічних досліджень пунктатів, в т.ч. і каріометрії невизначених та неінформативних цитологічних заключень і гістологічного дослідження операційного матеріалу (таблиця 4.3)

Таким чином, доопераційний діагноз доброякісного процесу у вогнищевих утворах залози верифікований цитологічно і при каріометрії у 218 випадках. Гістологічне дослідження препаратів цих хворих дозволило встановити колоїдний зоб різної будови у 216 з них і у 2 випадках папілярний рак.

Ретроспективний аналіз випадків раку показав наступне. В одному випадку це була жінка віком 56 років з солітарним вузлом третього ступеня в правій долі. Хворіє 12 років. Переселена з м. Народичі Житомирської області як постраждала від аварії на ЧАЕС. Пункційний матеріал досліджувався з трьох точок. Цитологічно діагноз доброякісного процесу не викликав сумнівів. Проте сонографічно у цієї пацієнтки вузол з частково нечітким контуром, з дрібними кістозними порожнинами і гіперехогенними включеннями. Операція тиреоїдектомія 14.02.2002 р. під час операції макроскопічна оцінка препарату викликала сумніви щодо його доброякісності. З урахуванням цих даних та радіоактивного опромінення в анамнезі хворій виконана операція тиреоїдектомія. Таким чином, в кінцевому результаті об'єм операції був адекватний характеру патології. Підозра на злякисний характер процесу у цієї пацієнтки була. У зв'язку з цим дослідження цитологічного матеріалу і проведено з трьох точок. Але можливості методу і інші причини не дозволили первинно встановити діагноз раку.

Другий випадок. Чоловік 58 років. Доопераційний діагноз – багатовузловий колоїдний зоб з ураженням обох долей. Хворіє 8 років. Ріст вузлів поступовий, рівномірний. За даними сонографії в правій долі вузли з кістозною трансформацією, а в лівій долі вузол об'ємом 12 куб. см неправильної форми з чіткими межами, неоднорідної ехогенності. Операція 21.05.2001 р. тиреоїдектомія. Макроскопічне дослідження

препарату не викликало підозри на злякисний характер процесу. Гістологічно встановлена наявність папілярного раку у вузлі лівої долі, а вузли правої долі представляли собою різні варіанти колоїдного зоба. В цьому випадку за даними сонографії були підстави сумніватись у доброякісності процесу у лівій долі.

З невизначених 44 результатів цитологічного дослідження каріометрично рак діагностований у 9 випадках, який підтверджений гістологічним дослідженням видалених препаратів. Об'єм операції тиреоїдектомія. Сонографічно у цих пацієнтів також були ознаки злякисних вогнищевих утворів. Це були пацієнти з монофокальним процесом в одній з долей ЩЗ. У 6 з них була неправильна форма утвору, яка поєднувалась у 5 з нечіткими контурами і неоднорідною ехогенністю та у двох ще і з гіперехогенними включеннями. Ще у трьох випадках спостерігались нечіткі межі утвору правильної форми, у якому були наявні гіперехогенні включення.

У 22 випадках з невизначених заключень цитолога при каріометрії встановлений доброякісний процес – колоїдний зоб. Сонографічно у цих пацієнтів були солітарні вузли в одній з долей (16), з кістозною трансформацією (5) та мультифокальне ураження (6) однієї долі (5) і обох долей (1) і в жодному випадку у вогнищевих утворах не спостерігали ознак злякисного процесу. У трьох випадках сонографічно виявлялась неоднорідна ехогенність кістозного вмісту, яка, за субопераційними даними, була зумовлена крововиливами в багатокамерні кісти.

Випадки фолікулярної аденоми (11) встановлені каріометрією підтвержені гістологічними дослідженнями. Цитологічно були труднощі у визначенні характеру процесу, зумовлені його морфологічними особливостями. Сонографічно у цих випадках не було ознак недоброякісності вогнищєвого утвору.

Особливу тривогу викликали 3 випадки невизначених цитологічно і каріометрично заключень про характер процесу у вогнищєвому утворі, у

двох з яких гістологічно визначений папілярний рак. У всіх них сонографічно визначався монофокальний утвір правильної форми з чіткими контурами, в одному випадку з капсулою навкруг нього, об'ємом відповідно 13,5; 17 і 21,5 см³. Єдиною ознакою, яка могла б викликати підозру на злякисність процесу була місцями неоднорідна ехогенність утворів. Субопераційне цитологічне дослідження свідчило про наявність в одному з утворів злякисного процесу і виконана операція тиреоїдектомія, а у двох випадках – фолікулярної аденоплазії, що також дало підставу для хірургів виконати тиреоїдектомію.

Ці три випадки свідчать про те, що на сьогодні немає абсолютного методу доопераційної верифікації доброякісного чи злякисного характеру процесу вогнищевих утворів ЩЗ. У одному з цих випадків лише гістологічне дослідження дозволило ствердити наявність злякисного процесу – папілярної карциноми.

Ретроспективним аналізом можна лише стверджувати, що в цих трьох випадках ні цитологічно, ні каріометрично, ні сонографічно не було ознак злякисного процесу. Цитологічні дослідження заморожених препаратів цих хворих в одному випадку також було помилковим – не діагностований папілярний рак.

Неінформативних заключень цитологічного дослідження було 29. При повторних пункціях у 7 встановлений доброякісний процес, який при каріометрії визначався як колоїдний зоб. В 21 випадку при повторних пункціях отриманий кістозний вміст у 3 з них з елементами крові, а каріометрія як і цитологічне дослідження були неінформативні. З урахуванням даних сонографії: наявність кістозних утворів з чіткою капсулою з однорідною (18) і неоднорідною (3) ехогенністю вмісту та урахуванням даних анамнезу ми ці випадки трактували як вузловий колоїдний зоб з кістозною трансформацією. Гістологічно у цих хворих були ознаки різних варіантів колоїдного зоба.

Таким чином проведені морфологічні дослідження на етапах морфологічної вкрифікації характеру вогнищевого утвору у щитоподібної залозі дозволяють заключити наступне: а) морфологічні методи на етапах цитологічної діагностики не є абсолютно точними. Значна частка невизначених і неінформативних заключень цитологічного дослідження зумовлена злякисним процесом; б) морфометрія ядер (каріометрія) пунктів щитоподібної залози дозволяє у випадках неінформативних даних цитологічних досліджень більше ніж у 96 % випадків верифікувати характер процесу. Метод каріометрії має 100 % специфічність і 98,7 % діагностичну точність; в) результати сонографічного дослідження обов'язково необхідно враховувати в кінцевому визначенні характеру процесу. У всіх випадках цитологічних і каріометричних заключень про злякисний характер процесу були і його сонографічні ознаки. Неоднорідна ехогенність утвору у трьох випадках цитологічно і каріометрично невизначеного характеру процесу у двох із них була єдиним признаком, сонографічним симптомом встановленого гістологічно раку щитоподібної залози; г) немає абсолютно точного методу інструментальної і цитологічної доопераційної діагностики характеру процесу у вогнищевих утворах ЩЗ. Поєднання результатів кожного з них в оцінці доброякісності чи злякисності процесу є обов'язковим і дозволяє звести до поодиноких випадків діагностичні помилки.

Матеріали розділу опубліковані в роботах:

1. Люлька О.М. Хірургічне лікування вузлового та змішаного зоба у хворих – мешканців зони радіаційного забруднення //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика .- Київ.- 2001, випуск 10, книга 4.- с.988 – 992;

2. Люлька О.М. Каріометричне дослідження тиреоцитів при доопераційній морфологічній діагностиці вогнищевих змін щитоподібної залози //Вісник наукових досліджень .-2004 .- № 1.- с. 45 – 48.

3. Люлька О.М. Можливості передопераційного каріометричного дослідження тиреоцитів при вогнищевих змінах щитоподібної залози //Матеріали ІІІ міжнародної науково-практичної конференції ”Динаміка наукових досліджень, 2004“, Дніпропетровськ, Наука і освіта .-2004.- с.15-17.

РОЗДІЛ 5 МАТЕРІАЛИ КЛІНІЧНИХ І ГОРМОНАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ХВОРИХ НА ВУЗЛОВИЙ КОЛОЇДНИЙ ЗОБ

5.1. Особливості клінічної симптоматики вузлового колоїдного зобу

Класичні прояви вузлового зоба мали місце у більшості обстежених хворих. Серед них можна виділити такі симптоми як зміни конфігурації шиї, потовщення шиї, відчуття тиснення в ділянці передньої поверхні шиї, зміни голосу, першіння в горлі, дисфагія.

Однак в кожному конкретному випадку ці симптоми зустрічались з різною частотою, в різних комбінаціях і ступенем виразності і залежали від розмірів утвору, кількості утворів, їх локалізації, анатомічних особливостей шиї, функції щитоподібної залози, віку пацієнтів, супутніх захворювань, зокрема дихальної і серцево-судинної систем. Найчастішими скаргами хворих на вузловий зоб були наступні : потовщення шиї, зміни конфігурації шиї, тиснення в ділянці шиї, відчуття стороннього тіла на шиї, першіння в горлі, дисфагія, зміни голосу (захриплість), затруднене дихання (постійне чи зумовлене зміною положення тіла), психоемоційна лабільність, в'ялість сонливість, розлади сну, пітливість, схуднення, головний біль, шум в вухах і в голові, сухість шкіри, загальна втома, відчуття здавлення чи стороннього тіла за грудиною.

Перераховані скарги у обстежених хворих досить часто, особливо у осіб старшого віку та з великою за розмірами зобно зміненою залозою поєднувались, іноді в такій комбінації, яка в найменшій мірі була властивою для вузлового зоба. Такі випадки часті при шийно-загрудинному зобі, гіперфункції чи гіпофункції залози при невеликих її

розмірах. Наведені дані дають підстави говорити про особливості клінічної симптоматики вузлового зоба.

Проведений аналіз клінічної симптоматики зоба при II ступені збільшення щитоподібної залози у 47 пацієнтів дозволив встановити, що разом з загальними ознаками зоба є специфічні клінічні симптоми утвору чи утворів, які зумовлені розміщенням їх на передній чи задній поверхні залози та периферичного чи медіального розташування.

Загальними ознаками зоба у всіх 47 пацієнтів були такі: зміна конфігурації шиї на стороні ураження, потовщення шиї, відчуття стороннього тіла зрідка з тупим болем, періодичні зміни фонації, осиплість голосу, відчуття тиснення та комка в горлі, порушення ковтання. Нами встановлено, що видимий і пальпуємий при звичайному положенні шиї зоб зумовлюється різними за об'ємом утворами в залежності від їх розташування. Утвори на задній поверхні долі залози на 6-8 см³, а при товстій шиї на 7-10 см³ більші від вузлів на передній поверхні долі. Це ж стосується і вузлів з медіальним і латеральним розташуванням.

Латерально розташовані вузли на 4-5 см³ більші від утворів, що розташовані ближче до перешийка (табл. 5.1)

Таблиця 5.1

Об'єм вузлових утворів різної локалізації при II ступені збільшення щитоподібної залози

| Локалізація утвору | медіальна n = 8 | латеральна n = 12 | Поверхня долі залози | |
|--|--------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| | | | передня n=12 | задня n =15 |
| Об'єм утвору см ³ (M± m) | 8,7 ± 0,4 | 13,9 ± 0,3 p < 0,01 | 8,4 ± 0,3 | 16,2 ± 0,2 p < 0,01 |

Нами відмічено, що в клінічному плані вузлові утвори на передній поверхні долі та латерального розташування є німі тобто асимптомні. Разом з цим для вузлових утворів на задній поверхні долей частими є скарги на зміни фонації чи осиплість голосу, постійне відчуття тиснення і

бажання відкашляти комок в горлі, та, зрідка, невиражені порушені ковтання (при вузлових утворах у лівій долі) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Клінічна симптоматика вузлового зоба II ступеня з різною локалізацією вузлів

| Локалізація вузлів Симптоми | медіальна n=8 | латеральна n=12 | Поверхня долі залози | |
|--------------------------------|------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------|
| | | | передня n=12 | задня n =15 |
| Зміни конфігурації шиї | 8 | 12 | 12 | 15 |
| Потовщення шиї | 8 | 12 | 12 | 15 |
| Відчуття стороннього тіла | 6 | 2 | 4 | 10 |
| Періодичні зміни фонації | - | - | - | 12 |
| Постійна осиплість голосу | 1 | - | - | 8 |
| Відчуття тиснення в горлі | 8 | - | - | 14 |
| Відчуття комка в горлі | 7 | - | - | 10 |
| Порушення ковтання | - | - | - | 5 з 7 лівобічн. локалізації |

У пацієнтів з шиєю звичайних розмірів, гіпостеніків та у випадках довгої і тонкої шиї (частіше у жінок) розмір утвору, що викликає зоб II ступеня завжди менший за об'ємом на 4-8 см³ від утвору, що створює клінічну ситуацію зоба II ст. у хворих з товстою і короткою шиєю (табл. 5.3)

Таблиця 5.3

Розміри утвору в залозі у пацієнтів з товстою і тонкою шиєю
при зобі II ступеня

| Характеристика шиї | Товста n=15 | Тонка n =32 |
|--------------------------------|-------------|-------------|
| Об'єм вузла (см ³) | 14,3 ± 0,4 | 8,2 ± 0,2 |
| М ± м | | P < 0,01 |

У хворих на зоб з збільшенням залози III ступеня у порівнянні з пацієнтами з зобом II ступеня гама скарг і клінічні прояви зобу були значно більшими. З урахуванням віку хворих (68 % віком після 50 років), наявності супутніх захворювань та поліморбідності клінічна симптоматика зоба нерідко відходила на другий план, хоча насправді основні скарги були зумовлені зобом.

Для ілюстрації наводимо наступний клінічний приклад: Хвора Н, 57 років. За останній рік 3 рази госпіталізована в терапевтичне відділення з ознаками легеневої недостатності. Хвора скаржилась на постійне відчуття стороннього тіла і тиснення в ділянці шиї, затруднене дихання, яке посилювалось в положенні лежачи на спині, порушення ковтання при вживанні твердої їжі. Пацієнтка гіперстенічної будови тіла, виражене ожиріння (надвага 37 кг). Довготривало лікується з приводу гіпертонічної хвороби, стенокардії напруги. Обстеження не виявляли патології дихальної системи. Консультація ЛОР лікаря - патології не виявлено. Для загальної діагностики проведене УЗ обстеження шиї і органів черевної порожнини. Виявлено вузловий утвір в лівій долі щитоподібної залози на задній поверхні, об'ємом 26 см³. Хвора консультована ендокринологом і хірургом. При цілеспрямованому огляді відмічається незначна зміна конфігурації товстої і короткої шиї в лівій половині. Пальпаторно визначається неболючий, рухомий, однорідної консистенції вузловий утвір у лівій долі залози. При рентгенографії шиї в двох проекціях і з контрастуванням стравоходу виявлено компресію вузлового утвору на стравохід, девіацію трахеї вправо. При ТАПБ

отримано доброякісний процес. Пацієнтка оперована з приводу вузлового еутиреоїдного зоба. Виконана лівобічна гемитиреоїдектомія. Гістологічне заключення – вузловий колоїдний зоб. Після операції скарги на задишку та розлади ковтання зникли. Отже, в наведеному випадку поліморбідність хворої та відсутність вираженої деформації шиї стали причиною довготривало не діагностованого клінічно значимого зоба.

Хворим на зоб III ступеня притаманні такі скарги як виражена деформація шиї, постійне відчуття тиснення чи стороннього тіла в ділянці шиї, розлади ковтання, зміни голосу (захриплість), затруднення дихання в горизонтальному положенні, психоемоційна лабільність, розлади сну, шум в голові і вусі на стороні зоба, серцебиття, швидка втома при фізичному навантаженні, наявність пухлини на шиї, розлади серцевого ритму. У 21 (15 %) з них була клінічна симптоматика тиреотоксикозу.

З наведених узагальнених скарг хворих на зоб III ступеня є симптоми зоба: наявність пухлиноподібного утвору на шиї, відчуття стороннього тіла в ділянці шиї, скарги, зумовлені дією пухлинного утвору на тканини і органи шиї: розлади ковтання і дихання, зміни фонації і голосу, шум в голові і вусі на стороні зоба. Є також неспецифічні симптоми, які можуть свідчити на користь гіперфункції залози: психоемоційна лабільність, серцебиття, розлади серцевого ритму. Проте ці симптоми можуть бути і при багатьох захворюваннях серцево-судинної системи, а емоційна лабільність властива для людей старшого віку. Скарги на дисфункції органів шиї залежать від локалізації в залозі пухлинного утвору. Проведений аналіз показав, що з 138 пацієнтів у 121 (88 %) спостерігалось декілька скарг, які відображають вплив пухлинного утвору на органи і тканини шиї. У 61 хворого (44 %) було поєднання таких скарг як дисфагія, розладів зовнішнього дихання, змін голосу. Вираженість цих скарг, їх частота і поєднання багатьох з них визначаються розмірами вузлового утвору чи утворів, його переважним розміщенням в долі залози та від того, в якій долі знаходиться вузол.

Зміни фонації є постійними при локалізації вузлів чи вузла на задній поверхні долі залози. В цих випадках при локалізації вузла в лівій долі майже постійним симптомом є затруднення при ковтанні твердої їжі, чи виражена дисфагія.

Затруднення в диханні, відчуття першіння в горлі і бажання відкашляти є постійною ознакою тиснення медіально розміщеного вузла на трахею. Латерально розміщений вузол чи вузли майже не викликають обструкції трахеї, в цих випадках частими є ознаки здавлення судин ший: шум в голові і вусі на стороні зоба, головний біль.

Двобічний багатовузловий зоб рідко викликає здавлення трахеї, голосових нервів, стравоходу. В його перебігу переважають симптоми здавлення судин ший: головний біль, шум в голові, відчуття важкості в голові.

Зміни функції щитоподібної залози суттєво змінюють клінічну симптоматику і перебіг вузлового колоїдного зоба. Особливо це стосується гіпертиреозу. Клінічно діагностувати тиреотоксикоз на фоні вузлового зоба, як прояв функціональної автономії, нерідко є дуже складно. З 29 хворих на вузловий зоб, у яких лабораторно підтверджена гіперфункція залози, діагноз тиреотоксикозу при первинному огляді був встановлений лише у 5 випадках. Решта 24 хворих з вираженими ознаками токсичного зоба неодноразово лікувались майже безрезультатно, а в трьох випадках і з погіршенням стану, в терапевтичному чи кардіологічному відділеннях з приводу болю в серці чи розладів серцевої діяльності. Причини таких діагностичних помилок різні. При аналізі цих випадків нами встановлено, що клінічні прояви тиреотоксикозу на ґрунті вузлового зоба і функціональної автономії значно відрізняються від відомої клініки дифузного токсичного зоба. У більшості хворих немає відчуття гарячої і вологої шкіри, навпаки шкіра суха; немає схуднення, підвищеного апетиту, шлунково-кишкових розладів. Розлади серцевої діяльності нерідко є єдиною ознакою гіперфункції залози у хворих на вузловий зоб.

Вони виникають вже на фоні існуючої патології серця і розцінюються лікарями як її прояв, а не прояв тиреотоксикозу. Часто зустрічається також психоемоційна лабільність, рідше - депресія чи безсоння.

Гіпотиреоз виявлений у 20 пацієнтів за даними ТТГ. Це були випадки субклінічних форм зниженої продукції тироксину з рівнем ТТГ у межах 10 мкОД/мл, які не мали типової клінічної симптоматики. Такі ж скарги хворих як мерзлякуватість, зниження пам'яті, розлади сну, сухість шкіри, збільшення маси тіла, втома при фізичних навантаженнях скоріше є особливостями віку пацієнтів, аніж проявом патології.

Шийно загрудинний зоб клінічно проявлявся переважно симптомами компресії на органи ший і середостіння. У 25 з 31 хворого визначалось потовщення ший в надключичних ділянках. При пальпації щитоподібна залоза в типовому місці не визначалась. У 25 пацієнтів верхні полюси і частково тіла зобно-зміненої залози пальпувались при ковтанні: справа у 12 хворих, зліва у 4 і в 9 випадках визначались полюси обидвох долей. У решти 6 хворих верхні полюси обох зобно-змінених долей можна було чітко визначити пальпаторно при ковтанні в положенні лежачи з підкладеним валиком і закинутою дозаду головою. У цих хворих таке дослідження провокувало або підсилювало розлади зовнішнього дихання. Симптоми шийно-загрудинного зоба представлені в таблиці 5.4.

У 8 (26 %) з 31 пацієнтів з такою локалізацією зоба була рефрактерна до терапії миготлива тахіаритмія. Гормональними дослідженнями у цих хворих стверджений тиреотоксикоз.

З огляду на похилий вік хворих до особливостей клінічної діагностики шийно-загрудинного зоба є поліморбідність пацієнтів. Неспецифічність симптомів загрудинного зоба і поліморбідність, зокрема захворювання серцево-судинної, дихальної і нервової систем і є основними перешкодами в своєчасній діагностиці цих форм зоба. Проведений аналіз клінічної симптоматики дає підстави говорити про особливості шийно-загрудинного зоба

Серед них вважаємо за доцільне виділити наступні: а) довготривалий анамнез (більше 15 років); б) великі за розміром і об'ємом вузлові утвори; в) компресія вузлових утворів на органи переднього і верхнього середостіння та магістральні судини; г) часто наявний і виражений респіраторний синдром; д) частий розвиток функціональної автономії. В клінічній діагностиці шийно-загрудинного зоба головним симптомом є відсутність щитоподібної залози в типовому місці.

Таблиця 5.4

Симптоми шийно-загрудинного зоба (n=31)

| Симптоми | Частота | |
|--|---------|-------|
| | n | % |
| Відсутність залози в типовому місці | 31 | 100 % |
| Розлади дихання: | | |
| - задишка | 19 | 61% |
| - приступи ядухи | 4 | 13% |
| Відчуття комка в горлі | 21 | 68% |
| Дисфагія | 19 | 61% |
| Одутлуватість лиця, набряк повік | 12 | 39% |
| Наповнення поверхневих вен шії | 12 | 39% |
| Головний біль | 18 | 58% |
| Погіршення пам'яті | 21 | 68% |
| Осиплість голосу чи хрипота | 17 | 55% |
| Напади стенокардії | 19 | 61% |
| Миготлива тахіаритмія (постійна форма чи напади) | 12 | 39% |
| Синдром Горнера | 1 | - 3% |
| Втрата маси тіла | 8 | - 26% |
| Психічна депресія | 8 | - 26% |
| Сухість шкіри | 12 | - 39% |

Поєднання цього симптому з ознаками здавлення трахеї, стравоходу, судин, голосових нервів і складають клінічний симптомокомплекс шийно-загрудинного зоба. Для його діагностики доцільно і необхідно використовувати рентгенологічні методи для прямої і непрямой візуалізації об'ємних утворів. Це є КТ і МРТ верхнього і переднього середостіння, оглядова Ro-графія грудної клітки, Ro скопія грудної клітки (чи графія) з контрастуванням стравоходу.

