

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Циганенко Оксана Сергіївна

УДК 616.441-002+616.441-006.5]-07-089

ДІАГНОСТИКА І ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ
ВУЗЛОВОГО ЗОБУ В СПОЛУЧЕННІ З
АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

14.01.03 – хірургія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Шевченко Станіслав Іванович

Харків –2009

ЗМІСТ

	стор.
ВСТУП.....	5
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1. Сучасні етіологічні і патогенетичні аспекти розвитку автоімунного тиреоїдиту.....	11
1.2. Екстратиреоїдні прояви гіпотиреозу.....	16
1.3. Сучасні методи діагностики і хірургічного лікування захворювань щитоподібної залози автоімунного походження.....	21
Розділ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	33
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	33
2.2. Методи дослідження	40
Розділ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ВУЗЛОВИЙ ЗОБ У ПОЄДНАННІ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ.....	48
3.1. Характеристика біохімічних показників, гематологічних індексів і маркерів ендогенної інтоксикації у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.....	48
3.2. Стан травної функції тонкої кишки у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.....	57
3.3. Результати інструментальних методів дослідження.....	64
3.3.1. Ультразвукове дослідження в діагностиці стадій автоімунного процесу у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.....	64
3.3.2. Тонкоголкова пункційна аспіраційна біопсія в діагностиці автоімунного процесу у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.....	75

Розділ 4. МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТКАНИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ І ВУЗЛОВИХ УТВОРЕНЬ У ХВОРИХ НА ВУЗЛОВИЙ ЗОБ У ПОЄДНАННІ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ.....	81
Розділ 5. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВУЗЛОВИЙ ЗОБ У ПОЄДНАННІ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ, ЗАЛЕЖНО ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ І СТАДІЇ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТА.....	96
Розділ 6. АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ І ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВУЗЛОВИЙ ЗОБ У ПОЄДНАННІ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ.....	117
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	126
ВИСНОВКИ.....	149
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	151
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	152
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АІТ – автоімунний тиреоїдит
АТ-ТГ - антитіла до тиреоглобуліну
АТ-ТПО – антитіла до тиропероксидази
ІЛ – інтерлейкін
ІФН - інтерферон
МСМ- молекули середньої маси
МГ - маніфестний гіпотиреоз
РЩЗ – рак щитоподібної залози
СГ - субклінічний гіпотиреоз
Т4 в. – вільний тироксин
Т3 – трийодтиронін
Т4 – тироксин
ТПАБ – тонкоголкова пункційна аспіраційна біопсія
ТТГ – тиреотропний гормон
УЗД – ультразвукове дослідження
ФЕГДС – фіброезогастродуоденоскопія
ФНП – фактор некроза пухлин
ХС – холестерин
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ЩЗ – щитоподібна залоза

ВСТУП

Актуальність теми. За поширеністю в Україні захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) посідають провідне місце серед ендокринної патології, що зумовлено підвищеною чутливістю тиреоїдної тканини до геобіохімічних чинників [53, 55, 72]. Виявлено, що зростання захворюваності на зоб спричинено, в основному, вузловими формами. Серед вузлового зоба зростає і питома вага рака щитоподібної залози (РЩЗ), а також автоімунного тиреоїдиту (АІТ) [61, 155]. На сьогодні питання етіології, патогенезу, діагностики та хірургічного лікування такої поєднаної патології як вузловий зоб і АІТ зберігають свою актуальність [63, 111, 116]. Автоімунний тиреоїдит, як фонове захворювання вузлового зоба, при якому практично завжди розвивається гіпотиреоз, на сьогодні ще вивчений недостатньо [24, 36, 68, 74, 91]. Незважаючи на велику кількість публікацій стосовно проблем вузлового зоба та АІТ, деякі суперечливі питання щодо діагностики та лікування цієї поєднаної патології до кінця не вирішені та знаходяться серед найактуальніших [39].

У результаті гормонального тиреоїдного дисбалансу, що розвивається при АІТ, виникає ряд екстратиреоїдних проявів як функціонального, так і органічного характеру, які залежать, насамперед, від функціональної активності ЩЗ, а також від виразності автоімунної агресії. На теперішній час найменш вивченими залишаються структурно-функціональні зміни з боку шлунково-кишкового тракту [20, 77, 80].

Незважаючи на значні успіхи у хірургії зоба, проблем у даній галузі все ще багато. Недостатнє розуміння механізму розвитку АІТ та вузлового зоба, багатогранність клінічних форм, труднощі у діагностиці цієї поєднаної патології призвели до того, що питання хірургічного лікування даної категорії хворих до кінця не вирішені [56, 146, 164]. Вибір тактики лікування вузлового зоба на фоні АІТ в більшості випадків залежить від діагностичних можливостей. Однак, ні пальпаторне, ні рентгенологічне, ні ультразвукове

дослідження з використанням різноманітних режимів, навіть тонкоголкова пункційна аспіраційна біопсія (ТГПАБ) ЩЗ під контролем ультрасонографії, використання імунологічних маркерів малігнізації тиреоїдного епітелію не дають стовідсоткового уявлення про морфологічну структуру вузлової трансформації ЩЗ на фоні АІТ, а також можливості достовірно ідентифікувати цитологічний характер [12, 37, 74, 87].

На сьогодні немає єдиної думки щодо визначення показань до хірургічного лікування, обсягу операційного втручання на ЩЗ у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ [39, 42, 43, 53].

Таким чином, все вищезазначене свідчить про те, що існує багато невирішених питань у хірургії ЩЗ, що обумовлює пошук нових і удосконалення вже існуючих методів діагностики та хірургічного лікування, що дозволить поліпшити результати операційних втручань у даній категорії хворих, мінімізувати розвиток ускладнень у ранньому і пізньому післяопераційному періодах, обумовлених гормональним тиреоїдним дисбалансом та особливостями операційного втручання на ЩЗ при автоімунному тиреоїдиті.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету „Патофізіологічне обґрунтування сучасних методів діагностики і хірургічної корекції захворювань органів черевної порожнини, судин, легенів, щитоподібної залози з урахуванням порушень гомеостазу”. Державний реєстраційний № 0106U001855. Здобувач є співвиконавцем зазначеної НДР і виконала фрагмент роботи, присвячений діагностиці та хірургічному лікуванню хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією «Хірургія» 24.12.2007 р. (протокол № 14).

Мета дослідження: оптимізувати діагностику і хірургічне лікування хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від функціональної активності щитоподібної залози та стадії автоімунного процесу

в тиреоїдній тканині.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу вузлового зоба у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від стадії автоімунного процесу і функціональної активності щитоподібної залози.

2. З'ясувати стан біохімічних показників, гематологічних індексів, маркерів ендогенної інтоксикації у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом залежно від функціональної активності щитоподібної залози і визначити їх значення у діагностиці автоімунного процесу.

3. Дослідити травну функцію тонкої кишки у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від функціональної активності щитоподібної залози.

4. Оцінити інформативність передопераційних методів діагностики вузлового зоба та автоімунного тиреоїдиту, а саме, стадії автоімунного процесу, і з'ясувати достовірність отриманих результатів з результатами морфологічних досліджень.

5. На підставі отриманих результатів розробити лікувально-діагностичний алгоритм, рекомендації щодо обсягу операційного втручання у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від стадії автоімунного процесу, функціональної активності щитоподібної залози та вузлової трансформації у тиреоїдній тканині. Удосконалити техніку виконання операційного втручання з урахуванням анатомо-топографічних змін у тиреоїдній тканині та прилеглих до неї органах.

6. Вивчити показники якості життя перед і після операції у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від функціональної активності щитоподібної залози та термінів після хірургічного лікування.

Об'єкт дослідження: вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.

Предмет дослідження: діагностика і хірургічне лікування хворих на

вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.

Методи дослідження: загально-клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні та статистичні методи дослідження. За допомогою цих методів вивчали зміни в організмі хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, які відбувалися в результаті дії автоімунного процесу та гормонального тиреоїдного дисбалансу. Вони включали фізикальну оцінку щитоподібної залози, характеристику вузлової трансформації тиреоїдної тканини; визначення рівня тиреоїдних гормонів та антитиреоїдних антитіл для визначення функціональної активності щитоподібної залози та автоімунного генезу захворювання; для визначення структурних змін у щитоподібній залозі та шлунково-кишковому тракті використовувалися інструментальні методи: фіброезогастродуоденоскопія з подальшою пункцією низхідного відділу 12-палої кишки для визначення амілолітичної активності тонкої кишки, ультрасонографія; цитологічні дослідження пунктатів вузлової трансформації та паранодулярної тканини щитоподібної залози для визначення характеру вузлів та стадії автоімунного тиреоїдиту з подальшою гістологічною верифікацією діагнозу.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі отриманих результатів доведена можливість використання показників гематологічних індексів у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом для діагностики автоімунного процесу, а також визначена залежність рівня цих показників від функціональної активності щитоподібної залози та виразності автоімунної агресії. Доведено, що збільшення вмісту гострофазових білків та молекул середньої маси свідчать про наявність ендогенної інтоксикації автоімунного генезу.

Вивчена травна функція (амілолітична активність) тонкої кишки у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом і з'ясована залежність рівня її порушень від функціональної активності щитоподібної залози та виразності автоімунних процесів.

На підставі результатів інструментальних методів дослідження доведена

можливість використання ультразвукового дослідження і тонкогілкової пункційної аспіраційної біопсії у діагностиці не тільки вузлових утворень у тиреоїдній тканині, але й у визначенні стадії автоімунного тиреоїдиту на передопераційному етапі. Розроблено алгоритм лікувально-діагностичної тактики для хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від стадії автоімунного процесу, функціональної активності та вузлової трансформації щитоподібної залози, який дозволяє покращити результати як діагностики, так і хірургічного лікування вузлового зоба у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.

Вдосконалено методику виконання операційного втручання з урахуванням особливостей, які властиві хворим на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, а саме, тих анатомо-топографічних змін, що відбуваються у тиреоїдній тканині під впливом автоімунної агресії.

Вперше оцінено якість життя хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом на передопераційному та післяопераційному періодах, визначено залежність якості життя від функціональної активності щитоподібної залози та термінів після хірургічного лікування.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених досліджень і отриманих результатів інструментальних, цитологічних, гістологічних методів діагностики розроблено оптимальну хірургічну тактику у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від функціональної активності щитоподібної залози, стадії автоімунного тиреоїдиту та вузлової трансформації у тиреоїдній тканині.

Запропоновано алгоритм лікувально-діагностичної тактики, який дозволяє поліпшити результати хірургічного лікування хворих; зменшити кількість рецидивів вузлового зоба на фоні автоімунного тиреоїдиту; знизити кількість специфічних і неспецифічних ускладнень у післяопераційному періоді.

Отримано позитивне рішення про видачу патента на корисну модель "Спосіб визначення об'єму оперативного втручання у хворих з вузловим зобом

щитоподібної залози в сполученні з автоімунним тиреоїдитом" за заявкою № U200900594. Основні положення і результати наукових досліджень дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність хірургічних відділень: 17 міської клінічної лікарні м. Харкова, обласної клінічної лікарні м. Харкова, ДЗ «ДКЛ ст. Харків СТГО «ПЗ»», Інституту загальної та невідкладної хірургії АМН України м. Харкова.

Особистий внесок дисертанта. Автор самостійно провела інформаційний пошук і науковий аналіз літератури за темою дисертації. Автором спільно з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, шляхи їх досягнення. Автор особисто брала участь в обстеженні і хірургічному лікуванні хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом. Морфологічні дослідження виконано за консультативної допомоги професора Т.П. Якимової на базі Інституту медичної радіології імені С.П. Григор'єва АМН України. Автором сформульовані основні положення, висновки, практичні рекомендації. У наукових працях, що опубліковані у співавторстві, здобувачем проведений аналіз матеріалу, формування основних положень та висновків, написання тексту та підготовка до друку.

Апробація дисертації. Матеріали дисертації оприлюднені на міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених „Актуальні питання в сучасній медицині" (Харків, 2007); на конгресі асоціації хірургів «Nicolae anestiadi» (Молдова, 2007); на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука – 2008» (Полтава, 2008); на науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної хірургії» (Тернопіль, 2008).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт, зокрема 6 статей – у фахових періодичних виданнях, затверджених ВАК України, одна – у науковому журналі, дві – в матеріалах з'їздів і конференцій.

Розділ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні етіологічні і патогенетичні аспекти розвитку автоімунного тиреоїдиту

За останні десятиліття в Україні захворювання ЩЗ за поширеністю головують серед ендокринної патології, що обумовлено погіршенням екологічної ситуації в країні, підвищеною чутливістю тиреоїдної тканини до геобіохімічних чинників, а також поліпшенням діагностики тиреопатій у зв'язку з впровадженням в практичну медицину нових променевих візуальних методів діагностики [78, 44, 62, 64, 65]. Проведений за останнє десятиліття аналіз літератури свідчить, що кількість захворювань ЩЗ неухильно збільшується за рахунок вузлового колоїдного зоба, злоякісних пухлин, а також АІТ [25, 51, 76, 100].

На думку Ветшева П.С. [2], вузловий зоб включає різні патологічні стани, які мають загальні клінічні ознаки: наявність обмеженого вузлового утворення в ЩЗ, що визначається при пальпації або іншими методами і відрізняється від решти тканини щільністю або іншими характеристиками. Частота вузлового зоба серед хворих на патологію ЩЗ варіює від 42 до 98% [19, 68, 72]. Вузлові утворення ЩЗ на скільки поширені в популяції, особливо серед осіб старшої вікової групи, що деякі дослідники розглядають вузлоутворення як один із варіантів вікової інволюції ЩЗ [106]. Проте, на сьогодні велике значення має вивчення розвитку не тільки вузлових утворень у ЩЗ, але й етіопатогенетичних механізмів АІТ в тиреоїдній тканині, як фонового захворювання вузлової трансформації [63].

АІТ відноситься до однієї з найважливіших й актуальніших проблем сучасної ендокринології з недостатньою ясністю патогенетичних механізмів, відсутністю об'єктивних і надійних методів діагностики, зокрема імунологічних, на передопераційному етапі, а також його лікування [37, 43].

Публікації останніх років істотно розширили поняття про патогенез, в основі якого лежать як порушення процесів імунологічного контролю, так і зміни в клітинах самої ЩЗ, які можуть бути генетично детерміновані або індукуватися зовнішніми чинниками: погіршенням екологічних умов проживання; дефіцитом або надлишком йоду; радіоактивним забрудненням місцевості; підвищенням загальної алергізації населення й інфікованістю його вірусами та інше [2, 43, 92, 97].

Е.П.Касаткина і Д.Е. Шилін [76] ще в 1996 р. довели, що радіаційний вплив збільшує, як безсимптомне носійство антитіл до тканини ЩЗ, так і кількість пацієнтів з клінічно явними формами хвороби. За теорією радіаційно-індукованої нестабільності генома, пролонгований вплив іонізуючого опромінювання навіть в малих дозах (<20 Гр) призводить до відтермінованої репродуктивної загибелі клітин (віддалені летальні мутації), дестабілізації хромосом, соматичних мутацій і ампліфікації генів, зміни радіочутливості опромінювання клітин, при яких вони істотно відрізняються від нормальних, неопромінених. Багато дослідників підтвердили цю здатність до утворення точкових мутацій, що особливо стосується регуляційних генів, робить неефективним їх функціонування і може ініціювати автоімунні процеси, такі як АІТ [7, 32, 120, 129].

Мкртумян А.М. та ін. [5] у 86 хворих на АІТ провели порівняльний аналіз розподілу алелів і генотипів поліморфних маркерів Ala(-9) Val гена SOD2 і C(-262) T гена CAT. При порівнянні частот алелів і генотипів поліморфного маркера Ala(-9) Val гена SOD2 в групі хворих на АІТ і в контрольній групі були виявлені достовірні відмінності. Достовірне збільшення частоти генотипу Val/Val (OR = 15,62; $p < 0,05$) в групі хворих з АІТ свідчить про підвищений ризик розвитку цієї патології у носіїв генотипу Val/Val. Таким чином, автори роблять висновок про асоціацію поліморфного маркера Ala(-9) Val гена SOD2 з ризиком розвитку АІТ.

В реалізації схильності до АІТ підтверджена особлива роль генів головного комплексу гістосумісності (HLA-комплекса). Таким чином,

молекулярна мімікрія і генетична схильність описані як основні механізми патогенезу АІТ [127, 149, 161, 162].

Ruwhof C. et al. [138] у розвитку тиреоїдних автоімунних захворювань, зокрема АІТ, виділяють три стадії:

- аферентну, яка характеризується акумуляцією антигенпредставляючих клітин (АПК), транспортування і представлення лімфоцитів автоантигенів ЩЗ. До складу АПК входять різні субпопуляції дендритних клітин і макрофагів;
- центральну, під час якої незрілі лімфоцити активуються, збільшуються, найчастіше неконтрольовано; продукція Т-хелперів і Т-супресорів, антитіл до антигенів ЩЗ, лімфоїдна тканина розвивається в самій ЩЗ;
- еферентну – під час якої автореактивні Т-лімфоцити, а при АІТ це переважно Т_H1, що інфільтрують тканину ЩЗ, продукують фактор некрозу пухлин (ФНП), інтерферон (ІФН), інтерлейкін-2 (ІЛ-2) та інші цитокіни, які підсилюють експресію молекул апоптозу на тироцитах і сприяють їх деструкції.

Результатом порушення функціонального стану ЩЗ і активності тиреоїдспецифічного гуморального імунітету є загибель тиреоїдної паренхіми, внаслідок чого формується дисбаланс продукції прозапальних і протизапальних цитокінів, який відіграє важливу роль в імунопатогенезі АІТ і корелює з виразністю автоімунного процесу [60, 80].

Некроз клітин-мішенів, викликаний комплементфіксуючими антитілами і обумовлений порушенням цілісності клітинної мембрани, навряд чи грає основну роль при автоімунних захворюваннях ЩЗ [7, 15, 33]. Провідне значення в загибелі тироцитів надають клітинним механізмам, тобто Т-лімфоцитам, які інфільтрують ЩЗ і володіють цитотоксичним ефектом [114]. Окрім Cd8-клітин- цитотоксичних Т-лімфоцитів, наявна велика кількість Cd4-клітин [159, 161]. Ці клітини продукують в основному ІНФ та ІЛ, а також ФНП, які сприяють клітинно-опосередкованим імунним реакціям [53].

Відсутність при автоімунних ураженнях ЩЗ класичних ознак гнійного

запалення, яка зазвичай супроводжує масивний некроз тканини, вказує на інший механізм загибелі тироцитів в цих випадках. Останніми роками встановлено, що Т-лімфоцити здатні викликати загибель клітин-мішенів не тільки шляхом некрозу, але в основному шляхом індукції їх апоптозу [31, 44]. Порушення процесів ініціації та реалізації летальної програми клітин часто стають основоположними у визначенні характеру і тяжкості перебігу захворювання. Апоптоз починається не з пошкодження клітинної мембрани, що призводить до збільшення і розриву клітини, а з активації так званого каспазного ферментного каскаду з подальшою втратою електричного потенціалу мітохондріальної мембрани і фрагментацією ДНК [79, 95, 114]. Хромосомна ДНК при цьому розщеплюється ендонуклеазами таким чином, що її фрагменти при гель-електрофорезі утворюють характерну „драбинку”. Специфічним маркером апоптозу, що закінчується „зморщуванням” клітин і утворенням обмежених мембраною апоптотичних тілець, є, зокрема, експресія на клітинній мембрані фосфатиділсерину, який робить ці тільця об’єктом фагоцитозу з боку сусідніх клітин або професійних фагоцитів [33]. Вміст клітини при апоптозі не виходить у позаклітинне середовище, що і визначає відсутність класичних запальних явищ [129, 130]. При АІТ фолікулярні клітини ЩЗ, оточені лімфоцитами, виявляють всі ознаки апоптозу, який в цьому випадку виражений набагато сильніше, ніж в тканині вузлового зоба або в залозі, не ураженою аутоімунним процесом [32].

Одним з регуляторів апоптозу в ЩЗ є йод [26, 53, 138]. Доведено, що великі дози йоду підсилюють апоптоз клітин ЩЗ [92, 121]. Також існує припущення, що при дефіциті йоду саме ослаблений апоптоз є причиною переважання проліферації тироцитів над їх загибеллю, тобто формування зоба. Замісна ж йодна терапія призводить до регресії зоба за рахунок посилення апоптозу. Таке припущення отримало експериментальне підтвердження на моделі інволюції зоба у щурів [92]. «Проапоптотичний» ефект йоду пов’язують з появою вільних радикалів при дії тиреопероксидази [36]. Дійсно, окислювальний стрес підсилює апоптоз в клітинах різного типу [79]. При АІТ

швидкість апоптозу тироцитів багаторазово зростає. Fountoulakis S. et al. [100] довели, що на поверхні ізольованих клітин ЩЗ є велика кількість Fas-рецепторів. На «нормальних» тироцитах (виділених із тканини нетоксичного зоба) цей білок практично був відсутній. У ЩЗ при АІТ виявляються різні цитокіни: ІЛ, ІНФ, ФНП та ін. Коли один з них, а саме ІЛ-1 β , додавали до «нормальних» тироцитів, на них з'являлися Fas-рецептори. В результаті взаємодії останніх із тироцитами FASL ці клітини піддавалися апоптозу [103, 127].

У 2001 році J.D.Bretz і J.R.Baker [90] запропонували альтернативну модель апоптичної деструкції тироцитів при АІТ, в основі якої лежить взаємодія ліганда клітинної загибелі TRAIL і рецепторів 4 і 5, експресія яких на тироцитах при АІТ значно підвищена. Якщо опосередкований Fas апоптоз тироцитів індукується в експерименті після дії на них ІНФ- γ і ФНП- α , то рекомбінантний TRAIL має можливість викликати деструкцію тироцитів, реагуючи з рецепторами DR-4 і DR-5 – загибель клітин, тільки під дією циклогексаміду, що свідчить про відмінність інгібіторів сигнальних шляхів цих моделей. З іншого боку, найбільший рівень експресії TRAIL на тироцитах відзначали під впливом ІНФ- α або ІЛ-1 β [90]. Автори вважають, що TRAIL водночас з FASL можуть брати участь у захисті тироцитів від атаки імунними клітинами з рецепторами цих лігандів, але за умови активації цитокінами цих рецепторів на тироцитах, діятиме як чинник деструкції власних або сусідніх клітин ЩЗ. Крім того, автори допускають, що в деструкції тироцитів при АІТ вірогідніша участь саме TRAIL, а не FasL, оскільки його дія більш специфічна щодо епітеліальних клітин ЩЗ, тоді як взаємодія Fas-FasL викликає апоптоз фібробластів і м'язових клітин судин під впливом комбінації запальних цитокінів, що не спостерігається при АІТ.

У 2002 році Fu-Jian-Fang і співавт. [105], визначаючи імуногістохімічними методами експресію TRAIL на тироцитах і рецепторах клітинної загибелі DR-4 і DR-5, показали, що при АІТ їх вміст на тироцитах удвічі вищий, ніж у хворих на дифузний нетоксичний зоб. Водночас, їх

експресія на лімфоцитах, що інфільтрують ЩЗ при АІТ, виявилася дуже низькою. Отримані результати також свідчили на користь автокринно-паракринного механізму апоптозу при АІТ.

Оскільки у хворих на АІТ значно підвищена продукція ФНПа та ІЛ-2, а продукція ІЛ-1 β перевищує норму в 20 разів, то серед Т-хелперів, що інфільтрують ЩЗ, переважає субпопуляція Тх1 [60]. Продукція протизапальних цитокінів Т-хелперами субпопуляції 1, сприяє підвищенню рівня ІЛ-2, який індукує зростання рівня ФНПа в крові, що індукує підвищення рівня ІФН γ .

Не виключено також, що в процесах апоптозу при АІТ певну роль відіграє і ІФНа, який продукується моноцитами і В-лімфоцитами, адже доведено його властивості стимулювати апоптоз пухлинних клітин з допомогою FasL [100]. На сьогодні ще недостатньо досліджені патогенетичні фактори і механізми дисрегуляції апоптозу в умовах реалізації автоімунітету.

В результаті патологічних процесів, у тому числі й автоімунного генезу, що відбуваються при автоімунних тиреопатіях, характерним є розвиток ендогенної інтоксикації автоімунного походження, який характеризується метаболічними, морфологічними, функціональними змінами в різних органах і системах, накопиченням в тканинах і біологічних рідинах організму надлишку продуктів нормального і зміненого обміну речовин або клітинного реагування ендогенних токсичних субстанцій [45, 68, 84, 93]. Проте, результати аналізу огляду літератури свідчать, що це питання не достатньо висвітлено і потребує подальшого вивчення.

1.2. Екстратиреоїдні прояви гіпотиреозу

У зв'язку зі значним розповсюдженням АІТ серед населення, найважливішим, разом з первинною діагностикою захворювання, є питання діагностики і лікування ускладнень цієї патології, що розвивається в результаті гормонального тиреоїдного дисбалансу [20, 40, 45, 58].

Серце являється основним органом-мішенню дії тиреоїдних гормонів.

Ураження серцево-судинної системи трапляється у 70-80% хворих на гіпотиреоз і часто є першою ознакою захворювання [20, 145].

За останнє десятиріччя деталізовано зв'язки патології ЩЗ з окремими серцево-судинними не тиреоїдними захворюваннями. Проте ці відомості досить суперечливі [50, 57]. Було доведено, що гіпотиреоз прискорює розвиток атеросклерозу, збільшує ризик розвитку інфаркту міокарда, особливо в осіб похилого віку [24]. Однак, з іншого боку, ступінь збільшення ризику виникнення інфаркту міокарда не такий великий, як слід було б чекати з позиції негативного впливу гіпотиреозу на ліпідний обмін. Річ у тому, що його негативний вплив на атерогенні ліпопротеїди частково компенсується зниженням потреби міокарда в кисні, зниженням інтенсивності обмінних процесів у ньому, а також зменшенням „вимог” до коронарного кровообігу [135]].

Велика кількість робіт свідчить на користь впливу зниженої функції ЩЗ на виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) [20, 122]. Навіть при легкій формі гіпотиреозу сповільнюється окислення холестерину, порушується транспорт і виведення атерогенних ліпідів з організму з жовчю. Відбувається прискорений розвиток атеросклерозу, симптоматика якого стає основною, а гіпофункція ЩЗ не розпізнається або розпізнається не вчасно. Гіпотиреоз, АІТ визнано факторами ризику ІХС не тільки у зв'язку з ліпідними порушеннями, впливом на рівень артеріального тиску, але і з розвитком коагуляційних і мікроциркуляційних змін [20, 82, 101].

Муа М.М. [125] вивчав залежність поширеності серцево-судинної патології та гіпотиреозу у похилих пацієнтів (середній вік 75 років). При цьому у 6% був виявлений субклінічний (СГ), а у 6% - маніфестний гіпотиреоз (МГ), дисліпідемія в цих групах виявлена у 83% і 50% відповідно. Серцево-судинна патологія діагностована у 56% осіб із СГ, у 50% із МГ і у 16% пацієнтів контрольної групи. В іншому дослідженні, до якого увійшли 1922 особи, не було виявлено будь-якого зв'язку між СГ і ризиком розвитку серцево-судинної патології [131]. У ретроспективному когортному дослідженні, до якого увійшли

жінки із СГ, що розвинувся в результаті АІТ, не виявлено значного зв'язку між функцією ЩЗ і розвитком ІХС [135]. Ці дані спростовують патогенетичний зв'язок між СГ і серцево-судинною патологією.

Нак А.Е. et al. [145] довели, що гіпотиреоз має велике значення у розвитку артеріальної гіпертензії, яка обумовлена атеросклерозом коронарних і церебральних артерій.

За останнє десятиріччя виявлено тісний зв'язок пролапсу мітрального, аортального та інших клапанів з автоімунними захворюваннями ЩЗ, переважно з АІТ. Це вимагає подальшого вивчення, оскільки з наявністю пролапсу клапанів серця останніми роками зв'язують виникнення низки серйозних аритмії [122, 139].

Гіпотиреоз часто супроводжується порушеннями ліпідного обміну, які включають підвищення рівня загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), головним чином ЛПВЩ-2, а також апопротеїнів-В (апо-В) і апопротеїнів-А 1 (апо-А) і, крім того, тригліцеридів [102]. Близько 95% усіх пацієнтів з явним гіпотиреозом мають гіперхолістеринемію, яка виникає внаслідок підвищення реабсорбції ХС в кишках, зниження ліпогенної активності печінки, а також пов'язана з уповільненням катаболізму ЛПНЩ і підвищенням їх вмісту в крові. Тригліцеридемія трапляється при МГ приблизно в 5% випадків, проте поєднання з гіперхолістеринемією відзначено в 40-70% випадків. Було встановлено, що при гіпотиреозі в більшості випадків розвивається гіперліпідемія Іа або Ів типу, рідко ІІІ або ІV типу. При СГ вміст ЛПВЩ знижується, а також збільшується співвідношення ЗХС/ЛПВЩ, що підвищує ризик розвитку атеросклерозу у пацієнтів із СГ [82, 113, 155].

Milionis H.J. et al. [123] виявили позитивний зв'язок підвищеного рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і ХС. У дослідженні доведено, що замісна терапія L-T4 призводить до суттєвого зниження рівня апо-А (на 13,7%) у пацієнтів із СГ, у яких початково підвищений рівень ліпопротеїну - А

поєднується із збільшенням долі апо-А низької молекулярної ваги. Цього не виявлено у пацієнтів з низьким або помірно підвищеним рівнем ліпопротеїну - А і апо-А з високою молекулярною вагою; крім того, серед пацієнтів із СГ частка осіб з окремими ізоформами апо-А не відрізнялася від контрольної групи. Результати цих досліджень вказують на значення тиреоїдних гормонів для метаболізму ліпопротеїну - А, який може в значно меншій мірі визначатися генетичною схильністю.

З гіпотиреозом і АІТ тісно пов'язана низка важких нервово-психічних розладів, причому багато з них асоціюється з ранніми, субклінічними формами тиреопатій. Головний мозок дуже чутливий до дефіциту тиреоїдних гормонів. Зокрема, встановлена достовірна негативна кореляція між рівнями ТТГ і швидкістю метаболізму глюкози в мозку, що багато в чому визначає активність мозку [30, 97, 115].

Загальновідомий зв'язок дисфункції ЩЗ з такими симптомами, як інертність, слабкість, зниження інтелектуального коефіцієнта. Останнім часом знайдений зв'язок субклінічних форм гіпотиреозу та АІТ з такими станами, як депресія, деменція, афектні порушення з хворобою Альцгеймера, синдромом нічного апное та ін. [108]. Синдром неспокійних ніг частіше трапляється у осіб з гіпофункцією ЩЗ. М'язова дисфункція характерна для хворих СГ [119, 139].

У 9-24% пацієнтів з депресією діагностується СГ. L-тироксин покращує стан хворих на депресію, активує їх пам'ять, підсилює дію антидепресантів [98, 109].

Патологія ЩЗ часто поєднується з шлунково-кишковими розладами. Закрепи, пронос, дисбактеріоз, виразкова хвороба, гастрит, панкреатит, гепатит, дискінезія жовчовивідних шляхів, ЖКХ, целиакія - ось далеко не повний перелік станів, які в більшій або меншій мірі мають відношення до патології ЩЗ [113, 117, 136, 127, 161]. У значному відсотку випадків дискінезія кишок з багаторічними закрепками багато в чому обумовлена МГ або СГ. Проте цей факт мало враховується гастроентерологами і багато хворих десятиліттями лікуються симптоматично, не отримуючи патогенетичної терапії тиреоїдними

препаратами, і при цьому лікувальний ефект залишається не значним, так як не усунена основна причина розвитку даних розладів [77].

Досить добре вивчений зв'язок патології ЩЗ зі станом сечостатевої і особливо репродуктивної системи. Є повідомлення про частіші випадки сечокам'яної хвороби на фоні патології ЩЗ, що мабуть пов'язано з активнішою секрецією нирками солей кальцію і сечової кислоти при деяких видах патології ЩЗ [144].

Ускладнення з боку репродуктивної системи характерні вже для СГ [10, 35, 140]. Незнання лікарями цього факту може спричинити тривале і неефективне лікування деяких видів аменореї, метрорагій. Гіпотиреоз лежить в основі синдрому галактореї-аменореї або синдрому Ван-Віка-Хонесса-Росса. Наслідком патології ЩЗ нерідко виявляється не тільки безпліддя, але і багато видів патології вагітності і пологів, підвищення перинатальної і дитячої смертності [106, 140, 142].

Доведено зв'язок патології ЩЗ з наявністю хронічних вогнищ інфекції, зокрема з хронічним тонзилітом, хронічним бронхітом, туберкульозом легенів і гострими запальними захворюваннями системи органів дихання. Мабуть тканинний дефіцит тиреоїдних гормонів може сприяти зміні імунної реактивності з розвитком хронічних запальних процесів різної локалізації [20]. Крім того, доведено частіші захворюваності при патології ЩЗ вітиліго, вугровою хворобою, системним червоним вовчаком, псоріазом, деформуючим остеоартрозом [88, 115].

Наявність патології ЩЗ і лікування тиреоїдними гормонами можуть істотно змінити потребу організму у вітамінах і мінералах, змінити дію деяких ліків. Таким чином, опосередковано вплинути на стан імунітету, стан кісткової тканини та ін. [44, 93].

В багатьох дослідженнях останніх років продемонстровано певний зв'язок АІТ та онкопатології. Виявлено, що особи з гіпофункцією ЩЗ частіше терплять на онкологічні захворювання. Зокрема, гіпотиреоз визнано одним із чинників ризику розвитку раку молочної залози [154]. В експериментах на

тваринах доведена захисна роль тиреоїдних гормонів при індукції зростання пухлин канцерогенами. Для осіб з онкопатологією характерний синдром низького Т3 [155].

З іншого боку, відомо, що тиреоїдні гормони стимулюють зростання і диференціювання тканин. З їх дефіцитом пов'язують затримку росту і низькорослість. Вони, подібно до соматотропного гормону (СТГ), можуть прискорювати ріст підлітків. Отже, теоретично можна уявити, що роль тиреоїдних гормонів у механізмах зростання пухлин подібна до ролі СТГ.

Детальні дослідження останнього десятиліття виявили неоднозначну, але захисну роль тиреоїдних гормонів від канцерогенезу. За повідомленням Razvi S. [110], на фоні гіпотиреозу у 33,3% жінок констатовано гіперпролактинемію і порушення мозкової дофамінергічної регуляції, що є чинником ризику розвитку пухлин.

Не дивлячись на велику кількість досліджень із вивчення стану кісткової системи з урахуванням віку, статі, менструальної функції у жінок, до теперішнього часу залишаються розбіжності в поглядах на механізми дії тиреоїдних гормонів на кісткову тканину [52].

При первинному гіпотиреозі остеопороз є більш пізнім ускладненням, порівняно з іншими системами організму, і виникає при тривалості хвороби більше 3 років [89]. Він пов'язаний з порушенням утворення білкової матриці кістки внаслідок зниження синтезу білка. У хворих на гіпотиреоз, зумовлений деструкцією парафолікулярних клітин ЩЗ, секреція кальцитоніну може зменшуватися. Больовий синдром, який супроводжує перебіг остеопорозного процесу, обмежує активність хворих, що може бути однією з причин інвалідації пацієнтів з патологією ЩЗ.

