

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**МОРОЗОВИЧ ІГОР ІГОРОВИЧ**

УДК: 616.441-002:616.441-006.5]-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ**  
**НА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

Науковий керівник – **Шідловський Олександр Вікторович**, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2026

## АНОТАЦІЯ

*Морозович І. І.* Оптимізація лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України. Тернопіль, 2026.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України. Тернопіль, 2026.

Дисертаційна робота присвячена актуальним питанням ендокринної хірургії, зокрема діагностиці та лікуванню аутоімунного тиреоїдиту. Вона базується на нових наукових даних щодо порушень перекисно-антиоксидантного балансу. У роботі обґрунтовано застосування вітаміну С для підвищення антиоксидантного захисту, що сприяє продовженню еутиреоїдного стану та уповільненню розвитку гіпотиреозу. Крім того, показано, що включення антиоксидантної терапії у периопераційний період підвищує ефективність хірургічного лікування, знижуючи ризик специфічних ускладнень і зберігаючи функціональну здатність щитоподібної залози.

Було відібрані 147 хворих з діагнозом аутоімунний тиреоїдит в еутиреоїдній фазі. Тривалість захворювання становила до 3 років. За методами лікування всіх пацієнтів розділено на 2 групи – консервативну, яка становить 62 хворих та хірургічну – 85.

У консервативну групу ввійшло 62 хворих на аутоімунний тиреоїдит без наявної вузлової патології. Даним пацієнтам проводилася консервативна терапія. Вони розділені на 2 підгрупи – основна (30 хворих) та контрольна (32 хворих). Пацієнтам основної підгрупи в лікуванні АІТ ми застосували вітамін С перорально в дозі 3 гр/добу протягом 1,5 міс з наступною перервою

у 2 міс, після чого віт С призначався протягом 1 міс кожні 2 міс впродовж 3 років. Пацієнтам контрольної групи проводилося динамічне спостереження (при розвитку у них гіпотиреозу призначалася замісна гормонотерапія препаратами левотиреоксину).

У групу хірургічного лікування, ввійшло 85 хворих на вузловий зоб на фоні аутоімунного тиреоїдиту з розвитком компресійного синдрому. В усіх пацієнтів вузли мали доброякісну характеристику згідно з ТАПБ (Bethesda II). Даних хворих розділено на 2 підгрупи – контрольна (n=45), яким виконано лише хірургічне лікування, та основна (n=40), яким призначали вітамін С перорально за 1,5 місяця до хірургічного втручання щоденно в дозі 3 г/добу. В післяопераційному періоді хворим основної підгрупи призначали вітамін С по схемі – 3 г на добу тривалістю один місяць що пів року протягом трьох років.

Усім хворим проведено хірургічне лікування в об'ємі екстрафасціальної гемітиреоїдектомії з використанням методу ідентифікації нервів гортані серед інших тканин операційної рани.

Усім пацієнтам проводилося дослідження за загальноприйнятими методами, визначення найбільш активних показників перекисно-антиоксидантного балансу – малонового діальдегіду (МДА), фермента антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД) та рівня прозапальних (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) та протизапальних (IL-10) цитокінів.

Крім цього обстежено 30 здорових пацієнтів без патології щитоподібної залози чи іншого аутоімунного процесу, визначаючи активність перекисно-антиоксидантного балансу.

Встановлено, що АІТ супроводжується вираженим цитокіновим дисбалансом із переважанням прозапальних медіаторів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) на тлі відносної недостатності протизапальної ланки (IL-10), ступінь якого залежить від фази захворювання, тяжкості гіпотиреозу та рівня АТІО.

Крім того, встановлено чітку залежність рівнів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6 від титрів АТПО: при АТПО < 500 од/мл TNF- $\alpha$  підвищувався у 3,9 раза, при 500–1000 од/мл – у 7,7 раза, а при > 1000 од/мл – у 9 разів порівняно зі здоровими особами. Підвищення IL-10 при цьому було мінімальним, що вказує на недостатність протизапальної відповіді при високій активності аутоімунного процесу

Доведено наявність стійкого оксидативного дисбалансу при АІТ, який проявляється підвищенням інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (зростання малонового діальдегіду) та пригніченням ферментативного антиоксидантного захисту (зниження активності супероксиддисмутази). Вираженість оксидативного дисбалансу прямо залежить від активності аутоімунного процесу, що підтверджує його ключову патогенетичну роль у прогресуванні захворювання.

Рівень МДА – основного показника інтенсивності перекисного окиснення у пацієнтів з еутиреоїдною фазою АІТ перевищував контрольні значення більш ніж у 3 рази (1,6 мкмоль/мл проти 0,5 мкмоль/мл) і надалі зростав у міру прогресування захворювання – до 1,9 мкмоль/мл при субклінічному гіпотиреозі, 2,4 мкмоль/мл при маніфестному гіпотиреозі та досягав максимальних значень у тиреотоксичній фазі (2,6 мкмоль/мл).

Паралельно зростанню рівня МДА спостерігалось поступове та достовірне зниження активності СОД, що свідчить про значне виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Аналіз показників оксидативного статусу залежно від рівня АТПО підтвердив їх тісний взаємозв'язок з активністю аутоімунного процесу. Так, при АТПО < 500 од./мл рівень МДА підвищувався до  $(1,6 \pm 0,22)$  мкмоль/мл, при 500–1000 од./мл – до  $(2,0 \pm 0,25)$  мкмоль/мл, а при АТПО > 1000 од./мл – до  $(2,5 \pm 0,30)$  мкмоль/мл, тоді як активність СОД відповідно знижувалася з 160 од/мл до 125 од/мл і 115 од/мл.

Показано, що тривале застосування вітаміну С у хворих на АІТ достовірно знижує рівень прозапальних цитокінів, інтенсивність оксидативного стресу та сприяє відновленню активності антиоксидантних ферментів.

У контрольній підгрупі протягом 3 років відзначалося прогресивне зростання рівня прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), що супроводжувалося підвищенням IL-10 як компенсаторної реакції. Натомість в основній підгрупі, яка отримувала вітамін С, зафіксовано виражене зниження рівнів прозапальних цитокінів і IL-10, що свідчить про зменшення запального процесу та ефективність антиоксидантної терапії.

Через 3 роки спостереження еутиреоїдний стан зберігався у 22 (62 %) пацієнтів, які отримували вітамін С, порівняно з 10 (33 %) у контрольній підгрупі; відзначено стабілізацію ехоструктури щитоподібної залози.

У контрольній підгрупі за 3 роки об'єм залози зріс з (21,2  $\pm$  0,3) см<sup>3</sup> до (25,3  $\pm$  0,3) см<sup>3</sup> (+19 %), із формуванням неоднорідної ехоструктури, множинних сполучнотканинних включень та гіпоехогенних ділянок. В основній підгрупі, навпаки, відзначено зменшення об'єму щитоподібної залози з (19,0  $\pm$  0,3) см<sup>3</sup> до (17,1  $\pm$  0,2) см<sup>3</sup> (-10 %) та стабілізацію ехоструктури; залоза зберігала переважно однорідну будову з помірно зниженою дифузною ехогенністю.

Безпека терапії була задовільною: побічні реакції на високі дози вітаміну С зафіксовано у 2 хворих (6,26 %) і мали легкий, мінущий характер (диспептичні явища, шкірні алергічні прояви), не потребували відміни лікування та коригувалися симптоматично.

У хворих з АІТ і вузловими утвореннями, яким виконувалося хірургічне лікування, застосування вітаміну С у периопераційному періоді асоціювалося зі зменшенням вираженості фіброзно-запальних змін, поліпшенням інтраопераційних умов, скороченням тривалості операції та об'єму крововтрати, а також зі зниженням частоти післяопераційних

ускладнень. У віддаленому періоді у цих пацієнтів довготривало зберігався еутиреοїдний стан і сповільнювалося прогресування структурних змін щитоподібної залози.

В основній підгрупі групи хірургічного лікування через 3 роки еутиреοїдний стан зберігався у 25 (62,5 %) пацієнтів, тоді як у контрольній – лише у 15 (33,4 %). Виникнення гіпотиреозу в основній підгрупі мав пізніший і більш поступовий характер, тоді як у контрольній підгрупі гіпотиреоз виникав частіше та в більш ранні терміни.

Через 3 роки відсутність нових вузлів і стабільну ехоструктуру контрлатеральної частки відзначено у 31 хворого (77,5 %) основної підгрупи проти 33 (73,3 %) у контрольній. Частота вузлоутворення була нижчою в основній підгрупі (22,5 % проти 26,7 %), а поява вузлів характеризувалася пізнішими термінами.

У пацієнтів основної підгрупи групи хірургічного лікування спостерігалось стійке та прогресивне зниження рівня МДА з 1,8 мкмоль/л до 1,1 мкмоль/л, тоді як у контрольній підгрупі рівень МДА залишався підвищеним і зростав з 1,7 мкмоль/л до 2,7 мкмоль/л. Активність СОД в основній підгрупі зросла з 131,1 од/мл до 158 од/мл, наближаючись до референтних значень, тоді як у контрольній підгрупі знизилася до з 119 од/мл до 101 од/мл, що свідчить про виснаження антиоксидантної системи.

У пацієнтів основної підгрупи групи хірургічного лікування відзначено менш виражений перитиреοїдний фіброзний процес, тканина щитоподібної залози в порівнянні з операціями в контрольній підгрупі була еластичніша, відмічалася диференціація шарів між залозою і навколишніми структурами. Це сприяло спрощенню технічних умов операції, скороченню її тривалості на 10,8 хв (24,4 %) та зменшенню об'єму крововтрати на 11,7 мл (22,4 %). Частота специфічних ускладнень (гіпопаратиреоз, парез голосової зв'язки, дисфонія) була нижчою порівняно з контрольною підгрупою. Гіпопаратиреоз у післяопераційному періоді був зареєстрований у 2 пацієнтів основної

підгрупи (5,0 %), тоді як у контрольній підгрупі – у 4 хворих (8,89 %). Парез голосової зв'язки спостерігався у 1 пацієнта основної підгрупи (2,5 %) проти 3 пацієнтів контрольної підгрупи (6,66 %). Дисфонія, не пов'язана з ушкодженням нервів гортані, також реєструвалася рідше серед хворих основної підгрупи – у 3 випадках (7,5 %) порівняно з 5 випадками (11,11 %) у контрольній підгрупі.

Хоча отримані відмінності не в усіх випадках досягають статистичної значущості, вони мають клінічне значення та свідчать про сприятливіші умови перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів, які отримували вітамін С. Зменшення частоти ускладнень може бути пов'язане зі зниженням вираженості перитиреоїдного запалення, кращою візуалізацією та збереженням прищитоподібних залоз і гортанних нервів, а також із мембраностабілізуючою та антиоксидантною дією аскорбінової кислоти.

У 3 пацієнтів (7,5 %) відзначено побічні ефекти вітаміну С, переважно легкі (диспепсія, шкірний висип, свербіж), які купірувалися симптоматично. У одного хворого (1,17 %) розвинувся ангіоневротичний набряк Квінке, через що препарат відмінено, та хворий виключений з дослідження.

Отримані результати обґрунтовують доцільність включення показників цитокінового профілю та оксидативного стресу до комплексної оцінки перебігу АІТ, а також патогенетично обґрунтовують використання вітаміну С як допоміжного методу консервативної та хірургічної корекції автоімунного тиреоїдиту з вузлоутворенням.

*Наукова новизна одержаних результатів.* Продемонстровано тісний зв'язок між підвищенням рівня МДА, рівнем прозапальних цитокінів, зниженням активності СОД та активністю АІТ, що визначає оксидативний стрес як фактор підтримки хронічного запалення та прогресування функціональної недостатності щитоподібної залози. Вперше встановлено, що застосування вітаміну С у комплексному лікуванні хворих на АІТ знижує рівень активності перекисного окиснення ліпідів, підвищує активність

ферментів антиоксидантного захисту, нормалізує баланс прозапальних та протизапальних цитокінів, стабілізує функціональний стан щитоподібної залози. Вперше доведено, що передопераційне застосування вітаміну С при гемітиреоїдектомії у хворих на АІТ зменшує вираженість перитиреоїдного фіброзно-запального процесу, покращує інтраопераційні умови та знижує ризик специфічних ускладнень.

*Практичне значення одержаних результатів* полягає в можливості поєднання антиоксидантної підтримки з традиційними терапевтичними та хірургічними методами для стабілізації функціонального стану щитоподібної залози, пригнічення активності хронічного запального аутоімунного процесу.

Матеріали дисертації впроваджено в лікувальний процес хірургічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», у навчальний процес кафедри загальної хірургії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

*Ключові слова:* аутоімунний тиреоїдит, вузлуотворення, оксидативний стрес, антиоксиданти, вітамін С, лікувальна тактика.

## ABSTRACT

*Morozovych I. I.* Optimization of treatment of patients with autoimmune thyroiditis – Qualification scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in Specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. Ternopil, 2025.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. Ternopil, 2025.

The dissertation is devoted to topical issues of endocrine surgery, in particular the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis. It is based on

new scientific data on violations of the peroxide-antioxidant balance. The paper substantiates the use of vitamin C to increase antioxidant protection, which contributes to the continuation of the euthyroid state and slowing down the development of hypothyroidism. In addition, it has been shown that the inclusion of antioxidant therapy in the perioperative period increases the effectiveness of surgical treatment, reducing the risk of specific complications and preserving the functional capacity of the thyroid gland.

147 patients diagnosed with autoimmune thyroiditis in the euthyroid phase were selected. The duration of the disease was up to 3 years. According to the methods of treatment, all patients are divided into 2 groups – conservative, which is 62 patients, and surgical – 85.

The conservative group included 62 patients with autoimmune thyroiditis without existing nodal pathology. Conservative therapy was performed on these patients. They are divided into 2 subgroups – main (30 patients) and control (32 patients). In patients of the main subgroup in the treatment of AIT, we administered vitamin C orally at a dose of 3 g/day for 1.5 months followed by a break of 2 months, after which vit C was prescribed for 1 month every 2 months for 3 years. Patients of the control group underwent dynamic monitoring (when they developed hypothyroidism, hormone replacement therapy with levothyroxin drugs was prescribed).

The group of surgical treatment included 85 patients with nodular goiter against the background of autoimmune thyroiditis with the development of compression syndrome. In all patients, the nodes had a benign characteristic according to TAPB (Bethesda II). These patients are divided into 2 subgroups – control (n=45), who underwent only surgical treatment, and main (n=40), who were prescribed vitamin C orally 1.5 months before surgery daily at a dose of 3 g/day. In the postoperative period, patients of the main subgroup were prescribed vitamin C according to the scheme – 3 g per day lasting one month every six months for three years.

All patients underwent surgical treatment in the volume of extrafascial hemithyroidectomy using the method of identifying the nerves of the larynx among other tissues of the surgical wound.

All patients were studied according to generally accepted methods, determination of the most active indicators of peroxidative – antioxidant balance of malondialdehyde (MDA), antioxidant protection enzyme – superoxide dismutase (SOD) and the level of pro-inflammatory (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines.

In addition, 30 healthy patients without thyroid pathology or other autoimmune process were examined, determining the activity of the peroxidant-antioxidant balance.

Results. It was established that AIT is accompanied by a pronounced cytokine imbalance with a predominance of pro-inflammatory mediators (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) against the background of relative insufficiency of the anti-inflammatory link (IL-10), the degree of which depends on the phase of the disease, the severity of hypothyroidism and the level of ATPO.

In addition, a clear dependence of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 levels on ATPO titers was established: at ATPO < 500 units/ml, TNF- $\alpha$  increased by 3.9 times, at 500–1000 units/ml – by 7.7 times, and at > 1000 units/ml – by 9 times compared to healthy individuals. The increase in IL-10 was minimal, which indicates the insufficiency of the anti-inflammatory response with high activity of the autoimmune process

The presence of a persistent oxidative imbalance in AIT, which is manifested by an increase in the intensity of lipid peroxidation (increase in malondialdehyde) and inhibition of enzymatic antioxidant protection (decrease in superoxide dismutase activity), has been proven. The severity of the oxidative imbalance directly depends on the activity of the autoimmune process, which confirms its key pathogenetic role in the progression of the disease.

The MDA level – of the baseline measure of saturation oxidation intensity in patients with euthyroid phase AIT exceeded control values by more than 3-fold (1.6  $\mu\text{mol/ml}$  vs. 0.5  $\mu\text{mol/ml}$ ) and further increased as the disease progressed – to 1.9  $\mu\text{mol/ml}$  in subclinical hypothyroidism, 2.4  $\mu\text{mol/ml}$  in manifest hypothyroidism and reached maximum values in thyrotoxic phase (2.6  $\mu\text{mol/ml}$ ).

In parallel with the growth of MDA, there was a gradual and significant decrease in the activity of SOD, which indicates a significant depletion of the enzymatic link of the antioxidant system.

Analysis of the indicators of oxidative status depending on the level of ATPO confirmed their close relationship with the activity of the autoimmune process. Thus, at ATPO < 500 units/ml, MDA levels increased to (1.6  $\pm$  0.22)  $\mu\text{mol/ml}$ , at 500–1000 units/ml – to (2.0  $\pm$  0.25)  $\mu\text{mol/ml}$ , and at ATPO >1000 units/ml – to (2.5  $\pm$  0.30)  $\mu\text{mol/ml}$ , while SOD activity decreased from 160 to 125 and 115 units/ml, respectively.

It has been shown that long-term use of vitamin C in patients with AIT significantly reduces the level of pro-inflammatory cytokines, the intensity of oxidative stress and contributes to the restoration of the activity of antioxidant enzymes.

In the control subgroup, a progressive increase in proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) was noted for 3 years, which was accompanied by an increase in IL-10 as a compensatory reaction. Instead, the main subgroup that received vitamin C recorded a pronounced decrease in the levels of proinflammatory cytokines and IL-10, which indicates a decrease in the inflammatory process and the effectiveness of antioxidant therapy.

After 3 years of follow-up, the euthyroid state was maintained in 22 (62 %) vitamin C-treated patients compared to 10 (33 %) in the control subgroup; stabilization of the thyroid echostructure was noted.

In the control subgroup, in 3 years, the gland volume increased from (21.2  $\pm$  0.3)  $\text{cm}^3$  to (25.3  $\pm$  0.3)  $\text{cm}^3$  (+19 %), with the formation of heterogeneous

echostructure, multiple connective tissue inclusions and hypoechogenic areas. In the main subgroup, in contrast, a decrease in thyroid volume from  $(19.0 \pm 0.3) \text{ cm}^3$  to  $(17.1 \pm 0.2) \text{ cm}^3$  ( $-10 \%$ ) and stabilization of the echostructure were noted; the gland maintained a predominantly homogeneous structure with moderately reduced diffuse echogenicity.

The safety of therapy was satisfactory: adverse reactions to high doses of vitamin C were recorded in 2 patients (6.26 %) and had a mild, transient nature (dyspeptic phenomena, allergic skin manifestations), did not require withdrawal of treatment and were corrected symptomatically.

In patients with AIT and nodular formations undergoing surgical treatment, the use of vitamin C in the perioperative period was associated with a decrease in the severity of fibro-inflammatory changes, improvement of intraoperative conditions, reduction in the duration of surgery and blood loss volume, as well as with a decrease in the frequency of postoperative complications. In the remote period, these patients maintained a long-term euthyroid state and slowed down the progression of structural changes in the thyroid gland.

In the main subgroup of the surgical treatment group, after 3 years, the euthyroid state was maintained in 25 (62.5 %) patients, while in the control group – only in 15 (33.4 %). The occurrence of hypothyroidism in the main subgroup was of a later and more gradual nature, while in the control subgroup hypothyroidism occurred more frequently and in earlier terms.

After 3 years, the absence of new nodes and stable echostructure of the contralateral lobe was noted in 31 patients (77.5 %) of the main subgroup against 33 (73.3 %) in the control group. The frequency of nodulation was lower in the main subgroup (22.5 % vs. 26.7 %) and the appearance of nodes was characterized by later terms.

In patients of the main subgroup of the surgical treatment group, there was a sustained and progressive decrease in MDA levels from  $1.8 \mu\text{mol/L}$  to  $1.1 \mu\text{mol/L}$ , while in the control subgroup, MDA levels remained elevated and increased from

1.7  $\mu\text{mol/L}$  to 2.7  $\mu\text{mol/L}$ . SOD activity in the main subgroup increased from 131.1 u/ml to 158 u/ml, approaching the reference values, while in the control subgroup decreased to 119 u/ml to 101 u/ml, suggesting depletion of the antioxidant system.

In the patients of the main subgroup of the surgical treatment group, a less pronounced perithyroid fibrous process was noted, the tissue of the thyroid gland was more elastic compared to the operations in the control subgroup, and the differentiation of the layers between the gland and the surrounding structures was noted. This contributed to simplifying the technical conditions of the operation, reducing its duration by 10.8 min (24.4 %) and reducing the volume of blood loss by 11.7 ml (22.4 %). The incidence of specific complications (hypoparathyroidism, vocal cord paresis, dysphonia) was lower compared to the control subgroup. Hypoparathyroidism in the postoperative period was reported in 2 patients in the main subgroup (5.0 %), while in the control subgroup it was reported in 4 patients (8.89 %). Vocal ligament paresis was observed in 1 major subgroup patient (2.5 %) versus 3 control subgroup patients (6.66 %). Non-laryngeal nerve injury dysphonia was also reported less frequently among patients in the main subgroup – in 3 cases (7.5 %) compared to 5 cases (11.11 %) in the control subgroup.

Although the differences obtained do not reach statistical significance in all cases, they are of clinical relevance and suggest more favorable conditions for the course of the postoperative period in patients receiving vitamin C. The reduction in the incidence of complications may be associated with a reduction in the severity of perithyroid inflammation, better visualization and preservation of the parathyroid glands and laryngeal nerves, and with the membrane-stabilizing and antioxidant effects of ascorbic acid.

In 3 patients (7.5 %), side effects of vitamin C were noted, mostly mild (dyspepsia, skin rash, itching), which stopped symptomatically. One patient (1.17 %) developed angioedema Quincke, causing the drug to be withdrawn, and the patient was excluded from the study.

The obtained results justify the expediency of including indicators of the cytokine profile and oxidative stress in the comprehensive assessment of the course of AIT, and also pathogenetically justify the use of vitamin C as an auxiliary method of conservative and surgical correction of autoimmune thyroiditis with nodulation.

*Scientific novelty of the obtained results.* A close association between increased MDA levels, proinflammatory cytokine levels, decreased SOD activity and AIT activity has been demonstrated, defining oxidative stress as a factor in maintaining chronic inflammation and progression of thyroid functional failure. For the first time, it was established that the use of vitamin C in the complex treatment of patients with AIT reduces the level of lipid peroxidation activity, increases the activity of antioxidant protection enzymes, normalizes the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, and stabilizes the functional state of the thyroid gland. For the first time, it has been proven that the preoperative use of vitamin C in hemithyroidectomy in patients with AIT reduces the severity of the perithyroid fibro-inflammatory process, improves intraoperative conditions and reduces the risk of specific complications.

*The practical significance of the obtained results* lies in the possibility of combining antioxidant support with traditional therapeutic and surgical methods to stabilize the functional state of the thyroid gland, suppress the activity of the chronic inflammatory autoimmune process.

The materials of the dissertation were introduced into the treatment process of the surgical department of the Communal Non-Commercial Enterprise «Ternopil Communal City Hospital № 2», into the educational process of the Department of General Surgery of the Ternopil National Medical University named after I. I. Gorbachevsky of the Ministry of Health of Ukraine.

*Key words:* autoimmune thyroiditis, nodulation, oxidative stress, antioxidants, vitamin C, treatment tactics.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Шідловський В, Шідловський О, Морозович І, Привроцький В, Остапчук В. Профілактика й лікування післяопераційного гіпопаратиреозу. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2025;4:13-19. doi: 10.30978/CEES-2025-4-13. *(Здобувачем проведено огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення отриманих даних; Шідловський В. надавав консультативну допомогу у формулюванні висновків; Шідловський О. провів редагування статті; Привроцький В. підготував статтю до друку, Остапчук В. – участь в аналізі літературних джерел)*
2. Шідловський В, Шідловський О, Дивак А, Морозович І, Привроцький В. Оцінка методів ідентифікації та моніторингу нервів гортані. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2025;1:27-34. doi: 10.30978/CEES-2025-1-27. *(Здобувачем проведено огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення отриманих даних; Шідловський В. надавав консультативну допомогу у формулюванні висновків; Шідловський О. провів редагування статті; Дивак А. провів збір та опрацювання матеріалу; Привроцький В. підготував статтю до друку).*
3. Шідловський О, Морозович І. Особливості перекисного окиснення та рівня цитокінів у хворих на аутоімунний тиреоїдит. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2026;22(1):72-76. doi: 10.22141/2224-0721.22.1.2026.1678. *(Здобувачем здійснено огляд літературних джерел, проведено дослідження, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовано статтю до друку; Шідловський О. надавав консультативну допомогу у формулюванні висновків).*

4. Шідловський О, Морозович І. Результати хірургічного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит з вузлуотворенням при застосуванні вітаміну С. *Перспективи та інновації науки*. 2026;2(60):2757-2765. doi: 10.52058/2786-4952-2026-2(60)-2757-2765. *(Здобувачем здійснено огляд літературних джерел, проведено дослідження, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовано статтю до друку; Шідловський О. надавав консультативну допомогу у формулюванні висновків)*  
*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*
5. Шідловський ВО, Шідловський ОВ, Морозович П. Аутоімунний тиреоїдит. Проблеми діагностики та лікування. В: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 13-14; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2023. с. 64.  
*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*
6. Шідловський ОВ, Морозович П. Аутоімунний тиреоїдит. Сучасний погляд на проблемне питання. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025;24(1). doi:10.24061/1727-0847.24.1.2025.14. *(Здобувачем здійснено огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення даних, підготовано статтю до друку; Шідловський О. надавав консультативну допомогу у формулюванні висновків).*
7. Шідловський ОВ, Морозович П. Роль оксидативного стресу в розвитку аутоімунного тиреоїдиту: сучасний стан проблеми. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025;21(1):77-81. doi: 10.22141/2224-0721.21.1.2025.1494. *(Здобувачем здійснено огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення даних, підготовано статтю до друку; Шідловський О. надавав консультативну допомогу у формулюванні висновків).*

8. Крицький Т, Мігенко Л, Творко В, Юрій К, Чарнош С, Морозович І. Дослідження глобальної актуальності резекції щитоподібної залози. *Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*. 2025;2(8):58-66. doi: 10.32689/2663-0672-2025-2-8. *(Здобувачем проведено огляд літературних джерел; Крицький Т. провів узагальнення даних; Мігенко Л. – редагування статті; Творко В. надавав консультативну допомогу у формулюванні висновків; Юрій К. збір матеріалу; Чарнош С. підготувала статтю до друку)*
9. Шідловський В, Шідловський О, Морозович І, Привроцький В. Післяопераційний гіпаратиреоз: актуальність, профілактика, лікування. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2024;3:28-36. doi:10.30978/CEES-2024-3-28. *(Здобувачем проведено огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення даних; Шідловський В. надавав консультативну допомогу у формулюванні висновків; Шідловський О. провів редагування статті; Привроцький В. підготував статтю до друку)*
10. Творко ВМ, Медвідь ІІ, Воронцова ТО, Морозович ІІ. Залишкові нейропсихіатричні симптоми при гіпотиреозі: сучасні аспекти діагностики та лікування. *Перспективи та інновації науки*. 2025;12(58):2941–2955. doi:10.52058/2786-4952-2025-12(58)-2941-2955 *(Здобувачем проведено огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення отриманих даних; Творко В. М. підготував статтю до друку; Медвідь І. І. провів редагування статті; Воронцова Т. О. надала консультативну допомогу у формулюванні висновків)*

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	20
Вступ	21
Розділ 1 Актуальність проблеми аутоімунного тиреоїдиту (огляд літератури)	27
1.1 Епідеміологія аутоімунного тиреоїдиту	27
1.2 Роль процесів перекисного окислення у розвитку та перебігу аутоімунного перебігу	33
1.3 Погляд на діагностику аутоімунного тиреоїдиту	37
1.4 Сучасне уявлення про лікувальну тактику хворих на аутоімунний тиреоїдит	41
1.5 Сучасні аспекти медикаментозного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит	42
1.6 Малоінвазивні технології в лікуванні аутоімунного тиреоїдиту	45
1.7 Аспекти хірургічного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит	47
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	52
2.1 Матеріали дослідження	52
2.2 Методи дослідження	60
Розділ 3 Показники оксидативного стресу, цитокінової регуляції в крові у хворих на аутоімунний тиреоїдит	65
3.1 Рівень цитокінів у крові хворих на аутоімунний тиреоїдит	65
3.2 Активність перекисного окиснення та антиоксидантного захисту при аутоімунному тиреоїдиті	74

Розділ 4 Антиоксидантна терапія в лікуванні хворих на аутоімунний тиреоїдит	84
4.1 Патогенетичне обґрунтування застосування антиоксидантних препаратів в лікуванні хворих на аутоімунний тиреоїдит	84
4.2 Оцінка віддалених результатів застосування антиоксидантів у хворих на аутоімунний тиреоїдит	87
Розділ 5 Аналіз результатів хірургічного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит з вузлоутворенням і антиоксидантною терапією	96
5.1 Оцінка результатів хірургічного лікування аутоімунного тиреоїдиту з вузлоутворенням при застосуванні вітаміну С	96
5.2 Інтраопераційні особливості перебігу аутоімунного тиреоїдиту у хворих при застосуванні вітаміну С у передопераційному періоді	115
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	120
Висновки	131
Практичні рекомендації	133
Список використаних джерел	134
Додатки	167

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АІТ – аутоімунний тиреоїдит  
АТПО – антитіла до тиреоїдної пероксидази  
АТТГ – антитіла до тиреоглобуліну  
АФК – активні форми кисню  
ВР – вільні радикали  
КТ – комп'ютерна томографія  
ЛІТТ – лазеріндукована інтерстиціальна термотерапія  
МДА – малоновий діальдегід  
МРТ – магнітно-резонансна томографія  
ОС – оксидативний стрес  
ПОЛ – пошперекисне окиснення ліпідів  
РЧА – радіочастотна абляція  
СОД – супероксиддисмутаза  
Т<sub>3</sub> – трийодтиронін  
Т<sub>4</sub> – тироксин  
ТАПБ – тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія  
ТТГ – тиреотропний гормон  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ЩЗ – щитоподібна залоза  
ІЛ – інтерлейкіни  
TNF- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин  $\alpha$

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Аутоімунний тиреоїдит (АІТ) є одним із найпоширеніших захворювань щитоподібної залози та провідною причиною первинного гіпотиреозу, формуючи до 40 % усієї тиреоїдної патології та до 70 % випадків гіпотиреозу [1, 2, 206]. Захворювання частіше трапляється у жінок середнього віку, що пов'язують із генетичними факторами, впливом статевих гормонів та особливостями імунної відповіді [3]. Реальна поширеність АІТ залишається недооціненою через тривалий безсимптомний перебіг і фокус клініцистів переважно на наслідках захворювання – гіпотиреозі [2, 3].

АІТ є органоспецифічним аутоімунним процесом, що характеризується лімфоплазмочитарною інфільтрацією, продукцією антитиреоїдних антитіл (переважно до тиреопероксидази), прогресуючою деструкцією тиреоцитів і заміщенням паренхіми фіброзною тканиною [4, 5]. Етіологія та патогенез захворювання залишаються до кінця не з'ясованими [6]. Провідна роль відводиться поєднанню генетичної схильності (HLA-асоціації, поліморфізми RTPN22, CTLA-4, TSHr) та факторів зовнішнього середовища, серед яких надлишкове або недостатнє надходження йоду, дефіцит селену й інших мікроелементів, хронічний стрес, інфекції, дисбіоз кишечника та вплив токсичних агентів [6-8].

Важливу роль у розвитку та прогресуванні АІТ має цитокіновий дисбаланс [9,11,14]. У хворих виявляють підвищення рівнів прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17) на тлі відносної недостатності протизапальних факторів, що асоціюється з активністю аутоімунного процесу, фіброзом щитоподібної залози та прогресуванням гіпотиреозу [17, 30, 31, 32]. Порушення диференціювання Т-лімфоцитів і активація В-клітин з утворенням антитіл до тиреоїдних антигенів є ключовими механізмами імунного ушкодження [32, 33, 34].

Окрему патогенетичну роль відіграє оксидативний стрес [42]. У хворих на АІТ, особливо в гіпотиреоїдній фазі, спостерігається активація процесів перекисного окислення ліпідів і зниження активності антиоксидантних ферментів [52]. Малоновий альдегід розглядається як найбільш інформативний маркер оксидативного стресу [56]. Дисбаланс між про- та антиоксидантними системами сприяє пошкодженню тиреоцитів і підтриманню хронічного запалення, що обґрунтовує інтерес до антиоксидантної терапії як потенційного патогенетичного підходу [57, 60-65].

Діагностика АІТ ґрунтується на комплексній оцінці клінічних даних, гормонального статусу, рівнів антитиреоїдних антитіл, ультразвукової картини щитоподібної залози та результатів тонкоглкової аспіраційної пункційної біопсії при вузлуотворенні [68,69]. Водночас відсутній стандартизований алгоритм діагностики, що ускладнює вибір лікувальної тактики, особливо при поєднанні АІТ з вузловими утворами та екстратиреоїдними проявами [71, 72, 73, 79].

Сучасне лікування АІТ залишається переважно симптоматичним і спрямоване на корекцію гіпотиреозу шляхом замісної терапії левотироксином [87, 91]. Патогенетичного лікування, здатного впливати на аутоімунний процес, на сьогодні не існує [101]. Досліджуються можливості застосування селену, вітамінів, антиоксидантів та імуномодуляторів, проте результати залишаються суперечливими [102, 105, 108, 111].

Хірургічне лікування АІТ є дискусійним [107, 115]. Показання до операції включають компресійний синдром, поєднання з вузловими утворами або раком щитоподібної залози, а також тяжкі екстратиреоїдні прояви [115, 116]. Об'єм операційного втручання варіює від органозберігаючих операцій до тиреоїдектомії, при цьому відсутні чітко визначені критерії вибору оптимальної тактики [117, 118, 119, 127]. Активно розвиваються

малоінвазивні технології лікування вузлової патології, однак їх ефективність саме при АІТ потребує подальшого вивчення [206].

Таким чином, аутоімунний тиреоїдит є складною мультифакторною патологією з системними проявами, невизначеними патогенетичними механізмами та відсутністю стандартизованих підходів до діагностики й лікування. Це зумовлює актуальність подальших досліджень, спрямованих на поглиблене вивчення ролі цитокінового дисбалансу та оксидативного стресу, а також на розробку комплексних діагностично-лікувальних алгоритмів для хворих на АІТ, зокрема з вузлуотворенням.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дане дисертаційне дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України «Мініінвазивні ендovasкулярні та лапароскопічні методи діагностики та лікування основної хірургічної патології в умовах поліморбідності» (номер державної реєстрації 0125U000138).

**Мета дослідження:** оптимізувати лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит з вузлуотворенням шляхом впровадження комплексної оцінки клінічних, імунологічних, гормональних особливостей перебігу захворювання та застосування антиоксидантів для корекції порушень перекисно-антиоксидантного балансу і функціонального стану щитоподібної залози.

**Завдання дослідження.**

1. Оцінити діагностичну та прогностичну значущість прозапальних і протизапальних цитокінів у перебігу аутоімунного тиреоїдиту залежно від активності аутоімунного процесу.
2. Дослідити особливості оксидативного стресу при аутоімунному тиреоїдиті та його зв'язок з активністю аутоімунного процесу і порушенням функції щитоподібної залози.

3. Дослідити вплив вітаміну С на оксидативний стрес, цитокіновий баланс, активність аутоімунного процесу і функціональний стан щитоподібної залози у хворих на АІТ.
4. Визначити можливість проведення гемітиреоїдектомії при АІТ з вузлоутворенням.
5. Визначити вплив периопераційного застосування вітаміну С на функціональний стан щитоподібної залози, імунологічні показники та інтраопераційні технічні умови виконання операцій у хворих на аутоімунний тиреоїдит, які підлягають гемітиреоїдектомії.
6. Оцінити ефективність комплексної терапії аутоімунного тиреоїдиту в післяопераційному періоді, що включає антиоксидантну підтримку, щодо стабілізації функціонального стану щитоподібної залози, зниження активності хронічного запального процесу та запобігання прогресуванню вузлових утворень.

*Об'єкт дослідження* – гемітиреоїдектомія, лабораторні зміни в крові.

*Предмет дослідження* – аутоімунний тиреоїдит.

*Методи дослідження:* загально-клінічні (вивчення скарг, анамнезу, даних об'єктного дослідження), лабораторні (визначення рівня тиреотропного гормону, тироксину вільного, трийодтироніну вільного, кальцитоніну, антитіл до тиреопероксидази, антитіл до тиреоглобуліну), імуноферментні (визначення прозапальних цитокінів: TNF $\alpha$ , IL1- $\beta$ , IL6; протизапального IL10; оцінка активності перекисно-антиоксидантного балансу: малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза), інструментальні (УЗД щитоподібної залози, тонкогolgкова аспіраційна пункційна біопсія), статистично-аналітичні (для обробки одержаних даних).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Продемонстровано тісний зв'язок між підвищенням рівня МДА, рівнем прозапальних цитокінів, зниженням активності СОД та активністю АІТ, що визначає оксидативний стрес як фактор підтримки хронічного запалення та прогресування

функціональної недостатності щитоподібної залози. Вперше встановлено, що застосування вітаміну С у комплексному лікуванні хворих на АІТ знижує рівень активності перекисного окиснення ліпідів, підвищує активність ферментів антиоксидантного захисту, нормалізує баланс прозапальних та протизапальних цитокінів, стабілізує функціональний стан щитоподібної залози. Вперше доведено, що передопераційне застосування вітаміну С при гемітиреоїдектомії у хворих на АІТ зменшує вираженість перитиреоїдного фіброзно-запального процесу, покращує інтраопераційні умови та знижує ризик специфічних ускладнень.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає в можливості поєднання антиоксидантної підтримки з традиційними терапевтичними та хірургічними методами для стабілізації функціонального стану щитоподібної залози, пригнічення активності хронічного запального аутоімунного процесу.

Матеріали дисертації впроваджено в лікувальний процес хірургічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», у навчальний процес кафедри загальної хірургії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

**Особистий внесок здобувача.** Основний внесок здобувача полягав у визначенні загального напрямку та обсягу дослідження. За темою дисертації здійснено аналіз літературних джерел, визначено мету та завдання дослідження. Дисертант самостійно провів клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, забір матеріалу для досліджень, проведено інтерпретацію отриманих результатів дослідження, написанот всі розділи дисертації, висвітлено отримані результати наукового дослідження на наукових конференціях та в періодичних виданнях України. Спільно із науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: науково-практичній конференції з міжнародною

участю «Ендокринна патологія, мультидисциплінарний підхід» (Івано-Франківська обл, с. Татарів, 29-30 травня 2025 року); підсумковій LXVIII науково-практичній конференції (м. Тернопіль, 12–13 червня 2025 року); XXV з'їзді хірургів України (м. Київ, 18-19 вересня 2025 року); науково-практичній конференції «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (м. Київ, 02-03 жовтня 2025 року).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 9 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 публікація у матеріалах конференції.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 172 сторінках і складається із вступу, 6 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (336 найменувань) і додатків. Робота містить 16 рисунків і 14 таблиць. Список використаних джерел і додатки викладено

## РОЗДІЛ 1

### АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ АУТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Епідеміологія аутоімунного тиреоїдиту

Проблема ендокринної патології, зокрема захворювань щитоподібної залози має важливе значення, оскільки відмічається її зростання серед населення [238, 239]. У структурі тиреоїдної патології передове місце займає аутоімунний тиреоїдит (АІТ) [206, 240, 241]. Саме АІТ є причиною первинного гіпотиреозу у 70 % хворих [1, 212].