Отже, клінічна симптоматика вузлового зоба залежить від розмірів і локалізації вузлів у залозі. При одному й тому ж ступені збільшення залози вузли задньої поверхні за розмірами більші від вузлів на передній поверхні. Саме тому у частини пацієнтів з П ст зоба є ознаки компресії на органи ший. В клінічній симптоматиці вузлового зоба є специфічні і неспецифічні симптоми. Специфічними є наявність вузла чи вузлів у залозі, зміни конфігурації чи потовщення ший, зміни типової локалізації залози. Неспецифічні симптоми складають прояви впливу вузлів на органи ший, середостіння. Провідними ознаками компресії є задишка, дисфагія, зміни голосу, порушення кровопостачання головного мозку. Частим є також розвиток тиреотоксикозу на фоні вузлового зоба (функціональної автономії) з переважаючими кардіотропними проявами.

5.2. Оцінка функціонального стану щитоподібної залози у хворих на вузловий колоїдний зоб

Гормональну функцію щитоподібної залози оцінювали за результатами визначення в крові рівнів ТТГ, T_4 та T_3 .

До 2001 року гормональну функцію щитоподібної залози за показником ТТГ визначали лише у випадках підозри на зміни функції

залози. За період з 1997 по 2001 рік такі дослідження були проведені у 43 хворих віком від 35 до 71 року, що складало 36 % від обстежених хворих. Отримані результати оцінювали за визначенням функції залози: еутиреоз (норма), тиреотоксикоз (низький рівень ТТГ), гіпотиреоз (високі показники ТТГ) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Показники ТТГ у обстежених хворих контрольної групи (n = 43)

| Тиреотоксикоз n = 11 | Еутиреоз n = 25 | Гіпотиреоз n = 7 |
|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| менше 0,3 мкОД/мл | 0,3 – 4,0 мкОД/мл | більше 4,0 мкОД/мл |
| 0,18 ± 0,03 | 2,35 ± 0,10 | 8,12 ± 0,42 |
| P ₁ <0,001 | | P ₂ <0,001 |

Примітка: P₁, P₂ по відношенню до еутиреозу.

Результати досліджень показали, що в 11 випадках рівень ТТГ був нижче норми, а клінічно у цих хворих були симптоми тиреотоксикозу. У 7 пацієнтів рівень тиреотропного гормону перевищував норму на 2-10 мкОД/мл, а клінічно не було симптомів зміненої чи зниженої функції залози. Така ситуація розцінена як латентний гіпотиреоз. У 25 з обстежених хворих функція залози виявилась незміненою.

З 2001 року нами розроблена і впроваджена нова стратегія стосовно лікування хворих на вузловий зоб. Вона, зокрема, передбачає визначення гормональної активності щитоподібної залози всім оперованим хворим до операції, і в процесі реабілітації оперованих хворих: через 1,5 і 6 місяців після операції. В подальшому такі дослідження проводились по необхідності. Доцільність моніторингу функціональної активності щитоподібної залози на етапах хірургічного лікування полягала в необхідності адекватного забезпечення еутиреоїдного, або близького до нього стану, у оперованих хворих та створення патогенетично обґрунтованих умов для профілактики рецидивів зоба і тиреотоксикозу.

Визначення рівня ТТГ у кожного з 98 які оперовані після 2001 року хворих показало що у 18 випадках ТТГ був нижче 0,3 мкОД/мл, у 13 – вище 4 мкОД/мл, а у 67 – знаходився у межах норми (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Функціональна активність щитоподібної залози у обстежених хворих основної групи (n = 98)

| Тиреотоксикоз n = 18 (18 %) | Еутиреоз n = 67 (68 %) | Гіпотиреоз n = 13 (14 %) |
|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| менше 0,3 мкОД/мл | 0,3 – 4,0 мкОД/мл | більше 4,0 мкОД/мл |
| 0,15 ± 0,02 | 2,43 ± 0,08 | 7,49 ± 0,3 |
| P ₁ <0,001 | | P ₂ <0,001 |

Примітка: P₁, P₂ по відношенню до еутиреозу

Вважаємо, що рівень ТТГ є скринінговим тестом визначення функції при патології щитоподібної залози. Цей показник є тестом першого рівня. Випадки знижених та підвищених показників ТТГ стосовно норми підлягають з'ясуванню причини дизфункції шляхом визначення рівня в крові тироксину (тест другого рівня). З 18 пацієнтів з зниженим рівнем ТТГ у 6 вміст тироксину в крові був підвищеним у межах від 168 до 193 нмоль/л. Отже, тиреотоксикоз у цих хворих зумовлений гіпертироксинемією. У 12 пацієнтів показники тироксину були у межах норми. Для з'ясування причини тиреотоксикозу у цих хворих провели дослідження вмісту трийодтироніну в крові. Це дослідження вважаємо тестом визначення функціональної активності залози третього порядку. Проведені дослідження показали, що у цих пацієнтів рівень T₃ в крові був підвищеним у межах від 3,2 до 3,5 нмоль/л (табл. 5.7).

Така схема дослідження секреторної функції щитоподібної залози у хворих на вузловий зоб передбачає чітку діагностику і економічно вигідна. Як бачимо, немає доцільності всім хворим з вузловим зобом одночасно з визначенням рівня тиреотропного гормону досліджувати вміст в крові

тироксину і трийодтироніну, бо при незміненому рівню ТТГ показники T_4 і T_3 за рідким виключенням не можуть бути поза межами норми.

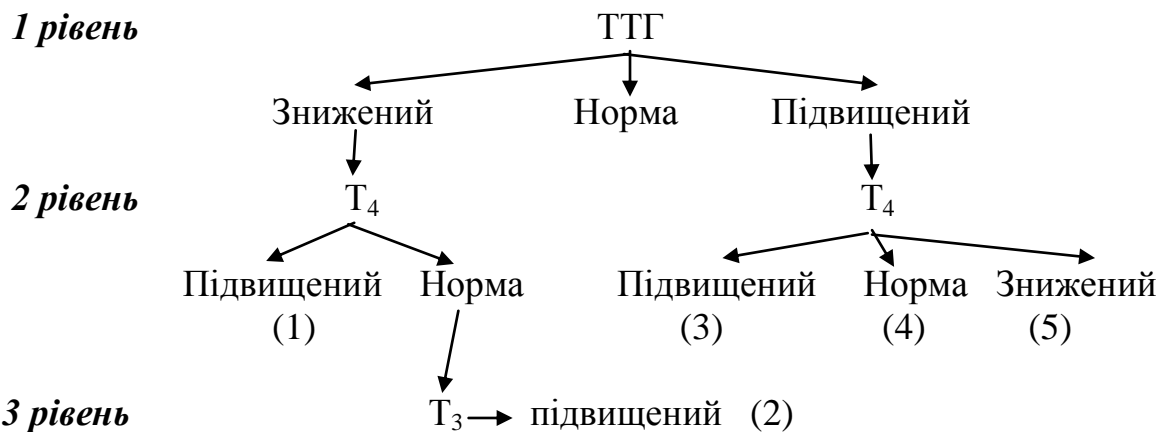
Таблиця 5.7

Варіанти секреторної активності щитоподібної залози у хворих на вузловий зоб з зниженим рівнем ТТГ

| ТТГ, мкОД/мл, n=18 | T_4 , нмоль/л, n=18 | T_3 , нмоль/л, n=12 |
|---------------------------|--|-------------------------------------|
| 0,10 – 0,28 | Високий - (n = 6) (168 – 193) | |
| $M \pm m = 0,15 \pm 0,02$ | $M \pm m = 181,0 \pm 10,2$ | |
| | Не змінений - (n = 12) (85 – 143) | Високий - (n = 12) (3,2 – 3,5) |
| | $M \pm m = 112,0 \pm 6,2$ | $M \pm m = 3,4 \pm 0,1$ |

Таким чином, показанням для дослідження рівня тироксину є змінений вміст в крові ТТГ (збільшений чи знижений), а для визначення трийодтироніну – рівень тироксину в межах норми при низькому показнику вмісту в крові ТТГ.

1 рівень



1 – тироксиновий тиреотоксикоз; 2 – трийодтироніновий тиреотоксикоз; 3 – поєднання тиреотропінами і вузлового зоба; 4 – гіпотиреоз лабораторний, субклінічний; 5 – гіпотиреоз маніфестний.

Рис. 5.1 Алгоритм дослідження секреторної функції щитоподібної залози і тиреоїдного статусу у хворих на вузловий зоб

Пропонуємо алгоритм діагностичного пошуку для оцінки секреторної функції щитоподібної залози та тиреоїдного статусу у хворих на вузловий зоб (рис.5.1).

Матеріали розділу опубліковані в роботах:

1. Люлька О.М. Клінічні особливості вузлового зоба// Матеріали П ювілейної навчально-методичної та науково-практичної конференції завідувачів кафедр хірургічних хвороб стоматологічних факультетів медичних вузів України.- Полтава .-1998.- с. 66 – 67.

РОЗДІЛ 6 ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВУЗЛОВИЙ КОЛОЇДНИЙ ЗОБ

6.1. Показання до хірургічного лікування вузлового колоїдного зобу

Питання показань до хірургічного лікування ВКЗ є предметом постійних дискусій продовж останніх 5-10 років на з'їздах, симпозиумах і конференціях. Багато авторів і до тепер у визначенні показань до хірургічного лікування ВКЗ підходять з онкологічних позицій, а вірніше сказати, з позицій престоороги до об'ємного утвору ЩЗ, аби не пропустити злякисний процес.

Очевидно, така тактика років 20-30 назад була до деякої міри виправданою, бо у людей молодого віку відсоток раку серед об'ємних утворів у ЩЗ досить високий і сягає 20 %. Особливо ця проблема загострилась після аварії на ЧАЕС не тільки в радіаційно забруднених регіонах, а і в Україні в цілому.

До 2001 року у нашій клініці, які і у багатьох провідних ендокринних клініках України, визначальним у показах до хірургічного лікування були розмір об'ємного утвору у залозі, кількість об'ємних утворів, швидкість росту вузла, або поєднання вузла з кістою, які визначались з допомогою УЗД.

Стосовно розмірів об'ємного утвору показом до хірургічного лікування вважали утвір, який у діаметрі перевищував розмір нігтьової фаланги першого пальця пацієнта. Абсолютними показами вважали швидкий ріст вузла або його кістозну трансформацію. Беззаперечно

вважали, що хірургічному втручанню підлягають пацієнти, у яких було кілька об'ємних утворів у залозі, незалежно від їх розмірів.

Ми як і багато інших авторів вважали, що хірургічному втручанню підлягають хворі із загродинним зобом. Предметом дискусій були і є косметичні покази до операції, які ми вирішували індивідуально, незалежно від розмірів вузла.

З 2001 року з впровадженням цитологічної діагностики та морфометрії ми переглянули свої підходи і мотивацію показів до хірургічного лікування. Цілковито зрозуміло, що у пацієнтів молодого і середнього віку з верифікованим діагнозом ВКЗ стоїть питання не доцільності будь-якого медичного втручання, в тому числі і хірургічного, а ліквідації йододефіциту як одного з факторів розвитку вузлового зоба.

Ми вважаємо, що показами до хірургічного лікування патології ЩЗ є тиреотропно неконтрольована гіперпродукція тиреоїдних гормонів, тобто гіпертиреоз, який зумовлений ФАЩЗ, а саме такою, яка розвивається на фоні ВКЗ.

Стосовно об'ємних утворів у залозі з еутиреоїдною функцією залози визначальним у показах до хірургічного лікування вважаємо не розміри утворів, а ті ускладнення, які ними зумовлені. До речі, розвиток цих ускладнень залежить не лише від розмірів об'ємного утвору, а і від його локалізації у залозі. Такими ускладненнями ми вважаємо зміни голосу, що зумовлені парезом чи паралічем голосової (чи голосових) зв'язок, порушення зовнішнього дихання за рахунок здавлення трахеї об'ємним утвором, ознаки порушення ковтання й проходження їжі по стравоходу і здавлення судин шиї. Як і раніше, так і тепер, ми вважаємо, що частково або повністю розміщений за грудиною вузол беззаперечно підлягає оперативному втручанню. Безумовним показом до операції вважаємо швидкий ріст вузла чи вузлів, незалежно від результатів цитологічної діагностики. Не можна відкинути від показів до хірургічного лікування і косметичні вади, зумовлені об'ємним утвором у ЩЗ та наполягання

пацієнтів на операції не лише з косметичних причин, а через те, що бояться за можливість злякисного переродження утвору, або нетерпеливість пацієнтів до тактики спостереження за об'ємним утвором.

Слід відмітити, що пропагуючи такі підходи до хірургічного лікування ВКЗ, кількість операцій з приводу зоба в клініці у порівняльній з періодом до 2001 року майже не змінилась.

6.2. Передопераційна підготовка хворих

Перед оперативним втручанням хворі знаходились у ендокринологічному відділенні 2-ї міської клінічної лікарні м. Полтава, де проводилось необхідне обстеження та передопераційна медикаментозна підготовка, спрямована на нормалізацію функцій серцево-судинної, нервової та видільної систем організму.

Передопераційна підготовка була комплексною та включала дотримання психічного та фізичного спокою, повноцінне харчування, психологічну та медикаментозну підготовку, усунення хронічних запальних процесів (каріозні зуби, мигдалики, синусіти), контроль ЛОР-лікаря за станом голосових зв'язок, консультація невропатолога, стоматолога, кардіолога.

Хворі з еутиреоїдною функцією ЩЗ не потребували спеціальної медикаментозної підготовки. Їм проводилась симптоматична терапія в залежності від супутньої патології та ступеня порушення обмінних процесів у організмі хворих, які виявляли при аналізі загальноклінічних лабораторних та додаткових методів дослідження.

Так, у 45 (20,8 %) хворих виявлено розлади серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, аритмії). З метою корекції хронічної коронарної недостатності під час передопераційної підготовки призначались серцеві глікозиди (0,06 % розчин корглікона, 0,05 % розчин строфантина, дігосин) під постійним ЕКГ контролем. Для стабілізації артеріального тиску у 23 (10,6 %) хворих з гіпертонічною хворобою застосовували спазмолітичні препарати (папаверіна гідрохлорид, дібазол) та гіпотензивні (клофелін, адельфан, інгібітори АПФ (каптоприл). При порушенні ритму серцевої діяльності застосовували препарати калію (калія хлорид, панангін, аспаркам), антиаритмічні препарати (антиаритмін). Як правило, хворі приймали комбінацію препаратів або препарати різнонаправленої дії (наприклад, антагоністи кальцію – анаприлін по 40-80 мг / д).

У 15 (6,9 %) хворих виявлено патологію органів дихання (хронічний бронхіт, емфізема легень). З метою корекції порушень дихання хворі отримували дихальні аналептики: кордіамін чи сульфокамфокаїн у терапевтичних дозах.

Хворих з супутнім цукровим діабетом незалежно від його типу перед операцією переводили на інсулінотерапію.

Надавали значення висококалорійному, різноманітному харчуванню та насиченню організму вітамінами (з овочами, фруктами, а також при парентеральному введенні). Хворі отримували полівітаміни per os, та вітаміни С, групи В внутрішньом'язово або внутрішньовенно крапельно у загальнотерапевтичних дозах.

Передопераційна підготовка хворих з клінічними ознаками тиреотоксикозу мала свій специфічний характер. Особливості її заключались у тому, що проводилась терапія тиреостатичними прератами (мерказоліл) у дозах, які забезпечували досягнення еутиреоїдного стану. Мерказоліл призначали в залежності від важкості тиреотоксикоза у дозі

від 30 до 60 мг/д. При досягненні клінічного ефекту дозу мерказоліла поступово знижували до 10 – 20 мг/д.

У значної частки пацієнтів з тиреотоксикозом (23) застосування тиреостатиків було мало ефективним, зниження клінічних проявів тиреотоксикозу наступало дуже повільно і велику дозу мерказолілу (60 – 100 мг/д) хворі приймали у продовж всієї передопераційної підготовки. Це були хворі з трийодтироніновим тиреотоксикозом, у яких ТТГ був меншим 0,5 мкОД/мл, а секреція Т3 була високою при незміненій секреції Т4.

Цим хворим для досягнення еутиреоїдного стану, а частіше близького до нього, застосовували анаприлін у дозі 40-80 мг/ д. Така комбінація дозволяла більш ефективно і в коротші терміни підготувати хворих до операції.

Препарати йоду в передопераційній підготовці хворих з клінічними проявами тиреотоксикозу не призначали, бо, як свідчать дані літератури і власний досвід, у осіб похилого і старечого віку , хворих на ВКЗ збільшення поступлення йоду в організм спричиняє розвиток тиреотоксикозу, або ж поглиблення клінічних проявів і усугубляє його перебіг.

У пацієнтів з порушеннями серцевого ритму і розладами серцевої діяльності з клінічними проявами тиреотоксикозу не застосовували кордарон. Як показує наш досвід цей прекрасний антиаритмічний препарат з значним вмістом йоду при вузловому зобі з ознаками функціональної автономії спричиняє поглиблення тиреотоксикозу (йодіндукований тиреотоксикоз) та погіршення стану хворих.

Для профілактики тиреотоксичного кризу впродовж двох діб до операції та 2-3 діб після операції хворим призначали гідрокортизон в дозі від 100 до 400 мг/д.

В арсеналі засобів передопераційної підготовки хворих з еутиреоїдною функцією ЩЗ, а особливо з гіпертіреοїдною, важливе місце займали психопрофілактичні мироприємства.

По можливості госпіталізованих розміщували в палати з прооперованими на зоб хворими. На прикладі своїх сусідів хворі переконуються у безпеці оперативного втручання.

6.3. Вибір об'єму та методу операції на щитоподібній залозі у обстежених хворих. Характеристика оперативних втручань

Для визначення об'єму резекції тканини ЩЗ ми користувались класифікацією операцій, запропонованою І. В. Комісаренко та співавт. у 1998 році. За основу в ній покладено об'єм залишених після операції тканин ЩЗ. Згідно неї, оперативні втручання поділяються на: тиреоїдектомія; гранично субтотальна резекція ЩЗ; субтотальна резекція ЩЗ; гемітиреоїдектомія та субтотальна резекція контрлатеральної долі; гемітиреоїдектомія та резекція контрлатеральної долі ЩЗ; гемітиреоїдектомія; резекція обох долей ЩЗ; субтотальна резекція долі ЩЗ; резекція долі ЩЗ; істмусектомія (видалення перешийка).

Оперовані хворі за визначенням тактики і об'єму хірургічного лікування розділені на дві групи. Пацієнти, оперовані за період з 1997 до 2001 року віднесені до контрольної групи, а за період з 2001 до 2003 року включно – до основної групи.

До 2001 року (контрольна група) при виконанні оперативних втручань в клініці дотримувались принципу максимального залишення макроскопічно незміненої паренхіми ЩЗ. Керувались при цьому даними візуального огляду та пальпації. Мінімальним за обсягом оперативним втручанням була резекція долі ЩЗ разом з вузлом. Виконували операції такого об'єму у випадках, коли вузли не перевищували 1/3 об'єму долі та

розташовувались у передніх відділах долі. При розмірах солітарного вузла більших за 1/3 долі, або при множинних вузлах долі виконували операції об'єму субтотальної резекції долі або гемітиреоїдектомії (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Виконані оперативні втручання у хворих на вузловий колоїдний зоб контрольної і основної груп

| Характеристика Операції зоба | Однобічний зоб (n=131) | | Двобічний зоб (n=54) | | Загрудинний зоб (n=31) | | Всього |
|---|------------------------|----|----------------------|----|------------------------|----|--------|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| Резекція долі | 18 | | | | | | 18 |
| Субтотальна резекція долі | 41 | | | | | | 41 |
| Гемітиреоїдектомія | 26 | 39 | | | 4 | | 69 |
| Субтотальна резекція обох долей | | | 12 | | 1 | | 13 |
| Гемітиреоїдектомія + субтотальна резекція | | | 3 | 5 | 2 | | 10 |
| Гемітиреоїдектомія + резекція | | 4 | 2 | 2 | 1 | | 9 |
| Тиреоїдектомія | | 3 | 4 | 26 | 4 | 19 | 56 |
| ВСЬОГО | 85 | 46 | 21 | 33 | 12 | 19 | 216 |

Примітка: 1 – хворі контрольної групи; 2 – хворі основної групи.

Аналогічної тактики дотримувались і у випадках двобічного багатовузлового зоба. Більшість операцій виконано в об'ємі субтотальної резекції ЩЗ і тільки у поодиноких випадках – гемітиреоїдектомія у поєднанні з субтотальною резекцією контрлатеральної долі. Вимушено тиреоїдектомію виконували при великих конгломератних зобах, коли макроскопічно незміненої паренхіми ЩЗ було недостатньо для сформування кукси долей.

Взагалі треба відмітити, що вибір об'єму операції залежав від багатьох причин: топографо-анатомічних особливостей вузлових змін (розмір, кількість вузлів, їх розташування по відношенню до капсули ЩЗ, трахеї, полюсів долей); функціонального стану ЩЗ.

Визначався об'єм операції суб'єктивно та на основі індивідуального досвіду оперуючого хірурга, тому і відрізнявся різноманітністю.

Так серед 118 хворих, оперованих за цей період, операції при однобічному ураженні ЩЗ виконані у 85 хворих. Серед них у 18 (20,2 %) виконана резекція долі, у 41 (48,8 %) – субтотальна резекція долі і у 26 (31,0 %) – гемитиреоїдектомія. У 21 випадку двобічного ураження ЩЗ проводили: субтотальну резекцію ЩЗ – 12 (57,2 %), гемитиреоїдектомію і субтотальну резекцію контрлатеральної долі – 3 (14,8%), гемитиреоїдектомію і резекцію контрлатеральної долі – 2 (9,5 %) та тиреоїдектомію – 4 (11,8 %).

З 2001 року при виборі об'єма операції у хворих основної групи керувались даними сучасних досліджень етіології та патогенезу вузлового зоба, а саме, ВКЗ вважали захворюванням всієї залози, а не лише локальним проявом у вигляді вузлового утвору в ній. Мінімальним об'ємом операції була гемитиреоїдектомія. Видалення перешийка виконували у кожному випадку і розглядали як необхідний етап операції.