1.3. Сучасні методи діагностики і хірургічного лікування захворювань щитоподібної залози аутоімунного походження

Не зважаючи на досягнуті успіхи у виявленні патологічних змін ЩЗ, в практичній медицині все ще зберігається проблема диференціальної

діагностики на доопераційному етапі як вузлового зоба, так і АІТ. Вирішення цієї проблеми повинно ґрунтуватися на застосуванні комплексу сучасних методик візуалізації у поєднанні з оцінкою гормонального профілю, ТГПАБ вузлів і паранодулярної тканини ЩЗ [62, 74, 107, 121]. У ряді випадків верифікація діагнозу на передопераційному етапі залишається складною навіть при застосуванні всього комплексу діагностичних заходів. Зокрема, перебіг АІТ нерідко маскується дифузним або багатовузловим еутиреοїдним зобом за відсутності чіткої клінічно-променевої симптоматики [65]. Діагностичні проблеми ускладнюються також і поліморфізмом змін у тканині ЩЗ при АІТ. На думку Н.А. Петуніної [57], найчастіші помилки при диференціальній діагностиці АІТ полягають у наступному: при гіпертиреοїдній фазі АІТ ставлять діагноз дифузного токсичного зоба і призначають лікування тиреостатиками. І, на жаль, навпаки, вперше виявлений дифузний токсичний зоб розцінюється як гіпертиреοїдна фаза АІТ з подальшим неадекватним лікуванням. При еутиреοїдному зобі частою помилкою є гіпердіагностика АІТ. Водночас, в осіб літнього віку діагностика АІТ у ряді випадків ускладнена відсутністю антитіл до компонентів тканини ЩЗ.

Можливості клінічних методів діагностики обмежені. За повідомленням В.А. Голдобіна [18], при оглядах частота виявлення патології ЩЗ у загальній популяції складає від 5 до 10%, зокрема в 2,5-3% випадків у ЩЗ виявляють вузлові утворення. В середньому при оглядах і пальпації показники точності і специфічності є достатньо високими - 94,3 і 100% відповідно, а чутливість складає 33,8%. Пальпація дає псевдопозитивні результати в 8,7-10,9% випадків, псевдонегативні - в 18,5%; вона малоінформативна при невеликих розмірах утворень - вузли ЩЗ діаметром менше 1 см візуально і пальпаторно визначаються насилу. Винятком є вузли перешийка. За даними Н.А. Петюниной [57], чутливість пальпації складає 63%, специфічність - 67%, точність - 65%, відмінності в методиках пальпації обстежуваних не впливають на точність. За даними м.Ю. Болгова [59], чутливість пальпаторного методу при визначенні вузлів ЩЗ складає 38%. За матеріалами Гешеліна с.О. та ін. [17],

розмір пальпованого вузла і його нерухомість дозволяють запідозрити рак ЩЗ при клінічному огляді з вірогідністю 90%.

Оскільки, ключовою ланкою патогенезу автоімунних захворювань ЩЗ, як правило, є Т-клітинна автоімунна агресія, то у сироватці пацієнтів у більшості випадків виявляють циркулюючі антитіла. За винятком стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ (АТ-рТТГ), антитіл до ЩЗ, судячи з усього, вони не відіграють ключову роль у патогенезі автоімунних тиреопатій, а з'являються у процесі автоімунної агресії, коли відбувається деструкція тироцитів Т-клітинами [164].

На сьогодні, до найбільш значущих антигенів ЩЗ відноситься тиреоглобулін (ТГ), тиреоїдна пероксидаза (ТПО) і рецептор до ТТГ (рТТГ). Описано антитіла до антигенів, які експресуються у ЩЗ (наприклад, до натрій-йодидного симпортера і мегаліну), але в клінічній практиці на теперішній час вони не використовуються [83].

Високі рівні АТ-ТГ і АТ-ТПО, як правило, визначаються в сироватці у пацієнтів з автоімунними захворюваннями ЩЗ. Проте, у суттєвої частини здорових людей також може бути виявлене легке або помірно виражене підвищення рівня АТ-ТГ і/або АТ-ТПО [36, 68, 137]. Поширеність носійства АТ-ТГ і АТ-ТПО збільшується з віком, досягаючи максимуму серед жінок у віці 40-60 років, але після 90 років подальшого збільшення поширеності їх носійства вже не відбувається [6]. Проте відсутність АТ-ТГ і/або АТ-ТПО не виключає можливість наявності АІТ, оскільки у дуже невеликого числа пацієнтів, частіше у віці до 20 років, циркулюючі антитіла до ЩЗ при АІТ можуть бути відсутніми [6]. З іншого боку, виявлення в сироватці пацієнта АТ-ТГ і/або АТ-ТПО ще не дозволяє встановити діагноз автоімунного захворювання ЩЗ, оскільки цей феномен може виявлятися у частини здорових людей, а також у пацієнтів із захворюваннями ЩЗ неавтоімунного генезу.

Серед широкої палітри антитиреоїдних автоантитіл слід виділити анти-ТГ авто-АТ, анти-ТПО авто-АТ, анти-TGPO авто-АТ і авто-АТ до рТТГ. При цьому участь кожного зі згаданих сімейств автоантитіл в сумарному

цитотоксичному, зокрема комплемент-залежному ефекті на ЩЗ залишається мало з'ясована [58, 153].

Анти-ТГ авто-АТ представлені хворих на АІТ гетерогенною групою білків, що відносяться, в основному, до IgG-ізотипу [94]. Анти-ТГ авто-АТ виявляються у 70–80% пацієнтів з АІТ. При цьому титри визначуваних в крові хворих анти-ТГ авто-АТ не корелюють, як правило, зі станом функціональної активності ЩЗ. Проте частина з популяції анти-ТГ авто-АТ володіють функціональністю (каталітичною активністю відносно ТГ). Такі функціонально-активні анти-ТГ авто-АТ виявляються виключно при АІТ, тоді як антитиреоїдні АТ, що позбавлені каталітичної активності, знайдено й у осіб, які не мають захворювань ЩЗ [78].

Особливий інтерес у хворих на АІТ викликає присутність авто-АТ, спрямованих проти ТГ і ТПО одночасно (анти-TGPO авто-АТ), тобто абсолютно нової генерації природних авто-АТ, що відносяться до категорії біспецифічних і наділених, ймовірно, функціональним ресурсом. Анти-TGPO авто-АТ домінують у пацієнтів з АІТ (40,5% випадків). При цьому простежується корелятивна залежність між сироватковими титрами анти-TGPO і анти-ТГ авто-АТ. Такої залежності не знайдено для пари анти-TGPO і анти-ТРО авто-АТ [80, 137].

У хворих на АІТ можуть також виявлятися антитіла до компонентів цитозолу клітини (ДНК, тубуліну, кальмодуліну і т. д.), а також до хіт-шокових протеїнів (шаперонам) [94]. Таким чином, головна особливість автоімунних захворювань ЩЗ – це продукція широкої палітри авто-АТ, зокрема антитиреоїдних, патогенний потенціал яких до цих пір повністю не встановлений. При цьому відзначена кореляція між динамікою зникнення авто-АТ і швидкістю деградації залозистої тканини [83, 114].

Не дивлячись на великий арсенал підходів до оцінки активності і клінічної картини АІТ, до тепер відсутні чіткі серологічні критерії цього захворювання, які дозволяють здійснювати своєчасну діагностику і патогенетично-обґрунтовану терапію як лікувального, так і превентивно-

профілактичного характеру [6].

При виконанні довгострокового україно-американського проекту «Дослідження рака та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» запропоновано узгоджені між Україною і США і уточнено впродовж роботи наступні критерії діагностики АІТ:

Головні: АТ-ТПО - 250 Ед/мл або АТ-ТТГ - 500 Ед/мл; ТТГ - 10,0 мЕд/л; зміни при ультрасонографії (гіпоехогенність і гетерогенність).

Додаткові: $60 \text{ Ед/мл} < \text{АТ-ТПО} < 250 \text{ Ед/мл}$ або $60 \text{ Ед/мл} < \text{АТ-ТТГ} < 500 \text{ Ед/мл}$; $4 \text{ мЕд/л} < \text{ТТГ} < 10 \text{ мЕд/л}$; ущільнення ЩЗ при пальпації. Діагноз АІТ вважається встановленим за наявності не менше двох головних критеріїв і можливим за наявності одного головного і хоча б одного додаткового критеріїв, або не менше, чим двох додаткових критеріїв [53].

Розроблені протягом останніх десятиліть методи візуалізації ЩЗ істотно поліпшили діагностичні можливості лікаря для виявлення, передовсім, різних вузлових форм ЩЗ. Застосування методів візуалізації у поєднанні з ТГПАБ ЩЗ дозволяє проводити передопераційну диференційну діагностику істених новоутворень і гіперпластичних змін у ЩЗ. В результаті значно зменшилася кількість необґрунтованих операційних втручань на ЩЗ, з'явилася можливість передопераційного планування обсягу операційного втручання. Крім того, радіонуклідні методи, ультразвукове обстеження і комп'ютерна томографія (КТ) ЩЗ дозволяють точніше охарактеризувати морфологічні зміни при дифузних формах тиреоїдної патології. Використання кольорового доплерівського (КДК) і енергетичного картування (ЕК), методики тривимірної реконструкції зображення (режим 3D) значно підвищує ефективність ультразвукового методу. При порівнянні КДК, ЕК і режиму 3D А.В.Зубарев и соавт. [25] віддали перевагу останньому із-за більш достовірного визначення кількості вузлів ЩЗ. Зокрема, методика КДК дозволяла візуалізувати переважно перинодулярний кровоплин у досліджуваних вузлах ЩЗ і володіла низькою чутливістю (36%) і специфічністю (58%). Раніше Абдулхалімова м.М.

і співавт. [1] вказали на ефективність КДК при виявленні аденом ЩЗ, що характеризуються рівномірним фарбуванням анехогенного обвідка, що зазвичай не виявляється при сірошкальному скануванні гіпоехогенного вузла. РЩЗ і вузли при вузловому зобі, що характеризуються схожою ехографічною картиною, не мають чітких відмінних ознак і при КДК. ЕК після порівняння з ЦДК збільшило чутливість на 43% і специфічність на 4% і складало, відповідно 79% і 62% .

Методика режиму 3D судин дає можливість отримати просторову картину судинного малюнка в ділянках ЩЗ, може використовуватися при пункційній біопсії, сприяє точнішому проведенню в найкоротший строк диференційної діагностики і коректуванню тактики лікування. 3D-реконструкція продемонструвала вищу специфічність у візуалізації мережі дрібних судин, що дозволило з більшою вірогідністю диференціювати аденоми, колоїдні вузли і злоякісні новоутворення ЩЗ (специфічність - 83%, чутливість – 75%) [25].

В.В.Мітьков і співавт. [48] у своєму дослідженні за визначенням можливостей методу режиму 3D УЗ-зображень в оцінці об'єму ЩЗ також показали цінність цього високоточного методу, що визначає обсяг об'єктів зі середньою помилкою 4,3% в порівнянні зі стандартним методом оцінки тиреоїдних волюметричних показників за формулою Brunne J. et. al.

Александров ю.К. и соавт. [66] в якості інспектуючого методу діагностики пропонують використання інтраопераційного УЗД. За даними авторів, у 25% спостережень при передопераційно діагностованих солітарних вузлах при інтраопераційному УЗД виявлено додаткові вузлові утворення, середній розмір яких складав $0,4 \pm 0,07$ см, які розташовувалися переважно в товщі паренхіми, в 14,3% випадків при гістологічному дослідженні встановлено РЩЗ. У групі пацієнтів з багатовузловим зобом додаткові вузлові утворення розміром 2-3 мм виявлені в 50% обстежених. Результати інтраопераційного УЗД в 1/3 випадків спричинили зміну запланованого обсягу операції, проте в дослідженні Сенчи А.Н. цей показник склав 17,65% [62].

Черенко С.М. [72] вважає, що інтраопераційне УЗД дозволяє провести огляд після видалення ЩЗ (або її частини) і лімфаденектомії, що знижує ризик виконання нерадикальної операції. Ю.К. Александров и соавт. [66] вказують на розбіжність між даними УЗД й інтраопераційними знахідками. Автори пропонують в якості засобу, що коректує недоліки УЗД, використовувати повторне (дублююче) передопераційне УЗД, яке визначає подальшу хірургічну тактику.

Недоліком УЗД ЩЗ є не завжди висока відтворюваність, яка значно залежить від класу використовуваної апаратури і кваліфікації лікаря. Тому варіабельність і інформативність результатів при обстеженні одного і того ж пацієнта різними дослідниками складає 10-30%.

На думку Дедова И.И. и соавт. [7] висновок «хронічний АІТ з вузлуотворенням» являється некоректним. На їх думку, на фоні дифузних змін ЩЗ при АІТ може виникнути будь-яке вузлове утворення, але це зовсім інше захворювання, що найчастіше передувало виникненню АІТ. За даними С.А. Пащевського і співавт. [67], диференціювати фокальну форму АІТ від вузла за даними УЗД не представляється можливим, а наявність вузла на фоні АІТ є показанням до ТГПАБ під ультразвуковим контролем.

За даними А. Абуја et al. [96], в період ремісії при хронічному АІТ в режимі КДК паренхіма ЩЗ аваскулярна. У гострий період визначається посилення кровопостачання як паренхіми, так і сполучнотканинних перегородок ЩЗ, переважно за рахунок артеріального компоненту.

За даними J.E.Kabala et al. [121], для вузлових утворень при дифузно-вузловій формі АІТ при використанні методик КДК, ЕК в більшості випадків характерна гіповаскуляризація вузлів, при режимі 3D — гіперваскулярність вузлів, дилатація, аркадність їх судин - у 85,7% випадків. Г.Р. Вагапова и соавт. [12] у режимі ЦДК виділяють декілька типів змін кровотоку в ЩЗ при АІТ:

- дифузна гіперваскуляризація з переважанням артеріального кровотоку (60%);
- підвищення васкуляризації навколо гіпоехогенних вогнищ за рахунок

артеріального кровотоку (20%);

- помірна васкуляризація або зниження її з переважанням венозного кровотоку (20%).

За даними Н.В.Маркової [46], специфічність УЗД в режимах сірої шкали, КДК, ЕК і 3D в діагностиці АІТ складає 88,9%, 94,5%, чутливість - 78,4 і 89,2%, діагностична точність - 84,2 і 92,1% відповідно. За даними С.А. Пашевського [67], чутливість УЗД в діагностиці АІТ складає 54,4%, специфічність - 68%.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) володіє високою контрастністю м'яких тканин ший. Методика здатна дати інформацію про анатомію структур ший, виявляючи об'ємні утворення розміром до 1-2 мм [38, 121]. З її допомогою можна оцінити характер контурів утворення, виявити капсулу, її інтактність, уривчастість, уточнити, чи є інвазія в навколо структури або їх зміщення збільшеною ЩЗ, візуалізувати лімфовузли ший і судити про їх збільшення.

МРТ ЩЗ включає отримання T1-, T2-зважених зображень, повне дослідження імпульсних послідовностей у всіх проекціях (аксіальній, сагітальній, коронарній). На T1-зважених зображеннях незмінена ЩЗ по відношенню до м'язів ший практично завжди ізоінтенсивна, на T2-зважених зображеннях - гіперінтенсивна, при цьому вона однорідна або трохи негомогенна [58]. При вузловому зобі на T1-зважених зображеннях в залозі визначається вузлове ізоінтенсивне утворення. Можлива гетерогенність структури служить ознакою дегенеративних змін у вузлі. На T2-зважених зображеннях вузол дає гіперінтенсивний сигнал, що робить його виявлення простішим, ніж на T1-зважених зображеннях, де вузол виявляється насилу. Контури залози залишаються рівними і чіткими, проте будь-яка нерівність і/або нечіткість контурів може свідчити про малігнізацію процесу в тиреоїдній тканині.

Використання рентгенівської комп'ютерної томографії (РКТ) найефективніше на етапі уточнюючої діагностики за наявності вираженого загрудинного компоненту, великих розмірах ЩЗ, збільшенні паратрахеальних лімфовулів, наявності новоутворень в середостінні, непереконливих,

суперечливих результатах ультразвукового дослідження [121].

РКТ дозволяє візуалізувати зоб у грудній клітці, охарактеризувати розміри ЩЗ, її щільність, ступінь однорідності, наявність патологічних утворень, оцінювати топографо-анатомічні взаємовідношення медіастинального зоба з органами, крупними судинами шиї і груднини. РКТ дозволяє отримати реальне зображення існуючих анатомічних структур, проте метод володіє високим радіаційним навантаженням і малою інформативністю в диференціальній діагностиці захворювань ЩЗ, складністю кореляції між морфологічними структурами і їх щільністю. Оптимізація протоколів МРТ і РКТ ЩЗ забезпечувала можливість отримання зображень з високим просторовим розрішенням і контрастністю, що значно підвищувало інформативність дослідження порівняно зі стандартними методиками [58, 65, 88].

На думку Сенча А.Н. [62], використання контрастних препаратів значно збільшує чіткість і контрастність зображення, ефективність використання РКТ і МРТ при діагностиці тиреоїдної патології (при МРТ - поліпшення візуалізації відзначено в 72,7% спостережень, при РКТ - відповідно в 65,0% випадків). Підвищення чіткості і контрастності зображення дозволяє краще характеризувати контури ЩЗ, межі, точніше визначати її розміри, аналізувати внутрішню неоднорідність паренхіми, зміни навколишніх структур.

Сцинтиграфія - спосіб отримання двомірного зображення, що відображає розподіл радіофармпрепарата в різних органах з допомогою апарату-сканера. В основі методу лежить вибіркоче поглинання ЩЗ хімічних сполук, помічених радіоактивними ізотопами. Радіоізотопна діагностика дає менш чітке зображення, менше діагностичне розрішення, ніж КТ, МРТ, УЗД. Проте сцинтиграфія дає інформацію про функціональну активність тканини ЩЗ, яка не може бути отримана ніякими іншими методами візуалізації. В якості ізотопів використовуються радіоактивний йод (^{123}I , ^{131}I), технецій ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), цезій (^{131}Cs), цитрат галію (^{67}Ga), селен (^{75}Se), талій (^{201}Tl) і ін. [29]. Використання сканування пов'язане з променевим навантаженням на організм пацієнта, що не

дозволяє проводити сцинтиграфію у вагітних жінок, осіб, що піддалися радіоактивному опромінюванню, і вкрай обмежує його застосування в дитячому віці. В даний час сканування не має істотного значення в диференціальній діагностиці доброякісних і злоякісних вузлових утворень ЩЗ [58, 62]. За повідомленнями Черенька С.М. [72], результати радіоізотопного сканування при АІТ неспецифічні. Найбільшу інформативність сцинтиграфія має у поєднанні з іншими діагностичними методами, зокрема з УЗД [29].

Вузлові утворення ЩЗ, за рідкісним винятком, є єдиним приводом для застосування інвазійного методу діагностики – ТГПАБ. Більше того, ТГПАБ запропонована саме як найбільш точне дослідження у діагностиці вузлових утворень ЩЗ і стала обов'язковою діагностичною процедурою в тиреоїдології [75, 120]. В Україні щорічно виконується більше 12000 операцій на ЩЗ, частота ж при цьому інтраопераційно виявлених злоякісних утворень не перевищує 10%, проте за результатами провідних клінік Європи і США, цей показник досягає 30-50% [85, 126, 155, 160].

Використання ТГПАБ істотно змінило підходи до лікування вузлового зоба і знизило його вартість, завдяки значному зменшенню кількості непотрібних операційних втручань. Незважаючи на відносну простоту цієї методики, ТГПАБ дає найкращі результати при її проведенні в спеціалізованих установах. Приблизно у 25% випадків інформативність ТГПАБ виявляється недостатньою і не дозволяє встановити конкретний діагноз із-за отримання неінформативного матеріалу, а також внаслідок встановлення так званих "невизначених" діагнозів, "невизначених" змін в тиреоїдній тканині до яких відносяться "фолікулярні неоплазії". Тому результати ТГПАБ необхідно оцінювати інтегровано з результатами інших клінічних методів обстеження [4, 128, 160]. Інформативність ТГПАБ коливається від 40% до 96% [19, 22, 74, 87].

На думку Аветисьяна И.Л. [4] чутливість експрес-біопсії у діагностиці вузлових утворень ЩЗ складає 98,6%, специфічність 99,5% і інформативність 94,4%. ТГПАБ ЩЗ дозволяє встановити точний морфологічний діагноз у 70 – 85% випадків вузлового зоба, куди потрапляють переважна більшість

пальпованих вузлів або тих, що в діаметрі перевищують 1,5 см. Доцільність застосування ТГПАБ у хворих з АІТ набуває великого значення у зв'язку з частим поєднанням захворювання з вузловими утвореннями, а також зі злякисними епітеліальними пухлинами ЩЗ і лімфомами. При проведенні ТГПАБ пацієнту з АІТ, з допомогою УЗД необхідно виключити гіпоехогенні ділянки, які обумовлені лімфоцитною інфільтрацією, і візуалізуються як нерівні краї, що імітують вузлові утворення [112]. Більшість пухлин у поєднанні з АІТ за морфологічною характеристикою є папілярним раком — 87,4%, рідше трапляється фолікулярний РЩЗ [107]. АІТ практично не поєднується з медулярним і анапластичним раком.

Таким чином, комплексне використання променеви методів на різних етапах діагностичного пошуку значно підвищує їх інформативність, полегшує моніторинг ефективності використання терапевтичних методів лікування, а використання ТГПАБ з подальшим цитологічним дослідженням мазків знижує ризик невиправданих інвазійних, операційних втручань. Тільки сукупність ознак, результатів усіх методів дослідження, при необхідності – поєднання методів, дозволяє висловитися про наявність або відсутність певної нозологічної форми патології ЩЗ [8, 39, 120].

В сучасній ендокринній хірургії одним із дискусійних є питання про хірургічне лікування захворювань ЩЗ, що мають автоімунну природу [55, 61]. Незважаючи на дослідження багатьох вчених, лікарів різних спеціальностей залишається багато спірних питань, що стосуються як діагностики, моніторингу, консервативного лікування хворих з поєднаною патологією ЩЗ, так і хірургічного їх лікування, а саме визначення показань до хірургічного лікування, вибору адекватного обсягу операційного втручання на зміненій автоімунним процесом тиреоїдній тканині внаслідок автоімунної агресії, а також наявності в ній вузлових утворень [75, 77, 147]. Різні аспекти лікувально-діагностичної тактики при вузловому зобі у поєднанні з АІТ неодноразово виносилися на широку дискусію, але до тепер у повному обсязі вони не узгоджені як вченими нашої країни, так і вченими інших країн [99, 146, 154].

На теперішній час відсутні єдині підходи щодо хірургічного лікування пацієнтів із АІТ і вузловим зобом, що пов'язане з гетерогенністю цієї патології ЩЗ. Еволюція поглядів на цю проблему за останнє десятиріччя відзначається переглядом тактики лікування, зокрема, в тому числі, обґрунтуванням хірургічного лікування [15, 155]. Що стосується вузлових форм зоба, то за онкологічними канонами вони мають всі ознаки передпухлини, незалежно від розмірів, і в більшості випадків підлягають операційному лікуванню [22]. При вузлових утвореннях ЩЗ у випадках достовірного виключення злякисного росту допустимим є виконання резекції ЩЗ, яка являється профілактикою післяопераційного гіпотиреозу, гіпопаратиреозу, пошкодження поворотних гортанних нервів. Інші ж дотримуються радикальних методів операційного втручання – тиреоїдектомії [66].

Загальноприйнято, що хворі на АІТ у більшості випадків не потребують операційного втручання [18, 155]. Інші дослідники вважають, що АІТ має циклічний характер перебігу від стадії лімфоїдної інфільтрації до повного заміщення тканини ЩЗ фіброзною тканиною. Таким чином, ЩЗ стає афункціональною, підтримує автоімунний процес в організмі, має великий ризик відносно розвитку РЩЗ. Отож, зберігання зміненого органу в даному випадку вважається необґрунтованим як з фізіологічної, так і з імунологічної точки зору [130, 154].

Таким чином, усе вищевикладене свідчить про актуальність вибраної теми. Результати досліджень сприятимуть підвищенню ефективності діагностики і хірургічного лікування хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ.

Розділ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих**

Робота основана на аналізі результатів комплексного обстеження і хірургічного лікування 127 хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, що знаходилися на лікуванні у хірургічному відділенні МКЛІ №17 м. Харкова за період від 2005 по 2008 рр. Діагноз встановлювали на підставі вивчення скарг, анамнезу хвороби, об'єктивного статусу, результатів клінічних, біохімічних, інструментальних, цитологічних і морфологічних методів дослідження. Всі хворі були поділені на 3-и клінічні групи, у залежності від функціональної активності ЩЗ: до 1-ої групи увійшов 31 хворий з гіпертиреозом; 2-у групу склали 47 хворих в еутиреоїдному стані; у 3-ю групу об'єднали 49 хворих у гіпотиреоїдному стані. З метою порівняння отриманих результатів були сформовані 2-і групи контролю: 1-у групу контролю (здорові особи) склали 37 осіб, що не мали захворювань ЩЗ та захворювань аутоімунного генезу, 2-у групу контролю склали 47 хворих, що знаходилися на лікуванні з приводу доброякісних вузлових утворень ЩЗ. 2-а група контролю розподілена на 3-и підгрупи, залежно від функціональної активності ЩЗ: до 1-ої підгрупи віднесені 15 хворих в еутиреоїдному стані, до 2-ої – 11 пацієнтів у гіпертиреїдному стані, 3-ю підгрупу склали 21 хворий у гіпотиреоїдному стані. За основними статистичними і клінічно-лабораторними показниками хворі груп були репрезентативні, що дозволило проводити достовірний аналіз показників, які вивчали.

Вік хворих варіював від 20 до 75 років ($54,3 \pm 9,8$ років). Жінок було 123, чоловіків - 4, що у відсотковому співвідношенні склало 96,8 і 3,2 відповідно. Розподіл хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ за статтю та віком представлений в табл. 2.1.

Аналізуючи вікові показники хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ

можна відзначити, що приведені дані свідчать про переважання жінок серед хворих у всіх вікових категоріях. Жінок старше 40 років було 116, що в процентному вираженні від загального числа хворих склало 91,3%.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ за статтю та віком

Вік хворих, роки	Жінки		Чоловіки	
	абс.	%	абс.	%
20-29	2	1,6	1	0,8
30-39	5	3,9	-	-
40-49	38	29,9	-	-
50-59	47	37,0	3	2,4
60-69	30	23,6	-	-
Старше 70	1	0,8	-	-
Разом:	123	96,8	4	3,2

При встановленні діагнозу ми використовували класифікацію ступеня збільшення ЩЗ запропоновану ВООЗ (1994 р.), згідно якої у всіх хворих було діагностовано зоб III ступеня.

У 41 (32,3%) пацієнта відзначено шийно-загрудинне розміщення ЩЗ. Для визначення ступеня розташування ЩЗ ми використали класифікацію шийно-загрудинного зоба за Романчишеним А.Ф. [3]. У 9 (7,1%) хворих була тенденція до поширення нижніх полюсів часток за грудиною, що відповідало I-у ступеню, у 19 (14,9%) пацієнтів нижні полюси розташовувалися ретростернально, але виводилися на шию при пальпації у момент ковтання, що відповідало II-у ступеню, у 13 (10,2%) хворих нижні відділи доль були розміщені загрудинно і не виводилися на шию при пальпації у момент ковтання, що класифікувалося як III-я ступінь шийно-загрудинного розташування ЩЗ. Аналізуючи вказані дані розміщення ЩЗ і зіставляючи їх з тривалістю захворювання вузловим зобом у поєднанні з АІТ можемо констатувати, що зі збільшенням тривалості захворювання зростає вірогідність розвитку шийно-загрудинного розміщення зобозміненої тиреоїдної тканини.

Тривалість захворювання коливалася у значних межах - від 5 місяців до 30 років. У перший рік хвороби за медичною допомогою звернулося 40 (31,5%)

хворих, і причина звернення до лікаря була пов'язана, передовсім, з наявністю пухлиноподібного утворення на передній поверхні шиї у проекції ЩЗ. Тривалість захворювання від 1 року до 5 років змусила звернутися за допомогою 31 (24,4%) хворого у зв'язку з наявністю вузла/вузлів в тиреоїдній тканині, з них 42% хворих пред'являли скарги, пов'язані з порушенням функції ЩЗ, проте ці зміни мали транзиторний характер. Через 5 років від початку захворювання до лікаря звернулися 28 (22,0%) хворих, причина їх звернення була пов'язана не тільки з наявністю вузла/вузлів у ЩЗ, але і з погіршенням загального стану, порушенням функції інших органів і систем внаслідок гормонального тиреоїдного дисбалансу. 28 (22,0%) хворих звернулися за медичною допомогою до фахівця після 10 років хвороби, при цьому простежувалася достовірна залежність між тривалістю захворювання і скаргами хворих при опитуванні, які були пов'язані не тільки з наявністю зоба, ознаками стискання органів шиї і середостіння різного ступеня виразності, але і з екстратиреоїдними проявами, як функціонального, так і органічного характеру, які виникали внаслідок гормонального тиреоїдного дисбалансу, а саме – гіпотиреозу. Дані про розподіл хворих за тривалістю захворювання представлені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за тривалістю захворювання на вузловий зоб у поєднанні з АГТ, залежно від функціональної активності ЩЗ

Тривалість захворювання (років)	Гіпертиреоз n=31		Еутиреоз n=47		Гіпотиреоз n=49	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 1 року	23	74,2	15	31,9	2	4,1
1-5	8	25,8	16	34,0	7	14,3
5-10	-	-	13	27,7	15	30,6
10-20	-	-	3	6,4	14	28,6
20-30	-	-	-	-	11	22,4

У 117 (92,1%) хворих діагностовано супутню патологію, частота якої в

клінічних групах істотно не відрізнялася. У 113 (89,0%) хворих була комбінована супутня патологія різних органів і систем. При цьому переважала патологія серцево-судинної системи. Структура і частота супутньої патології у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ, представлена у табл. 2.3.

Таблиця 2.3.

Структура і частота супутньої патології у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ

Захворювання	Гіпертиреоз n=31		Еутиреоз n=47		Гіпотиреоз n=49	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гіпертонічна хвороба	23	74,2	41	87,2	45	91,8
ІХС	18	58,1	33	70,2	40	81,6
Стабільна стенокардія	18	58,1	31	66,0	39	79,6
Миготлива аритмія	20	64,5	11	23,4	13	26,5
Дисциркуляторна енцефалопатія	18	58,1	22	46,8	27	55,1
Ревматизм	1	3,2	2	4,3	3	6,1
Хронічний бронхіт	6	19,4	4	8,5	7	14,3
Захворювання ШКТ	7	22,6	11	23,4	35	71,4
Ожиріння III-IV ст.	4	12,9	19	40,4	37	75,5
Цукровий діабет	3	9,7	5	10,6	17	34,7
Захворювання статеві сфери	9	29,0	11	23,4	27	55,1
Захворювання сечовивідної системи	2	6,5	3	6,4	11	22,4

При аналізі скарг хворих 1-ої групи з підвищеною функцією ЩЗ - гіпертиреозом всі хворі відзначали збільшення ЩЗ, а також наявність об'ємного утворення в одній або обох частках ЩЗ, що достовірно не відрізняло цей показник в інших групах порівняння. 28 (90,3%) хворих 1-ої групи відзначали напади серцебиття. При цьому миготлива аритмія діагностована у 20 (64,5%) пацієнтів, тріпотіння передсердь - у 5 (16,1%). Ці показники істотно

відрізнялися від хворих 2-ої та 3-ої групи (еутиреоїдному і гіпотиреоїдному станах), що склало для миготливої аритмії 23,4% і 26,5% відповідно, і було обумовлене самостійним захворюванням серця, а не прямою дією надлишку тиреоїдних гормонів на провідну систему серця, як це відбувається при гіпертиреозі.

31 (63,3%) хворий у гіпотиреоїдному стані (3-я група) пред'являв діаметрально протилежну скаргу, а саме - наявність брадикардії, що достовірно відрізняло цих хворих від хворих з гіпертиреозом (1-а група). Прогресивне зниження маси тіла при підвищеному апетиті відзначили 17 (54,8%) хворих 1-ої групи, що не відзначено у хворих в еутиреоїдному і гіпотиреоїдному станах (2-ої та 3-ої групи). У 37 (75,5%) пацієнтів 3-ої групи зі зниженою функціональною активністю стверджено збільшення маси тіла, аж до розвитку ожиріння III-IV ступеня. Симптоми розладів нервової системи, а саме, тремтіння рук, ніг, губ, язика були відзначені у 27 (87,1%) хворих 1-ої групи, проте інтенсивність їх варіювала від ледве помітного тремтіння пальців рук до вираженого тремору, і залежала, передусім, від ступеня тяжкості гіпертиреозу, рівня тиреоїдних гормонів та стимулюючих тиреоїдних антитіл у сироватці крові, медикаментозної компенсації або субкомпенсації перелічених ознак гіпертиреозу. Даний симптом не відмічався у хворих в еутиреоїдному і гіпотиреоїдному станах (2-ої та 3-ої групи). Екзофтальм констатовано у 13 (41,9%) хворих 1-ої групи і його не відзначено у хворих інших груп. Гіперсимпатикотонію виявлено у 29 (93,5%) хворих 1-ої групи і вона характеризувалася дратівливістю, плаксивістю, емоційною лабільністю, невірноваженістю, що істотно відрізняло їх від хворих з нормальною і зниженою функцією ЩЗ, де цей показник склав 15% і 17% відповідно. З боку ШКТ 7 (22,6%) хворих 1-ої групи скаржилися на прискорений акт дефекації, диспептичні розлади у вигляді бурчання у животі, 8 (25,8%) хворих – на нудоту, 4 (12,9%) – на больові відчуття у животі. Ці симптоми не траплялися у хворих в еутиреоїдному і гіпотиреоїдному станах (2-а та 3-я групи), проте у них відзначені закрепи у 20 (20,8%) хворих, метеоризм - у 24 (25%) хворих, печія - у

22 (22,9%), відрижка - у 18 (18,7%).

У 23 (46,9%) пацієнтів 3-ої групи стверджено порушення пам'яті, загальмованість у 9 (18,4%), парестезії – у 25 (51,0%), зниження слуху - у 11 (22,4%). Скарги на загальну слабкість, головний біль достовірно не відрізнялися в досліджуваних групах і в відсотковому відношенні склали 88,1%, 79,3% і 92% відповідно. Хворі, які знаходилися в еутиреоїдному стані (2-а група), скаржилися на об'ємне утворення на шиї; з розвитком компресійного синдрому хворі скаржилися на відчуття дискомфорту - 45 (95,7%) осіб, на тиск в області шиї - 31 (65,9%), утруднення при ковтанні - 39 (83,0%), першіння і відчуття грудки в горлі - 41 (87,3%) пацієнт. Ці дані у відсотковому відношенні не відрізнялися від отриманих в інших досліджуваних групах.