Аутоімунний тиреоїдит – захворювання аутоімунного генезу, яке представляє собою аутоімунну атаку на щитоподібну залозу, характеризується наявністю тиреоїдних аутоантитіл, лімфоплазмоцитарною інфільтрацією тканини щитоподібної залози (ЩЗ), деструкцією тиреоцитів, заміщенням їх фіброзною тканиною та неминучим розвитком гіпотиреозу [8, 206].

Захворювання на аутоімунний тиреоїдит сягає до 40 % у структурі патології щитоподібної залози. На сьогодні відмічається збільшення частоти поширення аутоімунних захворювань ЩЗ [206], проте аспекти патогенетичного механізму розвитку АІТ вивчені недостатньо [209, 210].

Частота АІТ, за даними різних авторів, коливається в межах від 4 % до 70 % від усієї тиреоїдної патології, частіше трапляється у жінок віком 40-50 років [291, 292, 308]. Жінки хворіють від 3 до 10 разів частіше за чоловіків, що пов'язане із роллю статевих стероїдних гормонів, диплоїдністю х- хромосоми та особливостям гормонального статусу жінок (естрогени та пролактин підсилюють аутоімунітет) [36-37].

Зустрічається АІТ у 3-11 % дорослого населення в загальній структурі захворюваності [2, 3]. Інші дослідження вказують, що до 20 % населення хворіє на АІТ [4, 5]. Дані щодо реальної поширеності АІТ суперечливі, оскільки

АІТ, як такий, вивчається мало, розглядається лише наслідок захворювання – гіпотиреоз [4, 6]. Поширення АІТ серед дітей становить 0.2-2.2 % [4].

Аутоімунний тиреоїдит вперше описав японський лікар Nakaru Hashimoto у 1912 році, та назвавши його "struma lymphomatosa" та розцінював захворювання як хронічне запалення [7].

Деякі дослідники вважають, що АІТ є проявом системного захворювання [69, 70]. Важливою характеристикою АІТ є його негативний вплив на інші органи та системи, викликаючи захворювання серцево-судинної системи, прояви ревматологічних хвороб, розвиток цукрового діабету, енцефалопатії, ураження шлунково-кишкового тракту, нирок [199, 254, 255].

Гіпофункція щитоподібної залози, яка виникає при АІТ, призводить до порушення репродуктивної системи, менструального циклу, безпліддя [200].

Етіологія та патогенез АІТ до кінця не вивчені [209, 210, 211]. За даними літератури, причиною виникнення АІТ є результат поєднання генетичної схильності та ініціюючих факторів зовнішнього середовища [53, 217]. У реалізації генетичної схильності головна роль віддається системі головного комплексу гістосумісності (HLA) [186]. Підтверджена асоціація АІТ з поліморфізмом генів RTPN22, TSHr, CTLA-4, HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR5, HLA DQw7 [187]. Хронічний стрес може мати патогенетичне значення у розвитку АІТ [9].

Важлива роль надається впливу факторів зовнішнього середовища, що здатні розпочати аутоімунний процес у осіб із генетичною схильністю [10, 11]. Є дані про надмірний вплив йоду, здатний викликати гіпотиреоз та зоб [53, 293]. В регіонах із надмірним вмістом йоду, реєструється більша поширеність АІТ [294]. Рідше АІТ виникає у ендемічних зонах. Пояснюється це тим, що зменшується йодування тиреоглобуліну та він втрачає свої антигенні властивості [53]. На розвиток АІТ мають вплив хвороби нирок, печінки, захворювання верхніх дихальних шляхів [12, 13]. Ініціюючими

факторами розвитку АІТ також розглядають куріння, дисбіоз кишківника, недостатнє харчування [14, 15, 207, 208].

У виникненні аутоімунного процесу віддають роль недостатньому або надмірному надходженню йоду в організм, селенодефіциту, дисбалансу між про- й антиоксидантними системами, впливу навколишнього середовища та лікарських засобів, генетичним фактором [10, 11, 16, 220, 221]. Досліджено, що надлишок фтору перешкоджає засвоєнню йоду, порушує функцію білків та може запускати каскад аутоімунної реакції з утворенням антитіл до клітин ЩЗ [188]. Дефіцит таких мікроелементів як цинк, селен, мідь та ін., які беруть участь в синтезі тиреоїдних гормонів, може призводити до патології ЩЗ, зокрема АІТ [17, 220, 221].

Розглядається можливість впливу мікроорганізмів на розвиток АІТ та інших аутоімунних захворювань [18]. Вказується, що надмірний ріст *Eubacterium lentum* провокує розвиток АІТ [19]. У роботі Ishaq Н. М. та співавт. (2017), показано, що при гіпотиреозі підвищується кількість *E. coli* [20]. Дослідження Selber-Hnatiw S. та співавт. (2017) наголошує на ролі грибків та вірусів у розвитку дисфункції імунної системи [21].

Активно вивчається роль кишкової мікрофлори у розвитку АІТ [22, 23]. Клітини щитоподібної залози та кишечника мають подібні морфофункціональні характеристики, що пояснює їхнє спільне ембріональне походження [24]. У дослідженні Pan X. та співавт. (2019) вказується, що дисбіоз кишечника призводить до підвищення проникності кишкової стінки, транслокації антигенів в кров та активації імунної системи [25]. Спосіб життя та харчування можуть змінювати склад мікробіому кишечника викликаючи порушення функції імунної системи [26, 27]. Є дослідження, які вказують на взаємозв'язок між АІТ та дисбактеріозом [28, 29].

У розвитку та підтриманні аутоімунного процесу віддають роль цитокінам, які можуть ініціювати аутоімунні процес в тканині ЩЗ [30, 31]. У роботі Ganesh ВВ та співавт.[3] вказується, що ІL-2, ІL-6, ІL-10, ІL-17, TNF-а,

IFN-у багаторазово підвищені у пацієнтів із АІТ. Підвищення цих показників може слугувати критерієм прогресування захворювання. Підвищення TNF –а на фоні зниження TGF-b1 – є прогностично несприятливим фактором розвитку фіброзу ЩЗ та може слугувати критерієм початку замісної гормональної терапії при субклінічному гіпотиреозі. Зниження IL-8, IL-12 вказує на зменшення кількості функціонально активної тканини ЩЗ та можливий розвиток гіпотиреозу [3]. До такої ж думки приходять в своїй роботі Gerenova J . та співавт. (2029) [32] вказуючи, що IL-10 та TNF-а можуть бути маркерами АІТ. Окремі автори вказують, що прийом левотироксину призводить до зменшення рівня TNF-а, IL-1 $\beta$ , при цьому, рівень IL-6 істотно не зменшувався [33, 34].

Вважається, що у патогенезі АІТ важливу роль відіграє порушення диференціювання Т-лімфоцитів, внаслідок генетичного дефекту [35, 210, 211]. Мutowані лімфоцити атакують тканину щитоподібної залози запускаючи імунну відповідь по типу гіперчутливості сповільненого типу, а у відповідь на це, В-лімфоцитами продукуються антитіла до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну, що викликають деструкцію тиреоцитів. В результаті спостерігається гіперплазія ЩЗ, як компенсаторний механізм, для підтримання еутиреоїдного стану.

АІТ не має патогномонічних симптомів, перебігає під масками інших захворювань щитоподібної залози [124]. Він характеризується фазовим перебігом [124]. До 18 % випадків АІТ розпочинається короткою фазою легкого або помірного тиреотоксикозу [73, 124]. Еутиреоїдна фаза, яка може тривати все життя (латентний асимптомний перебіг), змінюється фазою субклінічного чи маніфестного гіпотиреозу, за рахунок деструкції тиреоцитів та заміщенням тканини щитоподібної залози на сполучну.

Некомпенсований гіпотиреоз у вагітних може призводити до викидня, передчасних пологів або народженням плоду із розумовою затримкою [38].

Результатом перебігу аутоімунного тиреоїдиту є часткова або повна деструкція тканини щитоподібної залози з наступним виникненням секреторної недостатності, що проявляється усіма ознаками гіпотиреозу [139, 256, 257].

Діагностика аутоімунного тиреоїдиту базується на даних клінічного обстеження, визначенні титру антитиреоїдних антитіл (найбільш інформативні антитіла до тиреоїдної пероксидази), тонкогolkової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) (при вузлоутворенні, підозрі на рак), структурному (гіпоехогенність, нерівномірність структури щитоподібної залози) та функціональному стані щитоподібної залози (хашитоксикоз, гіпотиреоз) [53]. Останній в свою чергу може бути як маніфестний, так і субклінічний.

Суперечливі думки щодо ролі вузлових утворів на фоні АІТ. Відомо, що одночасно, можуть виявлятися вузли доброякісної та злоякісної природи [39, 40, 41]. Проте, незрозуміло, чи АІТ відіграє роль в розвитку раку щитоподібної залози або ж виникає на фоні існуючого злоякісного процесу [124]. У дослідженнях вказується на взаємозв'язок АІТ та папілярного раку ЩЗ [271, 272]. Такий же висновок робить Molnár С. та співав (2019), вказуючи на зв'язок між папілярною карциномою та АІТ й пропонує розглядати останній, як передраковий стан [274]. АІТ визначається, як найпоширеніше фонове захворювання папілярного раку [42]. Є дослідження, які доводять, що запальна реакція при аутоімунному тиреоїдиті чинить канцерогенну дію [43]. Такий зв'язок між раком щитоподібної залози та АІТ дозволяє говорити, що останній є предиктором розвитку раку ЩЗ і що дана проблема потребує подальшого дослідження [124].

При АІТ у більш ніж 95 % виявляють специфічні антитиреоїдні антитіла: антитіла до тиреопероксидази (АТПО) та антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ). Останні можуть виявлятися і при інших захворюваннях, однак для АІТ характерні високі показники (> 1000). Близько

15 % здорового населення, яке знаходиться в еутиреоїдному стані має підвищені титри антитиреоїдних антитіл [53].

Клінічна симптоматика АІТ залежить від функціонального стану щитоподібної залози та екстратиреоїдних проявів [73, 74].

Актуальність проблеми АІТ зумовлена частотою поширення даної патології, різноманітними екстратиреоїдними проявами, труднощами діагностики, поєднання з іншими захворюваннями [71,73, 206, 209, 210, 240, 280].

АІТ може поєднуватися з іншими аутоїмунними захворюваннями (цукровий діабет I типу, системний червоний вовчак, аутоїмунний гепатит, ревматоїдний артрит) та бути у складі поліендокринних аутоїмунних синдромів [71, 279-282].

Гіпотиреоз, як наслідок АІТ, негативно впливає на усі органи та системи, оскільки знижує метаболічні реакції [124]. Зниження гормональної функції ЩЗ асоціюється з ішемічною хворобою серця та високим ризиком серцево-судинної смерті [295]. Гіпотиреоз знижує моторику шлунково-кишкового тракту, погіршує пасаж їжі, сприяє виникненню дисфагії та рефлюкс-езофагіту [299]. У 40 % випадків АІТ поєднаний із захворюваннями шлунка [300]. До 15 % хворих на АІТ мають закрепи [301]. Жовчно-кам'яна хвороба розвивається в 7 разів частіше у хворих з гіпотиреозом порівняно із здоровим населенням [302]. Доведена асоціація між АІТ та ревматологічними захворюваннями, найчастіше у жінок [296]. У вагітних, АІТ підвищує ризик невиношування вагітності, передчасних пологів, затримки розумового розвитку плоду [297]. Частота поєднання АІТ та цукрового діабету I типу становить близько 30 %, а цукрового діабету II типу – 12 %. Таке поєднання погіршує перебіг цукрового діабету [298]. Наведені дані, щодо ураження інших органів та систем, дозволяють стверджувати, що АІТ є не локальним аутоїмунним захворюванням, а проявом загального аутоїмунного процесу [124].

Відкрите питання щодо лікування хворих на АІТ із екстратиреоїдною симптоматикою. Прогресуюча аутоімунна агресія виходить за межі залози, викликаючи каскад ускладнень в різних системах та органах, проявляючись різноманітними клінічними проявами [44, 45]. Результати досліджень вказують, що лише радикальне видалення залози у таких хворих призводить до зниження активності аутоімунного процесу та покращує якість життя [123, 124].

Невирішене питання щодо медикаментозного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит. На сьогоднішній день традиційним методом ведення хворих залишається замісна терапія препаратами левотироксину на стадії маніфестного чи стійкого субклінічного гіпотиреозу [46]. Патогенетичного лікування направлено на корекцію аутоімунного процесу, як причини розвитку гіпотиреозу, на сьогоднішній день не існує [47].

Об'єм операційного втручання чітко не визначений та варіюється від гемітиреоїдектомії до тиреоїдектомії [48, 51, 52].

Підсумовуючи проведений аналіз літератури, можна ствердити, щовилікувати АІТ на сьогодні неможливо. Розроблення алгоритму діагностики та комплексного лікування хворих на АІТ спрямованого на зниження його активності і зменшення впливу на органи і системи організму дозволить покращити результати лікування таких пацієнтів.

## 1.2 Роль процесів перекисного окиснення у розвитку та перебігу аутоімунного перебігу

В основі метаболічних змін при аутоімунному тиреоїдиті лежить перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) та оксидативний стрес (ОС), що слугують механізмом пошкодження клітин щитоподібної залози [65, 283]. Оксидативним стресом називають порушенням окислювально-антиоксидантного балансу, який веде до пошкодження клітин [54]. Уперше, термін оксидативний стрес ввів Sies H. в 1985 р. [56]. Відома його роль у розвитку та

прогресуванні серцево-судинних захворювань, патології печінки, нирок [284]. У численних дослідженнях висвітлено негативний системний вплив ОС на організм та його роль у розвитку маніфестного гіпотиреозу [65, 204, 283].

Оксидативний стрес може розвиватися при дії іонізуючого випромінювання, дії ксенобіотиків, гіпоксії, запальних процесів [62].

Процеси перекисного окислення ліпідів в нормі перебігають на клітинних мембранах кожної клітини. Проте при певних патологічних станах (запалення, гіпоксія) відбувається посилення процесів ПОЛ та накопичення вільних радикалів, що призводять до розвитку ОС та пошкодження клітинних мембран [56].

Вільні радикали (ВР) – нестабільні хімічні речовини, які містять один або декілька неспарених електронів, вони можуть взаємодіяти із будь якими органічними речовинами викликаючи дисфункцію ендотелію, індукують запалення та апоптоз (оксид азоту, пероксинітрат, пероксид водню, нітрилхлорид) [57]. При низьких концентраціях, вільні радикали приймають участь в процесах проліферації, підтриманні імунної системи [58]. В організмі постійно утворюються два типи вільних радикалів: активні форми кисню (АФК) та продукти ПОЛ [59]. При порушенні окислювально-антиоксидантного балансу накопичуються активні форми кисню, які змінюють структуру клітинних мембран, ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, мають канцерогенний ефект [60]. Накопичення АФК призводить не тільки до порушення функції клітин, а й до їхньої загибелі [61].

Механізмом розвитку ОС слугує посилення процесів ПОЛ, які відбуваються за певних патологічних станів (запалення, гіпоксія). Інтенсифікація ПОЛ призводить до накопичення вільних радикалів та пошкодження клітинних мембран, нуклеїнових кислот [273, 274].

До маркерів ОС відносять: малоновий діальдегід (МДА), 4-гідроксиноненьаль, ліпідний пероксид, ізопростан, тімінегліколь,

гідроксиноненаль, 8-оксигуанін [218]. Підвищена активність цих ферментів корелює з підвищеною активністю активних форм кисню [275]. Пряме визначення АФК неінформативне, у зв'язку із швидким періодом напіврозпаду цих молекул [285-287].

У хворих на АІТ, в стадії маніфестного гіпотиреозу відмічається зниження активності антиоксидантної системи [63]

Найнадійнішим маркером визначення ОС є МДА, що підтверджується його підвищенням як при маніфестному гіпотиреозі, так і при субклінічному [64]. В іншому дослідженні виявлено, що після лікування тиреоїдними гормонами, рівень малонового альдегіду знижувався, проте не нормалізувався [204].

Вказується, що тиреоїдним гормонам притаманні антиоксидантні властивості [65]. Вони можуть знижувати процеси перекисного окислення та запобігати пошкодженню клітин.

Окрім тиреоїдних гормонів, до групи антиоксидантів належать: глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза, каталаза, супероксиддисмутаза, вітаміни С, А, Е, біофлаваноїди, стероїдні гормони, мікроелементи (селен, цинк, магній), ліпоєва кислота, альбумін, феритин, білірубін [317, 318, 320]. Ключовим ферментом, котрий нейтралізує пероксид водню є каталаза, розщеплюючи його на кисень та воду [287]. Подібно до каталази діє і глутатіонпероксидаза [287, 319].

Головними антиоксидантними речовинами, що захищають мембрани клітин від ушкодження є селен та а-токоферол є [205].

Вітаміни С, Е блокують утворення АФК. Підтримання нормальної концентрації цих вітамінів необхідне для запобігання ПОЛ [303,334].

Порушення функції щитоподібної залози веде за собою підвищення активності ПОЛ. Відомо, що гіпотиреоз призводить до посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів із зниженням функції антиоксидантної системи, зокрема каталази та пероксидази [290]. Високі рівні тиреотропного

гормону (ТТГ) характерні для більш вираженого ОС. Також у хворих з гіпотиреозом та високим титром АТПО спостерігаються більш висока активність ПОЛ, ніж у хворих з нормальним рівнем антитіл [290].

Утворення ВР є природнім процесом, а високі концентрації цих речовин чинять цитотоксичну дію, тому в організмі представлені антиоксидантні системи, метою яких є запобігання ушкодження клітин вільними радикалами. Якщо системою антиоксидантного захисту не нейтралізовано накопичені ВР, то оксидативний стрес призводить до незворотніх змін [66]. Антиоксидантні ферменти розщеплюють активні форми кисню (супероксидний аніон, пероксид водню, гідроксильний радикал), тим самим захищаючи клітини від їхнього впливу [287]. Основним ферментом, який захищає клітини щитоподібної залози від дії АФК є селенопротеїни – білки, які містять селеноцистеїн [288, 304]. Як відомо, селен один з основних мікроелементів для підтримання окисно-відновного балансу [219, 288]. Крім того, селенопротеїни входять у склад таких ферментів, як глутатіонпероксидаза, редуктаза та відіграють головну роль в антиоксидантному захисті. В експериментах доведено, що зниження концентрації селенопротеїнів призводить до підвищення активності ПОЛ [288]. Однак в дослідженнях Chakrabarti S. K. et al. (2016) додавання селену у гіпотиреоїдній фазі хворих на АІТ не показало значущого зниження маркерів оксидативного стресу [289].

Таким чином, визначення активності антиоксидантних ферментів, маркерів оксидативного стресу, дозволяє вивчити стан антиоксидантного захисту. Зниження активності цих процесів свідчить про неадекватний захист від вільних радикалів. Подальші дослідження дозволять застосовувати ці маркери як для діагностики аутоімунного процесу, так і для оцінки ефективності лікування хворих на АІТ. Дослідження механізму вільнорадикального ушкодження дозволить отримати більше інформації щодо впровадження та оптимізації антиоксидантної терапії у хворих на АІТ.

### 1.3 Погляд на діагностику аутоімунного тиреоїдиту

Діагностика аутоімунного тиреоїдиту типова. Вона базується на зборі анамнезу, даних об'єктивного дослідження, пальпації щитоподібної залози, ультразвуковому дослідженні (УЗД), ТАПБ при вузлуотворенні, визначенню рівня ТТГ, трийодтироніну вільного (ТЗв), тироксину вільного (Т4в), визначення рівня антитіл до тканини щитоподібної залози, інтраоперційна біопсія та гістологічне дослідження макропрепарату [67]. Такі методи, як комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), оглядова рентгенографія з контрастуванням стравоходу, сцинтиграфія – зазвичай є додатковими, і використовуються рідко [68].

Захворювання розпочинається як органоспецифічне аутоімунне ураження [321]. Проте, при прогресуванні, аутоімунний тиреоїдит може набувати властивостей системного захворювання, викликаючи екстратиреоїдні прояви (біль в м'язах та кістках, сухість слизових оболонок, виражене зниження працездатності, когнітивні порушення) як істотно знижують якість життя [69, 70]. АІТ асоціюється із вищою частотою виникнення неврологічних та психічних порушень, може передувати розвитку цукрового діабету I типу, ревматичним захворюванням [71, 333]. Системні захворювання при АІТ спостерігаються у 20 % хворих [71].

Скарги у хворих на АІТ зазвичай залежать від функціонального стану щитоподібної залози і протягом перших років захворювання у еутиреоїдній фазі практично відсутні [73, 74]. Найчастіше, хворі звертаються за допомогою в фазі гіпотиреозу із типовою клінічною картиною [72]. До 10 % випадків захворювання розпочинається із транзиторного тиреотоксикозу, або так званого хашитоксикозу, який має свої особливості та неминуче переходить у еутиреоїдну фазу, а далі – гіпотиреоз [73]. Для хашитоксикозу характерний легкий або помірний перебіг, він спостерігається на початку захворювання, легше піддається корекції, ніж при дифузному токсичному

зобі (ДТЗ), притаманний хвилеподібний перебіг [74]. В еутиреоїдній фазі клінічна картина не специфічна. Хвилеподібний перебіг тиреотоксикозу, еу- та гіпотиреоїдної фази спостерігають у 8-12 % хворих [124].

У більшості випадків хворих турбує збільшення шиї, відчуття здавлення в ділянці шиї, затруднене ковтання. Дана симптоматика характерна для гіпертрофічного варіанту АІТ [75, 277, 278]

При пальпації щитоподібна залоза зазвичай неоднорідна, щільна, не болюча. Для гіпертрофічної форми характерно збільшення залози із горбистою поверхнею. При гіпотрофічній формі дані пальпації неінформативні [75]. ТАПБ є «золотим стандартом» морфологічної верифікації вузлових утворів щитоподібної залози. Результати ТАПБ впливають як на вибір лікувальної тактики, так і на визначення об'єму операційного втручання [76, 77, 78].

УЗД щитоподібної залози є основним інструментальним методом дослідження, що дозволяє оцінити об'єм залози, анатомічне взаєморозташування з іншими структурами шиї, структурні зміни паренхіми залози [92,93].

УЗД дозволяє виявити типові сонографічні ознаки АІТ: дифузне зниження ехогенності, гіперваскуляризація залози, неоднорідність ехоструктури, наявність фіброзних тяжів, «псевдовузлів» та вузлових структур. Характеристика вузлових утворів може бути різноманітна. Найчастіше, це гіпоехогенні, які оточені анехогенним обідком вузли, від кількох міліметрів, до кількох сантиметрів. Вузлові утвори доброякісної природи на фоні АІТ можуть мати ознаки злоякісності (нерівність контуру, солідність, гіпоехогенність, наявність мікрокальцинатів, гіперваскуляризація [94]. Ризик злоякісності оцінюють за класифікацією Ti-rads [95, 96].

Підвищення рівня антитіл до щитоподібної залози вказує на активізацію аутоімунного процесу проти самої залози [98]. Підвищення АТПО, АТТГ виявляють у 85 % хворих на АІТ. Дослідження вказують, що

АТПО виявляють у 64 % випадків, а АТТГ в 1 % [99]. Для АІТ більш специфічним є підвищення АТПО [100]. На сьогодні відкрито антитіла до мікросомального антигену та до натрій-йод-симпортеру, які виявлено у 24% хворих на АІТ [101]. Визначення рівнів антитіл доцільне лише на діагностичному етапі, і не використовується з метою оцінки перебігу захворювання [103, 104]. Дослідники пояснюють це тим, що аутоімунний процес який виник, уже перманентний, тому повторні визначення рівня антитіл не мають практичного значення [105].

Застосування ТАПБ є найефективнішим методом передопераційної морфологічної діагностики вузлових утворів ЩЗ, що дозволяє покращити якість обстеження хворих на АІТ [79]. Результати ТАПБ дозволяють визначити як лікувальну тактику, так і об'єм операційного втручання [266-269]. Точність її становить 96-98 % [222]. Показанням до проведення ТАПБ є вузлові утвори ЩЗ розміром > 10 мм, АІТ із вузлоутворенням [80]. Вузли менше 1 см в поєднанні з ознаками інвазивного росту в капсулу залози, підозрі на шийні метастази теж є показанням до проведення ТАПБ [270]. ТАПБ дозволяє надати точну морфологічну характеристику вузлових утворів. Наявність АІТ як фонового захворювання, ускладнює цитологічну діагностику вузлових утворів та збільшує кількість сумнівних цитологічних висновків [81]. Цитологічна оцінка залежить від місця пунктованої ділянки. Віддиференціювати доброякісний процес від злоякісного можливо із точністю до 96 % [203].

Попри наявність доброякісних вузлів на фоні АІТ, спостерігається гіпердіагностика раку щитоподібної залози, оскільки клітини Ашкеназі – Гюртле мають ознаки атипії [83].

Результати ТАПБ інтерпретують за стандартизованою цитологічною класифікацією – Bethesda [84]. Дана класифікація містить шість класів для цитологічної діагностики злоякісного процесу.

Класична цитологічна картина для АІТ характеризується лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією, наявністю макрофагів, оксифільних клітин Ашкеназі-Гюртле, зниження кількості клітин фолікулярного епітелію [85]. Зменшується кількість та знижується концентрація колоїду [86]. Саме дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація, переважно за рахунок Т-лімофцитів як стромі так і паренхіми ЩЗ та наявність лімфоїдних фолікулів є класичною гістологічною ознакою АІТ [305]. Для фіброзного варіанту характерно переважання стромі, практично відсутність тиреоцитів та колоїду. Зустрічається дана форма АІТ до 12 % хворих [90]. Рідше зустрічаються такі варіанти, як В-клітинний, фолікулярний, запальний [88, 89]. Слід відмітити, що зменшення розмірів залози характерне для гіпотрофічної форми АІТ [97].

Макроскопічно залоза щільна, неоднорідна, світло-сірого забарвлення, нерідко зпаяна з навколишніми тканинами [124].

Інтраопераційна експрес біопсія фрагментів тканини щитоподібної залози дозволяє верифікувати морфологічний діагноз та визначити необхідний об'єм операційного втручання [91].

КТ та МРТ дають вичерпну інформацію у разі загрудинного розміщення щитоподібної залози, дозволяють оцінити прилеглисть до навколишніх структур, оцінити інвазію при підозрі на злоякісний процес [306].

Іншими характерними змінами для АІТ є підвищення рівня інтерлейкінів – ІЛ-4, ІЛ-6, С- реактивного білку, зменшення рівнів імуноглобулінів Іg G, ІgA, та інтерлейкіну ІЛ-1 [102].

Встановлення правильного діагнозу вимагає обов'язкове проведення визначення рівня антитіл (АТПО, АТТГ), гормонів ЩЗ, УЗД та ТАПБ (при вузлуотворенні).

Підсумовуючи, можна засвідчити, що немає розробленого стандартизованого алгоритму діагностики АІТ. Важливість своєчасної діагностики АІТ зумовлена необхідністю у визначенні тактики лікування,

вибору та об'ємі операційного втручання, попередженні розвитку інших системних захворювань

#### 1.4 Сучасне уявлення про лікувальну тактику хворих на аутоімунний тиреоїдит

Питання вибору лікувальної тактики при АІТ досі не визначене. Ефективних методів лікування АІТ на сьогодні немає [107]. У своїй роботі Шідловський В. О. та співавт. (2019) вважають, що лікування АІТ є терапевтичною проблемою. При неефективності від лікування замісними тиреоїдними препаратами, збереження явищ гіпотиреозу та вираженими екстратиреоїдними проявами, у таких хворих доцільно провести тиреоїдектомію [121].

Загальноприйнятою на сьогодні є консервативна тактика введення хворих із АІТ із корекцією змін в гормональному тиреоїдному статусі [213, 214]. У стадії маніфестного гіпотиреозу застосовується замісна терапія препаратами левотироксину у дозі 1.6-1.8 мкг/кг на добу для досягнення еутиреозу [249]. Критерієм ефективності замісної терапії слугує рівень ТТГ в межах референтних значень, концентрацію якого визначають за 6-8 тижнів від початку лікування [215, 216]. Визначення рівня ТЗв для оцінки ефективності замісної терапії не доцільне [147]. В еутиреоїдній фазі – динамічне спостереження. При тиреотоксикозі –  $\beta$ -блокатори, інколи, малі дози тиреостатиків при важкому гіпертиреозі [53, 108, 150]. Потрібно враховувати можливість хвилеподібного перебігу захворювання. Фаза тиреотоксикозу змінюється еутиреозом, далі слідує гіпотиреоїдна фаза.

Лікування хворих на АІТ залежить від функціонального стану ЩЗ, вираженості екстратиреоїдної симптоматики, з урахуванням періодів загострення та ремісії [201]. Поширеною в клінічній практиці є ситуація, коли прийом тиреоїдних гормонів та досягнення еутиреоїдного стану не призводить до зникнення чи зменшення проявів гіпотиреозу [109, 110].

Близько 20 % хворих на фоні прийому тиреоїдних гормонів та досягненні еутиреозу почувають себе незадовільно [111].

Призначення дієти на фоні замісної терапії при АІТ призводить до покращення самопочуття хворих [112]. Проте, рандомізованих досліджень, які б вказували на ефективність дієтичного харчування при АІТ немає. Р. Pnpatowicz та співавт. вважають, що при гіпотиреозі, викликаному аутоімунним тиреоїдитом, рекомендується дієта збагачена вітамінами А, В, С, D, Е, магнієм, цинком, селеном. Рекомендується дробне харчування, 4-5 разів на добу [13]. Харчування, багате на білкову їжу, вуглеводи, йод, залізо дозволяє підтримувати функціонування ЩЗ [114].

Перспективним напрямком в лікуванні АІТ із вузлуотворенням є МІТ, які розглядаються як альтернатива хірургічному лікуванню [231, 232, 183, 184, 185]. Хірургічне лікування АІТ належить до дискусійних питань у сучасній тиреодології [259, 260]. Єдиної думки щодо показань та вибору оптимального об'єму операційного втручання до сьогодні немає [48, 245, 261].

Отже, проблема лікування аутоімунного тиреоїдиту є як терапевтичною, так і хірургічною та її актуальність диктує необхідність подальших досліджень. Можна вважати, що медикаментозне ведення хворих на АІТ повинно бути комплексним, включати корекцію гормонального стану, дотримання здорового харчового раціону.

### 1.5 Сучасні аспекти медикаментозного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит

Наслідком аутоімунного тиреоїдиту, як відомо, є гіпотиреоз, який виникає внаслідок заміщення тканини щитоподібної залози на фіброзну [51, 206]. Причиною цих процесів і є аутоімунна реакція. Тому зрозуміло, що суттю патогенетичної терапії є можливість впливу власне на аутоімунний

процес. На сьогодні ефективних імуномодуляторів, які б могли втрутитися у процес аутоімунної відповіді немає [139].

Сучасне медикаментозне лікування спрямоване на корекцію гіпотиреозу [109, 140]. Як правило, лікування розпочинається на етапі гіпотиреозу із призначення замісної гормональної терапії. Метою лікування є нормалізація рівня ТТГ та зменшення проявів гіпотиреозу, яка досягається шляхом титрування дози [143, 144]. Початкова доза левотироксину залежить від стадії гіпотиреозу, віку пацієнта, вираженості супутньої патології [145].

Моелуо А. та співавт. (2019) вважають, що препарати левотироксину сприяють зменшенню щитоподібної залози, знижують рівень антитіл та призупиняють прогресування гіпотиреозу [146].

Перспективним напрямком є пошук нових препаратів, які здатні впливати на процеси аутоімунної агресії [3]. Розглядається можливість застосування антиоксидантних препаратів, зокрема вітаміну С, Е, альфа-ліпоєвої кислоти, які нормалізують функцію імунної системи, захищають клітини від вільнорадикального ушкодження [276]. Низькі рівні вітаміну Д у хворих на АІТ вказують на необхідність його корекції, зокрема у випадках гіпотиреоїдної фази [242].

Селен – мікроелемент, який відіграє роль в утворенні тиреоїдних гормонів та бере участь в антиоксидантному захисті [152]. Дослідження показали, що дефіцит селену призводить до лімфоїдної інфільтрації тканини щитоподібної залози [153]. У дослідженні Q. Wu et al. показано, що аутоімунний тиреоїдит, у фазах субклінічного та маніфестного гіпотиреозу зустрічаються менше в регіоні із достатнім вживанням селену [154]. Робота R. Gartner і співавт. (2002) показала, що прийом селену протягом 3-х місяців у хворих на АІТ призводить до зниження концентрації АТПО [243]. Результати інших досліджень показують, що призначення селену хворим із АІТ покращує сонографічну картину структури ЩЗ, знижує концентрацію ІІ-2 [155]. Дослідження Kristensen B. (2016) доводять, що додавання селену в

дозі 200 мкг на добу в додаток до замісної терапії препаратами левотиреоksину, покращує стан пацієнтів, знижує рівень антитиреоїдних антитіл [31]. Чимало публікацій вказують на зменшення рівня АТПО після прийому селену в дозі до 200мкг\д. та підвищення якості життя [156, 157].

Відміна прийому селену призводить до зниження його вмісту та підвищення рівня АТПО [158]. У дослідженні van Zuuren E. J та співавт. (2014) вказується, що роль селену у лікуванні АІТ вивчена недостатньо [2].

Питання лікування субклінічного гіпотиреозу дискусійне і до кінця не вирішене, тому що у більшості випадків позитивного ефекту від лікування тиреоїдними гормонами у таких хворих не відмічається [148]. Ряд авторів пропонують робити вибір між динамічним спостереженням та призначенням тироксину [149].

При важкому тиреотоксикозі використовують малі дози тиреостатиків протягом короткого періоду (до 3 тижнів) [150]. У разі легкого перебігу чи малосимптомному тиреотоксикозі (у осіб похилого віку, хворих із серцево-судинними захворюваннями) доцільно призначати б-блокатори [151, 309]. У роботі Mincer DL (2022) вказується, що при тиреотоксикозі застосовують β-блокатори та седативні засоби. Застосування тиреостатиків є менш доцільним [53]. Актуальною проблемою є незадовільні результати лікування хворих, які отримують адекватну замісну терапію на рівні еутиреозу. Дана ситуація більш характерна для АІТ з екстратиреоїдною симптоматикою [310, 311].

Наведені дані літератури свідчать про те, що проблема лікування хворих на АІТ не вирішена.

На сьогодні, ми можемо коригувати лише наслідок аутоімунного тиреоїдиту – гіпотиреоз. Вилікувати ж аутоімунний тиреоїдит неможливо. Подальші дослідження механізму аутоімунної відповіді дозволять поглибити знання відносно процесу імунної патології, знайти методи впливу та вирішити проблему патогенетичної терапії АІТ шляхом застосування

антиоксидантних препаратів, імуномодуляторів, регуляторів проліферації та апоптозу.

### 1.6 Малоінвазивні технології в лікуванні аутоімунного тиреоїдиту

Доцільним є впровадження нових методик для лікування аутоімунного тиреоїдиту з вузлуотворенням, які б могли швидко та ефективно позбавити від вузла, бути максимально щадними для пацієнта [231, 232]. Пошук нових методик лікування вузлової патології зумовлений вирішити проблему післяопераційних ускладнень, таких як гіпаратиреоз, парез гортанних нервів, які мають місце в 3-6 % оперованих хворих [163]. В останні роки набувають популярності малоінвазивні методики для лікування вузлової патології щитоподібної залози.

Лікування вузлової патології щитоподібної залози малоінвазивними методами вивчається уже понад 30 років [161, 162]. Введення в практику лікування вузлової патології щитоподібної залози малоінвазивних методик пов'язане із прагненням уникнути хірургічного втручання [231, 236, 237]. Розроблені і впроваджені транскутанні методи лікування вузлів під УЗД контролем: радіочастотна абляція (РЧА), ультразвукова абляція, етанолова склеротерапія, лізеріндукована інтерстиціальна термотерапія (ЛІТ) [160, 171-176, 224, 225, 226, 227]. Широке впровадження в клінічну практику вузуалізаційних методів діагностики, зокрема УЗД, дозволяє використовувати нові методи малоінвазивних втручань під сонографічним контролем, як фізичними так і хімічними агентами, гарантують прицільну дію із максимальним збереженням тканини ЩЗ [161]. Дані методики широко застосовуються для лікування вузлової трансформації на фоні незміненої залози [235] чи вузлів, із функціональною автономією [233, 234].

Є роботи, у яких оцінюється ефективність комбінованого застосування склеротерапії та РЧА при лікуванні вузлової патології [177]. У консенсусі

Корейського товариства радіологів (2019) вказується на високу ефективність поєднання методики склеротерапії та ЛПТТ при лікуванні кістозних утворів ЩЗ [180]. Американська асоціація клінічної ендокринології (ААСЕ) вказує, що ЛПТТ є безпечним та ефективним методом, який сприяє регресії об'єму вузла [316]. Склеротерапія найбільш ефективна для лікування кістозних вузлів [229, 230].

Розроблені методи ендовідеохірургічних втручань із міні-доступів [164, 165]. Є публікації, щодо можливого трансорального доступу до щитоподібної залози при ендоскопічних втручаннях [166-169].

Основними недоліками ендоскопічних методів є обмежена візуалізація операційного поля, неможливість адекватного гемостазу при кровотечі [170].

Проаналізувавши результати лікування 134 хворих із доброякісними вузловими утворами, зроблено висновок, що ЛПТТ є ефективним, безпечним, малоінвазивним методом лікування вузлової трансформації ЩЗ із солідним компонентом [179]. До такої ж думки приходять автори іншої роботи, рекомендуючи застосування ЛПТТ при доброякісних вузлових утворах ЩЗ розміром до 2 см<sup>3</sup> [228].

Склеротерапія ефективна при лікуванні кістозних утворів щитоподібної залози із об'ємом рідинного компоненту більше 70 % від об'єму вузла [180]. У дослідженні О. В. Мазур, В. О. Паламарчук (2020) автори роблять висновок про ефективність малоінвазивних методів в лікуванні доброякісної патології ЩЗ [206].

На підставі аналізу даних літератури, встановлено, що застосування комбінованих методів МІТ призводить до істотного зменшення розміру вузлів, повністю виключається можливість серйозних ускладнень, які характерні для хірургічного втручання, що здатні вплинути на якість життя [182].

МІТ лікування вузлової патології можуть бути альтернативою хірургічному лікуванню, проте потребують подальшого вивчення [183, 184, 185].

На сьогоднішній день не проведено вивчення та оцінку застосування малоінвазивних методик для лікування аутоімунного тиреоїдиту з вузлоутворенням, не розроблені показання та протипоказання до того чи іншого методу при вузловій патології на фоні АІТ.

### 1.7 Аспекти хірургічного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит

Відсутність чітких показань до операції та суперечливі думки щодо вибору оптимального об'єму операційного втручання роблять актуальною проблему хірургічного лікування хворих на АІТ [259, 260].

Загальновизнано, що хірургічне лікування показане при компресії органів шиї, екстратиреоїдних проявах, поєднанні аутоімунного тиреоїдиту із доброякісними вузловими утвореннями чи раком щитоподібної залози [50, 127, 130]. Об'єм операційного втручання чітко не визначений та варіюється від гемітиреоїдектомії до тиреоїдиетомії [48, 332]. Деякі автори вказують, що показом до операційного втручання є косметична деформація шиї [49, 50].