Таким чином, на вибір об'єму операції впливав характер вузлового ураження (однобічний чи двобічний). При однобічному ураженні (монофокальному, мультифокальному) видаляли всю долю ЩЗ. При двобічному – операцією вибору була тиреоїдектомія. Якщо в одній долі залози мультифокальні утвори, а в другій монофокальні – вважаємо за можливе лише у осіб молодого і середнього віку окрім гемитиреоїдектомії на стороні монофокального ураження виконання резекції долі за відповідних умов.

Цими умовами є одинокий вузол, що займає не більше третини долі залози, макроскопічно і пальпаторно паренхіма залози не змінена, латеральне, або полюсне розташування вузла. У випадках центральної чи паратрахеальної локалізації утвору проводили гемитиреоїдектомію. Принципово не виконували резекцію долі з залишенням верхнього чи

нижнього полюса залози, поскільки за даними багатьох авторів рецидиви зоба у таких випадках найбільш часті.

При наявності солітарних вузлів в обох долях ЩЗ у людей середнього віку виконували гемитиреоїдектомію долі з більшим за розмірами вузлом та субтотальну резекцію долі, де розташовувався менший вузол, а у осіб похилого і старечого віку – тиреоїдектомію.

У випадках двобічного багатовузлового зоба вважаємо доцільним виконувати тиреоїдектомію.

При загрудинному розташуванні зоба вважаємо за доцільне виконувати тиреоїдектомію.

Сама складна ситуація при виборі об'єма операції спостерігається у випадках ФАЩЗ. Функціональна автономія буває різною: у вигляді вузла (вузлів) – уніфокальна (мультифокальна) та дифузна (дисемінована). При дисемінованій ФА наявний в залозі вузол чи вузли можуть бути не функціонуючі. Без результатів сканування ЩЗ питання вибору об'єму операції у таких хворих вирішити практично неможливо. З огляду на відсутність сьогодні в Україні технічної можливості виконувати сканування щитоподібної залози у хворих на вузловий зоб для визначення наявності та типу функціональної автономії вибір об'єму операції залишається невирішеним.

Тому для виключення можливої помилки вибору об'єма операції у таких хворих, наприклад видалення неактивного вузла і залишення тканини ЩЗ з дисемінованою формою функціональної автономії, вважаємо тимчасово вимушеною єдиною адекватною операцією тиреоїдектомію.

Якщо ж за результатами сканування є солітарний автономно-функціонуючий вузол вважаємо обґрунтованою операцією гемитиреоїдектомію (особливо у людей середнього віку). При наявності „холодного” доброякісного вузла та дифузної ФА (дисемінований тип) операцією вибору є тиреоїдектомія. На вибір об'єму операції при ВКЗ знижена функція ЩЗ не впливає.

Таким чином, у 98 хворих, оперованих за зазначений період, операції за об'ємом поділялись: гемитиреоїдектомія – 40 (40,8 %), гемитиреоїдектомія і субтотальна резекція контрлатеральної долі – 5 (5,1 %), гемитиреоїдектомія і резекція контрлатеральної долі – 4 (4,1 %) та тиреоїдектомія – 29 (29,6 %).

6.4. Хірургічний доступ та техніка виконання операцій на щитоподібній залозі. Безпосередні результати хірургічного лікування

Операції на щитоподібній залозі здійснювали з воротникоподібного шкірного розрізу по нижній шийній складці довжиною 5 - 8 см. В 2001 році нами розроблений і постійно використовується спосіб експозиції щитоподібної залози та дренивання післяопераційної рани при операціях з приводу зоба (Деклараційний патент України на винахід №42165 А від 15.10.2001 р). Він дозволяє зменшити розміри розрізу та кількість ускладнень у ранньому післяопераційному періоді.

Відомі способи доступу до щитоподібної залози не дають можливості досягти чіткого маркування лінії розрізу, при їх використанні відшаровують лише верхній шкірно-підшкірно – фасціальний клапоть. Це неодмінно створює труднощі при виділенні нижніх полюсів щитоподібної залози, особливо при шийно-загрудинному зобі. Крім того, відомі способи дренивання рани після операції перехресно розташованими гумовими полосками не є оптимальними у зв'язку з великою довжиною та перемінним розміщенням дренажного каналу. Ці фактори створюють неблагоприятний вплив на заживлення рани та косметичний ефект операції.

Оснoву винахoду становить розроблений анатомічно обґрунтований хірургічний доступ до щитоподібної залoзи, який забезпечує достатню експозицію органа та косметичний ефект операції.

Розроблений спосіб включає маркування лінії розрізу у положенні пацієнта на спині і підкладеним під плечі валиком після введення в наркоз, відшарування шкірно-підшкірно-фасціальних лоскутів доверху і донизу, розведення по середній лінії передтиреоїдних м'язів, оголення щитоподібної залoзи, дрeнування післяопераційної рани.

Згідно винахoду лінія розрізу маркується за допомогою нитки з шовного матеріалу, якою віддавлюється на шкірі передньої поверхні шийної борозенка з невеликою випуклістю донизу у проекції нижньої шийної складки. Оперативний простір досягається відшаруванням доверху і донизу шкірно-підшкірно-фасціальних клаптів в анатомічно однорідних шарах тканин та розтягуванням в сторони передтиреоїдних м'язів, які звільнені від переднього фасціального листка піхви. Дрeнування рани після резекції чи видалення щитоподібної залoзи здійснюється резиновими полосками по короткому і прямому каналу через фасціальний проміжок між передтиреоїдними та кивальними м'язами на рівні кута рани між крайніми швами.

Спосіб здійснюється наступним чином. Після дачі наркозу валик підводиться під лопатки до рівня, щоб відведена дозаду голова не звисала. Маркування лінії розрізу проводиться на 2 – 2,5 см вище верхнього краю яремної вирізки (рис.6. 1). Робиться розріз шкіри, підшкірної клітковини, поверхневої фасції та підшкірного м'яза. При зобі 2 – 3 ступеня краї розрізу доходять до рівня внутрішньої третини кивальних м'язів; при зобі 3 – 4 ступеня – до їх середини, а при зобі 4 – 5 ступеня – до зовнішньої третини. Відкривається друга фасція з передніми яремними венами, що проходять під нею. Біля вен фасція надсікається, вени виділяються, пережимаються, пересікаються та перев'язуються під затискачами

ниткою. Пересікається у поперечному напрямку до кутів рани друга фасція та передній листок третьої фасції шиї (рис.6.2).

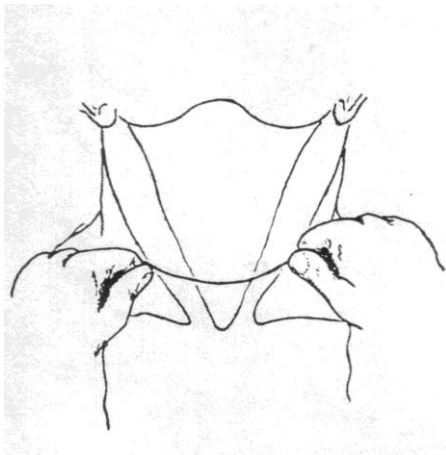


Рис.6.1 Маркування лінії розрізу

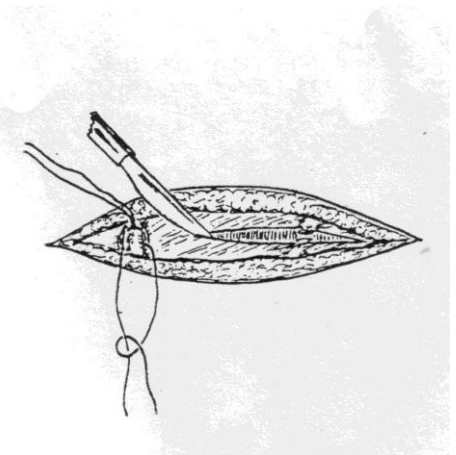


Рис.6.2 Розсікання шкіри, фасцій

Дугоподібно відшаровується верхній шкірно-підшкірно-фасціальний клапоть з пересіченими передніми яремними венами до висоти стояння верхніх полюсів долей . У цьому ж анатомічному шарі відсепаровується і нижній клапоть до рівня верхнього краю вирізки грудини. Кукси пересічених яремних вен додатково перв'язуються вузловим швом з прошиванням на відстані 0,5 см від попередньої лігатури (рис.6. 3, 6. 4).

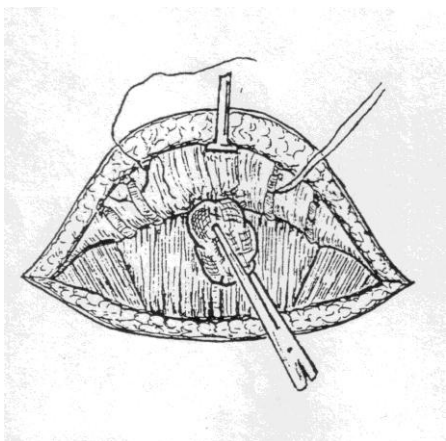


Рис.6.3 Формування верхнього клаптя

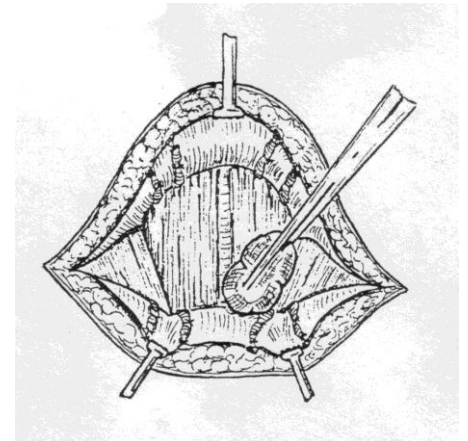


Рис.6.4 Формування нижнього клаптя

Рана обкладається серветками , які фіксуються вузловими швами до фасції, не травмуючи підшкірну клітковину. По середній лінії (біла лінія

шиї) у поздовжньому напрямку розсікається фасція (рис.6. 5) та оголюється щитоподібна залоза (рис.6. 6).

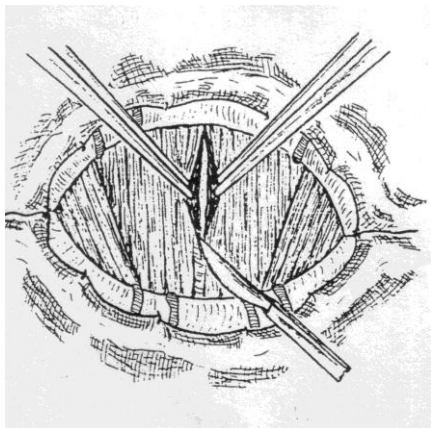


Рис.6.5 Розсікання фасції по середній лінії шиї

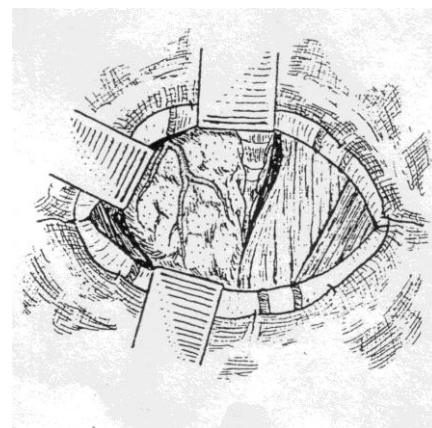


Рис.6.6 Оголення щитоподібної залози

Мобілізація залози досягається обережним роз'єднанням вказівним пальцем зрощень між листком четвертої фасції, що охоплює залозу у вигляді футляра, та оточуючими тканинами (рис.6.7, 6.8). Гачками Фарабефа відводяться передтиреоїдні м'язи, оголюється щитоподібна залоза та створюється операційний простір без надмірного зусилля та травматизації м'яких тканин (рис.6. 9).

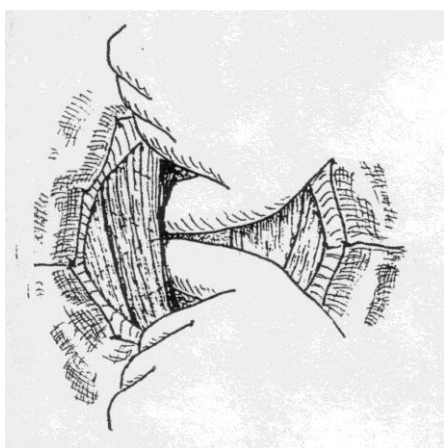


Рис.6.7 Мобілізація передньої поверхні правої долі

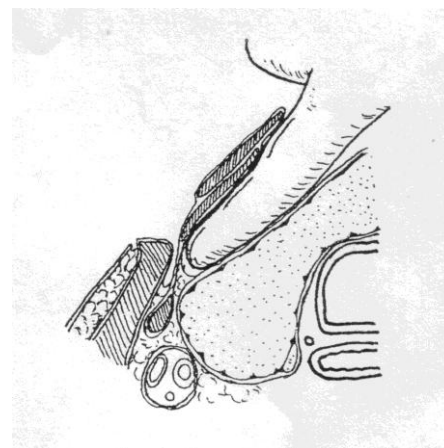


Рис.6.8 Мобілізація латеральної поверхні правої долі

Перед завершенням операції затискачем перфорується тонкий фасціальний прошарок (задній листок третьої фасції) на рівні країв розрізу між зовнішніми передтиреоїдних та внутрішніми– кивальних м'язів (рис.6. 10).

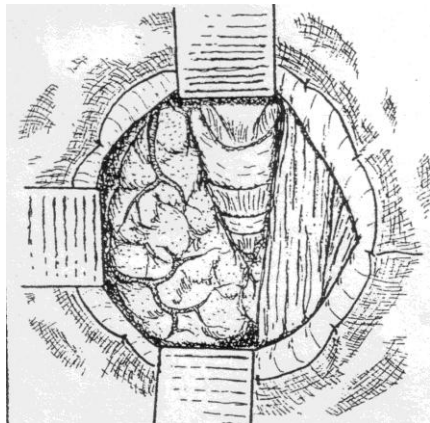


Рис.6.9 Створення операційного простору

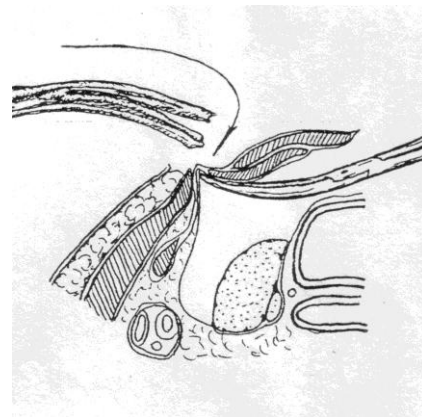


Рис.6.10 Створення каналу для дренажу рани

Гумові дренажі (розщеплений палець гумової рукавички) підводяться до кукс резектованих долей, на шкіру виводяться між швами поблизу кутів рани, створюючи короткий та прямий дренажний канал (рис.6. 11, 6.12).

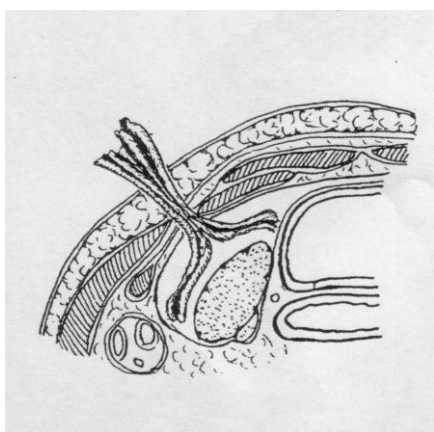


Рис.6.11 Встановлення дренажів до кукс залози

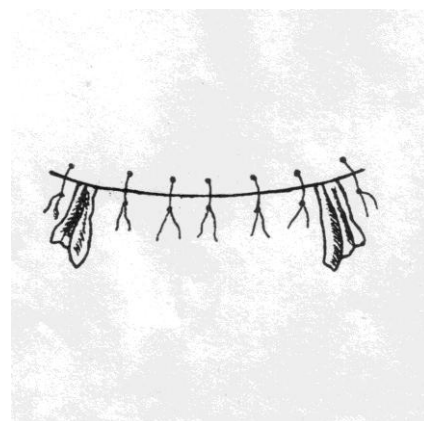


Рис.6.12 Місце виведення дренажів з рани

Оперативні втручання, що виконувались в клініці при ВКЗ, за методом проведення поділяли на два типи: субфасціальний і комбінований

епі-субфасціальний методи. Субфасціальний метод переважно використовується при операціях з приводу ВКЗ у період до 2001 року.

Він полягає в мобілізації ЩЗ шляхом перетинання гілок щитовидних артерій та вен у просторі між вісцеральним листком 4-ої фасції шиї (поверхнева капсула ЩЗ) та власною (внутрішньою) капсулою ЩЗ. Операція за субфасціальною методикою забезпечує мінімальний ризик безпосереднього контакту з гортанними нервами та парашитоподібними залозами, що є найкращою профілактикою їх ушкодження.

З 2001 року при проведенні операцій застосовували комбінований епіфасціально-субфасціальний метод. Він полягає в перетинанні судин безпосередньо над поверхневою капсулою ЩЗ (епіфасціально) в зонах надійного візуального контролю. Перетинання гілок щитоподібних судин у просторі між поверхневою і власною капсулами ЩЗ (субфасціально) проводили у задньо-внутрішніх ділянках ЩЗ, що попереджає пошкодження зворотнього нерва і прищитоподібних залоз. Важаємо цей метод більш радикальним, бо дозволяє видалити максимальну кількість мікроскопічно змінених тканин ЩЗ.

Також виконання операції за згаданим методом дозволяє забезпечити необхідну онкологічну радикальність оперативного втручання якщо при післяопераційному гістологічному дослідженні буде діагностовано рак ЩЗ у стадії T1N0M0.

Для візуалізації зворотніх нервів і прищитоподібних залоз використовували з 2002 року метод інтраопераційної ідентифікації прищитоподібних залоз і зворотніх нервів запропонований В.О. Паламарчуком і співавт. [99].

На сьогодні основні етапи, згідно яких виконуємо операції на щитоподібній залозі, можна сформулювати так: воротниковий доступ і експозиція залози за нашою методикою, мобілізація латеральних поверхонь залози і пересічення серединних вен, ідентифікація і виділення прищитоподібних залоз та гортанних нервів, мобілізація верхніх полюсів

залози з ідентифікацією верхніх голосових нервів, резекція тканини залози чи тиреоїдектомія, контроль гемостазу, дренування рани за нашою методикою.

Після операції померла одна пацієнтка від повторного обширного інфаркту міокарда. Вона оперована в 2000 році з приводу шийно-загрудинного багатовузлового токсичного зоба. У 1998 році перенесла інфаркт міокарда. На другий день після тиреоїдектомії розвинулась гостра серцева слабкість від якої пацієнтка померла. На аутопсії і при морфологічному дослідженні – обширний повторний інфаркт міокарда.

Дані про ранні післяопераційні загальнохірургічні і специфічні ускладнення операцій представлені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Ранні ускладнення після операцій з приводу зоба

| Ускладнення | Групи хворих | |
|--|-----------------------|-------------------|
| | контрольна n = 118 | основна n = 98 |
| Тиреотоксичний криз | - | - |
| Тиреотоксичні реакції | 3 (27,0 %) | - |
| Порушення фонації | 4 (3,4 %) | 1 (1,0 %) |
| Осиплість голосу: | | |
| - транзиторна | 6 (5,0 %) | 3 (3,1 %) |
| - однобічна травма голосових нервів | 4 (3,4 %) | - |
| Гіпаратиреоз | | |
| - транзиторний | 7 (6,0 %) | 3 (3,1 %) |
| - постійний | 2 (1,7 %) | - |
| Кровотеча з рани | 3 (2,5 %) | 2 (2,0 %) |
| Лімфорія | 5 (4,2 %) | 2 (2,0 %) |
| Інфільтрат | 2 (1,7 %) | 1 (1,0 %) |
| Нагноєння рани | 1 (0,8 %) | 0 |
| Разом: | 37 (31,0 %) | 12 (12,0 %) |

Наведені в таблиці дані про кількість і характер специфічних і загальнохірургічних ускладнень свідчать про те, що в контрольній групі їх було значно більше. Такі специфічні для операцій на щитоподібній залозі ускладнення як порушення фонації, травми голосових нервів, гіпаратиреоз та тиреотоксичні реакції мали місце переважно в контрольній групі, а у основній спостерігалась у значно меншій частині хворих і переважно мали транзиторний характер.

Безумовно, що різниця ранніх ускладнень, особливо специфічних між контрольною і основною групою в першу чергу зумовлена різними тактичними підходами до операції і їх об'єму, методикою виконання операції. Проте, суттєве значення має і особистий досвід оперуючих хірургів.

З загально хірургічних ускладнень найнебезпечнішими були кровотечі, оскільки вони неминуче є причиною гострих порушень функції зовнішнього дихання. В двох випадках кровотеча була інтенсивною, артеріальною і зумовлена, очевидно, недостатнім лігуванням судини. У трьох пацієнтів при ревізії джерело кровотечі не знайдено, кровоточила практично вся раньова поверхня куку долей щитоподібної залози.

Для зупинки кровотечі у цих хворих використали раневе покриття «Тахокомб». Лімфореею визначали накопичення прозорої опалесцюючої злегка жовтуватої рідини в ділянках видалених долей щитоподібної залози, яку видаляли з допомогою жолобоватого зонда за 3-4 процедури. Інфільтрація і набряк тканин в ділянці рубця не створюють проблеми у лікуванні хворих. Причина нагноєння рани в одному випадку не встановлена.

Загальний ліжко день в контрольній групі становив 12,7 , а післяопераційний – 7,2. В основній групі ці показники відповідно склали 8,3 та 4,8 ліжкодні.

Матеріали розділу опубліковані в роботах:

1. Ковальов О.П., Люлька О.М. Спосіб експозиції щитоподібної залози та дренивання післяопераційної рани при операціях з приводу зоба. Пат. 42165 UA, A61 B17/00 № 2000074039, заявл. 10.07.2000, опубл. 15.10.2001; Бюл №9.

2. Люлька О.М. Спосіб експозиції щитоподібної залози //Вісник наукових досліджень, 2003.- №4.- с.32 – 33.

3. Люлька О.М. Сучасні методи лікування вузлового зоба //Вісник проблем біології і медицини .-2002.-вип. 3.- с.109 – 114.

4. Люлька О.М. Хірургічне лікування вузлового та змішаного зоба у хворих – мешканців зони радіаційного забруднення //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика .- Київ.- 2001, випуск 10, книга 4.- с.988 – 992.