Аналіз результатів фізикального обстеження ЩЗ у хворих показав, що у 27-и (21,3%) осіб солітарний вузол був в одній частці, декілька вузлів в одній частці у 19-и (14,9%) пацієнтів, декілька вузлів в одній частці і один у контрлатеральній частці у 23-х (18,1%), вузлова трансформація обох часток спостерігалася у 58-и (45,7%) хворих. Ми встановили залежність виникнення симптомів компресії на органи шиї, прилеглих до ЩЗ від розмірів і розміщення вузлового утворення, від ступеня збільшення залози, а також стадії АІТ: більш виражений компресійний синдром був характерний для хворих, у яких гіпертрофія ЩЗ була третього ступеня збільшення, вузли більше 2-х см у діаметрі і розташовувалися на внутрішній поверхні часток, а АІТ був у стадії склерозу або у змішаній стадії процесу. Було також встановлено, що компресійний синдром у хворих з АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації обумовлений, передовсім, наявністю вузлової трансформації у тиреоїдній тканині, особливо, якщо вони розташовувалися по внутрішній поверхні часток. У хворих, у яких АІТ був у стадії склерозу або змішаній стадії процесу, компресійний синдром пов'язаний не стільки з вузлами у ЩЗ, а з щільністю тиреоїдної тканини, яка досягала при АІТ у стадії склерозу хрящовидної щільності.

Внаслідок комплексного обстеження хворих, яке включало опитування, об'єктивне обстеження, проведення клінічно-лабораторних, інструментальних методів дослідження, а саме УЗД, ТГПАБ під контролем УЗД з подальшим цитологічним дослідженням пунктатів із об'ємних утворень, паранодулярної тканини, а також результатами післяопераційного патогістологічного дослідження видаленої тиреоїдної тканини встановлювали клінічний діагноз. Із 127 хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, які увійшли до групи клінічних спостережень у 43 (33,8%) хворих діагностовано АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації, у 42 (33,1%) - змішану стадію АІТ, у 42 (33,1%) - АІТ у стадії склерозу. Проаналізувавши отримані результати і співставляючи їх з клінічною картиною, ми відзначили залежність функціонального стану ЩЗ від стадії АІТ, оскільки відомо, що під впливом автоімунної агресії, в результаті деструкції та апоптозу тиреоїдних клітин зменшується кількість нормально функціонуючої тканини, що призводить до розвитку афункціональної ЩЗ - гіпотиреозу. Таким чином, 19 (15,0%) хворих з АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації перебували в еутиреоїдному стані, у 24 (18,9%) - діагностовано гіпертиреоз. У 42 (33,1%) пацієнтів діагностовано АІТ у змішаній стадії: з них 28 (22,0%) хворих перебували в еутиреоїдному стані, 7 (5,5%) пацієнтів - у гіпертиреїдному, 7 (5,5%) - у гіпотиреоїдному стані. У 42 (33,1%) хворих АІТ був у стадії склерозу та у всіх пацієнтів діагностовано гіпотиреоїдний стан.

Таким чином, вивчаючи та аналізуючи особливості клінічного перебігу вузлового зоба у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ, стадії АІТ, а також розташування вузлів у тиреоїдній тканині ми встановили, що скарги хворих залежать не тільки від наявності об'ємного утворення, гіпертрофії ЩЗ з розвитком компресійного синдрому, але й від гормонального тиреоїдного дисбалансу та екстратиреоїдних проявів. Для кожного гормонального тиреоїдного дисбалансу, що виникає внаслідок автоімунної агресії, є свої специфічні ознаки, а саме: для гіпертиреозу - приступи серцебиття, тремор, екзофтальм, зниження маси тіла, емоційна лабільність. Спільними для всіх досліджуваних груп є загальна слабкість, головний біль,

наявність зоба. Клінічні прояви гіпотиреоїдного стану характеризуються наявністю блідості шкіряних покривів, загальмованістю, схильністю до депресії, порушенням пам'яті, брадикардією, глухістю серцевих тонів при аускультатії серця. Ступінь виразності цих проявів залежить, передусім, від тривалості захворювання, функціональної активності ЩЗ, а також від стадії АІТ, яка виникає внаслідок аутоімунної агресії, що у свою чергу призводить до розвитку гіпотиреозу.

2.2. Методи дослідження

Комплексне обстеження хворих включало аналіз скарг, що пред'являлися пацієнтом при госпіталізації в стаціонар, вивчення анамнезу: з'ясовували тривалість і перебіг захворювання, динаміку скарг залежно від тривалості захворювання і функціональної активності ЩЗ. При збиранні анамнезу у пацієнтів з'ясовували наявність захворювань ЩЗ у родичів, наявність медулярного РЩЗ у сім'ї, попереднє опромінювання голови і шиї у хворого, мешкання в умовах природного йодного дефіциту, а також на радіаційно забруднених територіях для виключення синдрому множинної ендокринної неоплазії (МЕН), сімейного аденоматозного поліпозу.

При фізикальному обстеженні оцінювали загальний стан хворого, проводили візуальну оцінку області ЩЗ у передній і бокових проекціях, оцінювали стан підшкірних вен обличчя, шиї, грудної клітки, колір шкіри над залозою. Пальпаторне дослідження ЩЗ проводили за загальноприйнятою методикою: оцінювали форму, розмір, консистенцію, наявність або відсутність болі при пальпації, ступінь і характер збільшення ЩЗ. При пальпації вузлів оцінювали їх кількість, розмір, консистенцію, зміщення, характер поверхні пухлиноподібного утворення, а також наявність або відсутність больових відчуттів, визначали ступінь поширення зоба за грудиною, його мобільність, положення трахеї щодо середньої лінії шиї. Проводили дослідження зон регіонарного метастазування, а саме, пальпаторне дослідження паравазальних і

паратрахеальних груп лімфатичних вузлів, а також областей бокового трикутника шиї, аускультацию ЩЗ.

В рамках уніфікованої програми клінічно-лабораторних досліджень всім хворим досліджували клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, біохімічні показники крові, які проводилися за загальноприйнятими методиками. Крім того, для діагностичної інформативності автоімунного процесу при первинному обстеженні хворих використовували гематологічні індекси - лімфоцити-ШОЕ (ЛШОЕ) та лімфоцитарно-гранулоцитарний (ЛГ), які розраховувались за формулами:

$$\text{ЛШОЕ} = \% \text{лімфоцитів} \cdot \text{ШОЕ мм/год} / 100$$

$$\text{ЛГ} = \% \text{лімфоцитів} \cdot 10 / (\% \text{ сегментоядерних нейтрофілів} + \% \text{ несегментоядерних нейтрофілів} + \% \text{ еозинофілів} + \% \text{ базофілів})$$

Числа 100 і 10 у формулах є величинами, що використовуються для зручного застосування індексів.

Оцінку функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи проводили шляхом визначення концентрації тиреоїдних гормонів: Т3, Т4, Т4 вільн., а також ТТГ гіпофіза в сироватці крові імуноферментним методом. З метою підтвердження автоімунної патології ЩЗ всім хворим визначали рівень АТ-ТГ, АТ-ТПО у сироватці крові імуноферментним методом.

Визначення молекул середньої маси (МСМ) проводилося за методом Н.І.Габрієляна, В.І.Ліпатової (1984). Їх вміст визначали в ультрафіолетовому спектрі світла на спектрофотометрі СФ-6 при довжині хвилі 254 нм.

Вміст церулоплазміну у сироватці крові визначали за методом Ravin H.A (1961) у модифікації Мошкова К.А. та співавт. (1986). Метод базувався на реакції ферментативного окислення парафенілендіаміну церулоплазміном. Проби інкубували протягом однієї години у сухоповітряному термостаті при 37°C. Вміст пробірок колориметрували при довжині хвилі 530 нм.

Визначення вмісту гаптоглобіну проводили уніфікованим методом з використанням тест-наборів, який базувався на здатності гаптоглобіну

сироватки утворювати комплекс з гемоглобіном, який осаджували риванолом. За рівнем гемоглобіну, що залишався у розчині, фотометрично визначали вміст у сироватці крові гаптоглобіну.

Стан порожнинного і мембранного травлення тонкої кишки вивчали у 44 хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, які пред'являли скарги з боку ШКТ, шляхом визначення амілолітичної активності в біоптаті слизової оболонки, взятої з низхідного відділу 12-палої кишки при проведенні фіброезогастродуоденоскопії (ФЕГДС) фіброскопом фірми "Olympus" (Японія). Амілазу визначали за методикою Smyth і Roe. Методика полягала у порівнянні амілолітичної активності у 5 пробах, що давало можливість досліджувати стан порожнинного і мембранного травлення на підставі міцності зв'язку амілази з клітинною мембраною. 1-у пробу, С фракцію, отримували шляхом відмивання біоптату слизової оболонки з низхідного відділу 12-палої кишки в охолодженому розчині Рінгера при температурі $+3-+5^{\circ}\text{C}$, протягом 30 сек. Фракція С відображає активність амілази в міжворсинчастих просторах і цей показник свідчить про активність порожнинного травлення. Наступні 3 проби позначали як фракції D1, D2, D3. Дані фракції отримували шляхом послідовного переміщення шматочка слизової оболонки у 3 пробірки з охолодженим розчином Рінгера і струшування в шютелі-апараті по 3 хв. Сума фракцій D відображає кількість адсорбованої на ентероцитах амілази і свідчить про стан мембранного травлення. 5-у пробу, фракцію G, отримували шляхом гомогенізації біоптату слизової оболонки з подальшим додаванням в гомогенат рівної кількості охолодженого розчину Рінгера. Фракція G відображає кількість міцно зв'язаної амілази з ентероцитом і характеризує стан мембранного травлення. Потім отримані проби звільняли від зважених часток центрифугуванням при 5000 оборотах протягом 10 хвилин, після чого в надосадковій рідині визначали активність амілази. В якості субстрату використовували 0,1% розчин крохмалю. Активність ферменту визначали за кількістю гідролізованого крохмалю в міліграмах в перерахунку на 1 міліграм тканини за 1 хвилину інкубації ($\text{мкг.мг}^{-1}.\text{хв}^{-1}$).

Крім цих методів дослідження були використані інструментальні методи візуалізації ЩЗ, а саме ультразвукове дослідження ЩЗ, яке проводили на апараті «Sonoline SL-1» фірми Siemens, що працює у реальному масштабі, з частотою трансдюсера 7,5 МГц, в режимі сірої шкали. Оцінку ультразвукових критеріїв вузлових утворень і змін у ЩЗ проводили з метою диференціальної діагностики об'ємних утворень, визначення масштабності ураження автоімунним процесом тканини ЩЗ, для вирішення питання про обсяг операційного втручання на передопераційному етапі.

УЗД ЩЗ не вимагало спеціального приготування. Хворий займав стандартне положення на спині з підкладеним під плечовий пояс валиком і вигнутою шиєю. Дослідження починали з огляду передніх відділів шиї від області яремної вирізки до рівня під'язикової кістки. При УЗД ЩЗ у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ оцінювали розміщення залози (звичайне, зміщене, частково за грудиною, ектопія), її розміри і об'єм (зіставлення з нормою за статтю, зростом), межі, контури (рівні, нерівні, чіткі, нечіткі), форму (звичайна, уроджені аномалії: часточкова будова, аплазія, гіпоплазія), ехоструктуру (однорідна, неоднорідна), ехогенність (ізоехогенна, гіпоехогенна, гіперехогенна), кровоносні судини паренхіми ЩЗ (інтенсивність, симетричність), внутрішньоорганні зміни: характер змін, розташування, кількість утворень, контури, розміри, ехоструктуру, взаємовідношення ЩЗ з навколишніми структурами, стан регіонарних зон лімфовідтоку.

Ультразвукову оцінку ЩЗ починали з правої частки. Розраховували об'єм долі ЩЗ за методикою Brown. Загальний об'єм залози обчислювали при складанні об'ємів двох часток. Після визначення розмірів оцінювали ехоструктуру ЩЗ, її однорідність, загальну ехогенність. Оцінку загальної ехогенності тиреоїдної тканини проводили порівняно з ехоструктурою передщитоподібних м'язів. Оцінювали ехогенність вогнищевих змін у ЩЗ, зіставляючи з ехогенністю навколишньої тиреоїдної тканини, стан контурів об'ємних утворень, наявність капсули, гіпоехогенного обвідка. На завершення УЗД ЩЗ оцінювали стан регіонарних зон лімфовідтоку, до яких відносяться

югулярні, претрахеальні, паратрахеальні, передгорлові, загрудинні, надключичні й підключичні лімфатичні вузли. При оцінці стану югулярних лімфатичних судин голову пацієнта для кращої візуалізації судинного пучка повертали у бік, протилежний від досліджуваної сторони. Трансдюсер переміщували від надключичної області до кута нижньої щелепи в поперечному і повздовжньому напрямках. Головним орієнтиром у пошуку лімфатичних вузлів були судини.

Матеріалом для дослідження на передопераційному етапі були пунктати з патологічних утворень ЩЗ, а також паранодулярної тканини, отримані при проведенні ТГПАБ під контролем УЗД у всіх обстежуваних хворих. ТГПАБ проводили у горизонтальному положенні пацієнта з валиком під шиєю, без анестезії. Зону забирання матеріалу знезаражували 70% розчином етилового спирту. ТГПАБ проводили голкою розміром 23G з шприцом 20 мл. Потім відтягували поршень і проводили декілька (3–6) рухів поршня до появи аспірованого матеріалу в шприці. При неоднорідних утвореннях, що мали різну щільність і структуру, особливо великих розмірів, пункцію проводили в різних ділянках вузлового утворення. Крім цього, пунктували і паранодулярну тканину для визначення змін у тиреоїдній тканині, які відбувалися під впливом автоімунної агресії. Після вилучення голки місце проколу притискували на 10–15 хвилин. Матеріал наносили тонким шаром на предметне скло. Забарвлення препаратів проводили гематоксилін-еозином або за Паппенгеймом з подальшою мікроскопією. Цитологічний мазок вважався інформативним за наявності в ньому (них) більше 6 кластерів по 10 клітин фолікулярного епітелію. При недостатній кількості клітинного матеріалу ТГПАБ проводили повторно.

У післяопераційному періоді видалену тканину ЩЗ піддавали гістологічному дослідженню. Матеріал забирали з периферійних і центральних ділянок патологічно зміненої ЩЗ, а також з різних за макроскопічним виглядом вогнищ і фіксували у 10% формаліні; потім піддавали парафіновій проводці за стандартними методиками, після чого виготовляли зрізи товщиною 5-7 мкм.

Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, а також пікрофуксином за методом Ван-Гізон для виявлення сполучнотканинних структур. При гістологічному дослідженні враховували структуру залози і наявність у ній змін: розмір фолікулів, характер колоїду, величину тироцитів, їх ядер і ядерець, наявність, кількість і розподіл В-клітин; характер вузлових утворень. Крім того, враховували інтенсивність, характер і ступінь поширеності лімфоїдної інфільтрації у залозі, розміри лімфоїдних фолікулів, появу псевдовузлової структури залози у зв'язку з її фіброзуванням, а також ступінь фіброзу.

Ми запропонували ранжирування ступеня лімфоїдної інфільтрації ЩЗ за 6 ступенями виразності. Нульовий ступінь означає відсутність лімфоїдної інфільтрації. У наших групах такі випадки виключені. Самий незначний ступінь лімфоїдної інфільтрації ми ранжирували як 0,5 балів і оцінювали у випадках наявності дрібних поодиноких скупчень лімфоїдних клітин без центрів розмноження.

Перший, слабкий ступінь лімфоїдної інфільтрації ми ранжирували як 1 бал, або одну умовну одиницю, за наявності невеликих груп лімфоїдних інфільтратів, що формували лімфоїдні фолікулоподібні утворення, але без центрів розмноження. Другим (2 бали або дві умовні одиниці) ступенем лімфоїдної інфільтрації позначали наявність невеликої кількості щільних груп лімфоїдних клітин, зосереджених у різних ділянках залози, частина з яких містить невеликі гермінативні центри. Третій ступінь (3 бали або три умовні одиниці) відповідав наявності щільних вогнищевих інфільтратів з лімфоїдними фолікулами, що мали центри розмноження і невеликі полосовидні інфільтрати з лімфоцитів, що дифузно пронизували тканину залози. Четвертий ступінь лімфоїдної інфільтрації ЩЗ (4 бали або чотири умовні одиниці) відповідав наявності як крупних множинних лімфоїдних фолікулів з гермінативними центрами, так і дифузною лімфоїдною інфільтрацією, що густо заселяла тканину ЩЗ. Слід підкреслити, ступінь лімфоїдної інфільтрації від 0,5 до 1,0 умовної одиниці з наявністю невеликої кількості вогнищ з 2-м ступенем

лімфоїдної інфільтрації відповідали вогнищевій формі АІТ. Третій ступінь лімфоїдної інфільтрації відповідав дифузно-вогнищевому АІТ, а четвертий ступінь лімфоїдної інфільтрації відповідав дифузному АІТ.

Стадії розвитку дифузного АІТ ми класифікували за розробленими нами раніше критеріями [73]. Перша стадія – лімфоїдне переважання, для якої характерна наявність дифузної лімфоїдної інфільтрації в тиреоїдній тканині. Друга, змішана стадія, що характеризувалася наявністю дифузної лімфоїдної інфільтрації з дифузним розростанням сполучної тканини, що ділить ЩЗ на часточки - це початковий прояв склерозу. При забарвленні за Ван-Гізон виявлялася розгалужена мережа колагенових волокон у ЩЗ, яка ділила її на досить рівномірні часточки, іноді різної величини і невеликі фіброзні вогнища. Третя, стадія склерозу, кваліфікувався при переважанні склерозу, при якій залишалися дифузні і вогнищеві лімфоїдні інфільтрати з наявністю ділянок проліферації у ЩЗ. Особливе значення ми надавали наявності В-клітин.

Наявність невеликих вогнищ В-клітинної трансформації кваліфікувалися нами як слабкий ступінь, і оцінювалася як 1-а умовна одиниця. Наявність вогнищ В-клітинної трансформації в цілій часточці, представлений до 10 фолікулів, кваліфікувалася нами як 2-і умовних одиниці. Наявність дифузних множинних вогнищ В-клітинної інфільтрації, розкиданих по всій залозі оцінювалася нами як 3-и умовних одиниці.

Для оцінки якості життя ми застосовували адаптовану російськомовну версію короткої форми Medical Study Short Form (SF-36) [49]. 36 пунктів цього запитальника згруповано в 8-м шкал: фізичне функціонування, ролева діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я. Показники кожної шкали варіювали від 0 до 100 балів (де 100 балів - повне здоров'я). Всі шкали формували два показники: душевне і фізичне благополуччя. Результати представлені у вигляді оцінок в балах за шкалами, складеними таким чином, що вища оцінка вказує на вищий рівень якості життя.

Статистичне обчислення отриманих показників проводилося за

допомогою стандартного офісного пакету «Microsoft Office XP» та статистичних програм для медико-біологічних досліджень «Biostatista», Version 4.03 для Windows, з визначенням середніх арифметичних M , середньоквадратичного відхилення σ , середньої похибки середньої величини m , t -розподілення Стюдента. Різниця між порівнювальними показниками визнавалася вірогідною, якщо значення вірогідності було більше або дорівнювало 95 % ($p < 0,05$).

Розділ 3

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ
ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ
У ХВОРИХ НА ВУЗЛОВИЙ ЗОБ У ПОЄДНАННІ З АВТОІМУННИМ
ТИРЕОЇДИТОМ**

3.1. Характеристика біохімічних показників, гематологічних індексів і маркерів ендогенної інтоксикації у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом

Щитоподібна залоза, як залоза внутрішньої секреції, відіграє важливу роль у регулюванні метаболічних процесів в організмі. Вивчення особливостей метаболічних процесів має визначне діагностичне значення, тому що у ряді випадків вони можуть домінувати у клінічній картині захворювання або передувати явній ендокринопатії. В результаті тиреоїдного гормонального дисбалансу в організмі хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ можуть відбуватися не тільки функціональні зміни в діяльності багатьох органів та систем, а також і метаболічні порушення, які можуть призвести до розвитку ендогенної інтоксикації автоімунного походження.

Провідне місце у діагностиці ступеня тяжкості перебігу тиреопатій автоімунного походження має визначення низки біохімічних показників сироватки крові. Вміст досліджуваних біохімічних показників (загального білка, сечовини, креатиніну, глюкози, білірубину та його фракцій, а також активність трансаміназ) сироватки крові відображено у табл. 3.1.

Результати проведених нами досліджень щодо біохімічних показників сироватки крові показали, що вміст сечовини достовірно ($p < 0,05$) збільшувався порівняно з 1-ою контрольною групою ($4,25 \pm 0,27$ ммоль/л): $5,85 \pm 0,25$ ммоль/л - у хворих в еутиреоїдному стані; $5,96 \pm 0,34$ ммоль/л - у стані гіпертиреозу; $6,93 \pm 0,47$ ммоль/л - у гіпотиреоїдному стані. Слід зазначити, що у хворих в еутиреоїдному та гіпертиреозному стані цей показник не виходив за межі

фізіологічної норми. Підвищення вмісту сечовини, особливо у хворих з гіпотиреозом, пов'язано, насамперед, з порушенням функціональної активності ЩЗ та синтезу гормонів, які приймають участь у регулюванні обміну речовин, у тому числі, й обміну білків. Крім того, такі зміни можуть бути викликані розвитком ендогенної інтоксикації аутоімунного генезу.

Таблиця 3.1

Біохімічні показники сироватки крові хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ (M±m)

Показники	1-а група контролю (n=37)	Хворі з вузловим зобом ЩЗ у поєднанні з АІТ (n=127)		
		Еутиреоз (n=47)	Гіпертиреоз (n=31)	Гіпотиреоз (n=49)
Загальний білок, г/л	76,92±5,05	89,04±6,5	93,77±7,02	85,06±5,88
Сечовина, ммоль/л	4,25±0,27	5,85±0,25*	5,96±0,34*	6,93±0,47*
Креатинін, ммоль/л	0,064±0,004	0,089±0,002*	0,087±0,004*	0,091±0,003*
АСТ, мкмоль/мл·ч	0,39±0,02	0,41±0,03	0,42±0,04	0,4±0,02
АЛТ, мкмоль/мл·ч	0,51±0,04	0,59±0,06	0,89±0,06*	0,53±0,04
Загальний білірубін, мкмоль/л	10,78±0,88	14,22±0,93*	15,06±0,96*	17,01±0,79*
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,7±0,14	3,94±0,18*	3,43±0,22*	4,84±0,23*
Непрямий білірубін, мкмоль/л	8,09±0,43	10,51±0,52*	11,53±0,64*	11,72±0,74*
Глюкоза, ммоль/л	4,46±0,24	4,97±0,29	7,95±0,35*	5,08±0,27

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно 1-ої групи контролю.

У хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ також стверджено статистично достовірне ($p < 0,05$) підвищення в сироватці крові іншого показника білкового обміну – креатиніну, порівняно з 1-ою контрольною групою (0,064±0,004 ммоль/л); 0,089±0,002 ммоль/л - у хворих в еутиреїдному стані; 0,087±0,004 ммоль/л - у стані гіпертиреозу; 0,091±0,003 ммоль/л - у гіпотиреїдному стані. Підвищення його вмісту зумовлено як посиленням утворення, так і затримкою цього метаболіту в організмі. Підвищення вмісту креатиніну у сироватці крові може бути викликано також, з одного боку, зміною ендокринного балансу організму, а з іншого – імунними розладами.

Біохімічні дослідження виявили у хворих на вузловий зоб з гіпертиреозом достовірне ($p < 0,05$) підвищення вмісту глюкози у сироватці крові, порівняно з 1-ою контрольною групою від $4,46 \pm 0,24$ ммоль/л до $7,95 \pm 0,35$ ммоль/л, що виходило за межі фізіологічної норми. Для інших груп хворих змін вмісту глюкози не спостерігалось. Вміст сечовини, креатиніну та глюкози наведено на рис. 3.1.

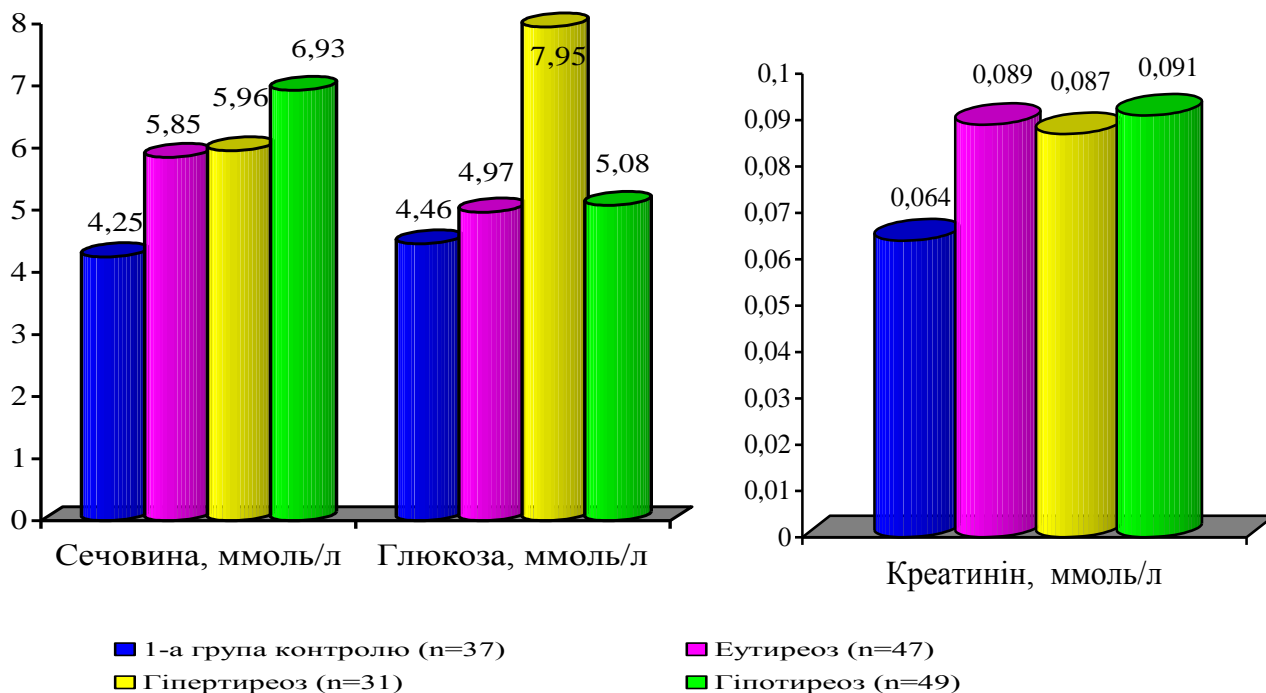


Рис. 3.1. Вміст сечовини, креатиніну та глюкози у сироватці крові хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ.

Рисунок засвідчує, що найбільші зміни вмісту досліджуваних біохімічних показників характерні для хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ у стані гіпертиреозу. Виявлені зміни вмісту сечовини та креатиніну у сироватці крові можуть свідчити також про порушення функціонального стану печінки. Тому, була проведена оцінка функцій печінки у хворих досліджуваних груп за такими індикаторами, як активність трансаміназ і вміст загального білірубіну та його фракцій. Отримані результати дослідження не виявили змін активності АСТ в

сироватці крові в усіх групах пацієнтів, порівняно з 1-ою групою контролю. Активність АЛТ також не змінювалася у хворих з еутиреозом та гіпотиреозом. Суттєву зміну активності АЛТ виявлено лише у хворих в гіпертиреοїдному стані – $0,89 \pm 0,06$ мкмоль/мл·ч, порівняно з 1-ою групою контролю - $0,51 \pm 0,04$ мкмоль/мл·ч, і цей показник виходив за межі фізіологічної норми. Така зміна свідчить, що за умов ендогенної інтоксикації активність індикаторного ферменту крові збільшується, що може вказувати на наявність структурно-функціональних порушень у плазматичних і мітохондріальних мембранах клітин печінки хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ у стані гіпертиреозу.

У хворих всіх груп виявлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення вмісту загального білірубіну у сироватці крові відносно 1-ої групи контролю - $10,78 \pm 0,88$ мкмоль/л, становив $14,22 \pm 0,93$ мкмоль/л при еутиреозі, $15,06 \pm 0,96$ мкмоль/л при гіпертиреозі та $17,01 \pm 0,79$ мкмоль/л при гіпотиреозі. При цьому рівень непрямого білірубіну в усіх групах пацієнтів також достовірно ($p < 0,05$) перевищував рівень 1-ої групи контролю - $8,09 \pm 0,43$ мкмоль/л, при еутиреозі - $10,51 \pm 0,52$ мкмоль/л, при гіпертиреозі - $11,53 \pm 0,64$ мкмоль/л та при гіпотиреозі - $11,72 \pm 0,74$ мкмоль/л. Рівень прямого білірубіну в усіх групах пацієнтів також достовірно ($p < 0,05$) перевищував рівень 1-ої групи контролю - $2,7 \pm 0,14$ мкмоль/л, при еутиреозі - $3,94 \pm 0,18$ мкмоль/л, при гіпертиреозі - $3,43 \pm 0,22$ мкмоль/л та при гіпотиреозі - $4,84 \pm 0,23$ мкмоль/л. Отримані результати можуть свідчити про підвищення швидкості синтезу білірубіну, яка перевищує екскреторну здатність печінки.

Динаміку активності трансаміназ і вмісту загального білірубіну та його фракцій наведено на рис. 3.2. В якості критерію метаболічних порушень в організмі хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ ми визначали вміст гострофазних білків – церулоплазміну, гаптоглобіну та МСМ.

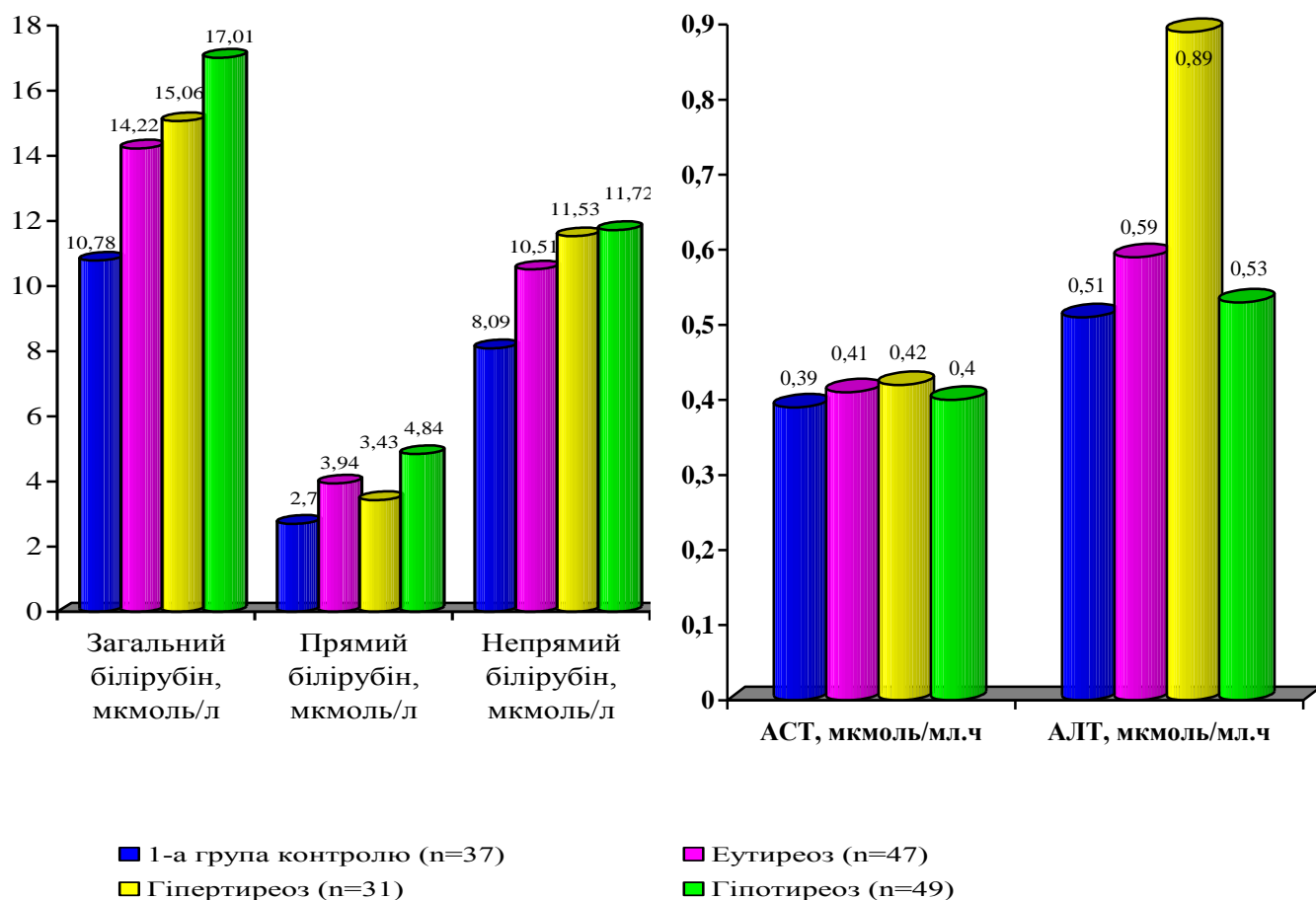


Рис. 3.2. Активність трансаміназ і вміст загального білірубину та його фракцій у сироватці крові хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ.

Результати досліджень свідчили про достовірне підвищення вмісту МСМ, гаптоглобіну та церулоплазміну в усіх хворих 3-х клінічних груп (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вміст гострофазних білків і МСМ у сироватці крові хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ (M±m)

Показники	1-а група контролю (n=37)	Еутиреоз (n=47)	Гіпертиреоз (n=31)	Гіпотиреоз (n=49)
Молекули середньої маси, ум.од.	0,181±0,008	0,432±0,032*	0,568±0,041*	0,319±0,018*
Гаптоглобін, г/л	1,14±0,09	2,07±0,15*	2,25±0,17*	1,96±0,16*
Церулоплазмін, мг/л	464,9±33,2	589,8±47,2*	624,3±53,1*	546,4±23,1*

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно 1-ої групи контролю

Результати досліджень свідчили про достовірне підвищення відносно 1-ої групи контролю ($p < 0,05$): вмісту МСМ – від $0,181 \pm 0,008$ ум.од. до $0,432 \pm 0,032$ ум.од. при еутиреозі, $0,568 \pm 0,041$ ум.од. при гіпертиреозі, $0,319 \pm 0,018$ ум.од. при гіпотиреозі; гаптоглобіну – від $1,14 \pm 0,09$ г/л до $2,07 \pm 0,15$ г/л при еутиреозі, $2,25 \pm 0,17$ г/л при гіпертиреозі, $1,96 \pm 0,16$ г/л при гіпотиреозі, та церулоплазміну: від $464,9 \pm 33,2$ мг/л до $589,8 \pm 47,2$ мг/л при еутиреозі, $624,3 \pm 53,1$ мг/л при гіпертиреозі, $546,4 \pm 23,1$ мг/л при гіпотиреозі.

Динаміку вмісту гострофазних білків та МСМ у сироватці крові у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ наведено на рис. 3.3.