Залишаються неоднозначні думки хірургів щодо вибору оптимального об'єму операційного втручання [245, 261]. Гостро стоїть питання можливості використання органозберігаючих операцій при АІТ [115]. Частина авторів схиляється до органощадних операцій для збереження еутиреоїдного стану [258, 262, 263, 264], інша – пропонує виконувати радикальні втручання, опираючись на зменшення частоти рецидивів [120, 122, 265]. Постає дилема – виконати тиреоїдектомію, яка є патогенетично обгрунтованою, при якій ліквідується орган-мішень для вироблення антитіл, проте супроводжується більшою кількістю ускладнень та позиттєвою замісною терапією, чи виконати органозберігаючу гемітиреоїдектомію за умови збереженої гормональної функції контралатеральної частки, проте збільшити ризик рецидиву та повторної операції [127].

Заслуговує на увагу, що тиреоїдектомія та адекватна замісна терапія препаратами тироксину як основний фактор попередження рецидиву, є обґрунтованим об'ємом операції [116]. При цьому, повторні операції на щитоподібній залозі збільшують ризик інтра- та післяопераційних ускладнень [117]. Пов'язане це із вираженими рубцевими змінами, злуковим процесом, анатомо – топографічними змінами тканин шиї [246, 247, 248].

В роботі R. Zivaljevic та співавт. (2015) автори роблять висновки, що в результаті хірургічного лікування доброякісної патології ЩЗ, покращуються показники якості життя, зокрема фізичний та психоемоційний статуси. Причинами зниження показників якості життя, автори вбачають у виникненні ранніх післяопераційних ускладнень, некомпенсований післяопераційний гіпотиреоз та гіпаратиреоз, незадоволеність косметичним результатом [118].

Прихильники тиреоїдектомії вказують на те, що операція патогенетично обґрунтована, адже ліквідується «мішень» для аутоімунної агресії [119]. Після тиреоїдектомії загальний стан хворих покращувався, знижувався рівень АТПО [120].

Для вибору лікувальної тактики Шідловський В. О. та співавт. (2020) виділили 5 груп хворих на АІТ, в залежності від клінічного перебігу захворювання та відповідно до цього пропонують вибирати тактику і метод лікування [121]. Обговорюється місце хірургічного лікування при АІТ із екстратиреоїдною симптоматикою [122].

Автори за аналізом перебігу АІТ із місцевою та екстратиреоїдною симптоматикою, розглядають доцільність операційного втручання для ліквідації вогнища аутоімунного процесу [123]. Вони рекомендують в стадії медикаментозного гіпотиреозу, при збереженні проявів гіпотиреозу та екстратиреоїдної симптоматики виконувати тиреоїдектомію, як патогенетично обґрунтовану операцію по видаленню аутоімунного вогнища [124]. До такого ж висновку доходять I. Guldvog та співавт. вивчивши результати лікування

150 хворих, та відмічають, що при неефективності медикаментозної терапії, тиреоїдектомія при екстратиреоїдних проявах покращує якість життя [117].

У дослідженні Шідловський В.О. та співавт. (2019) автори розділяють вибір об'єму операції в залежності від функціонального стану ЩЗ, показників апоптозу та проліферації [127]. Автори вважають, що показанням до гемітиреоїдектомії при АІТ з вузлоутворенням є рівень АТПО < 80.25 Од/мл; АТТГ < 89.34 Од/мл; Т<sub>4в</sub> > 12.91 пмоль/л; об'єм неураженої частки < 10 см<sup>3</sup>. Тиреоїдектомію пропонуються виконувати при рівні АТПО > 80.25 Од/мл; АТТГ > 89.34 Од/мл; Т<sub>4в</sub> < 12.91 пмоль/л; об'єм неураженої частки > 10 см<sup>3</sup>

У роботі Guldvog I. та співавт. 2019 показують, що при аутоімунному тиреоїдиті з вузлоутворенням можна виконувати гемітиреоїдектомію із резекцією перешийка [117]. Про можливість виконання гемітиреоїдектомії у хворих із вузловим зобом на фоні АІТ із компресійним синдромом вказують і інші автори [127, 128]. При цьому, має бути збережена гормональна функція частки, яка залишається. Гемітиреоїдектомію автори не рекомендують виконувати у випадку виражених ехоструктурних змін паренхіми ЩЗ, псевдовузлах [127].

Широко впроваджуються в лікування вузлових утворів ЩЗ малоінвазивні технології (МІТ), які дозволяють зберегти функціонуючу тканину ЩЗ та не мають специфічних ускладнень, притаманних хірургічному лікуванню [179, 250-253]. Проте, досліджень, які показують результати довготривалої ефективності малоінвазивних технологій немає.

Показаннями до операції при АІТ є онкологічні ситуації, зокрема виявлення злоякісного процесу на фоні вузлоутворення та хірургічні – компресія органів ший гіпертрофованою щитоподібною залозою [53, 315].

Абсолютними показаннями до операційного лікування більшість авторів відмічаються збільшення щитоподібної залози із компресією органів ший. Як причиною операційного втручання, компресійний синдром

виявляються в 20 % випадків. Проте думки, який саме об'єм операційного втручання у даному випадку потрібно виконати, розходяться [130].

Операції на щитоподібній залозі відносять до технічно складних інтервенцій. Це пов'язано із тісним взаєморозташуванням щитоподібної залози із важливими органами шиї, малим операційним полем, варіантною анатомією гортанних нервів [131, 132]. Хірургічні втручання на щитоподібній залозі при аутоімунному тиреоїдиті пов'язані із певними труднощами. Зміни тиреоїдної тканини роблять її крихкою, капсула щільна, може бути інтимно зпаяна із навколишніми тканинами за рахунок запального рубцевого процесу [314]. Доведено, що операції з приводу АІТ супроводжуються більшою кількістю інтраопераційних ускладнень порівняно з операційними втручаннями при багатовузловому еутиреоїдному зобі (пошкодження гортанних нервів, прищитоподібних залоз, трахеї, грудної лімфатичної протоки, кровотеча) [133, 134]. Шермет М. І. (2019) наводить результати аналізу післяопераційних ускладнень у 95 оперованих хворих [247]. У 4.2 % пацієнтів були ознаки транзиторної гіпокальціємії; у 2.1 % хворих виявлено порушення фонації та однобічний парез гортані без порушення дихальної функції гортані, у 2.1 % хворих спостерігалася напружена гематома в ранньому післяопераційному періоді, що потребувала ургентного операційного втручання, зупинки кровотечі, дренивання рани. Підшкірні гематоми спостерігалися у 3.1 % випадків, які були неопераційно дреновані.

Christou N. та співавт. (2013) у своїй роботі вказує, що джерелом кровотечі є залишена тканина щитоподібної залози, підшкірні вени шиї і у 0.8% спостережень – верхні щитоподібні артерії [308]. Частота післяопераційного транзиторного парезу гортані, що свідчить про травматизацію поворотного гортанного нерва, знаходиться в діапазоні 5-11 % [136]. Двосторонній параліч гортані відмічають у 0.1 % випадків. Частота гіпопаратиреозу коливається від 0.5 % до 4.8 % [135]. Частота стійкого гіпопаратиреозу більш висока при виконанні тиреоїдектомії [136,137].

Методами профілактики пошкодження гортанних нервів, прищитоподібних залоз є їхня ретельна візуалізація, збереження судин які їх живлять, обмеження використання електрокоагуляції в зоні гортанних нервів, прецизійна робота в місці локалізації поворотних нервів та прищитоподібних залоз, недопустимість надмірної тракції за тканину щитоподібної залози, використання нейромоніторингу. Хоча робота N. J. Hayward (2013) стверджує, що візуалізація нерва та обережне ставлення до нього є «золотим стандартом» профілактики його ушкодження, незважаючи на наявність інтраопераційного нейромоніторингу [138]. Такий моніторинг може бути корисний при повторних операціях на щитоподібній залозі чи втручаннях з приводу раку щитоподібної залози

Широко входить в практику використання біозварювання для здійснення гемостазу в ході операцій [312, 313]. Метод біозварювання завдає меншої травматизації навколишнім тканинам, ефективніше склеює судини, зменшує теплову дію на навколишні структури. Також відмічається зменшення часу операційного втручання та об'єм загальної крововтрати [313].

Таким чином, проблема хірургічного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит із вузлуотворенням та при наявності екстратиреоїдної симптоматики досі не вирішена. Питання щодо показань до операційного втручання, вибір оптимального об'єму операції заслуговують уваги. Тому подальші наукові та практичні дослідження в цьому напрямку дозволять оптимізувати підходи до хірургічного лікування хворих на АІТ та підвищити якість життя таких пацієнтів.

Матеріали розділу опубліковано у наукових працях автора [327, 332, 333].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Матеріали досліджень

Дисертаційна робота виконана на кафедрі загальної хірургії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України. Дослідження виконувалися впродовж 2022–2025 рр. і є фрагментом планової міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Для дослідження були відібрані 147 хворих на аутоімунний тиреоїдит. Вік хворих становив від 20 до 55 років ( $(40,2 \pm 13,2)$  роки). Згідно з даними літератури та референтних значень показників норми функції щитоподібної залози та контркуючого гормону (ТТГ), функція ендокринної системи загалом та щитоподібної залози зокрема є найбільш стабільною в цьому віковому діапазоні. Серед хворих переважали жінки – 135 (92 %) (рис. 2.1). Тривалість захворювання становила до 3 років (більш тривалий анамнез слугував критерієм виключення, оскільки вплинути на хронічний перитиреоїдний запальний процес при довготривалому перебігу важче).

Більшу частку (51,8 %) склали хворі працездатного віку (табл. 2.1).

За віковими групами найбільша частка хворих припадає на 30–39 років – 51 особа (34,6 %), трохи менше – 40–49 років (31,9 %). Найменше представлено пацієнтів віком 50 – 55 років (16,3 %) та 20 – 29 років (17,2 %). У всіх вікових групах жінки значно переважають над чоловіками, особливо у групах 20–29 і 30–39 років.

Пацієнти, які брали участь у дослідженні, були проінформовані про мету та обсяг дослідження, а також про конфіденційність наданої ними інформації і включались у дослідження лише за умови підписання

«Інформованої добровільної згоди пацієнта на участь в проведенні обстеження».

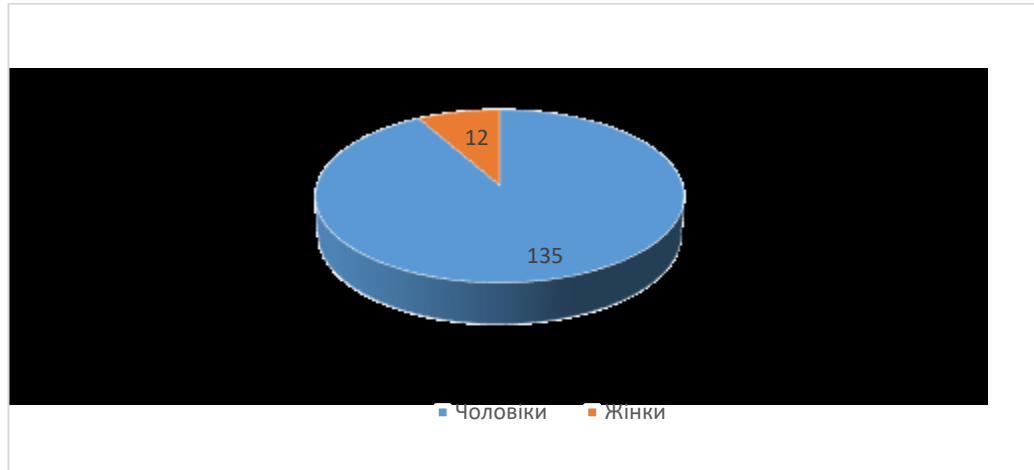


Рисунок 2.1 – Розподіл хворих на статтю (n=147)

Таблиця 2.1 – Розподіл обстежених за віком та статтю

Вік	Стать		Всього
	Чоловіки	Жінки	
20-29	2 (16,6 %)	23 (17 %)	25 (17,2 %)
30-39	4 (33,3 %)	47 (34,8 %)	51 (34,6 %)
40-49	5 (41,6 %)	42 (31,2 %)	47 (31,9 %)
50-55	1 (8,3 %)	23 (17 %)	24 (16,3 %)
Всього	12 (8 %)	135 (92 %)	147 (100 %)

Кожен пацієнт особисто був поінформований щодо обов'язків і прав та можливості завершити дослідження в будьякий момент його проведення без будьяких наслідків та пояснення причин своїх дій.

Аутоімунний тиреоїдит був в усіх пацієнтів, проте у 85 (57,8 %) хворих була вузлова патологія в одній частці з компресійним синдромом, а у 62 (42,1 %) – вузлової трансформації не було.

У всіх пацієнтів діагноз АІТ підтверджено лабораторно високим рівнем антитіл до тиреопероксидази (АТПО). Рівень ТТГ, Т3в, Т4в перебував в межах норми.

Слід особливо відмітити, що у когорту дослідження включені ті пацієнти, в котрих показник ТТГ становив  $\leq 2$  мкМо/мл.

Пацієнтам з вузловою патологією, проведено ТАПБ.

Супутні захворювання виялено у 42 (28,5 %) випадках. Із супутніх захворювань відмічені наступні: гіпертонічна хвороба – у 16 хворих, варикозна хвороба нижніх кінцівок – у 6, геморої – у 11, дисменорея – у 5. У 10 хворих було поєднання 2 – 3 супутніх захворювань.

Критеріями включення у дослідження були:

- вік пацієнтів від 20 до 55 років;
- верифікований діагноз АІТ;
- підтверджений доброякісний процес вузла щитоподібної залози;
- ТТГ  $\leq 2$  мкМо/мл
- згода пацієнта на дослідження.

Критеріями виключення були:

- вік менше 20 і більше 55 років;
- тривалість АІТ більше 3 років;
- злоякісні захворювання будь якої локалізації;
- цитологічне заключення Bethesda III – VI
- системні аутоімунні захворювання, які вимагали прийому гормонотерапії;
- наявність в анамнезі операцій в ділянці ший;
- тяжка супутня хронічна патологія;
- патологія органів травлення, цукровий діабет;
- вагітність;
- відмова пацієнта від дослідження.

Критерії виключення: вік після 55 років – існують літературні дані, що після менопаузи активність процесів перекисно-антиоксидантного балансу міняється; тривалість анамнезу захворювання більше 3-х років – виникають органічні зміни в перитиреоїдних структурах, які не зазнають регресії при лікуванні; злоякісні процеси будь-яких локалізацій, результати цитологічного заключення Bethesda III-VI – це теж може внести свою лепту в процеси перекисно-антиоксидантного балансу; системні аутоімунні захворювання самі по собою мають вплив на процеси перекисно-антиоксидантного балансу, а при прийомі гормонотерапії виключається можливість оцінки ефективності запропонованого нами лікування; раніше перенесені операції в ділянці шиї – рубцеві зміни призводять до незворотнього порушення диференціації шарів; важка хронічна патологія, що потребувала постійної корекції, патологія органів травлення, цукровий діабет – це все впливає на метаболізм, гормональний баланс, процеси перекисного окиснення, що може спотворити результати дослідження); вагітність; відмова від дослідження.

Загально-клінічні дослідження включали:

- збір анамнезу, скарг, об'єктивного обстеження, загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням рівня глюкози, білірубіну, загального білка, показників азотистого обміну та параметрів згортальної системи крові. електрокардіографію, ехокардіоскопію (пацієнтам після 40 років), рентгенографію органів грудної клітки, дослідження функції зовнішнього дихання (спірометрію), аналіз даних медичної документації, що стосується АІТ.

Спеціальні методи дослідження щитоподібної залози:

- пальпаторне обстеження щитоподібної залози;
- ультразвукове дослідження щитоподібної залози, визначення концентрація ТТГ, ТЗв, Т4в в крові для дослідження функції

щитоподібної залози, кальцитоніну (для диференційної діагностики медулярного раку), титру сироваткових антитіл до тиреопероксидази (АТПО) (для визначення активності аутоімунної агресії);

- ТАПБ вузлів щитоподібної залози;
- огляд оториноларинголога перед операцією та в післяопераційному періоді (2-3 доба) для визначення патологічних змін та функціонального стану гортані.

Всіх пацієнтів розділено на 2 основні групи – консервативну (42 %) та хірургічну (58 %) (рис. 2.2).

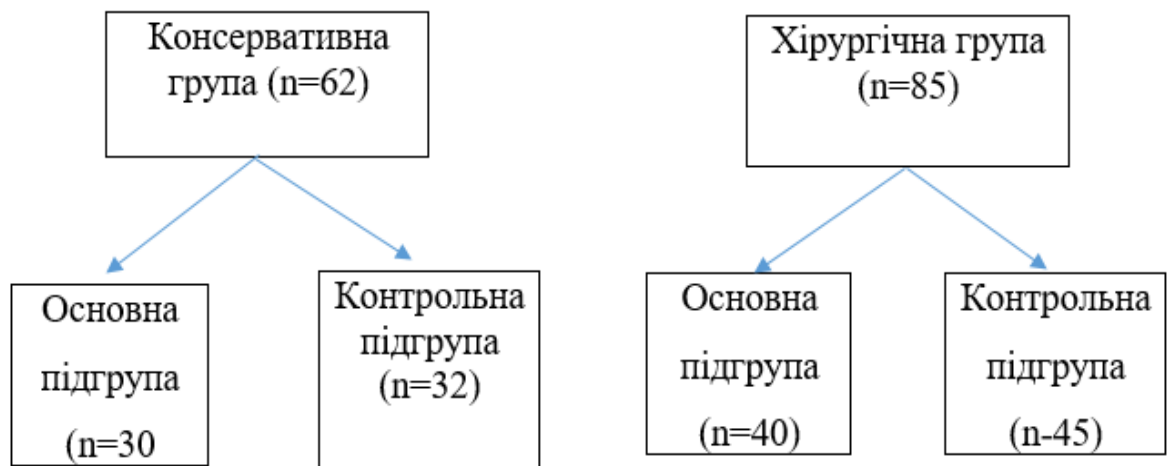


Рисунок 2.2 – Розподіл хворих по групам

Кожна з цих груп ідентичні за віком, статтю, супутньою патологією, схожі за рівнем перекисно – антиоксидантного балансу до початку лікування. В обох групах були відсутні злоякісні захворювання або інші хвороби, які б могли впливати на перебіг АІТ.

Перед проведенням дослідження, зважаючи на літературні дані, нами обстежено 30 здорових пацієнтів без патології щитоподібної залози чи іншого аутоімунного процесу, з визначенням активності перекисно-

антиоксидантного балансу. Серед них 27 (90 %) жінок і 3 (10 %) чоловіків віком від 20 років до 50 років. Середній вік становив  $(34,7 \pm 9,3)$  років. Дані пацієнти не включалися в когорту дослідження.

Оскільки АІТ має три фази перебігу (тиреотоксичну, еутиреоїдну, гіпотиреоїдну), нами обстежено 90 хворих із даним захворюванням (15 пацієнтів у тиреотоксичній фазі, 32 – в еутиреоїдному стані, 43 – в гіпотиреоїдній фазі), яким ми визначили показники перекисно-антиоксидантного балансу для порівняння цих показників із нормою. Вік хворих від 22 років до 55 років, середній вік –  $(42,0 \pm 14,3)$  роки, Дані пацієнти не включалися в когорту дослідження.

В консервативну групу увійшло 62 хворих на аутоімунний тиреоїдит в еутиреоїдній фазі без наявної вузлової патології. Серед них 57 (98 %) жінок і 5 (2 %) чоловіків віком від 21 до 49 років. Середній вік становив  $(40 \pm 9)$  років. Даним пацієнтам проводилася консервативна терапія. Вони розділені на 2 підгрупи – основна (30 хворих) та контрольна (32 хворих)

Доведеного медикаментозного лікування АІТ немає. Тому, ми вирішили дослідити перебіг АІТ, впливаючи на активність перекисно – антиоксидантного балансу, шляхом призначення вітаміну С, як одного з найактивніших антиоксидантних препаратів. Треба зауважити, що вітамін С не має побічних ефектів при передозуванні чи тривалому прийомі, тому його можна вільно призначати пацієнтам в амбулаторних умовах.

Пацієнтам контрольної підгрупи проводилося динамічне спостереження (при розвитку у них гіпотиреозу призначалася замісна гормонотерапія препаратами левотиреоксину).

Пацієнтам основної підгрупи в лікуванні АІТ ми застосували вітамін С перорально в 3 гр/добу протягом 1,5 міс з наступною перервою у 2 міс, після чого віт С призначався протягом 1 міс кожні 2 міс впродовж 3 років.

Обом підгрупам консервативної групи проводилося дослідження за загальноприйнятними методами, а саме: контроль УЗД, ТТГ, рівня АТПО,

визначення найбільш активних показників перекисно – антиоксидантного балансу – малонового діальдегіду (МДА), супероксиддисмутази (СОД) та рівня цитокінів – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-10 в терміни: перед початком спостереження, через 2, 4, 6, 12, 18, 24, 30, 36 місяців.

В іншу групу – групу хірургічного лікування, ввійшло 85 хворих на вузловий зоб на фоні аутоімунного тиреоїдиту з розвитком компресійного синдрому. В усіх пацієнтів вузли мали доброякісну характеристику згідно ТАПБ (Bethesda II). Серед пацієнтів 80 (95 %) жінок і 5 (2 %) чоловіків віком від 20 до 50 років. Середній вік становив  $(41 \pm 9)$  років.

Усім хворим проведено хірургічне лікування в об'ємі екстрафасціальної гемітиреоїдектомії з використанням методу ідентифікації нервів гортані серед інших тканин операційної рани (рис. 2.3).



Рисунок 2.3 – Пристрій для ідентифікації гортанних нервів серед тканин операційної рани

Операції проводилися із застосуванням методу біозварювання м'яких тканин (ЕКВЗ-300 Патонмед) (рис. 2.4). Під час операції визначали наступні показники: тривалість операції, диференціація шарів («комфорт операції»), об'єм крововтрати, специфічні хірургічні ускладнення (гіпопаратиреоз, пошкодження нервів гортані, дисфонія, кровотечв).



Рисунок 2.4 – Високочастотний зварювальний електрокоагулятор ЕКВЗ–300 Патонмед

В хірургічній групі пацієнтів розділено на 2 підгрупи.

Пацієнтам контрольної підгрупи хірургічної групи (n=45) виконано лише хірургічне лікування.

Пацієнтам основної підгрупи (n=40) призначали вітамін С перорально за 1,5 місяця до хірургічного втручання щоденно в дозі 3 г/добу.

У післяопераційному періоді хворим основної підгрупи призначали вітамін С по схемі – 3г на добу тривалістю один місяць що пів року протягом трьох років.

В обох підгрупах проводили контроль УЗД, ТТГ, рівня АТПО, показника активності оксидативного стресу – МДА, фермента

антиоксидантного захисту – СОД та рівня цитокінів – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-10 в терміни – перед початком спостереження, через 2, 4, 6, 12, 18, 24, 30, 36 місяців.

В післяопераційному періоді у пацієнтів, в котрих був діагностований післяопераційний гіпотиреоз, із дослідження виключалися.

Термін спостереження становив в межах 3-х років.

Окремо проведено визначення показників перекисно-антиоксидантного балансу, рівня цитокінів у хворих на АІТ в залежності від функціонального стану щитоподібної залози. Таких було 92 хворих. Серед них 88 (96 %) жінок і 4 (4 %) чоловіків віком від 20 до 50 років. Середній вік становив  $(30 \pm 8,9)$  років

Матеріалом для гормональних досліджень, визначення рівня цитокінів, активності процесів пероксидного окиснення та антиоксидантного захисту слугувала периферична кров, забрана з ліктьової вени вранці натщесерце в кількості 20 мл

Результати цитопатологічного дослідження пунктату вузлів класифікували за міжнародною системою Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 2023.

## 2.2 Методи досліджень

Клінічні та біохімічні обстеження виконані у Центральній науково-дослідній лабораторії Тернопільського національного І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України та в клінічній лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2».

Інструментальні методи обстеження виконані у відділенні функціональної діагностики Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2».

Загальноклінічні обстеження проводилися на біохімічному аналізаторі Cobas Roche C311, електрохемілюмінесцентному аналізаторі Cobas e 411 (Швейцарія), гематологічному аналізаторі BioSystem BC 5150 (Іспанія)

Електрокардіографія та спірографія виконувалися всім пацієнтам в доопераційному періоді на діагностичному автоматизованому комплексі Кардіо+ «Метекол» (Україна). У положенні сидячи пацієнту автоматично визначали основні параметри зовнішнього дихання – форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ) та об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1). Прилад забезпечував отримання результатів у вигляді роздрукованих графіків і таблиць вимірювань.

Ехокардіоскопія (після 40 років) виконувалася пацієнтам перед операцією на апараті Siemens Acuson X300 (Німеччина).

Рентгенографія органів грудної клітки виконувалася на рентгенівській діагностичній системі Polistat M32 General Medical Merate (Італія).

Оцінку функції щитоподібної залози проводили до початку лікування, через 2, 4, 6, 12, 18, 24, 30, 36 місяців, визначаючи рівень ТТГ, Т4в, Т3в у сироватці крові. Означені дослідження виконувалися за допомогою імунохімічного методу з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі закритого типу з модульно-аналітичною платформою COBAS 6000 та використанням тест-системи виробництва Roche Diagnostics (Швейцарія).

Для визначення АТПО використовували «принцип з'єднання». Визначення концентрацій гормонів і антитіл у сироватці пацієнтів проводили на основі калібрувальної кривої, сформованої за допомогою стандартних зразків із відомими концентраціями досліджуваних речовин. У тіж терміни, в обстежених хворих оцінювали рівень цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 та маркерів оксидативного стану – МАД та СОД. Визначення активності даних показників у плазмі крові проводили спектрофотометричним методом на

імуноферментному аналізаторі «Multiskan FC (Фінляндія). Кількісне визначення МДА проводилося методом високоефективної рідинної хроматографії. Матеріалом для гормональних досліджень, визначення рівня цитокінів, активності процесів пероксидного окиснення та антиоксидантного захисту, слугувала периферична кров, забрана з ліктьової вени вранці натще в кількості 20 мл.

Референтні значення досліджувальних показників:

- ТТГ – 0.4-4.0 мОд/л
- Т3в – 2.6-5,7 пмоль/л
- Т4в – 10,8- 22 пмоль/л
- АТПО < 35 Од/л
- МДА < 1,2 нмоль/мл
- СОД – 160 – 240 Од/л
- TNF- $\alpha$  < 8,1 пг/мл
- IL-1 $\beta$  < 11 пг/мл
- IL-6 < 7 пг/мл
- IL-10 < 9,1 пг/мл

Ультразвукове дослідження ЩЗ виконували в ті ж терміни, на апараті «ALPINION E-cube Platinum 15» (Південна Корея) (рис. 2.5). Під час проведення дослідження пацієнт знаходився лежачі на кушетці з злегка відкинутою назад головою. Використовували датчик з частотою ультразвукових коливань 7,5 мГц. Метод сканування контактний, з використанням антисептичного ехогелю. Дослідження проводили в поперечній і поздовжній площинах і в декількох косих зрізах. Методологія дослідження стандартна, визначалися такі основні параметри – розташування залози, форма, розміри і об'єми часток, сумарний об'єм залози, структура, наявність вузлів (розміри, об'єм, структура, солитарні чи множинні), кровотік.



Рисунок 2.5 – Ультразвукова діагностична система ALPINION E-cube  
Platinum 15

ТАПБ проводили всім пацієнтам із вузловими утвореннями щитоподібної залози, використовуючи її результати для уточнення морфологічного діагнозу. ТАПБ проводилася після обробки шкіри антисептиком без використання місцевих анестетиків. Для виконання ТАПБ застосовували одноразові шприци об'ємом 20 мл з голками діаметром 0,8 мм. ТАПБ проводили під ультразвуковим контролем, у положенні хворого лежачи на спині з підкладеним під плечі м'яким валиком, використовуючи метод «вільної руки», при якому голку розташовували паралельно до ультразвукового датчика та виконували пункцію вузла з одночасною аспірацією клітинного матеріалу з кількох його ділянок з метою зниження ймовірності отримання неінформативного матеріалу (щонайменше три пункції).

Під час операції використовували електрохірургічний зварювальний апарат ЕК-300М1, який призначений для з'єднання (зварювання), коагуляції та розсічення м'яких біологічних тканин при проведенні хірургічних втручань.

Зварювання судин проводили в режимі «Автоматичне зварювання». Потужність апарату в режимі «Автоматичне зварювання» встановлювали в межах 70-160 Вт, експозиція – 12 с.

Оцінку об'єму інтраопераційної крововтрати проводили крові визначали за різницею маси просякнутих кров'ю та сухих серветок, тампонів, шариків.

Після операції проводилось морфологічне дослідження операційного матеріалу методом світлової мікроскопії.

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

Обробку отриманих даних проводили із застосуванням програмного забезпечення Statistica та MS Excel. Для опису даних використовували середні значення (M), стандартне відхилення (SD), медіани (Me) та міжквартильний розмах (IQR) залежно від типу розподілу. Вірогідність відхилення двох рядів значень обчислювали з використання t-тесту Стьюдента для незалежних величин. У даному дослідженні критичний рівень статистичної значущості (p) для перевірки гіпотез було встановлено на рівні 0,05.

### РОЗДІЛ 3

## ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ В КРОВІ У ХВОРИХ НА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ

### 3.1 Показники цитокінів в крові у хворих на аутоімунний тиреоїдит

Цитокіни – це низькомолекулярні білки, які мають ключову роль у регуляції прозапальних імунних реакцій, що впливають як на збереження ауто толерантності, так і на запуск аутоімунного процесу [3, 34]. Основні цитокіни, які вивчаються в контексті цього захворювання, включають фактор некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкіни (IL) і інтерферони (IFN) [34, 39].

TNF- $\alpha$  – один із основних прозапальних цитокінів, що відіграє центральну роль у розвитку та прогресуванні аутоімунних захворювань, зокрема АІТ [56]. Індукуючи експресію адгезивних молекул на ендотеліоцитах, підвищуючи синтез HLA-II антигенів на клітинах щитоподібної залози та стимулюючи продукцію інших цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6) він стає основним пусковим та підтримуючим фактором, що підтримує циклічну аутоімунну реакцію [60]. Ендотеліоцити існують в багатьох органах. Проте не всі органи продукують гормони. Найбільш важливим є аутоімунне запалення в щитоподібній залозі. Ступінь аутоімунного запалення і порушення гормоногенезу щитоподібної залози визначається активністю TNF- $\alpha$  [62].

Інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) – провідний прозапальний цитокін, який приймає участь у запуску та підтриманні аутоімунного запалення при АІТ [82]. Його дія спрямована на активацію клітинного імунітету, індукцію цитотоксичних реакцій і структурні ушкодження тиреоїдної тканини. Дисбаланс між IL-1 $\beta$  і протизапальними цитокінами (зокрема IL-10) визначає

тяжкість перебігу та швидкість переходу від еутиреоїдної до гіпотиреоїдної фази [34].

Інтерлейкін – 6 (IL-6) є ще одним важливим прозапальним цитокином, який підвищується у хворих на аутоімунний тиреоїдит та відіграє роль у активації В-лімфоцитів і продукції антитіл [203].

IL-10 є протизапальним цитокином, який допомагає регулювати імунну відповідь зменшуючи активність макрофагів, стимуляції В-клітинної відповіді [286]. На ранніх етапах захворювання підвищення IL-10 може мати захисний ефект, зменшуючи цитокін-індуковане пошкодження тиреоцитів. В подальшому, коли активується гуморальна імунна відповідь [291, 292]. IL-10 стимулює диференціацію В-лімфоцитів і посилює синтез АТПО, підтримуючи аутоімунне запалення [101,104].

Інтерферони (особливо IFN- $\alpha$  та IFN- $\gamma$ ) не є провідними медіаторами у розвитку та прогресуванні АІТ, а їхня концентрація зазвичай не демонструє суттєвих або стабільних змін у сироватці крові (їх рівень залишається низьким або нестабільним і не відображає активності аутоімунного процесу) [100].

Для визначення рівня цитокінів обстежено 30 здорових пацієнтів без патології щитоподібної залози (нормальний об'єм залози, відсутні структурні зміни, збережена функція) чи іншого аутоімунного процесу.

Для порівняння активності цитокінів були відібрані 90 хворих підтвердженим аутоімунним тиреоїдитом. Вік хворих становив від 22 років до 55 років середній вік –  $(42,6 \pm 14,3)$  роки. Серед хворих переважали жінки – 86 (95,5 %).

Пацієнтів розділено на 3 групи в залежності від функції щитоподібної залози: 1 – тиреотоксична фаза (n=15): еутиреоїдна фаза (n=32); 3 – гіпотиреоїдна фаза (n=43). Пацієнтів гіпотиреоїдної фази розділено на 3 підгрупи в залежності від важкості гіпотиреозу:

- субклінічний гіпотиреоз (n=12) – (рівень ТТГ 4.1 -10.0 мкМО/мл на фоні нормальних значень Т3в та Т4в);
- - маніфестний гіпотиреоз (n=15) – (стійке підвищення рівня ТТГ > 4.1 мкМО/мл та зниження Т3в, Т4в нижче референтних значень);
- важкий гіпотиреоз (n=16) – (ТТГ > 10 мкМО/мл, мікседема, полісерозит, брадикардія).

Визначали наступні прозапальні цитокіни в плазмі крові – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та протизапальний – IL-10 (рис. 3.1).

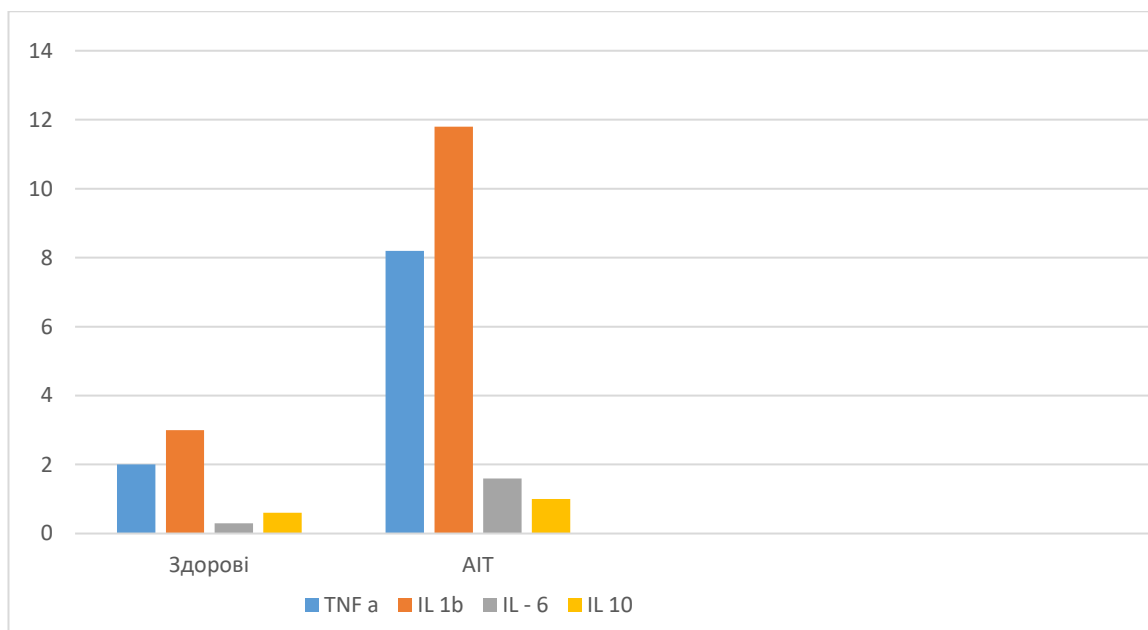


Рисунок 3.1 – Порівняльна оцінка рівня цитокінів у здорових осіб та хворих на АІТ

Аналіз отриманих даних свідчить про наявність суттєвих і статистично достовірних відхилень у цитокіновому профілі пацієнтів з АІТ порівняно з здоровими людьми. Виявлені зміни мають системний характер і відображають глибокі порушення регуляції імунної відповіді, що є характерними для аутоімунних захворювань.

Проведене дослідження цитокінового профілю у хворих на АІТ дозволило встановити суттєві зміни у функціонуванні імунної системи, що

проявляються активацією цитокинової ланки імунітету та формуванням стійкого прозапального стану. Отримані результати, представлені у таблиці 3.1, свідчать про те, що ступінь вираженості цих змін безпосередньо залежить від фази захворювання.

Таблиця 3.1 – Показники цитокінів в плазмі хворих на АІТ

Показ- ник	Здорові (n=30)	Хворі на АІТ				
		Тирео- токсична фаза (n=15)	Еутире- оїдна фаза (n=32)	Гіпотиреоїдна фаза (n=43)		
				Субклі- нічний (n=12)	Маніфест ний (n=15)	Важкий (n=16)
TNF- $\alpha$ пг/мл	2,5 $\pm$ 0,2	12,5 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 0,6	10,7 $\pm$ 0,8	10,9 $\pm$ 0,82	11,1 $\pm$ 0,7
IL-1 $\beta$ пг/мл	3.1 $\pm$ 0,3	15,7 $\pm$ 1,1	11,7 $\pm$ 0,9	13,5 $\pm$ 1,0	14,0 $\pm$ 0,95	14,6 $\pm$ 0,54
IL-6 пг/мл	0,9 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,2	1,76 $\pm$ 0,84	1,8 $\pm$ 0,4
IL-10 пг/мл	0,6 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1	1,59 $\pm$ 0,7	1,7 $\pm$ 0,64

Насамперед встановлено, що у хворих на АІТ спостерігається достовірне підвищення рівнів як прозапальних, так і протизапальних цитокінів порівняно зі здоровими особами. При цьому найбільш виражені зміни характерні для тиреотоксичної фази, що може бути пов'язано з максимальною активністю автоімунного процесу та інтенсивною деструкцією тиреоїдної тканини.

Особливої уваги заслуговує динаміка TNF- $\alpha$ . У здорових осіб його рівень становив (2,5  $\pm$  0,2) пг/мл, тоді як у хворих на АІТ навіть в

еутиреоїдній фазі він був достовірно підвищеним – до  $(8,2 \pm 0,6)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). В тиреотоксичній фазі концентрація TNF- $\alpha$  досягала максимального значення –  $(12,5 \pm 0,9)$  пг/мл, що майже у 5 разів перевищує контрольні показники.

У міру прогресування захворювання та формування гіпотиреозу відзначається подальше зростання рівня TNF- $\alpha$ . Зокрема, у субклінічній гіпотиреоїдній фазі його концентрація становила  $(10,7 \pm 0,8)$  пг/мл, при маніфестному гіпотиреозі –  $(10,9 \pm 0,82)$  пг/мл, а при тяжкій формі досягала  $(11,1 \pm 0,7)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Така динаміка свідчить про персистенцію запального процесу навіть на пізніх стадіях захворювання та підтверджує провідну роль TNF- $\alpha$  у підтриманні хронічного автоімунного ушкодження щитоподібної залози.

Подібні закономірності виявлено і щодо IL-1 $\beta$ , який також належить до ключових прозапальних цитокінів з вираженими апоптогенними властивостями. У здорових осіб його рівень становив  $(3,1 \pm 0,3)$  пг/мл, тоді як у хворих на АІТ він перевищував ці значення у 3–5 разів. Зокрема, в еутиреоїдній фазі концентрація IL-1 $\beta$  становила  $(11,7 \pm 0,9)$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), у тиреотоксичній фазі досягала максимального рівня –  $(15,7 \pm 1,1)$  пг/мл, а у гіпотиреоїдній фазі зростала від  $(13,5 \pm 1,0)$  пг/мл при субклінічному перебігу до  $(14,6 \pm 0,54)$  пг/мл при тяжкому гіпотиреозі.