5. Люлька О.М. Метод хірургічного лікування зоба //Вісник Української медичної стоматологічної академії .- 2005.- том 5, вип.4 (12) с 81.

6. Люлька О.М. Економна резекція щитовидної залози як метод хірургічного лікування вузлового зоба // Актуальні питання клінічної медицини. Тези доповідей науково-практичної конференції лікарів-інтернів 28 травня 1998 року. Полтава.- 1998.- с.29.

7. Люлька О.М., Кузнецов А.Я., Ковальов О.П., Немченко І.І. Хірургічні аспекти вузлового колоїдного зобу //Йододефіцитні захворювання на Полтавщині: Матеріали обл. наук. практ. конф. 26 травня 2005 року.- Полтава.- 2005 .- с. 27 – 32.

8. Чумак П.Я., Ковальов О.П., Кузнецов А.Я., Рудий М.А., Дубинський М.В., Ройко В.Г., Люлька О.М., Берчун В.В. Хірургічні аспекти лікування тиреотоксичного та вузлового зоба //Збірник наукових

праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика .- Київ.- 2001, випуск 10, книга 4.- с.1030 – 1034.

9. Кузнецов А.Я., Ковальов О.П., Люлька О.М., Соловійов І.Є., Рудий М.О., Дубинський М.В., Немченко І.І., Лисенко Р.Б. Хірургічне лікування вузлового колоїдного зоба //Матеріали ХХІ з'їзду хірургів України. - Запоріжжя, 5-7 жовтня 2005 року, том 2 .- с. 238 – 240.

РОЗДІЛ 7 ВІДДАЛЕНИЙ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ

7.1. Обґрунтування та вибір об'єму післяопераційного лікування хворих

Оперативне втручання при ВКЗ призводить до усунення розвинутих ускладнень (або попереджує виникнення можливих ускладнень), але не ліквідує дію етіологічних та патогенетичних чинників захворювання. Тому оперативне втручання розглядається нами як етап лікування хворих на ВКЗ і потребує подальшого продовження лікувальних заходів. Так як йодний дефіцит, як провідний патогенетичний чинник, вузлового колоїдного зоба після операції залишається, то метою післяопераційного лікування повинно бути запобігання повернення попереднього стану хворих (рецидив захворювання, розвиток ускладнень, що були усунені під час операції). Згідно сучасних позицій патогенезу йододефіцитного зоба це може досягатись компенсацією наявного йододефіциту, як одного із основних факторів розвитку ВКЗ, та компенсацією гіпотиреозу, який розвинувся внаслідок операції.

Після тиреоїдектомії медикаментозне лікування проводили з метою досягнення еутиреоїдного стану та запобігання виникнення ускладнень гіпотиреозу.

Після операцій меншого за тиреоїдектомію обсягу, коли залишалась певна кількість тканин ЩЗ, проведення післяопераційної терапії було направлено на усунення йододефіциту та, за потребою, нормалізацію тиреоїдного стану.

З урахуванням сучасних поглядів на етіологію та патогенез ВКЗ, ми розглядаємо його як захворювання всієї залози, а не як виключно локальний процес. Тому і підходи до лікувальної тактики у післяопераційному періоді нами визначені як такі, які повинні забезпечувати еутиреоїдний стан та попереджувати розвиток рецидиву зоба.

Серед хворих, оперованих в клініці до 2001 року, специфічні заходи по усуненню йододефіциту в післяопераційному періоді не проводились. Вважали, що видалення вузловато змінених часток ЩЗ під час операції повинно було забезпечити структурну і функціональну однорідність залишених тканин ЩЗ. Тобто, залишені частки ЩЗ розцінювались як здорові і не потребували додаткових лікувальних заходів. У випадках розвитку гіпотиреозу після резекційних операцій корекція функціонального стану проводилась шляхом замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів з метою досягнення еутиреоїдного стану. Хворим після тиреоїдектомії проводилась замісна терапія препаратами тиреоїдних гормонів.

Серед хворих, оперованих до 2001 року, у післяопераційному періоді препарати йоду для профілактичних цілей не застосовували, а проводилась (за потребою) корекція тиреоїдного статусу гормонами ЩЗ у випадках гіпотиреозу. Керувались при виборі дози гормонів та взагалі доцільності їх застосування, як правило, клінічними проявами та, в поодиноких випадках, результатами гормонального дослідження. Замісна терапія препаратами левотироксину проводилась у дозі, що розраховувалась в залежності від віку хворого, ступеня важкості гіпотиреозу.

З 2001 року, тобто у основної групи хворих, у післяопераційному періоді застосовували наступну тактику. Характер та обсяг медикаментозних заходів різнився в залежності від об'єму операції. У випадках проведеної тиреоїдектомії хворим проводилась лише замісна терапія препаратами левотироксину: пацієнтам середнього віку у дозі 1,6 –

1,8 мкг/(кг•д), старшого віку – від 1,3 до 1,6 мкг/(кг•д). Хворі молодого віку потребували більших доз левотироксину для досягнення еутиреозу. Взагалі, доза замісної терапії визначалась індивідуально в залежності не тільки від віку, а й від маси тіла, наявності супутньої патології, та головне – від рівня ТТГ.

У осіб похилого і старечого віку з супутньою серцевою патологією і розладами серцевої діяльності прийом левотироксина розпочинали з дози 12,5 - 25 мкг / д з послідуєчим поступовим збільшенням дози на 12,5 чи 25 мкг / д через кожні 3-5 тижнів. Одночасно призначали препарати, що покращують обмінні процеси в серцевому м'язі (рибоксин, мілдронат) та антиаритмічні засоби.

Як показує досвід, у зазначених хворих досягати еутиреоїдного стану не доцільно, бо збільшення дози левотироксина досить часто спричиняє загострення серцевої патології. Тому, за нашими даними, для людей похилого і старечого віку з супутньою серцевою патологією оптимальною для замісної терапії препаратами левотироксина є доза, яка не спричиняла зриву серцевої діяльності та її декомпенсації. Як правило вона була не більшою за 0,9 мкг/(кг•д).

Усім хворим, яким виконана операція з збереженням частини залози, для профілактики можливих рецидивів зоба призначали препарати йоду (йодид калію, йодомарин) у добовій дозі 100 –200 мкг залежно від віку пацієнтів та об'єму залишеної тиреоїдної тканини. Після гемітиреоїдектомії пацієнтам віком до 55 років призначали по 200 мкг препаратів йоду, а у віці після 55 років – по 100 мкг. Пацієнтам з об'ємом залишеної тиреоїдної тканини менше гемітиреоїдектомії незалежно від віку призначали по 100 мкг препаратів йоду.

Доцільність призначення тиреоїдних гормонів визначалась за результатами дослідження функціонального стану ЩЗ. Об'єктивним тестом є рівень ТТГ в сироватці крові. Проводили дослідження через 1,5-2

місяця після операції. У разі встановлення еутиреоїдного стану потреби у замісній терапії препаратами гормонів ЩЗ не було.

При встановленні гіпотиреозу (рівень ТТГ більше 10 мкОД/л) крім препаратів йоду до лікування залучали препарати гормонів ЩЗ у замісних дозах від 25 до 100 мкг, які визначались з урахуванням рівня ТТГ, віку і статі пацієнта, наявності чи відсутності супутньої патології. Тестів розрахунку дози замісної терапії в літературі немає. Так само і ми не могли їх визначити. Найоптимальнішим варіантом на нашу думку є поступове, поетапне, через кожні 1,5 – 2 місяці збільшення дози левотироксину на 25 чи 50 мкг під контролем рівня ТТГ в крові. Згідно клінічної оцінки самопочуття хворих, показників серцевої діяльності адекватною замісною дозою левотироксину є така доза, яка дозволяє утримувати рівень ТТГ в крові у межах від 1,8 до 2,7 мОД/л. Контроль за підбраною дозою замісної терапії доцільно здійснювати через півроку .

У частини хворих на фоні клініки еутиреозу при гормональних дослідженнях може бути підвищений , у межах від 5 до 10 мкОД/л , рівень ТТГ на фоні нормальних значень рівня тироксину у крові. Такий варіант відомий під назвою субклінічний гіпотиреоз. Вважаємо, що діагностований в термін більше ніж через півроку після операції субклінічний гіпотиреоз підлягає обов'язковій замісній терапії тиреоїдними гормонами в дозі, яка забезпечує рівень ТТГ у межах від 1,8 до 2,7 мкОД/л. Принципи лікування субклінічного гіпотиреозу нічим не відрізняються від лікування маніфестного гіпотиреозу. Різниця полягала у меншій початковій дозі левотироксину (12,5 мкг / д).

Таким чином, лікування ВКЗ повинно носити етіопатогенетичний характер і не закінчуватись після оперативного втручання, що ліквідує (або відводить) лише ускладнення. Об'єм післяопераційного лікування залежить від кількості залишеної тиреоїдної тканини, її функціональної активності і повинно включати препарати йоду і, у разі потреби, препарати LT_4 .

7.2. Порівняльна оцінка віддалених результатів хірургічного лікування хворих на вузловий колоїдний зоб

Віддалені результати хірургічного лікування хворих на вузловий колоїдний зоб вивчали шляхом анкетування та амбулаторного обстеження з оглядом пацієнтів в клініці. Всі обстеження виконані продовж жовтня-грудня 2004 року. Для оцінки результатів лікування брали такі показники як рецидив зобу, тиреотоксикозу, зобу і тиреотоксикозу, функціональної активності залишку щитоподібної залози та адекватності замісної терапії гормонами ЩЗ після тиреоїдектомії. Вивчали функціональну активність ЩЗ за показниками ТТГ, а отримані результати оцінювали по шкалі: еутиреоз, гіпотиреоз, тиреотоксикоз. З оперованих 216 хворих на ВКЗ в клініці обстежено 189 хворих згідно завдань дослідження.

Віддалені результати оперативних втручань оцінювали з урахуванням виконаної операції, а у разі наявного рецидиву зоба чи тиреотоксикозу враховували патологію ЩЗ до операції. Результати проведених досліджень оцінювали у виділених нами групах стосовно застосовуваної лікувальної тактики, показань до операції і вибору об'єму оперативного втручання.

В контрольній групі хворих з 118 оперованих обстежено 108, з них 12 анкетуванням. Дані анкетування не враховувались в оцінці віддалених результатів. Можна лише заключити з анкет, що пацієнти відчують себе здоровими і задоволені результатами лікування (табл. 7.1).

Після операції резекції долі з приводу однобічного вузлового зоба обстежено 12 хворих. У 3 діагностовано рецидив вузлового зоба, з них у 2 виявлені вузли і в неоперованій долі. Після субтотальної резекції долі ЩЗ обстежено 34 пацієнта. Вузол в оперованій долі виявлений у 1 хворого. У 4

пацієнтів виявлені вузлові утвори в контрлатеральній долі: 2 – множинні, 2 – солітарні. Ці хворі оперовані з приводу однобічного вузлового зоба.

З 25 пацієнтів після гемітиреоїдектомії у 2 виявлені множинні вузли в неоперованій долі. Показом до операції у цих хворих був вузловий однобічний полінодозний зоб.

Після субтотальної резекції ЩЗ обстежені 13 пацієнтів. У 2 з них наступив рецидив захворювання у вигляді багатовузлового (1) та вузлового (солітарного) зоба (1). Ці хворі оперовані з приводу двобічного багатовузлового еутиреоїдного зобу.

Таблиця 7.1

Рецидиви зоба у оперованих хворих

| Назва операції | Кількість операцій у групах хворих | | всього |
|--|------------------------------------|---------|---------|
| | контрольна | основна | |
| Резекція долі | 12 (3) | | 12 (3) |
| Субтотальна резекція долі | 34 (5) | | 34 (5) |
| Гемітиреоїдектомія | 25 (2) | 39 (1) | 64 (3) |
| Субтотальна резекція ЩЗ | 13 (2) | | 13 (2) |
| Гемітиреоїдектомія + субтотальна резекція долі | 5 | 4 | 9 |
| Гемітиреоїдектомія + резекція долі | 3 (1) | 6 (1) | 9 (2) |
| Тиреоїдектомія | 4 | 44 | 48 |
| Всього | 96 (13) | 93 (2) | 189(15) |

Примітка. В дужках - кількість рецидивів зоба.

Після гемітиреоїдектомії і субтотальної резекції контрлатеральної долі обстежено 5 хворих. Ці хворі оперовані з приводу двобічного багатовузлового зоба (3) та шийно-загрудинного зоба (2). Рецидивів захворювання не встановлено.

Після операції гемітиреоїдектомії і резекції контрлатеральної долі обстежено 3 хворих. У однієї пацієнтки виявлений рецидив зоба і тиреотоксикоз. Хвора оперована з приводу багатовузлового (вузли в одній долі та солітарний вузол у контрлатеральній долі) токсичного зобу. На час огляду у пацієнтки пальпувався вузол у правій долі об'ємом 13 см³, клінічно були прояви тиреотоксикозу, переважно з серцевими проявами (миготлива аритмія). Рівень ТТГ – 0,15 мкОд/л. Хвора продовж двох років спостерігалась у терапевта з приводу миготливої аритмії і у ендокринолога. Від запропонованої повторної операції відмовилась.

Після операції тиреоїдектомії обстежено 4 хворих. Рецидивів зоба не виявлено. Таким чином, з обстежених 96 хворих рецидив зоба діагностований у 13 (13,7 %). З них у 12 був рецидив зоба, а у однієї хворої – зоба і тиреотоксикозу.

В основній групі обстежено в умовах клініки 93 з 98 оперованих хворих. Рецидив зобу визначений у 1 з 39 пацієнтів, яким виконана гемітиреоїдектомія з приводу однобічного багатовузлового зобу. Рецидив діагностований через 2 роки після операції. Хвора отримувала і отримує калію йодид у дозі 200 мкг/д, об'єм вузла становить 1,5 мл. За даними ТТГ еутиреоїдний стан.

В одному випадку рецидив діагностований через 2 роки після операції у хворої після гемітиреоїдектомії і резекції контрлатеральної долі. Загалом таких операцій виконано 6. За показниками ТТГ і клінічно у пацієнтки еутиреоїдний стан, а об'єм вузла – 1,8 мл.

Таким чином, у цій групі хворих з 93 обстежених рецидив діагностований у 2 випадках. Їх аналіз показав, що за результатами УЗ-обстеження в залишеній долі ехогенність залози до операції була різноманітною, без вузлових утворів. У випадку рецидиву після гемітиреоїдектомії і резекції долі до операції була вузлувато змінена доля, яка видалена, а в контрлатеральній долі – солітарний вузол в нижньому полюсі. Вік пацієнтів з рецидивами зоба відповідно 54 і 48 років. Очевид-

но, що призначене їм лікування йодидом калію не спричинило бажаного ефекту з багатьох причин. Найбільш вирогідним є те, що довготривале існування йододефіцитної патології і її наслідків – вузлового зобу внаслідок гетерогенності тиреоцитів уже втратила зв'язок з йододефіцитом, а наявний морфологічний процес у залишку долі вже не міг бути корегований препаратами йоду. Хворі з рецидивом вузлового зоба обстежені з зас-тосуванням ТАПБ. У всіх випадках діагностований доброякісний процес.

Тиреоїдну функцію залишку тканини ЩЗ та адекватність замісної терапії тиреоїдними гормонами оцінювали за результатами дослідження рівня ТТГ в крові і клінічної симптоматики по трьох градаціях: еутиреоз, гіпотиреоз, тиреотоксикоз (табл. 7.2 та 7.3)

Таблиця 7.2

Показники функціональної активності залишку ЩЗ та повноцінності замісної терапії у віддалений післяопераційний період

| Назва операції | Групи обстежених хворих | | | | | |
|--|-------------------------|----|---|---------|----|---|
| | контрольна | | | основна | | |
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Резекція долі | 10 | 2 | | | | |
| Субтотальна резекція долі | 25 | 8 | 1 | | | |
| Гемітиреоїдектомія | 18 | 6 | 1 | 38 | 1 | |
| Субтотальна резекція ЩЗ | 8 | 5 | | | | |
| Гемітиреоїдектомія+субтотальна резекція долі | 4 | 1 | | 4 | | |
| Гемітиреоїдектомія+резекція долі | 2 | 1 | | 6 | | |
| Тиреоїдектомія | 3 | 1 | | 32 | 12 | |
| Всього: | 70 | 24 | 2 | 80 | 13 | |

Примітка: 1,2,3 – відповідно еутиреоз, гіпотиреоз, тиреотоксикоз.

Таблиця 7.3

Тиреоїдний статус пацієнтів обстежених груп

| Показники \ Групи хворих | Контрольна n=96 | Основна n=93 |
|--------------------------|--------------------|-----------------|
| Еутиреоз | 70 | 80 |
| Гіпотиреоз | 24 | 13 |
| - лабораторний | 5 | 1 |
| - легкий | 3 | 12 |
| - середньої важкості | 11 | |
| - важкий | 5 | |
| Гіпертиреоз | 2 | |

З 96 обстежених пацієнтів контрольної групи у 70 встановлений еутиреїдний стан. В основному це були хворі після резекції чи субтотальної резекції долі, гемітиреїдектомії, які не отримували замісної терапії препаратами левотироксину. Знижену функцію залишку залози чи неповноцінну замісну терапію левотироксином (гіпотиреоз) діагностовано у 24 випадках. У п'яти з них після резекції долі (2) і субтотальної резекції (3) був субклінічний гіпотиреоз, встановлений за результатами досліджень рівня ТТГ, показники якого були у межах від 7 до 10 мкОД/л. Ці пацієнти до обстеження не отримували препаратів левотироксину. У решти 19 пацієнтів були клінічні і лабораторні ознаки гіпотиреозу. З них у п'яти гіпотиреоз розцінений як важкий. Це були по одному хворому після тиреоїдектомії, гемітиреїдектомії та резекції контрлатеральної долі і гемітиреїдектомії та субтотальної резекції контрлатеральної долі та два хворих після субтотальної резекції залози.

В шести пацієнтів після гемітиреїдектомії, трьох хворих після субтотальної резекції ЩЗ та двох після субтотальної резекції долі виявлений гіпотиреоз середньої важкості. Ще у трьох пацієнтів після гемітиреїдектомії виявлений гіпотиреоз легкого ступеня.

Тиреотоксикоз діагностований у двох випадках: по одному після субтотальної резекції і гемітиреїдектомії. Ретроспективний аналіз

показав, що ці хворі оперовані з приводу вузлового токсичного зоба: у однієї пацієнтки вузол в одній долі (операція – субтотальна резекція долі) і у другої – вузли в одній долі (операція – гемітиреоїдектомія). Рецидив тиреотоксикозу анамнестично розвинувся через 1 і через 3 роки після операції.

З 93 обстежених хворих основної групи у 80 діагностований еутиреоз і у 13 (14,0 %) встановлений гіпотиреоз. У однієї пацієнтки після гемітиреоїдектомії виявлений підвищений рівень ТТГ (8,9 мкОД/л) за відсутності клінічних проявів гіпотиреозу. Тобто у неї мав місце латентний (лабораторний) гіпотиреоз. Гіпотиреоз легкого ступеня, діагностований клінічно і за показниками ТТГ, мав місце у 12 з 16 хворих, які оперовані з приводу вузлового токсичного зоба і у яких до операції були розлади серцевої діяльності тиреотоксичного генезу. Після тиреоїдектомії їм призначена замісна доза левотироксину в об'ємі, який не викликав зриву компенсації серцевої діяльності. Це була доза в межах від 0,8 до 1,1 мкг/кг• д.

У плані порівняння віддалених результатів хірургічного лікування вузлового колоїдного зоба слід відмітити, що у хворих основної групи кількість рецидивів зоба більше ніж у 6 разів є меншою ніж у пацієнтів контрольної групи. Також в основній групі не спостерігали рецидиву тиреотоксикозу, а кількість гіпотиреозу була в два рази меншою ніж у пацієнтів контрольної групи. Разом з цим у пацієнтів основної групи не спостерігали жодного випадку середньої важкості і важкого гіпотиреозу, а наявний гіпотиреоз був прогнозований і запрограмований обраною нами лікувальною тактикою стосовно хворих з тироксинзалежними розладами серцевої діяльності.

Таким чином, проведений аналіз результатів виконаних оперативних втручань з приводу ВКЗ показав, що рецидиви зобу наступають після очевидно неадекватних з приводу наявної патології оперативних втручань, зокрема таких, як резекція долі з приводу вузлового

солітарного зобу, субтотальна резекція залози з приводу багатовузлового двобічного зобу, субтотальна резекція долі з приводу багатовузлового однобічного зобу. Складається враження, що рецидиви розвиваються частіше у пацієнтів, оперованих з приводу багатовузлового зобу. Разом з тим, не можна не звернути увагу на той беззаперечний факт, що адекватна реабілітація хворих після операції (призначення препаратів йоду пацієнтам з залишеною тиреоїдною тканиною) та корекція у цих пацієнтів тиреоїдного статусу організму спричиняє позитивний протирецидивний ефект.

РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведені дослідження мали на меті покращення результатів хірургічного лікування хворих на вузловий зоб. На сьогодні багато питань, що стосуються цієї проблеми клінічної тиреодології є суперечливими, трактуються різними авторами довільно, без вагомих і науково аргументованих підстав. Це стосується в першу чергу кардинального питання диференційної діагностики вузлових утворів у щитоподібній залозі – рак не рак. Від його вирішення залежить і лікувальна тактика, і об'єм оперативного втручання. Існуючі і застосовувані для цих цілей методи верифікації діагнозу не є абсолютно точними, мають певний відсоток помилок, а тому потребують уточнення чи застосування для цих цілей нових, більш інформативних досліджень.

Немає однозначної думки стосовно лікувальної тактики при вузловому зобі: хірургічне чи консервативне лікування. Не визначені раціональні межі між цими далеко не однозначними за наслідками для життя методами лікування та показання до хірургічного лікування. Серед відомих на сьогодні показань до хірургічного лікування ВКЗ переважаючим є розмір вузлового утвору у залозі більше 3 чи 5 см, а не його клінічні прояви. Зважаючи на це, і враховуючи майже абсолютну достовірність результатів сонографії, доцільним є вивчення клінічних проявів вузла чи вузлів у залежності від локалізації їх в різних ділянках долей ЩЗ і розмірів. Такий підхід, на нашу думку, дозволив би клінічно обґрунтувати показання до операції.

Разом з цим і в хірургічному лікуванні вузлового зоба, як свідчать публікації в літературі, є розбіжність позиції авторів стосовно вибору об'єму оперативного втручання на щитоподібній залозі і його патогенетичного обґрунтування, методиці їх виконання і завершення.