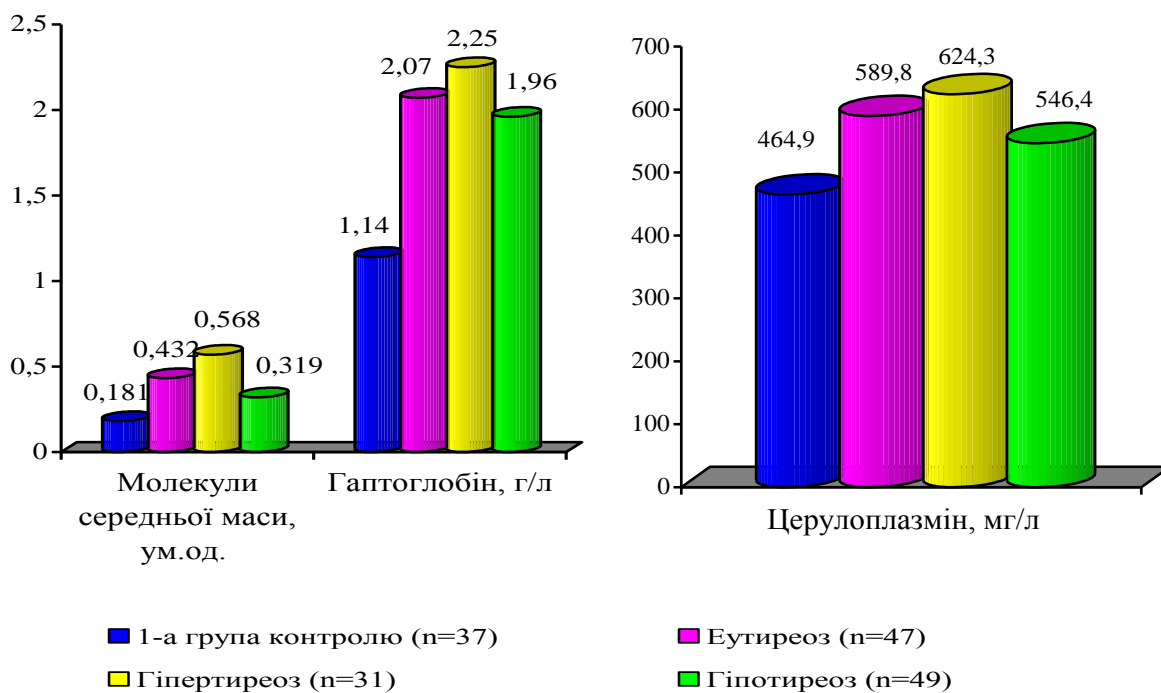


Рис. 3.3. Вміст гострофазних білків та МСМ у сироватці крові у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ.

Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити висновок про те, що одним з механізмів метаболічних порушень в організмі хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ є активація синтезу гострофазних білків та накопичення токсичних продуктів обміну, які приймають участь у розвитку патологічного

стану- ендогенної інтоксикації автоімунного генезу. Особливо це виражено у хворих з гіпертиреозом та еутиреозом, що свідчить про активність автоімунної агресії в тиреоїдній тканині. Таким чином, динаміка вмісту МСМ, гаптоглобіну, церулоплазміну у сироватці крові хворих є об'єктивним критерієм оцінки тяжкості захворювання і залежить від функціональної активності ЩЗ.

В усіх клінічних групах не виявлено змін відносно кількості еритроцитів, гемоглобіну, сегментоядерних нейтрофілів, а також кольорового показника крові та швидкості осадження еритроцитів (ШОЕ). Результати дослідження гематологічних показників у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ відображено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Гематологічні показники у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ (M±m)

Показники	1-а група контролю (n=37)	Еутиреоз (n=47)	Гіпертиреоз (n=31)	Гіпотиреоз (n=49)
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/л$	4,15±0,2	4±0,17	3,98±0,12	3,89±0,19
Гемоглобін, г/л	128,9±4,3	126,5±5,2	125,3±4,6	122,2±3,5
ШОЕ, мм/год	9,05±0,48	7,86±0,65	10,95±0,97	9,85±0,78
Лейкоцити, $10^9/л$	4,83±0,3	6,62±0,39*	6,41±0,34*	6,8±0,24*
Еозинофіли, %	0,81±0,04	2,29±0,31*	2,95±0,8*	1,78±0,13*
Паличкоядерні нейтрофіли, %	3,75±0,19	4,63±0,24*	4,39±0,25*	4,51±0,23*
Сегментоядерні нейтрофіли, %	56,29±2,11	56,1±3,82	53,35±2,97	54,4±2,78
Лімфоцити, %	22,04±1,95	30±1,1*	33,45±2,03*	31,8±1,75*
Моноцити, %	8,95±0,32	5,49±0,45*	6,55±0,62*	5,78±0,33*

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно 1-ої групи контролю

Для всіх клінічних груп хворих характерним було статистично достовірне

($p < 0,05$) підвищення гематологічних показників порівняно з 1-ою групою контролю, а саме: лейкоцитів – від $4,83 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ до $6,62 \pm 0,39 \cdot 10^9/\text{л}$ при еутиреозі, $6,41 \pm 0,34 \cdot 10^9/\text{л}$ при гіпертиреозі, $6,8 \pm 0,24 \cdot 10^9/\text{л}$ при гіпотиреозі; еозинофілів – від $0,81 \pm 0,04 \%$ до $2,29 \pm 0,31 \%$ при етиреозі, $2,95 \pm 0,8 \%$ при гіпертиреозі, $1,78 \pm 0,13 \%$ при гіпотиреозі; лімфоцитів – від $22,04 \pm 1,95 \%$ до $30 \pm 1,1 \%$ при еутиреозі, $33,45 \pm 2,03 \%$ при гіпертиреозі, $31,8 \pm 1,75 \%$ при гіпотиреозі; моноцитів – від $8,95 \pm 0,32 \%$ до $5,49 \pm 0,45 \%$ при еутиреозі, $6,55 \pm 0,62 \%$ при гіпертиреозі, $5,78 \pm 0,33 \%$ при гіпотиреозі. При цьому, вказані показники були в межах фізіологічної норми, тому вони не несли діагностичної цінності. При зведенні гематологічних показників лейкоцитарної формули, еритроцитів та ШОЕ у гематологічні індекси, а саме: індекс лімфоцити-ШОЕ (ІЛШОЕ) та лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ) були отримані наступні результати. Відзначено достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня ІЛШОЕ та ІЛГ порівняно з 1-ою групою контролю у всіх досліджуваних групах: ІЛШОЕ - від $1,40 \pm 0,06$ до $3,05 \pm 0,21$ при еутиреозі, $3,52 \pm 0,36$ при гіпертиреозі, $2,24 \pm 0,16$ при гіпотиреозі; ІЛГ - від $4,36 \pm 0,20$ до $5,39 \pm 0,21$ при еутиреозі, $5,53 \pm 0,47$ при гіпертиреозі, $4,82 \pm 0,22$ при гіпотиреозі (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Індекс лімфоцити-ШОЕ та лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності тиреоїдної тканини (M±m)

Показники	Контроль (n=15)	Еутиреоз (n=56)	Гіпертиреоз (n=20)	Гіпотиреоз (n=51)
ІЛШОЕ	$1,4 \pm 0,06$	$3,05 \pm 0,21^*$	$3,52 \pm 0,36^*$	$2,24 \pm 0,16^*$
ІЛГ	$4,36 \pm 0,2$	$5,39 \pm 0,21^*$	$5,53 \pm 0,47^*$	$4,82 \pm 0,09^*$

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно контролю

Отримані результати свідчать про суттєве підвищення ІЛШОЕ та ІЛГ у всіх досліджуваних групах порівняно з 1-ою групою контролю. Показники ІЛШОЕ та ІЛГ у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від

функціональної активності тиреоїдної тканини наведено на рис. 3.4.

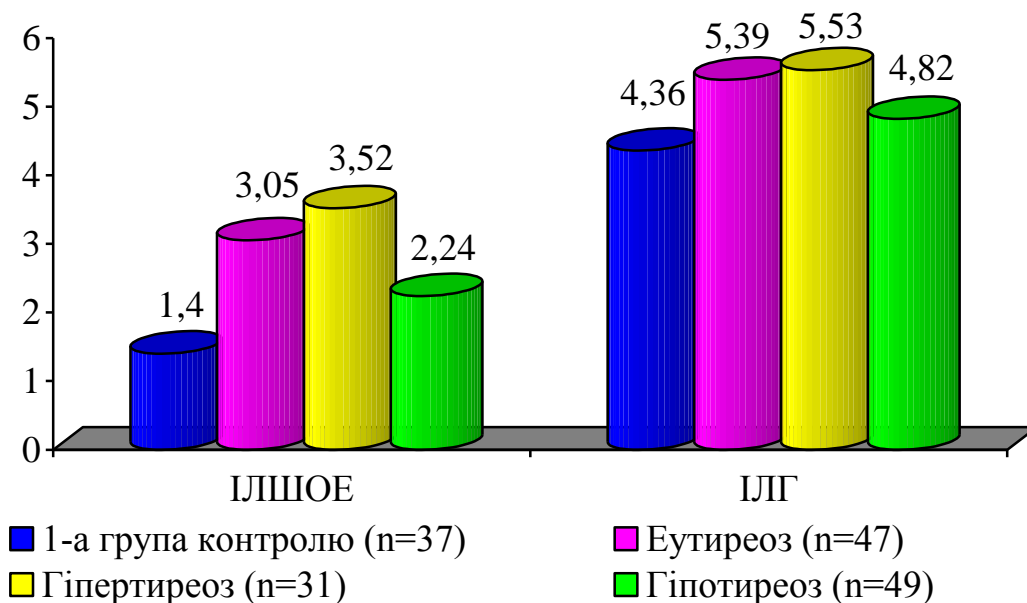


Рис. 3.4. Індекс лімфоцити-ШОЕ та лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності тиреоїдної тканини.

Індекс ІЛШОЕ відображує взаємопов'язане за умов автоімунних захворювань збільшення відносної кількості лімфоцитів, які синтезують антитіла, та ШОЕ, яка підвищується за присутності зростаючих концентрацій антитіл. Якщо ці показники розглядати окремо один від одного, то їх важко використовувати у діагностиці. При об'єднанні цих показників у наведені індекси – діагностична чутливість значно підвищується. Тому навіть незначне зростання ШОЕ та кількості лімфоцитів призводить до помітного збільшення індексу, що дозволяє діагностувати автоімунний процес у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ з різною функціональною активністю тиреоїдної тканини.

Діагностична інформативність індексу відношення кількості лімфоцитів до гранулоцитів базується на відносному збільшенні кількості лімфоцитів, які тісно пов'язані з автоімунними реакціями, та на взаємопов'язаному відносному зменшенні суми гранулоцитів крові. Внаслідок цього ІЛГ у хворих підвищується, що дозволяє діагностувати автоімунну природу захворювання

ЩЗ.

Таким чином, встановлено, що гематологічні індекси у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ з різною функціональною активністю тиреоїдної тканини збільшуються по-різному. Це збільшення залежить від ступеня виразності автоімунної агресії, що опосередковано дозволяє судити про функціональну активність ЩЗ та морфологічні зміни, тому що тяжкість автоімунної агресії відображає морфологічні зміни у ЩЗ.

На підставі результатів проведеного дослідження можна зробити висновок про те, що існують закономірності щодо змін гематологічних індексів та біохімічних показників у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, які залежать від функціональної активності тиреоїдної тканини і це дозволяє використовувати їх як кількісні методи об'єктивної оцінки ступеня тяжкості перебігу захворювання.

Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити висновок, що одним із механізмів метаболічних порушень в організмі хворих є активація синтезу гострофазних білків та накопичення токсичних продуктів обміну, які приймають участь у розвитку патологічного стану – ендогенної інтоксикації автоімунного генезу.

3.2. Стан травної функції тонкої кишки у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом

За фізіологічних умов ендокринні залози, у тому числі й щитоподібна, приймають участь у регуляції функції та трофіки органів травлення. Однак, питання щодо стану органів травлення у хворих з тиреопатіями автоімунного генезу недостатньо вивчені. Патологічні порушення з боку органів травлення у більшості хворих цієї категорії супроводжуються розвитком більш тяжкого стану, яке обумовлене гормональним тиреоїдним дисбалансом, а також розвитком ендогенної інтоксикації автоімунного походження, сприяючи виникненню в організмі метаболічних порушень.

Із 127 хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ 44 (34,6%) пацієнта пред'явили скарги з боку ШКТ: 16 (12,6%) хворих - знаходились в еутиреοїдном стані (перша група), у 10 (7,9%) пацієнтів – діагностовано гіпертиреоз (друга група), у 18 (14,2%) хворих – гіпотиреοїдний стан (третья група). 1-у групу контролю (здорові особи) склали 37 осіб, що не мали захворювань ЩЗ та захворювань аутоїмунного генезу, 2-у групу контролю склали 47 хворих, що знаходилися на лікуванні з приводу доброякісних вузлових утворень ЩЗ. 2-а група контролю розподілена на 3-и підгрупи, залежно від функціональної активності ЩЗ: до 1-οї підгрупи віднесені 15 хворих в еутиреοїдному стані, до 2-οї – 11 пацієнтів у гіпертиреοїдному стані, 3-ю підгрупу склали 21 хворий у гіпотиреοїдному стані.

Хворі першої групи пред'являли скарги пов'язані не тільки зі збільшенням ЩЗ, а також скарги з боку ШКТ, а саме печію - 9 (56,3%) хворих, відрижку - 6 (37,5%) пацієнтів, метеоризм – 9 (56,3%), закрепи – 5 (31,3%) хворих. Інтенсивність диспепсичних розладів у даних хворих була різною. При проведенні ФЕГДС у даних хворих були виявлені наступні органічні порушення з боку ШКТ: у 5 (31,3%) хворих була діагностована еритематозна гастропатія, у 4 (25%) – еритематозна дуоденопатія, у 7 (43,7%) - дуоденогастральний рефлекс, у 2 (12,5%)- атрофія слизової оболонки шлунка, у 4 (25,8%)- виявлені ознаки недостатності кардіального відділу шлунка. У 5 (31,3%) хворих органічної патології ШКТ не виявлено. У 85% випадків була комбінована патологія ШКТ, а саме еритематозна гастропатія і дуоденопатія, еритематозна гастропатія з дуоденогастральним рефлексом, а також ознаки недостатності кардіального відділу шлунка або її атрофії.

Хворі другої групи пред'являли наступні скарги з боку ШКТ: у 7 (70%) хворих, в результаті порушення моторно-евакуаторної функції кишечника спостерігалися проноси, зниження маси тіла – 7 (70%) хворих, бурчання в животі – 8 (80%), нудота – 5 (50%), болі в верхніх відділах живота – 4 (40%) хворих. У даних хворих при ендоскопічному дослідженні ШКТ були виявлені: еритематозна гастропатія у 6 (60%) хворих, еритематозна дуоденопатія – 5 (50%)

хворих, дуоденогастральний рефлюкс – 5 (50%) хворих. У даної категорії пацієнтів ми не спостерігали ознак недостатності кардіального відділу шлунка, атрофії слизової оболонки шлунка, а також ерозивної гастродуоденопатії.

У 18 пацієнтів третьої групи були виявлені наступні ознаки порушення ШКТ: печія – у 13 (72,2%) хворих, нудота – у 10 (55,5%), відрижка – у 12 (66,7%), закрепи – у 15 (83,3%), метеоризм – у 15 (83,3%), періодичні болі в верхніх відділах живота, а також відчуття дискомфорту – у 7 (38,9%) хворих. Недостатність кардіального відділу шлунка – у 7 (38,9%), вогнищева гастропатія – у 7 (38,9%) хворих, еритематозна гастропатія – у 7 (38,9%) хворих, еритематозна дуоденопатія – у 4 (22,2%), рубцева дуоденопатія – у 4 (22,2%), атрофія слизової оболонки шлунка – у 5 (27,8%) хворих, дуоденогастральний рефлекс – у 14 (77,8%).

Визначення активності ферментів гідролізу вуглеводів слизової оболонки тонкої кишки у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ. Була досліджена амілолітична активність слизової оболонки тонкої кишки у 44 хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, у залежності від функціональної активності ЩЗ. Показники активності амілази слизової оболонки тонкої кишки відображені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Активність амілази слизової оболонки тонкої кишки у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності тиреоїдної тканини (M±m)

Показники (мкг·мг ⁻¹ ·хв ⁻¹)	1-ша група порівняння (n=37)	Еутиреоз (n=16)	Гіпертиреоз (n=10)	Гіпотиреоз (n=18)
C	15,51±1,32	23,09±1,95*	34,02±3,1*	21,31±1,8*
D ₁	11,65±1,05	32,56±2,74*	47,04±3,6*	15,87±1,82*
D ₂	8,84±0,64	11,53±1,11*	18,22±1,09*	12,05±1,09*
D ₃	7,74±0,7	10,31±0,73*	29,06±2,55*	10,95±0,98*
G	12,53±1,12	16,07±1,18*	31,78±2,62*	15,49±0,93*
Сума (D)	28,22±2,06	54,4±5,53*	94,32±7,7*	38,87±3,72*

Примітка: * - p<0,05 відносно 1-ої групи контролю.

Вивчення активності ферментів гідролізу вуглеводів слизової оболонки

тонкої кишки хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ дозволило встановити, що в усіх групах спостереження відбувається достовірне ($p < 0,05$) підвищення всіх досліджуваних параметрів амілолітичної активності, порівняно з 1-ою групою контролю.

Активності амілази стверджена в усіх клінічних групах, а саме: у фракції С від $15,51 \pm 1,32$ до $23,09 \pm 1,95$ при еутиреозі, $34,02 \pm 3,1$ при гіпертиреозі, $21,31 \pm 1,8$ при гіпотиреозі; у фракції D_1 від $11,65 \pm 1,05$ до $32,56 \pm 2,74$ при еутиреозі, $47,04 \pm 3,6$ при гіпертиреозі, $15,87 \pm 1,82$ при гіпотиреозі; у фракції D_2 від $8,84 \pm 0,64$ до $11,53 \pm 1,11$ при еутиреозі, $18,22 \pm 1,09$ при гіпертиреозі, $18,22 \pm 1,09$ при гіпотиреозі; у фракції D_3 від $7,74 \pm 0,7$ до $10,31 \pm 0,73$ при еутиреозі, $29,06 \pm 2,55$ при гіпертиреозі, $10,95 \pm 0,98$ при гіпотиреозі; у фракції G від $12,53 \pm 1,12$ до $16,07 \pm 1,18$ при еутиреозі, $31,78 \pm 2,62$ при гіпертиреозі, $15,49 \pm 0,93$ при гіпотиреозі; сумі (D) від $28,22 \pm 2,06$ до $54,4 \pm 5,53$ при еутиреозі, $94,32 \pm 7,7$ при гіпертиреозі, $38,87 \pm 3,72$ при гіпотиреозі

Активність ферменту в усіх фракціях була значно підвищеною, але більш виражено у хворих, які знаходилися в гіпертиреоїдному та еутиреоїдному станах. Активність амілази слизової оболонки тонкої кишки у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ наведено на рис. 3.5.

Інтенсивність травлення у хворих на вузловий зоб у відсутності АІТ наведено у таблиці 3.6.

За результатами дослідження активності ферментів гідролізу вуглеводів слизової оболонки тонкої кишки хворих на вузловий зоб без АІТ встановлено, що в усіх групах спостереження відбувається достовірне ($p < 0,05$) змінення всіх досліджуваних параметрів амілолітичної активності, порівняно з 1-ою групою контролю.

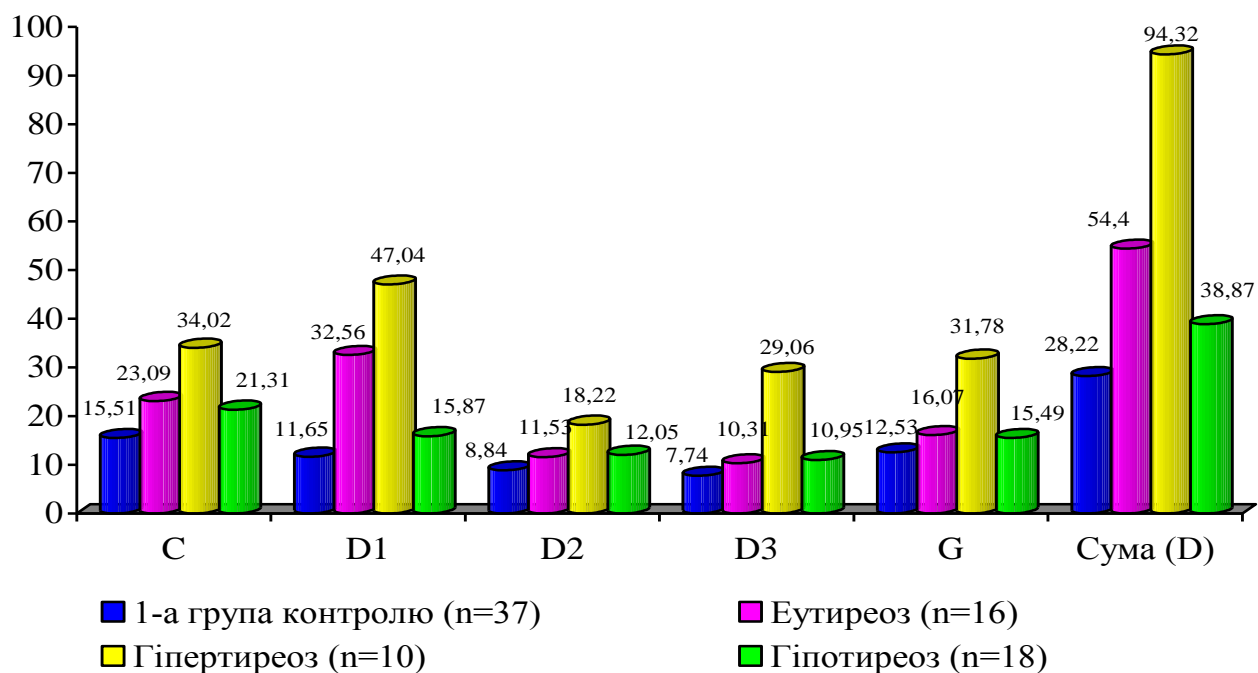


Рис. 3.5. Амілолітична активність слизової оболонки тонкої кишки у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ.

Таблиця 3.6

Активність амілази слизової оболонки тонкої кишки у хворих на вузловий зоб, залежно від функціональної активності тиреоїдної тканини без АІТ (M±m)

Показники (мкг·мг ⁻¹ ·хв ⁻¹)	1-а група порівняння (n=37)	Еутиреоз (n=15)	Гіпертиреоз (n=11)	Гіпотиреоз (n=21)
C	15,51±1,32	11,71±1,26*	21,35±2,59*	11,12±1,71*
D1	11,65±1,05	8,51±1,09*	14,73±1,12*	8,43±1,17*
D2	8,84±0,64	7,05±0,54*	10,73±0,67*	6,57±0,87*
D3	7,74±0,7	5,67±0,73*	10,33±1,03*	5,31±0,95*
G	12,53±1,12	9,53±0,93*	15,42±0,87*	9,46±0,98*
Сума (D)	28,22±2,06	21,23±2,13*	35,79±2,81*	20,31±2,61*

Примітка: * - p<0,05 відносно 1-ої групи контролю.

Активність амілази підтверджена в усіх клінічних групах, а саме: у фракції С від $15,51 \pm 1,32$ до $11,71 \pm 1,26$ при еутиреозі, $21,35 \pm 2,59$ при гіпертиреозі, $11,12 \pm 1,71$ при гіпотиреозі; у фракції D_1 від $11,65 \pm 1,05$ до $8,51 \pm 1,09$ при еутиреозі, $14,73 \pm 1,12$ при гіпертиреозі, $8,43 \pm 1,17$ при гіпотиреозі; у фракції D_2 від $8,84 \pm 0,64$ до $7,05 \pm 0,54$ при еутиреозі, $10,73 \pm 0,67$ при гіпертиреозі, $6,57 \pm 0,87$ при гіпотиреозі; у фракції D_3 від $7,74 \pm 0,7$ до $5,67 \pm 0,73$ при еутиреозі, $10,33 \pm 1,03$ при гіпертиреозі, $5,31 \pm 0,95$ при гіпотиреозі; у фракції G від $12,53 \pm 1,12$ до $9,53 \pm 0,93$ при еутиреозі, $15,42 \pm 0,87$ при гіпертиреозі, $9,46 \pm 0,98$ при гіпотиреозі; сумі (D) від $28,22 \pm 2,06$ до $21,23 \pm 2,13$ при еутиреозі, $35,79 \pm 2,81$ при гіпертиреозі, $20,31 \pm 2,61$ при гіпотиреозі (рис. 3.6).

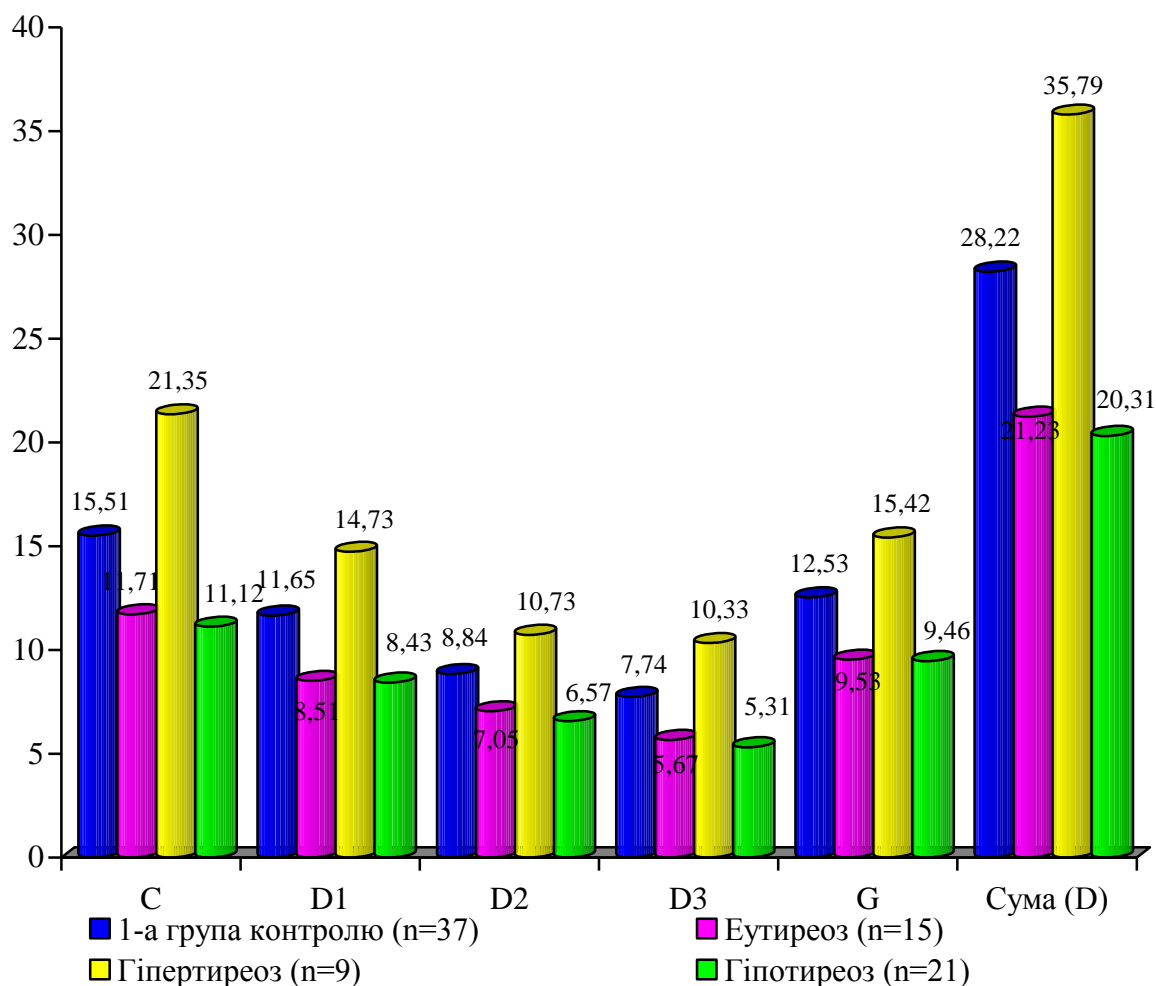


Рис. 3.6. Амілолітична активність слизової оболонки тонкої кишки у хворих на вузловий зоб без АІТ, залежно від функціональної активності тиреоїдної тканини.

Отримані результати досліджень щодо вивчення травної функції тонкої кишки у хворих на вузловий зоб з різною функціональною активністю на фоні АІТ та без нього, дозволяють стверджувати, що для хворих на вузловий зоб на фоні АІТ, залежно від функціонального стану ЩЗ, характерним є підвищення процесів порожнинного та мембранного травлення.

Порушення травної функції тонкої кишки найбільш виражено у хворих з АІТ в еутиреоїдному стані та гіпертиреозом, найменш – в гіпореїдному стані. Порівнюючи результати амілолітичної активності у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ та без нього можна зробити наступний висновок, що в порушенні травної функції важливу роль відіграє не тільки гормональний тиреоїдний фон, а й виразність аутоімунних процесів в організмі хворих (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Активність амілази слизової оболонки тонкої кишки у хворих на вузловий зоб з різною функціональною активністю на фоні АІТ та без нього (M±m)

Показники мкг·мг ⁻¹ ·хв ⁻¹	з АІТ			без АІТ		
	Еутиреоз (n=16)	Гіпер- тиреоз (n=10)	Гіпотиреоз (n=18)	Еутиреоз (n=15)	Гіпертиреоз (n=11)	Гіпотиреоз (n=21)
С	23,09±1,95	34,02±3,1	21,31±1,8	11,71±1,26*	21,35±2,59*	11,12±1,71*
D ₁	32,56±2,74	47,04±3,6	15,87±1,82	8,51±1,09*	14,73±1,12*	8,43±1,17*
D ₂	11,53±1,11	18,22±1,09	12,05±1,09	7,05±0,54*	10,73±0,67*	6,57±0,87*
D ₃	10,31±0,73	29,06±2,55	10,95±0,98	5,67±0,73*	10,33±1,03*	5,31±0,95*
G	16,07±1,18	31,78±2,62	15,49±0,93	9,53±0,93*	15,42±0,87*	9,46±0,98*
Сума (D)	54,4±5,53	94,32±7,7	38,87±3,72	21,23±2,13*	35,79±2,81*	20,31±2,61*

Примітка: * - p<0,05 відносно відповідних груп порівняння.

Як свідчать дані наведені у таблиці 3.7, зміни травної функції тонкої кишки у хворих на вузловий зоб з різною функціональною активністю на фоні АІТ та без нього достовірно (p<0,05) залежить від функціонального стану тиреоїдної тканини, а саме: у фракції С при еутиреозі з АІТ 23,09±1,95 без АІТ - 11,71±1,26, при гіпертиреозі з АІТ 34,02±3,1 без АІТ - 21,35±2,59, при гіпотиреозі з АІТ 21,31±1,8 без АІТ - 11,12±1,71; у фракції D₁ при еутиреозі з

АІТ $32,56 \pm 2,74$ без АІТ - $8,51 \pm 1,09$, при гіпертиреозі з АІТ $47,04 \pm 3,6$ без АІТ - $14,73 \pm 1,12$, при гіпотиреозі з АІТ $15,87 \pm 1,82$ без АІТ - $8,43 \pm 1,17$; у фракції D₂ при еутиреозі з АІТ $11,53 \pm 1,11$ без АІТ - $7,05 \pm 0,54$, при гіпертиреозі з АІТ $18,22 \pm 1,09$ без АІТ - $10,73 \pm 0,67$, при гіпотиреозі з АІТ $12,05 \pm 1,09$ без АІТ - $6,57 \pm 0,87$; у фракції D₃ при еутиреозі з АІТ $10,31 \pm 0,73$ без АІТ - $5,67 \pm 0,73$, при гіпертиреозі з АІТ $29,06 \pm 2,55$ без АІТ - $10,33 \pm 1,03$, при гіпотиреозі з АІТ $10,95 \pm 0,98$ без АІТ - $5,31 \pm 0,95$; у фракції G при еутиреозі з АІТ $16,07 \pm 1,18$ без АІТ - $9,53 \pm 0,93$, при гіпертиреозі з АІТ $31,78 \pm 2,62$ без АІТ - $15,42 \pm 0,87$, при гіпотиреозі з АІТ $15,49 \pm 0,93$ без АІТ - $9,46 \pm 0,98$; сумі (D) при еутиреозі з АІТ $54,4 \pm 5,53$ без АІТ - $21,23 \pm 2,13$, при гіпертиреозі з АІТ $94,32 \pm 7,7$ без АІТ - $35,79 \pm 2,81$, при гіпотиреозі з АІТ $38,87 \pm 3,72$ без АІТ - $20,31 \pm 2,61$.

Таким чином, інтенсивність травної функції тонкої кишки залежить від функціональної активності ЩЗ, від ступеня виразності аутоімунних процесів, а також від рівня ендогенної інтоксикації аутоімунного походження.

3.3. Результати інструментальних методів дослідження

3.3.1. Ультразвукове дослідження в діагностиці стадій аутоімунного процесу у хворих на вузловий зоб у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом.

Перевагами УЗД перед іншими візуалізувальними методами діагностики є відносна простота дослідження, невеликі витрати часу на одного хворого, неінвазійність і безболісність, відсутність необхідності спеціальної підготовки пацієнтів і протипоказань до обстеження, нешкідливість і безпека для хворих з важкою супутньою патологією, можливість багаторазового обстеження з використанням різних режимів, зокрема сірої шкали, доплерівських методик, 3D-реконструкції зображення, інших додаткових режимів, можливість динамічного спостереження шляхом фіксації зображення на відео, термоплівку, цифрові носії, з подальшою документацією інформації, її архівації, можливість виконання діагностичних і діапевтичних маніпуляцій під контролем УЗД.

Показаннями до УЗД хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ були:

- клінічні прояви дисгормональних порушень, характерних для захворювань ЩЗ;

- пальповані утворення у ЩЗ;
- наявність об'ємних утворень на передній поверхні шиї;
- контроль за ефективністю лікування при захворюваннях ЩЗ;
- підозріння на рецидив захворювання ЩЗ .

Основними задачами, що вирішувалися при ехографії ЩЗ, були:

- діагностика дифузних захворювань ЩЗ;
- діагностика вогнищевих захворювань ЩЗ;
- диференціальна діагностика між доброякісними і злоякісними захворюваннями ЩЗ;

- диференціальна діагностика тиреоїдних і позатиреоїдних об'ємних утворень;

- контроль за регіонарними зонами лімфовідпливу для виключення метастатичного ураження лімфатичних вузлів;

- контроль ефективності консервативної терапії;
- динамічний контроль і виявлення рецидивних пухлин ЩЗ після хірургічного лікування;

- здійснення ультразвукового контролю за проведенням ТГПАБ;
- визначення змін у тиреоїдній тканині, які відбуваються при АІТ, залежно від стадії перебігу, а також виділення достовірних критеріїв, що визначатимуть подальшу тактику і обсяг операційного втручання у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ.

Враховуючи той факт, що в основі більшості тиреоїдитів лежать автоімунні або інші цитотоксичні процеси, одночасно з якими відбуваються процеси репарації, регенерації, дегенерації тиреоїдної тканини, то залежно від ступеня виразності цих процесів, від переважання тих або інших у тканині ЩЗ і варіює ультразвукова картина. При УЗД ми ставили перед собою мету не тільки виявити ознаки автоімунного процесу, а й масштаб ураження тиреоїдної

тканини, а також характер змін, які відбуваються у ЩЗ на певних етапах розвитку АІТ під впливом автоімунної агресії. Відомо, що в процесі розвитку автоімунного процесу структура і функція ЩЗ зазнає певні зміни, а ступінь виразності цих змін залежить від активності процесу, тривалості захворювання.