Отримані результати свідчать про виражену активацію макрофагально-моноцитарної ланки імунної системи, яка є основним джерелом продукції IL-1 $\beta$ . Високий рівень цього цитокіну сприяє посиленню запальної реакції, стимуляції продукції інших медіаторів запалення та індукції апоптозу тиреоцитів, що, у свою чергу, веде до прогресування структурних змін у тканині щитоподібної залози.

Аналіз рівня IL-6 показав, що він також достовірно підвищений у хворих на АІТ порівняно зі здоровими особами. Якщо у контрольній групі його концентрація становила  $(0,9 \pm 0,1)$  пг/мл, то в еутиреоїдній фазі вона

підвищувалася до  $(1,6 \pm 0,2)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). У тиреотоксичній фазі рівень ІЛ-6 досягав  $(1,9 \pm 0,2)$  пг/мл, а у гіпотиреоїдній фазі поступово зростав до  $(1,8 \pm 0,4)$  пг/мл.

Хоча зміни рівня ІЛ-6 були менш вираженими порівняно з TNF- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , вони мають важливе патогенетичне значення. ІЛ-6 приймає участь у формуванні системної запальної відповіді, стимулює синтез білків гострої фази та впливає на диференціацію імунокомпетентних клітин. Його підвищення свідчить про активацію системних механізмів запалення, що супроводжують аутоімунний процес.

Поряд із прозапальними цитокінами було виявлено і достовірне підвищення рівня ІЛ-10 – основного протизапального медіатора, який відіграє ключову роль у регуляції імунної відповіді. У здорових осіб його концентрація становила  $(0,6 \pm 0,1)$  пг/мл, тоді як у хворих на АІТ вона була достовірно вищою вже в еутиреоїдній фазі –  $(1,2 \pm 0,1)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). У тиреотоксичній фазі рівень ІЛ-10 підвищувався до  $(1,8 \pm 0,1)$  пг/мл, а при гіпотиреозі поступово зростав до  $(1,7 \pm 0,64)$  пг/мл.

Підвищення ІЛ-10 можна розглядати як компенсаторну реакцію організму, спрямовану на обмеження надмірної прозапальної активності. Проте, незважаючи на зростання цього цитокіну, він не здатен повністю нейтралізувати ефекти прозапальних медіаторів, що призводить до формування імунного дисбалансу.

Особливо показовим є співвідношення між рівнями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10, яке відображає баланс між прозапальними та протизапальними механізмами. В еутиреоїдній фазі рівень ІЛ-1 $\beta$  ( $(11,7 \pm 0,9)$  пг/мл) перевищував рівень ІЛ-10 ( $(1,2 \pm 0,1)$  пг/мл) більш ніж у 9 разів, що свідчить про домінування прозапальної активності навіть на відносно ранніх стадіях захворювання. У гіпотиреоїдній фазі цей дисбаланс стає ще більш вираженим: концентрація ІЛ-1 $\beta$  зростала до 13,5–14,6 пг/мл, тоді як ІЛ-10 підвищувалася лише до 1,5–1,8 пг/мл.

Така невідповідність між інтенсивністю прозапальної та протизапальної відповіді є одним із ключових патогенетичних механізмів прогресування АІТ. Вона сприяє хронізації запального процесу, посиленню деструкції тиреоїдної тканини та переходу захворювання у гіпотиреоїдну фазу.

Унаочнені зміни рівня цитокінів наведені на рисунку 3.2.

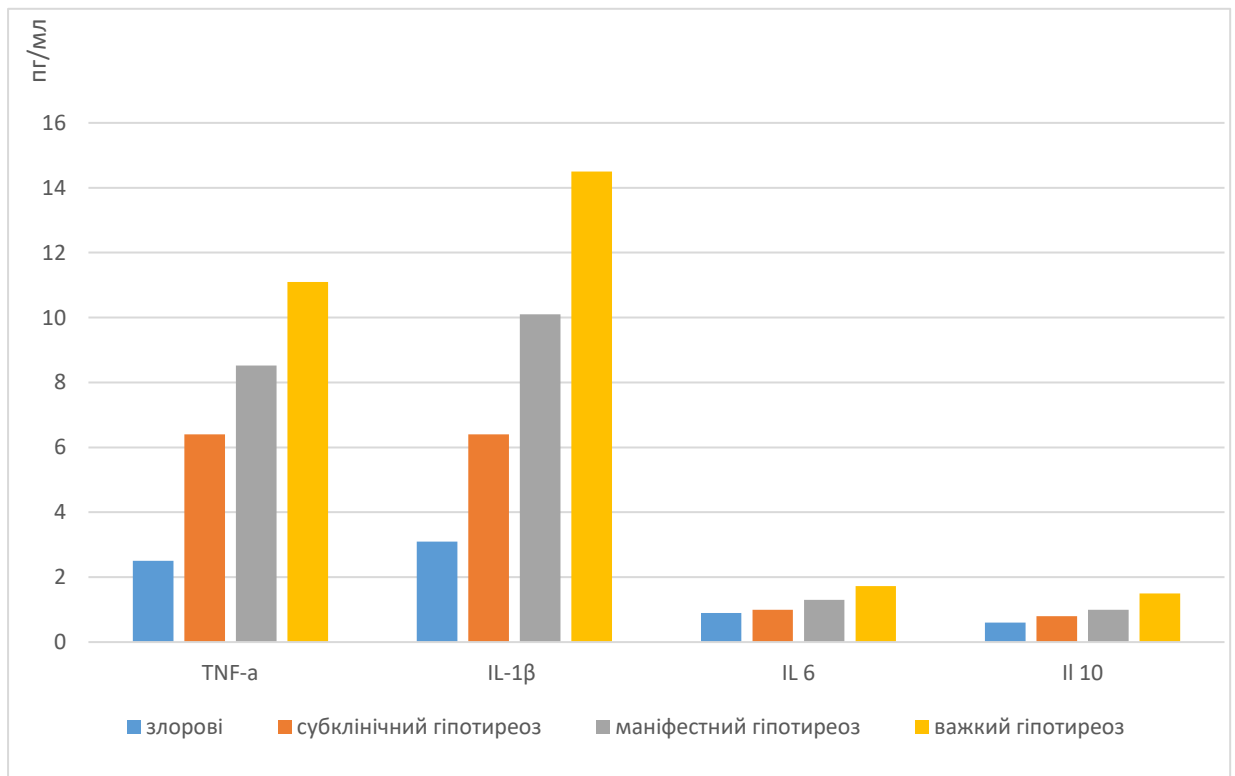


Рисунок 3.2 – Сироваткові рівні цитокінів у здорових та у хворих на АІТ залежно від важкості гіпотиреозу

Результати дослідження динаміки цитокінового профілю у хворих із різними формами гіпотиреозу дозволило встановити наявність виражених змін у системі імунної регуляції, що мають прогресивний характер відповідно до ступеня тяжкості захворювання (див. рис. 3.2).

Як видно на рисунку 3.3, показник вмісту TNF-α в крові значно підвищується, причому в міру зростання активності аутоімунного процесу

(див. табл. 3.2). Якщо при АТПО <500 концентрація підвищується в 3,9 разів, при АТПО 500–1000 – в 7,7 рази, а при АТПО > 1000 вже в 9 разів. Схожа тенденція спостерігається й щодо ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 – їх концентрації також прогресивно зростають відповідно до рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази, що свідчить про залучення цих цитокінів у патогенез аутоімунного запалення. Водночас підвищення ІЛ-10 було менш вираженим, що може вказувати на обмежену компенсаторну протизапальну відповідь або її недостатність при високій активності захворювання.

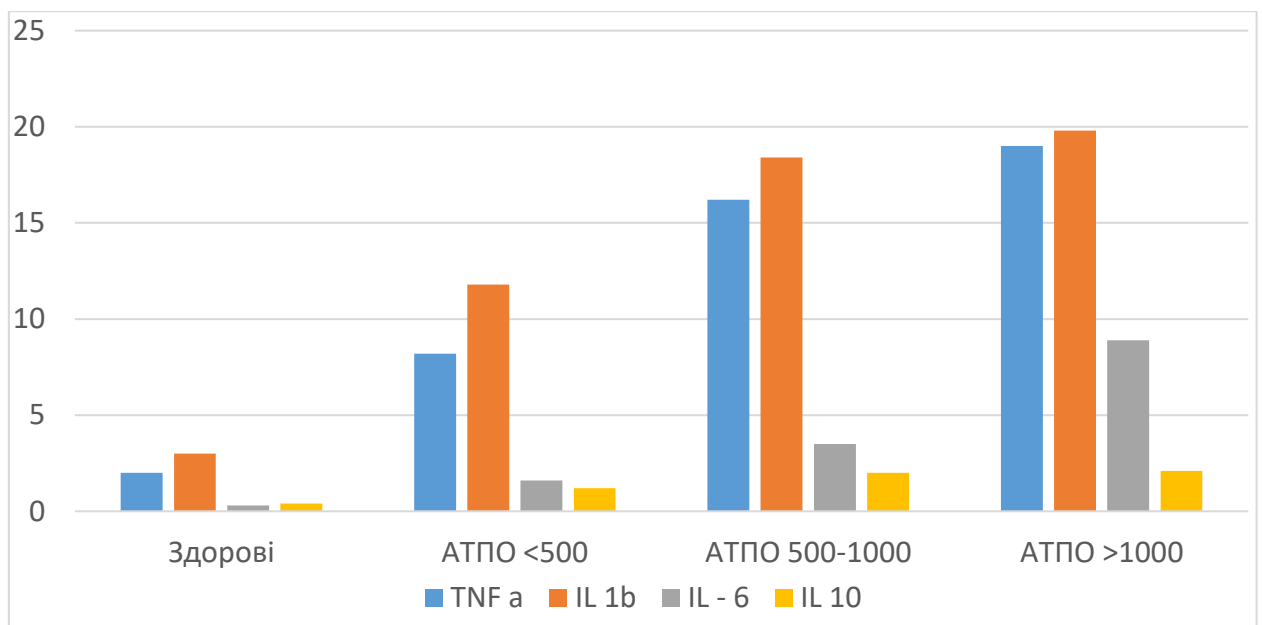


Рисунок 3.3 – Рівень цитокінів залежно від рівня АТПО

Виявлено чітку тенденцію до зростання концентрацій прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 у міру підвищення титрів АТПО. Так, при рівнях АТПО понад 1000 од/мл вміст TNF- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  перевищував аналогічні показники у здорових осіб у понад 8–10 разів, що свідчить про активацію клітинного імунітету та формування вираженого запального мікрооточення.

Концентрація ІЛ-6 також демонструвала зростання, особливо у групі з високими титрами АТПО, що може відображати її участь у підтриманні

хронічного запалення та стимуляції аутоімунних механізмів. Водночас рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 залишався відносно низьким в усіх досліджуваних групах, з незначним підвищенням при АТПО >1000 од/мл. Така диспропорція між прозапальними та протизапальними факторами може свідчити про дисбаланс цитокінової регуляції, що сприяє персистенції аутоімунного процесу в тиреоїдній тканині.

Найвищу концентрацію запальних аутоімунних комплексів відмічено у тиреотоксичній фазі АІТ, зумовлене розвитком короткотривалого гострого аутоімунного запалення по типу «цитокінового шторму» з масивним ушкодженням тиреоцитів. Через короткотривалість цієї фази й подальше виснаження імунної відповіді рівень цитокінів надалі знижується при переході до гіпотиреоїдного стану.

Рівень цитокінів достовірно зростає із прогресуванням захворювання та зростає в рази при важкому гіпотиреозі, що наводить на думку про вплив на активність імунних комплексів, що може продовжити еутиреоїдну фазу.

Під впливом прозапальних цитокінів активуються цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8+), що безпосередньо ушкоджують тиреоцити. Крім того, TNF- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  посилюють експресію молекул адгезії на поверхні ендотелію та тиреоїдних клітин, сприяючи інфільтрації тканини імунокомпетентними клітинами [104].

Особливо важливим є те, що TNF- $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  є індукторами апоптозу тиреоцитів, тобто вони не тільки підтримують запалення, а й сприяють втраті функціонально активної паренхіми ЩЗ, що зрештою призводить до розвитку гіпотиреозу. Виявлено, що їх рівень зростає вже на ранніх стадіях захворювання, з максимальними значеннями при тиреотоксичній фазі перебігу АІТ [34,39,56].

ІЛ-6 виконує подвійну роль: з одного боку – він підтримує хронічне запалення, з іншого – сприяє диференціації В-лімфоцитів і продукції антитіл

до тиреоїдних антигенів (АТПО, АТТГ), чим активує гуморальну ланку імунної відповіді [203].

IL-10 традиційно розглядається як протизапальний цитокін, проте при АІТ його підвищення може свідчити про спробу організму обмежити надмірну імунну відповідь. Водночас тривале зростання IL-10 може сприяти толерантності до аутоантигенів і підтримці хронічного запального процесу [101, 104].

### 3.2 Активність перекисного окиснення та антиоксидантного захисту при аутоімунному тиреоїдиті

В основі метаболічних змін при аутоімунному тиреоїдиті лежить перекисне окислення ліпідів та оксидативний стрес, що слугує механізмом пошкодження клітин щитоподібної залози [194, 207]. Оксидативний стрес визначається як дисбаланс між утворенням АФК і здатністю антиоксидантної системи нейтралізувати їх шкідливу дію [221]. Надлишок АФК призводить до пошкодження ліпідів, білків, нуклеїнових кислот та клітинних органел, зумовлюючи апоптоз або некроз клітин [276].

Оксидативний стрес сприяє утворенню в клітинних мембранах окиснених ліпідів, які, у свою чергу, виступають факторами, що індукують апоптоз [276]. Прозапальні цитокіни активують рецепторний шлях апоптозу (Fas/FasL), а надлишок реактивних форм кисню ушкоджує мітохондрії. Перехресна активація обох механізмів призводить до прогресуючої загибелі тиреоцитів і зниження функції щитоподібної залози [307, 323, 324].

У контексті АІТ, оксидативний стрес виконує подвійну роль:

1. По-перше, він виступає наслідком хронічного імунного запалення, зокрема через активацію макрофагів і Т-лімфоцитів, які продукують АФК у процесі реалізації цитотоксичної відповіді [286].

2. По-друге, продукти оксидативного ушкодження (наприклад, окиснені ліпіди та білки) можуть виступати неоантигенами, що ще більше стимулює аутоімунну реакцію [289].

Метою нашого дослідження було вивчити про- та антиоксидантну активність, в крові хворих на АІТ в залежності від функціонального стану щитоподібної залози.

Активність оксидативного стресу вивчалася шляхом визначення найбільш активних, швидкореагуючих маркерів; кінцевого продукту ПОЛ – МДА та фермента антиоксидантного захисту – СОД.

Порівняльний аналіз показав, що у хворих на АІТ порушено баланс між процесами ПОЛ та антиоксидантним захистом (рис. 3.4).

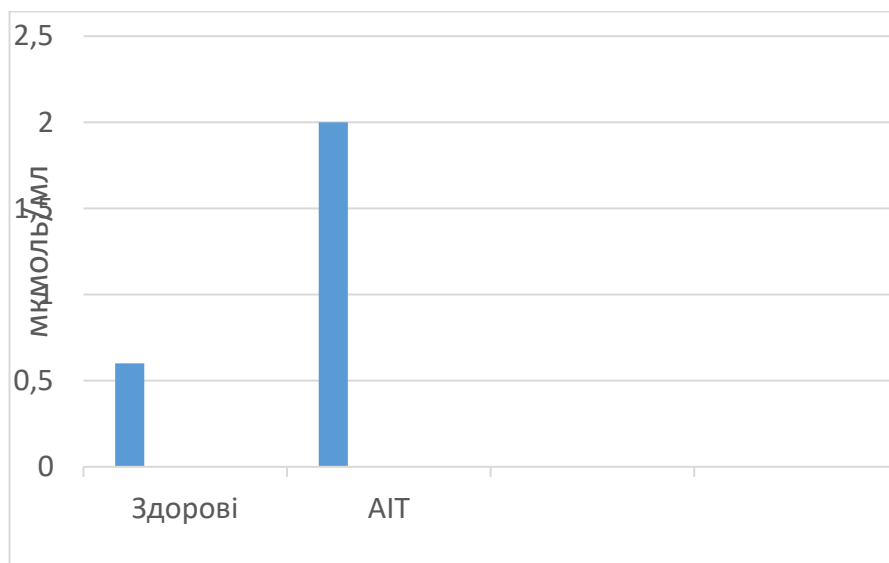


Рисунок 3.4 – Порівняльна оцінка рівня МДА у здорових осіб та хворих на АІТ

Відзначається зростання вмісту маркера ПОЛ – МДА – при одночасному падінні рівня ключового антиоксидантного ферменту – СОД (рис. 3.5). Ці дані вказують на інтенсифікацію ПОЛ та послаблення антиоксидантного захисту в організмі хворих на АІТ.

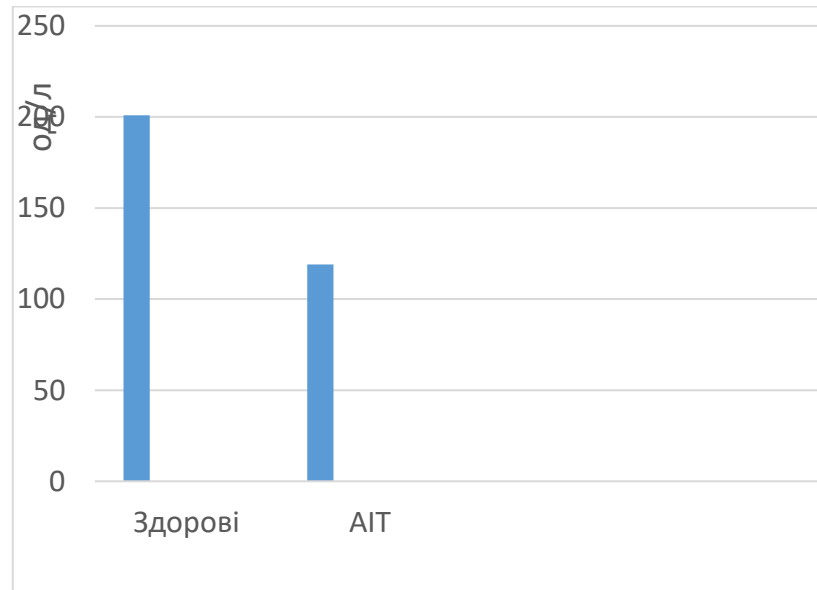


Рисунок 3.5 – Порівняльна оцінка рівня СОД у здорових осіб та хворих на АІТ

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів з АІТ відбуваються глибокі порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, які проявляються активацією процесів ПОЛ на фоні виснаження антиоксидантної системи захисту. Отримані дані, представлені у таблиці 3.2, свідчать про чітку залежність вираженості цих змін від клінічної фази захворювання.

Встановлено, що у здорових осіб концентрація МДА становила  $(0,5 \pm 0,02)$  мкмоль/мл, що відповідає фізіологічній нормі та свідчить про збалансоване функціонування прооксидантно-антиоксидантної системи.

У хворих на АІТ вже на етапі еутиреοїдної фази спостерігається значне підвищення рівня МДА – до  $(1,6 \pm 0,02)$  мкмоль/мл, що більш ніж у три рази перевищує показники здорових осіб. Це свідчить про активацію процесів ліпопероксидації навіть за відсутності виражених клінічних проявів порушення функції щитоподібної залози.

У міру прогресування захворювання та переходу до гіпотиреοїдної фази відзначається подальше зростання концентрації МДА. Так, при

субклінічному гіпотиреозі його рівень становив  $(1,9 \pm 0,03)$  мкмоль/мл, при маніфестному –  $(2,1 \pm 0,05)$  мкмоль/мл, а при тяжкій формі досягав  $(2,4 \pm 0,04)$  мкмоль/мл. Така динаміка відображає посилення інтенсивності вільнорадикальних процесів у міру прогресування функціональної недостатності щитоподібної залози.

Таблиця 3.2 – Показники перекисно-антиоксидантного балансу у хворих на АІТ та здорових

Показ- ник	Здорові (n=30)	Хворі на АІТ				
		Еутиреої дна фаза (n=32)	Гіпотиреоїдна фаза (n=43)			Тиреото ксична фаза (n=15)
			Субкліні чний (n=12)	Маніфес тний (n=15)	Важкий (n=16)	
МДА мкмоль/ мл	$0,5 \pm 0,02$	$1,6 \pm 0,02$	$1,9 \pm 0,03$	$2,1 \pm 0,05$	$2,4 \pm 0,04$	$2,6 \pm 0,02$
СОД од/мл	$190 \pm 0,4$	$160 \pm 0,2$	$155 \pm 0,4$	$154 \pm 0,5$	$120 \pm 0,2$	$117 \pm 0,5$

Найбільш виражені зміни показника МДА спостерігалися у пацієнтів з тиреотоксичною фазою АІТ, де його концентрація досягала максимального значення –  $(2,6 \pm 0,02)$  мкмоль/мл. Це більш ніж у п'ять разів перевищує показники здорових осіб і свідчить про надзвичайно високу активність процесів ПОЛ у даній фазі захворювання. Такий стан можна пояснити підвищеним рівнем метаболізму, активацією катаболічних процесів та інтенсифікацією утворення активних форм кисню.

Паралельно з підвищенням рівня МДА встановлено достовірне зниження активності СОД. У здорових осіб активність СОД становила

( $190 \pm 0,4$ ) Од/мл, що відповідає нормальному рівню функціонування антиоксидантної системи.

У хворих на АІТ уже в еутиреоїдній фазі спостерігалось зниження активності СОД до ( $160 \pm 0,2$ ) Од/мл, що свідчить про початкове виснаження антиоксидантного захисту. У подальшому, при переході до гіпотиреоїдної фази, цей показник ще більше знижувався: до ( $155 \pm 0,4$ ) Од/мл при субклінічному гіпотиреозі та до ( $154 \pm 0,5$ ) Од/мл при маніфестній формі.

У пацієнтів з тяжким гіпотиреозом активність СОД знижувалася до ( $120 \pm 0,2$ ) Од/мл, що вказує на значне пригнічення ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Однак найбільш виражене зниження цього показника спостерігалось у тиреотоксичній фазі, де активність СОД становила лише ( $117 \pm 0,5$ ) Од/мл. Таким чином, порівняно зі здоровими особами, зниження активності ферменту перевищувало 35–40 %.

Виявлене зниження активності СОД на фоні підвищення рівня МДА свідчить про формування стану вираженого оксидативного стресу, при якому продукція активних форм кисню значно перевищує можливості антиоксидантної системи щодо їх нейтралізації. Це призводить до накопичення продуктів ліпопероксидації, ушкодження клітинних мембран, порушення функції тиреоцитів та подальшого прогресування патологічного процесу.

Особливо важливим є те, що найбільш несприятливий баланс між прооксидантними та антиоксидантними механізмами спостерігається саме у тиреотоксичній фазі захворювання. Саме в цей період відзначається максимальне підвищення рівня МДА у поєднанні з найнижчими значеннями СОД, що свідчить про критичне перевантаження антиоксидантної системи.

У гіпотиреоїдній фазі, хоча інтенсивність метаболічних процесів дещо знижується, оксидативний стрес зберігається, що підтверджується підвищеними рівнями МДА та зниженими показниками СОД. Це свідчить

про хронічний характер порушень прооксидантно-антиоксидантної рівноваги при АІТ.

Дослідження показників оксидативного стану у хворих на АІТ залежно від рівня АТПО дозволило встановити тісний взаємозв'язок між імунологічною активністю захворювання та ступенем порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу. Отримані результати, що представлені у таблиці 3.3, свідчать про наявність чіткої залежності між підвищенням титру АТПО та активацією процесів ПОЛ на фоні виснаження антиоксидантної системи.

Таблиця 3.3 – Рівень МДА та СОД у пацієнтів із різними рівнями АТПО ( $M \pm m$ )

Група обстежених	МДА, мкмоль/мл	СОД, од/мл
Здорові	$0,5 \pm 0,18$	$190 \pm 4,3$
АТПО < 500	$1,6 \pm 0,22$	$160 \pm 5,2$
АТПО 500–1000	$2,0 \pm 0,25$	$125 \pm 3,4$
АТПО > 1000	$2,5 \pm 0,30$	$115 \pm 4,2$

Як відомо, антитіла до тиреоїдної пероксидази є одним із основних маркерів автоімунного ураження щитоподібної залози та відображають ступінь імунної агресії щодо тиреоцитів. Підвищення їх рівня супроводжується активацією запальних процесів, що, у свою чергу, може призводити до посиленого утворення активних форм кисню та розвитку оксидативного стресу [100].

Аналіз концентрації МДА показав, що у здорових осіб його рівень становив ( $0,5 \pm 0,18$ ) мкмоль/мл, що відповідає фізіологічній нормі та свідчить про збалансований стан системи ПОЛ – антиоксидантний захист. У пацієнтів з АІТ вже при відносно невисокому рівні АТПО (< 500 од/мл) відзначалося достовірне підвищення концентрації МДА до

( $1,6 \pm 0,22$ ) мкмоль/мл ( $p < 0,05$ ), що більш ніж утричі перевищує показники контрольної групи (рис. 3.6).

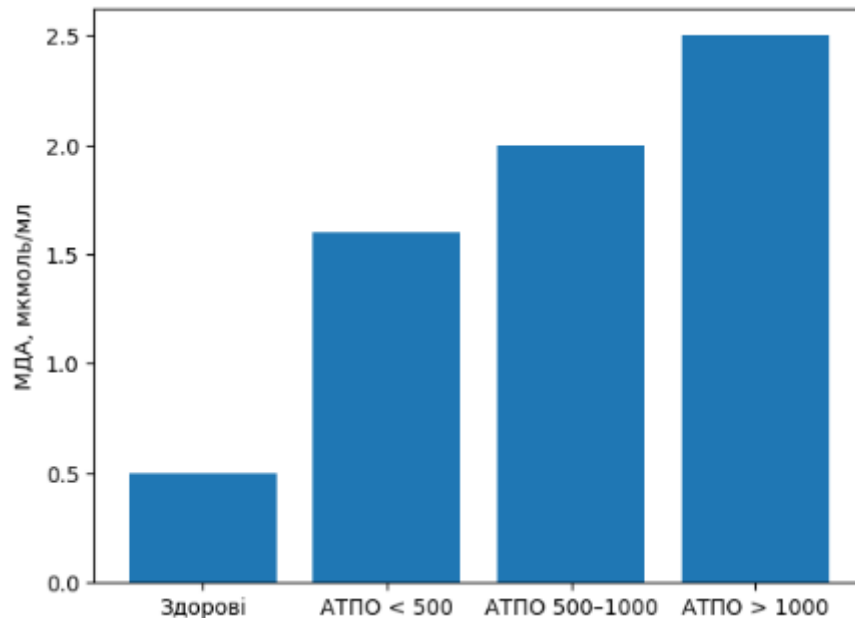


Рисунок 3.6 – Рівень МДА у хворих з різними рівнями АТПО

При подальшому зростанні титру АТПО до 500–1000 од/мл спостерігалось ще більш виражене підвищення рівня МДА – до ( $2,0 \pm 0,25$ ) мкмоль/мл. Це свідчить про прогресуючу активацію процесів ліпопероксидації та накопичення продуктів вільнорадикального окиснення. У пацієнтів із високим рівнем антитіл ( $> 1000$  од/мл) концентрація МДА досягала максимального значення – ( $2,5 \pm 0,30$ ) мкмоль/мл ( $p < 0,01$ ), що у п'ять разів перевищує рівень у здорових осіб.

Така чітка залежність між рівнем АТПО та концентрацією МДА свідчить про те, що інтенсивність окисдативного стресу безпосередньо пов'язана зі ступенем автоімунної активності. Ймовірно, це обумовлено тим, що підвищена продукція антитіл супроводжується активацією імунокомпетентних клітин, зокрема макрофагів і лімфоцитів, які є джерелом активних форм кисню.

Паралельно з підвищенням рівня МДА відзначалося достовірне зниження активності СОД. У пацієнтів із низьким рівнем АТПО (<500 од/мл) активність СОД знижувалася до  $(160 \pm 5,2)$  Од/мл, що свідчить про початкове виснаження антиоксидантної системи. При подальшому підвищенні титру антитіл (500–1000 од/мл) цей показник зменшувався до  $(125 \pm 3,4)$  Од/мл, що вже можна розцінювати як виражене пригнічення ферментативної ланки антиоксидантного захисту (рис. 3.7).

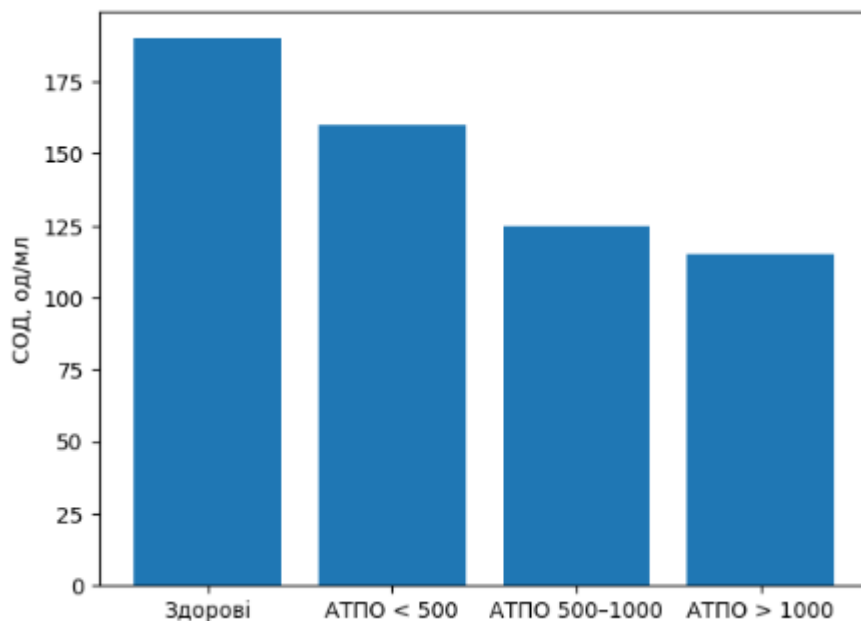


Рисунок 3.7 – Рівень СОД у хворих з різними рівнями АТПО

Найбільш значне зниження активності СОД спостерігалось у пацієнтів із високим рівнем АТПО (>1000 од/мл), де вона становила лише  $(115,0 \pm 4,2)$  Од/мл. Таким чином, порівняно зі здоровими особами, зниження активності ферменту досягало понад 35–40 %, що свідчить про глибоке виснаження антиоксидантного потенціалу організму.

Виявлена зворотна залежність між рівнем МДА та активністю СОД є характерною ознакою оксидативного стресу. З одного боку, підвищується інтенсивність процесів ПОЛ, що призводить до накопичення токсичних

продуктів, а з іншого – знижується здатність організму до їх нейтралізації через пригнічення ферментативних механізмів захисту.

Слід зазначити, що встановлені зміни мають не лише біохімічне, але й патогенетичне значення. Надлишок активних форм кисню здатен безпосередньо ушкоджувати клітинні мембрани, білки та нуклеїнові кислоти, що призводить до порушення функції тиреоцитів та їх загибелі. У свою чергу, руйнування клітин щитоподібної залози супроводжується вивільненням нових антигенів, що підтримує автоімунний процес і створює замкнене патологічне коло.

Отримані результати також демонструють, що інтенсивність оксидативного стресу при АІТ корелює не лише з рівнем АТПО, але й з функціональним станом щитоподібної залози. Як було показано раніше, максимальні значення МДА та мінімальні показники СОД спостерігаються у тиреотоксичній фазі захворювання, що можна пояснити підвищеним метаболічним навантаженням, активацією катаболічних процесів та посиленням утворенням вільних радикалів.

Визначення маркерів оксидативного стресу може мати діагностичну, прогностичну та терапевтичну цінність при АІТ. Підвищення рівня МДА та зниження активності СОД можна розглядати як основні критерії активності аутоімунного процесу, оскільки ми не маємо впливу на активність антитіл (основних маркерів зміни активності ОС в щитоподібній залозі). Крім того, моніторинг оксидативного статусу може бути корисним при оцінці ефективності лікування, зокрема при використанні антиоксидантної терапії як додатку до базової медикаментозної корекції тиреоїдної функції.

Таким чином, на основі комплексного аналізу отриманих результатів можна сформулювати такі висновки:

- у хворих на АІТ відбувається активація цитокінової ланки імунної відповіді що проявляється підвищенням рівнів прозапальних цитокінів;

- ступінь активності прозапальних цитокінів залежить від функціонального стану щитоподібної залози, активності антитіл;
- показники цитокінової активності можуть слугувати додатковими діагностичними маркерами автоімунного запального процесу в щитоподібній залозі;
- підвищення IL-1 $\beta$  у поєднанні з недостатнім зростанням IL-10 визначає активність деструктивного процесу у щитоподібній залозі;
- у крові хворих на АІТ відмічається посилення перекисного окиснення ліпідів на тлі зниження активності антиоксидантних механізмів,
- зростання титру АТПО відбувається на фоні прогресивної активації оксидативного стресу, що проявляється посиленням ліпопероксидації та зниженням антиоксидантного захисту, і відображає наростання аутоімунного ураження щитоподібної залози:
- виявлені порушення перекисно-антиоксидантного балансу можуть бути використані як основні маркери визначення активності аутоімунного процесу;
- дані показники можуть мати практичне значення для розробки методів патогенетичної терапії, спрямованої на корекцію оксидативного стресу при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [325, 328].

## РОЗДІЛ 4

### АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ

4.1 Патогенетичне обґрунтування застосування антиоксидантних препаратів в лікуванні хворих на аутоімунний тиреоїдит

Біологічна мембрана відіграє важливу роль в життєдіяльності окремої клітини і макроорганізму в цілому [17]. Важливими структурними ланками клітинної мембрани є ліпіди і білки [104]. Саме тому стан процесів перекисного окиснення ліпідів і білків в умовах патології, зокрема захворювань щитоподібної залози в останні роки привертає увагу багатьох дослідників [57].

Основним механізмом розвитку оксидативного стресу є активація перекисного окиснення ліпідів, що спостерігається при різних патологічних станах, зокрема за умов хронічного запалення в щитоподібній залозі [276]. Посилення процесів ПОЛ супроводжується накопиченням вільних радикалів, ушкодженням клітинних мембран та порушенням їхньої функціональної цілісності [287].

Вільні радикали – це хімічно нестабільні молекули, які містять один або декілька неспарених електронів. Завдяки високій реактивності, вони здатні взаємодіяти з різними органічними сполуками, спричиняючи ушкодження клітинних структур [292, 307].

Вільнорадикальному окисненню відводиться важлива роль у розвитку цитодеструктивних процесів в патогенезі величезного числа захворювань, в тому числі аутоімунних захворювань щитоподібної залози [56, 60].

Найбільш значущою загрозою в цьому контексті є опосередковане вільнорадикальними сполуками ушкодження цитоплазматичних мембран та ДНК імунокомпетентних клітин, що визначають інтенсивність імунної

відповіді [62]. Подібні порушення призводять до передчасної загибелі цих клітин, дезорганізації механізмів імунологічної толерантності та формування автоімунних реакцій, а також сприяють розвитку алергізації й підтриманню хронічного запального процесу [63].

На сьогодні до основних маркерів оксидативного стресу належать: малоновий діальдегід (МДА), 4-гідроксиноненаль, ліпідні пероксидази, ізопростани, тімінгліколь, 8-оксигуанін [60].

Підвищення концентрації цих сполук свідчить про інтенсифікацію продукції АФК [66]. Варто зазначити, що безпосереднє визначення рівня АФК є малоефективним, оскільки вони мають вкрай короткий період напіврозпаду, що ускладнює їх точну лабораторну оцінку [60, 193].

Існують наукові дані, що свідчать про антиоксидантні властивості тиреоїдних гормонів [207, 286]. Вони можуть знижувати інтенсивність перекисного окиснення та таким чином запобігати оксидативному ушкодженню тиреоцитів [64, 207].

До основних компонентів антиоксидантного захисту належать як ферментні, так і неферментні сполуки:

- ферменти: глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза, каталаза, супероксиддисмутаза СОД;
- низькомолекулярні антиоксиданти: вітаміни С, А, Е, біофлавоноїди, мікроелементи (селен, цинк, магній), ліпоєва кислота, а також білки – альбумін, феритин, білірубін [207, 222, 276, 286, 334].

Важливу роль у нейтралізації пероксиду водню відіграє каталаза, яка розщеплює його до води і молекулярного кисню [288]. Аналогічну дію має глутатіонпероксидаза, яка також захищає клітини від перекисного ураження [307, 323].

Порушення функції щитоподібної залози тісно пов'язане з розвитком оксидативного стресу [9]. При гіпотиреозі посилюються процеси вільнорадикального окиснення, тоді як активність антиоксидантної системи

(особливо каталази та пероксидази) знижується [66]. Високий рівень корелює з більш вираженим оксидативним стресом [207, 221]. Окрім того, у пацієнтів з гіпотиреозом і високим титром АТПО показники ПОЛ є вищими, ніж у хворих із нормальним рівнем цих антитіл [221, 276].

Антиоксидантний захист спрямований на запобігання утворенню вільних радикалів, їх нейтралізацію та зменшення ушкоджуючого впливу на клітини [286]. Антиоксидантні ферменти ефективно знешкоджують активні форми кисню, включаючи супероксидний аніон, пероксид водню та гідроксильний радикал, тим самим зберігаючи структурно-функціональну цілісність клітин [307].

Детальний огляд наукових джерел, присвячених патогенетичному обґрунтуванню терапії АІТ, свідчить про доцільність комплексного підходу до лікування. Такий підхід передбачає не лише медикаментозну компенсацію тиреоїдної недостатності, але й заходи, спрямовані на зменшення лімфоїдної інфільтрації, а також нормалізацію процесів перекисного окиснення та підтримання антиоксидантного захисту [323,324].

Вітамін С (аскорбінова кислота) – потужний водорозчинний антиоксидант, який знешкоджує вільні радикали та запобігає окисному пошкодженню клітин. Він зменшує перекисне окиснення ліпідів, стабілізує клітинні мембрани та підтримує ферментативні системи антиоксидантного захисту. Завдяки здатності віддавати електрони, він перериває вільнорадикальні реакції й захищає білки, ДНК та ліпіди від окисного стресу [65, 193, 207].

Вітамін С ми призначали по розробленій нами схемі: 3 гр/добу протягом 1,5 міс з наступною перервою у 2 міс, після чого віт С призначався протягом 1 міс щопівроку упродовж 3 років [326].

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення впливу антиоксидантної терапії на функціональний стан щитоподібної залози у

хворих на АІТ шляхом визначення особливостей ПОЛ та концентрації окремих цитокінів.

#### 4.2 Оцінка віддалених результатів застосування антиоксидантів у хворих на аутоімунний тиреоїдит

Для оцінки ефективності застосування антиоксидантної терапії з метою стабілізації функціонального стану ЩЗ і пригнічення активності аутоімунних процесів, нами обстежено 62 хворих на аутоімунний тиреоїдит в еутиреоїдній фазі без наявної вузлової патології. Серед них 57 (98 %) жінок і 5 (2 %) чоловіків віком від 21 до 49 років, які увійшли в терапевтичну групу. Середній вік становив  $(40 \pm 9)$  років. Вони розділені на 2 підгрупи – основна (30 хворих) та контрольна (32 хворих).

Пацієнтам основної підгрупи в лікуванні АІТ ми застосували вітамін С перорально в 3 гр/добу протягом 1,5 міс з наступною перервою у 2 міс, після чого віт С призначався протягом 1 міс кожні 6 міс впродовж 3 років.

Пацієнтам контрольної підгрупи проводилося динамічне спостереження (при розвитку у них гіпотиреозу призначалася замісна гормонотерапія препаратами левотиреоксину).