Невирішеним залишається надзвичайно важливе питання профілактики рецидивів вузлового зоба після операції. Шляхи його реалізації відомі. Це адекватний клінічній ситуації об'єм оперативного втручання та післяопераційне лікування патології щитоподібної залози, на ґрунті якої розвинувся вузловий зоб. Проте, незважаючи на здавалось би відомі причини післяопераційних рецидивів вузлового зоба, проблема ця є чи не найбільш дискусійною та далекою від одностайності думок науковців.

Актуальними є також питання післяопераційної реабілітації хворих після операцій на щитоподібній залозі, вирішення якого залежить не лише від забезпечення пацієнту еутиреоїдного стану.

Метою дослідження було покращення ефективності лікування хворих на вузловий колоїдний зоб шляхом удосконалення передопераційної діагностики та визначення показань до оперативного втручання, оптимізування техніки виконання операцій, розробки і впровадження основних положень післяопераційної реабілітації.

Задачі дослідження:

а) встановити особливості клінічних проявів та діагностики вузлових утворень щитоподібної залози;

б) вивчити ефективність застосування каріометрії тиреоцитів у диференційній діагностиці вузлового колоїдного зоба;

в) розробити тактику та показання до хірургічного лікування хворих на вузловий колоїдний зоб;

г) обґрунтувати вибір об'єму оперативного втручання при вузловому колоїдному зобі;

д) розробити оптимальну методика доступу до щитоподібної залози, технологію виконання операції та дренивання післяопераційної рани у хворих на вузловий колоїдний зоб;

е) обґрунтувати принципи і методи післяопераційної реабілітації хворих та профілактики рецидивів вузлового колоїдного зобу.

Поставлені в роботі завдання вирішувались за результатами аналізу проведених досліджень у 243 хворих з вогнищевою патологією щитоподібної залози. Серед них 16 чоловіків і 227 жінок віком від 16 до 73 років. Додатково, для вивчення особливостей цитологічної картини, специфічності каріометрії та можливості використання її для диференційної діагностики вузлових утворів у щитоподібній залозі обстежили з допомогою морфологічних і морфометричних методик 60 пацієнтів з гістологічно встановленим діагнозом вогнищевих утворів у залозі. Серед них було 15 хворих на папілярний і 5 - на фолікулярний рак щитоподібної залози та по 10 хворих на вузловий колоїдний зоб, фолікулярну аденому, автоімунний тиреоїдит та дифузний токсичний зоб.

При виконанні роботи використовували клінічні, інструментальні, морфологічні, гормональні та статистичні методи досліджень.

У 216 хворих з встановленим діагнозом вузлового колоїдного зоба вивчали особливості його клінічної симптоматики в залежності від кількості і розмірів вузлових утворів, їх локалізації, тривалості захворювання, анатомічних особливостей ділянки шиї, віку пацієнтів, наявності супутніх захворювань, показання до хірургічного лікування, вибір об'єму операції, технологію її виконання, принципи післяопераційної реабілітації.

При визначенні ступеня збільшення залози користувались класифікацією ВООЗ, яка прийнята до застосування в Україні на V з'їзді ендокринологів України (1994). Серед обстежених зоб II ступеня мав місце у 47 пацієнтів, III ступеня – у 138 і шийно-загрудинний зоб у - 31. Тривалість захворювання від 3 до 35 років. Ступені збільшення зоба і тривалість захворювання в більшості випадків є взаємозалежними. Так з 47 хворих з II ступенем зоба у 31 (66 %) тривалість захворювання була до 5 років, у 14 (30 %) – від 5 до 10 років і у 2 (4 %) – від 10 до 15 років.

Третій ступінь зоба не спостерігали при тривалості хвороби до 5 років. Разом з цим у 14 (11 %) пацієнтів анамнез захворювання складав від 6 до 10

років, у 24 (17 %) – від 11 до 15 років і у 99 (72 %) тривалість хвороби була більше 16 років (від 16 до 35 років).

Шийно-загрудинний зоб мав місце у хворих з тривалістю захворювання більше 15 років, причому у переважної більшості (68 %) з них – понад 25 років.

Отже, з збільшенням тривалості захворювання суттєво зростає частка хворих з великими за розмірами зобами. Ці дані загалом співпадають з повідомленнями інших авторів (1, 6, 8, 17, 32, 37, 56, 68, 138, 140, 158, 177). У літературі є розрізнені повідомлення стосовно особливостей клінічної симптоматики вузлового зоба. Проте вони більше стосуються вузлового токсичного зоба (6, 20, 47, 62, 73, 75, 86, 98, 110, 114, 129, 132, 161).

Найбільш частими скаргами хворих на вузловий зоб були потовщення та зміни конфігурації шиї, відчуття стороннього тіла та тиснення на шию, першіння в горлі, захриплість голосу, затруднене дихання, дисфагія, симптоми гіпо чи гіпертиреозу та здавлення судин шиї. Цілком зрозуміло, що частина з названих симптомів, їх поєднання і значення для хворого зумовлена розмірами зоба і місцем розташування. Це стосується в першу чергу змін конфігурації шиї і так званих симптомів здавлення: шум в голові і головний біль, затруднене дихання, осиплість голосу, дисфагія.

Проведені ультрасонографічні дослідження показали, що II ступінь збільшення залози за фізикальними даними і клінічними ознаками маніфестує різними за розмірами об'ємними утворами в залежності від їх локалізації. Так вузол на задній поверхні долі залози на 6-8 см³, а при товстій і короткій шиї на 7-10 см³ більший від вузла на передній поверхні залози. Це ж стосується і вузлів з латеральним розташуванням у порівнянні з вузлами, що розміщені ближче до перешийка чи у перешийку. Латерально розташовані вузли на 4-5 см³ більші від утворів, що розташовані на передній поверхні долі ближче до перешийка.

Таким чином при II ступені вузлового зоба найбільш клінічно значимими є вузли по задній поверхні долей залози. Здебільшого вони викликають

більше ніж у половини пацієнтів відчуття тиснення і комка в горлі, осиплість голосу та періодичні зміни фонації а у разі вузла в лівій долі і порушення ковтання. Вузли на передньо-латеральній поверхні долей не викликають симптомів компресії на органи ший і проявляються лише такими ознаками як зміна конфігурації та потовщення ший, і зрідка – відчуття стороннього тіла. Разом з цим у пацієнтів з тонкою і довгою шиєю об'єм вузлів, що відповідають візуально пальпаторним даним збільшення залози II ступеня на $5 - 8 \text{ см}^3$ є меншими від вузлів у пацієнтів з товстою і короткою шиєю.

Зоб III ступеня спостерігали у 39 (28 %) пацієнтів середнього (після 40 і до 45 років) і, переважно, у осіб похилого віку – 99 (72 %). Цим хворим притаманні такі скарги як виражена деформація ший, постійне відчуття тиснення чи стороннього тіла в ділянці ший, розлади ковтання, зміни голосу (захриплість), затруднення дихання в горизонтальному положенні, розлади сну, шум в голові і вусі на стороні зоба, серцебиття, психоемоційна лабільність, швидка втома при фізичному навантаженні, розлади серцевого ритму. У 21 (15 %) з них була клінічна симптоматика тиреотоксикозу.

Вираженість симптомів, як і при II ступені зоба залежить від розмірів вузлового утвору чи утворів, їх переважної локалізації в долі залози та від того, в якій долі знаходиться вузол. Нерідко спостерігається відтиснення утвором трахеї в протилежну сторону, проте симптоми її обструкції і порушення функції зовнішнього дихання здебільшого турбують хворих не постійно, а лише в горизонтальному положенні. Саме тому такі хворі сплять в напівсидячому положенні, або на високій подушці. Шум в голові систолічного характеру чи у вусі на стороні зоба, головний біль – це симптоми вузлів, розміщених на бокових поверхнях залози і викликаються здавленням судин ший. Ці ж симптоми частіше спостерігаються і при багатовузловому зобі в одній чи у обох долях. Принагідно відмітити, що при багатовузловому двобічному зобі рідко спостерігаються ознаки здавлення трахеї чи голосових нервів. У цих

пацієнтів переважають симптоми здавлення судин ший. У людей похилого і старечого віку, у яких на фоні вузлового зоба розвивається функціональна автономія з симптомами субклінічного чи клінічно значимого тиреотоксикозу, чи є хронічні захворювання дихальної, серцево-судинної чи нервової систем клінічна симптоматика зоба не превалює, або ж їй лікарі не надають першорядного значення. У зв'язку з цим симптоми, зумовлені зобом, розцінюються як прояви наявних захворювань цих систем організму. Так, порушення дихання при здавленні трахеї спричиняє до помилкової діагностики хронічного бронхіту з астматичним компонентом. Зміни функції щитоподібної залози суттєво змінюють клінічну симптоматику і перебіг вузлового колоїдного зоба. Особливо це стосується гіпертиреозу. Клінічно діагностувати тиреотоксикоз на фоні вузлового зоба, як прояв функціональної автономії, нерідко є дуже складно. З 29 хворих на вузловий зоб, у яких лабораторно підтверджена гіперфункція залози, діагноз тиреотоксикозу при первинному огляді був встановлений лише у 5 випадках. Решта 24 хворих з вираженими ознаками токсичного зоба неодноразово лікувались майже безрезультатно, а в трьох випадках і з погіршенням стану, в терапевтичному чи кардіологічному відділеннях з приводу болю в серці чи розладів серцевої діяльності. Причини таких діагностичних помилок різні. При аналізі цих випадків нами встановлено, що клінічні прояви тиреотоксикозу на ґрунті вузлового зоба і функціональної автономії значно відрізняються від відомої клініки дифузного токсичного зоба. У більшості хворих немає відчуття гарячої і вологої шкіри, навпаки шкіра суха; немає схуднення, підвищеного апетиту, шлунково-кишкових розладів. Розлади серцевої діяльності нерідко є єдиною ознакою гіперфункції залози у хворих на вузловий зоб. Вони виникають вже на фоні існуючої патології серця і розцінюються лікарями як її прояв, а не прояв тиреотоксикозу. Часто зустрічається також психоемоційна лабільність, рідше - депресія чи безсоння.

Гіпотиреоз виявлений у 20 пацієнтів за даними ТТГ. Це були випадки субклінічних форм зниженої продукції тироксину з рівнем ТТГ у межах 10 мкОД/мл, які не мали типової клінічної симптоматики. Такі ж скарги хворих як мерзлякуватість, зниження пам'яті, розлади сну, сухість шкіри, збільшення маси тіла, втома при фізичних навантаженнях скоріше є особливостями віку пацієнтів, аніж проявом патології.

Проведений аналіз показав, що з 138 хворих на вузловий колоїдний зоб у 121 (88 %) спостерігалось декілька скарг, які відображали вплив пухлинного утвору на органи і тканини шиї, а у 61 хворого (44 %) було поєднання дисфагії, розладів зовнішнього дихання та змін фонації.

Шийно-загрудинний зоб за класифікацією А.П. Романчишена III ступеня мав місце у 25 і IV ступеня у 6 хворих. Таку локалізацію зоба ми спостерігали у 2 пацієнтів (6 %) молодого віку, у 8 (26 %) середнього віку та у 21 (68 %) - похилого віку. В клінічній оцінці ступеня збільшення залози в цих випадках використовували показники об'єму зобно-зміненої залози, який був у межах від 60 до 125 мл. З збільшенням віку хворих і тривалості захворювання розміри зобно-зміненої залози збільшувались і у 58 % він був більше 80 мл.

В клінічній діагностиці шийно-загрудинного зоба головним симптомом є відсутність щитоподібної залози в типовому місці. Поєднання цього симптому з ознаками здавлення трахеї, стравоходу, судин, голосових нервів і складають клінічний симптомокомплекс шийно-загрудинного зоба. Для його діагностики доцільно і необхідно використовувати рентгенологічні методи для прямої і непрямой візуалізації об'ємних утворів. Це є КТ і МРТ верхнього і переднього середостіння, оглядова Ro-графія грудної клітки, Ro скопія грудної клітки (чи графія) з контрастуванням стравоходу. В клінічній симптоматиці найбільш частими були скарги на задишку, відчуття комка в горлі, дисфагію, головний біль, шум в голові і вухах, погіршення пам'яті, осиплість голосу чи хрипоту, напади стенокардії, миготливу тахіаритмію, наповнення поверхневих вен

шиї, одутлуватість лица. При об'єктивному обстеженні пальпації були доступні верхні полюси зобно-зміненої залози. У 8 хворих була рефрактерна до терапії миготлива тахіаритмія. Гормональними дослідженнями у цих хворих стверджений тиреотоксикоз.

Отже, при шийно-загрудинному зобі III і IV ступенів відсутні основні ознаки зоба: потовщення, деформація і зміна конфігурації шиї, вузлові утвори на передній поверхні шиї. Наявні ж скарги пацієнтів з шийно-загрудинним зобом не специфічні, в більшій мірі відображають властиву для вікової категорії поліморбідність, ніж патологію щитоподібної залози загалом. Власне поліморбідність пацієнтів та відсутність специфічних симптомів зоба і є основною причиною несвоечасної діагностики цієї форми зоба. Тому такі хворі у більшості випадків довготривало і неефективно лікуються з приводу передбачуваної патології серця, дихальної чи нервової систем. У таких пацієнтів діагноз шийно-загрудинного зоба встановлюють при диференційній діагностиці пухлинних утворів у верхньому передньому середостінні, які виявлялись випадково при рентгенографії органів грудної клітки. Отже, при орбгрунтованій підозрі на шийно-загрудинний зоб доцільно використовувати рентгенографію грудної клітки, комп'ютерну чи магніто-резонансну томографію верхнього середостіння, УЗД. Ультрасонографія загрудинного простору у разі відсутності щитоподібної залози у типовому місці є основним методом візуалізації шийно-загрудинного зоба. Вона також дозволяє виявити структурні зміни залози і визначити її об'єм. На такі особливості діагностики зоба шийно-загрудинної локалізації вказують також Александров Ю.К. и соавт. (7), Артемова А.М. (14), Борсуков А.В. (22), Эпштейн Е.В., Матящук С.И. (148).

Нами виділені такі особливості клінічної симптоматики шийно-загрудинного зоба: довготривалий анамнез зоба, великі за розмірами і об'ємом вузлові утвори, компресія вузлових утворів на органи верхнього

переднього і заднього середостіння та магістральні судини, розлади функції зовнішнього дихання та частий розвиток функціональної автономії.

В клінічному перебігу вузлового зоба суттєве значення має функція ЩЗ. Нами розроблений алгоритм дослідження секреторної функції щитоподібної залози та визначення тиреоїдного статусу і генезу його змін у хворих на ВКЗ. У дослідженні функції щитоподібної залози виділяємо тести трьох рівнів. Тестом першого рівня є визначення рівня ТТГ в крові. При патологічно змінених його показниках необхідно проводити тест другого рівня - визначення вмісту в крові тироксину. Тестом третього рівня є дослідження рівня в крові трийодтироніну. Показанням для його проведення є клінічні ознаки тиреотоксикозу, показники ТТГ нижче норми і незмінений вміст у крові (у межах норми) тироксину. Такий алгоритм дослідження функціональної активності ЩЗ передбачає чітку діагностику і економічно вигідний, бо немає доцільності всім хворим на ВКЗ проводити дослідження рівнів ТТГ, T_3 та T_4 .

За показниками теста I рівня – визначення ТТГ у крові підвищену функцію ЩЗ (функціональну автономію) виявили у 29 (13 %) хворих. Гіпертиреоїдний стан діагностували у 11 (9 %) хворих контрольної і у 18 (18 %) – основної групи (10 хворих на зоб III ступеня і 8 – з шийно-загрудинним зобом). Знижена функція (субклінічний гіпотиреоз) залози встановлена нами у 20 пацієнтів. За показниками тестів визначення функціональної активності ЩЗ II (тироксини) та III (трийодтироніну) рівнів у 13 хворих мала місце гіпертироксинемія і у 16-трийодтироніновий тиреотоксикоз. Клінічна симптоматика гіперфункції залози на фоні вузлового зоба бідна і суттєво відрізняється від такої при дифузному токсичному зобі. Немає відчуття жару, гарячої і вологої шкіри, втрати маси тіла, підвищеного апетиту, шлунково-кишкових розладів. На перший план у таких хворих виступають симптоми розладів серцевої діяльності, зокрема аритмій, яким лікарі не надають відповідного значення, а розцінюють їх як прояви серцевої патології. Часто

зустрічаються також психоемоційна лабільність чи депресія, тобто симптоми і поведінкові реакції, які властиві людям похилого віку. На такі клінічні особливості функціональної автономії вказують також Павловський М.П. з співавторами (98), Сироїд О.М.(114), Романчишен А.Ф., Колосюк В.А. (110). Гіпотиреоз виявлений у 20 пацієнтів за даними ТТГ. Це були випадки субклінічних форм зниженої продукції тироксину з рівнем ТТГ у межах 10 мкОД/мл, які не мали типової клінічної симптоматики. Такі ж скарги хворих як мерзлякуватість, зниження пам'яті, розлади сну, сухість шкіри, збільшення маси тіла, втома при фізичних навантаженнях скоріше є особливостями віку пацієнтів, аніж проявом патології.

Одним із завдань роботи було вивчення можливостей використання морфометричних методів, зокрема каріометрії в диференційній діагностиці вузлових утворів у ЩЗ. Теоретичною основою такого завдання був той незаперечний факт, що основними критеріями злоякісності вузлових утворів у ЩЗ є капсулярні і , особливо, ядерні ознаки. Подібні дослідження стосовно диференційної діагностики раків ЩЗ були проведені Цибровським О.Г. [133, 134, 234,235, 236]. Нами вивчені показники каріометрії у пацієнтів з фолікулярним і папілярним раком залози, вузловим колоїдним зобом, фолікулярною аденомою, автоімунним тиреоїдитом, дифузним токсичним зобом. Вивчали кількість ядерцевих організаторів (ЯО), їх ексцентричність (торкання хоча б одним ЯО ядерної мембрани), розраховували десятичні логарифми об'єму ядер тиреоцитів. Для кожного частотного розподілу визначали коефіцієнт надлишковості R.

На каріограмі хворих на ВКЗ спостерігали дві виражені моди ядер із значенням lgV 1,75; 2,00 з чіткими проміжками між ними. Середня кількість ЯО в ядрах тиреоцитів у мазках становила $1,32 \pm 0,11$. Ексцентричність ЯО в препаратах була невираженою і складала $0,18 \pm 0,03$. Коефіцієнт R дорівнював $0,242 \pm 0,003$.

У випадках ПР ЩЗ кількість ЯО становила $2,20 \pm 0,18$, ексцентричність ЯО складала $0,48 \pm 0,08$, а коефіцієнт R дорівнював $0,413 \pm 0,005$. На сумарній каріограмі визначались 3 піки відносно великих ядер з IgV 2,10; 2,30; 2,45.

У хворих на ФР ЩЗ наявні три піки великих клітин (IgV 2,15 та 2,35), проте пік IgV 2,15 має найбільшу часткість. Наявність третього піка невеликих клітин з IgV 1,85 є характерним для ФР ЩЗ і відповідає підготовчим фазам мітозу. Кількість ЯО при ФР дещо більша, ніж при ПР – $2,30 \pm 0,19$. Більш вираженою була і ексцентричність ЯО – $0,46 \pm 0,07$. Коефіцієнт R дорівнював $0,413 \pm 0,005$.

Для каріограми ФА характерні 2 піки IgV 1,95 та 2,15 та значна кількість середніх і малих ядер (лівий бік каріограми), котрі мають один виражений пік з IgV 1,70. Значення R становили $0,371 \pm 0,003$. Ексцентричність ЯО в препаратах становила $0,24 \pm 0,04$, а кількість ЯО – $1,63 \pm 0,10$.

Для препаратів АІТ характерна ексцентричність ЯО $0,34 \pm 0,05$ та кількість ЯО становила $1,56 \pm 0,11$. Показники R становили $0,332 \pm 0,005$. Спостерігалась мода ядер із значенням IgV 2,15 та IgV 2,35 з чітким відокремленням. Мода із значенням IgV 2,35 мала значну нижчу частість. Сумарна каріограма при ДТЗ за набором мод та співвідношенням між ними була схожа з каріограмою АІТ. Ексцентричність ЯО була у межах $0,20 \pm 0,03$, а кількість ЯО становила $1,40 \pm 0,10$. Показники R відповідали значенням $0,250 \pm 0,001$. Достовірність різниць між сумарними каріограмами перевірена за критерієм χ^2 у порівнянні з даними каріограми при вузловому колоїдному зобі і, за виключенням показників при дифузному токсичному зобі, була високою: $\chi^2 > 60,48$ ($p < 0,05$).

Отже патологічні процеси в ЩЗ за характером розподілу IgV на каріограмі і за іншими каріометричними показниками достовірно відрізняються між собою і можуть бути використані для їх диференційної

діагностики, особливо у випадках невизначених результатів цитологічних заключень [80-85].

Невизначені або сумнівні результати ТАПБ отримані нами у 44 випадках. Каріометричні дослідження у цих пацієнтів показали, що у 9 випадках показники каріограми відповідали змінам, які властиві для папілярного (8) та фолікулярного (1) раку ЩЗ. У 22 пацієнтів за показниками каріометрії виявлені патологічні зміни, які характерні для ВКЗ і ще у 11 – для фолікулярної аденоми. У 2 випадках розподіл частостей на каріограмах не мав специфічних ознак, які властиві доброякісному чи злоякісному процесів, тому і каріометрично діагноз у цих хворих не верифіковано. Отже з 44 невизначених результатів у 2 (4,5 %) каріометрія була неінформативна.

У визначенні лікувальної тактики і показань до хірургічного лікування хворих на ВКЗ до 2001 року у нашій клініці, які і у багатьох провідних ендокринних клініках України, визначальними були розмір об'ємного утвору у залозі, їх кількість, швидкість росту, та поєднання вузла з кістою.