У всіх обстежених хворих при УЗД ми встановили наявність ознак АІТ різного ступеня виразності: збільшення розмірів часток ЩЗ, а також перешийка з переважанням збільшення передньозаднього розміру і ширини часток, дифузну неоднорідність тиреоїдної тканини за рахунок наявності в ній гіпоехогенних ділянок різного розміру, рівномірно або нерівномірно розподілених в тканині ЩЗ, наявність включень підвищеної ехогенності різної форми, горбистість, нерівність задньої поверхні, згладжування та розмитість межі між передньою поверхнею часток і м'язами шиї. Ультразвукова характеристика змін у тканині ЩЗ при АІТ залежно від її функціональної активності представлена у табл. 3.8.

У 51 (40,1%) пацієнта із 127 хворих зміни в тиреоїдній тканині, не враховуючи об'ємних утворень ЩЗ, характеризувалися наступними ультразвуковими ознаками: рівномірне збільшення усіх відділів ЩЗ, збільшення товщини перешийка, дифузне зниження ехогенності паренхіми у вигляді неправильної форми гіпоехогенних ділянок без чітких контурів нерівномірно розподілено у 23 (45,1%) і рівномірно у 28 (54,9%) хворих. ЩЗ мала плямистий характер за рахунок підвищення гідрофільності тиреоїдної тканини, а саме появи анехогенних включень лінійної або округлої форми. У 24 (47,1%) хворих у тиреоїдній тканині візуалізувалися анехогенні включення різних розмірів без чітких меж. Повідомлення літератури свідчать про те, що ступінь зниження ехогенності залежить від кількості залучених у цитотоксичний процес фолікулів, що призводить до збільшення гідрофільності тиреоїдної тканини - лімфоїдної інфільтрації.

Таблиця 3.8

**Ультразвукова характеристика змін у тиреоїдній тканині при АІТ,
залежно від функціональної активності ЩЗ**

Критерії	Функціональна активність					
	Еутиреоз		Гіпотиреоз		Гіпертиреоз	
	к-ть хворих	%	к-ть хворих	%	к-ть хворих	%
Розміри ЩЗ:						
збільшені	47	37,0	49	38,6	31	24,4
зменшені	-	-	-	-	-	-
у нормі	-	-	-	-	-	-
Ехогенність ЩЗ:						
ізоехогенна	6	12,8	-	-	-	-
гіпоехогенна	36	76,6	14	28,6	31	100
гіперехогенна	5	10,6	35	71,4	-	-
анехогенні включення	-	-	-	-	14	45,2
Ехоструктура ЩЗ:						
однорідна	-	-	-	-	-	-
неоднорідна:	47	100	49	100	31	100
- рівномірна	16	34,0	34	69,4	28	90,3
- нерівномірна	31	66,0	15	30,6	3	9,7
Капсула ЩЗ:						
збережена	40	85,1	49	100	21	67,7
переривиста	7	14,9	-	-	10	32,3
Межі ЩЗ:						
чіткі	41	87,2	47	95,9	23	74,2
розмиті	6	12,8	2	4,1	8	25,8
Контур ЩЗ:						
рівний	42	89,4	29	59,2	14	45,2
нерівний	5	10,6	15	30,6	8	25,8
горбистість задньої поверхні	-	-	5	10,2	9	29,0

Таким чином, певною мірою за цією ознакою ми судили про характер та ступінь ураження тканини ЩЗ автоімунним процесом. Рівний контур ЩЗ візуалізувалися у 36 (70,6%) хворих; у 15 (29,4%) пацієнтів ехографічно визначалися нерівність і фестончатість контурів тиреоїдної тканини. Межі ЩЗ були чіткі у 47 (92,2%), розмиті у 4 (7,8%) пацієнтів. Ці хворі були віднесені в 1

групу.

При операційній ревізії тканини ЩЗ у цієї групи хворих виявлені наступні зміни: збільшення всіх відділів залози, з наявністю дольчатості у 23 (45,1%) хворих; тканина блідо-рожевого кольору, щільно-еластичної консистенції; долі інтимно прилягали до трахеї, охоплюючи її півкільцем, так що більша її частина розташовувалася в ретротрахеальному просторі.

На підставі проведеного УЗД ЩЗ у 51 (40,2%) хворого виявлено ознаки АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації, при операційній ревізії верифікували АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації 47 (92,2%) хворих, у 4 (7,8%) - було виявлено змішану стадію АІТ.

У 41 (32,3%) пацієнта у паренхімі ЩЗ при УЗД виявлено «строкату» неоднорідну ехографічну картину. У 39 (95,1%) хворих відзначено ущільнення капсули ЩЗ на всьому протязі у вигляді гіперехогенного контуру обох часток, у 2 (4,9%) пацієнтів капсула була переривиста. Візуалізувалася дифузна неоднорідність, наявність чергування гіпоехогенних зон, різного діаметру без чітких контурів і меж з тенденцією до злиття, зі зонами середньої або підвищеної ехогенності - рівномірно у 35 (85,4%) хворих і нерівномірно у 6 (14,6%), розподілених у тканині ЩЗ, різної форми, частіше лінійної або точкової (ділянки фіброзу), що набували характеру прошарків і надавали паренхімі «часточкову будову». Межі у 41 (100%) хворого були чіткі; контур ЩЗ рівний у 19 (46,3%), нерівний у 22 (53,7%) хворих. Ці пацієнти були віднесені до 2 групи.

При операційній ревізії ЩЗ у цих хворих мала наступні характеристики: тиреоїдна тканина була білясто-жовтого кольору, з частинами блідо-рожевого кольору, без чітких меж, різних розмірів; щільної консистенції, з горбистою поверхнею, були виражені прошарки білястого кольору, які розділяли тиреоїдну тканину на часточки різних розмірів, що створювало враження помилкової вузлуватості. Долі інтимно прилягали до трахеї, охоплюючи її півкільцем; відзначено більш виражений спайковий процес залози з навколишніми тканинами. На підставі проведеного УЗД ЩЗ у 41 (32,3%)

хворого були виявлені ознаки АІТ характерні для змішаної стадії автоімунного процесу.

При операційній ревізії діагноз АІТ у змішаній стадії був встановлений у 34 (82,9%) хворих, а у 7 (17,1%) - АІТ у стадії склерозу.

У 35 (27,5%) хворих УЗ-картина ЩЗ характеризувалася різко підвищеною ехогенністю, посиленням неоднорідності ехоструктури за рахунок утворень підвищеної ехогенності у тиреоїдній тканині у вигляді лінійних ділянок неправильної форми, різних розмірів рівномірно розподілених у 31 (88,6%) і нерівномірно у 4 (11,4%) хворих; спостерігалася виражена дольчатість залози з наявністю горбистого, нерівного її контуру у 29 (82,9%) хворих. У 28 (80,0%) пацієнтів візуалізувалася помилкова вузлуватість часток. Ці хворі склали 3 групи. Операційна ревізія у цих хворих виявила розростання фіброзної тканини, горбисту поверхню, різної величини часточкову структуру органу, щільність залози досягала консистенції хряща, на розрізі залоза мала білясто-жовте забарвлення з безліччю білястих прожилків, які розділяли тканину залози на нерівномірні ділянки, ЩЗ щільно прилягала до трахеї і перстнеподібного хряща. На підставі проведеного УЗД ЩЗ у 35 (27,5%) хворого були виявлені ознаки АІТ характерні для стадії склерозу. При операційній ревізії діагноз АІТ у стадії склерозу був встановлений у 35 хворих, що було підтверджено при гістологічному дослідженні. Ультразвукова характеристика змін у тканині ЩЗ у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ представлена в табл. 3.9.

При інструментально-морфологічних співзіставленнях у 43 (84,3%) хворих 1-ої групи гістологічно діагностовано АІТ, який характеризувався дифузною лімфоїдною інфільтрацією тиреоїдної тканини; у 34 (82,9%) з 41 хворого 2-ої групи виявлено АІТ, при якому в тканині ЩЗ були ознаки дифузної лімфоїдної інфільтрації з ділянками склерозу; у 35 (100%) хворих 3-ої групи при гістологічному дослідженні верифіковано АІТ з переважанням фіброзу, склерозу в тиреоїдній тканині. Таким чином, із 127 хворих у 43(33,8%) пацієнтів діагностовано АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації, у 42 (33,1%) - змішану стадію АІТ, у 42 (33,1%) хворих – АІТ у стадії склерозу.

Таблиця 3.9

Ультразвукова характеристика змін в тиреоїдній тканині у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ

Критерії	Групи хворих					
	1-а група хворих		2-а група хворих		3-а група хворих	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Розміри ЩЗ:						
збільшені	51	40,1	41	32,3	35	27,6
зменшені	-	-	-	-	-	-
у нормі	-	-	-	-	-	-
Ехогенність:						
гіперехогенна	-	-	18	43,9	35	100
гіпоехогенна	51	100	23	56,1	-	-
анехогенна або наявність ділянок анехогенних зон	24	47,1	-	-	-	-
рівномірно розподілена	28	54,9	35	85,4	31	88,6
нерівномірно розподілена	23	45,1	6	14,6	4	-
Ехоструктура:						
однорідна	2	3,9	-	-	-	-
неоднорідна	49	96,1	41	100	35	100
Капсула ЩЗ:						
збережена	49	96,1	39	95,1	35	100
переривиста	2	3,9	2	4,9	-	-
Межі ЩЗ:						
чіткі	47	92,2	41	100	35	100
розмиті	4	7,8	-	-	-	-
Контур ЩЗ:						
рівний	36	70,6	19	46,3	6	17,1
нерівний	15	29,4	22	53,7	29	82,9

У 127 хворих на фоні АІТ визначено вузли різної ехогенності і ехоструктури. Утворення ЩЗ оцінювали за наступними ультразвуковими критеріями: кількість вузлів; розташування у частках, сегментах, відношення до капсули, судинних пучків, трахеї; розміри; форма - округла, овальна, неправильна; межі - рівні, нерівні; контури - чіткі, нечіткі; ехоцильність;

ехоструктура; наявність кальцинатів - розміри, розташування, наявність акустичної тіні; наявність кістозного компонента - розміри, співвідношення; наявність обмежувального компонента; наявність ефекту дорзальної зміни ехосигналу - посилення, ослаблення.

У 17 (13,4%) хворих солітарний вузол візуалізувався у правій частці ЩЗ, у 10 (7,9%) хворих - у лівій частці; у 19 (14,9%) – множинні вузли в одній частці; у 23 (18,1%) - солітарний вузол в одній частці з множинними вузлами у контрлатеральній частці; множинні вузли - у 58 (45,7%). У 49 (38,6%) пацієнтів вузли візуалізувалися в нижньому сегменті, у 5 (3,9%) - в середньо-нижньому сегменті, у 47 (37%) - в середньому сегменті: у передньому відділі середнього сегменту у 23 (48,9%), в дорзальному відділі середнього сегменту - у 24 (51,1%); у 26 (20,5%) хворих- у верхньо- середньому сегменті.

У 93 (73,2%) із 127 хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ стверджено ознаки колоїдних вузлів. У 24 (25,8%) хворих форма вузлового утворення була овальна, у 57 (61,3%) – округла, у 12 (12,9%) - неправильна; у 83 (89,2%) пацієнтів межі вузлових утворень були рівними, у 10-ти (10,8%) – нерівними; у 77 (82,8%) хворого контури вузлів були чіткі; нечіткі контури візуалізувалися у 16 (17,2%) хворих; у 27 (29,0%) пацієнтів виявлено відкладення солей кальцію поодинокими вкрапленнями у вигляді «раковин» або «ячної шкаралупи» на периферії, товщина кальцієвої капсули досягала 2 мм.

Гіпоехогенний обвідок відмежування візуалізувався у 53 (57,0%) хворих. Ехогенність вузлів: гіперехогенні вузли виявлено у 23 (24,7%) хворих, ізоехогенні - у 41 (44,1%), гіпоехогенні - у 29 (31,2%) хворих; ехоструктура утворення була однорідною у 61 (65,6%), неоднорідною – у 32 (34,4%) хворих, дорсальне посилення відзначено у 17 (18,3%) хворих; капсула ЩЗ була збережена у 89 (95,7%) хворих, переривиста - в 4 (4,3%) хворого. Васкуляризація вузлів у 84 (90,3%) хворих була перинодулярною; в колоїдних вузлах спостерігався периферійний тип кровоплину з поодинокими судинними сигналами, що дозволяло припустити доброякісний характер процесу.

При УЗД в 11 (8,7%) зі 127 хворих на вузловий зоб в поєднанні з АІТ

визначалися анехогенні утворення правильної округлої форми у 9 (81,8%) хворих, у 2 (18,2%) - овальної форми з рівними тонкими стінками, гомогенним вмістом, обвідок обмеження був відсутній, кальцинати не візуалізувалися, дорзальне посилення спостерігали у 4 (36,4%) спостереженнях; збережена капсула з однорідною структурою була у 7 (63,6%) хворих; неоднорідність з наявністю гіперехогенних включень тканинного компонента стверджено у 4 (36,4%) хворих; у 4 (36,4%) хворих виявлено акустичну тінь. У 7 (63,6%) пацієнтів візуалізувалася аваскулярність утворення, у 4 (36,4%) - незначна васкуляризація тканинного компонента. Ця ознака є важливим диференційно-діагностичним критерієм при підозрі на цистаденокарциному, оскільки при кістозній формі папілярного раку ЩЗ можуть візуалізуватися тканинні перегородки і тканинний компонент з вираженою васкуляризацією.

У 40 (31,5%) пацієнтів у тканині ЩЗ при УЗД візуалізувалися аденоми: округлі утворення у 9 (22,5%) хворих, у 27 (67,5%) хворих - овальної форми, у 4 (10,0%) - неправильної форми. Межі вузла були рівні у 37 (92,5%) хворих, нерівні - у 3 (7,5%). У 13 (32,5%) пацієнтів виявлено гіпоехогенний обвідок; у 27 (67,5%) хворих обвідок обмеження був відсутній. Чіткі контури вузлів візуалізувалися у 33 (82,5%) хворих, нечіткі - у 7 (17,5%). У 19 (47,5%) хворих аденоми ЩЗ піддалися кістозно-геморагічній дегенерації; у цьому випадку відзначили швидкий темп збільшення вузлів, що у подальшому було підтверджено інтраопераційно і морфологічно. У 3 (7,5%) хворих були кальцинати. У 11 (27,5%) пацієнтів візуалізувалися гіпоехогенні включення, які були наслідком крововиливів у паренхіму вузла, у 8 (20%) хворих – анехогенні утворення в центрі і на периферії аденоматозного вузла, що свідчило про кістозне його переродження. У 35 (87,5%) пацієнтів спостерігалася дорзальне посилення ехосигналу. У 23 (57,5%) пацієнтів вузол ЩЗ був гіпоехогенний, у 7 (17,5%) – ізоехогенний, у 10 (2,5%) хворих гіперехогенний. У 21 (52,5%) хворого структура об'ємного утворення була однорідна, у 19 (47,5%) - неоднорідною.

У 28 (22,0%) хворих, у яких верифіковано АІТ у стадії склерозу, при УЗД

ЩЗ у тиреоїдній тканині ми не виявили дійсних вузлових утворень, а лише візуалізувалися псевдовузли ЩЗ, що підтверджено при операції. Ехографічні ознаки вузлів у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ представлені в табл. 3.10.

Отже, УЗД ЩЗ 127 хворих на вузловий зоб дозволило нам не тільки визначити наявність об'ємних утворень у структурі тиреоїдної тканини, дати їм кількісну і якісну характеристику, але і визначити ознаки АІТ у тканині ЩЗ різного ступеня виразності, що свідчило про те, що у даної категорії хворих була поєднана патологія: вузловий зоб та АІТ.

Порівнюючи результати сонографії ЩЗ з результатами гістологічного дослідження операційних препаратів, ми встановили варіанти тканинних змін у тиреоїдній тканині, які виникли в результаті автоімунних процесів, і залежали від ступеня виразності автоімунної агресії. Це дозволило нам об'єднати ехографічні ознаки АІТ, залежно від ступеня виразності автоімунного процесу в тиреоїдній тканині в 3 групи. Ці показники можуть бути використані для побудови діагностичних, лікувальних алгоритмів у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, оскільки, поєднана патологія ЩЗ вимагає особливого підходу до діагностики, вибору тактики лікування, визначення обсягу операційного втручання при різних морфологічних варіантах вузлових утворень і стадії АІТ. Таким чином, правильно встановлений характер ураження тиреоїдної тканини автоімунним процесом, ступінь заміщення залозистої тканини фіброзною, у поєднанні з об'ємними утвореннями, що мають різні морфологічні характеристики дозволяє вибрати адекватний обсяг операційного втручання на ЩЗ вже на доопераційному етапі.

При цьому слід враховувати не тільки характеристику вузлових утворень в ЩЗ, але і ті зміни в тиреоїдній паранодулярній тканині, що відбуваються під впливом автоімунної агресії. Все це дозволить зменшити кількість рецидивів вузлового зоба, наростання автоімунного прогресу в тиреоїдній тканині і поліпшити віддалені результати хірургічного лікування хворих.

Таблиця 3.10

Ехографічні ознаки вузлів у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ

Ознаки	Вузловий колоїдний зоб		Аденоми ЩЗ		Кістозна дегенерація вузлів	
	к-ть хворих	%	к-ть хворих	%	к-ть хворих	%
Форма:						
овальна	24	25,8	27	67,5	2	18,2
округла	57	61,3	9	22,5	9	81,8
неправильна	12	12,9	4	10,0	-	-
Межі:						
рівні	83	89,2	37	92,5	11	100
нерівні	10	10,8	3	7,5	-	-
Контури:						
чіткі	77	82,8	33	82,5	11	100
нечіткі	16	17,2	7	17,5	-	-
Обвідок обмеження:						
гіпоехогенний	53	57,0	13	32,5	-	-
відсутній	40	43,0	27	67,5	11	100
Ехогенність:						
гіпоехогенна	29	31,2	23	57,5	-	-
ізоехогенна	41	44,1	7	17,5	-	-
гіперехогенна	23	24,7	10	25,0	-	-
анехогенна	-	-	-	-	11	100
Ехоструктура:						
однорідна	61	65,6	21	52,5	7	63,6
неоднорідна:	32	34,4	19	47,5	4	36,4
- гіпоехогенні	-	-	11	27,5	-	-
- анехогенні включення	-	-	8	20,0	-	-
Кальцинати:						
присутні	27	29,0	3	7,5	-	-
відсутні	66	71,0	37	92,5	11	100
Дорзальне посилення:						
присутній	17	18,3	35	87,5	4	36,4
відсутній	76	81,7	5	12,5	7	63,6
Капсула:						
збережена	89	95,7	37	92,5	11	100
переривиста	4	4,3	3	7,5	-	-

3.3.2. Тонкоголкува пункційна аспіраційна біопсія в діагностиці автоімунного процесу у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.

ТГПАБ вузлів і паранодулярної тканини ЩЗ була проведена всім 127 хворим, що увійшли до груп обстеження. Таким чином, вирішувалося питання про доцільність операційного лікування хворих на вузловий зоб, а також дозволяв підтвердити або спростувати наявність автоімунного процесу в тиреоїдній паранодулярній тканині, визначити стадію розвитку та масштаб ураження ЩЗ. Це, в свою чергу, дозволило нам у сукупності з іншими методами діагностики, планувати обсяг операційного втручання у кожного конкретного хворого, враховуючи як морфологічну структуру вузлоутворення у ЩЗ, так і ті зміни, що відбуваються в тиреоїдній тканині в результаті автоімунної агресії.

Як відомо, АІТ супроводжується лімфоїдною інтервенцією тканини ЩЗ з утворенням дифузної інфільтрації і появою лімфоїдних фолікулів зі світлими гермінативними центрами. З розвитком захворювання, внаслідок посилення автоімунної агресії гинуть власні фолікули ЩЗ – А-клітини, фолікули ЩЗ зменшуються в розмірах, з'являється вузькі прошарки сполучної тканини, що ділять орган на майже однакові за розміром часточки. Згодом, частина А-клітин трансформується у В-клітини. Це оксифільно забарвлені крупні клітини з широкою цитоплазмою, частина з них мають крупні і поліморфні ядра. З посиленням лімфоїдної інфільтрації і загибеллю тканини залози з'являються різного розміру осередки фіброзу. Тканина ЩЗ макроскопічно стає дрібночасточковою, щільною, сірого кольору з сіро-рожевими ділянками, які виступають. Можуть з'являтися все ширші і крупніші осередки фіброзу, а згодом -і дифузний фіброз значної частини ЩЗ.

Залежно від кількості і розмірів лімфоїдних фолікулів і гермінативних центрів, а також поширеності дифузної лімфоїдної інфільтрації, фіброзних змін у залозі ми виділили три стадії автоімунного процесу при цитологічній діагностиці. Перша стадія, стадія лімфоїдного переважання, характеризувалася

наявністю густої дифузної лімфоїдної інфільтрації з множинними лімфоїдними фолікулами і гермінативними центрами, заповненими бластними і дозріваючими дендритними клітинами, макрофагами. Серед лімфоїдних клітин виявлялися плазмоцити, поодинокі нейтрофільні і еозинофільні гранулоцити. У мазках, зроблених із пунктатів паранодулярної тканини ЩЗ в цій стадії було виявлено багато лімфоцитів, кількість яких варіювала від 12 до 100 екземплярів у полі зору, а також пролімфоцити і лімфобласти 3 -6 екземплярів у полі зору. В цій стадії в препаратах зустрічалися поодинокі В-клітини. При поєднанні АІТ з колоїдним зобом, особливо макрофолікулярним або кістоподібним, у пунктатах виявлялися пласти сплющених тироїдних клітин, значні за об'ємом краплі колоїду, часто з кристалами холестерину. При наявності кістозного зоба ми спостерігали, що в ньому є наявність геморагій, свідченням чого є множинні гемосидерофаги. При колоїдному зобі і в самих тироцитах були присутні краплі колоїду і, у зв'язку з цим, вони були значно збільшеними в розмірах. При наявності проліфераційних процесів у колоїдному зобі, особливо у вигляді сосочкових проліфератів, в мазках з'являлися залозистоподібні утворення, іноді з великими клітинами та ядрами. В таких утвореннях клітини розташовувалися вільно, поруч, не нагромаджуючись одна на одну. Ядра і цитоплазма мали чіткі межі і рівномірне забарвлення.

У другій стадії АІТ, яку ми позначили як змішану, фіброзно-лімфоїдну стадію, поряд з наявністю лімфоїдних клітин різного ступеня зрілості, В-клітин і тироцитів, значно зменшується кількість колоїду. Присутність фібробластів або їх ядер, навіть в невеликих кількостях, хоча б місцями в цитологічних препаратах свідчило про наявність склеротичних змін у ЩЗ. Однак, фібробласти, як ознака склеротичних змін у залозі, можуть зустрічатися при наявності склерозу будь-якого генезу, у тому числі і при великовогнищевому склерозі, який є досить частим ускладненням при макрофолікулярному і кістозному зобі. Великі склеротичні ділянки з наявністю солей кальцію, за нашими спостереженнями були більш характерні для макрофолікулярного і кістоподібного зобу, ніж для АІТ. При аденомах ЩЗ клітинний склад пухлини

був представлений дрібними клітинами з вузьким обвідком цитоплазми і ексцентрично розташованими ядрами. Клітинні елементи аденоми зазвичай розташовувалися у вигляді крупних пластів, залозистоподібних трабекул, тобто фолікулоподібних структур. При аденомах ЩЗ поліморфізм у клітинах був або слабо виражений, або не виражений зовсім. Найбільш частими за структурою були фолікулярні аденоми, утворені дрібними фолікулами і тироцитами. Аденоми з В-клітин, сформовані з крупних оксифільних клітин, відрізнялися великим поліморфізмом як клітин, так і ядер. Але в цілому, поліморфізм клітин і ступінь диспластичних змін у пухлині залежав від ступеня їх диференціювання. Аденоми з В-клітин ЩЗ (з клітин Ашкеназі) виникали найчастіше на фоні різноманітної тиреоїдної патології, особливо на фоні АІТ, при якому трансформація фолікулярних клітин у В-клітини патогномонічна. В-клітини при аденомах були представлені групами, пластами і скупченнями. Це крупні полігональні клітини з широкою оксифільною цитоплазмою, з ексцентрично розташованими ядрами. Края цитоплазми цих клітин нерівні, злегка зазубрені. На відміну від автоімунних процесів з наявністю В-клітин, в аденомах клітини Ашкеназі досить однотипні, тоді як при тиреоїдитах клітини можуть бути досить поліморфними з крупними ядрами, іноді з ознаками атипії, тобто вони бувають гігантськими і потворними. Проте, такі потворні клітки поодинокі, а не в структурах і скупченнях, як при пухлинах. Але ні поліморфізм, ні крупні розміри, ні атипія В-клітин, якщо вони нечисленні, ще не є ознакою злоякісності.

На відміну від колоїдного зоба, пунктати з доброякісних пухлин були більш клітинні, а проліферативні процеси в них виявлялися у вигляді посилення базофілами цитоплазми і гіперхромії пухлинних ядер. При цьому мали значення і контури меж ядер і клітин. Клітинні межі в цитологічних пунктатах з аденом чіткі, рівні, а ядра з ніжнішою і більш рівномірною мережею хроматину, ніж при колоїдному зобі. Колоїд у пунктаті з аденом виявлявся у вигляді невеликих крапель, зустрічався дуже рідко. При зниженні ступеня диференціювання аденом з'являлися двохядерні клітини і клітини з порушеним

ядерно-цитоплазматичних співвідношень.

Для третього, фіброзного варіанту АІТ була характерна незначна кількість клітин. Серед різних клітинних елементів у пунктатах домінували зрілі лімфоцити у невеликій кількості. Траплялися А-тироцити в невеликих скупченнях у вигляді кубічних або невисоких циліндричних клітин і поодинокі В-клітини або в невеликих їх скупченнях.

При діагностиці АІТ в наших випадках, за наявності варіанту з лімфоїдним переважанням, кількість лімфоцитів у полі зору сягала $64,2 \pm 11,5$ екземплярів. Разом з тим, в 22,8% випадків, кількість лімфоцитів була незначною – $4,29 \pm 0,96$ екземплярів у полі зору, пунктат містив елементи макрофолюкулярного, частиною кістоподібного колоїдного зоба – значна кількість колоїду, що становила основний фон препарату, кристали холестерину, тиреоїдні елементи. У таких випадках, для диференціальної діагностики між колоїдним зобом і АІТ, аргументом на користь останнього була наявність В-клітин (клітин Ашкеназі), які не характерні для колоїдного зоба. В даній ситуації, навіть при незначній кількості лімфоцитів у полі зору, але за наявності В-клітин і фібробластів, вважали, що у хворих має місце змішана – фібролімфоїдна стадія АІТ. В-клітини, виявлені нами у пунктатах ЩЗ у 73,8% хворих. Загальна кількість В-клітин склала $11,45 \pm 1,77$ екземплярів у полі зору мікроскопу. Крупні краплі і об'ємні поля колоїду виявлені у 59,5% випадків, тоді як всього колоїд виявили у 85,7% хворих, але при цьому була незначна його кількість. У 33,3% випадків ми виявили в препаратах макрофаги і гемосидерофаги, як характерну ознаку колоїдного зоба. Тироцити в середньому траплялися у кількості $18,55 \pm 1,87$ екземплярів у полі зору мікроскопу: максимальна кількість - $26,29 \pm 11,61$ екземплярів у полі зору мікроскопу, мінімальна - $8,7 \pm 0,68$ екземплярів у полі зору.

За нашими даними збіг цитологічного і гістологічного діагнозу виявлено у 88,9% випадків. В 11,1% випадках цитологічне дослідження не відповідало гістологічному діагнозу. Наприклад, у хворого при гістологічному дослідженні діагностовано дифузний АІТ у стадії лімфоїдного переважання, але у

цитологічних мазках були нечисленні лімфоцити в полі зору – 3-5 екземплярів, це свідчить про те, що пунктат був взятий з вогнища колоїдного зоба. У таких випадках необхідно оцінювати морфологічну картину всього мазка. В той же час, при диференціальній діагностиці проліферуючого колоїдного зоба і аденоми були труднощі, у зв'язку з тим, що при проліферації тироцитів у зобі вони можуть бути більш молодими з хроматином ядер, що яскравіше забарвлюється, і цитоплазмою у зв'язку з великим вмістом рибонуклеопротейнів і дезоксирибонуклеопротейнів. Тому цитологічний діагноз АІТ є інтегральним клінічно-морфологічним, з урахуванням вислідів УЗД. Якщо в мазках виявляються В-клітини, це свідчить або про наявність В-клітинної аденоми, або про дифузний АІТ, оскільки В-клітини при вогнищевому тиреоїдиті ще не трапляються або з'являються в окремих випадках. Проте для В-клітинної аденоми характерні крупні однотипні проліферуючі клітини, розташовані в крупних пластах, а для АІТ характерні більш поліморфні з оксифільно забарвленою цитоплазмою клітини з помірно або слабо вираженим поліморфізмом, у невеликих скупченнях або окремо розташовані.

Наявність фібробластів, навіть не чисельних, наприклад, 1-2 в полі зору, свідчить про фіброз. Фіброз у ЩЗ може бути наслідком або автоімунної агресії, загибелі тиреоїдної тканини, або у зв'язку з організацією вогнищ колоїдного просочення залози або крововиливів, або при стисканні та атрофії тканини ЩЗ вузлом колоїдного зоба. При таких складних випадках і тонких диференціально-діагностичних особливостях може допомогти УЗД. Дослідження цитологічних препаратів, виготовлених із пунктатів ЩЗ дослідченим цитологом, дає можливість диференціювати різні патологічні процеси в ЩЗ як за наявності специфічної характерної цитограми, так і при нетиповій цитологічній картині, за сукупністю ознак.

Таким чином, цитологічне дослідження пунктатів ЩЗ на доопераційному етапі є високоефективним та інформативним методом діагностики захворювань ЩЗ, а саме вузлових утворень та АІТ, що дозволяє з високою точністю

верифікувати діагноз на доопераційному етапі. Для діагностики АІТ характерна наявність лімфоїдних елементів різного ступеня зрілості і В-клітинної трансформації ЩЗ. Наявність В-клітин навіть в невеликій кількості, зрілих лімфоцитів у полі зору мікроскопа свідчить на користь АІТ. Всі інші елементи можуть виявлятися при різноманітній тиреоїдній патології. Верифікація патологічного процесу в ЩЗ є клінічно-морфологічним діагнозом, оскільки у ряді випадків вимагає результатів УЗД і залежить від якості та інформативності отриманого біоматеріалу.

Результати досліджень розділу висвітлені у наступних статтях:

1. Шевченко С. И. Сонографические и клинические корреляции в диагностике аутоиммунного тиреоидита у больных с узловым зобом щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом / С. И. Шевченко, О. С. Цыганенко // Харківська хірургічна школа. – 2008. – № 3 (30). – С. 93–96.
2. Цыганенко О. С. Характеристика біохімічних показників у хворих на вузловий зоб у сполученні з аутоімунним тиреоїдитом залежно від функціональної активності щитоподібної залози / О. С. Цыганенко // Харківська хірургічна школа. – 2008. – № 4 (31). – С. 62–66
3. Шевченко С. И. Стан травної функції тонкої кишки у хворих на вузловий зоб у сполученні з аутоімунним тиреоїдином в залежності від функціональної активності щитоподібної залози / С. И. Шевченко, О. С. Цыганенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2008. – Т. 8, вип. 4 (24), ч. 2. – С. 44–49.
4. Цыганенко О. С. Молекулы средней массы при узловом зобе щитовидной железы в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом / О. С. Цыганенко, О. С. Шевченко // Актуальні питання в сучасній медицині: Міжнародна наукова конференція, 26-28 березня 2007 р.: тези доп. – Харків, 2007. – С. 151
5. Шевченко С. И. Пункционная биопсия щитовидной железы: контент-анализ и клинические аспекты / С. И. Шевченко, Р. С. Ворощук, О. С. Цыганенко // Врачебная практика. – 2006. – № 6. – С. 36–47.

Розділ 4

**МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТКАНИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ
ЗАЛОЗИ І ВУЗЛОВИХ УТВОРЕНЬ У ХВОРИХ НА ВУЗЛОВИЙ ЗОБ
У ПОЄДНАННІ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ**

Гістологічно досліджено всі препарати ЩЗ оперованих хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ. При цьому аналізувалися морфологічні особливості структури як тиреоїдної тканини, так і об'ємних утворень у ЩЗ. В результаті мікроскопічного дослідження встановлено, що гістоструктура ЩЗ вельми варіабельна. За поширеністю автоімунного процесу у тиреоїдній тканині пацієнти були поділені на три групи: до 1-ої групи ми віднесли 34 (26,8%) хворих з наявністю вогнищевого тиреоїдиту, до 2-ої групи – 37 (29,1%) пацієнтів із дифузно-вогнищевим тиреоїдитом, до 3-ої групи - 56 (44,1%) хворих із дифузним тиреоїдитом.

При мікроскопічному дослідженні вогнищевого АІТ ми відзначили, що автоімунізація виявлялася наявністю дрібних і крупних лімфоїдних скупчень; наявністю дрібних і крупних фолікулів з чіткими, а іноді і нечіткими дрібними гермінативними центрами, нерівномірно розподіленими по тканині ЩЗ (рис. 4.1).

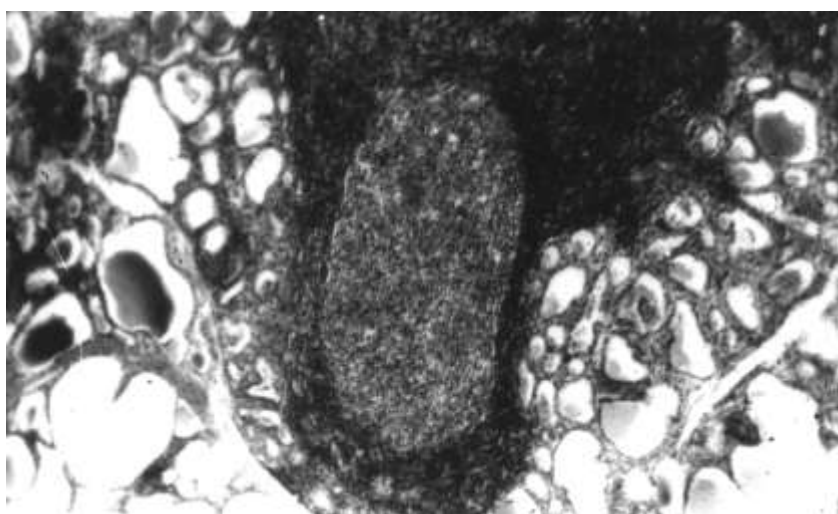


Рис. 4.1. Вогнищевий тиреоїдит. Крупний лімфоїдний фолікул з крупним центром розмноження. Забарвлення гематоксилін-еозином (x280).