До початку лікування, а також через 2, 4, 6, 12, 18, 24, 30, 36 місяців у пацієнтів обох досліджуваних підгруп досліджували гормональну функцію щитоподібної залози, а також проводили ультразвукове обстеження з метою оцінки структурних змін залози (об'єму, появу вузлів). Крім того, оцінювали активність процесів перекисного окиснення та рівень цитокінів. З цією метою в сироватці крові визначали вміст маркера оксидативного стресу – МДА, фермента антиоксидантного захисту – СОД, прозапальні цитокіни – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та протизапальний IL-10 згідно із загальноприйнятими лабораторними методиками. Результати подані у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Концентрація цитокінів у хворих на АІТ до та після лікування

Показник	Контрольна підгрупа (n=32)			Основна підгрупа (n=30)		
	До лікування	Через 6 міс	Через 3 роки	До лікування	Через 6 міс	Через 3 роки
TNF- $\alpha$ пг/мл	7,9 $\pm$ 0,6	9,3 $\pm$ 0,7	15,2 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,3
IL-1 $\beta$ пг/мл	12,1 $\pm$ 0,8	14,6 $\pm$ 0,9	23,1 $\pm$ 1,1	11,8 $\pm$ 0,7	3,2 $\pm$ 0,4	2,5 $\pm$ 0,3
IL-6 пг/мл	1,4 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,1
IL-10 пг/мл	1,3 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,1

Аналіз показників цитокінового профілю у хворих на аутоімунний тиреоїдит дозволяє виявити суттєві відмінності у динаміці прозапальних та протизапальних медіаторів між контрольною та основною підгрупами протягом трирічного періоду спостереження.

У контрольній підгрупі спостерігається поступове і стійке зростання концентрації TNF- $\alpha$ : від (7,9  $\pm$  0,6) пг/мл до лікування до (9,3  $\pm$  0,7) пг/мл через 6 місяців, з подальшим значним підвищенням до (15,2  $\pm$  0,9) пг/мл через 3 роки. Таким чином, загальне збільшення показника становить майже двократний приріст, що свідчить про прогресування запального процесу за відсутності ефективної корекції.

Натомість в основній підгрупі виявлено принципово іншу тенденцію: вже через 6 місяців після лікування рівень TNF- $\alpha$  різко знижується з (8,2  $\pm$  0,6) пг/мл до (2,1  $\pm$  0,3) пг/мл і залишається практично стабільним через 3 роки ((2,0  $\pm$  0,3) пг/мл). Така динаміка, що відповідає більш ніж

триразовому зниженню показника, вказує на виражений протизапальний ефект застосованої терапії та її довготривалу ефективність.

Аналогічні закономірності спостерігаються при аналізі рівня ІЛ-1 $\beta$ . В контрольній підгрупі відзначено поступове зростання цього цитокіну з  $(12,1 \pm 0,8)$  пг/мл до лікування до  $(14,6 \pm 0,9)$  пг/мл через 6 місяців і до  $(23,1 \pm 1,1)$  пг/мл через 3 роки, що в цілому становить майже дворазове підвищення. Це підтверджує активізацію прозапальних механізмів та прогресування імунного дисбалансу.

У пацієнтів основної підгрупи, навпаки, відзначається виражене зниження рівня ІЛ-1 $\beta$ : з  $(11,8 \pm 0,7)$  пг/мл до лікування до  $(3,2 \pm 0,4)$  пг/мл через 6 місяців та до  $(2,5 \pm 0,3)$  пг/мл через 3 роки. Загальне зменшення показника перевищує триразове, що свідчить про пригнічення прозапальної цитокінової активності під впливом антиоксидантної терапії.

Дослідження рівня ІЛ-6 також демонструє різноспрямовані зміни у підгрупах. У контрольній групі відмічається поступове підвищення концентрації ІЛ-6 з  $(1,4 \pm 0,1)$  пг/мл до  $(1,5 \pm 0,1)$  пг/мл через 6 місяців та до  $(2,4 \pm 0,2)$  пг/мл через 3 роки, що свідчить про наростання системної запальної відповіді. Водночас у пацієнтів основної підгрупи спостерігається зворотна тенденція – поступове зниження рівня ІЛ-6 з  $(1,6 \pm 0,1)$  пг/мл до  $(1,2 \pm 0,1)$  пг/мл через 6 місяців і до  $(1,0 \pm 0,1)$  пг/мл через 3 роки. Хоча ці зміни є менш вираженими порівняно з TNF- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , вони мають стабільний характер і вказують на зменшення інтенсивності запального процесу.

Окремої уваги потребує аналіз протизапального цитокіну ІЛ-10, який виконує регуляторну функцію, обмежуючи надмірну імунну відповідь. У контрольній підгрупі його рівень зріс з  $(1,3 \pm 0,1)$  пг/мл до  $(1,7 \pm 0,1)$  пг/мл через 3 роки (з урахуванням тенденції до підвищення), що, ймовірно, є компенсаторною реакцією організму на хронічне запалення, яке прогресує.

У пацієнтів основної підгрупи, навпаки, відзначається зниження рівня ІЛ-10 з  $(1,2 \pm 0,1)$  пг/мл до  $(1,1 \pm 0,1)$  пг/мл через 6 місяців і до  $(0,6 \pm 0,1)$  пг/мл через 3 роки. Така динаміка може свідчити про зменшення потреби в активації протизапальних механізмів унаслідок ефективного контролю над запальним процесом, що досягається завдяки проведеній терапії.

Унаочнені зміни динаміки цитокінів представлені на рисунках 4.1. та 4.2.

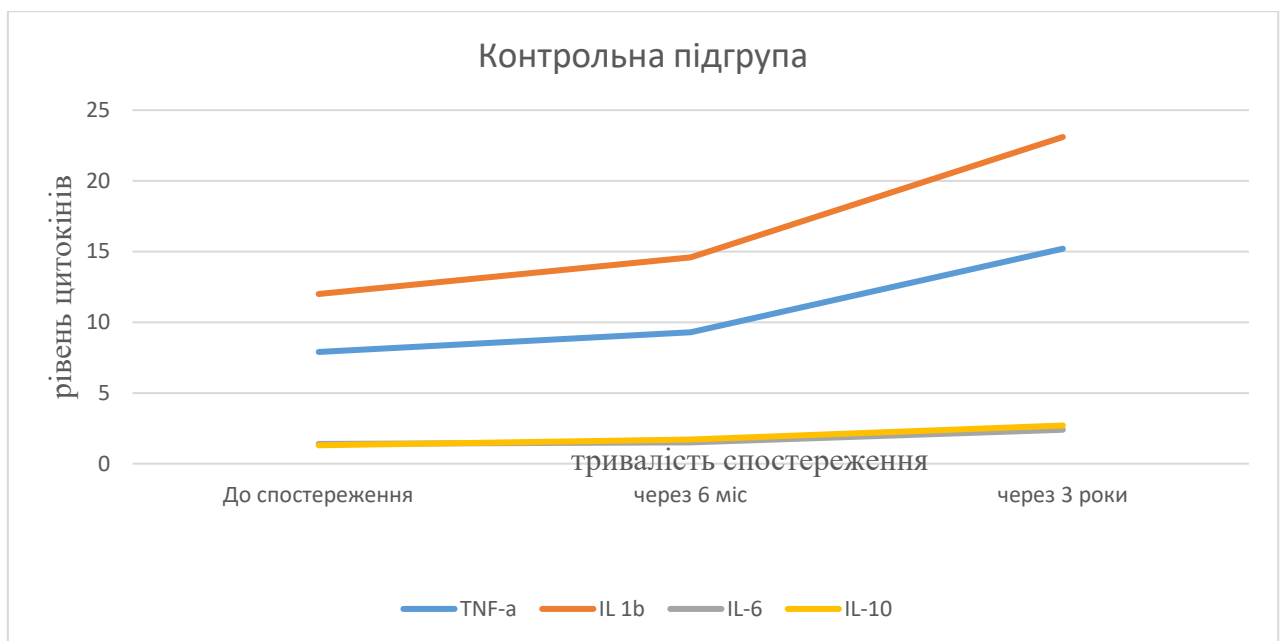


Рисунок 4.1 – Динаміка рівня цитокінів у хворих контрольної підгрупи

Таким чином, у контрольній підгрупі, де не застосовувалось лікування вітаміном С, переконливо демонструється прогресивне зростання всіх прозапальних цитокінів, що свідчить про наростання імунозапального процесу в динаміці (див. рис. 4.1).

В основній підгрупі, яка отримувала антиоксидантну терапію, відмічено суттєве зниження рівнів TNF- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, що свідчить про пригнічення аутоімунного запалення (рис. 4.2). Динаміка ІЛ-10 підтверджує

зниження потреби в протизапальній компенсації в умовах зниженого запального навантаження при лікуванні.

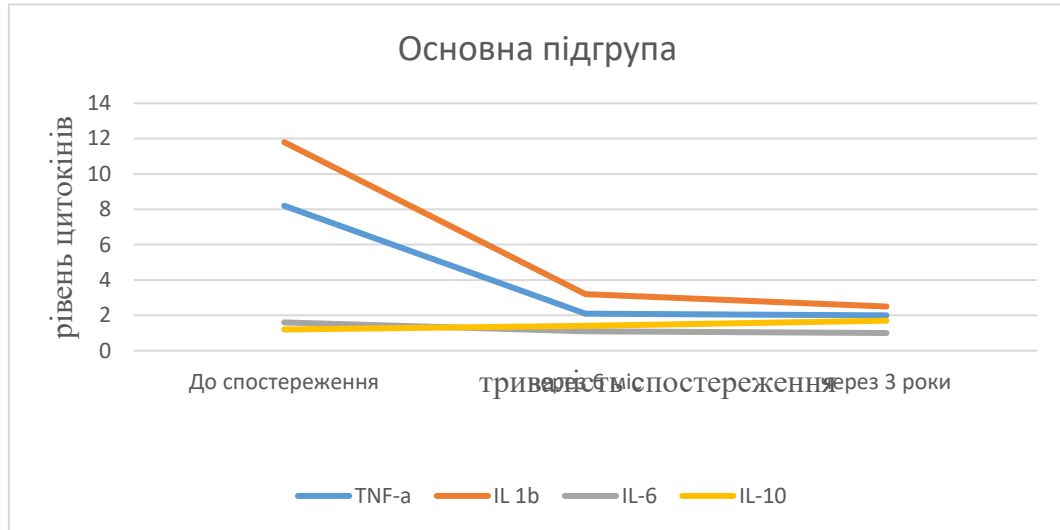


Рисунок 4.2 – Динаміка рівня цитокінів у хворих контрольної підгрупи

Рівень МДА, як основного показника інтенсивності ПОЛ у хворих на АІТ підвищений, а рівень СОД, як фермента антиоксидантного захисту знижений, що свідчить про те, що у хворих на АІТ відбувається посилення процесу ПОЛ на фоні зниженого антиоксидантного захисту (табл. 4.2).

МДА – це ключовий маркер інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, що свідчить про ушкодження клітинних мембран внаслідок оксидативного стресу. В обох підгрупах до лікування рівень МДА був значно вищим за норму (1,8 мкмоль/л при нормі <1), що підтверджує наявність вираженого оксидативного стресу у пацієнтів з АІТ. У контрольній підгрупі рівень МДА прогресивно зростає з 1,7 мкмоль/л до 2,7 мкмоль/л. У основній підгрупі навпаки, відмічається стійке зниження МДА з 1,8 мкмоль/л до 1,1 мкмоль/л, що вказує на ефективне пригнічення ПОЛ вітаміном С та покращення клітинного метаболізму.

СОД – ключовий фермент антиоксидантного захисту, який нейтралізує супероксидні радикали [207]. У контрольній підгрупі спостерігається

зниження активності СОД з 119 од/мл до 101 од/мл – що свідчить про виснаження природного антиоксидантного захисту. У основній підгрупі, де проводили лікування вітаміном С, активність СОД зростає з 131 од/мл до 158 од/мл, наближаючись до нижньої межі норми. Це свідчить про відновлення ферментативної антиоксидантної системи під дією терапії.

Таблиця 4.2 – Показники активності процесів пероксидного окиснення крові хворих на автоімунний тиреоїдит до- та після лікування

Показник	Контрольна підгрупа (n=30)			Основна підгрупа (n=32)		
	До лікування	Через 6 міс	Через 3 роки	До лікування	Через 6 міс	Через 3 роки
Малоновий діальдегід, мкмоль/л (N<1мкмоль/л)	1,7 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2
Супероксиддисмутаза, Од/мл (N 160-240 од/мл)	119,2 ± 8,0	106,3 ± 7,1	101,2 ± 7,4	131,6 ± 8,2	155,1 ± 8,1	158,3 ± 8,2

Унаочнені результати показників МДА та СОД у обох підгрупах подані на рисунку 4.3.

Виходячи з отриманих даних, вітамін С має позитивний вплив на оксидативний фон у хворих на автоімунний тиреоїдит. Його застосування сприяє зниженню рівня малонового діальдегіду – маркера перекисного окиснення ліпідів, що вказує на зменшення оксидативного стресу. Водночас вітамін С підвищує активність супероксиддисмутази, ключового ферменту антиоксидантної системи, що посилює захист клітин від пошкоджень, викликаних вільними радикалами.

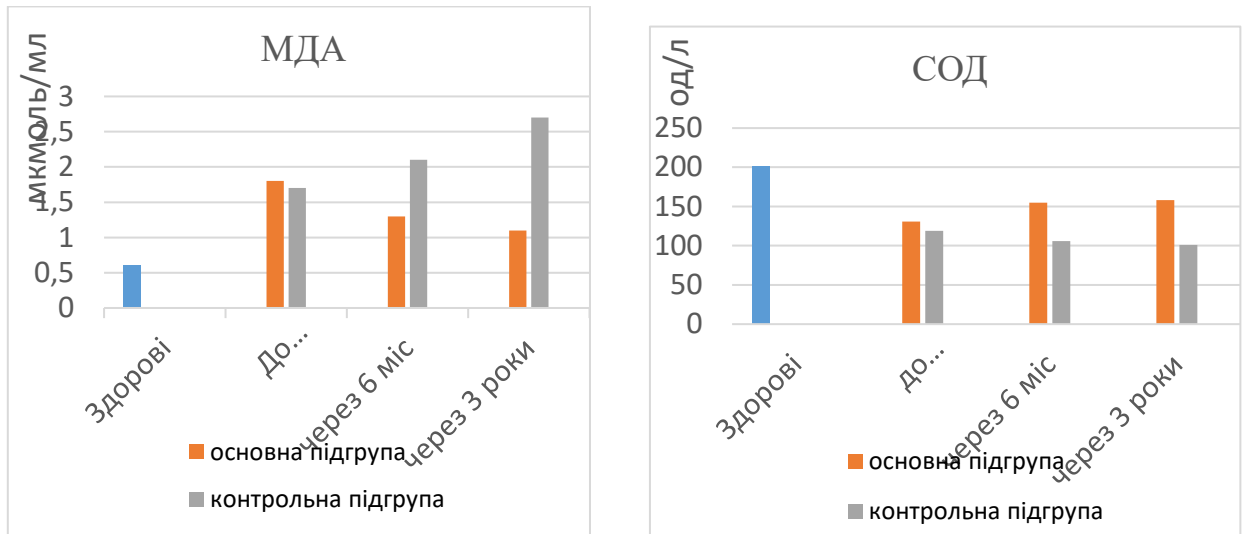


Рисунок 4.3 – Показники рівня МДА та СОД у хворих обох підгруп

За результатами трьох років спостереження у пацієнтів контрольної підгрупи лише 10 осіб (33 %) залишалися в еутиреоїдному стані, тоді як у 22 пацієнтів (67 %) розвинувся гіпотиреоїдний стан (рис. 4.4).



Рисунок 4.4 – Функціональний стан щитоподібної залози хворих контрольної підгрупи через 3 роки

В основній підгрупі 22 пацієнти (62 %) зберігали еутиреоїдний стан, тоді як гіпотиреоїдний стан діагностували у 8 хворих (38 %) (рис. 4.5).



Рисунок 4.5 – Функціональний стан щитоподібної залози хворих основної підгрупи через 3 роки

Терміни виникнення гіпотиреоїдного стану у пацієнтів основної підгрупи: у 3 пацієнтів – через 6 місяців, у 5 – на 3-й рік спостереження.

Розвиток гіпотиреоїдного стану у хворих контрольної підгрупи спостерігався у 9 пацієнтів через 6 місяців; у 13 – на 3-й рік спостереження.

Протягом трьох років у контрольній підгрупі об'єм залози прогресивно збільшувався: з 21,2 см<sup>3</sup> до 25,3 см<sup>3</sup> (+19,33 %). Структура щитоподібної залози мала змішану ехогенність з наявністю численних сполучнотканинних включень та гіпоехогенних ділянок. У трьох пацієнтів виявлено солітарні вузлові утворення, які за даними ТАПБ відповідали вузловому колоїдному зобу. В основній підгрупі об'єм залози зменшився з 19,0 см<sup>3</sup> до 17,1 см<sup>3</sup> (-9,0 %), що вказує на стабілізацію або навіть часткову регресію патологічних змін (табл. 4.3). Щитоподібна залоза мала однорідну структуру з незначною кількістю сполучнотканинних включень; ехогенність була помірно зниженою, дифузного характеру. У двох пацієнтів зі збільшеним об'ємом залози виявлено вузлові утворення – істинні вузли об'ємом 0,5 см<sup>3</sup> (вузловий колоїдний зоб за результатами ТАПБ).

Таблиця 4.3 – Порівняльна оцінка об'єму та щитоподібної залози у пацієнтів на АІТ до- та після лікування

Показник	Контрольна підгрупа (n=30)			Основна підгрупа (n=32)		
	До лікування	Через 6 міс	Через 3 роки	До лікування	Через 6 міс	Через 3 роки
Об'єм ЩЗ (см <sup>3</sup> )	21,2 ± 0,3	23,4 ± 0,29	25,3 ± 0,3	19 ± 0,3	18,2 ± 0,21	17,1 ± 0,2

У 2 хворих (6,26 %) зафіксовано побічні дії вітаміну С: диспептичні явища (нудота, абдомінальний дискомфорт) – 1 хворий (3,13 %), шкірний висип, свербіж -1 (3,13 %).

Побічні дії високих доз вітаміну С не потребували припинення лікування. Даним пацієнтам призначалося симптоматичне лікування (антигістамінні препарати, ферменти, спазмолітики).

Отже, підсумовуючи результати проведеного дослідження, можна зробити висновок, що застосування вітаміну С у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом сприяє збереженню та покращенню структури щитоподібної залози, зниженню активності процесів перекисного окиснення та прозапальних цитокінів, підвищенню рівня ферментів антиоксидантного захисту, збереженню еутиреоїдного стану. Все це підтверджує ефективність запропонованого комплексного підходу до лікування пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [325, 326, 336].

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ З ВУЗЛОУТВОРЕННЯМ І АНТИОКСИДАНТНОЮ ТЕРАПІЄЮ

5.1 Оцінка результатів хірургічного лікування аутоімунного тиреоїдиту з вузлоутворенням при застосуванні антиоксидантів

Позитивний терапевтичний ефект запропонованого нами призначення вітаміну С у хворих на АІТ було продемонстровано в розділі 4. Враховуючи отримані результати, ми вважаємо доцільним його застосування у перед- та післяопераційному періодах з метою попередження прогресування аутоімунних процесів у щитоподібній залозі після хірургічного втручання.

У групу хірургічного лікування увійшло 85 хворих на вузловий зоб на фоні аутоімунного тиреоїдиту з розвитком компресійного синдрому. В усіх пацієнтів вузли мали доброякісну характеристику згідно з ТАПБ (Bethesda II). Серед пацієнтів 80 (94,12 %) жінок і 5 (5,88 %) чоловіків віком від 20 до 50 років. Середній вік становив  $(41,2 \pm 9,21)$  років.

Усім хворим проведено хірургічне лікування в об'ємі екстрафасціальної гемітиреоїдектомії з використанням методу ідентифікації гортанного нерва серед тканин хірургічної рани. Ідентифікацію та нейромоніторинг нервів проводили в режимі постійно підключеного струму електростимулятора до інструмента для дисекції тканин.

Хірургічне втручання проводили під внутрішньовенним загальним знеболенням без застосування міорелаксантів, на спонтанному диханні хворого з використанням ларингеальної маски.

Ідентифікацію нервів гортані проводили у виділених нами ділянках хірургічних маніпуляцій при операції на ЩЗ (рис. 5.1).

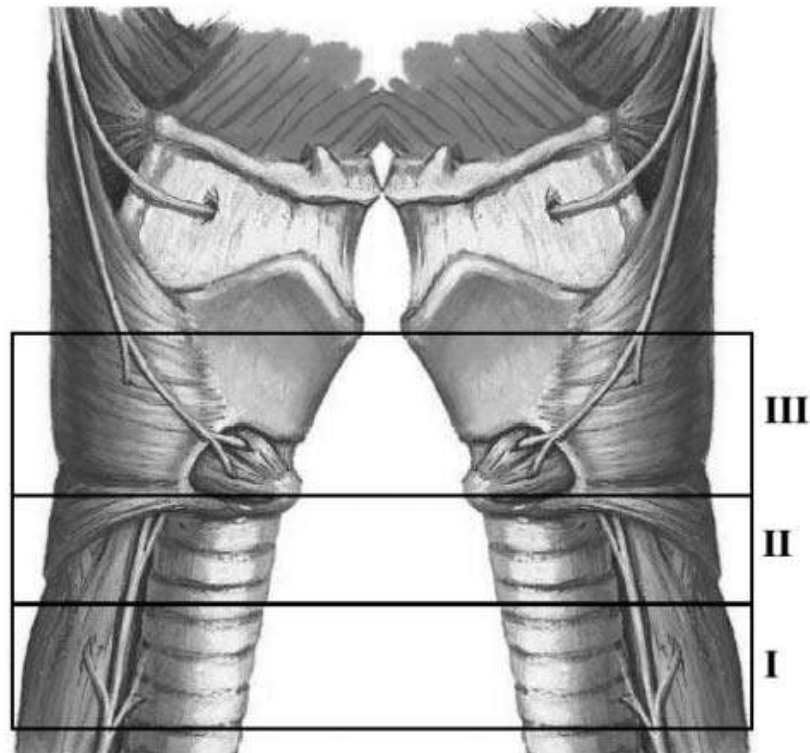


Рисунок 5.1 – Ділянки інтраопераційного нейромоніторингу нервів гортані: I — нижні полюси щитоподібної залози, поворотні нерви; II — зв’язка Беррі та входження поворотних нервів у гортань; III — верхні полюси щитоподібної залози, зовнішня гілка верхнього нерва гортані

У вказаних ділянках розташування нервів хірургічні маніпуляції слід виконувати з обережністю. Така техніка ідентифікації та моніторинг нервів гортані дає змогу запобігти їх травмі. Цим вона принципово і вигідно відрізняється від технології постійного нейромоніторингу, яка по суті спрямована на реєстрацію травми нерва, а не на її профілактику. Нейромоніторинг проводили під час виконання операції, а перед зашиванням рани виконували контрольний моніторинг усіх нервів гортані

Пацієнтів розділено на 2 підгрупи.

Пацієнти основної підгрупи (n=40), які у періопераційному періоді отримували вітамін С перорально згідно за наступною схемою: за 1,5 місяця до хірургічного втручання щоденно в дозі 3 г/добу. Після цього виконувалася

гемітиреоїдектомія. Надалі призначалося повторне курсове застосування препарату (по 3 г/добу) тривалістю один місяць що пів року протягом трьох років.

Пацієнтам контрольної підгрупи (n=45) виконано лише хірургічне лікування.

Для оцінки віддалених результатів лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит проведено проспективне спостереження тривалістю три роки після хірургічного втручання.

Перед операцією та у віддалений післяопераційний період у хворих обох підгруп вивчали гормональну функцію ЩЗ, а за даними УЗД – структурні зміни в залозі. Окрім цього оцінювали активність перекисного окиснення та антиоксидантного захисту шляхом визначення в сироватці крові малонового діальдегіду, супероксиддисмутази, рівень цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-10) за загальноприйнятими методиками.

Проведений аналіз показав суттєву різницю у динаміці функціонального стану щитоподібної залози між досліджуваними групами.

У пацієнтів основної підгрупи через три роки після операції 25 хворих (62,5 %) перебували у еутиреοїдному стані, що свідчить про збереження функціональної активності залишеної тканини залози (рис. 5.2).

Виникнення гіпотиреоїдного стану реєструвалося поступово: у 1 випадку – через 6 місяців, у 7 – через 1,5 року, у 5 – через 2 роки, у 2 – на 3-й рік спостереження.

Екстратиреоїдні прояви аутоімунного тиреоїдиту (астеноневротичний синдром, м'язова слабкість, сухість шкіри, міалгії) виявлено лише в одного пацієнта (2,5 %) основної підгрупи через 2 роки після операції, який знаходився у гіпотиреоїдному стані.

У контрольній підгрупі частка пацієнтів, які залишилися в еутиреοїдному стані, була достовірно нижчою – лише 15 хворих (33,4 %) (рис. 5.3).



Рисунок 5.2 – Аналіз функціонального стану щитоподібної залози хворих основної підгрупи



Рисунок 5.3 – Аналіз функціонального стану щитоподібної залози хворих контрольної підгрупи

Виникнення гіпотиреоїдного стану спостерігалось у більшій кількості хворих і в більш ранні терміни: у 4 пацієнтів – через 6 місяців; у 9 – через 1 рік; у 7 – через 1,5 року; у 6 – через 2 роки; у 4 – на 3-й рік спостереження. Екстратиреоїдна симптоматика аутоімунного тиреоїдиту (кардіоневротичний синдром, субдепресивні розлади, периферичні набряки) виявлена у двох

пацієнтів (4,44 %) контрольної підгрупи – через 2 роки після операції, які знаходилися у гіпотиреоїдному стані.

Протягом віддаленого (трирічного) періоду після операційного втручання проведено оцінку стану контрлатеральної (залишеної) частки щитоподібної залози за даними ультразвукового дослідження. Метою було виявлення виникнення або прогресування структурних змін залежно від застосування вітаміну С у післяопераційному періоді (рис. 5.2).

У пацієнтів основної підгрупи у 31 хворого (77,5 %) через три роки не відбулося утворення вузлів у щитоподібній залозі чи погіршення ехоструктури. У 9 осіб (22,5 %) хворих зафіксовано появу нових вузлів та погіршення ехоструктури залози (рис. 5.4).



Рисунок 5.4 – Аналіз структурних змін контрлатеральної частки хворих основної підгрупи протягом 3 років

Аналіз термінів виникнення вузлів: у 2 пацієнтів – через 1 рік; у 1 – через 1,5 року; у 4 – через 2 роки; у 2 – через 3 роки після операції.

У контрольній підгрупі 33 хворих (73,34 %) зберігали стабільну ультразвукову картину без появи вузлів, тоді як у 12 хворих (26,66 %) було

виявлено появу вузлових утворень або погіршення ехоструктури тканини (рис. 5.5).



Рисунок 5.5 – Аналіз структурних змін контрлатеральної частки хворих контрольної підгрупи протягом 3 років

Розподіл за часом виникнення вузлів був таким: у 4 пацієнтів – через 1 рік; у 5 – через 1,5 року; у 3 – через 3 роки після операції.

Таким чином, частота вузлоутворення у протилежній частці через три роки після операції виявилася меншою в основній підгрупі (22,5 %) порівняно з контрольною (26,6 %). Хоча різниця не є різко вираженою кількісно, динаміка появи вузлів свідчить про пізніший початок і менш інтенсивне прогресування процесу у пацієнтів, які отримували антиоксидантну терапію.

Представлено динаміку рівня основного маркера оксидативного стресу – МДА в сироватці крові обох груп до та після хірургічного лікування аутоімунного тиреоїдиту з вузлоутворенням впродовж трьох років спостереження (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Показники концентрації МДА у хворих обох підгруп

Термін спостереження	Основна підгрупа (n=40)	Контрольна підгрупа (n=45)
Перед операцією	1,65 ± 0,05	1,72 ± 0,06
2 міс	1,58 ± 0,06	1,85 ± 0,07
4 міс	1,44 ± 0,02	1,91 ± 0,06
6 міс	1,36 ± 0,05	1,92 ± 0,05
1 рік	1,34 ± 0,04	1,94 ± 0,06
1,5 року	1,33 ± 0,04	1,98 ± 0,05
2 роки	1,32 ± 0,05	2,00 ± 0,05
2,5 року	1,28 ± 0,05	2,05 ± 0,06
3 роки	1,25 ± 0,06	2,08 ± 0,06

Як видно з таблиці 5.3, до хірургічного втручання рівень МДА в обох підгрупах був підвищеним і становив (1,65 ± 0,05) мкмоль/л в основній підгрупі та (1,72 ± 0,06) мкмоль/л у контрольній підгрупі. Статистично значущої різниці між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ), що свідчить про їх порівнянність на початковому етапі дослідження та наявність вираженого оксидативного стресу у всіх обстежених пацієнтів.

У подальшому динаміка змін показника мала принципово різноспрямований характер у досліджуваних підгрупах. У пацієнтів основної підгрупи вже через 2 місяці після хірургічного втручання, на фоні застосування вітаміну С, спостерігалось зниження рівня МДА до (1,58 ± 0,06) мкмоль/л. Надалі ця тенденція зберігалася: через 4 місяці показник знизився до (1,44 ± 0,02) мкмоль/л, а через 6 місяців – до (1,36 ± 0,05) мкмоль/л. Таким чином, вже протягом перших півроку спостереження відзначалося суттєве пригнічення процесів ліпопероксидації.

У більш віддалені терміни спостереження зниження рівня МДА набувало більш поступового, але стабільного характеру. Через 1 рік показник становив  $(1,34 \pm 0,04)$  мкмоль/л, через 1,5 року –  $(1,33 \pm 0,04)$  мкмоль/л, через 2 роки –  $(1,32 \pm 0,05)$  мкмоль/л, через 2,5 року –  $(1,28 \pm 0,05)$  мкмоль/л, а через 3 роки досяг мінімального значення –  $(1,25 \pm 0,06)$  мкмоль/л. Загалом зниження рівня МДА за трирічний період становило близько 24–28 % від вихідного значення, що свідчить про виражений антиоксидантний ефект проведеної терапії та її довготривалу стабілізуючу дію на процеси вільнорадикального окиснення.

На відміну від основної, у контрольній підгрупі позитивної динаміки не спостерігалось. Вже через 2 місяці після операції рівень МДА не тільки не знизився, а навпаки, підвищився до  $(1,85 \pm 0,07)$  мкмоль/л. У подальшому відзначалося поступове, хоча й не різке, зростання показника: до  $(1,91 \pm 0,06)$  мкмоль/л через 4 місяці та до  $(1,92 \pm 0,05)$  мкмоль/л через 6 місяців.

У віддалені терміни спостереження тенденція до підвищення рівня МДА зберігалася. Через 1 рік показник становив  $(1,94 \pm 0,06)$  мкмоль/л, через 1,5 року –  $(1,98 \pm 0,05)$  мкмоль/л, через 2 роки –  $(2,00 \pm 0,05)$  мкмоль/л, через 2,5 року –  $(2,05 \pm 0,06)$  мкмоль/л, а через 3 роки досяг максимального значення –  $(2,08 \pm 0,06)$  мкмоль/л. Хоча окремі зміни могли не досягати статистичної значущості ( $p > 0,05$ ), загальна тенденція до підвищення показника є очевидною та клінічно важливою.

Таким чином, у контрольній підгрупі протягом усього періоду спостереження зберігався і навіть посилювався оксидативний стрес, що проявлялося стабільно високими та поступово зростаючими рівнями МДА. Це може свідчити про відсутність ефективних механізмів пригнічення вільнорадикальних процесів за умов стандартного ведення пацієнтів без додаткової антиоксидантної підтримки.

Для кращого унаочнення результатів представлено рисунок 5.6.

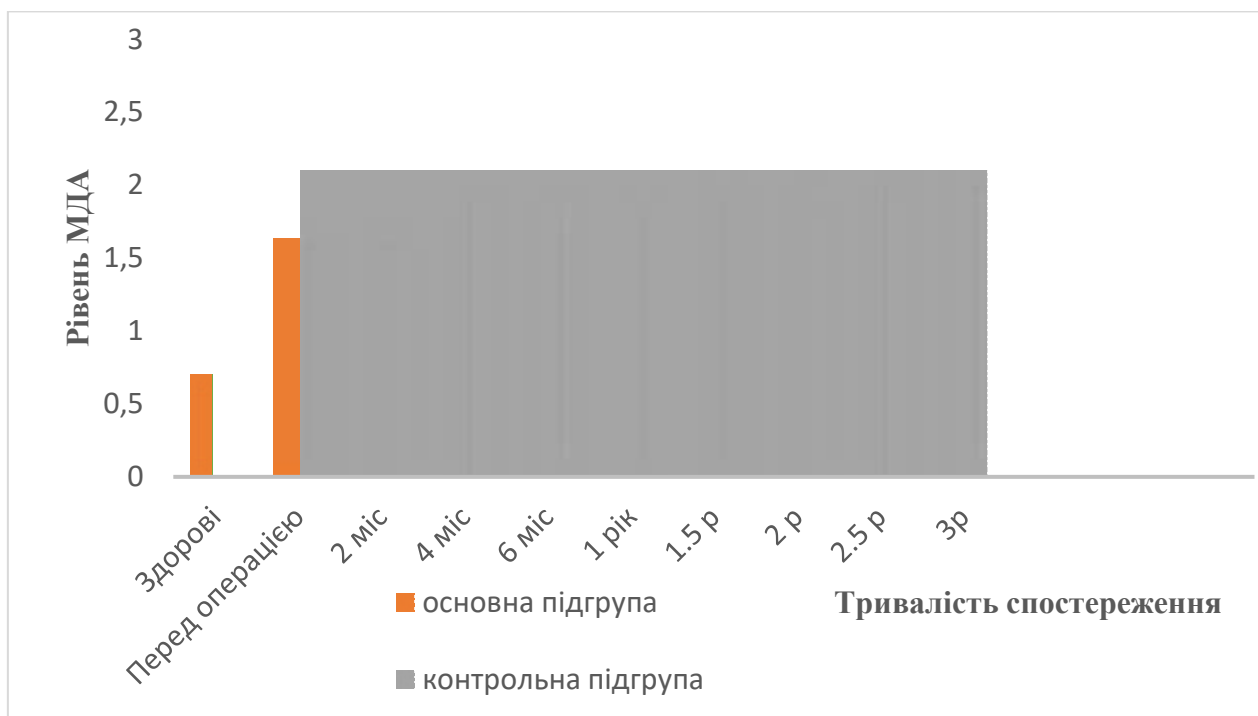


Рисунок 5.6 – Динаміка рівня МДА у хворих обох підгруп перед та після операції

Ми вивчали і активність антиоксидантного захисту, зокрема фермент СОД, показники змін якого представлені у таблиці 5.2. Як видно з таблиці, до хірургічного втручання середній рівень СОД у пацієнтів обох підгруп був зниженим відносно фізіологічної норми (160–240 Од/мл) і становив  $(130,1 \pm 4,5)$  Од/мл в основній підгрупі та  $(123,3 \pm 5,0)$  Од/мл у контрольній підгрупі. При цьому статистично достовірної різниці між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ), що свідчить про їх порівнянність на вихідному етапі та підтверджує наявність пригнічення антиоксидантного захисту у всіх обстежених пацієнтів.

Отримані дані узгоджуються з результатами аналізу рівня МДА і вказують на формування стану оксидативного стресу, при якому спостерігається одночасне підвищення продуктів ліпопероксидації та зниження активності ферментних антиоксидантів.

Таблиця 5.2 – Концентрація СОД у хворих обох підгруп (N – 160-240 од/мл)

Термін спостереження	Основна підгрупа (n=40)	Контрольна підгрупа (n=45)
Перед операцією	130,1 ± 4,5	123,3 ± 5,0
2 міс	132 ± 4,8	119 ± 5,2
4 міс	139 ± 5,0	117 ± 4,9
6 міс	145 ± 5,2	115 ± 5,1
1 рік	150 ± 5,5	114 ± 4,8
1,5 року	155 ± 5,3	113 ± 5,0
2 роки	160 ± 5,1	105 ± 4,7
2,5 року	165 ± 5,3	100 ± 4,6
3 роки	172,4 ± 5,4	99,6 ± 4,8

У подальшому динаміка активності СОД у досліджуваних підгрупах мала принципово різний характер. У пацієнтів основної підгрупи вже через 2 місяці після хірургічного втручання відзначалося незначне підвищення активності ферменту – до (132,0 ± 4,8) Од/мл. Хоча ці зміни ще не мали вираженого характеру, вони свідчили про початкову тенденцію до відновлення антиоксидантного потенціалу.

Більш суттєві зміни спостерігалися через 4 місяці після операції: рівень СОД підвищився до (139,0 ± 5,0) Од/мл, що вже можна розглядати як достовірне покращення його рівня порівняно з вихідними значеннями. Надалі позитивна динаміка набувала прогресуючого характеру. Через 6 місяців активність ферменту становила (145,0 ± 5,2) Од/мл, через 1 рік – (150,0 ± 5,5) Од/мл, а через 1,5 року – (155,0 ± 5,3) Од/мл.

Особливо важливо, що у віддалені терміни спостереження (2–3 роки) відзначалося подальше зростання активності СОД із досягненням

фізіологічного рівня і навіть його перевищенням. Так, через 2 роки показник становив  $(160,0 \pm 5,1)$  Од/мл, що відповідає нижній межі норми, через 2,5 року –  $(165,0 \pm 5,3)$  Од/мл, а через 3 роки –  $(172,4 \pm 5,4)$  Од/мл. Загалом підвищення активності ферменту за трирічний період перевищувало 30 % від вихідного рівня, що свідчить про суттєве відновлення ферментної ланки антиоксидантного захисту.

Таким чином, у пацієнтів основної підгрупи спостерігалось поступове, але стійке і довготривале підвищення активності СОД, що корелює зі зниженням рівня МДА і вказує на нормалізацію прооксидантно-антиоксидантного балансу. Виявлені зміни можна пояснити позитивним впливом застосуванням вітаміну С, який здатен як безпосередньо нейтралізувати вільні радикали, так і опосередковано стимулювати активність ферментів антиоксидантного захисту.

На відміну від основної, у контрольній підгрупі спостерігалась негативна динаміка активності СОД. Уже через 2 місяці після операції рівень ферменту знизився до  $(119,0 \pm 5,2)$  Од/мл, а через 4 місяці – до  $(117,0 \pm 4,9)$  Од/мл. Надалі зниження показника продовжувалося: через 6 місяців він становив  $(115,0 \pm 5,1)$  Од/мл, через 1 рік –  $(114,0 \pm 4,8)$  Од/мл, а через 1,5 року –  $(113,0 \pm 5,0)$  Од/мл.

У віддалені терміни спостереження відзначалося ще більш виражене пригнічення активності СОД. Через 2 роки показник знизився до  $(105,0 \pm 4,7)$  Од/мл, через 2,5 року – до  $(100,0 \pm 4,6)$  Од/мл, а через 3 роки досяг мінімального значення –  $(99,6 \pm 4,8)$  Од/мл. Таким чином, загальне зниження активності ферменту становило понад 19% від вихідного рівня, що свідчить про прогресуюче виснаження антиоксидантної системи.

Для унаочнення отриманих результатів представлено рисунок 5.7.

Слід підкреслити, що в контрольній підгрупі показники СОД не лише не досягали нижньої межі норми, але й демонстрували тенденцію до подальшого зниження, що є несприятливим прогностичним фактором. Це

може бути пов'язано з тривалим впливом оксидативного стресу, який призводить до інактивації ферментів антиоксидантного захисту та порушення їх синтезу.