Починаючи з 2001 року в лікувальній тактиці при ВКЗ ми виходимо з позицій його клінічного і патологічного значення. Як патологія - вузловий колоїдний зоб є доброякісним процесом, однією із стадій патогенетичного розвитку йододефіцитних тиреопатій і, за виключенням функціональної автономії, не впливає на функцію залози і на організм у цілому (50, 91). Клінічне значення його визначається наявністю функціональної автономії утвору, ознак тиснення на органи шії: розлади функції зовнішнього дихання, дисфагії, змін фонації і тембру голосу та поєднання цих ознак, шийно-загрудинний зоб III-IV ст., швидкий ріст вузла (більше третини розмірів за пів-року). Такий підхід до визначення показів до операції при ВКЗ є клінічно аргументованим і дає змогу відійти від показів до операції, що базуються на розмірах вузла. Результати наших досліджень стосовно показів до операції при ВКЗ розходяться з позицією багатьох авторів (9, 13, 16, 26, 41, 48, 60, 66, 108, 147, 158, 168, 231) і співпадають з пропозиціями

Ванушко В.Э., Кузнецова Н.С. (29), Воскобойникова и соавт.(36), Ларіна О.С.(75), Сироїда О.М. (114), Фадеева В.В.(129), Черенько С.М.(140, 141), Чумака П.Я., і співавт. (143), Friedman M. et al (182), Giacomelli L et al. (188), Laurberg P. (206), Rappalardo G., et al. (221), Seiler C.A. et al. (228) .

Передопераційна підготовка хворих є важливим елементом хірургічного лікування. Особливої уваги в плані передопераційної підготовки заслуговують хворі на вузловий зоб з клінічними ознаками тиреотоксикозу (функціональної автономії). Таких хворих оперували завжди в стані еутиреозу, або близькому до нього. Еутиреодного стану досягали блокадою синтезу тироксину мерказолілом у дозі від 30 до 60 мг/д. При досягненні клінічного ефекту дозу мерказолілу поступово знижували до 10-20 мг/д. У 23 (79 %) пацієнтів тиреотоксикоз був зумовлений переважним синтезом трийодтироніну. Нами встановлено, що у таких хворих терапія мерказолілом недостатньо ефективна. Тому для досягнення еутиреозу разом з мерказолілом застосовували анаприлін у дозі від 40 до 80 мг/д. Цей препарат блокує секрецію T_3 щитоподібною залозою і периферичне перетворення тироксину у трийодтиронін. Комбінація мерказолілу і анаприліну згідно результатів наших досліджень дозволяла ефективно, при менших дозах мерказолілу і в коротші терміни досягати еутиреодного стану. Крім того, анаприлін позитивно впливає і на серцеву діяльність – нормалізує серцевий ритм і частоту серцевих скорочень.

Ми відмовились від загальноживаного, більше традиційного, застосування препаратів йоду для блокади синтезу гормонів щитоподібною залозою, бо, особливо у випадках функціональної автономії, таке лікування спричиняє неконтрольовану продукцію тиреодних гормонів. З цих же причин у пацієнтів з порушеннями серцевого ритму на фоні тиреотоксикозу не застосовуємо кордарон, оскільки в його складі є значна частка йоду.

Для профілактики післяопераційних тиреотоксичних реакцій і тиреотоксичного кризу впродовж двох діб до операції і 2-4 діб після операції

призначаємо кортикостероїди, зокрема гідрокортизон у дозі від 100 до 400 мг/д.

Такий об'єм передопераційної підготовки та післяопераційної терапії дозволяє ефективно готувати хворих на тиреотоксикоз до операції. В жодному випадку ми не спостерігали післяопераційних тиреотоксичних реакцій і тиреотоксичного кризу. Проте в літературі є повідомлення про такі ускладнення [57, 98, 114].

Для визначення об'єму резекції тканини ЩЗ ми користувались класифікацією операцій, запропонованою І. В. Комісаренко та співавт. у 1998 році.

Оперовані хворі за визначенням тактики і об'єму хірургічного лікування розділені на дві групи. Пацієнти, оперовані за період з 1997 до 2001 року віднесені до контрольної групи, а за період з 2001 до 2003 року включно – до основної групи. При виконанні оперативних втручань у хворих контрольної групи дотримувались принципу максимального збереження і залишення макроскопічно незміненої паренхіми ЩЗ. Керувались при цьому даними візуального огляду та пальпації. Мінімальним за обсягом оперативним втручанням була резекція долі ЩЗ разом з вузлом.

У виборі об'єму операції з 2001 року виходили з того беззаперечного факту, що вузловий зоб є одним із етапів йододефіцитної патології щитоподібної залози, тобто вузол виникає на фоні морфоструктурних змін паренхіми залози, зумовлених довготривалим йододефіцитом і феноменом мікрогетерогенності тиреоцитів. Виходячи з цього вважаємо, що у виборі об'єму операції слід виходити передусім з характеристики вузлових уражень залози: солітарний вузол, однобічний чи двобічний багатовузловий зоб, їх розмірів, стану неураженої паренхіми залози та тиреоїдного статусу, тобто функціональної активності ЩЗ. З урахуванням цих даних при однобічному моно чи мультифокальному вузловому зобі адекватною операцією може бути гемітиреоїдектомія, а при двобічному ураженні операцією вибору доцільно вважати тиреоїдектомію. У випадках багатьох вузлів в одній долі і

солітарного вузла в другій долі за певних умов можливим вважаємо виконання відповідно гемітиреоїдектомії і резекції контрлатеральної долі. Цими умовами є молодий та середній вік пацієнтів, вузол невеликих розмірів в об'ємі до третини фізіологічного об'єму долі з латеральною або полюсною локалізацією, відсутність, окрім вузла, макроскопічних і пальпаторних змін у залозі. У пацієнтів з шийно-загрудинним зобом та у разі тиреотоксикозу на фоні вузлового зобу (функціональної автономії) операцією вибору може бути тиреоїдектомія (82, 84). Такими показаннями до вибору об'єму операції ми і керувались у своїй роботі. При однобічному зобі у хворих контрольної групи переважали резекційні за об'ємом операції (69 %), а у основній групі – гемітиреоїдектомія (85 %). При двобічному вузловому процесі в залозі резекційні методи операцій у осіб контрольної групи виконані у 81 %, а у хворих основної групи переважала тиреоїдектомія – 79%. У випадках загрудинного зоба в контрольній групі хворих виконано 67 % резекційних операцій і 33 % тиреоїдектомій, а у пацієнтів основної групи – в 100% тиреоїдектомія. Вибір об'єму операції залежав не лише від характеру ураження, а і від локалізації вузла: при латеральному, або полюсному розміщенні вузла при макроскопічно незмінній тканині залози за доцільне вважаємо виконувати операцію в об'ємі резекції. В подібних ситуаціях центральна або паратрахеальна локалізація утвору виключає можливість резекції долі і є показанням до гемітиреоїдектомії.

Складним є питання вибору операції у випадках функціональної автономії при вузловому зобі. За відсутності даних сцинтиграфії про її характер (вузлова чи дисемінована) вважаємо операцією вибору тиреоїдектомію бо вона виключає можливу помилку – видалення вузла і залишення тиреоїдної тканини при дисемінованій формі функціональної автономії. У разі солітарного "гарячого" вузла за вже визначених нами умов доцільним є виконання операції резекційного об'єму.

Нами розроблена і захищена патентом методика хірургічного доступу до щитоподібної залози та дренивання післяопераційної рани, яка

дозволяє суттєво зменшити розміри розрізу і кількість загальнохірургічних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді (63, 81, 87). Згідно винаходу лінія розрізу маркується за допомогою нитки з шовного матеріалу, якою віддавлюється на шкірі передньої поверхні шиї борозенка з невеликою випуклістю донизу у проекції нижньої шийної складки. Оперативний простір досягається відшаруванням доверху і донизу шкірно-підшкірно-фасціальних клаптів в анатомічно однорідних шарах тканин та розтягуванням в сторони передтиреоїдних м'язів, які звільнені від переднього фасціального листка піхви. Дренування рани після резекції чи видалення щитоподібної залози здійснюється резиновими полосками по короткому і прямому каналу через фасціальний проміжок між передтиреоїдними та кивальними м'язами на рівні кута рани між крайніми швами. Така методика операції при незначних розмірах розрізу забезпечує достатню експозицію органа, косметичний ефект операції та дозволяє зменшити кількість інтраопераційних і ранніх післяопераційних ускладнень. Операції на залозі до 2001 року виконували за субфасціальною методикою, а в послідуючі роки – за епіфасціально-субфасціальним методом.

Як показав аналіз безпосередніх результатів оперативних втручань на ЩЗ застосування розробленої нами технології та сучасних технічних засобів їх виконання дозволяють значно зменшити частоту специфічних інтраопераційних ускладнень і ускладнень в ранній післяопераційний період майже в три рази. У основній групі не спостерігали постійного гіпопаратиреозу, а транзиторний мав місце лише у трьох пацієнтів проти семи у контрольній групі. У пацієнтів основної групи не було також випадків пошкодження нижніх голосових нервів. Зміни фонації на високих тонах мали місце лише у однієї пацієнтки, а в контрольній групі – у чотирьох. У дослідній групі не спостерігали тиреотоксичних реакцій і нагноєнь операційної рани, а кількість кровотеч і лімфореї з рани та її запальних інфільтратів була меншою майже у два рази у порівнянні з контрольною

групою. Разом з цим така тактика спричинила зменшення кількості рецидивів зоба більше ніж в 4 рази, а після гемітиреоїдектомії і гемітиреоїдектомії з резекцією контрлатеральної долі з 11 до 4,4 %.

Відмова від таких операцій як резекція долі, субтотальна резекція долі та субтотальної резекції долі щитоподібної залози при моно чи мультифокальному ураженні долі та вузловому ураженні обох долей є патогенетично обґрунтованою. Адже саме після таких операцій спостерігається найбільша кількість рецидивів. На нашу думку сумнівною є доцільність виконання при багатовузловому зобі гемітиреоїдектомії і резекції контрлатеральної долі. З шести виконаних таких операцій в основній групі в однієї пацієнтки діагностований рецидив. Очевидно це не випадковість, а патогенетично залежна закономірність.

З позицій сучасних поглядів на етіологію і патогенез ВКЗ, ми розглядаємо доцільність і необхідність профілактики рецидивів зоба після операції. З цією ціллю хворим основної групи у післяопераційному періоді після операцій з залишенням частки ЩЗ (гемітиреоїдектомія, та гемітиреоїдектомія з резекцією контрлатеральної долі) призначали препарати йоду у дозі 100 – 200 мкг/д (йодид, йодомарин). Вважаємо, що адекватний вибір об'єму операції та вживання препаратів йоду у віддаленому післяопераційному періоді в сукупності дозволили зменшити кількість рецидивів зоба у три з половиною рази. Так у контрольній групі з 92 хворих після резекційних операцій різного об'єму рецидив зобу виник у 13 (14 %), а у основній групі з 49 таких хворих – у 2 (4 %).

В контрольній групі хворих у післяопераційному періоді препарати йоду не застосовували. Їм проводили корекцію тиреоїдного статусу гормонами ЩЗ у випадках клінічно значимого гіпотиреозу. У виборі дози тиреоїдних гормонів і визначенні доцільності їх застосування керувались, як правило, клінічною симптоматикою і, у поодиноких випадках, результатами гормональних досліджень.

У пацієнтів основної групи у випадках тиреоїдектомії призначали замісну терапію препаратами левотироксину (L-тироксин, еутирокс). Стартова доза левотироксину у пацієнтів середнього і молодого віку складала від 1,6 до 1,8, а у старшого та похилого – від 1,3 до 1,6 мкг/(кг•д). Наші дослідження показали, що доза тиреоїдних гормонів для замісної терапії повинна визначатись з урахуванням віку пацієнта, маси тіла та супутньої патології. Так у осіб старшого та похилого віку, доза левотироксину повинна бути близькою до 1,3 мкг/(кг•д), а у пацієнтів середнього віку – до 1,8 мкг/(кг•д). Адекватність замісної терапії тиреоїдними гормонами визначали за клінічною симптоматикою, однак основним показником був рівень ТТГ у межах від 1,8 до 2,7 мкОД. У осіб похилого і старечого віку з розладами серцевої діяльності на фоні існуючої до операції функціональної автономії, левотироксин після операції призначали в дозі, починаючи від 25 мкг/д з поступовим збільшенням дози на 12,5-25 мкг/д через 3-5 тижнів на фоні постійного вживання кардіотропних препаратів. Як показує досвід, у таких пацієнтів у зв'язку з тироксинзалежними розладами серцевої діяльності еутиреоїдного стану досягати недоцільно, бо доза левотироксину навіть у межах 1,3 мкг/(кг•д) у них неодмінно викликає резистентні до лікування розлади серцевої діяльності і прогресування серцевої недостатності. Оптимальною дозою левотироксину для них згідно повідомлень у літературі та наших даних є доза у межах 0,8-0,9 мкг/(кг•д) тобто це та гранична доза левотироксину, збільшення якої неодмінно спричиняє зрив серцевої компенсації. Згідно клінічних даних та показників тиреотропного гормону в крові, ці пацієнти при такій дозі левотироксину перебувають у стані легкого гіпотиреозу, але без порушень серцевого ритму і декомпенсації серцевої діяльності. Очевидно що така доза тиреоїдних гормонів для замісної терапії і легкий гіпотиреоз є оптимальним рішенням проблеми. Контроль адекватності дози замісної терапії препаратами левотироксину та гормональної функції залишку ЩЗ доцільно проводити за рівнем ТТГ в крові 1 раз на півроку.

За даними досліджень, проведених згідно мети і завдань роботи для оцінки віддалених результатів хірургічного лікування хворих на ВКЗ у контрольній групі з 96 обстежених еутиреоз виявлений у 70 (73 %) випадках; гіпотиреоз – у 24 (25 %) пацієнтів (в т.ч. у 11 середньої важкості і у 5 важкого ступеня), рецидив тиреотоксикозу – у 2 (2 %). У осіб основної групи з 93 обстежених еутиреоз діагностований у 80 (86 %) випадках, гіпотиреоз – у 13 (14 %) (в т.ч. 1 субклінічний і 12 легкого ступеня), рецидивів тиреотоксикозу не встановлено. Отримані результати досліджень свідчать про те, що хворі після операцій на ЩЗ потребують спостереження в динаміці лікаря – ендокринолога для проведення реабілітаційного лікування. Такі заходи, розроблені та запроваджені нами у лікуванні хворих основної групи, дозволяють забезпечити адекватну і своєчасну корекцію тиреоїдного статусу, проведення профілактики рецидивів зобу і тиреотоксикозу і, в кінцевому результаті, покращити віддалені результати оперативних втручань на ЩЗ з приводу ВКЗ.

ВИСНОВКИ

У дисертації викладено особливості клінічної симптоматики вузлового колоїдного зоба залежно від розмірів, кількості, локалізації вузлів і їх функціональної активності; доведено можливість і доцільність застосування каріометрії в морфологічній оцінці характеру вузлового утвору на етапі доопераційної диференційної діагностики, визначено її високу чутливість та специфічність; розроблено лікувальну тактику і показання до хірургічного лікування вузлового колоїдного зобу, обгрунтовано об'єми оперативного втручання за різних клінічних ситуацій; розроблено метод експозиції щитоподібної залози та дренивання післяопераційної рани; запропоновано принципи післяопераційної реабілітації хворих та профілактики рецидивів зоба.

1. Клінічна симптоматика вузлового зоба мінлива. Вона залежить від розмірів утворів, їх локалізації в долі щитоподібної залози, кількості та функціональної активності. Основними клінічними проявами вузлового колоїдного зобу є симптоми стиснення вузлом чи вузлами органів шиї (трахеї, стравоходу, голосових нервів, судин), а зобу шийно-загрудинної локалізації – відсутність залози в типовому місці та компресія зоба на органи верхнього середостіння. Клінічні прояви тиреотоксикозу на фоні вузлового зобу нетипові і проявляються переважно розладами серцевої діяльності.

2. У випадках невизначених цитологічних даних у доопераційній морфологічній діагностиці характеру процесу в щитоподібній залозі поряд з цитологічним дослідженням показане використання каріометрії, яка має високий ступінь чутливості та специфічності.

3. Лікувальна тактика при вузловому колоїдному зобі визначається в залежності від наявності чи відсутності ознак стиснення органів шиї. У випадках компресії зоба на органи шиї, шийно-загрудинного зоба чи

функціональної автономії на фоні зобнозміненої залози показане хірургічне лікування. Вузлові утвори доброякісного генезу без ознак компресії на органи шиї не підлягають хірургічному лікуванню.

4. Об'єм оперативного втручання визначається характером вогнищевих змін у залозі. При односторонньому ураженні щитоподібної залози вузлом (вузлами) показана гемітиреоїдектомія з резекцією перешийка. У випадках вузлових утворів в обох долях, шийно-загрудинної локалізації зоба, оптимальним об'ємом операції є тиреоїдектомія. Такий же об'єм операції доцільно застосовувати у пацієнтів з тиреотоксикозом на фоні вузлового зоба.

5. Розроблений нами метод експозиції щитоподібної залози та дренажу рани дозволяє зменшити кількість специфічних інтраопераційних та загальнохірургічних післяопераційних ускладнень майже в 3 рази.

6. Для профілактики можливих рецидивів вузлового колоїдного зоба після резекційних операцій патогенетично обґрунтованим є призначення препаратів йоду.

7. Замісної терапії препаратами левотироксину потребують пацієнти після тиреоїдектомії та резекційних операцій на щитоподібній залозі. Доза замісної терапії визначається і корегується за показниками тиреотропного гормону у межах від 1,8 до 2,7 мкОд/мл. У пацієнтів середнього і похилого віку з тироксинзалежними розладами серцевої діяльності оптимальною дозою замісної терапії препаратами левотироксину є така доза, яка не спричиняє, або не поглиблює розладів серцевої діяльності. Як правило вона є нижчою за розрахункову для досягнення еутиреоїдного стану.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Хворі на вузловий колоїдний зоб підлягають хірургічному лікуванню лише у випадках стиснення вузлом органів шиї, гіперфункції щитоподібної залози, шийно-загрудинної локалізації зоба та швидкого росту вузла.

2. При однобічному ураженні залози вузлом і багатьма вузлами показана операція гемітиреоїдектомія. При наявності вузлових утворів в обох частках залози, шийно-загрудинному зобі, функціональній автономії на фоні вузлового зоба операцією вибору є тиреоїдектомія.

3. Для профілактики рецидивів вузлового зобу після рекційних операцій на щитоподібній залозі необхідно використовувати препарати йоду (йодид, йодомарин).

4. Доза замісної терапії після тиреоїдектомії та у випадках гіпотиреозу після резекційних операцій визначається виключно за рівнем тиреотропного гормону у межах від 1,8 до 2,7 мкОд/мл. У пацієнтів з тироксинзалежними розладами серцевої діяльності доза замісної терапії після тиреоїдектомії не повинна перевищувати 0,9 мкг/(кг•д).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдулхалимова М. М., Митьков В. В., Бондаренко В. О., Зубарев А.Р. Диагностика узловых образований щитовидной железы с использованием современных методов исследования (обзор литературы) // Ультразвуковая диагностика. – 1999. - №3. – С.69-77.
2. Аветисян И.Л., Гульчий Н.В., Степаненко А. П. и др. Экспресс-исследование в интраоперационной диагностике заболеваний щитовидной железы: анализ результатов // Новые технологии в хирургии: сб. науч. работ / Под редакцией В.И.Мамчича. – К.: Арт График, 1997. – С. 125.
3. Аветисян И. Л., Гульчий Н. В., Яровой А. О. и др. Аспирационная биопсия щитовидной железы в хирургической практике: задачи и возможности метода // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2001. – 10-е вид., книга 4. – С. 929-934.
4. Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
5. Адамович К. В., Ферубко А. С., Прудис Ф. И. Отдаленные результаты оперативного лечения зоба // Матер. научн. конференции “Патогенез, клиника, фармакотерапия эндокринопатий”. – Харьков, 1994. – С.71-72.
6. Александров Ю. К. Система раннего активного выявления, хирургического лечения и реабилитации больных с узловым зобом в эндемическом очаге: Автореф. диссер. ...д.м.н. –Ярославль,1997.–35 с.
7. Александров Ю. К., Павлова Е. А., Агапитов Ю. Н. Морфологические и ультразвуковые особенности рецидивного узлового зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии (под ред. А. П. Калинина и В. А. Привалова). – Челябинск, 2000. – С. 27-32.

8. Алиев З. О., Мумладзе Р. Б., Марков И. Н. и др. Узловые эутиреоидные образования щитовидной железы: распространённость, диагностика и лечение // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии (под ред. А. П. Калинина и В. А. Привалова). – Челябинск, 2000. – С.20-21.

9. Амирова Н. А., Слисаренко С. С., Аликберова Л. Р. Тактика при узловых поражениях и раке щитовидной железы // Заболевания щитовидной железы и околощитовидных желез: Тез. докл. Всесоюз. симпоз. по хирургической эндокринологии (Харьков, 27-29 июня 1991г.). – Харьков, 1991. – С.5-6.

10. Андреева М. Б., Шраер Т. И., Евменова Т. Д., Розина Н. С. Сравнительная оценка гемитироидэктомии и резекции доли щитовидной железы – перспективный и ретроспективный взгляд // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии (под ред. А. П. Калинина и В. А. Привалова). – Челябинск, 2000. – С. 14-17.

11. Антонино Бельфиоре. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы // Thyroid international. – 2002. – N2. – P. 3-8.

12. Анчикова Л. И., Ваганова Г.Р., Хаярова Г. Н. Экспериментальное изучение влияния интермитирующего введения различных доз L-тироксина на структуру щитовидной железы у животных // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии (под ред. А. П. Калинина и В. А. Привалова). – Челябинск, 2000. – С. 17-19.

13. Аристархов В. Г., Кириллов Ю. Б., Аристархов В.Г. и др. Радиоиндуцированная патология щитовидной железы в Рязанской области// Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии (Санкт-

Петербург, 15-18 июля 2003 г.). – Ст.-Петербург, 2003. – Т.1(лекции). – С.25-28.

14. Артемова А. М. Ультразвуковое исследование: двухмерная томография, цветовое картирование, энергетический доплер и трехмерная реконструкция изображений в диагностике узлового зоба // Материалы третьего Всероссийского тиреологического конгресса "Диагностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г. – Москва, 2004. – С.31-35.

15. Барабой В. А. Чернобыль: десять лет спустя. Медицинские последствия радиационных катастроф (под ред. акад. НАН Украины Д. М. Гродзинского). – К.: Чернобыльінтерінформ, 1996. – 187 с.

16. Белобородов В. А., Пинский С. Б. Некоторые спорные вопросы послеоперационных рецидивов заболеваний щитовидной железы // Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии (Санкт-Петербург, 15-18 июля 2003 г.). – Ст.-Петербург, 2003. – Т.1. – С.25-28.

17. Благосклонная Я. В., Красильникова Е. И., Гринёва Е. Н. Болезни щитовидной железы: тиреоидиты и узловые образования в щитовидной железе // С. – Петербургские врачебные ведомости. – 1996. - №3-4. – С.21-30.