Ступінь виразності лімфоїдної інфільтрації складав $1,67 \pm 0,12$ у.о. Дифузну лімфоїдну інфільтрацію виявлено у 14 (41,2%) з 34 хворих: в 1-му випадку вона була слабо виражена ($1,00 \pm 0,32$ у.о), у решти 13-ти випадках представлена у вигляді дрібних розріджених полосоподібних інфільтратів. У всіх хворих на стадії вогнищевого АІТ були лімфоїдні фолікули з центрами розмноження.

Фібропластичні процеси в цій групі хворих були слабо виражені ($1,6 \pm 0,09$ у.о). Дольчатість залози виявлялася тільки у 5 (14,7%) випадках, ступінь її виразності - $0,57 \pm 0,04$. Крупні сполучнотканинні вогнища і прошарки формувалися у тиреоїдній тканині у відповідь організму на процеси, обумовлені наявністю вогнищевого або дифузного колоїдного зобу, розривами стінок фолікулів ЩЗ, крововиливами, виходом колоїду в тканину ЩЗ і організацією цих вогнищ.

У 8 (23,5%) із 34 випадків зареєстровано проміжні В-клітини у вигляді збільшених тироцитів з помірно оксифільною цитоплазмою та з дещо укрупненим ядром. Ступінь виразності заселення ними тиреоїдної тканини дорівнювала $0,5 \pm 0,01$ у.о. Структура ЩЗ була змінена, як за рахунок автоімунних процесів, так і наявністю вузлового або дифузно-вузлового колоїдного зоба. Крім того, у кістоподібно - змінених вогнищах колоїдного зоба спостерігали розвиток проліферативних, диспластичних і метастатичних процесів. Вузли зобно-зміненої тканини ЩЗ часто були відмежовані широкими прошарками фіброзної тканини, що виникли в результаті стискання і атрофії тканин ЩЗ, що оточують вузол. Більшість вузлів мали структуру макрофолікулярного, частина - кістоподібного зоба. У макрофолікулах, особливо кістоподібних, тироцити були дещо сплюснені, в 82,4% (28 із 34) випадків в кістоподібних структурах, разом з атрофічно-дистрофічними змінами, виявлено проліферативні та диспластичні процеси різного ступеня виразності. Слід зазначити, що у 23 (67,6%) з 34 пацієнтів виявлено важку дисплазію на фоні колоїдного зоба. В одному випадку значно виражену дисплазію, виявлено за наявності аденоми ЩЗ. Як відомо, дисплазія – це

порушення диференціювання і дозрівання клітин з появою ознак атипії. Враховуючи, що важка дисплазія є передраковим процесом, ці хворі складають групу ризику розвитку РЩЗ. У зв'язку з наявністю різного ступеня виразності проліфераційних змін у зобних вузлах ми сформували власні ознаки дисплазії тироцитів. Перший, слабкий ступінь дисплазії (Д1) характеризувався наявністю дрібних, малочисельних вузлових багаторядних проліфератів у ЩЗ в крупних фолікулах і кістах у вигляді багаторядних структур і знов утворених дрібних фолікулів з однорядним розташуванням тироцитів, що не здавлюють один одного. Клітини однотипні, мономорфні (рис. 4.2).

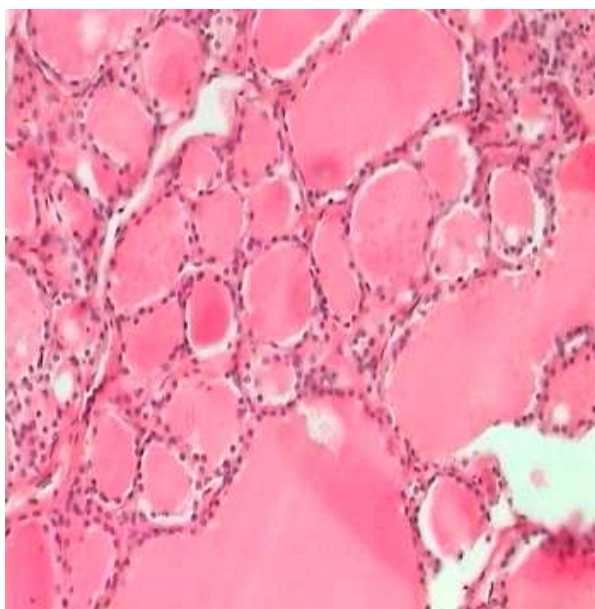


Рис. 4.2. Вогнищевий АІТ у поєднанні з мікромакрофолікулярним колоїдним зобом. У правому верхньому куті по всьому зрізу слабо виражена проліферація у вигляді вогнищ з дрібних тиреоїдних фолікулів з невеликим вмістом колоїду, двома і більше рядами проліферуючих тироцитів, що відповідає слабо вираженій дисплазії – Д1.Забарвлення гематоксилін-еозин (x280).

Помірно-виражена дисплазія (Д2) ЩЗ характеризувалася не тільки солідною багаторядною проліферацією тироцитів і новоутворенням молодих, дрібних фолікулів, але і тісним їх розташуванням, що формують аденоматозні вогнища і папілярні структури. Проте ознак атипії в клітинах не виявлено (рис. 4.3).

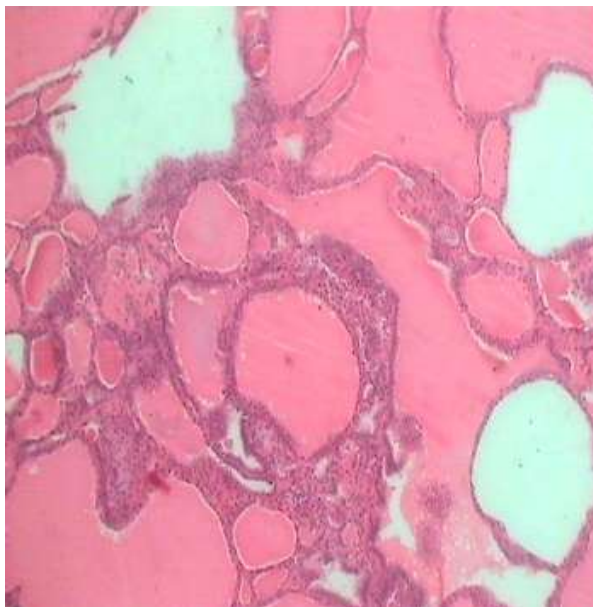


Рис. 4.3. Вогнищевий АІТ у поєднанні з вузловим макрофолікулярним, частково кістоподібним зобом. Виражена клітинна проліферація з формуванням солідних структур багаторядності, що відповідає помірно вираженій дисплазії (Д2) тиреоїдного епітелію. Забарвлення гематоксилином і еозином (x70).

Виражена дисплазія (Д3) характеризувалася двома видами тканинних змін: формуванням папілярних структур з кубічним епітелієм з крупними ядрами, тісно розташованими в клітинних рядах, але ядра не нагромаджувалися один на одне, контури ядер залишалися рівними, у них хроматин розподілявся рівномірно, були відсутні втягнення цитоплазми у вигляді «годинникових скелець». Такі зміни близькі до структури папілярного рака ЩЗ (рис. 4.4).

Інший варіант тканинної перебудови і важкої дисплазії характеризувався формуванням аденоматозних вогнищ зі зменшеними або нормальними фолікулами з тісним розташуванням фолікулів з укрупненими ядрами (рис. 4.5). При дифузно-вогнищевому АІТ, крім наявності лімфоїдних фолікулів з гермінативними центрами, ЩЗ була інфільтрована дрібними вузькими тяжами лімфоїдних клітин з невеликою домішкою плазматичних клітин. Лімфоїдну інфільтрацію виявлено в усіх 37 випадках, ступінь виразності її складав $2,57 \pm 0,09$ у.о.

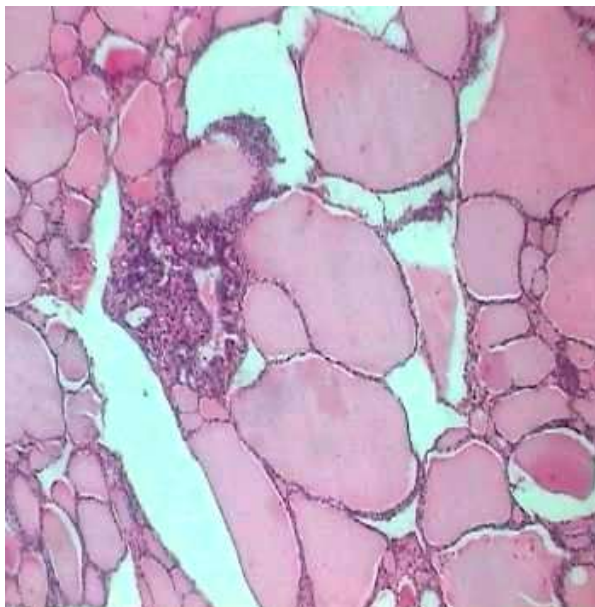


Рис. 4.4. Вогнищевий АІТ у поєднанні з дифузно-вузловим колоїдним зобом. Макрофолікулярний колоїдний зоб з ділянками вираженої проліферації епітелію і формуванням сосочкових структур, що відповідає вираженій дисплазії ЩЗ (ДЗ). Забарвлення гематоксиліном і еозином (x70).

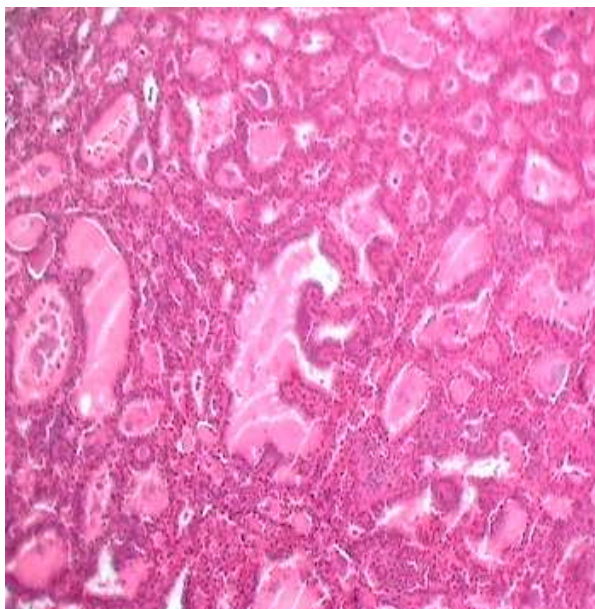


Рис. 4.5. Фолікулярна аденома ЩЗ на фоні АІТ зі сосочковою проліферацією епітелію, що відповідає вираженій дисплазії (ДЗ). Забарвлення гематоксиліном-еозином (x70).

Проте у 21 (56,7%) із 37 випадків спостерігали помірно виражену дифузну лімфоїдну інфільтрацію ($1,75 \pm 0,24$ у.о.).

При дифузно-вогнищевому тиреоїдиті, разом з появою дифузної лімфоїдної інфільтрації, збільшувалася кількість і розміри вогнищ з лімфоїдними фолікулами і гермінативними центрами. Дольчатість ЩЗ виявлена у 56,8% випадків, ступінь виразності її була помірною ($2,0 \pm 0,04$ у.о.) і полягала у розростанні вузьких тонких тяжів ніжної тонковолокнистої сполучної тканини, що розділяла залозу на досить однотипні за величиною і формою часточки. При забарвленні по Ван-Гізону колагенові волокна виглядали тонковолокнистими і слабо забарвленими в оранжево - червоний колір, що є ознакою їх молодості.

З розвитком автоімунного процесу, кількість поєднань АІТ з вузловим колоїдним зобом при дифузно-вогнищевому тиреоїдиті зменшувалася від 85,3% при вогнищевому тиреоїдиті до 67,6%. Структура залози змінювалася і перебудовувалася ще більше (від 28,6% при вогнищевому АІТ до 41,2% при дифузно-вогнищевому АІТ), у зв'язку з тим, що фолікули ЩЗ зменшуються у розмірах в результаті проліферації і появи нових дрібних фолікулів, а ступінь виразності фіброзних змін у залозі ($2,14 \pm 0,07$ у.о.) вже була пов'язана не стільки з фолікулами, що ростуть, макрофолікулярного і кістоподібного зоба, а з проліферацією дрібних тиреоїдних фолікулів, зменшенням кількості колоїду в них, або з повною його відсутністю (рис. 4.6).

Зменшення кількості крупних кістозних фолікулів і збільшення кількості дрібних фолікулів ЩЗ при вогнищево-дифузному АІТ супроводжується появою В-клітин у 21 з 37 хворих (56,7%): у 19 хворих вони справжні, а в інших хворих - проміжного типу, щось середнє між А і В клітинами тиреоїдної тканини. Ступінь виразності заселення В-клітинами складав $1,25 \pm 0,15$ у.о. (рис. 4.7).

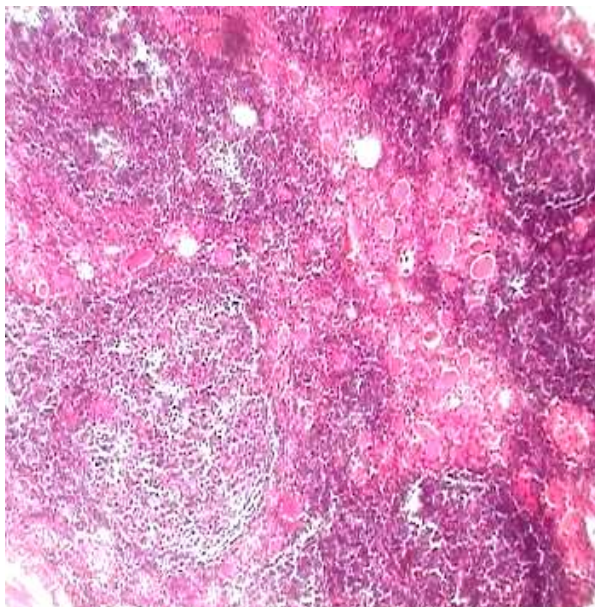


Рис. 4.6. Дифузно-вогнищевий АІТ у стадії лімфоїдного переважання. Дифузні полосоподібні інфільтрати з лімфоїдних клітин і крупні лімфоїдні фолікули з крупними гермінативними центрами. Фолікули ЩЗ значно зменшені в розмірах. Зabarвлення гематоксиліном-еозином (x70).

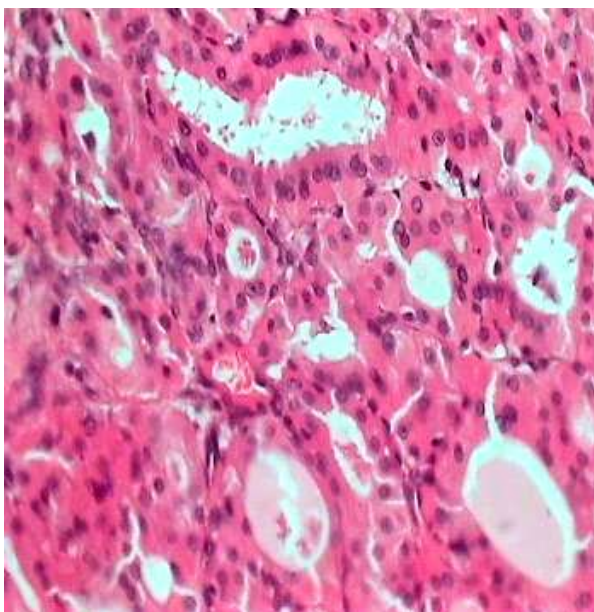


Рис. 4.7. Дифузний АІТ. Фаза лімфоїдного переважання. В-клітинна трансформація тиреоїдного епітелію: крупні оксифільно забарвлені фолікулярні клітини. Велика частина фолікулів не має просвіту і не містить колоїду. Зabarвлення гематоксиліном і еозином (x280).

Таким чином, якщо ступінь заселення ЩЗ В-клітинами при вогнищевому АІТ складав 23,5% зрізу ЩЗ, то при дифузно-вогнищевій формі АІТ об'єм заселення тканини залози В-клітинами мав тенденцію до збільшення -56,7% площі зрізу залози. Разом з тим, частота дисплазії тироцитів при вогнищеводифузній формі тиреоїдиту зменшувалася до 56,7% (у 21 із 37) випадків. Виражена дисплазія ДЗ відзначена у 29,7% пацієнтів. З посиленням автоагресії частіше з'являлися дрібні вузькі ніжні сполучнотканинні прошарки, що забезпечують подальше ділення залози на часточки і збільшення їх ширини у 1,5 рази. Змінюється і структура фіброзних змін, що виявляється у всіх хворих з помірним ступенем виразності проліферації – у $2,14 \pm 0,07$ балів.

При дифузно-вогнищевому колоїдному зобі, особливо макрофолікулярному і кістоподібному зобі, фіброзні ділянки дуже широкі, складаються з грубих колагенових волокон. За наявності організації кіст з'являлися крупні вогнища фіброзу з подальшим гіалінозом і відкладенням у них солей кальцію. Ці наші спостереження суперечать деяким даним літератури, які трактують широкі кальциновані вогнища фіброзу як ознаку РЩЗ при УЗД [17]. Капсула навколо вогнищ колоїдного зоба формувалася в результаті стискання і атрофії тканини ЩЗ, прилеглою до зоба. Капсула навколо аденоми ЩЗ зазвичай була представлена вузькими тяжами, ніжною, тонкою, напівпрозорою волокнистою сполучною тканиною. Іноді капсула аденоми розщеплювалася в результаті вrostання в неї мікрофолікулів, але зовнішня частина її не проростала фолікулами самої аденоми і не розглядалася нами як ознака інвазивного росту. Такі явища можливі і за відсутності вираженої проліферації в аденомі. Капсула аденом формувалася із заново утвореної сполучної тканини по краю капсули. Характер сполучно-тканинних прошарків у ЩЗ при АІТ носив зовсім інший характер. Вони виникали не в результаті стискання і атрофії навколишніх тканин як при вузловому зобі, і не в результаті новоутворення, як при аденомі, а в результаті загибелі фолікулів у зв'язку з автоімунною агресією. Структура розташування цих тонких прошарків обумовлювала дольчатість залози у фазі лімфоїдного переважання,

дифузно-вогнищевому характері фіброзування при змішаній формі АІТ. Іноді, навіть при слабкій дифузній лімфоїдній інфільтрації, частіше по краю часточок, ближче до капсули залози виникали крупніші вогнища фіброзу, але вони ніколи не були такими великими і ступінь склерозу в них не був так сильно вираженим, як при вогнищевому або дифузно-вогнищевому макрофолікулярному, частиною кістоподібному зобам.

Як вже було вказано, частота дифузно-вузлового колоїдного зоба при різних формах АІТ пов'язана з типом останнього. Зокрема, при вогнищевому тиреоїдиті колоїдний зоб зустрічається у 85,3% випадків. Мабуть, порушення структури ЩЗ, розриви фолікулів і попадання колоїду і фрагментів клітинних органел в кров призводить до антигенної стимуляції, появи антитіл проти колоїду і клітинних органел, розвитку автоімунної реакції на компоненти секрету, клітинні і тканинні компоненти ЩЗ, появу фолікулів з герментативними центрами. В процесі формування дифузно-вузлового колоїдного зоба, зниження функції тироцитів, особливо при кістоподібному зобі, виникали проліферативні процеси. Проліферація тироцитів виникала, як правило, в крупних фолікулах і кістах вузлового зоба у вигляді солідних вогнищ, що формують так звані «подушки» і сосочкові структури. Слід сказати, що клітинна атипія в таких проліфератах тканинна і не особливо виражена. Проте для високодиференційованих раків і не особливо характерна виражена атипія, тому проліфераційні вогнища в ЩЗ слід розглядати як передракові процеси.

У міру поширення і посилення інтенсивності автоімунного процесу, збільшення розмірів і кількості лімфоїдних фолікулів при дифузній формі АІТ, ступінь лімфоїдної інфільтрації ми оцінювали як $3,58 \pm 0,04$ у.о., що в 2 рази більше, ніж при вогнищевому тиреоїдиті ($1,67 \pm 0,12$ у.о.). У міру посилення інтервенції ЩЗ лімфоїдною тканиною до 75,0% зменшується кількість нормальних тиреоїдних фолікулів і частота поєднання АІТ з колоїдним зобом знижується від 85,3% при вогнищевій формі, 67,6% при дифузно-вогнищевій, до 33,3% - при дифузній формі АІТ. Нормальних фолікулів в ЩЗ - А-клітин, з

достатньою кількістю колоїду, при дифузній формі АІТ у стадії лімфоїдного переважання вельми обмежена кількість. Дольчтість тиреоїдної тканини виявлялася у 92,9% випадків, ступінь її виразності становила $2,06 \pm 0,05$. Виявляються або часточки, сформовані дрібними, знов утвореними фолікулами без колоїду або зі слідами його в тиреоїдних фолікулах, або часточки ЩЗ, що складаються з тиреоїдних фолікулів, висланих В-клітинами чи вогнища фіброзу. В міру наростання автоімунного процесу у ЩЗ з'являються вже об'ємні фіброзні ділянки, або фіброзу піддаються цілі часточки або їх значна частина. Ступінь виразності фіброзних змін у ЩЗ становить $2,59 \pm 0,05$.

Дифузна форма АІТ в стадії лімфоїдної інфільтрації характеризувалася найвищим проявом імунізації тканини ЩЗ у вигляді вираженої дифузної лімфоїдної інфільтрації, яка за 4-х бальною напівкількісною системою нами оцінена в $3,71 \pm 0,52$ у.о. та наявністю у всіх хворих дуже великих, іноді гігантських, лімфоїдних фолікулів з гермінативними центрами, наявністю у 83,3% хворих В-клітинної трансформації тироцитів зі ступенем виразності $2,0 \pm 0,19$ у.о. (рис. 4.8, табл. 4.1).

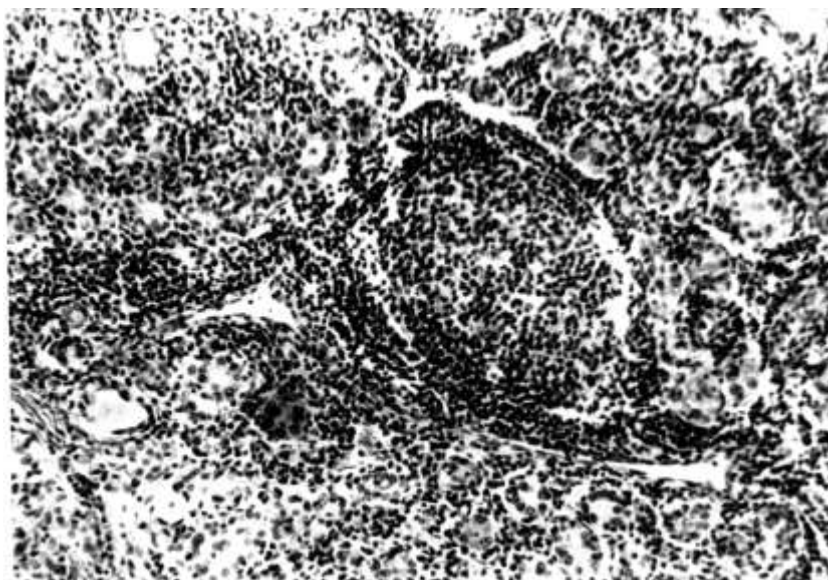


Рис. 4.8. Дифузна форма АІТ. Разом з наявністю лімфоїдних фолікулів ЩЗ дифузно інфільтрована лімфоцитами. Фолікули ЩЗ дрібні, вистелені В-клітинами. Зabarвлення гематоксиліном-еозином (x280).

Таблиця 4.1

Порівняльна морфологія ЩЗ при різних формах АІТ

Групи хворих	Лімфоїдна інфільтрація		Дифузна лімфоїдна інфільтрація		Зменшення розмірів тиреоїдних фолікулів	Заселення В- клітинами		Дольчатість		Коллоїдний зоб	Фіброз
	частота %	ступінь виразності у.о.	частота %	ступінь виразності у.о.	частота %	частота %	ступінь виразності у.о.	частота %	ступінь виразності у.о.	Частота %	ступінь виразності у.о.
Вогнищевий АІТ n = 34	100	1,67±0,12	41,2	1,00±0,32	28,6	23,5%	0,5±0,01	14,7	0,57±0,04	85,3	1,6±0,09
Дифузно-вогнищевий АІТ n = 37	100	2,57±0,09	56,7	1,75±0,24	41,2	56,7%	1,25±0,15	56,8	2,0±0,04	67,6	2,14±0,07
Дифузний АІТ n = 56	100	3,58±0,04	100	3,71±0,52	75,0	83,3%	2,0±0,19	92,9	2,06±0,05	33,3	2,59±0,05

Еволюція АІТ закінчувалася розвитком склерозу, при якій тканина залози гинула під впливом як антитільної, імунокомплексної, так і кілерної функції лімфоцитів. ЩЗ мала дрібновузликову структуру, в результаті розростання сполучної тканини, спочатку у вигляді вузьких тяжів, що ділили залозу на дрібні часточки, а згодом проростання цих часточок наскрізь фіброзною тканиною (рис. 4.9).

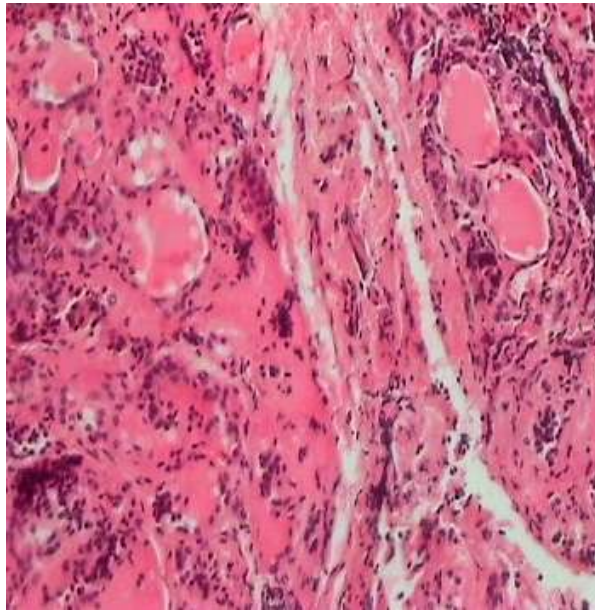


Рис. 4.9. Дифузний АІТ у стадії склерозу. Широкі прошарки міжчасточкової сполучної тканини, загибель більшості тиреоїдних фолікулів, дрібні лімфоїдні інфільтрати, дифузно розміщені в тиреоїдній тканини. Забарвлення гематоксиліном-еозином (x70).

Для стадії склерозу був характерний розвиток поширених ділянок сполучної тканини, іноді з відкладеннями солей в них. Широкі прошарки сполучної тканини відокремлювали ділянки з проліферуючими фолікулами, які іноді реєструвалися і в товщі склеротичних вогнищ, утворюючи папілярні аденоми, деякі з атипією. Серед фіброзної тканини залишалися малочисельні фолікули з невеликою кількістю колоїду або без нього, а також численні дрібні лімфоїдні скупчення, що продовжують свою руйнівну автоімунну діяльність. По суті залоза вже не функціонує, але залишається об'єктом автоагресії, що

підтримує активність Т-системи імунітету і обумовлює порушення механізмів адаптації і можливість нормалізації як імунного статусу, так і стабілізації структури і функції самого органу. Водночас, диспластичні зміни в тироцитах виявлялися лише в 33,9% випадків, дисплазія 3-го ступеня виразності зустрічалася – 16,1% випадків. Відбувається зменшення комбінації АІТ з вузловим колоїдним зобом, яка знизилася до 33,3% у порівнянні з 85,3% при вогнищевій і до 67,6% при дифузно-вогнищевій формах. На нашому матеріалі частота дисплазії різного ступеня виразності виявлена в 53,5% випадків, а дисплазія 3-го ступеня 33,9% випадків, що є значною величиною. Дані про частоту виникнення дисплазії у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ представлено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Частота виникнення дисплазій у хворих на вузловий зоб
при різних формах АІТ**

Характер процесу	Частота дисплазії всіх ступенів виразності		Частота виразності дисплазії 3 ступеню	
	абс.	%	абс.	%
Вогнищевий АІТ, n=34	28	82,4	23	67,6
Дифузно-вогнищевий АІТ, n=37	21	56,7	11	29,7
Дифузна форма АІТ, n=56	19	33,9	9	16,1
Всього:	68	53,5	43	33,9

Підсумовуючи результати дослідження морфогенезу АІТ, слід відзначити, що захворювання характеризується значним поліморфізмом морфологічних змін та первинна автоімунізація визивається присутністю колоїдного зоба, особливо його макрофолікулярних та кістозних форм.

Мінімальним проявом автоагресії імунної системи організму проти ЩЗ є вогнищевий АІТ, що у 85,3% випадків поєднується з дифузно-вузловим макрофолікулярним, частково кістоподібним зобом. Дифузно-вузловий колоїдний зоб поряд з атрофічно-дистрофічними процесами в тканині залози є фоном розвитку проліферативно-диспластичних процесів.

Зі зростанням інтенсивності автоімунної агресії посилюється інтервенція лімфоїдних клітин у ЩЗ, відбувається зростання кількості та збільшення розмірів лімфоїдних фолікулів з гермінативними центрами, а кількість і розміри вузлів колоїдного зоба зменшуються паралельно з проліферацією дрібних тиреоїдних фолікулів з невеликою кількістю колоїду та без нього, появою В-клітин, збільшенням частоти виникнення аденом.

Розвиток дифузного АІТ супроводжується збільшенням розмірів та кількості лімфоїдних фолікулів з гермінативними центрами, частоти та ступеня виразності дифузної лімфоїдної інфільтрації, зниженням частоти колоїдного зоба, аденом, дисплазії та В-клітинної трансформації тироцитів. Перебудова структури та функції ЩЗ при АІТ призводить до розвитку дольчатої структури ЩЗ, що виявляється при дифузно-вузловому колоїдному зобі. Фіброзні зміни у ЩЗ значною мірою залежать від характеру її патології. Крупні вогнища фіброзу, часто з відкладанням солей кальцію, як правило, пов'язані з наявністю вузлового або дифузно-вузлового, частково кістоподібного зоба. Фіброзні зміни при АІТ мають дифузний або крупновогнищевий характер, але завжди менші за розмірами та менш щільні, ніж при колоїдному зобі.

З атрофією та загибеллю тканини ЩЗ у зв'язку з імунною агресією послідовно виникають два види фіброзних змін: дифузний фіброз з тонких фіброзних тяжів, які розділяють залозу на часточки та наступний за цим крупновогнищевий фіброз на місці загиблих часточок ЩЗ, які виникли в результаті попереднього дифузного розростання тонких сполучнотканинних прошарків.

Результати досліджень розділу висвітлені у наступних статтях:

1. Шевченко С. И. Морфологическое обоснование объема оперативного лечения у больных с узловым зобом в сочетании с АИТ / С. И. Шевченко, О. С. Цыганенко // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 1 (32). – С. 27–31.
2. Цыганенко О. С. Иммуноморфологические реакции в ткани щитовидной железы у больных с аутоиммунным тиреоидитом в сочетании с узловым зобом / О. С. Цыганенко, Р. С. Ворощук // *Arta Medica / Nicolae Anestiadi : Al X-lea congres al Asociației chirurgilor din Republica Moldova, Chișinău, 3-6 octombrie 2007 (ed. spec.).* – 2007. – № 4 (25). – С. 51–52.

Розділ 5

**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВУЗЛОВИЙ ЗОБ У
ПОЄДНАННІ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ, ЗАЛЕЖНО ВІД
ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ І
СТАДІЇ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ**

Всі хворі госпіталізовані у хірургічний стаціонар з попереднім діагнозом вузловий або багатовузловий зоб. Показанням до операційного лікування у хворих було наявність вузлових утворень у ЩЗ. Проте, за результатами проведеного комплексного обстеження хворих з даною патологією, яке включало опитування, об'єктивне обстеження, проведення клінічно-лабораторних та інструментальних методів дослідження, а саме УЗД, ТГПАБ з подальшим дослідженням пунктів із вузлів і паранодулярної тканини ЩЗ ми прийшли до висновку, що крім об'ємних утворень у даних хворих є зміни у тиреоїдній паранодулярній тканині, які носять автоімунний характер різного ступеня виразності. На підставі отриманих результатів різних діагностичних методів дослідження ми розробили показання до операційного лікування хворих, що мають поєднану патологію, а саме- вузловий зоб і АІТ.

Таким чином, хірургічному лікуванню підлягали ті хворі, у яких було збільшення ЩЗ III ступеня; наявність компресійного синдрому: ознаки стискання трахеї (порушення функції зовнішнього дихання, задишка при фізичному навантаженні) та стравоходу (дискомфорт при прийомі твердої їжі); ознаки порушення мозкового кровообігу, які спричинені впливом гіпертрофічної форми АІТ на судинно-нервовий пучок шиї, в результаті чого розвивалися гемодинамічні порушення, які сприяли розвитку вегето-судинних дистоній, що майже не піддавалися медикаментному лікуванню; зміна фонації та голосу; шийно-загрудинне розміщення залози; неможливість виключити злякисне новоутворення в тиреоїдній тканині; естетичні та косметичні показання; розвиток гіпертиреозу та гіпотиреозу. Що стосується вузлових утворень, які знаходилися у змінній автоімунним процесом тиреоїдній

тканині, то основними показаннями до хірургічного лікування таких хворих були: наявність вузла, вузлів в ЩЗ з його початковим розміром більше 2 см; збільшення об'ємного утворення ЩЗ на 0,5 см за останні 6 місяців; наявність вузлового колоїдного зоба з різним ступенем проліферації, з ознаками аденоматоза у вузлі або дисплазії 3-го ступеня; кісти ЩЗ, які стабільно накопичували рідину після повторних аспірацій; наявність аденоми в тиреоїдній тканині будь-якого морфологічного типу, у тому числі і фолікулярної аденоми, оскільки на передопераційному етапі при цитологічному дослідженні неможливо диференціювати її з високодиференційованою аденокарциномою.

Усім хворим проводили передопераційне приготування, об'єм і тривалість якого залежали від віку, функціональної активності ЩЗ, а також від супровідної патології у кожного конкретного хворого. Перш за все, це відносилось до хворих із гіпертиреозом ЩЗ, що призвів до розвитку порушень з боку різних органів і систем організму. Операційне втручання у таких хворих відзначалося високим ступенем травматичності в умовах гормонального дисбалансу, який призводить до порушення різних видів обміну та зниження пристосувально-компенсаційних можливостей організму хворого в післяопераційному періоді, що може призвести до розвитку небезпечних для життя ускладнень.

Метою передопераційного приготування у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АГТ, що знаходилися в гіпертиреозі, є нормалізація гормонального тиреоїдного дисбалансу, тобто досягнення медикаментозного еутиреозу, а також корекція розладів функції різних органів і систем. Медикаментозна тиреостатична терапія була спрямована на зниження надмірної продукції тиреоїдних гормонів. З цією метою хворим призначали тиреостатики, а саме похідні імідазолу, тіоурацилу - мерказоліл, механізм дії якого полягав у блокуванні утворення тиреоїдних гормонів на рівні взаємодії моно- і дийодтирозину, а також у гальмуванні йодування тирозинових залишків тиреоглобуліну. Дозування препарату здійснювали залежно від тяжкості

гіпертиреозу: доза варіювала від 30 до 60 міліграмів на добу, тривалість прийому - до зменшення симптомів гіпертиреозу, збільшення маси тіла.