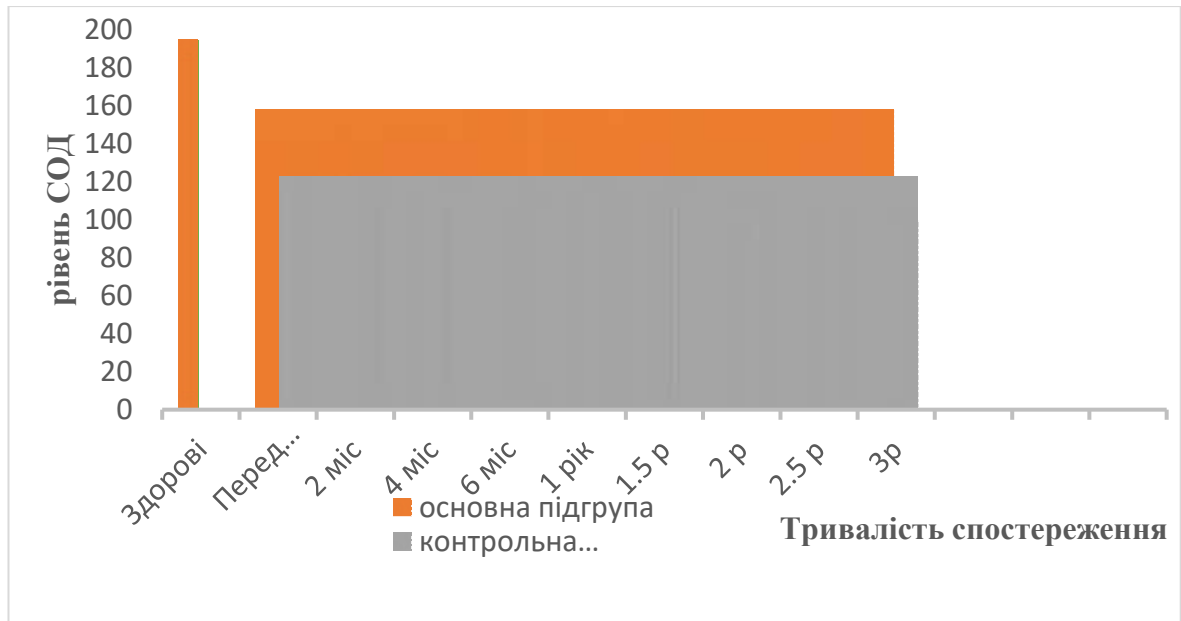


Рисунок 5.7 – Динаміка концентрації СОД у хворих обох підгруп

Дослідження динаміки цитокінового профілю у пацієнтів основної підгрупи дозволило оцінити застосування вітаміну С на стан імунної відповіді та інтенсивність запального процесу у післяопераційному періоді (табл. 5.3).

Як видно з даних, наведених у таблиці 5.3, ще до хірургічного втручання у пацієнтів відзначався підвищений рівень прозапальних цитокінів, зокрема TNF- $\alpha$  ( $(8,2 \pm 0,6)$  пг/мл), IL-1 $\beta$  ( $(10,0 \pm 0,8)$  пг/мл) та IL-6 ( $(1,5 \pm 0,2)$  пг/мл), що свідчить про наявність активного імунозапального процесу. Одночасно рівень протизапального цитокіну IL-10 становив ( $6,0 \pm 0,1$ ) пг/мл, що можна розцінювати як компенсаторну реакцію організму, спрямовану на обмеження надмірної запальної відповіді.

Уже через 2 місяці після хірургічного втручання, на фоні застосування вітаміну С, відзначалися виражені зміни у цитокіновому профілі. Зокрема,

рівень TNF- $\alpha$  знизився до  $(3,9 \pm 0,3)$  пг/мл, що відповідає зменшенню більш ніж на 50 % від вихідного значення. Аналогічна тенденція спостерігалася і для IL-1 $\beta$ , концентрація якого знизилася до  $(4,3 \pm 0,4)$  пг/мл, тобто більш ніж на 55 %. Такі зміни свідчать про швидке пригнічення прозапальної активності імунної системи вже на ранніх етапах післяопераційного періоду.

Таблиця 5.3 – Показники цитокінів у хворих основної підгрупи (M  $\pm$  m)

Період спостереження	TNF- $\alpha$ (пг/мл)	IL-1 $\beta$ (пг/мл)	IL-6 (пг/мл)	IL-10 (пг/мл)
До операції	$8,2 \pm 0,6$	$10,0 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,2$	$6,0 \pm 0,1$
2 місяці	$3,9 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,4$	$0,65 \pm 0,1$	$17,5 \pm 0,1$
4 місяці	$3,7 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,1$	$10,5 \pm 0,1$
6 місяців	$3,5 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,3$	$0,55 \pm 0,1$	$8,48 \pm 0,1$
1 рік	$3,2 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,1$	$6,45 \pm 0,1$
1,5 року	$3,0 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,3$	$0,48 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,1$
2 роки	$2,7 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$	$0,45 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,05$
2,5 року	$2,5 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,3$	$0,43 \pm 0,1$	$4,25 \pm 0,05$
3 роки	$2,3 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,05$

Водночас рівень IL-6 також зазнав значного зниження – до  $(0,65 \pm 0,1)$  пг/мл, що практично вдвічі менше порівняно з доопераційним рівнем.

Особливу увагу привертає динаміка IL-10. На відміну від прозапальних цитокінів, його рівень через 2 місяці різко підвищився до  $(17,5 \pm 0,1)$  пг/мл, що майже у три рази перевищує вихідне значення. Такий виражений підйом можна розцінювати як компенсаторну активацію протизапальних механізмів у відповідь на операційний стрес та попередньо існуюче запалення.

У подальшому, починаючи з 4-го місяця спостереження, відзначається поступова стабілізація цитокинового профілю. Рівень TNF- $\alpha$  продовжує знижуватися: до  $(3,7 \pm 0,3)$  пг/мл через 4 місяці,  $(3,5 \pm 0,3)$  пг/мл через 6 місяців та  $(3,2 \pm 0,3)$  пг/мл через 1 рік. У віддалені терміни спостереження ця тенденція зберігається –  $(3,0 \pm 0,3)$  пг/мл через 1,5 року,  $(2,7 \pm 0,3)$  пг/мл через 2 роки,  $(2,5 \pm 0,2)$  пг/мл через 2,5 року та  $(2,3 \pm 0,2)$  пг/мл через 3 роки. Таким чином, загальне зниження TNF- $\alpha$  за трирічний період становить понад 70% від вихідного рівня, що свідчить про стійке пригнічення прозапальної активності.

Схожа динаміка характерна і для IL-1 $\beta$ . Після початкового різкого зниження до  $(4,3 \pm 0,4)$  пг/мл через 2 місяці, його рівень продовжує поступово зменшуватися:  $(4,1 \pm 0,3)$  пг/мл через 4 місяці,  $(3,9 \pm 0,3)$  пг/мл через 6 місяців,  $(3,7 \pm 0,3)$  пг/мл через 1 рік та  $(3,5 \pm 0,3)$  пг/мл через 1,5 року. У віддалені терміни (2–3 роки) показник досягає  $(3,0 \pm 0,3)$  пг/мл;  $(2,8 \pm 0,3)$  пг/мл та  $(2,6 \pm 0,3)$  пг/мл відповідно. Загальне зниження IL-1 $\beta$  становить близько 70–75 %, що свідчить про глибоке пригнічення прозапальних механізмів.

Рівень IL-6 також демонструє стабільну тенденцію до зниження протягом усього періоду спостереження. Після зменшення до  $(0,65 \pm 0,1)$  пг/мл через 2 місяці, він поступово знижується до  $(0,6 \pm 0,1)$  пг/мл;  $(0,55 \pm 0,1)$  пг/мл;  $(0,5 \pm 0,1)$  пг/мл;  $(0,48 \pm 0,1)$  пг/мл;  $(0,45 \pm 0,1)$  пг/мл;  $(0,43 \pm 0,1)$  пг/мл та  $(0,4 \pm 0,1)$  пг/мл на різних етапах до 3 років. Хоча абсолютні зміни IL-6 менш виражені порівняно з TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$ , їх стабільність вказує на тривале пригнічення системного запалення.

Динаміка IL-10 має більш складний характер. Після різкого підвищення на 2-му місяці ( $(17,5 \pm 0,1)$  пг/мл), його рівень поступово знижується до  $(10,5 \pm 0,1)$  пг/мл через 4 місяці та  $(8,48 \pm 0,1)$  пг/мл через 6 місяців. Надалі відзначається подальше зниження до  $(6,45 \pm 0,1)$  пг/мл через

1 рік та  $(4,4 \pm 0,1)$  пг/мл через 1,5 року. У віддалені терміни (2–3 роки) рівень ІЛ-10 стабілізується в межах 4,2–4,4 пг/мл.

Така динаміка свідчить про те, що початкове підвищення ІЛ-10 має адаптаційно-компенсаторний характер і спрямоване на швидке обмеження запального процесу. У подальшому, у міру зниження рівня прозапальних цитокінів, потреба в підвищеній продукції ІЛ-10 зменшується, що і відображається у його поступовій нормалізації.

Унаочнені результати зміни динаміки показників цитокінів основної підгрупи подані на рисунку 5.8.

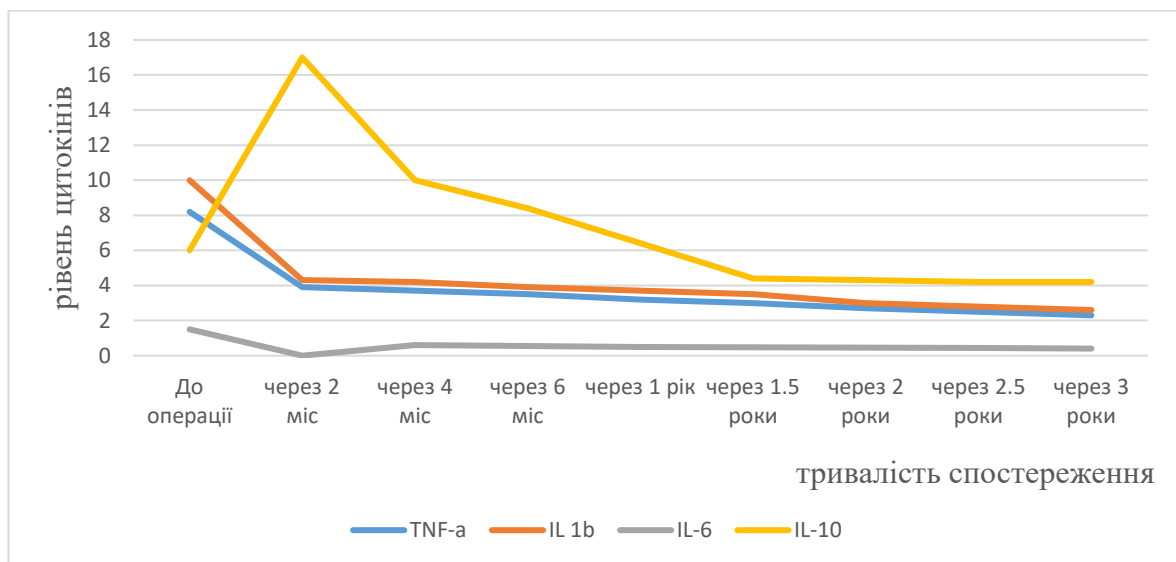


Рисунок 5.8 – Динаміка змін концентрації цитокінів у хворих основної підгрупи

Як видно з рисунку 5.8 отримані результати демонструють чітку тенденцію до нормалізації цитокінового балансу у пацієнтів основної підгрупи. Вже на ранніх етапах післяопераційного періоду відбувається різке пригнічення прозапальних цитокінів, що супроводжується активацією протизапальних механізмів. У подальшому формується стабільний стан імунологічної рівноваги, який характеризується низькими рівнями TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6 і помірним рівнем IL-10.

Аналіз динаміки цитокінового профілю у пацієнтів контрольної підгрупи дозволив оцінити природний перебіг імунозапального процесу при аутоімунному тиреоїдиті за відсутності додаткової антиоксидантної корекції у післяопераційному періоді (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Динаміка показників цитокінів у хворих контрольної підгрупи ( $M \pm m$ , пг/мл)

Період спостереження	TNF- $\alpha$ (N < 8.1)	IL-1 $\beta$ (N < 8.1)	IL-6 (N < 7)	IL-10
До операції	14,5 $\pm$ 1,2	2,2 $\pm$ 0,3	12,0 $\pm$ 1,0	8,5 $\pm$ 0,2
2 місяці	11,5 $\pm$ 1,0	1,7 $\pm$ 0,3	9,5 $\pm$ 0,9	22,0 $\pm$ 0,4
4 місяці	12,0 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 0,3	10,0 $\pm$ 0,9	18,0 $\pm$ 0,4
6 місяців	13,0 $\pm$ 1,1	2,0 $\pm$ 0,3	11,0 $\pm$ 1,0	16,0 $\pm$ 0,3
1 рік	15,0 $\pm$ 1,2	2,3 $\pm$ 0,4	12,5 $\pm$ 1,1	18,5 $\pm$ 0,4
1,5 року	16,0 $\pm$ 1,3	2,5 $\pm$ 0,4	13,5 $\pm$ 1,2	20,0 $\pm$ 0,4
2 роки	17,0 $\pm$ 1,4	2,7 $\pm$ 0,4	14,5 $\pm$ 1,3	21,5 $\pm$ 0,5
2,5 року	18,0 $\pm$ 1,5	2,9 $\pm$ 0,5	15,5 $\pm$ 1,4	23,0 $\pm$ 0,5
3 роки	19,0 $\pm$ 1,6	3,1 $\pm$ 0,5	16,5 $\pm$ 1,5	24,5 $\pm$ 0,6

Як видно з даних, наведених у таблиці 5.4, ще до хірургічного втручання у пацієнтів контрольної підгрупи відзначалися суттєво підвищені рівні прозапальних цитокінів. Зокрема, концентрація TNF- $\alpha$  становила (14,5  $\pm$  1,2) пг/мл, що майже вдвічі перевищує верхню межу норми (N < 8,1 пг/мл). Рівень IL-6 також був значно підвищеним і становив (12,0  $\pm$  1,0) пг/мл (при нормі < 7 пг/мл). Водночас рівень IL-1 $\beta$  становив (2,2  $\pm$  0,3) пг/мл, що не перевищує референтні значення, однак у контексті інших змін може розглядатися як компонент загальної імунної активації.

Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 до операції становив  $(8,5 \pm 0,2)$  пг/мл, що є відносно підвищеним і, ймовірно, відображає компенсаторну реакцію організму, спрямовану на обмеження надмірної прозапальної відповіді.

У ранньому післяопераційному періоді (2 місяці) спостерігалось певне зниження рівнів прозапальних цитокінів. Так, концентрація TNF- $\alpha$  зменшилася до  $(11,5 \pm 1,0)$  пг/мл, ІЛ-6 – до  $(9,5 \pm 0,9)$  пг/мл, а ІЛ-1 $\beta$  – до  $(1,7 \pm 0,3)$  пг/мл. Хоча ці зміни не призводили до нормалізації показників, вони свідчать про тимчасове зниження інтенсивності хронічного аутоімунного процесу. Ймовірно, це пов'язано зі зменшенням маси ураженої тиреоїдної тканини внаслідок хірургічного втручання, що, у свою чергу, призводить до зниження антигенної стимуляції імунної системи.

Водночас на цьому етапі відзначається різке підвищення рівня ІЛ-10 до  $(22,0 \pm 0,4)$  пг/мл, що більш ніж у 2,5 раза перевищує доопераційний показник. Така реакція може бути обумовлена активацією протизапальних механізмів у відповідь на операційний стрес і залишкову імунну активацію.

Однак уже починаючи з 4-го місяця післяопераційного періоду спостерігається зміна тенденції. Рівні прозапальних цитокінів знову починають зростати: TNF- $\alpha$  підвищується до  $(12,0 \pm 1,0)$  пг/мл, ІЛ-6 – до  $(10,0 \pm 0,9)$  пг/мл, а ІЛ-1 $\beta$  – до  $(1,8 \pm 0,3)$  пг/мл. Незважаючи на незначні коливання, загальна динаміка свідчить про відновлення запального процесу.

Через 6 місяців після операції ці тенденції стають ще більш вираженими: TNF- $\alpha$  досягає  $(13,0 \pm 1,1)$  пг/мл, ІЛ-6 –  $(11,0 \pm 1,0)$  пг/мл, ІЛ-1 $\beta$  –  $(2,0 \pm 0,3)$  пг/мл. Таким чином, показники наближаються до доопераційного рівня, що свідчить про недостатність лише хірургічного втручання для тривалого контролю імунозапального процесу.

У подальшому, починаючи з 1 року спостереження, відзначається чітка тенденція до прогресуючого підвищення рівнів прозапальних цитокінів.

Через 1 рік рівень TNF- $\alpha$  перевищує вихідний і становить  $(15,0 \pm 1,2)$  пг/мл, IL-6 –  $(12,5 \pm 1,1)$  пг/мл, а IL-1 $\beta$  –  $(2,3 \pm 0,4)$  пг/мл.

У віддалені терміни спостереження (1,5–3 роки) відбувається подальше наростання прозапальної активності. Так, через 1,5 року рівень TNF- $\alpha$  становить  $(16,0 \pm 1,3)$  пг/мл, через 2 роки –  $(17,0 \pm 1,4)$  пг/мл, через 2,5 року –  $(18,0 \pm 1,5)$  пг/мл, а через 3 роки досягає максимального значення –  $(19,0 \pm 1,6)$  пг/мл. Таким чином, загальне підвищення TNF- $\alpha$  за трирічний період становить понад 30 % від вихідного рівня.

Аналогічна динаміка характерна і для IL-6, який поступово зростає від  $(12,0 \pm 1,0)$  пг/мл до  $(16,5 \pm 1,5)$  пг/мл через 3 роки.

Рівень IL-1 $\beta$  також демонструє тенденцію до підвищення, хоча і менш виражену: від  $(2,2 \pm 0,3)$  пг/мл до  $(3,1 \pm 0,5)$  пг/мл через 3 роки.

Особливої уваги заслуговує динаміка змін IL-10. Після різкого підвищення у ранньому післяопераційному періоді його рівень залишається стабільно високим і навіть має тенденцію до подальшого зростання. Так, через 4 місяці він становить  $(18,0 \pm 0,4)$  пг/мл, через 6 місяців –  $(16,0 \pm 0,3)$  пг/мл, через 1 рік –  $(18,5 \pm 0,4)$  пг/мл, а через 3 роки досягає  $(24,5 \pm 0,6)$  пг/мл.

Така стійка гіперпродукція IL-10 може розглядатися як компенсаторна реакція організму на тривалу імунну активацію. Водночас вона свідчить про те, що навіть підвищений рівень протизапального цитокіну не забезпечує ефективного контролю над запальним процесом, що може бути пов'язано з дисбалансом регуляторних механізмів і виснаженням імунної системи

Унаочнені результати зміни динаміки показників цитокінів контрольної підгрупи подані на рисунку 5.9.

Таким чином, у пацієнтів контрольної підгрупи післяопераційний період характеризується лише короткочасним покращенням показників цитокінового профілю з подальшим прогресуючим погіршенням. Тимчасове зниження рівнів прозапальних цитокінів у перші 2–6 місяців, ймовірно,

обумовлене зменшенням антигенної стимуляції після видалення частини ураженої тканини. Проте у віддалені терміни відбувається реактивація імунного процесу, що призводить до наростання запалення (рис. 5.9).

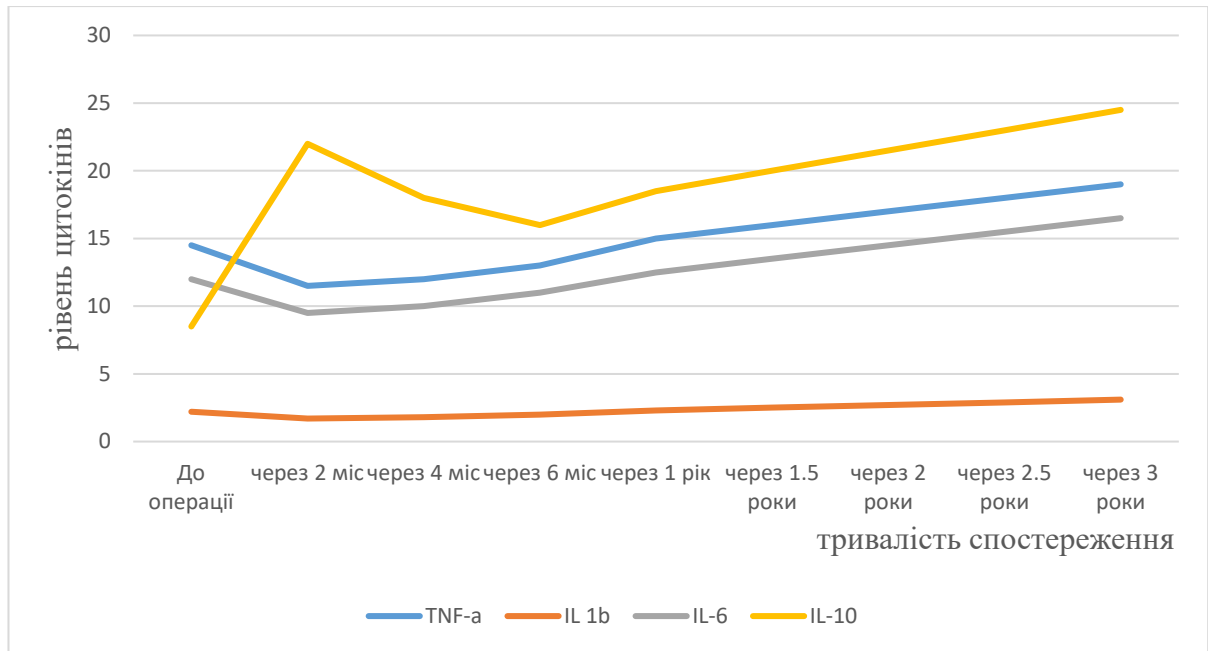


Рисунок 5.9 – Динаміка змін концентрації цитокінів у хворих контрольної підгрупи

Приєм вітаміну С показав позитивний ефект на імунну відповідь після операційного лікування, оскільки у пацієнтів, які його отримували, рівні прозапальних цитокінів знижувалися набагато швидше і до більш низького рівня, що може свідчити про підвищену ефективність імунної системи у контролі аутоімунного запалення.

У 3 хворих (7,5 %) зафіксовано побічні дії вітаміну С: диспептичні явища (нудота, абдомінальний дискомфорт) – 2 хворих (5%), шкірний висип, свербіж – 1 (2,5 %). Даним пацієнтам призначалося симптоматичне лікування (антигістамінні препарати, ферменти, спазмолітики). У одного пацієнта (2,5 %) виник ангіоневротичний набряк Квінке, даний хворий припинив вживання вітаміну С та був виключений з дослідження.

Загалом побічні дії відповідали відомому профілю безпеки високих доз вітаміну С та не потребували припинення лікування.

Зменшення частоти та швидкості розвитку вузлових змін у хворих, які отримували вітамін С, може бути пояснене стабілізацією клітинних мембран тиреоцитів, зниженням інтенсивності перекисного окиснення ліпідів та гальмуванням аутоімунного запального процесу, що запобігає вторинним структурним перебудовам паренхіми.

## 5.2 Інтраопераційні особливості перебігу аутоімунного тиреоїдиту у хворих при застосуванні вітаміну С у передопераційному періоді

У хворих контрольної підгрупи під час операційного втручання було виявлено виражений перитиреоїдний запальний процес із наявністю грубоволокнистого фіброзу, який поширювався на навколишні анатомічні структури.

Фіброзні зміни охоплювали прищитоподібні залози, гортанні нерви, трахею та паратиреоїдні м'язи, що значно ускладнювало мобілізацію частки щитоподібної залози та підвищувало ризик ушкодження життєво важливих структур (зворотного гортанного нерва, прищитоподібних залоз, трахеї, стравоходу).

Тканини у таких випадках характеризувалися щільною консистенцією, ламкістю судин, підвищеною кровоточивістю.

У пацієнтів основної підгрупи відзначалося зменшення вираженості перитиреоїдного фіброзного процесу. Тканина щитоподібної залози в порівнянні з операціями в контрольній підгрупі була еластичніша, відмічалася диференціація шарів між залозою і навколишніми структурами, судини – незначно ламкі із збереженим тонусом стінки, кровоточивість – помірна.

Це сприяло спрощенню технічних умов операції, скороченню її тривалості та зменшенню об'єму крововтрати.

Аналіз інтраопераційних показників у пацієнтів обох підгруп дозволив встановити суттєві відмінності, що характеризують перебіг хірургічного втручання та відображають вплив проведеної передопераційної підготовки. Як видно з даних таблиці 5.5, у пацієнтів основної підгрупи спостерігалось достовірне скорочення тривалості хірургічного втручання та зменшення об'єму інтраопераційної крововтрати порівняно з контрольною підгрупою. Зокрема, середня тривалість операції в основній підгрупі становила ( $33,5 \pm 3,2$ ) хв, тоді як у контрольній – ( $44,3 \pm 4,2$ ) хв, що на 10,8 хв (24,4 %) більше.

Таблиця 5.5 – Показники тривалості операцій та об'єму інтраопераційної крововтрати у хворих обох підгруп

Показник	Основна підгрупа (n=40)	Контрольна підгрупа (n=45)
Тривалість операції	$33,5 \pm 3,2$ хв	$44,3 \pm 4,2$ хв
Об'єм крововтрати	$38,1 \pm 8$ мл	$49,8 \pm 12$ мл

Зменшення тривалості операційного втручання у пацієнтів основної підгрупи пов'язане з кращими умовами для виконання хірургічних маніпуляцій. Зниження вираженості запального процесу, менша інфільтрація та набряк тканин, а також покращення мікроциркуляції створюють більш чіткі анатомічні орієнтири та полегшують візуалізацію важливих структур, зокрема гортанних нервів та прищитоподібних залоз.

Аналогічна тенденція спостерігалася і щодо об'єму інтраопераційної крововтрати. У пацієнтів основної підгрупи цей показник становив ( $38,1 \pm 8,0$ ) мл, тоді як у контрольній – ( $49,8 \pm 12$ ) мл, що на 22,4 % більше.

Слід підкреслити, що навіть за відсутності статистично високої значущості цих показників, вони мають клінічно важливий характер, оскільки свідчать про полегшення техніки операційних маніпуляцій та кращий стан тканин у зоні втручання.

Частота післяопераційних ускладнень також виявилася нижчою у пацієнтів основної підгрупи (табл. 5.6). Так, транзиторний гіпаратиреоз відзначався у 2 (5 %) пацієнтів основної підгрупи, тоді як у контрольній підгрупі цей показник становив 4 випадки (8,89%). Зменшення частоти даного ускладнення може бути пов'язане з кращим збереженням кровопостачання прищитоподібних залоз, що обумовлено позитивним ефектом вітаміну С на мікроциркуляцію та стан судинної стінки. У всіх хворих із клінічними виявами післяопераційного гіпаратиреозу наступного дня після операції визначали рівні паратгормону, іонізованого кальцію. Для лікування гіпаратиреозу призначали препарати кальцію по 1,0 г тричі на добу, вітамін D по 4000 або 5600 МО/добу. При виразних клінічних проявах додатково внутрішньовенно вводили 10 % розчин кальцію глюконату в дозі 10-30 мл на фізіологічному розчині.

Таблиця 5.6 – Частота специфічних ускладнень в обох підгрупах

Ускладнення	Основна підгрупа (n=40)	Контрольна підгрупа (n=45)
Транзиторний гіпаратиреоз	2 (5 %)	4 (8,89 %)
Парез голосової зв'язки	1 (2,5 %)	3 (6,66 %)
Дисфонія, не пов'язана з ушкодженням нервів	3 (7,5 %)	5 (11,11 %)

Кількість випадків парезу голосової зв'язки також була меншою у пацієнтів основної підгрупи – 1 випадок (2,5 %) проти 3 випадків (6,66 %) у

контрольній. Це свідчить про більш безпечне виділення та збереження поворотного гортанного нерва, що зумовлено кращою візуалізацією анатомічних структур в умовах зменшеного запалення та інфільтрації тканин. Щодо дисфонії, не пов'язаної з прямим ушкодженням нервів гортані, то у пацієнтів основної підгрупи вона виникала у 3 (7,5 %) випадках, тоді як у контрольній – у 5 (11,11 %) випадках. Зниження частоти цього ускладнення обумовлене меншим ступенем післяопераційного набряку та запалення тканин у ділянці оперативного втручання.

Отримані результати свідчать, що вітамін С чинить позитивний вплив на мікроциркуляцію та перитиреоїдне запалення. Його антиоксидантні та мембраностабілізуючі властивості сприяють зниженню активності запального процесу, пригніченню синтезу прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) і зменшенню інтенсивності фіброзоутворення.

Як наслідок, знижується ступінь склеротичних змін, поліпшується васкуляризація тканин, нормалізується проникність судинної стінки.

Проведене комплексне клінічне дослідження довело, що застосування вітаміну С у периопераційному періоді у хворих на аутоімунний тиреоїдит справляє виражений позитивний вплив на перебіг відновлення, функціональний стан та морфологічну стабільність щитоподібної залози.

Отримані результати свідчать, що аскорбінова кислота забезпечує антиоксидантний, мембраностабілізуючий і протизапальний ефекти, які виявляються у:

- зниженні рівнів прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) та нормалізації протизапального інтерлейкіну IL-10;
- зменшенні вираженості перитиреоїдного фіброзного процесу, що полегшує хірургічну мобілізацію тканин, скорочує тривалість операції та обсяг інтраопераційної крововтрати;
- зниженні частоти специфічних ускладнень (гіпаратиреоз, парез голосової зв'язки);

- стабілізації функціональної активності залишеної паренхіми щитоподібної залози, що проявляється більшою часткою пацієнтів в еутиреοїдному стані через три роки спостереження (62 % у основній групі проти 33 % у контрольній);
- зменшенні кількості екстратиреοїдних проявів;
- зниженні частоти та уповільненні розвитку вузлуотворення в залишеній частці (23 % проти 27 % у контрольній групі).

Антиоксидантна дія вітаміну С полягає у нейтралізації вільних радикалів, покращенні мікроциркуляції та гальмуванні аутоїмунного запалення, що сприяє збереженню життєздатності тиреοцитів і зменшенню фіброзних змін у залишковій тканині залози.

Таким чином, включення вітаміну С до комплексної періопераційної терапії пацієнтів із аутоїмунним тиреοїдитом є патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним та ефективним заходом, який забезпечує як короткостроковий клінічний, так і довготривалий протекторний ефект.

Цей підхід сприяє зниженню ризику гіпотиреοїдного стану, покращенню морфологічного стану щитоподібної залози та якості життя пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [326, 329, 330, 331, 335, 336].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Автоімунний тиреоїдит є одним із найпоширеніших захворювань щитоподібної залози, на частку якого припадає близько 46 % усієї тиреоїдної патології [1, 2, 206]. Поширеність АІТ серед дорослого населення коливається в межах 6–10 % [291, 292, 308]. Захворюваність на дану патологію не має тенденції до зниження та за останні 6–10 років зросла у 10 і більше разів, особливо в регіонах із йодним дефіцитом [53, 54, 188].

Відповідно до наукових даних, розвиток АІТ обумовлений порушенням імунної толерантності, що веде до утворення антитіл до тиреоїдних компонентів, таких як тиреопероксидаза та тиреоглобулін [276]. Це спричиняє інфільтрацію тиреоїдної тканини лімфоцитами, що супроводжується її пошкодженням і функціональними порушеннями [292].

Один із провідних патогенетичних механізмів у розвитку АІТ – це оксидативний стрес, який сприяє прогресуванню запального процесу в тканині щитоподібної залози [66].

Оксидативний стрес виникає внаслідок накопичення АФК та реактивних кисневих сполук в організмі. Вони здатні пошкоджувати клітинні мембрани, білки, ДНК і РНК, що веде до порушень функцій клітин і тканин [207]. В умовах АІТ оксидативний стрес виникає через активізацію імунних клітин, зокрема Т-лімфоцитів, які, взаємодіючи з тиреоїдною тканиною, сприяють вивільненню прозапальних цитокінів і вільних радикалів. Цей процес погіршує функцію щитоподібної залози, сприяє розвитку запалення і погіршенню гормональної продукції [66, 221].

З огляду на патогенетичну роль оксидативного стресу у розвитку АІТ, вивчення ефективності антиоксидантів як потенційної терапевтичної стратегії є актуальним [64, 156, 276]. Антиоксиданти здатні нейтралізувати

активні форми кисню, зменшуючи таким чином рівень оксидативного стресу і захищаючи клітини від пошкоджень [323].

Антиоксиданти здатні вступати в реакцію з вільними радикалами, нейтралізуючи їх і знижуючи рівень оксидативного стресу [207, 276]. Вони можуть також відновлювати антиоксидантний баланс в організмі, активуючи природні захисні механізми, такі як система глутатіону та ферменти, що захищають клітини від окислювального ушкодження [286, 307]. Серед найбільш потужних та вивчених антиоксидантів є вітамін С [64, 276, 286, 307]. Перевагою вітаміну С як антиоксиданта є можливість його амбулаторного застосування та відсутність ризику передозування, оскільки він є водорозчинним і надлишок виводиться з організму із сечею [334].

За даними гістологічних досліджень, вузлоутворення на тлі АІТ виявляється приблизно у третини пацієнтів, причому в останні роки відзначається зростання частоти вузлових форм щитоподібної залози загалом [79, 313]. Водночас діагностика вузлових утворень при АІТ залишається складною, що зумовлено характерними морфологічними змінами тканини щитоподібної залози, зокрема лімфоїдною інфільтрацією з формуванням лімфоїдних фолікулів та розвитком фіброзу строми [176, 247].

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій, присвячених проблемам автоімунного тиреоїдиту та вузлового зоба, низка дискусійних питань щодо діагностики та хірургічного лікування цієї поєднаної патології досі не має остаточного вирішення та залишається надзвичайно актуальною [107, 116, 121].

Впровадження в клінічну практику сучасних методів обстеження, зокрема ультразвукового дослідження, сцинтиграфії, тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії, а також імунологічних методів, значно розширило можливості диференційної діагностики вузлових форм щитоподібної залози на тлі АІТ [79, 270, 313].

Метою дослідження було оптимізувати хірургічне лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит з вузлоутворенням застосуванням антиоксидантів для корекції порушень перекисно-антиоксидантного балансу і функціонального стану щитоподібної залози.

Для вирішення поставлених завдань були відібрані 147 хворих з діагнозом аутоімунний тиреоїдит в еутиреоїдній фазі. Серед хворих переважали жінки – 135 (92 %). Тривалість захворювання становила до 3 років.

Усіх пацієнтів розділено на 2 основні групи – консервативну (42 %) та хірургічну (58 %).

В консервативну групу ввійшло 62 хворих на аутоімунний тиреоїдит без наявної вузлової патології. Серед них 57 (98 %) жінок і 5 (2 %) чоловіків віком від 21 до 49 років. Середній вік становив  $(40 \pm 9)$  років. Даним пацієнтам проводилася консервативна терапія. Вони розділені на 2 підгрупи – основна (30 хворих) та контрольна (32 хворих). Пацієнтам основної підгрупи в лікуванні АІТ ми застосували вітамін С перорально в дозі 3 г/добу протягом 1,5 міс з наступною перервою у 2 міс, після чого вітамін С призначався протягом 1 міс кожні 2 міс впродовж 3 років. Пацієнтам контрольної групи проводилося динамічне спостереження (при розвитку у них гіпотиреозу призначалася замісна гормонотерапія препаратами левотиреоксину).

У групу хірургічного лікування, ввійшло 85 хворих на вузловий зоб на фоні аутоімунного тиреоїдиту з розвитком компресійного синдрому. В усіх пацієнтів вузли мали доброякісну характеристику згідно ТАПБ (Bethesda II). Серед пацієнтів 80 (95 %) жінок і 5 (2 %) чоловіків віком від 20 років до 50 років. Середній вік становив  $(41,2 \pm 9,21)$  років. Даних хворих розділено на 2 підгрупи: контрольна (n=45), яким виконано лише хірургічне лікування, та основна (n=40), яким призначали вітамін С перорально за 1,5 місяця до хірургічного втручання щоденно в дозі 3 г/добу. В післяопераційному періоді

хворим основної підгрупи призначали вітамін С по схемі – 3гр на добу тривалістю один місяць що пів року протягом трьох років.

Усім пацієнтам проводилося дослідження за загальноприйнятними методами, а саме: контроль УЗД, ТТГ, рівня АТПО, визначення найбільш активних показників перекисно – антиоксидантного балансу – малонового діальдегіду, фермента антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази та рівня цитокінів – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-10.

Крім цього обстежено 30 здорових пацієнтів без патології щитоподібної залози чи іншого аутоімунного процесу, визначаючи активність перекисно-антиоксидантного балансу. Серед них 27 (90 %) жінок і 3 (10 %) чоловіків віком від 20 років до 50 років.

Проведений аналіз цитокінового профілю у хворих на аутоімунний тиреоїдит свідчить про суттєву активацію імунозапальних механізмів, що мають тісний зв'язок як із функціональним станом щитоподібної залози, так і з активністю аутоімунного процесу, зокрема рівнем АТПО.

У пацієнтів з АІТ встановлено достовірні відхилення цитокінового балансу порівняно зі здоровими особами, які проявляються значним підвищенням концентрацій прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6 на тлі відносно недостатньої активації протизапальної ланки (IL-10). Такий дисбаланс свідчить про переважання прозапальної імунної відповіді та формування хронічного аутоімунного запалення в тиреоїдній тканині.

Встановлено, що максимальна активація цитокінової ланки імунітету спостерігається у тиреотоксичній фазі АІТ, що може бути пов'язано з розвитком короткочасного, але інтенсивного аутоімунного запалення за типом «цитокінового шторму», який супроводжується масивним ушкодженням тиреоцитів. У подальшому, з переходом до гіпотиреоїдної фази, рівні цитокінів дещо знижуються, однак залишаються достовірно підвищеними, особливо при маніфестному та тяжкому гіпотиреозі, що відображає персистенцію імунозапального процесу.

Найбільш виражено зростали прозапальні цитокіни TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$ , причому їх концентрація збільшувалася пропорційно тяжкості гіпотиреозу та рівню АТПО. Це свідчить про ключову роль цих цитокінів у патогенезі АІТ, зокрема в індукції апоптозу тиреоцитів, посиленні експресії молекул адгезії та залученні імунокомпетентних клітин у тканину щитоподібної залози. Виявлене раннє та стійке підвищення TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$  підтверджує їх значення як маркерів активності та прогресування хронічного запального процесу.

Підвищення рівня IL-6, особливо у пацієнтів з високими титрами АТПО та тяжкими формами гіпотиреозу, відображає участь цього цитокіну в підтриманні хронічного запалення та активації гуморальної ланки імунної відповіді шляхом стимуляції В-лімфоцитів і продукції аутоантитіл.

Хоча концентрація IL-10 у хворих на АІТ була достовірно вищою, ніж у здорових осіб, її зростання носило обмежений характер і не компенсувало надмірну прозапальну активність. Особливо показовим є виражений дисбаланс між IL-1 $\beta$  та IL-10, який зберігається вже на еутиреоїдній стадії та поглиблюється при прогресуванні захворювання до гіпотиреозу. Це свідчить про недостатність регуляторних механізмів імунної відповіді та підтримує умови хронічного аутоімунного процесу.