18. Божок Ю. М., Зелінська Г. В., Кулініченко Г. М., Устименко Г. Я. Маркери малігнізації в сучасній доопераційній цитологічній діагностиці карцином щитоподібної залози // Ендокринологія. – 2003. – Т.8, №1. – С.99-111.

19. Божок Ю. М., Зелінська Г. В., Устименко Г. Я. Перспективи поліпшення доопераційної цитологічної діагностики злоякісних новоутворень щитоподібної залози // Ендокринологія. – 2001. – Т.6, додаток. – С.25.

20. Болезни щитовидной железы./ пер. с англ. (под ред. Л. И. Бравермана). – М.: Медицина, 2000. – С.267.

21. Бомаш Н. Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. – М.: Медицина, 1981. – 176 с.

22. Борсуков А. В. Возможности ультразвуковой томографии в дифференциальной диагностике очаговых поражений щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы десятого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.69.
23. Брейдо И. С. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. – Ст.-Петербург: Гиппократ, 1998. – 330 с.
24. Бронштейн М. З. Рак щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. – 1997. – Т. 43, №6. – С.33-37.
25. Бронштейн М. З. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т.43, №3. – С.30-38.
26. Бубнов А. Н. Тактика обследования и выбор метода лечения при узловом зобе // Материалы третьего Всероссийского тиреоидологического конгресса "Диагностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г. – Москва, 2004. – С.27-30.
27. Валдина Е. А. Узловой зоб и рак щитовидной железы // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1997. – Т.47, №5. – С.23-26.
28. Ванушко В. Э., Кузнецов Н. С. Медицинские и экономические аспекты хирургии узлового зоба // Материалы второго Всероссийского тиреоидологического конгресса "Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы" 20-21 ноября 2002 г. – Москва, 2002. – С.77-81.
29. Ванушко В. Э., Кузнецов Н. С. Клинические рекомендации по хирургическому лечению узлового эутиреоидного зоба // Материалы третьего Всероссийского тиреоидологического конгресса "Диагностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г. – Москва, 2004. – С.43-48.
30. Ванушко В. Э., Кузнецов Н. С., Бельцевич Д. Г. и др. Расширение возможностей тонкоигольной пункционной биопсии в диагностике рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы десятого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.84-86.

31. Велданова М. В. Проблемы дефицита йода с позиций врача // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т.47, №5. – С.10-13.
32. Ветшев П. С., Мельниченко Г. А., Кузнецов Н. С. и др. Заболевания щито-видной железы: метод. рекомендации. – М.: АО Медицинская газета, 1996. – 160 с.
33. Ветшев П. С., Чилингарики К. Е., Лощенов В. Б. и др. Перспективы применения лазерной спектроскопии в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы // Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии (Санкт-Петербург, 15-18 июля 2003). – Ст.-Петербург, 2003. – С.68-72.
34. Ветшев П. С., Шкроб О. С., Чилингарики К. Е. и др. Тонкоигольная аспирационная биопсия солитарных образований щитовидной железы // Хирургия. – 1995. - №3. – С.34-37.
35. Воскобойников В. В., Кузнецов Н. С., Ванушко В. Э. Отдаленные результаты хирургического лечения больных многоузловым эутиреоидным зобом // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии (под ред. А. П. Калинина и В. А. Привалова). – Челябинск, 2000. – С. 90-94.
36. Воскобойников В. В., Ванушко В. Э., Артемова А. М. и др. Диагностика, тактика и хирургическое лечение больных с многоузловым эутиреоидным зобом // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т.47, №2. – С.5-12.
37. Гагаркин Г. Н., Ужва В. П., Гагаркин И. Г. Узловые формы зоба в онкологическом аспекте // Хирургия. – 1994. - №7. – С.41-43.
38. Гасюк А. П., Иванищенко Г.Е., Маслов О. Б. Применение модифицированного метода главных компонент для анализа цитоморфометрических данных по бронхогенному раку лёгкого // Автоматизация цитологических исследований. – Киев: Наукова думка, 1990. – С.58-60.

39. Гасюк А. П., Скрипников Н. С., Иванищенко Г. Е. и др. Методические указания к изучению темы "Применение микро-ЭВМ для кариометрической оценки состояния тканей человека при патологических процессах". – Полтава, 1985. – 16 с.
40. Герасимов Г. А. Всеобщее йодирование пищевой соли для профилактики дефицита йода: преимущества значительно превышают риск // *Эндокринологія*. --2001. – Т. 6, Додаток. – С.56.
41. Герасимов Г. А., Трошина Е. А. Дифференциальная диагностика и выбор метода лечения при узловом зобе // *Проблемы эндокринологии*. – 1998. – Т.44, №5. – С.35-41.
42. Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. и др. Йододефицитные заболевания в России. – Москва, 2002. – 165 с.
43. Гирля В. І. Пункційні методи у діагностиці та лікуванні захворювань щитоподібної залози // *Одеський медичний журнал*. – 2001. - №4. – С.49-50.
44. Горячий В. В., Грубник В. В., Косован В. Н., Демирташева Н. Г. Возможности тонкоигольной пункционной биопсии в сочетании с ультразвуковым исследованием в диагностике узловых образований щитовидной железы // *Эндокринологія*. – 2001. – Т.6, додаток. – С. 71.
45. Гоч Е. М., Кудряшов В. К., Беляев П. А. Рецидивы зоба // *Пробл. эндокринологии*. – 1994. - №3. – С.35-37.
46. Гребільський Л. В., Мусієнко Є. А., Пінська В. М. та ін. Щитовидна залоза та навколишнє середовище // *Ендокрінологія – респ. Межвідомч. збірник*. – Вип.23. – К.: Здоров'я. – 1994. – С.46-49.
47. Гринева Е. Н. Дифференциальная диагностика узлового зоба // *Материалы второго Всероссийского тиреоидологического конгресса "Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы" 20-21 ноября 2002 г.* – Москва, 2002. – С.99-106.
48. Гринева Е. Н. Кистозно-измененные узлы: проблемы диагностики и врачебной тактики // *Клиническая тиреодология*. – 2004. – Т.2, №3. – С.38-42.

49. Дадвани С. А., Ветшев П. С., Чилингарида К. Е. и др. Пути улучшения интраоперационной диагностики заболеваний щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии (под ред. А. П. Калинина и В. А. Привалова). – Челябинск, 2000. – С.124-129.

50. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика): Методическое пособие. – Москва, 1999. – 30 с.

51. Дейкало І. М. Полінодозний евтиреоїдний зоб у сестер-близнюків // Клінічна хірургія. – 1998. - № 9-10. – С.98-99.

52. Де Мейер Е. М., Лоуенштейн Ф. У., Тийи К. Г. Борьба с эндемическим зобом. – ВООЗ, 1981. – 267 с.

53. Демидчик Е. П., Цыб А. Ф., Лушников Е. Ф. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). – М.: Медицина, 1996. – 208.

54. Доналд Маргулеф. Радионуклиды в диагностике и лечении тиреоидных расстройств // Материалы третьего Всероссийского тиреоидологического конгресса "Диагностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г. – Москва, 2004. – С.19-20.

55. Желонкина Н. В., Ильин А. А., Абросимов А. Ю., Соловьева Л. П., Румянцев П. О. Кистозные формы рака щитовидной железы // Материалы третьего Всероссийского тиреоидологического конгресса "Диагностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г. – Москва, 2004. – С. 127-128.

56. Заривчацкий М.Ф. и др. Диагностические и лечебно-тактические аспекты при узловых образованиях щитовидной железы // Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии (Санкт-Петербург, 15-18 июля 2003). – Санкт-Петербург, 2003. – Т.1.- С.99-104.

57. Заривчацкий М.Ф., Колеватов А.П. Анализ причин послеоперационного тиреотоксического состояния у пациентов, оперированных по поводу диффузного токсического зоба //Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии (Санкт-Петербург, 15-18 июля 2003). – Санкт-Петербург, 2003. – Т.1(Лекции)- С.46 -55.

58. Зубеев П. С., Потехина Ю. П., Коновалова В. А. Оптимизация результатов тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ при узловых образованиях щитовидной железы // Материалы третьего Всероссийского тиреоидологического конгресса "Диагностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г. – Москва, 2004. – С. 139.

59. Кандрор В. И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т.47, №5. – С. 3-10.

60. Караченцев Ю. І. Хірургічна тактика і лікування вузлових форм зобу // Матеріали XX з'їзду хірургів України. – Тернопіль, 2002. – Т.2. – С.362 - 363.

61. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба (проект) // Материалы третьего Всероссийского тиреоидологического конгресса "Диагностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г. – Москва, 2004. – С. 5-12.

62. Ковалев М. М., Красовский А. П., Сходницкий В. С., Юхимец А. Д. Клиника и хирургическое лечение узловых форм зоба. – К.: Здоров'я, 1966. – 126с.

63. Ковальов О.П., Люлька О.М. Спосіб експозиції щитоподібної залози та дренивання післяопераційної рани при операціях з приводу зоба. Пат. 42165 UA, А61 В17/00 № 2000074039, заявл. 10.07.2000, опубл. 15.10.2001; Бюл №9.

64. Комиссаренко И. В. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы // Журнал практического врача. – 1996. – №4. – С.12-15.

65. Комісаренко І. В., Рибаків С. Й., Коваленко А. Є. та ін. Хірургічне лікування раку щитовидної залози // Ендокринологія. – 1997. – Т.2, №2. – С.64-73.
66. Котельникова Л. П., Полякова Н. Г., Ефимова Н. С. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения доброкачественных узловых форм зоба // Сов-ременные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы десятого Российс-кого симпозиума по хирургической эндокринологии.– Смоленск, 2002.– С.208-209.
67. Кравченко В. И., Чернобров В. Д. Состояние эндокринной заболеваемости населения пострадавших областей Украины в связи с аварией на ЧАЭС // Респ. міжвід. збірн. “Ендокринологія”. – Вип.23. – К.: Здоров’я, 1994. – С.3-9.
68. Кравченко В. І., Чернобров А. Д., Терещенко В. П., та ін. Деякі підсумки та завдання епідеміологічних досліджень ендокринних захворювань в Україні // Ендокринологія. – 1996. – Вип.1, №1. – С. 87-94.
69. Кравчун Н. О., Грінченко Т. С. Динамічне спостереження за станом щитовидної залози у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС // Український терапевтичний журнал. – 2000. – Т.2, №1. – С.45-47.
70. Кузнецов А.Я., Ковальов О.П., Люлька О.М., Соловійов І.Є., Рудий М.О.,Дубинський М.В., Немченко І.І., Лисенко Р.Б.Хірургічне лікування вузлового колоїдного зоба //Матеріали ХХ1 з’їзду хірургів України. - Запоріжжя, 5-7 жовтня 2005 року, том 2 .- с. 238 – 240.
71. Кузнецов Н. С., Ванушко В. Э., Воскобойников В. В. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения больных многоузловым эутиреоидным зобом // Хирургия. – 2001. - №4. – С.4-9.
72. Кузьмичев А. С., Котович В. М., Бубнов А. Н. Диагностическая ценность тонкоигольной аспирационной биопсии // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы десятого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.222-223.

73. Кузьмичев А. С., Романчишен А. Ф., Симкин С. М. Токсический зоб у больных пожилого и старческого возраста // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одинадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии (под ред. А. П. Калинина и В.А.Привалова).– Челябинск, 2000.– С. 243-245.

74. Куницына М. А., Стрельникова И. А., Кошелева Н. А., Алексеева И. М. Многоузловой эутиреоидный зоб у лиц старших возрастных групп // Материалы третьего Всероссийского тиреологического конгресса "Диагностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г. – Москва, 2004. – С.181.

75. Ларін О. С. Патогенетичне обґрунтування діагностики та хірургічного лікування багатовузлового зоба: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Київ, 2002.- 22 с.

76. Ларін О. С., Савран О. В., Когут Д. Г., Бертаєва Л. В. Результаты лікування супресивними дозами L-тироксину поодиноких доброякісних новоутворень щитоподібної залози // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2003. - №1(2). – С.38-45.

77. Левит И. Д. Ростстимулирующая активность: новый фактор в патогенезе аутоиммунных поражений щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 1988. – Т. 34, №5. – С.39-41.

78. Ли С. Л. Узловой зоб: клиническое обследование и лечение в США // Материалы одинадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии (Санкт-Петербург, 15-18 июля 2003 г.). – Ст.-Петербург, 2003. – Т.1. – С.90-99.

79. Лукьянченко Д. В., Базарова Э. Н. Оперативное лечение зоба у лиц старшей возрастной группы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы десятого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.234-235.

80. Люлька О.М. Каріометричне дослідження тиреоцитів при доопераційній морфологічній діагностиці вогнищевих змін щитоподібної залози //Вісник наукових досліджень, 2004.- №1.- с.45 – 48.

81. Люлька О.М. Спосіб експозиції щитоподібної залози //Вісник наукових досліджень, 2003.- №4.- с.32 – 33.

82. Люлька О.М. Сучасні методи лікування вузлового зоба //Вісник проблем біології і медицини .-2002.-вип. 3.- с.109 – 114.

83. Люлька О.М. Хірургічне лікування вузлового та змішаного зоба у хворих – мешканців зони радіаційного забруднення //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика .- Київ.- 2001, випуск 10, книга 4.- с.988 – 992.

84. Люлька О.М., і співавт. Хірургічні аспекти вузлового колоїдного зобу //Йододефіцитні захворювання на Полтавщині: Матеріали обл. наук. практ. конф. 26 травня 2005 року.- Полтава.- 2005 .- с. 27 – 32.

85. Люлька О.М. Можливості передопераційного каріометричного дослідження тиреоцитів при вогнищевих змінах щитоподібної залози // Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції ”Динаміка наукових досліджень, 2004“, Дніпропетровськ, Наука і освіта .-2004.- с.15-17.

86. Люлька О.М. Клінічні особливості вузлового зоба// Матеріали П'ювілейної навчально-методичної та науково-практичної конференції завідувачів кафедр хірургічних хвороб стоматологічних факультетів медичних вузів України.- Полтава .-1998.- с. 66 – 67.

87. Люлька О.М. Метод хірургічного лікування зоба //Вісник Української медичної стоматологічної академії .- 2005.- том 5, вип.4 (12) с 81.

88. Люлька О.М. Економна резекція щитовидної залози як метод хірургічного лікування вузлового зоба // Актуальні питання клінічної медицини. Тези доповідей науково-практичної конференції лікарів-інтернів 28 травня 1998 року. Полтава.- 1998.- с.29.

89. Мамчич В. И., Погорелов А. В., Иркин И. В. Клинико-морфологические сопоставления при заболеваниях щитовидной железы (по

материалам Киевской областной клинической больницы) // Лікарська справа. – 1995. - №3-4. – С.170-172.

90. Матасар И. Т., Салий Н. С., Ермолова Ю. В. Йодная недостаточность – причина многих заболеваний для настоящего и будущего поколений // Здоровье и питание. – 1998. – №3-4. – С.8-10.

91. Мельниченко Г. А. Проблемы классификации и клинической диагностики узлового зоба // Материалы второго Всероссийского тиреологического конгресса "Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы" 20-21 ноября 2002 г. – Москва, 2002. – С. 43-49.

92. Міліца М. М., Топоров Ю. Д., Мартиновський Ю. І. Хірургічне лікування післяопераційних рецидивів зобу // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2001. – 10-е вид., книга 4. – С.992-996.

93. Нечаева О. А., Древань А. В., Чих И. Д. и др. Опыт применения радиойодтерапии при диффузном токсическом зобе // Материалы третьего Всероссийского тиреологического конгресса "Диагностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г. – Москва, 2004. – С.208.

94. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за рік / АМН України; МОЗ України; Інститут ендокринології та обміну речовин АМН України. – К., 200 . – 32с.

95. Оленева И. Н., Зинчук С. Ф. Анализ результатов лечебно-реабилитационных мероприятий при оперативном лечении по поводу узлового коллоидного зоба // Материалы третьего Всероссийского тиреологического конгресса "Диагностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г. – Москва, 2004. – С. 217-218.

96. Оленева И. Н., Зинчук С. Ф., Ликстанов М. И. Результаты проспективного исследования у больных, оперированных по поводу узлового коллоидного зоба // Материалы третьего Всероссийского тиреологического конгресса "Диагностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г. – Москва, 2004. – С. 219-220.

97. Олійник В. А. Сучасні проблеми тиреоїдології в Україні // *Ендокринологія*. – 2001. – Т.6, додаток. – С.216.
98. Павловський М. П., Сироїд О. М., Коломійцев В. І. Аналіз результатів хірургічного лікування багатовузлового токсичного зоба // *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика*. – Київ, 2001. – 10-е вид., книга 4. – С.1005-1007.
99. Паламарчук В. А., Ларин А. С., Черенько С. М. и др. Эффективность экстрафасциальных тиреоидэктомий с последовательной визуализацией, идентификацией и презервацией гортанных возвратных нервов и паращитовидных желез в хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы // *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика*. – Київ, 2001. – 10-е вид., книга 4. – С.1001-1005.
100. Паньків В. І. Ефективність застосування різних схем терапії вузлового нетоксичного зобу // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2002. - №1(1). – С.84-85.
101. Паньків В. І. Йододефіцитні захворювання. Практичний посібник. – Київ, 2003. – 72 с.
102. Пачини Ф., Воронцова Т., Молинаро Е. Ионизирующие излучения и тиреоидные аутоиммунные реакции // *International Journal of Radiation Medicine*. – 1999. - №3-4. – С.20-24.
103. Пашке Р. Этиология эутиреоидного зоба и многоузлового токсического зоба // *Материалы третьего Всероссийского тиреоидологического конгресса "Диаг-ностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г.* – Москва, 2004. – С. 21-23.
104. Петрова Г. В., Терещенко В. П., Аветисьян И. Л. Динамика заболеваний щитовидной железы у жителей Киева и Киевской области после аварии на ЧАЭС // *Лікарська справа*. – 1996. - № 5-6. – С.67-70.
105. Пилипенко М.І., Радвішевська Є.Б., Книгавко В.Г. Лекції з математичної статистики для лікарів. Харків.-2001.- 88 с.

106. Приймач Н. Б. Ятрогенні травмування поворотного гортанного нерва при операціях на щитоподібній залозі // Одеський медичний журнал. – 2001. - №4. – С.33-34.
107. Романчишен А. Ф. Клинико-патогенетические варианты новообразований щитовидной железы. – С.-Петербург: Наука, 1992. – 240 с.
108. Романчишен А. Ф. Клиническое обоснование показаний к оперативному лечению заболеваний щитовидной железы // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1994. - №1-2. – С.3-6.
109. Романчишен А. Ф. Пути к безопасному хирургическому лечению пациентов с заболеваниями щитовидной железы // Вестник хирургии. – 1998. – Т.157. – С.20-22.
110. Романчишен А. Ф., Колосюк В. А. Узловой зоб шейно-загрудинной локализации // Материалы третьего Всероссийского тиреоидологического конгресса "Диагностика и лечение узлового зоба" 29-30 ноября 2004г. – Москва, 2004. – С. 259-260.
111. Рыбаков С. И., Саидова Ф. Х. Хирургическое лечение многоузлового эутиреоидного зоба // Эндокринологія. – 2001. – Т.6, додаток. – С.253.
112. Савченко В. Г. Роль тонкоголкової аспіраційної біопсії в діагностиці вузлів щитоподібної залози // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2002. - №1. – С.12-14.
113. Савченко В. Г., Васько В. В., Ларин А. С. Использование маркеров малигнизации в цитологической диагностике узлов щитовидной железы // Эндокринологія. – 2001. – Т.6, додаток. – С.258.
114. Сироїд О.М. Особливості клініки, діагностики та хірургічного лікування хворих на токсичний зоб у похилому і старечому віці // Автореф. дис. канд мед. наук . Львів, 2003
115. Старкова Н. Т. Руководство по клинической эндокринологии. – 2-е изд., исправ. – Ст.-Петербург: Питер, 1996. – 554с.

116. Степаненко А. П., Гульчій М. В., Сташук А. В. та ін. Клінічно-морфологічні аспекти ранньої діагностики раку щитоподібної залози // Ендокринологія. – 2001. – Т.6, додаток. – С. 290.
117. Стернюк Ю. М., Білінський Б. Т., Флорес Й. Сучасна діагностика захворювань щитовидної залози. – Львів: Фенікс, 1995. – 112 с.
118. Ташкэ К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию (пер. с румынск.). – Бухарест: Изд-во Академии СРР, 1980. – 192 с.
119. Тимченко А. М. Динаміка розповсюдженості тиреопатології серед населення // Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань (Перші Данилевські читання). – Харків, 2002. – С.112-113.
120. Тимченко А. М. Сучасні особливості регіональної розповсюдженості тиреопатології серед населення // Проблеми ендокринної патології. – 2003. - №3. – С.36-45.
121. Тимченко А. М., Козаков О. В., Кравчун Н. О. Масова профілактика йододефіцитних захворювань і шляхи її вирішення. – Харків, 2004. – 13с.
122. Томашевский И. О., Трошина Е. А., Герасимов Г. А. и др. Уровень стабильного интратиреоидного йода при различных новообразованиях щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. – 1996. – Т.42, №3. – С.6-8.
123. Тронько Н. Д., Олейник В. А., Корпачев В. В. и др. Заместительная и супрессивная терапия тиреоидными гормонами при заболеваниях щитовидной железы // Эндокринология. – 2001. – Т.6, №2. – С.235-244.
124. Трошина Е. А. Консервативное лечение узлового зоба // Материалы второго Всероссийского тиреоидологического конгресса "Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы " 20-21 ноября 2002 г. – Москва, 2002. – С.61-64.
125. Трошина Е. А., Мазурина Н. В. L-тироксин и йодид калия в лечении узлового коллоидного зоба// Проблемы эндокринологии.– 2002.– Т.48, №2.– С.27-33.
126. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / Цыб А.Ф., Паршин В. С., Нитайко Г. В. и др. – М.: Медицина, 1997. – 332 с.