Особливу увагу в передопераційному приготуванні у цих хворих приділяли серцево-судинній системі, оскільки дистрофічні зміни в серцевому м'язі, розвиток тиреотоксичного серця, порушення ритму і провідності не тільки погіршували загальний стан хворих, але був одним із важливих критеріїв, який свідчив про компенсацію або субкомпенсацію гіпертиреозу. В комплексі з тиреостатиками призначали β -адреноблокатори, оскільки вони блокують β_1 -адренорецептори міокарда, зменшують дію симпатичної нервової системи на серце, зменшують тахікардію і потребу міокарда у кисні, мають мембранодепресивну дію, блокують надходження іонів натрію у кардіоміоцит, внаслідок чого виявляється антиаритмічний ефект, зменшують периферійну конверсію тироксину в трийодтиронін, а також надають седативну дію. Хворі приймали анаприлін у добовій дозі 30-40 мг, або тразикор. Оскільки у 6 (4,7%) хворих діагностовані захворювання бронхолегеневої системи, їм призначали β -адреноблокатори кардіоселективної дії, які блокують β_1 -адренорецептори міокарда, і не впливають на β_2 -адренорецептори бронхів, не погіршують бронхіальну провідність, а саме: спесікор по 0,05 г 3-4 рази на день. Лікування проводили до нормалізації ЧСС і поліпшення загального стану хворих. У 20 (64,5%) хворих були прояви миготливої аритмії, тому їм призначали поляризуючу суміш: 300 мл 0,5% розчину глюкози, 50мл 4% розчину калію хлориду, 100 мг кокарбоксилази, 8 ОД інсуліну, а також серцеві глікозиди під ЕКГ контролем.

Симптоматична терапія включала призначення седативних препаратів: валеріани, настоянки пустирника; гепатопротекторів - при порушенні функціональної активності печінки - ессенціале 1-2 капсули 3 рази на день, карсил по 1-2 пігулки 3 рази на день (стабілізують мембрани гепатоцитів, покращуючи їх функцію); препаратів, які нормалізують метаболічні процеси у міокарді- рибоксин, мілдронат, тіотриазолін; вітамінотерапію, яка сприяє поліпшенню функції імунної системи, функції печінки, обмінних процесів у

тканинах. У 5 (3,9%) хворих в якості імуномодулювальної терапії проводили плазмаферез (2-3 сеанси) з метою видалення з організму хворих надмірної кількості антитиреоїдних антитіл і тиреостимулювальних імуноглобулінів, що сприяло підвищенню ефективності тиреостатичної терапії. Видалену плазму замінювали свіжозамороженою, а також кристалоїдними плазмозамінниками. Після цього у хворих визначали рівень МСМ, Т3, Т4, а також рівень антитиреоїдних аутоантитіл у сироватці крові. Ці показники у всіх хворих істотно знижувалася, нормалізувалися клінічні ознаки гіпертиреозу, що дозволило скоротити тривалість передопераційного і в коротші терміни провести операцію.

Хворі, у яких функціональна активність ЩЗ не була порушена, тобто які знаходилися в еутиреоїдному стані, передопераційне приготування полягало у проведенні психопрофілактичних заходів: бесіда з хворим про операцію, її суть, очікуваний результат; призначенні седативних препаратів. Ці хворі, як правило, не вимагали спеціальної медикаментної корекції. Їх оперували через 24-48 годин від моменту надходження у клініку. За наявності супутньої патології у стадії субкомпенсації ми проводили симптоматичну терапію, тривалість, якої залежала від швидкості настання нормалізації показників функції життєво-важливих органів і систем. Для профілактики тромбоемболічних ускладнень за день до операційного втручання, в день операції та на протязі 48-72 годин призначали фраксипарин або клексан у профілактичній дозі. Хворим з варикозною хворобою проводили бандажування еластичними бинтами нижніх кінцівок в день операції і на протязі 2-3 діб післяопераційного періоду.

У хворих на вузловий зоб з АІТ операційне втручання характеризувалося певними труднощами, які обумовлені розвитком автоімунних процесів у тиреоїдній тканині, в результаті автоімунної агресії, що розвивається під впливом ендогенних і екзогенних чинників середовища, а також наявністю у ЩЗ вузлових утворень. В результаті автоімунного процесу розвивається автоімунне запалення як в тканині ЩЗ, так і в анатомічних структурах, що її оточують, а саме- фасціях, м'язах, судинах, нервах, трахеї, стравоході. У цих

хворих ми спостерігали зрощення ЩЗ з переліченими анатомічними структурами різного ступеня виразності, що залежало від тривалості захворювання та інтенсивності автоімунного процесу, стадії АІТ. Все це сприяє розвитку змін топографо-анатомічних відносин між ЩЗ та оточуючими її тканинами і органами. Відбувається скорочення, зморщування зв'язок між трахеєю і ЩЗ, в результаті цього тиреоїдна тканина підтягується до бічних стінок трахеї і трахеостравохідних борозен. Спостерігається також ламкість судин у зморщених зв'язках, фасціях, тому ми приділяли велику увагу гемостазу при виконанні операції, особливо при мобілізації ЩЗ. Також, при АІТ існує високий ризик пошкодження поворотних гортанних нервів та прищитоподібних залоз, виникнення ускладнень, пов'язаних з трахеомалациєю, яка є наслідком тривалої компресії на кільця трахеї зміненою тиреоїдною тканиною ЩЗ, оскільки її щільність варіює від щільно-еластичної до дерев'янистої. Все це має практичне значення при виконанні операції у цих хворих, оскільки ігнорування особливостями перебігу даної патології спричинює низку ускладнень, як під час хірургічного втручання, так і після нього - в ранньому і пізньому післяопераційному періодах.

Отже, ми вдосконалили методику операційного втручання з урахуванням всіх особливостей, які властиві хворим на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, а саме тих анатомо-топографічних змін, що відбуваються на шиї під впливом автоімунної агресії.

Операції у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ ми проводили таким чином:

1. *Оголення ЩЗ.* Лінію розрізу на передній поверхні шиї проводили на 1-1,5 см вище яремної вирізки у вигляді ковміроподібного розрізу. У поперечному напрямі на затискачах перетинали 2-у фасцію шиї разом з поверхневими яремними венами, при цьому гемостаз здійснювали шляхом прошивання і перев'язуванням капроном. Підшкірні судини піддавали діатермокоагуляції. Шкірно-м'язовий клапоть, що включав шкіру, підшкірну-жирову клітковину і платизму відшаровували вгору тупим шляхом на 2-3 см.

Потім грудино-під'язичні і грудино-щитоподібні м'язи перетинали в поперечному напрямі, при кровотечі з них прошивали і перевязували судини разом з м'язовою тканиною. Парієтальний листок 4-ої фасції шиї розтинався повздовжньо, заздалегідь провівши його гідропрепарування. Саме перетин вказаних м'язів разом із парієтальним листком 4-ої фасції, а не їх розведення дозволяло нам у цих хворих провести ретельнішу ревізію ЩЗ як візуально, так і пальпаторно (рис. 5.1).

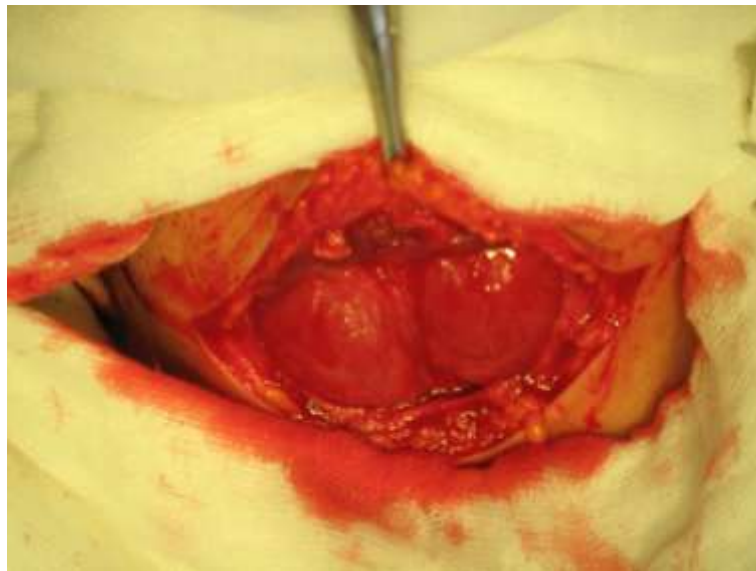


Рис. 5.1. Оголення ЩЗ

Це має важливе діагностичне значення, оскільки вже на цьому етапі операції ми можемо підтвердити або спростувати діагноз, який був встановлений на передопераційному етапі. Субопераційна ревізія тиреоїдної тканини дозволяла нам уточнити характер і поширеність патологічного процесу в ЩЗ, наявність і характер об'ємних утворень в ній, а також вибрати адекватний обсяг хірургічного втручання у кожного конкретного хворого з поєднаною патологією. Все це можливо лише при адекватному доступі до ЩЗ. Проте, не дивлячись на позитивні сторони субопераційної ревізії, існує і недолік цього методу: висліди інтраопераційної ревізії ЩЗ мають лише суб'єктивну оцінку хірурга і його асистентів, не позбавлені помилкових висновків, а в подальшому і неадекватного обсягу операційного втручання. Тому, відсоток помилкових висновків залежить, передовсім від кваліфікації хірурга.

Після візуальної і пальпаційної ревізії тиреоїдної тканини та інших анатомічних структур переходили до наступного етапу - мобілізації перешийка ЩЗ, а не до мобілізації пірамідального відростка, як це рекомендують і виконують багато хірургів.

2. *Мобілізація перешийка ЩЗ.* Мобілізацію перешийка починали від нижнього його краю шляхом перетину фасціальних тяжів, які включають непарні вени і артерії, останні прошивали і перев'язували. Мобілізацію верхнього краю перешийка здійснювали шляхом перетину серединної щитопід'язичної зв'язки, яка утворена потовщеним парієтальним листком 4-ої фасції (рис. 5.2).

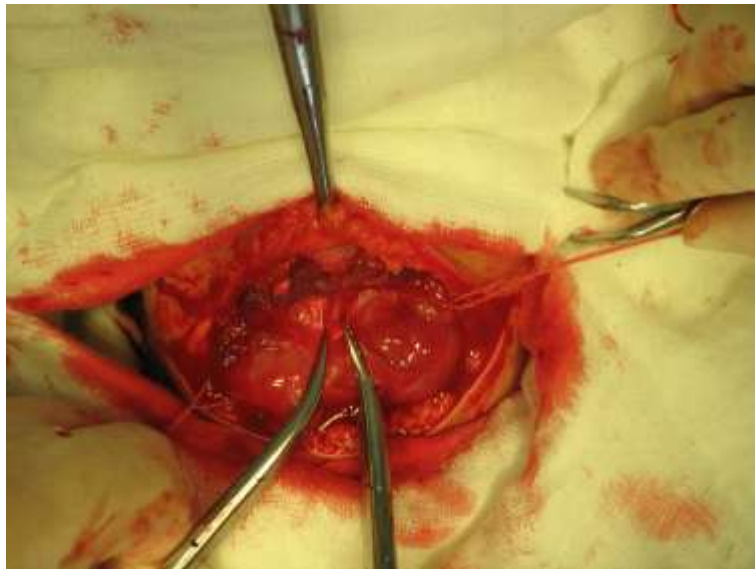


Рис. 5.2 Мобілізація перешийка.

Між трахеєю і перешийком від низу до верху проводили м'який затискач, розсуваючи його бранші і відокремлюючи при цьому задню поверхню перешийка ЩЗ від передньої поверхні трахеї. Потім накладали 2-й м'який затискач і перетинали перешийок по середній лінії, після чого звільнялася передня поверхня всієї шийної частини трахеї (рис. 5.3).

Це є важливим етапом операції на ЩЗ, оскільки при цьому зменшується компресія на трахею збільшеною і зміненою аутоімунним процесом ЩЗ і в подальшому полегшується наступний етап операційного втручання, а саме мобілізація однієї з часток ЩЗ.

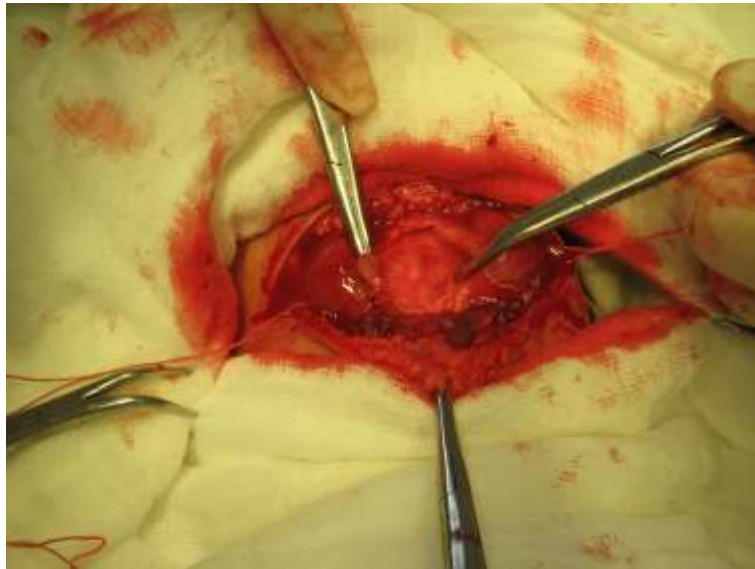


Рис. 5.3. Оголення передньої поверхні шийної частини трахеї.

3. *Мобілізація і видалення правої долі ЩЗ.* Праву частку брали на нитку-держалку і проводили її тракцію латерально і донизу. Мобілізацію верхнього полюса частки починали з перетину верхньої підвішувальної зв'язки, яка є сполучно-тканинною пластинкою, яка складається з 2 листків, що фіксує верхньо-внутрішній край верхнього полюса частки ЩЗ до щитоподібного хряща вздовж лінії прикріплення грудинно-щитоподібного м'яза (рис. 5.4).

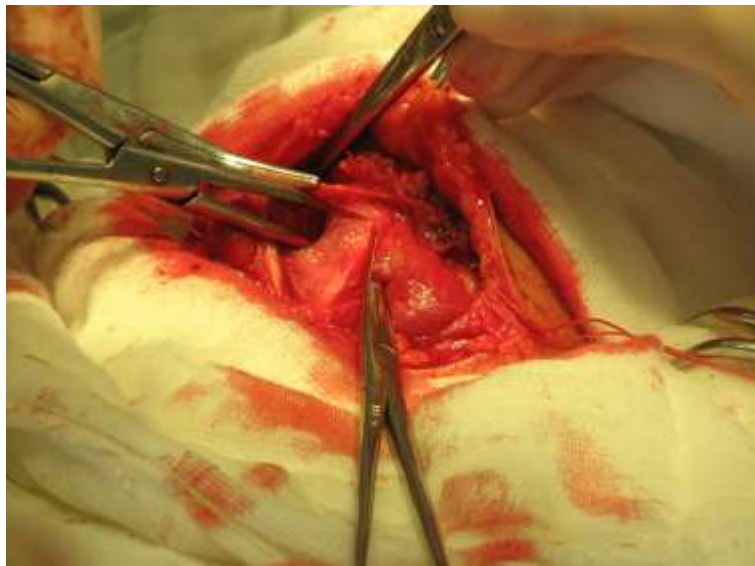


Рис. 5.4. Мобілізація верхнього полюса ЩЗ.

Перетин цієї зв'язки здійснювали в безсудинній зоні, шляхом введення м'якого затискача у фасціальний простір між трахеєю, перстнеподібним і латеральною поверхнею щитоподібного хрящів, верхнім горловим нервом, що

проходить медіально, верхнім полюсом частки з верхньою щитоподібною артерією і її гілками – латерально, з подальшим розведенням браншів і відділенням верхнього полюса ЩЗ від трахеї, перстнеподібного і латеральної поверхні щитоподібного хрящів, а також верхнього гортанного нерва. В результаті перетину верхньої підвішувальної зв'язки перетиналася передня гілка верхньої щитоподібної артерії. Після перетину верхньої підвішувальної зв'язки перетинали задній фасціальний листок, внаслідок чого відбувалася мобілізація заднього краю верхнього полюса частки, який фіксований до м'язів гортані і глотки, а також задню гілку верхньої щитоподібної артерії, яка входить до складу заднього фасціального листка (рис. 5.5.).

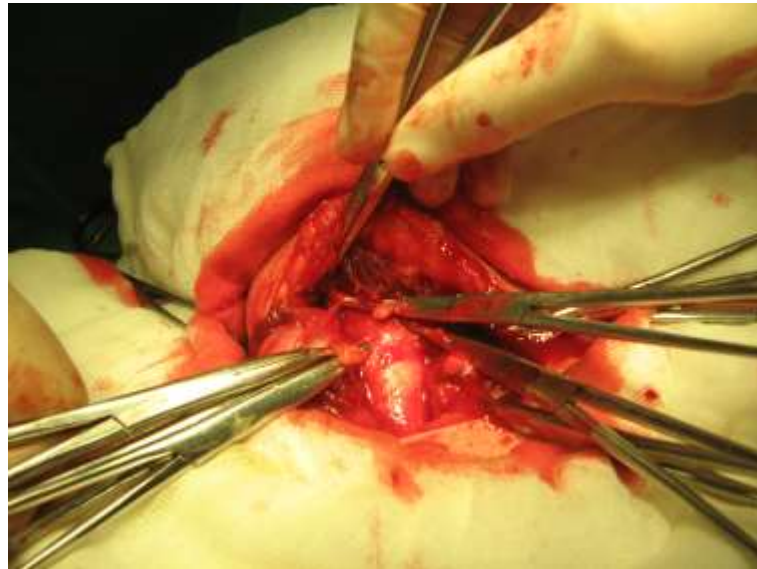


Рис. 5.5. Мобілізація верхнього полюса частки ЩЗ.

Наступний етап операційного втручання - мобілізація нижнього полюса частки ЩЗ. При цьому ми накладали м'які затискачі на фасціальний листок, до складу якого входила нижня щитоподібна артерія, по краю нижнього полюса частки якомога ближче до тиреоїдної тканини і перетинали м'які структури. Після цього частка ставала більш рухомішою, що дозволяло відвести її в медіальному напрямі, щоб оглянути задньо-бокову поверхню (рис. 5.6.).

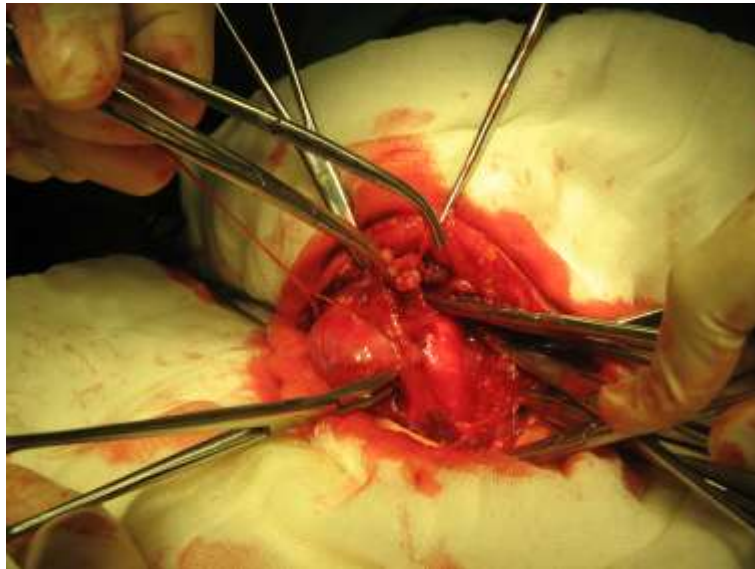


Рис. 5.6. Мобілізація нижнього полюса частки ЩЗ.

Потім ми накладали затискачі на зв'язку, що проходить уздовж нижнього краю перстнеподібного хряща і сполучує задню поверхню частки ЩЗ з нижнім краєм перстнеподібного хряща, а в задніх відділах - із краєм перстнеглоткової частини нижнього констриктора глотки, що містить повздожні і поперечні судини верхньої і нижньої щитоподібної артерії (рис. 5.7).

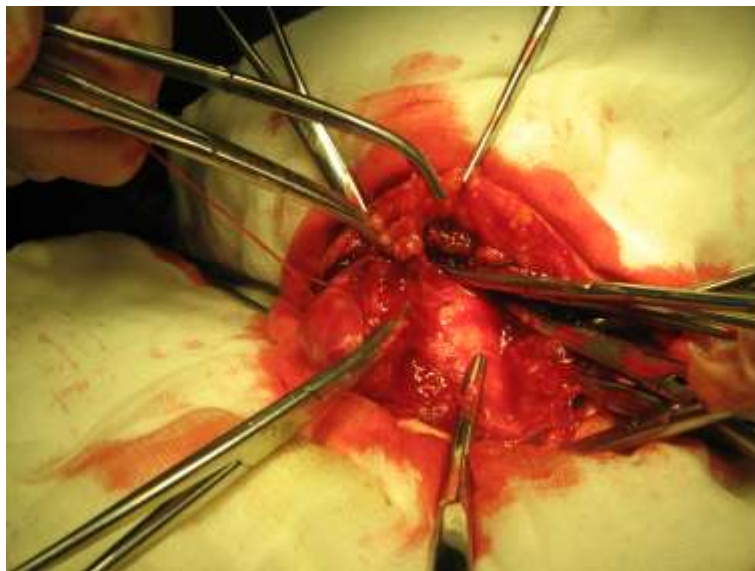


Рис. 5.7. Мобілізація задньо-бокової поверхні частки від перстнеподібного хряща.

На одному із завершувальних етапів мобілізації частки від навколишніх тканин ми накладали затискачі на зв'язку Беррі – задню підвішувальну зв'язку,

яка проектується на бічну поверхню трахеї і йшла у криво-повздожньому напрямі до верхніх 2-3 кілець трахеї. До складу цієї зв'язки входить гілка нижньої щитоподібної артерії. Для поліпшення візуалізації і доступу до зв'язки, частку відводили максимально латерально з тракцією донизу і вгору з поворотом по осі від трахеї назовні (рис. 5.8).

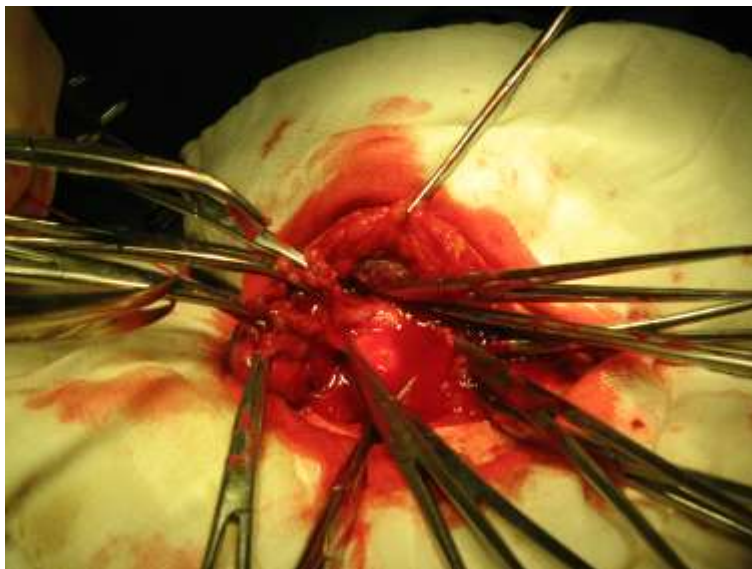


Рис. 5.8. Мобілізація зв'язки Беррі.

Після повного перетину зв'язки частку вивихували з фасціального ложа, з яким вона залишалася зв'язаною лише фасціальним листком по задньо-боковій поверхні. На останній накладали затискач і частку видаляли. При необхідності виконання резекції ЩЗ, ми змінювали тільки кінцевий етап мобілізації частки (рис. 5.9)..

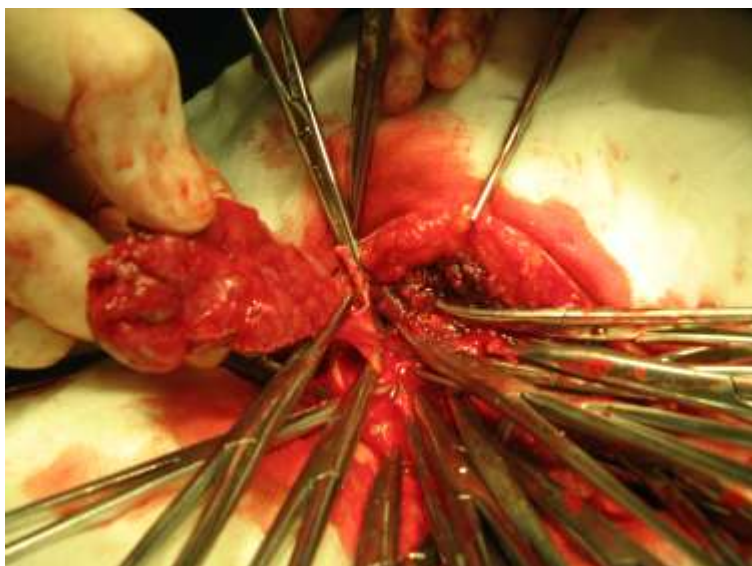


Рис. 5.9. Видалення частки ЩЗ.

Суть його полягала в наступному: коли частку утримували на судинно-фасціальному листку по задньо-боковій поверхні, ми видаляли частину частки так, щоб на затискачах залишалася потрібна кількість незміненої тиреоїдної тканини з розрахунку, що 1см^3 важить приблизно 1 грам. На всіх етапах частка залози утримувалася і стискалася пальцями лівої руки. У такий спосіб ми перешкоджали розвитку кровотечі з тиреоїдної тканини і операційне втручання проходило при сухому операційному полі. Це дуже важливий момент успішного проведення операції, оскільки є одним із заходів профілактики пошкодження верхніх і нижніх поворотних гортанних нервів, прищитоподібних залоз, виникнення кровотечі під час операції. Судини, узяті на затискачі при виділенні частки, прошивали петлеподібними швами, при цьому голку проводили строго під нижнім краєм бранш, дистальніше затискача, з утворенням петлі навколо судини або проксимального відділу затиснутого м'яким затискачем фасціального листка і перев'язували. Такий спосіб перев'язування судин перешкоджає зісковзуванню лігатури, накладеної на судину.

4. *Мобілізація і видалення лівої частки ЩЗ.* Мобілізацію і видалення лівої частки ЩЗ проводили в тій же послідовності, що і правої долі, але в значно спрощених технічних умовах у зв'язку з відсутністю правої частки. Пірамідальний відросток видаляли разом із лівою часткою ЩЗ.

5. *Закриття рани.* Трахею закривали шляхом накладення по середній лінії на парієнтальні листки 4-ої фасції 2-х капронових швів. Через простір між швами до дна рани підводили гумові випускники. Безперервність грудино-під'язичного та грудино-щитоподібного м'язів відновлювали шляхом накладення вузлових швів. Окремими вузловими швами проводили зшивання 2-ої фасції шиї, платизми до дренажів. Цілісність шкірних покривів відновлювали накладенням вузлових швів або безперервного внутрішньошкірного шва. Шви біля дренажу накладали так, щоб після їх видалення зберігалось ідеальне зіставлення шкірних країв рани. Гумові випускники видаляли через 24 години, шви знімали через 48 годин після

операції, оскільки фіксувальну функцію виконують шви, накладені на платизму.

При візуальній і пальпаційній субопераційної ревізії у 47 (37,0%) оперованих ми визначили, що ЩЗ збільшена у розмірах, горбиста, щільно-еластичної консистенції, тиреоїдна тканина блідо-рожевого кольору, частки інтимно прилягали до трахеї, охоплюючи її півкільцем таким чином, що частково розташовувалася ретротрахеально, також були зрощення ЩЗ з навколишніми тканинами, однак ступінь виразності цих зрощень був незначним. На розрізі, який проводили після видалення препарату частковим було збереження напівпрозорого вигляду тканини, які чергувалися з ділянками непрозорої білястого кольору тканини. На підставі цих даних ми діагностували АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації (рис. 5.10).

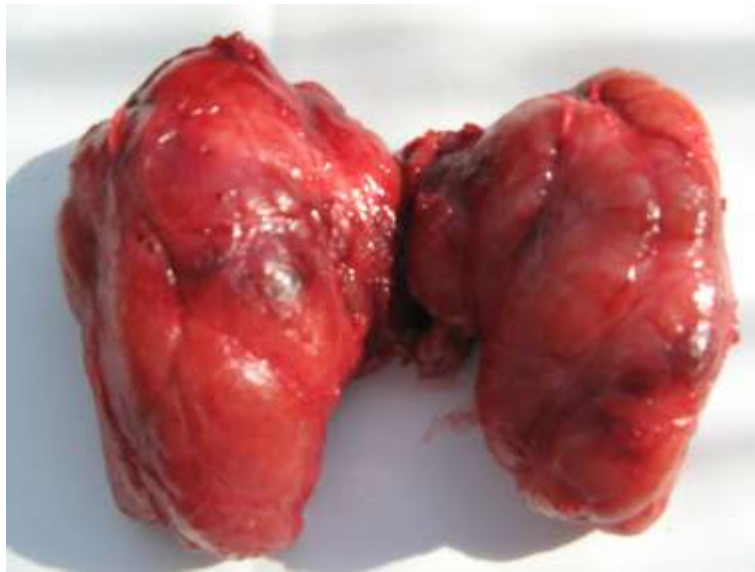


Рис. 5.10. Макропрепарат видаленої ЩЗ. АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації.

У 38 (29,9%) випадків, при проведенні інтраопераційної ревізії ЩЗ, ми виявили зміни, характерні для АІТ змішаної стадії, а саме: ЩЗ збільшена, проте конфігурація її збережена, щільної консистенції, білясто-жовтого кольору, з наявністю вогнищ яскраво-рожевого кольору, щільно-еластичної консистенції, мала часточкову будову, горбисту поверхню, частки інтимно прилягали до трахеї; у 70% випадків стверджено виражений спайковий процес з навколишніми тканинами, капсула атрофічна, візуалізувалися крихкі та

тонкостінні судини. На розрізі тиреоїдна тканина білясто-жовтого кольору з безліччю прожилків, дерев'янистої щільності, які розділяли тканину на нерівномірні ділянки (рис. 5.11.).

У 42 (33,1%) пацієнтів ми верифікували АІТ у стадії склерозу: ЩЗ збільшена, дерев'янистої щільності, аж до хрящоподібної, з горбистою поверхнею, щільно прилягає до трахеї і перстнеподібного хряща, у 45,2% випадків інтимно зрощена з нею, що технічно ускладнювало операційне втручання. Препарат різали зі зусиллям. На розрізі тиреоїдна тканина білуватого-сірого кольору з безліччю білястих прожилків, що розділяли тканину ЩЗ на нерівномірні ділянки; там, де фіброзні розростання виражені інтенсивніше, тканина залози на розрізі западала. У 28 (22,0%) хворих у ЩЗ виявлено псевдовузли (рис. 5.12).

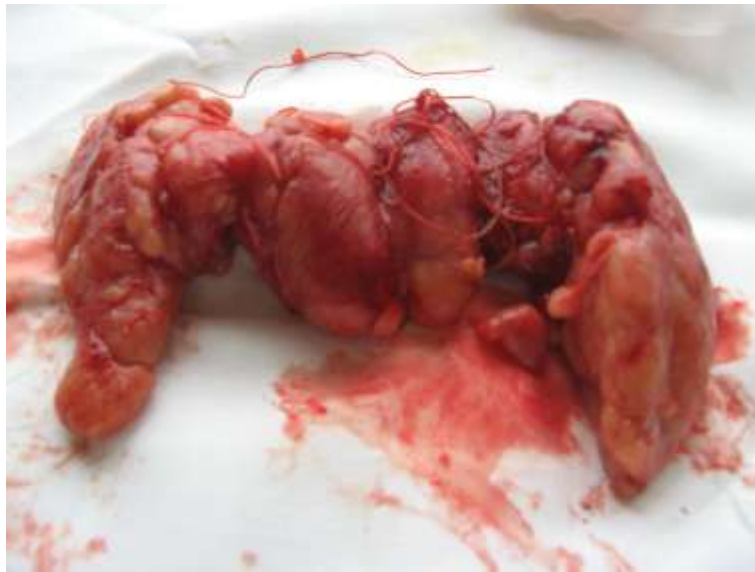


Рис. 5.11. Макропрепарат видаленої ЩЗ. АІТ, змішана стадія.

При інтраопераційній ревізії тиреоїдної тканини, також звертали увагу на наявність в ній вузлових утворень. Таким чином, у 31,5 % випадків при макроскопічному дослідженні ЩЗ виявлено аденоми. Утворення округлої форми, рухомі, щільно-еластичної консистенції, не спаяні з навколишніми тканинами, з наявністю товстостінної або тонкостінної капсули, світло-коричневого кольору, однорідної структури (рис. 5.13).

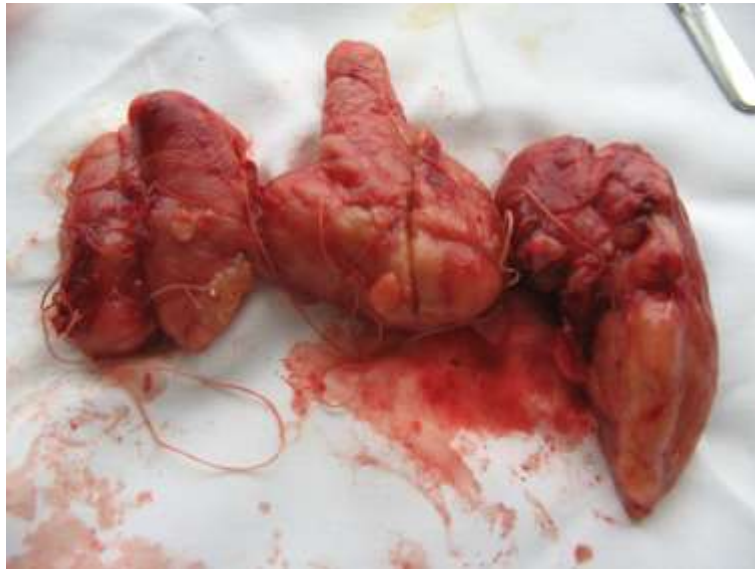


Рис. 5.12 Макропрепарат видаленої ЩЗ. АІТ у стадії склерозу, псевдовузли часток.



Рис. 5.13. Аденома ЩЗ. АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації.

У 8,7% випадків у тиреоїдній тканині виявлено кісти, які мали товстостінну або тонкостінну капсулу, з наявністю крововиливу в ній, з коричневими кришкоподібними масами, з жовтувато-бурим або бурым вмістом, який мав різну в'язкість - від рідкої до тягучої, желеподібної маси, яка мала замазкоподібний вигляд.

Обираючи обсяг операційного втручання у цих хворих, ми керувалися наступними показниками: кількістю і розмірами вузлів у тиреоїдній тканині, функціональною активністю ЩЗ та стадією АІТ. Хворим в еутиреоїдному

стані, яким внаслідок комплексного передопераційного та інтраопераційного дослідження верифікований АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації з наявністю солітарного вузла, багатовузлового зоба в одній із часток ЩЗ, хворим при наявності багатовузлового зоба в одній частці і одного вузла у контрлатеральній частці виконували гемітиреоїдектомію з резекцією контрлатеральної частки; при багатовузловому зобі у частках проводили операційне втручання в обсязі граничносубтотальної резекції ЩЗ, при конгломератному зобі – тиреоїдектомію.