Аналіз залежності рівнів цитокінів від титрів АТПО продемонстрував чітку тенденцію до прогресивного зростання концентрацій TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6 зі збільшенням активності аутоімунного процесу. При високих рівнях АТПО (> 1000 од/мл) вміст ключових прозапальних цитокінів перевищував показники контрольної групи у 8–10 разів, що свідчить про формування вираженого запального мікрооточення та активацію клітинного імунітету. Водночас протизапальна відповідь залишалася недостатньою, що сприяє персистенції та прогресуванню захворювання.

Таким чином, результати дослідження переконливо демонструють, що при аутоімунному тиреоїдиті формується стійкий цитокіновий дисбаланс із переважанням прозапальних медіаторів, ступінь якого залежить від фази

захворювання, тяжкості гіпотиреозу та активності аутоантитіл. Показники цитокінового профілю можуть розглядатися як діагностичні та прогностичні маркери перебігу АІТ, а підвищення ІЛ-1 $\beta$  у поєднанні з недостатньою активацією ІЛ-10 – як ключовий чинник деструкції тиреоїдної тканини та розвитку функціональної недостатності щитоподібної залози.

Результати проведеного дослідження свідчать, що при аутоімунному тиреоїдиті формується виражений оксидативний дисбаланс, який проявляється активацією процесів перекисного окиснення ліпідів на тлі пригнічення ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Виявлені зміни підтверджують ключову роль оксидативного стресу в патогенезі АІТ та його участь у пошкодженні тиреоцитів і прогресуванні функціональної недостатності щитоподібної залози.

У хворих на АІТ встановлено достовірне підвищення рівня малонового діальдегіду – кінцевого продукту ПОЛ, що є чутливим маркером інтенсивності вільнорадикального окиснення. Уже в еутиреоїдній фазі захворювання концентрація МДА перевищувала контрольні значення більш ніж утричі, що свідчить про ранню активацію оксидативного стресу ще до розвитку виражених порушень тиреоїдної функції. Подальше прогресування захворювання супроводжувалося послідовним зростанням рівня МДА, з максимальними значеннями у тиреотоксичній фазі та при маніфестному і тяжкому гіпотиреозі, що відображає наростання метаболічного та імунозапального навантаження.

Паралельно з активацією процесів ПОЛ відзначалося достовірне та прогресивне зниження активності супероксиддисмутази – одного з ключових ферментів антиоксидантного захисту. Найбільш значне пригнічення СОД спостерігалося у пацієнтів з тиреотоксичною фазою АІТ, що свідчить про виснаження компенсаторних можливостей антиоксидантної системи та нездатність організму ефективно нейтралізувати надлишкові активні форми кисню. Таким чином, поєднання високої інтенсивності ПОЛ і зниженого

антиоксидантного потенціалу створює умови для стійкого оксидативного ушкодження тиреоїдної тканини.

Важливим результатом дослідження є встановлення чіткої залежності між показниками оксидативного стресу та активністю аутоімунного процесу, оціненою за рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази. Виявлено, що зі зростанням титру АТПО відбувається пропорційне підвищення концентрації МДА та одночасне зниження активності СОД. При високих рівнях АТПО (>1000 од/мл) інтенсивність пероксидації досягала максимальних значень, а антиоксидантний захист був найбільш пригніченим. Це свідчить про тісний патогенетичний зв'язок між імунною агресією та оксидативним ушкодженням клітин щитоподібної залози.

Отримані дані підтверджують подвійну роль оксидативного стресу при АІТ: з одного боку, він є наслідком хронічного аутоімунного запалення та цитокін-опосередкованої активації клітин імунної системи, а з іншого - самостійним фактором, що підтримує та підсилює аутоімунний процес через утворення окиснених ліпідів і білків, здатних виступати неоантигенами та індукторами апоптозу тиреоцитів.

Таким чином, проведене дослідження демонструє, що при аутоімунному тиреоїдиті має місце стійке порушення перекисно-антиоксидантного балансу, ступінь вираженості якого залежить від функціонального стану щитоподібної залози та активності аутоантитіл. Підвищення рівня МДА у поєднанні зі зниженням активності СОД може розглядатися як інформативний маркер активності аутоімунного процесу та прогресування захворювання. Моніторинг показників оксидативного стресу має потенційну діагностичну та прогностичну цінність і може бути використаний для оцінки ефективності терапевтичних заходів, у тому числі патогенетично обґрунтованої антиоксидантної корекції при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози.

Для визначення впливу вітаміну С на імунний та оксидативний стан

досліджено 62 хворих на АІТ в еутиреοїдній фазі із тривалістю захворювання до 3 років. Їх розділено на основну підгрупу – 30 хворих, які вживали вітамін С по розробленій нами схемі: 3 г/добу протягом 1,5 міс з наступною перервою у 2 міс, після чого віт С призначався протягом 1 міс щопівроку упродовж 3 років; та контрольну підгрупу – 32 хворих, яким проводили лише спостереження.

У контрольній підгрупі спостерігається зростання прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) та компенсаторне підвищення ІЛ-10, що свідчить про прогресування аутоімунного процесу.

В основній підгрупі, яка отримувала вітамін С, зниження TNF- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-10 свідчить про ефективне пригнічення запалення та зменшення потреби в протизапальній компенсації. МДА у пацієнтів контрольної підгрупи зріс з 1,7 мкмоль/л до 2,7 мкмоль/л; у хворих основної підгрупи – знизився з 1,8 мкмоль/л до 1,1 мкмоль/л. СОД у пацієнтів контрольної підгрупи знизився з 119 до 101 Од/мл, а у хворих основної підгрупи зріс з 131 Од/мл до 158 Од/мл. Це підтверджує ефективність вітаміну С у зниженні оксидативного стресу та відновленні ферментативного захисту.

Ми визначили вплив прийому вітаміну С на функціональний стан та структуру щитоподібної залози протягом 3 років. Кількість хворих, які зберегли еутиреοїдний стан через 3 роки:

- Контрольна підгрупа – 10 хворих (33 %) знаходилися в еутиреοїдному стані; у 22 (67 %) – виник гіпотиреοїдний стан.

- Основна підгрупа – 22 хворих (62 %) зберегли еутиреοїдний стан; у 8 (38 %) виник гіпотиреοїдний стан.

Об'єм щитоподібної залози в контрольній підгрупі збільшився з 21,2 см<sup>3</sup> до 25,3 см<sup>3</sup> (+19,3 %). Структура щитоподібної залози мала змішану ехогенність з наявністю численних сполучнотканинних включень та гіпоехогенних ділянок. У трьох пацієнтів виявлено солітарні вузлові утворення, які за даними ТАПБ відповідали вузловому колоїдному зобу. У

основній підгрупі об'єм залози зменшився з 19,0 см<sup>3</sup> до 17,1 см<sup>3</sup> (-9,9 %). Щитоподібна залоза мала однорідну структуру з незначною кількістю сполучнотканинних включень; ехогенність була помірно зниженою, дифузного характеру. У двох пацієнтів зі збільшеним об'ємом залози виявлено вузлові утворення – істинні вузли об'ємом 0,5 см<sup>3</sup> (вузловий колоїдний зоб за результатами ТАПБ). Це свідчить про стабілізацію або регрес патологічних змін при застосуванні вітаміну С.

Побічні ефекти спостерігалися у 2 пацієнтів (6,26 %) – диспепсія, діарея, шкірні реакції. Лікування не припинялось, симптоматична терапія була ефективною.

Для оптимізації хірургічного лікування аутоімунного тиреоїдиту з вузлоутворенням відібрано 85 хворих. Усі вузли були доброякісні (Bethesda II). Пацієнтів розподілено на основну підгрупу (n=40), яка отримувала вітамін С у периопераційному періоді, та контрольну (n=45), яким виконано лише хірургічне лікування. Показанням до операції слугував компресійний синдром.

Пацієнтам проведено екстрафасціальну гемітиреоїдектомію з ідентифікацією гортанних нервів, під загальним внутрішньовенним знеболенням без міорелаксантів на спонтанному диханні хворого з використанням ларингеальної маски.

Через 3 роки після операції еутиреоїдний стан зберігався у 25 хворих (62,5 %) основної підгрупи та у 15 (33,4 %) контрольної підгрупи. Гіпотиреоїдний стан виник пізніше у пацієнтів, які отримували вітамін С. У основній підгрупі 31 пацієнт (77,5 %) через 3 роки не мали появи нових вузлів або погіршення ехоструктури, у контрольній – 33 хворих (73,34 %). Хоча виявлені кількісні відмінності появи вузлів не досягають статистичної значимості, у основній підгрупі вони з'являлися пізніше, що свідчить про уповільнення прогресування процесу.

Рівень основного показника інтенсивності оксидативного стресу –

МДА у основній підгрупі знизився з 1,65 мкмоль/л до 1,25 мкмоль/л на 24,2 %, тоді як у контрольній групі зріс на 20,9 % – з 1,72 мкмоль/л до 2,08 мкмоль/л.

Активність фермента антиоксидантного захисут – СОД, у основній підгрупі підвищилася з 130,1 од/мл до 172,4 од/мл на понад 32,5 %, у контрольній підгрупі знизилася з 123,3 до 99,6 на 19,2 %.

На фоні прийому вітаміну С у основній підгрупі рівні прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) знижувалися вже через 2 місяці після операції та стабілізувалися на низькому рівні до 3 років. Зокрема TNF- $\alpha$  знизився з 8,2 пг/мл до 2,3 пг/мл; IL-1 $\beta$  – з 10 пг/мл до 2,6 пг/мл; IL-6 – з 1,5 пг/мл до 0,4 пг/мл.

У контрольній групі спостерігалася пролонгована активація прозапальних цитокінів із тенденцією до подальшого підвищення, що вказує на тривалий аутоімунний процес.

Побічні ефекти вітаміну С виявлені у 3 хворих (7,5 %), переважно легкі (диспепсія, діарея, шкірний висип), один випадок ангіоневротичного набряку Квінке, який призвів до припинення прийому препарату та виключення даного хворого із дослідження.

Проведений інтраопераційних аналіз тканин довкола щитоподіної залози у хворих, яким у передопераційному періоді застосовували вітамін С, свідчить про позитивний вплив антиоксидантної терапії на стан тканин щитоподібної залози та навколишніх анатомічних структур.

У пацієнтів контрольної підгрупи інтраопераційна картина відповідала класичним морфологічним проявам аутоімунного тиреоїдиту з вираженим перитиреоїдним запальним процесом і грубоволокнистим фіброзом. Залучення до патологічного процесу прищитоподібних залоз, гортанних нервів, трахеї, стравоходу та претиреоїдних м'язів значно ускладнювало мобілізацію часток щитоподібної залози, погіршувало візуалізацію анатомічних орієнтирів і підвищувало ризик інтраопераційних ушкоджень.

Щільна консистенція тканин, ламкість судин та підвищена кровоточивість створювали несприятливі умови для виконання хірургічного втручання.

Натомість у пацієнтів основної підгрупи, які отримували аскорбінову кислоту у передопераційному періоді, відзначалося зменшення вираженості фіброзно-запальних змін. Тканина щитоподібної залози була більш еластичною, відмічалася диференціацією між залозою та навколишніми структурами, що полегшувало хірургічні маніпуляції. Збережений тонус судинної стінки та помірна кровоточивість сприяли покращенню умов гемостазу та зменшенню технічної складності операції.

Об'єктивним підтвердженням цього є зменшення середньої тривалості хірургічного втручання на 10,8 хв (24,4 %) та зниження об'єму інтраопераційної крововтрати на 22,4 % у пацієнтів основної підгрупи порівняно з контрольною. Хоча отримані відмінності не завжди досягали високої статистичної значущості, вони мають важливе клінічне значення, оскільки відображають поліпшення морфофункціонального стану тканин у зоні операційного втручання та зниження операційного травматизму.

Аналіз післяопераційних ускладнень також продемонстрував сприятливу тенденцію у пацієнтів, які отримували вітамін С. Частота гіпаратиреозу, парезу голосової зв'язки та дисфонії, не пов'язаної з ушкодженням нервів гортані, була нижчою в основній підгрупі. Зокрема, транзиторний гіпаратиреоз спостерігався у 2 (5 %) пацієнтів основної підгрупи проти 4 (8,89 %) контрольної.

Кількість випадків парезу голосової зв'язки – 1 (2,5 %) проти 3 (6,66 %) та дисфонії не пов'язаної з травмою нервів гортані – 3 (7,5 %) проти 5 (11,11 %) також була меншою у пацієнтів, які отримували аскорбінову кислоту. Це може бути пов'язано з кращою інтраопераційною візуалізацією анатомічних структур, меншою вираженістю фіброзу та зниженням механічного й ішемічного ушкодження тканин під час операції.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, щодо покращення антиоксидантного захисту, функціонального стану щитоподібної залози та підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит шляхом застосування вітаміну С.

1. У пацієнтів з АІТ встановлено стійкий цитокіновий дисбаланс із переважанням прозапальних медіаторів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) та недостатньою протизапальною відповіддю (IL-10). Активність цитокінової ланки залежить від фази захворювання, важкості гіпотиреозу та титрів антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО), що свідчить про патогенетичний зв'язок між аутоімунним процесом та деструкцією тиреоцитів.

2. АІТ супроводжується вираженим оксидативним стресом: підвищенням малонового діальдегіду МДА та зниженням активності супероксиддисмутази (СОД), що сприяє ушкодженню тиреоїдної тканини та прогресуванню функціональної недостатності. Встановлено тісний зв'язок між рівнем АТПО та порушенням перекисно-антиоксидантного балансу, що підтверджує роль оксидативного стресу як фактору, що підтримує хронічне аутоімунне запалення.

3. Патогенетично обґрунтоване застосування вітаміну С при АІТ і його вживання знижує рівні ПОЛ, підвищує активність ферментів антиоксидантного захисту та стабілізує клітинні мембрани. Антиоксидантна терапія сприяє зниженню рівнів прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) та нормалізації IL-10, що відображає зменшення активності аутоімунного процесу. Використання вітаміну С сприяє стабілізації функціонального стану щитоподібної залози, зменшенню об'єму залози та покращенню її структури, а також збереженню еутиреоїдного стану у більшості пацієнтів протягом 3 років.

4. Екстрафасціальна гемитиреоїдектомія є ефективним методом лікування однобічного вузлового зоба на фоні АІТ, при умові еутиреоїдної фази захворювання, підтвердженого доброякісного процесу, показнику ТТГ  $\leq$  2 мкМо/мл та передопераційному вживанні вітаміну С.

5. Периопераційне застосування вітаміну С покращує функціональні та імунологічні показники, сприяє зменшенню вираженості перитиреоїдних фіброзно-запальних змін, покращенню інтраопераційних умов та зниженню ризику специфічних ускладнень. Це підтверджує доцільність використання вітаміну С як складової передопераційної підготовки пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом з метою оптимізації хірургічного лікування.

6. АІТ характеризується хронічним аутоімунним запаленням та стійким порушенням перекисно-антиоксидантного балансу, що визначає необхідність комплексного підходу до лікування. Комплексна терапія, що включає антиоксидантну підтримку, є патогенетично обґрунтованою та клінічно ефективною для стабілізації функціонального стану щитоподібної залози, пригнічення запального процесу та профілактики прогресування вузлових утворень.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Основні положення дисертаційної роботи науково обґрунтовують доцільність та ефективність застосування вітаміну С у хворих на аутоімунний тиреоїдит.

Призначення вітаміну С в дозі 3гр/добу за 1.5 міс перед проведенням операції дозволяє зменшувати запальні та фіброзні зміни у тканинах щитоподібної залози, що спрощує хірургічне втручання, скорочує тривалість операції та зменшує ризик специфічних ускладнень.

Рекомендований курсовий прийом вітаміну С в дозі 3гр/добу за схемою (протягом 1,5 міс з наступною перервою у 2 міс, після проводиться повторне його призначення протягом 1 міс щопівроку упродовж 3 років) сприяє збереженню еутиреоїдного стану у більшості пацієнтів, зменшенню об'єму залози та покращенню її структури. Це знижує ризик розвитку гіпотиреозу та потреби у довготривалій замісній терапії.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Aghini Lombardi F, et al. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. 2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23436921>
2. van Zuuren EJ, et al. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis: summary of a Cochrane systematic review. 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23436921>
3. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31(10):721-31. doi:10.1089/jir.2011.0049
4. Daramjav N, Takagi J, Iwayama H, Uchino K, Inukai D, Otake K, Ogawa T, Takami A. Autoimmune thyroiditis shifting from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(4):757. doi:10.3390/medicina59040757
5. Nikolenko EY, Salun O, Vovk K, Pavlova O. Autoimmune thyroiditis: a look at the problem through the eyes of a family doctor. *Shidnoevrop Z Vnutr Semej Med.* 2020;:92-94. doi:10.15407/internalmed2020.01.092
6. Lee HJ, Stefan-Lifshitz M, Li CW, Tomer Y. Genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases: translational implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(2):101661. doi:10.1016/j.beem.2022.101661
7. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir.* 1912;97:219-248.
8. Pankiv VI. Thyroiditis. *Mizhnarodnyi Endokrynol Zh.* 2012;6(46):139-146.
9. Usenko OYu, Khomenko IP, Kovalenko AYe, Saliutin RV. Stress and surgical thyroid diseases in conditions of armed conflict. *Klin Khir.* 2022;89(3-4):73-80. doi:10.26779/2522-1396.2022.3-4.73

10. Hughes K, Eastman C. Thyroid disease: long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Aust J Gen Pract.* 2021;50:36-42. doi:10.31128/AJGP-09-20-5653
11. Shapoval M, Kugel V, Ishchuk O. Thyroid autoimmunity and assisted reproductive technologies: modern controversies. *Reprod Endocrinol.* 2025;(78):30-38. doi:10.18370/2309-4117.2025.78.30-38
12. Bobryyova LYe, Muravlyova OV, Gorodynska OYu. Autoimmune thyroiditis: clinical course and principles of differentiated therapy. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2014;;17-24. doi:10.22141/2224-0721.1.57.2014.76398
13. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(Suppl 1):45-9. doi:10.4274/jcrpe.855
14. Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments. *Horm Metab Res.* 2015;47(10):702-10.
15. Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. Nutritional factors in Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 2020;27(2):184-93.
16. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease. *Proc Nutr Soc.* 2018. doi:10.1017/S0029665118001192
17. Wang Y, Zhu J, Li Z, Yu F, Fu Y, Gao H, et al. Mechanisms and clinical prospects of mesenchymal stem cells in hypothyroidism-induced injuries. *Cell Transplant.* 2026;35. doi:10.1177/09636897261418754
18. Köhling HL, Plummer SF, Marchesi JR, et al. The microbiota and autoimmunity: role in thyroid autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2017;183:63-74. doi:10.1016/j.clim.2017.07.001
19. Earl S. Thyroid and the gut. 2019. Available from: <https://the-fatigueclinic.com/2019/10/thyroid-and-the-gut/>
20. Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, et al. Alteration in intestinal microbiota in Hashimoto's thyroiditis. *Biomed Pharmacother.* 2017;95:865-74.

21. Selber-Hnatiw S, Rukundo B, Ahmadi M, et al. Human gut microbiota: toward an ecology of disease. *Front Microbiol.* 2017;8:1265. doi:10.3389/fmicb.2017.01265
22. Virili C, Centanni M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis? *Endocrine.* 2015;49(3):583-7. doi:10.1007/s12020-014-0509-2
23. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental issues in thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:50. doi:10.3389/fendo.2017.00050
24. Lahner E, Conti L, Cicone F, et al. Thyro-entero-gastric autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(1):101373.
25. Pan X, Fang X, Wang F, et al. Butyrate ameliorates acute pancreatitis. *Br J Pharmacol.* 2019;176(23):4446-61.
26. Berbers RM, Nierkens S, van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial dysbiosis in immune deficiencies. *Trends Immunol.* 2017;38(3):206-16.
27. Köhling HL, Plummer SF, Marchesi JR, Davidge KS, Ludgate M. Microbiota and autoimmunity in thyroid diseases. *Clin Immunol.* 2017;183:63-74.
28. Smyth MC. Intestinal permeability and autoimmune diseases. *Biosci Horiz.* 2017;10:hzx015. doi:10.1093/biohorizons/hzx015
29. Zhao F, Feng J, Li J, et al. Gut microbiota alterations in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2018;28(2):175-186. doi:10.1089/thy.2017.0395
30. Kristensen B, Hegedus L, Madsen HO, et al. Th17/Th10 imbalance in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(1):58-69.
31. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in autoimmune thyroid disease. *Dan Med J.* 2016;63(2):B5177.
32. Gerenova J, Manolova I, Stanilova S. Interleukin-23 and interleukin-17 in Hashimoto's thyroiditis. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;15(1):74-79.

33. Marchiori RC, Pereira LA, Naujorks AA, et al. Inflammatory markers in hypothyroidism. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:32.
34. Tayde PS, Bhagwat NM, Sharma P, et al. Hypothyroidism and depression: cytokine link. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017.
35. Clark DE. Association of irradiation with thyroid cancer in children. *JAMA*. 2015;159:1007-1099.
36. Garg MK, Gopalakrishnan M, Yadav P, Misra S. Endocrine involvement in COVID-19. *Indian J Endocrinol Metab*. 2020;24(5):381-386.
37. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism guideline. *Fertil Steril*. 2015;104(3):545-553.
38. Duvaufeenier R, Vannoorenberge I. Process management in radiology department. *J Radiol*. 2002;83(1):13-25.
39. Zheng JY, Bai T, Zhang YF, Chen AQ, Huang Q. Cytology diagnosis of thyroid nodules. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2010;39(5):349-52.
40. Leung VA, Kirpalani A, Mnatzakanian G. Effect of a biopsy center on adequacy rates. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(2):358-362.
41. Bentz BG, Miller BT, Holden JA, Rowe LR, Bentz JS. BRAF V600E analysis in thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(5):709-14.
42. Xiao S, Hu Y, Wang X, Yu H. Epigenetic mechanisms in autoimmune thyroid diseases. *Int J Mol Sci*. 2025;26(24):11823.
43. Fiore E, Latrofa F, Vitti P. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. 2015;4(1):26-35.
44. Fjaellegaard K, Kvetny J, Allerup PN, Bech P, Ellervik C. Well-being and depression in subclinical hypothyroidism. *Nord J Psychiatry*. 2015;69(1):73-8.
45. Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopien B. Sexual function in thyroid autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(6):925-31.

46. Chaudhuri J, Mukherjee A, Chakravarty A. Hashimoto's encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(4):167-175.
47. Casto C, Pepe G, Li Pomi A, et al. Hashimoto's thyroiditis in genetic syndromes. *Genes (Basel).* 2021;12(2):222.
48. Aversa T, Corica D, Zirilli G, et al. Phenotypic expression of autoimmunity in children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:476.
49. Sato S, Nagayama Y, Shindo H, et al. Painless thyroiditis after lobectomy. *Endocr Res.* 2025;50(4):271-278.
50. Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, et al. Precision medicine in autoimmune thyroiditis. *Front Pharmacol.* 2021;12:750380.
51. Shidlovskiy VO, Sheremet MI. Modern approaches to surgical treatment of autoimmune thyroiditis. *Endokrynologia.* 2014;19(4):365.
52. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimoto's thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101367. doi:10.1016/j.beem.2019.101367
53. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto thyroiditis. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
54. Chekalina NI, Goldenberg YuM, Petrov YeYe, Boryak VP, Nastroha TV. Modern concepts of autoimmune thyroiditis. *Visn Probl Biol Med.* 2012;4(1):96.
55. Cuffe JS, Xu ZC, Perkins AV. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications. *Biomark Med.* 2017;11(3):295-306. doi:10.2217/bmm-2016-0250
56. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180-3.
57. Sheremet MI, Shidlovskiy VO, Bedeniuk LP, Sydoruk AD, Hyrla YaV. Lipid peroxidation and caspase activity in thyroid pathology. *Klin Anat Oper Khir.* 2017;16(4):17-21.

58. Chernikova O, Osadcha O, Shmatova O, Barchuk M. Oxidative stress in athletes. *Sport Med Phys Ther Ergot.* 2024;:72-77. doi:10.32652/spmed.2024.1.72-77
59. Rada B, Leto TL. Oxidative innate immune defenses by Nox/Duox family NADPH oxidases. *Contrib Microbiol.* 2008;15:164-187.
60. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23(14):1144-1170. doi:10.1089/ars.2015.6317
61. Ogbonna SU, Ezeani IU. Risk factors of thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:440. doi:10.3389/fendo.2019.00440
62. Petersen KS, Smith C. Ageing-associated oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:6236309.
63. Lushchak VI. Free radicals and oxidative stress classifications. *Ukr Biochem J.* 2015;87(6):11-18.
64. Mancini A, Festa R, Donna V, et al. Hormones and antioxidant systems. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(6):422-433.
65. Haribabu A, Reddy V, Pallavi C, et al. Protein oxidation in hypothyroidism. *Endocrine.* 2013;44(1):152-157.
66. Rostami R, Aghasi MR, Mohammadi A, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Biochem.* 2013;46(4-5):308-312. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.11.021
67. Musiienko OV, Krapivina KO, Pavlyshyn OF, et al. Lipid peroxidation in physical training. *Pedagog Psychol Med Biol Probl Phys Educ Sport.* 2012;(3):119-124.
68. Cheng PW, Chou HW, Wang CT, Lo WC, Liao LJ. Predictive model for thyroid nodules. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(5):1199-1206.
69. Menéndez Torre E, Pineda Arribas J, Martínez de Esteban JP, et al. Fine-needle aspiration in nodular goiter. *Acta Cytol.* 2007;51(6):850-852.

70. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(8):421-429.
71. Weetman AP. Immunopathogenesis of autoimmune thyroiditis. *Eur Thyroid J.* 2013;1(4):243-250.
72. Akamizu T. Hashimoto's thyroiditis. In: *Endotext* [Internet]. 2017.
73. Sheremet MI, Shidlovskiy VO, Sydoruk LP. Autoimmune thyroiditis: modern views. *Endokrynologia.* 2014;19(3).
74. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(23):3611-3618.
75. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:147-156.
76. Yoo WS, Chung HK. Recent advances in autoimmune thyroid diseases. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016;31(3):379-385.
77. Tanaka A, Hirokawa M, Higuchi M, et al. Needle size for thyroid cytology. *Endocr J.* 2019;66(2):143-147.
78. Sokolova EI, Sergeeva ED, Alexandrov YK. Fine-needle biopsy indications. *Surgery Oncology.* 2013;2(67):88-90.
79. Timofeeva LA. Diagnostic tactics for thyroid nodules. *Kazan Med J.* 2012;93(1):103-107.
80. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-1346.
81. Shabb NS, Salti I. Subacute thyroiditis cytology. *Diagn Cytopathol.* 2006;34(1):18-23.
82. Aversa T, Corica D, Zirilli G, et al. Autoimmunity in children. *Front Endocrinol.* 2019;10:476.
83. Hong MJ, Na DG, Lee H. Core needle biopsy for thyroid nodules. *Thyroid.* 2020;30(8):1141-1149.
84. Teelucksingh S, Motilal MS, Bailey H, et al. Management of thyrotoxicosis. *Endocr Pract.* 2019;25(7):657-662.

85. Karachentsev YuI, Dubovyk VM, Herasymenko LV, et al. Diagnostic value of ultrasound and cytology. *Visn Probl Biol Med.* 2020;4(158):143-148.
86. Endo M, Nabhan F, Angell TE, et al. Molecular diagnostics in thyroid nodules. *Thyroid.* 2020;30(9):1390-1392.
87. Monaco F, Satta MA, Shapiro B, Troncone L. *Thyroid diseases: clinical fundamentals and therapy.* CRC Press; 2013.
88. Woolf PD. Thyroiditis. In: *Thyroid disease.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 2012. p.164.
89. Costanzo M, Caruso LA, Testa R, et al. Hashimoto thyroiditis and cancer. *Ann Ital Chir.* 2006;77(6):469-471.
90. Ahn D, Heo SJ, Park JH, et al. Hashimoto's thyroiditis and papillary cancer. *Acta Oncol.* 2011;50(8):1228-1234.
91. Iannaci G, Luise R, Sapere P, et al. Fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Case Rep Endocrinol.* 2013;2013:308908.
92. Carrasco Llatas M, Seijas Rosales T, López Mollá C, et al. Hemithyroidectomy indications. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2008;59(4):159-162.
93. Ozel A, Erturk SM, Ercan A, et al. Ultrasound criteria for thyroid nodules. *Med Ultrason.* 2012;14(1):24-28.
94. Maia FF, Matos PS, Pavin EJ, et al. Repeat FNA in thyroid nodules. *Endocrine.* 2012;40(2):290-296.
95. Jung CK, Baek JH, Na DG, et al. Guidelines for thyroid core needle biopsy. *J Pathol Transl Med.* 2020;54(1):64-86.
96. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. EU-TIRADS guidelines. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225-237.
97. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Thyroid nodule management. *Korean J Radiol.* 2016;17(3):370-395.

98. Abd El Atti RM, Shash LS. CD56 and claudin-1 in thyroid cancer. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2012;24(4):175-184.
99. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, et al. Endothelial dysfunction in autoimmune thyroiditis. *Zdobutky Klin Exp Med.* 2016;26(2). doi:10.11603/1811-2471.2016.v26.i2.6338
100. Nordyke RA, Gilbert FI, Miyamoto LA, Fleury KA. Antimicrosomal antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med.* 1993;153:862-865.
101. Kawashima A, Tanigawa K, Akama T, Yoshihara A. Innate immunity and thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3661-3671.
102. Nordio M, Pajalich R. Combined treatment with myo-inositol and selenium ensures euthyroidism in subclinical hypothyroidism patients with autoimmune thyroiditis. *J Thyroid Res.* 2013;2013:424163. doi:10.1155/2013/424163.
103. Homan R, Mizurami I, Paler O. The morphology, histology and biologic entities of Hashimoto's lymphomatous thyroiditis. *Acta Endocrinol.* 2012;123:511-518. doi:10.1159/000343815.
104. Watanabe M, Yamamoto N, Maruoka H. Independent involvement of CD8+CD25+ cells and thyroid autoantibodies in disease severity of Hashimoto's disease. *Thyroid.* 2002;12(9):801-808.
105. Effraimidis G, Strieder TG, Tijssen JG, Wiersinga WM. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:107-113.
106. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, et al. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(4):232-236. doi:10.1159/000343815.
107. Shidlovskiy VO, Shidlovskiy OV, Sheremet MI, et al. Surgical treatment of Hashimoto's thyroiditis – pros and cons from the perspective of clinical

- results. *Lett Appl NanoBioSci.* 2020;9(3):1208-1216. doi:10.33263/LIANBS93.12081216.
108. Macedo SS, Carvalho A, Lopes-Pereira M, Fernandes V. Subclinical hypothyroidism in the elderly. *Acta Med Port.* 2018;31(12):766-773. doi:10.20344/amp.10991.
109. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res.* 2015;2015:979167. doi:10.1155/2015/979167.
110. Bektas Uysal H, Ayhan M. Autoimmunity affects health-related quality of life in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016;32(8):427-433. doi:10.1016/j.kjms.2016.06.006.
111. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-1751. doi:10.1089/thy.2014.0028.
112. Abbott RD, Sadowski A, Alt AG. Efficacy of the autoimmune protocol diet as part of a multidisciplinary supported lifestyle intervention for Hashimoto's thyroiditis. *Cureus.* 2019;11(4):e4556. doi:10.7759/cureus.4556.
113. Gwizdak P, Szlacheta P, Łaskawiec-Żuławińska D, et al. Dietary habits, nutritional knowledge, and their impact on thyroid health in women: a cross-sectional study. *Nutrients.* 2024;16(22):3862. doi:10.3390/nu16223862.
114. Zakrzewska E, Zegan M, Michota-Kotulska E. Zalecenia dietetyczne w niedoczynności tarczycy przy współwystępowaniu choroby Hashimoto. *Bromatol Chem Toksykol.* 2015;2:117-127.
115. Тронько МД, Коваленко АЄ, Таращенко ЮМ, Остафійчук МВ. Хірургічні аспекти тиреотоксикозу та хронічного аутоімунного тиреоїдиту. *Журн НАМН України.* 2018;24(3-4):258-267.

116. Gan T, Randle RW. The role of surgery in autoimmune conditions of the thyroid. *Surg Clin North Am.* 2019;99(4):633-648. doi:10.1016/j.suc.2019.04.005.
117. Guldvog I, Reitsma LC, Johnsen L, et al. Thyroidectomy versus medical management for euthyroid patients with Hashimoto disease and persisting symptoms: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2019;170(7):453-464. doi:10.7326/M18-0284.
118. Zivaljevic VR, Bukvic Bacotic BR, Sipetic SB, et al. Quality of life improvement in patients with Hashimoto thyroiditis and other goiters after surgery: a prospective cohort study. *Int J Surg.* 2015;21:150-155. doi:10.1016/j.ijso.2015.08.001.
119. Promberger R, Hermann M, Pallikunnel SJ, et al. Quality of life after thyroid surgery in women with benign euthyroid goiter. *Am J Surg.* 2014;207(6):974-979. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.05.005.
120. Hashimoto – a surgical disease. Absolute total thyroidectomy makes antibodies disappear and ameliorates symptoms. *ClinicalTrials.gov.* 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02319538>
121. Шідловський ВО, Шідловський ОВ, Шеремет МІ, Твердохліб ВВ. Тиреоїдит Хашимото – терапевтична чи хірургічна проблема. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(3):245-250. doi:10.22141/2224-0721.16.3.2020.205274.
122. Caulley L, Johnson-Obaseki S, Luo L, Javidnia H. Risk factors for postoperative complications in total thyroidectomy. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(5):e5752. doi:10.1097/MD.0000000000005752.
123. Шідловський ОВ, Шідловський ВО. Аналіз ускладнень хірургічного лікування хворих на автоімунний тиреоїдит. *Clin Endocrinol Endocr Surg.* 2021;2:19-23.
124. Шідловський ВО, Паньків ВІ, Сидорчук ЛП, та ін. Автоімунний тиреоїдит у новій реальності. Тернопіль: ТНМУ; 2021. 278 с.

125. Schwarz EB. Thyroidectomy: an effective approach to Hashimoto disease. *NEJM J Watch*. 2019 Mar 14.
126. Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a normal TSH synonymous with euthyroidism in levothyroxine monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4964-4973. doi:10.1210/jc.2016-2660.
127. Шідловський ОВ, Шідловський ВО, Шеремет МІ, та ін. Показання до гемітиреоїдектомії з приводу вузлового зоба на тлі автоімунного тиреоїдиту. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2021;3(75). doi:10.30978/CEES-2021-3-14.
128. Sopiński J, Kuzdak K, Hedayati M, Kołomecki K. Role of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerves during thyroid reoperations. *Pol Przegl Chir*. 2017;89(3):11-15. doi:10.5604/01.3001.0010.1021.
129. Цимбалюк СМ, Гульчій МВ, Баленко НВ, Черниченко ІО. Значення вузлової патології у виникненні раку щитоподібної залози. *Укр мед часопис*. 2014;1(99):146-150.
130. Yaniv D, Vainer I, Amir I, et al. Quality of life following lobectomy versus total thyroidectomy is significantly related to hypothyroidism. *J Surg Oncol*. 2022;126:640-648. doi:10.1002/jso.26983.
131. Cinar I, Sengul I. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma revisited. *Rev Assoc Med Bras*. 2024;70(4):e20231380. doi:10.1590/1806-9282.20231380.
132. Shin SC, Lee BJ. A new era of intraoperative neuromonitoring. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2020;13(4):324-325. doi:10.21053/ceo.2020.01158.
133. Weetman AP. Cause of hypothyroidism: chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Cooper DS, editors. *Werner & Ingbar's The Thyroid*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 525-535.
134. Nanba T, Watanabe M, Inoue N, et al. Increases of Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease. *Thyroid*. 2009;19:495-501.

135. Randolph GW. Surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve. In: Surgery of the thyroid and parathyroid gland. Philadelphia: Elsevier; 2003. p. 300-342.
136. Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg.* 2013;150(4):249-256.
137. Ji YB, Song CM, Sung ES, et al. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy. *J Otolaryngol.* 2015;114(4):268-273.
138. Hayward NJ, Grodski S, Yeung M, et al. Recurrent laryngeal nerve injury in thyroid surgery: a review. *ANZ J Surg.* 2013;83(1-2):15-21.
139. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):133-141.
140. Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, Sviridonova MA. Thyroiditis: guidelines. *Consilium Medicum.* 2019;2(12):10-22.
141. Zhang X, Wang WY, Zhang K, et al. Efficacy and safety of levothyroxine replacement in heart failure patients with subclinical hypothyroidism. *Trials.* 2019;20(1):143. doi:10.1186/s13063-019-3219-5.
142. Livingston EH. Subclinical hypothyroidism. *JAMA.* 2019;322(2):180. doi:10.1001/jama.2019.9508.
143. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, et al. Management of primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(6):799-808. doi:10.1111/cen.12824.
144. Chaker L, Papaleontiou M. Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2025;334:1750-1760. doi:10.1001/jama.2025.13559
145. Jonklaas J, DeSale S. The ages and TSH values of patients prescribed levothyroxine. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820937896. doi:10.1177/2042018820937896.
146. Moelyo A, Widyahening IS, Tridjaja B. Levothyroxine use and thyroid gland volumes in children. *Pediatr Endocrinol.* 2019;59(4):202-210. doi:10.14238/pi59.4.2019.202-10.

147. Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: should we treat? *Post Reprod Health*. 2017;23(2):55-62. doi:10.1177/2053369117705058.
148. Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, et al. Impact of levothyroxine on cardiac function in older adults. *Am J Med*. 2020;133(7):848-856. doi:10.1016/j.amjmed.2020.01.018.
149. von Hafe M, Neves JS, Vale C, et al. Impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease. *Endocr Connect*. 2019;8(5):R76-R90. doi:10.1530/EC-19-0096.
150. Blum MR, Gencer B, Adam L, et al. Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2988-2997. doi:10.1210/jc.2018-00279.
151. Macedo SS, Carvalho A, Lopes-Pereira M, Fernandes V. Subclinical hypothyroidism in the elderly. *Acta Med Port*. 2018;31(12):766-773. doi:10.20344/amp.10991.
152. Eskes SA, Endert E, Fliers E, et al. Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(3):444-451. doi:10.1111/cen.12284.
153. Tarashchenko Y, Kovalenko A, Kravchenko V, Kovzun O, Simurov O. Iodo- and selenium deficiency in the pathogenesis of thyroid disorders. *Endokrynologia*. 2020;25(4):297-304. doi:10.31793/1680-1466.2020.25-4.297.
154. Wu Q, Rayman MP, Lv H. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4037-4047. doi:10.1210/jc.2015-2222.
155. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1297658. doi:10.1155/2017/1297658.

156. Preda C, Vasiliu I, Mihalache L, et al. Selenium – essential antioxidant element: the example of autoimmune thyroiditis. *Rev Chim.* 2017;68(7):1617-1621.
157. Yu L, Zhou L, Xu E, et al. Levothyroxine monotherapy versus levothyroxine and selenium combination therapy in chronic lymphocytic thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2017. doi:10.1007/s40618-017-0693-z.
158. Winther KH, Watt T, Bjørner JB, et al. The CATALYST trial: selenium and autoimmune thyroiditis. *Trials.* 2014;15:115. doi:10.1186/1745-6215-15-115.
159. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine.* 2015;48(3):756-775. doi:10.1007/s12020-014-0477-6.
160. Bernardi S, Dobrinja C, Fabris B. Radiofrequency ablation compared to surgery for benign thyroid nodules. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:934595. doi:10.1155/2014/934595.
161. Завгородній СМ, Гатія МС, Кубрак МА, Данилюк МБ. Хірургічне лікування вузлового токсичного зоба. *Zaporozhye Med J.* 2021;23(3):370-374.
162. Barczyński M. Introduction to focused issue on novel technologies in endocrine surgery. *Gland Surg.* 2020;9(Suppl 2):S65-S68. doi:10.21037/gs.2020.01.10.
163. Billmann F, et al. Minimal-access video-assisted thyroidectomy for benign disease. *Int J Surg.* 2014;12(12):1306-1309. doi:10.1016/j.ijssu.2014.11.002.
164. Minuto MN, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: analysis of results. *Surg Endosc.* 2012;26(3):818-822. doi:10.1007/s00464-011-1958-9.
165. Wang C, et al. Thyroidectomy: a novel endoscopic oral vestibular approach. *Surgery.* 2014;155(1):33-38. doi:10.1016/j.surg.2013.06.010.