127. Фадеев В. В., Абрамова Н. А. Генетические факторы в патогенезе эндемического зоба / http://thyronet.rusmedserv.com_spec/thyr-1-02-2.htm
128. Фадеев В. В. Перспективы создания проекта клинических рекомендаций по диагностике и лечению узлового зоба // Материалы второго Всероссийского тиреоидологического конгресса "Актуальные проблемы заболевания щитовидной железы" 20-21 ноября 2002 г. – Москва, 2002. – С. 82-98.
129. Фадеев В. В. Узловые образования щитовидной железы: международные алгоритмы и отечественная клиническая практика./ http://thyronet.rusmedserv.com/th_spec/thyr-3-02-2.htm.
130. Фадеев В. В. Эутиреоидный зоб: патогенез, диагностика, лечение / http://www.voed.ru/Zob_1.htm.
131. Фесенко В. Ф., Клишевич И. Б., Безруков О. Ф. И др. Актуальные вопросы хирургического лечения заболеваний щитовидной железы // Материалы XIX з'їзду хїрургїв України: Зб. наукових статей / Наук. т-во хїрургїв України та ін.; Редкол.: В. В. Бойко (відпов. ред.) та ін. – Харків: Контраст, 2000. – С. 293-294.
132. Хирургическая эндокринология: руководство / под ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшева. – Ст.-Петербург: Питер, 2004.– 960 с.
133. Цыбровський О. Г. Багатомірний кариометричний підхід у диференціальній діагностиці фолікулярних аденом та мінімально інвазивних фолікулярних раків щитовидної залози // Укр. мед. альманах. – 1999. – Т.2, №3. – с.108-111.
134. Цыбровский А. Г. Применение системной кариометрии в диагностике опухолей щитовидной железы // Материалы 6-го Конгрессу патологів України "Судинні і онкологічні захворювання: морфогенез та екологічний патоморфоз". – Вінниця, 1998. – С.242-243.
135. Чебан А. К. Нестохастические тиреоидные эффекты Чернобыльской катастрофы // Международный журнал радиационной медицины. – 1999. – Т.3-4, №3-4. – С. 76-93.

136. Черенько М. П. Заболевания и повреждения шеи. – К.: Здоров'я, 1984. – 168с.
137. Черенько М. П. Осложнения при операциях на щитовидной железе. – Киев: Здоров'я, 1977. – 110 с.
138. Черенько М. П., Ігнатовський Ю. В., Черенько С. М., Мамонов О. В. 50-річний досвід хірургічного лікування захворювань щитовидної залози // Матеріали ХІХ з'їзду хірургів України: зб. наукових статей / Наук. т-во хірургів України та ін.; Редкол.: В. В. Бойко (відпов. ред.) та ін. – Харків: Контраст, 2000. – С.294-295.
139. Черенько С. М. Диференційна діагностика вузлових утворень щитовидної залози // Лікарська справа. – 1998. - №6. – С.43-47.
140. Черенько С. М. Діагностика, тенденції патоморфозу і захворюваності, прогноз розвитку та хірургічне лікування вогнищевої патології щитовидної залози: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – К., 1999. – 33с.
141. Черенько С. М., Ларін О. С., Доготар В. Б., Савченко В. Г. Оптимізація та об'єктивізація підходу до хірургічного лікування вузлових форм зобу// Матеріали ХХ з'їзду хірургів України. – Тернопіль, 2002. – Т.2. – С. 379-381.
142. Чернобров А. Д. Динаміка захворюваності населення України доброякісними та злоякісними новоутвореннями щитоподібної залози // Ендокринологія. – 2001. – Т.6, додаток. – С.328.
143. Чумак П. Я., Ковальов О. П., Кузнецов А. Я. та ін. Хірургічні аспекти лікування тиреотоксичного та вузлового зоба // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – К. – 2001. – Випуск 10, книга 4. – С. 1030-1034.
144. Шевченко С. И., Ажгибесов К. А. Сравнительная оценка данных ультразвукового исследования щитовидной железы и результатов оперативного лечения с последующим гистологическим исследованием удалённых тканей // Клінічна хірургія. – 1996. - №11-12. – С.26-28.

145. Шилин Д. Е. Новейшие международные стандарты диагностики и контроля терапии заболеваний щитовидной железы // Проблемы эндокринной патологии. – 2004. - №1. – С.86-102.

146. Шулутко А. М., Иванова Н. А., Семиков В. И., Горбачева А. В. Причины и профилактика рецидивного зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы девятого (одиннадцатого) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии (под ред. А. П. Калинина и В.А.Привалова). – Челябинск, 2000. – С. 479-482.

147. Шулутко А. М., Семиков В. И., Куликов И. О. Современные принципы диагностики и лечения узлового зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы десятого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.429-430.

148. Эпштейн Е. В., Матящук С. И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Атлас-руководство. – Киев: КВІЦ, 2004. – 382 с.

149. Эпштейн Е. В., Матящук С. И. Эхоморфология объемных образований щитовидной железы (обзор литературы и собственных исследований) // Журнал Академії Медичних Наук України. – 2001. – Т.7, №4. – С.697-715.

150. Эпштейн Е. В., Матящук С. И. Эхосемиотика новообразований щитовидной железы // Журнал Академії Медичних Наук України. – 2002. – Т.8, №3. – С.535-551.

151. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules // Endocrine practice. – 1996. – Vol.2. – N.1. – P.78-84.

152. Aratake Y., Kotani T., Tamura K. et al. Dipeptidyl aminopeptidase IV staining of cytologic preparations to distinguish benign from malignant thyroid diseases // Am. J. Clin. Pathol. – 1991. – Vol.96. – P.306-310.

153. Ashcraft M. W., Van Herle A. J. Management of thyroid nodules 1: History and physical examination, blood tests, X-ray tests and ultrasonography // *Head Neck Surg.* – 1981. – N.3. – P. 216-230.

154. Ashcraft M. W., Van Herle A. J. Management of thyroid nodules 2: Scanning techniques, thyroid suppressive therapy and fine needle aspiration // *Head Neck Surg.* – 1981. – N.3. – P. 297-322.

155. Baloch Z., Sack M., Yu G. et al. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience // *Thyroid.* – 1998. – Vol.8. – P.565-569.

156. Becker D., Bair H.-J., Becker W. et al. Thyroid autonomy with color-coded image-directed Doppler sonography: internal hypervascularization for the recognition of autonomous adenomas// *J. Clin. Ultrasound.*– 1997.– Vol.25. – P.63-69.

157. Becouarn G., Duquesne M., Saint-Andre J. P. et al. Significance in thyroid surgery of cytopuncture and of immediate section for microscopic examination. A prospective study with 1,235 cytopunctures and 569 immediate section for microscopic examination in 846 patients // *Act. Chir.* – 1997. – Vol.32. – P.23-30.

158. Benker G. Medical treatment of nontoxic goiter // *The Thyroid and Iodine / Merck European Thyroid Symposium (Warsaw 1996, May 16-18);* Eds.: J. Naumann et al. – Stuttgart, New York: Schattauer, 1996. – P.101-111.

159. Berghout A., Wiersinga W. M., Smits N. J., Touber J. L. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter // *Am. J. Med.* – 1990. – Vol.89, N.5. – P.602-608.

160. Biondi B. Cardial effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol.77. – P.334-338.

161. Bonnema S. J., Bennedback F. N., Wiersinga W. M., Hegedus L. Management of the nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study (see comments) // *Clin. Endocrinol.(Oxf).* – 2000. – Vol.53, N.1. – P.5-12.

162. Bramley M.D., Harrison B.J. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland // *Br. J. Surgery.* – 1996. – Vol. 83, N. 12. – P. 1674–1683.
163. Braga m., Rolfi F., Tonini G. Gli interventi di tiroidectomia totale e subtotale nel trattamento delle affezioni tiroidee benigne // *Acta Chir. Ital.* – 1992. – Vol.48, N.5. – P.800-805.
164. Burch H. B. Evaluation and management of solid thyroid nodule // *Endocrinol Metab. Clin. North Am.* – 1995. – Vol.24. – P.663-703.
165. Castro M. R., Gharib H. Thyroid nodules and cancer: when to wait a watch, when to refer // *Postgrad Med.* – 2000. – Vol.107, N.1. – P.120-124.
166. Chazenbalk G. D., Costante G., Portolano S. et al. The immunodominant region of human thyroid peroxidase recognized by autoantibodies does not contain the monoclonal antibody 47/C21 linear epitope // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol.77. – P.1715-1718.
167. Chen J. J., LaFrance N.D., Rippin R. et al. Iodine-123 SPECT of the thyroid in multinodular goiter // *Nucl. Med.* – 1998. – Vol.29, N.1. – P.110-113.
168. Cherenko S. M. The syndrome of upper airway obstruction due enlargement of thyroid gland // *Europ. Resp. J.* – 2000. – Vol.16, Suppl.31. – P.425.
169. Corrales J. J., Orfao A., Miralles J. M. et al. Immunological features of sporadic multinodular goiter // *Clin. Investig.* – 1993. – Vol. 71, N.7. – P.552-558.
170. Daumerie Ch., Beguin Cl., Alexopoulou O. et al. Are there any predictive factors of thyroid carcinoma in nontoxic multinodular goiter? // *J. Endocrinol. Invest.* – 2001. – Vol.24, N.6 Suppl. – P.110.
171. Delbridge L., Guinea A. I., Reeve T. S. Total thyroidectomy for bilateral benign multinodular goiter: effect of changing practice // *Arch. Surg.* – 1999. – Vol.134, N12. – P.1389-1393.
172. De Micco C., Carayon P., Conte Devolx B. et al. Thyroid peroxidase (TPO) immunocytochemistry as a screening test for malignancy in thyroid cytology: a prospective evaluation in 1620 resected thyroid nodules // *J. Endocrinol. Invest.* – 1998. – Vol.21, N.4. – P.5.

173. De Micco C., Zoro P., Garcia S. Thyroid peroxidase immunodetection as a tool to assist diagnosis of thyroid nodules on fine needle aspiration biopsy // *Eur. J. Endocrinol.* – 1994. – Vol.131. – P.474-479.

174. De Toma G., Tedesco M., Gabriele R. et al. Total thyroidectomy in the treatment of multinodular toxic goiter // *G. Chir.*– 1995.– Vol.16, N.8-9.– P.373-376.

175. Derwahl M., Studer H. Multinodular goiter: "much more to it than simply iodine deficiency" // *Bailliere`s Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2000. – Vol.14, N.4. – P.577-600.

176. Dralle H. Metaanalysis of thyroid cancer risk in patients with cold thyroid nodules and multinodular goiter // *Exp. Clin. Endocrinol.* – 1993. – Vol. 101.– P.109-117.

177. Erickson D., Gharib H., Li H., van Heerden J. A. Treatment of patients with toxic multinodular goiter // *Thyroid.* – 1998. – Vol.8, N.4. – P.277-282.

178. Falchero F., Lodo N., Cananzi C. et al. The surgical therapy of normally functioning multinodular goiter: our experience // *Ann. Ital. Chir.* – 1990. – Vol.61, N.4. – P.402-403.

179. Ferrer-Roca O., Perez-Gomez J. A., Cigudosa J. C. et al. Genetic heterogeneity of benign thyroid lesions. Static and flow cytometry, karyotyping and in situ hybridization analysis. – *Anal. Cell. Pathol.* – 1998. – Vol.16. – P.101-110.

180. Franklyn J. A. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density // *Lancet.* – 1992. – Vol.340. – P.9-13.

181. Franklyn J.A., Sheppard M.C. The management of thyroid nodules // *Thyroid international.* – 1995. – N.4. – 37 p.

182. Friedman M., Pacella B. L. Jr. Total versus subtotal thyroidectomy: arguments, approaches and recommendations // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 1990. – Vol.23. – P.413-421.

183. Furlan J., Rosen I.B. An analysis of sensitivities of fine needle aspiration biopsy (FNAB) and frozen section (FS) among the usual and variant forms of

papillary thyroid cancer // Abstract book of 39–th World Congress of Surgery; ISS/SIC (Brussel, Belgium, August 26–30, 2001). – 2001. – P. 164.

184. Garib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1997. – Vol.26. – P.777-780.

185. Gartner R. Thyroxine treatment of benign goitre // *Acta Medica Austriaca.* – 1994. – Vol.21,N2. – P.44-47.

186. Gerber H., Burgi U., Peter H.J. Etiology and Pathogenesis of Thyroid Nodules // *Exp. Clin. Endocrinol.* – 1993. – J.101. – P. 97–101.

187. Gerber H., Burgi U., Peter H. J., Wagner H. E. The transformation of normal thyroid cells to goiter: the role of iodine depletion and repletion // *The Thyroid and Iodine / Merck European Thyroid Symposium (Warsaw 1996, May 16-18); Eds.: J. Naumann et al. – Stuttgart, New York: Schattauer, 1996. – P.65-74.*

188. Giacomelli L., Stio F., Pulcini A. et al. Role of total thyroidectomy in benign multinodular benign goiter // *G. Chir.* – 1997. – Vol.18, N 10. – P. 552-554.

189. Giammanco M., Di Gesu G., Massenti M. F. et al. Role of flow Doppler sonography in pre-operative diagnostics of the thyroid pathology // *Minerva Endocrinol.* – 2002. – 27, N.1. – P.1-10.

190. Gomez-Arnaiz N., Maravalli J., Gomez J. M. et al. The efficacy of the radioiodine treatment of toxic thyroid adenoma and multinodular goiter // *Rev. Clin. Esp.* – 1999. – Vol.19, N.10. – P.637-640.

191. Goretzki P. E., Witte J., Dotzenrath C. et al. Surgery for goiter in an endemic goiter area and its complications // *The Thyroid and iodine / Merck European Thyroid Symposium (Warsaw 1996, May 16-18); Eds.: J. Naumann et al. – Stuttgart, New York: Schattauer, 1996. – P.117-120.*

192. Greenspan F. S. The problem of the nodular goiter // *Med. Clin. North Am.* – 1991. – Vol.75, N.1. – P.195-209.

193. Haber R. S. Role of ultrasonography in the diagnosis and management of thyroid cancer // *Endocr. Pract.* – 2000. – Vol.6, N.5. – P.396-400.

194. Hamburger J. I. Effective use of fine-needle biopsy in the management of thyroid nodules // *Diagn. Oncol.* – 1991. – Vol.1. – P.177-180.

195. Hintze G., Emrich D., Kobberling J. Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1989. – Vol.19. – P.527-534.
196. Holzapfel H.-P., Fuhrer D., Wonerow P. et al. Constitutively activating TSH receptor mutations as a molecular basis for the aethiology of the toxic multinodular goitres // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1997. – Vol.105. – P.17-21.
197. Ibis E., Erbay G., Aras G., Akin A. Postoperative goitre recurrence rate in Turkey // *Acta endocrinol. (Copenh.)*. – 1991. – Vol.125. – P.33-37.
198. Khanna C. M., Magdum M., Ravishankart L. et al. Evaluation of long-term results of two schedules of treatment for toxic multinodular goitre with radioiodine therapy (I131) // *J. Assoc. Physicians India.* – 1996. – Vol.44, N.2. – P.102-105.
199. Kim E. K., Park C. S., Chung W. Y. et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2002. – 178, N.3. – P.687-691.
200. Klemi P., Joensun H., Nylamo E. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules // *Acta Cytol.* – 1991. – Vol.35. – P.434-438.
201. Koike E., Noguchi S., Yamashita H. et al. Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules: Prediction of malignancy // *Arch. Surg.* – 2001. – 136, N.3. – P.334-337.
202. Konarska L., Skierski J., Ellert A. et al. Comparative studies of nuclear DNA content in benign and malignant thyroid lesions // *Acta Biochim. Pol.* – 2001. – Vol. 48. – P.783-793.
203. Kraiem Z., Glaser B., Yigla M. et al. Toxic multinodular goiter: a variant of autoimmune hyperthyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1987. – Vol. 65, N.4. – P. 659-664.
204. Langsteger W., Koltringer P., Wolf G., Dominik K. et al. The Impact of Geographical, Clinical, Dietary and Radiation-induced Features in Epidemiology of Thyroid Cancer // *Cancer.* – 1993. – Vol. 29A. – P. 1547– 1553.

205. La Rosa G. L., Belfiore A., Gruffrida D. et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules // *Cancer*. – 1991. – Vol.67. – P.2137-2141.
206. Laurberg P. Multinodular goitre // *Thyroid international*.– 2000.– N3. 24p.
207. Layfield L. J., Reichman A., Bottles K., Guiliano A. Clinical determinants for the management of thyroid nodules by fine needle aspiration cytology // *Arch. Otolaryngol. Neck Surg*. – 1992. – Vol.118. – P.717-721.
208. Liu Q., Djuricin G., Prinz R. A. Total thyroidectomy for benign thyroid disease // *Surgery*. – 1998. – Vol.123, N.1. – P.2-7.
209. Lopez L. H., Herrera M. F., Gamino R. et al. Surgical treatment of multinodular goiter at the instituto Nacional de la Nutricion Salvador Zubiran // *Rev. Invest. Clin*. – 1997. – Vol.49, N.2. – P.105-109.
210. Marchesi M., Biffoni M., Tartaglia F. et al. Total versus subtotal thyroidectomy in the management of multinodular goiter // *Int. Surg*. – 1998. – Vol.83, N.3. – P.202-204.
211. Marcocci C. Carefulli monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 1994. – Vol.78. – P.818-823.
212. Mardel R. J., Gamlen T. R. *Thyroid function tests in clinical practice*. - Bristol: J. Wright & Sons, 1985. – 124p.
213. Mattioli F. P., Torre G. C., Borgonovo G. et al. Surgical treatment of multinodular goiter // *Ann. Ital. Chir*. – 1996. – Vol.67, N.3. – P.341-345.
214. Mazzaferri E. L. An overviem of the management of papillary and follicular carcinoma // *Thyroid*. – 1999. – Vol.9, N.5. – P.424-427.
215. Mazzaferri E. L. Management of a solitary thyroid nodule // *N. Engl. J. Med*. – 1993. – Vol. 328, N.8. – P.553-558.
216. Menten B. B., Yilmaz E., Ferankose Z. Thyroid function and recurrence rate following surgical treatment of non-toxic goitre: preliminary findings // *Gazi. Med. J*. – 1997. – Vol.8. – P.72-79.

217. Neumann S., Willgerodt H., Ackermann F. et al. Linkage of familial euthyroid goiter to the multinodular goiter – 1 locus and exclusion of the candidate genes thyroglobulin, thyroperoxidase and Na⁺/I-symporter // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol.84, N.10. – P. 3750-3756.

218. Onaran Y., Tezelman S., Gurel N. et al. The value of DNA content in predicting the prognosis of thyroid carcinoma in an endemic iodine deficiency region // *Acta Chir. Belg.* – 1999. – Vol.2. – P.30-35.

219. Orgiazzi J. Multinodular goiter: natural history // *Ann. Chir.* – 1999. – Vol.53, N.3. – P.233-236.

220. Paggi A., Persegani-Trimarchi C., Russo P. et al. Solitary nodular disease and multinodular goiter: a retrospective study on suppressive versus replacement levothyroxine therapy // *Endocr. Res.* – 1999. – Vol.25, N.2. – P.229-238.

221. Pappalardo G., Guadalaxara A., Frattaroli F. M. et al. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports // *Eur. J. Surg.* – 1998. – Vol.164. – P.501-506.

222. Pfanenstiel P. Therapie der endemischen struma mit levothyroxin und Iodid. Ergebnisse einer multizentrischen studie // *Deutsche Med. Wochenschr.* – 1988. – Vol.113, N.9. – P.326-331.

223. Pinchera A., Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Vitti P. Multinodular goiter. Epidemiology and prevention // *Ann. Ital. Chir.* – 1996. – Vol.67, N.3. – P.317-325.

224. Ravinsky E., Schafneck J. R. Fine needle aspirates of follicular lesions of the thyroid gland // *Acta Cytol.* – 1990. – Vol.34. – P. 813-820.

225. Samaan N. A., Schultz P. N., Hickey R. C. et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – Vol.75. – P.714-720.

226. Savin C. T. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol.331. – P.1249-1252.

227. Seiler C. A., Glaser Ch., Wagner H. E. Thyroid gland surgery in an endemic region // World J. Surgery. – 1996. – Vol.20. – P.593-597.
228. Seiler C. A., Schafer M., Buchler M. W. Surgery of the goiter // Ther. Umsch. – 1999. – Vol.56, N. 7. – P.380-384.
229. Shaha A. R., Di Maio T., Webber C., Jaffe B. M. Intraoperative decision making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section // Surgery. – 1990. – Vol.108. – P.964-971.
230. Siegel R. D., Lee S. L. Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multi-nodular goiter // Endocrinol. Metab. Clin. North Am.– 1998. – Vol.27, N.1. – P.151-168.
231. Sugeno A., Masuda H., Komatsu M. et al. Adenomatous goiter: therapeutic, strategy, postoperative outcome and study of epidermal growth factor receptor // Brit. J. Surg. – 1992. – Vol.79, N5. – P.404-406.
232. Tan G.H., Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approach to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging // Ann Intern Med .-1997. - Vol.126, N3.- P.226-231.
233. Tonacchera M., Agretti P., Chiovato L. et al. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol.85, n.6. – P.2270-2274.
234. Tsybrovskyy O., Doronina A., Buchinger W. et al. Unterscheidung zwischen follikularen adenomen und carcinomen der schilddruse mittels multiparametrischer karyometrie // 4 Kongress für Flow-Zytometrie und Bildanalyse in der Onkologie. – Graz, 1999. – P.7.
235. Tsybrovskyy O., Ramschak-Schwarzer S., Doronina A. et al. Unterscheidung zwischen follikularen adenomen und carcinomen der schilddruse mittels multipara-metrischer karyometrie und AgNOR // Acta Med. Austriaca. – 1999. – Heft 4. – P.118.

236. Tsybrovskyy O., Vassilenko I., Mannweiler S., Klimpfinger M. Multivariate karyometric approach in differential diagnosis of follicular thyroid neoplasms // *Virchows Arch.* – 1998. – Vol.433. – P.135-143.
237. Umeki K., Tanaka T., Yamamoto I. et al. Differential expression of dipeptidyl peptidase IV (CD26) and thyroid peroxidase in neoplastic thyroid tissues // *Endocrin. J.* – 1996. – Vol.43. – P.53-60.
238. Utiger R. D. The thyroid: Physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism and the painful thyroid // *Endocrinology and metabolism.* – New York: McGraw-Hill, inc. Health professional division. – 1995. – P.435-520.
239. Wasiak J., Pohle T. Operative treatment of the recurrent goitre with preexisting unilateral recurrent nerve palsy. A report of personal experiences // *Zentralbl. Chir.* – 1996. – Vol.121. – P.584-586.
240. Wesche M. F., Tiel-van Buul M. M., Smits N. J., Wiersinga W. M. Reduction in goiter size by ¹³¹I therapy in patients with non-toxic multinodular goiter // *Eur. J. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 7, N.2. – P.86-87.
241. Zoro P., Vassko V., Garcia S. et al. Malignancy markers in the cytological diagnosis of thyroid nodules: dipeptidyl aminopeptidase IV (DAP IV) // *Ann. Pathol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 261–265.