166. Anuwong A. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach. *World J Surg.* 2016;40(3):491-497. doi:10.1007/s00268-015-3320-1.
167. Nakajo A, et al. Transoral video-assisted neck surgery (TOVANS). *Surg Endosc.* 2013;27(4):1105-1110. doi:10.1007/s00464-012-2588-6.
168. Inabnet WB 3rd, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy. *JAMA Surg.* 2018;153(4):376-377. doi:10.1001/jamasurg.2017.5306.
169. Tartaglia F, et al. Transoral video-assisted thyroidectomy: a systematic review. *G Chir.* 2018;39(5):276-283.
170. Pons Y, et al. Learning curve in minimally invasive thyroidectomy. *Head Neck.* 2013;35(8):1078-1082. doi:10.1002/hed.23081.
171. Huber TC, Park AW. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules. *Semin Intervent Radiol.* 2021;38(3):377-381. doi:10.1055/s-0041-1731377.
172. Palyga I, Palyga R, Mlynarczyk J, et al. High intensity focused ultrasound ablation for thyroid nodules. *Gland Surg.* 2020;9(Suppl 2):S95-S104. doi:10.21037/gs.2019.10.16.
173. Gambelunghe G, Stefanetti E, Avenia N, De Feo P. Laser ablation of benign thyroid nodules. *J Endocr Soc.* 2021;5(7):bvab081. doi:10.1210/jendso/bvab081.
174. Deandrea M, Sung JY, Limone P, et al. Radiofrequency ablation versus observation. *Thyroid.* 2015;25(8):890-896. doi:10.1089/thy.2015.0133.
175. Faggiano A, Ramundo V, Assanti AP, et al. Radiofrequency thermal ablation of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4439-4445. doi:10.1210/jc.2012-2251.
176. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule: update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2016;2:17. doi:10.1186/s40842-016-0035-5.
177. Karatay E, Javadov M. Ethanol vs radiofrequency ablation in thyroid nodules. *J Invest Surg.* 2022;35(3):685-690. doi:10.1080/08941939.2020.1866716.

178. Cesareo R, Pacella CM, Pasqualini V, et al. Laser vs radiofrequency ablation (LARA trial). *Thyroid*. 2020;30(6):847-856. doi:10.1089/thy.2019.0660.
179. Shidlovskiy A, Shidlovskiy V. Laser-induced thermotherapy in thyroid nodules. *Human Health*. 2013;7(4):86-90.
180. Hahn SY, Shin JH, Na DG, et al. Ethanol ablation of thyroid nodules: consensus statement. *Korean J Radiol*. 2019;20(4):609-620. doi:10.3348/kjr.2018.0696.
181. Peek MCL, Wu F. High-intensity focused ultrasound in tumors. *Ecancermedicalscience*. 2018;12:794. doi:10.3332/ecancer.2018.794.
182. Petrov VG, Nelaeva AA, Antonova EV, et al. Minimally invasive treatment of thyroid nodules. *Clin Exp Thyroidol*. 2014.
183. Mauri G, Pacella CM, Papini E, et al. Thyroid minimally invasive treatments conference. *Int J Hyperthermia*. 2018;34(5):603-605. doi:10.1080/02656736.2018.1442590.
184. Daly AP, Romanelli-Gobbi M, Miller JL, et al. Thyroid volume and incision length. *Ear Nose Throat J*. 2015;94(8):346-352.
185. Huminski A, Korotkevich P, Demidchik Y. Ultrasound monitoring of laser photocoagulation. *Innov Technol Med*. 2016;4(1-2):18-28.
186. Hashimoto K. My father and his teachers. *Endocr J*. 2002;49:389-391.
187. Zhang QY, Liu W, Li L, et al. Genetic study of Graves' vs Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):e2600-e2608. doi:10.1210/clinem/dgaa170.
188. Chaitanya NC, Karunakar P, Allam NS, et al. Water fluoridation and hypothyroidism. *Indian J Dent Res*. 2018;29(3):358-363. doi:10.4103/ijdr.IJDR\_505\_16.
189. Motohashi N, Vadapalli J, Vanam A, Gollapudi R. Nutrition and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Nutr Metab*. 2018;2(2):2-6. doi:10.4172/jcnm1000119.

190. Цисар ЮВ. Роль тиреоїдної патології у підлітків. Буковин мед вісн. 2019;23(1):135-139.
191. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. JAMA. 2019;322(2):153-160. doi:10.1001/jama.2019.9052.
192. Шеремет МІ, Шідловський ВО, Ткачук НП, та ін. Прогнозування результатів лікування зоба. Acta Med Leopoliensia. 2019;25(1):8-16.
193. Ozougwu JC. Reactive oxygen species and oxidative stress. Int J Res Pharm Biosci. 2016;3(6).
194. Mishra P, Paital B, Jena S, et al. NRF2 activation and oxidative stress. Sci Rep. 2019;9:7408. doi:10.1038/s41598-019-43320-5.
195. Feng X, Deng X, Shen F, et al. Hashimoto's thyroiditis and surgical complications. Ann R Coll Surg Engl. 2021;103(3):223-230. doi:10.1308/rcsann.2020.7013.
196. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: an update. Autoimmun Rev. 2020;19(10):102649. doi:10.1016/j.autrev.2020.102649.
197. Chahardoli R, Saboor Yaraghi AA, Amouzegar A, et al. Vitamin D and thyroid autoimmunity. Horm Metab Res. 2019;51(5):296-301. doi:10.1055/a-0856-1044.
198. Paparo SR, Ferrari SM, Patrizio A, et al. Myoinositol in autoimmune thyroiditis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:930756. doi:10.3389/fendo.2022.930756.
199. Du FM, Kuang HY, Duan BH, et al. Thyroid hormones and obesity. Metab Syndr Relat Disord. 2019;17(8):416-422. doi:10.1089/met.2019.0036.
200. Nordio M, Basciani S. Myo-inositol and selenium in autoimmune thyroiditis. Int J Endocrinol. 2017;2017:2549491. doi:10.1155/2017/2549491.
201. Jiang X, Zhao X, Gu X, et al. Serum metabolomic analysis in patients with Hashimoto's thyroiditis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1046159. doi:10.3389/fendo.2022.1046159.

202. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid*. 2014;24(11):1642–1649. doi:10.1089/thy.2014.0029.
203. ElShenawy SZ, Hemi MH, Attia H. Serum levels of proinflammatory cytokines (interleukin-6 and interleukin-15) and adiponectin in Hashimoto's thyroiditis with different thyroid function states. *J Am Sci*. 2011;7(6):1156–1162.
204. Siemińska L, Wojciechowska C, Kos-Kudła B, Marek B, Kajdaniuk D, Nowak M, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynol Pol*. 2010;61(1):112–116.
205. Jefferys A, Vanderpump M, Yasmin E. Thyroid dysfunction and reproductive health. *Obstet Gynaecol*. 2015;17(1):39–45. doi:10.1111/tog.12161.
206. Mazur OV, Palamarchuk VO. Use of minimally invasive methods in treatment of thyroid neoplasms. *Clin Endocrinol Endocr Surg*. 2020;2(70). doi:10.30978/CEES-2020-2-70.
207. Başkol G, Tanriverdi F, Atmaca H, Başkol M. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007. doi:10.1055/s-2007-981457.
208. Souza L, Campos R, Filho J, Jesus J, Anunciação S, Cassemiro J, Rende P, Hecht F, Ramos H. Selenium nutritional status and thyroid dysfunction. *Arch Endocrinol Metab*. 2025;69:1–13. doi:10.20945/2359-4292-2023-0348.
209. Jain P, Vasudevan G, Pai K. Clinicopathological study of Hashimoto thyroiditis. *J Clin Diagn Res*. 2020; doi:10.7860/JCDR/2020/41227.13628.

210. Chen S, Peng Y, Zhang H, Zou Y. Relationship between thyroid function and dietary inflammatory index in Hashimoto thyroiditis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102:e35951. doi:10.1097/MD.00000000000035951.
211. Mikulska AA, Karaźniewicz-Łada M, Filipowicz D, Ruchała M, Główska FK. Metabolic characteristics of Hashimoto's thyroiditis patients and the role of microelements and diet in disease management—an overview. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6580. doi:10.3390/ijms23126580.
212. Caturegli P, De Remigis A, Chuang K, et al. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins Hospital surgical pathology records. *Thyroid*. 2013;23(2):142–150. doi:10.1089/thy.2012.0554.
213. Yanying J. Association of T helper cells and cytokines with abdominal obesity in Hashimoto's thyroiditis. *Jichu Yixue Yu Linchuang*. 2024;44. doi:10.16352/j.issn.1001-6325.2024.08.1120.
214. Yao Q, Song Z, Wang B, et al. Increased interleukin-9 and Th9 cells in patients with refractory Graves' disease and interleukin-9 polymorphisms are associated with autoimmune thyroid diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1341749. doi:10.3389/fimmu.2024.1341749.
215. Malaty W. Primary hypothyroidism. *BMJ Best Pract*. 2017. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/535/pdf/535.pdf>
216. Silva IB, Puig-Domingo M. The impact of thyroid disorders on the gut microbiome: emerging mechanisms and clinical relevance. *Arch Endocrinol Metab*. 2025;70(Suppl 1):e250075. doi:10.20945/2359-4292-2025-0075.
217. Lee SA, Stetten NE, Anton SD. Patient perspectives on the treatment for Hashimoto's thyroiditis: a qualitative analysis. *Health Prim Care*. 2018;2(4):1–5. doi:10.15761/HPC.1000141.
218. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid

- Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(6):799–808. doi:10.1111/cen.12824.
219. Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, Fonseca TL, Mai VQ, Bianco AC, Hoang TD. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine + liothyronine in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):e4400–e4413. doi:10.1210/clinem/dgab478.
220. Hu S, Rayman MP. Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2017;27:597–610.
221. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Kościuszko M, Wincenciuk K, Adamski M, Siewko K, et al. Parallel investigation of oxidative stress and nutritional profile in women with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Nutr*. 2025;53:177–187. doi:10.1016/j.clnu.2025.08.017.
222. Calcaterra V, Cena H, Scavone IAM, et al. Thyroid health and selenium: the critical role of adequate intake from fetal development to adolescence. *Nutrients*. 2025;17(14):2362. doi:10.3390/nu17142362.
223. Ihnatowicz P, Wątor P, Gębski J, Frąckiewicz J, Drywień ME. Are nutritional patterns among Polish Hashimoto thyroiditis patients differentiated internally and related to ailments and other diseases? *Nutrients*. 2021;13(11):3675. doi:10.3390/nu13113675.
224. Mojadadi A, Au A, Salah W, Witting P, Ahmad G. Role for selenium in metabolic homeostasis and human reproduction. *Nutrients*. 2021;13(9):3256. doi:10.3390/nu13093256.
225. Horvath L, Kraft M. Evaluation of ultrasound and fine-needle aspiration in the assessment of head and neck lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276:2903–2911. doi:10.1007/s00405-019-05552-z.
226. Zhang L, Zhou W, Zhan W, et al. Percutaneous laser ablation of unifocal papillary thyroid microcarcinoma: utility of conventional and contrast-enhanced ultrasound. *World J Surg*. 2018;42:2476.

227. Negro R. Laser ablation for benign and malignant thyroid nodules—a mini literature review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2024;24(4):394–401. doi:10.2174/0118715303275468231004105258.
228. Cho W, Chun B, Sim JS, Koh YW. Novel approach of thyroid radiofrequency ablation for huge nodules—eggshell technique (evenly margin-preserving ablation): a case report. *Gland Surg*. 2025;14(11):2375–2381. doi:10.21037/gs-2025-270
229. Boers T, Braak SJ, Brink WM, Versluis M, Manohar S. 3D ultrasound guidance for radiofrequency ablation in an anthropomorphic thyroid nodule phantom. *Eur Radiol Exp*. 2024;8(1):115. doi:10.1186/s41747-024-00513-6.
230. Durma AD, Saracyn M, Mróz A, Brodowska-Kania D, Kamiński G. Utility of elastography and effectiveness of laser thermal ablation in thyroid nodules. *Endokrynol Pol*. 2025;76(5):478–484. doi:10.5603/ep.106242.
231. Sheremet MI, Lazaruk OV, Shidlovskiyi OV, Shidlovskiyi VO, Savin VV, Olinik YV, et al. Outcomes of laser-induced thermotherapy for thyroid nodules. *J Med Life*. 2023;16(1):35–41. doi:10.25122/jml-2022-0187.
232. Papini E, Pacella CM, Misischi I, et al. Ultrasound-guided ablation techniques in nodular thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:601–618.
233. Gharib H, Hegedüs L, Pacella CM, et al. Nonsurgical minimally invasive therapy for thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3949–3957.
234. Papini E, Pacella CM, Solbiati LA, et al. Minimally invasive treatments for benign thyroid nodules: Delphi consensus. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):376–382. doi:10.1080/02656736.2019.1575482.
235. Barczyński M. Introduction to focused issue on novel technologies in endocrine surgery. *Gland Surg*. 2020;9(Suppl 2):S65–S68. doi:10.21037/gs.2020.01.10.

236. Korkusuz Y, Mader A, Gröner D, Ahmad S, Mader OM, Grünwald F, Happel C. Comparison of mono- and bipolar radiofrequency ablation in benign thyroid disease. *World J Surg.* 2017;41(10):2530–2537.
237. Faggiano A, Ramundo V, Assanti AP, et al. Thyroid nodules treated with radiofrequency ablation: a comparative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4439–4445. doi:10.1210/jc.2012-2251.
238. Na DG, Lee JH, Jung SL, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: consensus statement. *Korean J Radiol.* 2012;13(2):117–125.
239. Li W, Li X, Xu H, et al. Quality of life and cost-effectiveness of radiofrequency ablation vs surgery. *Sci Rep.* 2017;7:41342. doi:10.1038/srep41342.
240. Jameson JL. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules. *N Engl J Med.* 2012;367(8):765–767.
241. Mauri G, Papini E, Bernardi S, et al. Image-guided thermal ablation in autonomously functioning thyroid nodules. *Eur Radiol.* 2022;32(3):1738–1746.
242. Guo R, Guo X, Wu T, et al. Thermal ablation vs surgery for multinodular goiter. *Int J Hyperthermia.* 2025;42(1):2579243.
243. Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MWA. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1687-91. doi: 10.1210/jcem.87.4.8421.
244. Wrońska K, Hałasa M, Szczuko M. The role of the immune system in the course of Hashimoto's thyroiditis: the current state of knowledge. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13):6883. doi:10.3390/ijms25136883.
245. Honcharova OA. Association between vitamin D level and thyroid volume in autoimmune hypothyroidism. *Int Endocrinol J.* 2020;16(2). doi:10.22141/2224-0721.16.2.2020.201295.

246. Bryliński Ł, Kostelecka K, Woliński F, et al. Effects of trace elements on endocrine function and pathogenesis of thyroid diseases: a literature review. *Nutrients*. 2025;17(3):398. doi:10.3390/nu17030398.
247. Sheremet MI. Optimization of diagnosis and surgical treatment of nodular endemic goiter with autoimmune thyroiditis. 2019.
248. Cherenko SM, Larin OS, Pidaiev AV, Tovkai OA, Sichinava RM. Autotransplantation of thyroid tissue to prevent postoperative hypothyroidism. *Clin Endocrinol Endocr Surg*. 2013;3:15–18.
249. Iglesias P, Díez JJ. Endocrine complications of thyroid cancer surgery: an update. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(8):497–505.
250. Sheremet MI, Shidlovsky VO, Sidorchuk LP. Prevention of complications after surgery in nodular goiter with autoimmune thyroiditis. *J Educ Health Sport*. 2017;7(7):1270–1284. doi:10.5281/zenodo.1182684.
251. Tarashchenko YuM, Bolgov MYu, Ivanova OM, Herasymenko VB, Boiko ZN. Long-term results of surgical treatment of benign focal thyroid pathology. *Int Endocrinol J*. 2015;3:133-9. doi:10.22141/2224-0721.3.67.2015.75285.
252. Pashkovska NV. Treatment of hypothyroidism according to modern clinical guidelines. *Clin Thyroidol*. 2016;(6):78. doi:10.22141/2224-0721.6.78.2016.81860.
253. Dobnig H, Amrein K. Value of monopolar and bipolar radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(4):101283. doi:10.1016/j.beem.2019.05.007.
254. Jiao Z, Luo Y, Song Q, Yan L, Zhu Y, Xie F. Roles of contrast-enhanced ultrasonography in identifying volume change of benign thyroid nodule and optimal time of secondary radiofrequency ablation. *BMC Med Imaging*. 2020;20(1):79. doi:10.1186/s12880-020-00476-1.
255. Vuong NL, Dinh LQ, Bang HT, Thuy TTM, Bac NH, Vy TT. Radiofrequency ablation for benign thyroid nodules: 1-year follow-up in

- 184 patients. *World J Surg.* 2019;43(10):2447-53. doi:10.1007/s00268-019-05044-5.
256. Bernardi S, Giudici F, Cesareo R, Antonelli G, Cavallaro M, Deandrea M, et al. Five-year results of radiofrequency and laser ablation of benign thyroid nodules. *Thyroid.* 2020;30(12):1759-70. doi:10.1089/thy.2020.0202.
257. Fuchko OL. Features of thyroid status in women with thyroid hyperplasia combined with acalculous cholecystitis. *Nauk Visn Uzhhorod Univ Ser Med.* 2019;59(1):87-91.
258. Wei JB, Lin Y, Xu QY, Lin LP. Systems biology approach to identify molecular signatures in Hashimoto's thyroiditis and rheumatoid arthritis. *Aging Male.* 2026;29(1):2650005. doi:10.1080/13685538.2026.2650005.
259. Giuffrida G, Bagnato G, Campenni A, et al. Non-specific rheumatic manifestations in Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(1):87-94. doi:10.1007/s40618-019-01083-w.
260. Ott J, Promberger R, Kober F, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life. *Thyroid.* 2011;21(2):161-7. doi:10.1089/thy.2010.0191.
261. Saidova F, Shahsuvarov O, Huseynov R, et al. Long-term results of hemithyroidectomy for euthyroid goiters. *Ukr J Clin Surg.* 2025;92:46-49. doi:10.26779/2786-832X.2025.6.46.
262. Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:1020709. doi:10.3389/fpubh.2022.1020709.
263. Corso C, Gomez X, Sanabria A, et al. Total thyroidectomy versus hemithyroidectomy: cost-utility analysis. *Int J Surg.* 2014;12(8):837-42.

264. Wang M, Hou L, Chen M, et al. Thyroid hemiagenesis and Hashimoto's thyroiditis—diagnostic and treatment pitfalls. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):182. doi:10.1186/s12957-017-1250-0.
265. Miccoli P, Frustaci G, Fosso A, Miccoli M, Materazzi G. Surgery for recurrent goiter. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(2):253-8. doi:10.1007/s00423-014-1258-7.
266. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Gender differences in hypothyroidism symptoms. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):717-25. doi:10.1111/cen.12787.
267. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, et al. Subclinical hypothyroidism and stroke risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2181-91. doi:10.1210/jc.2015-1438.
268. Zhu J, Zhang Y, Zhang W, et al. MicroRNA-142-5p in Hashimoto's thyroiditis. *J Transl Med*. 2016;14(1):166. doi:10.1186/s12967-016-0917-6.
269. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 ATA guidelines for thyroid nodules and cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020.
270. Syrenicz A, Koziółek M, Ciechanowicz A, et al. Diagnosis of nodular goiter. *Thyroid Res*. 2014;7:6. doi:10.1186/1756-6614-7-6.
271. Tanaka A, Hirokawa M, Higuchi M, et al. Optimal needle size for FNAB. *Endocr J*. 2019;66(2):143-7. doi:10.1507/endocrj.EJ18-0422.
272. Rocco D, Tortora A, Marotta V, Vitale M. Molecular diagnostics of thyroid nodules. *Recenti Prog Med*. 2025;116(9):502-5. doi:10.1701/4556.45573.
273. Triantafyllou E, Papadakis G, Kanouta F, et al. Ultrasonographic characteristics and Bethesda results. *J BUON*. 2018;23(7):139-43.
274. Molnár C, Molnar S, Bedekovics J, et al. Thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis. *Pathol Oncol Res*. 2019.

275. Konturek A, Barzynsky V, Nowak W, Wierzchowski W. Risk of lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399:229-36.
276. Kochman J, Jakubczyk K, Bargiel P, Janda-Milczarek K. Oxidative stress in thyroid diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9):1442. doi:10.3390/antiox10091442.
277. Parliteanu OA, Alexe O, Risca C, et al. Hashimoto thyroiditis and type 2 diabetes mellitus. In: *Hypothyroidism.* IntechOpen; 2024. doi:10.5772/intechopen.1004796.
278. Violi F, Pignatelli P, Basili S. Nutrition and platelet function. *Circulation.* 2010;121(8):1033-44.
279. Petruniak S. Lipid and protein peroxidation in iodine deficiency. *Arch Clin Med.* 2024;29(2):62-67. doi:10.21802/acm.2023.2.13.
280. Subekti I, Pramono LA. Graves' disease management. *Acta Med Indones.* 2018;50(2):177-82.
281. Goichot B, Leenhardt L, Massart C, et al. Diagnostic procedure in Graves' disease. *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(6):608-17. doi:10.1016/j.ando.2018.08.002.
282. Wu D, Xian W, Hong S, et al. Graves' disease and rheumatoid arthritis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:702482. doi:10.3389/fendo.2021.702482.
283. Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, et al. Thyroid and liver interplay. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(7):885-99. doi:10.1007/s40618-020-01208-6.
284. Sperling MA, Angelousi A, Yau M. Autoimmune polyglandular syndromes. In: *Endotext [Internet].* South Dartmouth: MDText.com; 2000-.
285. Takeuchi Y, Nomura T, Nakahara K, Ueda M. Autoimmune polyglandular syndrome case. *Intern Med.* 2023;62(14):2133-7. doi:10.2169/internalmedicine.0476-22.

286. Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, et al. Antioxidant defense in hypothyroidism. *Horm Metab Res.* 2013;45(10):754-8. doi:10.1055/s-0033-1348262.
287. Cherska MS, Kukharchuk KhM, Haiova OA. Oxidative stress in patients with cardiovascular risk. *Endokrynologia.* 2021;26(3). doi:10.31793/1680-1466.2021.26-3.287.
288. Munteanu IG, Apetrei C. Methods for determining antioxidant activity. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3380. doi:10.3390/ijms22073380.
289. Chakrabarti SK, Ghosh S, Banerjee S, et al. Oxidative stress in hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(5):674-8. doi:10.4103/2230-8210.19055.
290. Netyukhailo LG, Kharchenko SV. Reactive oxygen species (review). *Young Scientist.* 2014;(9):12.
291. Pankiv VI. Selenium in autoimmune thyroiditis treatment. *Clin Endocrinol Endocr Surg.* 2015;(3):79-84.
292. Chakrabarti SK, Ghosh S, Banerjee S, et al. Oxidative stress in hypothyroid patients. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(5):674-8. doi:10.4103/2230-8210.190555.
293. Kadm Z, Mousa H. Vitamin D and autoimmune thyroiditis. *J Educ Pure Sci.* 2025;15. doi:10.32792/jeps.v15i4.731.
294. Turchyna SI, Dynnyk VO. Diffuse non-toxic goiter in girls. *Reprod Endocrinol.* 2019;(49):29-33. doi:10.18370/2309-4117.2019.49.29-33.
295. He H, Jing S, Gong F, Tan YQ, Lu GX, Lin G. Thyroid autoimmunity and ART outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(2):159-65. doi:10.1016/j.tjog.2015.09.003.
296. Burek CL, Talor MV. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *J Autoimmun.* 2009;33(3-4):183-9. doi:10.1016/j.jaut.2009.09.001.
297. Sun X, Shan Z, Teng W. Iodine intake and thyroid disorders. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2014;29(3):240-7. doi:10.3803/EnM.2014.29.3.240.

298. Cappola AR, Desai AS, Medici M. Thyroid and cardiovascular disease. *Circulation*. 2019. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859.
299. Chakravarty SD, Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):37-43. doi:10.1097/BOR.0b013e32835b4f3f.
300. Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M, et al. Autoimmune thyroid diseases and pregnancy. *Ann Thyroid*. 2018. doi:10.21037/aot.2018.07.03.
301. Poupak Fallahi, Silvia Martina Ferrari, Ilaria Ruffilli, Giusy Elia, Marco Biricotti, Roberto Vita, Salvatore Benvenga, Alessandro Antonelli. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev*. 2016 Dec;15(12):1125-1128. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.009.
302. Loyacono N, Sanz ML, Gerbi MD, Martínez LM, Ferreira ML, Iermoli R. Gastrointestinal, nutritional, endocrine, and microbiota conditions in autism spectrum disorder. *Arch Argent Pediatr*. 2020 Jun;118(3):e271-e277. doi:10.5546/aap.2020.eng.e271.
303. Stanley U Ogbonna, Ignatius U Ezeani. Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol*. 2019 Jul 4;10:440. doi:10.3389/fendo.2019.00440.
304. L V Savina, T M Semenikhina, N V Korochanskaia, I S Klitinskaia, M S Iakovenko. [Hiatus hernia and gastroesophageal reflux disease as a manifestation of a newly revealed hypothyroidism]. 2006;84(2):71-74.
305. Laukkarinen J, Sand J, Nordback I. The underlying mechanisms: how hypothyroidism affects the formation of common bile duct stones—a review. *HPB Surg*. 2012;2012:102825. doi:10.1155/2012/102825.
306. Harris K, Won SJ, Uruk G, Mai N, Ogut D, Zhao Y, Xie L, Baxter P, Everaerts K, Sah R, Swanson RA. Excitotoxic neuronal death requires

- superoxide entry into neurons through volume-regulated anion channels. *Sci Adv.* 2025 Aug 29;11(35):eadw0424. doi:10.1126/sciadv.adw0424.
307. Skoryk OD, Horila MV. Oxidative stress and disruption of the antioxidant defense system as triggers of diseases. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2023;14(4):665-672. doi:10.15421/022395.
308. Prahab Dey. Fine needle aspiration cytology of thyroid. In: *Color Atlas on Fine Needle Aspiration Cytology.* 2021. p.139-148.
309. Nishino M. Thyroid pathology: Controversies and best practices. *Semin Diagn Pathol.* 2020 Sep;37(5):211-212. doi:10.1053/j.semdp.2020.07.004.
310. Pietro Giorgio Calò, Enrico Erdas, Fabio Medas, Giuseppe Pisano, Michela Barbarossa, Mariano Pomata, Angelo Nicolosi. Late Bleeding after Total Thyroidectomy: Report of Two Cases occurring 13 Days after Operation. *Clin Med Insights Case Rep.* 2013 Oct 23;6:165-170. doi:10.4137/CCRep.S13024.
311. Олійник ВА, Булдігіна ЮВ. Протокол ведення хворих автоімунний тиреоїдит (E06.3). *ПЛ.* 2020;9(3–4). Available from: [www.plr.com.ua](http://www.plr.com.ua)
312. Quérat C, Germain N, Dumollard JM, Estour B, Peoc'h M, Prades JM. Surgical management of hyperthyroidism. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2015 Apr;132(2):63-66. doi:10.1016/j.anorl.2014.04.005.
313. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2022 Mar 30;132(3):16222. doi:10.20452/pamw.16222.
314. Petnehazy E, Buchinger W. Hashimoto Thyreoiditis, therapeutische Optionen und extrathyreoidale Assoziationen – ein aktueller Überblick. *Wien Med Wochenschr.* 2019;170(4–5):1–9. doi:10.1007/s10354-019-0691-1.
315. Angell TE. Thyroidectomy Improves Quality of Life and Fatigue in Patients with Hashimoto's Disease and Persistent Symptoms Compared to

- Adequate Thyroid Hormone Replacement. *Clin Thyroidol.* 2019;31(5):178-181. doi:10.1089/ct.2019.31.178-181.
316. Marinsky G, Chernets AV, Tkachenko V, Grabovsky DA, Podpryatov S, Lopatkina EG, Podpriatov S, Tkachenko SV, Gichka SG. Bench research of high-frequency electric welding of biological tissues. 2016;41-45. doi:10.15407/as2016.12.07.
317. Толстанов ОК, Русак ПС., Данилов ОА. Електрозварювання живих м'яких тканин у дитячій хірургії: досвід та перспективи розвитку. *Хірургія дитячого віку.* 2018;1(58):28-36.
318. Ковальов ОП, Люлька ОМ, Ляховський ВІ, Немченко ІІ, Сидоренко АВ. Особливості оперативного лікування зоба на фоні аутоімунного тиреоїдиту. *Klin Khirurgiia.* 2020;87(1-2):43-46. doi:10.26779/2522-1396.2020.1-2.43
319. Tronko MD, Kovalenko AYe, Tarashchenko YuM, Ostafiichuk MV. Surgical aspects of thyrotoxicosis and chronic autoimmune thyroiditis (literature review and own research). *J NAMS Ukraine.* 2018;24(3-4):258-267.
320. Sinclair CF, Baek JH, Hands KE, et al. General Principles for the Safe Performance, Training, and Adoption of Ablation Techniques for Benign Thyroid Nodules: An American Thyroid Association Statement. *Thyroid.* 2023;33(10):1150-1170. doi:10.1089/thy.2023.0281
321. Дячок ІЛ, Іванків ОЛ, Мироненко СІ. Аналіз шляхів пошуку антиоксидантів як лікарських засобів. Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині, Полтава, 2020:27-28.
322. Adamczyk-Sowa M, Bieszczad-Bedrejczuk E, Galiniak S, et al. Oxidative modifications of blood serum proteins in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2017;305:145-151. doi:10.1016/j.jneuroim.2017.01.019

323. Brambilla D, Mancuso C, Scuderi M, et al. The role of antioxidant supplement in immune system, neoplastic, and neurodegenerative disorders: a point of view for an assessment of the risk/benefit profile. *Nutrition J.* 2008;7:29. doi:10.1186/1475-2891-7-29
324. Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem.* 2019;178:687–704.
325. Шідловський О, Морозович І. Особливості перекисного окиснення та рівня цитокінів у хворих на аутоімунний тиреоїдит. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2026;22(1):72–76. doi:10.22141/2224-0721.22.1.2026.1678
326. Шідловський О, Морозович І. Результати хірургічного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит з вузлуотворенням при застосуванні вітаміну С. *Перспективи та інновації науки.* 2026;2(60):2757-2765. doi:10.52058/2786-4952-2026-2(60)-2757-2765
327. Шідловський ОВ, Морозович П. Аутоімунний тиреоїдит. Сучасний погляд на проблемне питання. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2025;24(1). doi:10.24061/1727-0847.24.1.2025.14
328. Шідловський ОВ, Морозович П. Роль оксидативного стресу в розвитку аутоімунного тиреоїдиту: сучасний стан проблеми. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2025;21(1):77–81. doi:10.22141/2224-0721.21.1.2025.1494
329. Шідловський В, Шідловський О, Дивак А, Морозович І, Привроцький В. Оцінка методів ідентифікації та моніторингу нервів гортані. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine).* 2025;1:27–34. doi:10.30978/CEES-2025-1-27
330. Шідловський В, Шідловський О, Морозович І, Привроцький В. Післяопераційний гіпаратиреоз: актуальність, профілактика, лікування. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine).* 2024 Ver;3:28–36. doi:10.30978/CEES-2024-3-28

331. Шідловський ВО, Шідловський ОВ, Дивак АМ, Привроцький ВМ, Морозович П. Ідентифікація та моніторинг нервів гортані: технології та проблеми. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2024;56–64. doi:10.30978/CEES-2024-1-56
332. Крицький Т, Мігенко Л, Творко В, Юріїв К, Чарнош С, Морозович І. Дослідження глобальної актуальності резекції щитоподібної залози. *Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*. 2025;2(8):58–66. doi:10.32689/2663-0672-2025-2-8
333. Творко ВМ, Медвідь П, Воронцова ТО, Морозович П. Залишкові нейропсихіатричні симптоми при гіпотиреозі: сучасні аспекти діагностики та лікування. *Перспективи та інновації науки*. 2025;12(58):2941–2955. doi:10.52058/2786-4952-2025-12(58)-2941-2955
334. Alberts A, Moldoveanu E-T, Niculescu A-G, Grumezescu AM. Vitamin C: A Comprehensive Review of Its Role in Health, Disease Prevention, and Therapeutic Potential. *Molecules*. 2025;30(3):748. doi:10.3390/molecules30030748
335. Шідловський В, Шідловський О, Морозович І, Привроцький В, Остапчук В. Профілактика й лікування післяопераційного гіпопаратиреозу. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2025;4:13-19. doi: 10.30978/CEES-2025-4-13.
336. Шідловський ВО, Шідловський ОВ, Морозович П. Аутоімунний тиреоїдит. Проблеми діагностики та лікування. В: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 13-14; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2023. с. 64.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шідловський В, Шідловський О, Морозович І, Привроцький В, Остапчук В. Профілактика й лікування післяопераційного гіпопаратиреозу. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2025;4:13-19. doi: 10.30978/CEES-2025-4-13.
2. Шідловський В, Шідловський О, Дивак А, Морозович І, Привроцький В. Оцінка методів ідентифікації та моніторингу нервів гортані. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2025;1:27-34. doi: 10.30978/CEES-2025-1-27.
3. Шідловський О, Морозович І. Особливості перекисного окиснення та рівня цитокінів у хворих на аутоімунний тиреоїдит. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2026;22(1):72-76. doi: 10.22141/2224-0721.22.1.2026.1678.
4. Шідловський О, Морозович І. Результати хірургічного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит з вузлуотворенням при застосуванні вітаміну С. *Перспективи та інновації науки*. 2026;2(60):2757-2765. doi: 10.52058/2786-4952-2026-2(60)-2757-2765.
5. Шідловський ВО, Шідловський ОВ, Морозович П. Аутоімунний тиреоїдит. Проблеми діагностики та лікування. В: *Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини*; 2023 черв. 13-14; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2023. с. 64.
6. Шідловський ОВ, Морозович П. Аутоімунний тиреоїдит. Сучасний погляд на проблемне питання. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2025;24(1). doi:10.24061/1727-0847.24.1.2025.14.
7. Шідловський ОВ, Морозович П. Роль оксидативного стресу в розвитку аутоімунного тиреоїдиту: сучасний стан проблеми. *Міжнародний*

- ендокринологічний журнал. 2025;21(1):77-81. doi: 10.22141/2224-0721.21.1.2025.1494.
8. Крицький Т, Мігенко Л, Творко В, Юрїїв К, Чарнош С, Морозович І. Дослідження глобальної актуальності резекції щитоподібної залози. *Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*. 2025;2(8):58-66. doi: 10.32689/2663-0672-2025-2-8.
  9. Шідловський В, Шідловський О, Морозович І, Привроцький В. Післяопераційний гіпаратиреоз: актуальність, профілактика, лікування. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2024;3:28-36. doi:10.30978/CEES-2024-3-28.
  10. Творко ВМ, Медвідь ІІ, Воронцова ТО, Морозович ІІ. Залишкові нейропсихіатричні симптоми при гіпотиреозі: сучасні аспекти діагностики та лікування. *Перспективи та інновації науки*. 2025;12(58):2941–2955. doi:10.52058/2786-4952-2025-12(58)-2941-2955

## ДОДАТОК В

### **Відомості про апробацію результатів дисертації:**

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринна патологія, мультидисциплінарний підхід» (Івано-Франківська обл, с. Татарів, 29-30 травня 2025 року) – *доповідь*;
- XXV з'їзд хірургів України (м. Київ, 18-19 вересня 2025 року) – *доповідь*;
- науково-практична конференція «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (м. Київ, 02-03 жовтня 2025 року) – *доповідь*;
- підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13-14 червня 2023 року) – *публікація тез*.
- підсумкова LXVIII науково-практична конференція (м. Тернопіль, 12–13 червня 2025 року) – *стендова доповідь*.

## ДОДАТОК В.1

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Директор

КНП

«Тернопільська  
комунальна міська лікарня №2»

Ростислав ЛЕВЧУК.

"10" серпня 2026р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження.** Оптимізація лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит.
2. **Установа-розробник.** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, МОЗ України, кафедра загальної хірургії, м. Тернопіль, майдан Волі 1, Україна.
3. **Розроблювач.** проф. Шідловський О.В., аспірант Морозович І.І.
4. **Джерело інформації.** О.В. Шідловський, І.І. Морозович "Результати хірургічного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит з вузлуотворенням при застосуванні вітаміну С" Перспективи та інновації науки – № 2(60) – 2026
5. **Базова установа, яка проводить впровадження.** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»
6. **Результати впровадження.** Використання результатів наукових досліджень дозволяє оптимізувати хірургічну тактику у хворих на аутоімунний тиреоїдит з вузлуотворенням.
7. **Термін впровадження.** 2026р
8. **Зауваження і пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботу у хірургічному відділенні КНП «ТКМЛ №2».

Відповідальний за впровадження  
Завідувач хірургічного відділення



Паничев В.В.


## ДОДАТОК В.2



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник директора з  
поліклінічної роботи

КНП «Тернопільська  
комунальна міська лікарня №2»

Кумпаненко А.О. 

"05" березня 2026р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження.** Оптимізація лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит.
2. **Установа-розробник.** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, МОЗ України, кафедра загальної хірургії, м. Тернопіль, майдан Волі 1, Україна.
3. **Розроблювач.** проф. Шідловський О.В., аспірант Морозович І.І.
4. **Джерело інформації.** О.В. Шідловський, І.І. Морозович "Результати хірургічного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит з вузлуотворенням при застосуванні вітаміну С" Перспективи та інновації науки – № 2(60) – 2026
5. **Базова установа, яка проводить впровадження.** КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2, поліклінічне відділення»
6. **Результати впровадження.** Використання результатів наукових досліджень дозволяє оптимізувати хірургічну тактику у хворих на аутоімунний тиреоїдит з вузлуотворенням.
7. **Термін впровадження.** 2026р
8. **Зауваження і пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботу у поліклінічному відділенні КНП «ТКМЛ №2».

Відповідальний за впровадження  
Завідувач відділення хірургії єдиного дня



в.о. Ключник М.О.

### ДОДАТОК В.3

“ЗАТВЕРДЖУЮ”


Проректор закладу вищої освіти  
з наукової роботи  
Тернопільський національний  
медичний університет ім. І.Я.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження.** Оптимізація лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит.
2. **Установа-розробник.** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, МОЗ України, кафедра загальної хірургії, м. Тернопіль, майдан Волі 1, Україна.
3. **Розроблювач.** проф. Шідловський О.В., аспірант Морозович І.І.
4. **Джерело інформації.** О.В. Шідловський, І.І. Морозович "Результати хірургічного лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит з вузлуотворенням при застосуванні вітаміну С" Перспективи та інновації науки – № 2(60) – 2026
5. **Базова установа, яка проводить впровадження.** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, МОЗ України
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес, матеріали лекцій і практичних занять
7. **Термін впровадження.** 2026р
8. **Зауваження і пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано до використання у навчальному процесі та проведення наукових досліджень.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри загальної хірургії

 проф. Дейкало І.М.