У хворих з клінічними проявами гіпертиреозу, при верифікації АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації, а також за наявності одного або декількох вузлів розміром більше 2 см в одній або обох частках проводили субтотальну резекцію ЩЗ; за наявності багатовузлового зоба в одній частці проводили гемітиреоїдектомію з субтотальною резекцією контрлатеральної долі ЩЗ; при полінодозному зобі виконували граничносубтотальну резекцію ЩЗ. У хворих зі змішаною стадією АІТ за наявності одного або декількох вузлів в одній частці виконували гемітиреоїдектомію з субтотальною резекцією контрлатеральної частки ЩЗ.

У хворих зі змішаною стадією АІТ в еутиреоїдному стані, за наявності вузла в одній частці проводили гемітиреоїдектомію з субтотальною резекцією контрлатеральної долі ЩЗ, за наявності вузлів в обох частках – граничносубтотальну резекцію ЩЗ. Усім хворим, які знаходилися у гіпотиреоїдному стані з АІТ у стадії склерозу або в змішаній стадії, незалежно від того, скільки вузлів було у тиреоїдній тканині, проводили тиреоїдектомію. Розподіл хворих залежно від виду операційного втручання і стадії аутоімунного процесу в ЩЗ наведено в таблиці 5.1.

Таким чином, субтотальна резекція ЩЗ проведена у 17 (13,4 %) хворих, гемітиреоїдектомія із субтотальною резекцією контрлатеральної долі – 39 (30,7 %) хворим, граничносубтотальна резекція ЩЗ – 12 (9,4 %) хворим, тиреоїдектомія – 59 (46,5 %) хворим.

Розподіл хворих залежно від виду операційного втручання, стадії АІТ та функціональної активності ЩЗ

Операція	Стадії АІТ					
	Лімфоїдна інфільтрація, абс (%) (n=43)		Змішана (n=42) абс (%)			Склероз (n=42) абс (%)
	еутиреоз	гіпертиреоз	еутиреоз	гіпертиреоз	гіпотиреоз	гіпотиреоз
Кількість хворих	19 (44,2%)	24 (55,8%)	28 (66,7%)	7 (16,7%)	7 (16,7%)	42 (100%)
Субтотальна резекція ЩЗ	-	17 (39,5%)	-	-	-	-
Гемітиреоїдектомія з субтотальною резекцією контралатеральної частки	19 (44,2%)	2 (4,7%)	11 (26,2%)	7 (16,7%)	-	-
Граничносубтотальна резекція ЩЗ	-	5 (11,6%)	7 (16,7%)	-	-	-
Тиреоїдектомія	-	-	10 (23,8%)	-	7 (16,7%)	42 (100%)

На підставі результатів дослідження ми вважаємо, що обсяг операційного втручання у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, особливо зі зниженою функціональною активністю тиреоїдної тканини, повинен носити радикальний характер. Так як, при проведенні органозберігаючих операцій є велика вірогідність прогресу захворювання, оскільки при такому обсязі операційного втручання відсоток залишення патологічно зміненої тиреоїдної тканини залишається високим, а також не зменшується вплив патогенетичних чинників, внаслідок незначного зменшення об'єму ураженої тканини аутоімунним процесом. Тим самим органозберігаючи операції з погляду етіопатогенетичних аспектів не впливають на імунну систему організму і не є вирішальними для прогнозу захворювання чи одужання. Тому ми є прихильниками радикальних методів хірургічного втручання у хворих з поєднаною патологією, а саме виконання тиреоїдектомії та лише в поодиноких випадках

граничносубтотальної резекції ЩЗ. Ця тактика стосується передовсім хворих, у яких спостерігається зниження функціональної активності тиреоїдної тканини в результаті диспластичних, метапластичних процесів внаслідок автоімунної агресії, а також наявністю вузлових утворень, що також обумовлює перебудову тканини ЩЗ. Хворі, у яких функціональна активність ЩЗ була в межах норми або були ознаки гіпертиреозу, обсяг операційного втручання відповідав субтотальній резекції ЩЗ із залишенням 5-6 г тиреоїдної тканини. Даний обсяг операції забезпечував зменшення впливу і наростання імунопатологічних реакцій у тиреоїдній тканині і тим самим на організм хворого, а також збереження функціональної активності ЩЗ на деякий час після операційного втручання.

На підставі власних досліджень, вивчення вітчизняних і зарубіжних джерел літератури, ми опрацювали лікувально-діагностичний алгоритм для хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ (рис. 5.14) Ми впевнені, що подібний підхід до діагностики і вибору методу лікування хворих дозволить проводити диференційований і строго обґрунтований вибір оптимальної тактики лікування хворого з поєднаною патологією. Це приведе до поліпшення результатів лікування хворих і якості їх життя. Так як, будь-яка операція на ЩЗ може призвести до стану, здатного значно погіршити якість життя хворого, починаючи від необхідності щоденного прийому гормональних препаратів і закінчуючи виникненням специфічних ускладнень, пов'язаних з інтраопераційним пошкодженням горлового нерва, розвитком парезу гортані, видаленням прищитоподібних залоз і розвитком гіпаратиреозу, що у важких випадках призводить до інвалідизації. Тому вибір обсягу операційного втручання на ЩЗ повиненні бути строго обґрунтованими і кваліфіковано виконані.

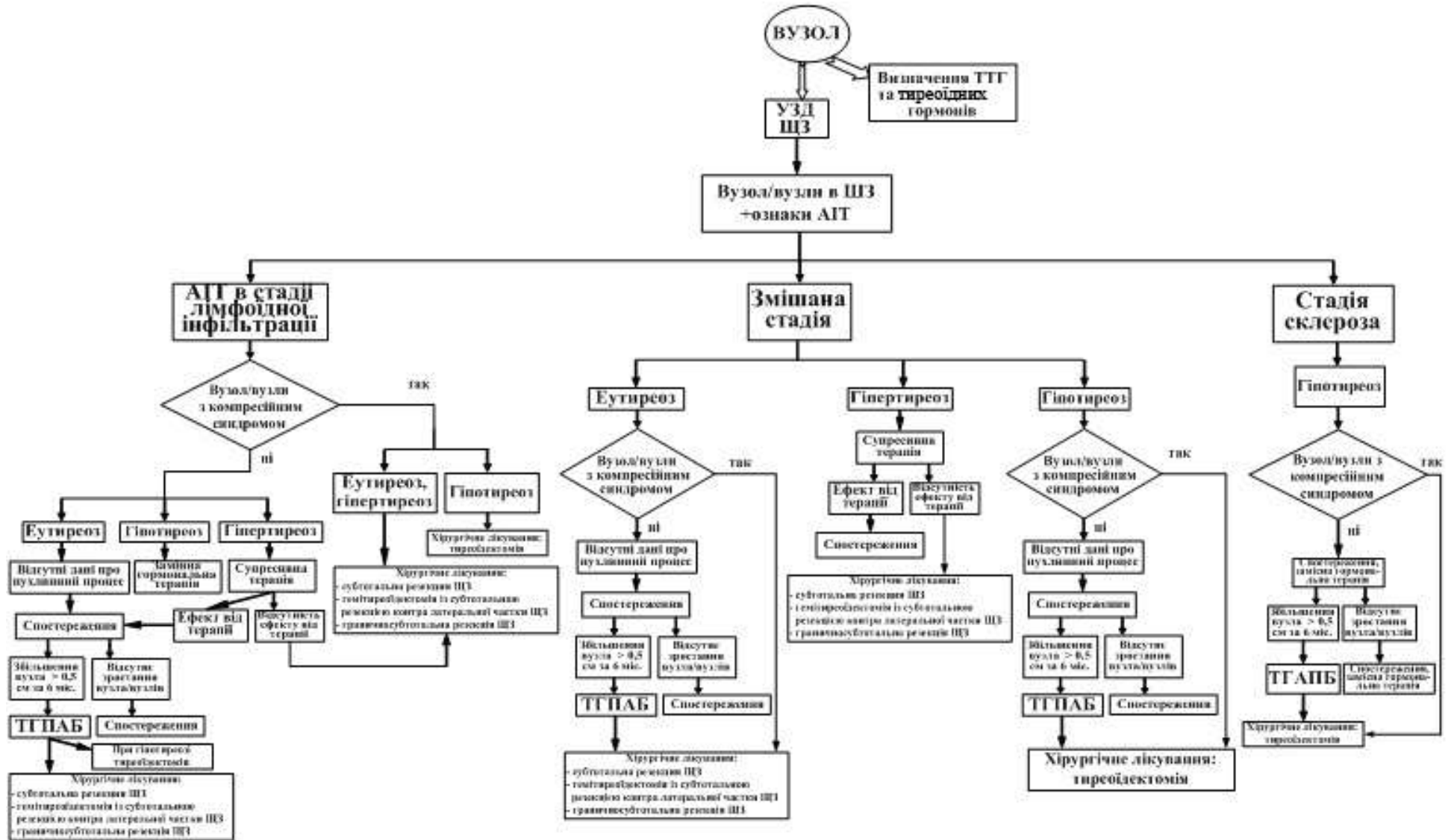


Рис. 5.14. Алгоритм діагностично-лікувальної тактики хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ.

При аналізі специфічних післяопераційних ускладнень у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, оперованих за нашою методикою, частота виникнення останніх складала: у 2 (1,6%) хворих у ранньому післяопераційному періоді були ознаки транзиторного гіпопаратиреозу, які характеризувалися наявністю затерпання навколо порожнини рота, відчуття повзання мурашок по всьому тілі, поколювання в області кистей та передпліч; у 2 (1,6%) хворих відзначено транзиторний однобічний парез голосових зв'язок, обумовлений однобічною травмою поворотного гортанного нерва, який не супроводжувався інспіраторними розладами, не потребував спеціального лікування і функція голосових зв'язок відновлювалася самостійно на протязі 30-45 днів після операційного втручання; у 1 (0,8%) пацієнта відзначено транзиторну зміну тембру голосу, поперхування при прийомі рідкої їжі, що свідчило про травму верхнього (голосового) гортанного нерва (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Розподіл післяопераційних ускладнень у хворих з на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від стадії автоімунного процесу

Ускладнення	Стадії АІТ					
	Лімфоїдна інфільтрація		Змішана		Склероз	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Парез голосових зв'язок (транзиторний)	-	-	1	0,8	1	0,8
Гіпопаратиреоз	-	-	-	-	2	1,6
Ускладнення, пов'язані з травмою верхнього (голосового) гортанного нерва	-	-	-	-	1	0,8
ВСЬОГО			1	0,8	4	3,2

Отже, виникнення специфічних ускладнень траплялося у тих хворих, у яких діагностовано АІТ у стадії склерозу або змішаній стадії автоімунного процесу. На наш погляд, ці ускладнення спричинені, передовсім, більш вираженими змінами в анатомо-топографічних взаєминах між ЩЗ, поворотними гортанними нервами, прищитоподібними залозами,

морфологічною перебудовою залозистої тканини аж до розвитку фіброзу, а також зрощеннями, більше вираженими при стадії склерозу та змішані стадії АІТ.

Таким чином, дотримання всіх правил і методик мобілізації верхніх і нижніх полюсів ЩЗ, ощадні маніпуляції з долями, візуалізація поворотних гортанних нервів і прищитоподібних залоз, поетапний розтин фасціальних зв'язок, судин в міжкапсулярному просторі, «сухе» операційне поле при виконанні операційного втручання на ЩЗ дозволило скоротити кількість специфічних і неспецифічних ускладнень і тим самим попередити інвалідизацію у оперованих хворих, пов'язану з парезом гортані, стійким гіпопаратиреозом, кровотечею.

Результати досліджень розділу висвітлені у статті:

1. Шевченко С. И. Выбор объема оперативного лечения у больных с узловым зобом на фоне аутоиммунного тиреоидита в зависимости от функциональной активности щитовидной железы и стадии аутоиммунного процесса / С. И. Шевченко, О. С. Циганенко, Р. С. Шевченко // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 4. – С. 113–115.

Розділ 6

**АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ І ЯКОСТІ ЖИТТЯ
ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВУЗЛОВИЙ ЗОБ У
ПОЄДНАННІ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ**

З метою вивчення якості життя хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ проведено дослідження за методикою подвійного тесту, при цьому в порівняльному аспекті вивчали рівень якості життя на передопераційному етапі та після хірургічного лікування через 6 тижнів, 6 місяців і 1 рік. Застосовували адаптовану російськомовну версію короткої форми SF-36.

Кількісно оцінювали наступні показники:

1. Фізичне функціонування (ФФ) - відображає ступінь, в якому фізичний стан обмежує можливість людини виконувати фізичне навантаження. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що фізична активність пацієнта значно обмежується станом його здоров'я.

2. Ролеве функціонування, обумовлене фізичним станом (РФФ), - вплив фізичного стану на повсякденну ролеву діяльність (роботу, виконання повсякденних обов'язків). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнта.

3. Інтенсивність болю (ІБ) і її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи побутову роботу і працю поза домом. Високі показники за цією шкалою свідчать про те, що біль значно обмежує активність пацієнта.

4. Загальний стан здоров'я (ЗЗ) - оцінка хворим свого стану здоров'я в даний момент і перспектива лікування. Чим нижче бал за цією шкалою, тим нижче оцінка стану здоров'я.

5. Життєва активність (ЖА) — має на увазі відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим. Низькі бали свідчать про стомлення пацієнта, зниження життєвої активності.

6. Соціальне функціонування (СФ) - соціальна активність, емоційна і фізична здатність спілкуватися з іншими людьми. Низькі бали свідчать про

значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування у зв'язку з погіршенням фізичного і емоційного стану.

7. Ролеве функціонування, обумовлене емоційним станом (РЕ), - припускає оцінку ступеня, в якому емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності. Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, обумовлене погіршенням стану.

8. Психічне здоров'я (ПЗ) - характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних переживань, психічне неблагополуччя.

Показники якості життя хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ до операції предствлено в табл.6.1.

Таблиця 6.1.

**Показники якості життя хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ,
залежно від функціональної активності ЩЗ до операції**

Показник	1-а група контролю (n=37)	Хворі на вузловий зоб у поєднанні з АІТ (n=127)		
		еутиреоз (n=47)	гіпертиреоз (n=31)	гіпотиреоз (n=49)
Фізичне функціонування	95,5±4,1	83,2±2,1*	66,2±2,4*	62,2±2,5*
Ролеве фізичне функціонування	75,5±3,8	67,2±1,3*	61,3±2,1*	59,5±1,9*
Інтенсивність болю	17,6±2,8	23,8±1,2*	30,5±1,9*	29,1±2,6*
Загальний стан здоров'я	78,8±2,3	65,4±1,9*	60,0±1,8*	55,1±2,3*
Життєва активність	79,6±3,5	67,3±1,6*	40,5±1,7*	39,5±3,2*
Соціальне функціонування	74,5±3,1	65,0±1,8*	52,8±1,4*	54±2,5*
Ролеве емоційне функціонування	79,6±2,9	58,0±1,4*	45,3±1,8*	51,9±3,1*
Психічне здоров'я	75,8±3	60,4±2,2*	43,0±1,9*	49,5±1,8*

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно 1-ої групи контролю.

Як свідчить таблиця 6.1, при порівнянні показників якості життя у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності і пацієнтів 1-ої контрольної групи можна зробити висновок, що порушення

функціональної активності ЩЗ негативно впливає на багато аспектів якості життя хворих з тиреоїдною патологією. У порівняльному аспекті з 1-ою групою контролю, у хворих клінічних груп відмічено достовірне зниження показників якості життя ($p < 0,05$): фізичного функціонування - від $95,5 \pm 4,1$ до $83,2 \pm 2,1$ при еутиреозі, $62,2 \pm 2,5$ при гіпотиреозі, $66,2 \pm 2,4$ при гіпертиреозі; ролевого функціонування, обумовленого фізичною складовою - від $75,5 \pm 3,8$ до $67,2 \pm 1,3$ при еутиреозі, $61,3 \pm 2,1$ при гіпертиреозі, $59,5 \pm 1,9$ при гіпотиреозі; інтенсивність болю – від $17,6 \pm 2,8$ до $23,8 \pm 1,2$ при еутиреозі, $30,5 \pm 1,9$ при гіпертиреозі, $29,1 \pm 2,6$ при гіпотиреозі; загальний стан здоров'я – від $78,8 \pm 2,3$ до $65,4 \pm 1,9$ при еутиреозі, $60 \pm 1,8$ при гіпертиреозі, $55,1 \pm 2,3$ при гіпотиреозі; життєва активність – від $79,6 \pm 3,5$ до $67,3 \pm 1,6$ при еутиреозі, $40,5 \pm 1,7$ при гіпертиреозі, $39,5 \pm 3,2$ при гіпотиреозі; соціального функціонування – від $74,5 \pm 3,1$ до $65 \pm 1,8$ при еутиреозі, $54,0 \pm 2,5$ при гіпотиреозі, $52,8 \pm 1,4$ при гіпертиреозі; ролеве емоційне функціонування – від $79,6 \pm 2,9$ до $58 \pm 1,4$ при еутиреозі, $45,3 \pm 1,8$ при гіпертиреозі, $51,9 \pm 3,1$ при гіпотиреозі; психічного здоров'я – від $75,8 \pm 3,0$ до $60,4 \pm 2,2$ при еутиреозі, $43 \pm 1,9$ при гіпертиреозі, $49,5 \pm 1,8$ при гіпотиреозі.

Хворі, у яких функціональна активність ЩЗ була в межах норми, показники якості життя наближались до показників контрольної групи, у хворих, що знаходились у гіпотиреоїдному стані, а також у хворих з гіпертиреозом стверджено достовірно нижчі показники, що стосуються як фізичної сфери, так і психічного здоров'я.

Графічні зображення змін показників якості життя хворих залежно від функціональної активності ЩЗ до операції представлено на рисунку 6.1, 6.2.

У порівняльному аспекті рівень якості життя хворих вивчали також в післяопераційному періоді, у терміни через 6 тижнів, 6 місяців і 1 рік. Отримані результати представлено в табл. 6.2. і рис. 6.3, 6.4.

**Динаміка показників якості життя у оперованих з приводу вузлового зоба
у поєднанні з АІТ у різні терміни після операції**

Показники	1-а група контролю (n=37)	Терміни післяопераційного періоду		
		6 тижнів (n=127)	6 місяців (n=101)	1 рік (n=93)
Фізичне функціонування	95,5±4,1	68,2±2,1*	79,3±1,8*	86,2±1,6*
Ролеве фізичне функціонування	75,5±3,8	55,5±1,8*	64,5±1,5*	67,3±1,3*
Інтенсивність болю	17,6±2,8	39,7±2,3*	28,5±2,4*	24,3±1,8*
Загальний стан здоров'я	78,8±2,3	58,3±2,9*	66,3±2,7*	71,7±2,2*
Життєва активність	79,6±1,5	56,4±2,3*	75,4±1,3*	75,2±1,5*
Соціальне функціонування	74,5±3,1	51,3±1,9*	64,5±2,1*	67,3±1,6*
Ролеве емоційне функціонування	79,6±2,9	45±3,1*	62,7±2,9*	67,8±2,3*
Психічне здоров'я	75,8±2,4	63,2±2,8*	68,3±2,5*	70,2±1,3*

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно 1-ої групи контролю.

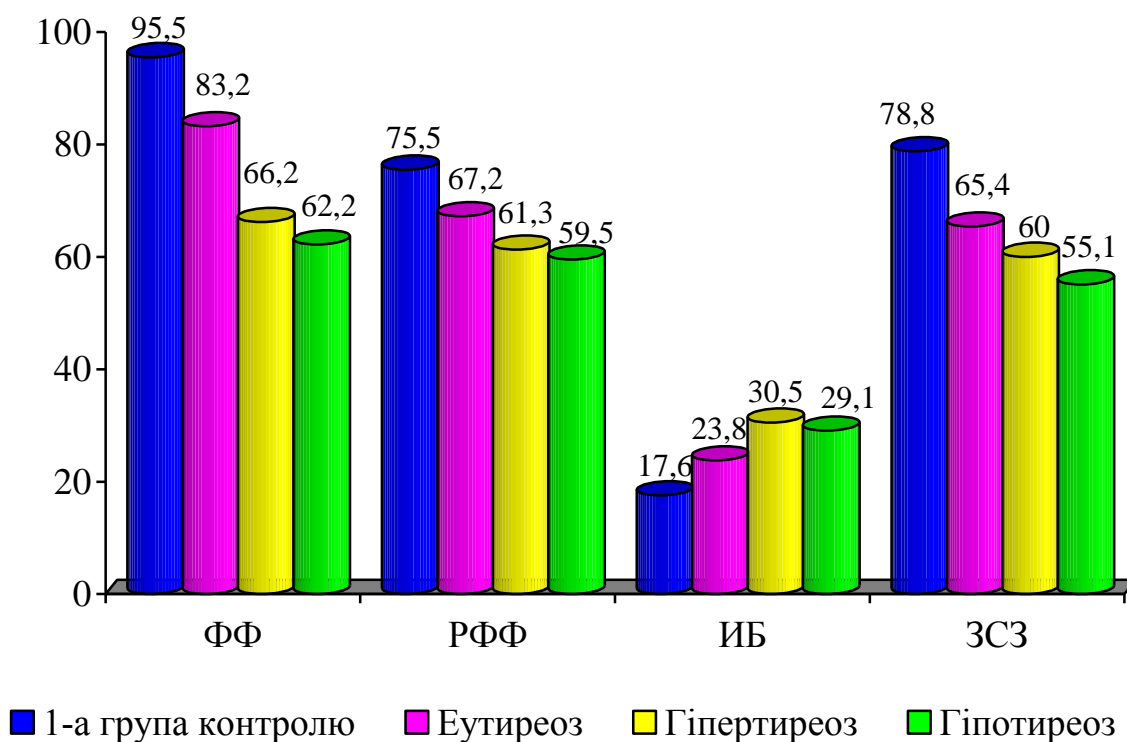


Рис 6.1. Зміна показників фізичної складової хворих в залежності від функціональної активності ЩЗ до операції.

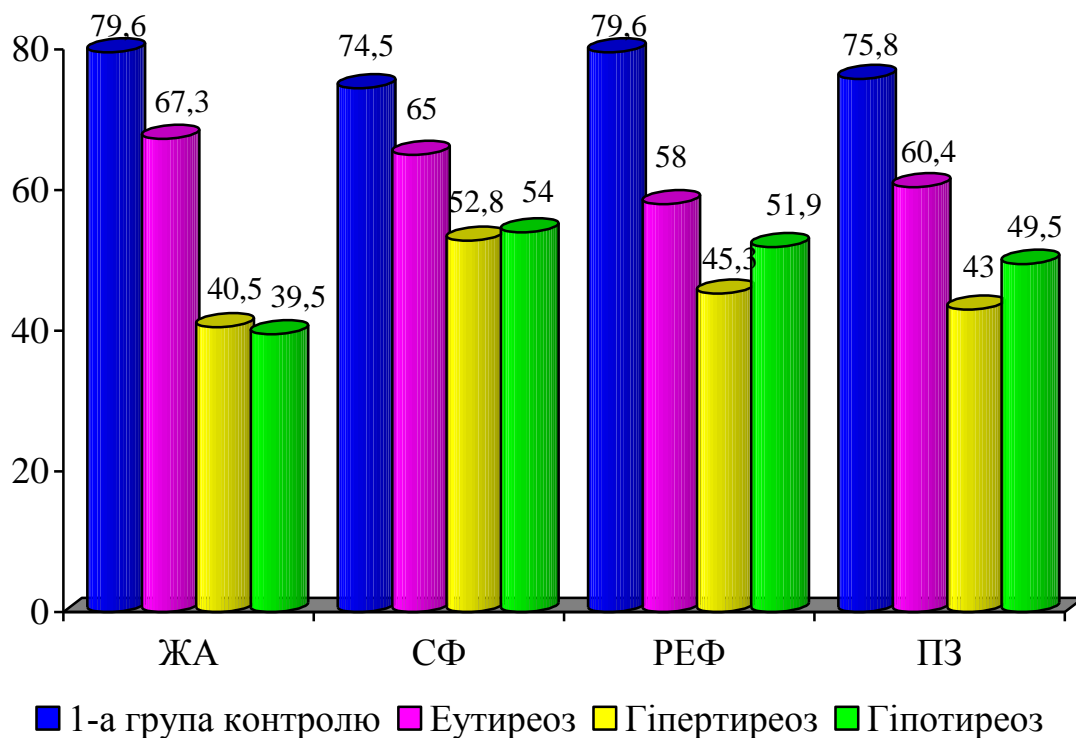


Рис. 6.2. Зміна показників психо-емоційної сфери хворих в залежності від функціональної активності ЩЗ до операції.

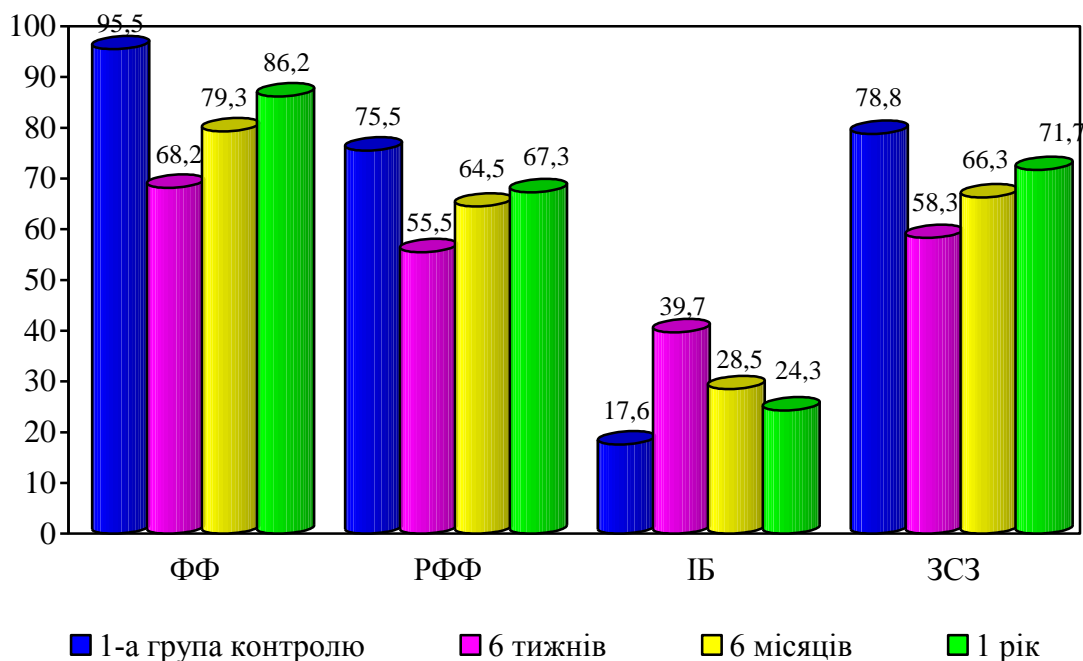


Рис. 6.3. Зміни показників фізичної складової хворих у різні терміни післяопераційного періоду.

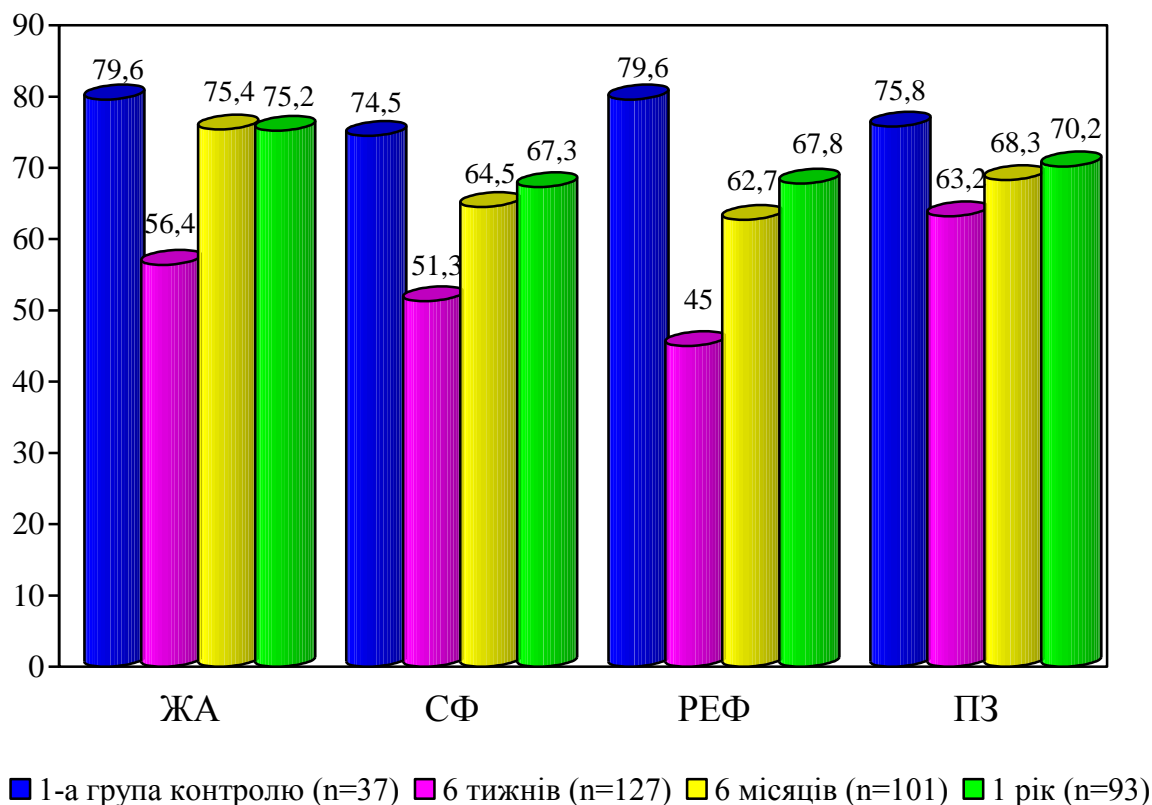


Рис. 6.4. Зміни показників психо-емоційної сфери хворих у різні терміни післяопераційного періоду.

При повторному анкетуванні пацієнтів у різні терміни після операції, показник фізичного функціонування через 6 міс. і через 1 рік достовірно збільшувався, у порівнянні з показником відповідного компоненту у пацієнтів перед хірургічним лікуванням і через 6 тижнів після операції, наближаючись до показників 1-ої групи контролю ($79,3 \pm 1,8$ – 6 місяців, $86,2 \pm 1,6$ - 1 рік, $95,5 \pm 4,1$ - 1-а група контролю, $p < 0,05$). За показниками ролевого функціонування, обумовленого фізичною складовою, через 1 рік після операції визначено достовірне збільшення, у порівнянні з періодом 6 тижнів після операції з $55,5 \pm 1,8$ до $67,3 \pm 1,3$.

На протязі 6 тижнів після операції визначено зниження якості життя по всіх шкалах, проте зі збільшенням тривалості післяопераційного періоду показники шкал якості життя збільшуються, що свідчить про поліпшення, як фізичного здоров'я, так і психоемоційної сфери одужуючих. Помітне

поліпшення відзначено вже через 6 місяців після операції, що зв'язане, передовсім, з нормалізацією тиреоїдного гормонального фону.

Великий вплив на якість життя оперованих пацієнтів на вузловий зоб у поєднанні з АІТ надає нормалізація тиреоїдного статусу в післяопераційному періоді. На підставі аналізу, який був проведений після хірургічного лікування, вивчена динаміка тиреоїдного статусу у хворих з поєднаною патологією, а також зміни, що відбуваються в куксі ЩЗ. У післяопераційному періоді ми надавали велике значення показнику рівня ТТГ, який точно визначає тиреоїдний статус пацієнта і дає уявлення про наявність або відсутність прихованого або маніфестного гіпотиреозу.

Проведений аналіз зміни тиреоїдного статусу після виконання різних за обсягом операційних втручань у хворих з поєднаною патологією і отримані результати свідчать, що у всіх хворих відбувається зниження функціональної активності ЩЗ, проте рівень показників гормонального тиреоїдного статусу - ТТГ, варіював від мінімальних відхилень до максимальних. При вивченні тиреоїдного статусу пацієнтів, яким була проведена субтотальна резекція та гемитиреоїдектомія з субтотальною резекцією контралатеральної частки ЩЗ було встановлено, що рівень ТТГ у перші 3 місяці знаходився в межах від 1,6 до 3,9 мМЕ/л, і склав $2,7 \pm 0,7$ мМЕ/л. У 17 (13,4%) пацієнтів рівень ТТГ не перевищував верхню межу норми. Це були хворі, які знаходилися в гіпертиреоїдному стані і обсяг операційного втручання – субтотальна резекція ЩЗ. Цій групі пацієнтів тиреотропні гормони ми не призначали. 39 (30,7%) пацієнтам при підвищеному рівні ТТГ призначали L-тироксин по 25 мкг на добу. Зниження рівня ТТГ та його нормалізація у оперованих відбулася вже через 1,5 місяці після операції. Показник цього гормону коливався від 0,8 мМЕ/л до 2,4 мМЕ/л і склав $1,3 \pm 0,6$ мМЕ/л.

При вивченні динаміки зміни гормонального фону у хворих, яким була проведена граничносубтотальна резекція ЩЗ або тиреоїдектомія, відзначено, що рівень ТТГ у цих пацієнтів коливався від 4,0 до 14 мМЕ/л. Всі пацієнти отримували замісну гормональну терапію з розрахунку 1,6 мкг/кг/с. Проте, слід

зазначити, що у пацієнтів похилого віку з наявністю кардіальної патології доза тиреоїдних препаратів була значно нижча - 1,3 мкг/кг/с, оскільки великі дози препаратів можуть викликати загострення ІХС, розвиток безболісної ішемії міокарда, підвищення артеріального тиску, тахікардію і аритмію. Тому призначення L-тироксину пацієнтам похилого і старечого віку ми починали з мінімальних доз і повільно їх підвищували під контролем артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та електрокардіограми. До 6 місяця післяопераційного періоду у більшості пацієнтів, що перенесли граничносубтотальну резекцію ЩЗ, тиреоїдектомію зберігався субклінічний гіпотиреоз, рівень ТТГ знаходився в межах від 2,4 до 4,0 мМЕ/л, і склав $3,1 \pm 0,8$.

Ми вважаємо за доцільне призначати тиреотропні препарати в ранньому післяопераційному періоді після проведення гемітиреоїдектомії з резекцією контрлатеральної частки, граничносубтотальної резекції ЩЗ та тиреоїдектомії не чекаючи контрольного дослідження рівня ТТГ, оскільки відсутність терапії тиреотропними препаратами або непостійний їх прийом призводить до ендогенної тиреотропної стимуляції та ризику розвитку рецидиву захворювання.

Велике значення в післяопераційному періоді має оцінка (моніторинг) тиреоїдних залишків. При УЗД ми аналізували об'єм, ехоструктуру, ехогенність кукс ЩЗ. Ультрасонографію проводили через 2 місяці, через 1 рік після операції. У 68 (53,5%) хворих при УЗД візуалізувалися кукси ЩЗ з неоднорідною ехоструктурою, підвищеною ехогенністю; збільшення об'єму кукс відзначено у 37 (29,1%) пацієнтів. Все це свідчить про те, що в куксах ЩЗ продовжуються процеси автоімунного гнезу.

У післяопераційному періоді в жодному випадку ми не виявили рецидиву вузлового зоба, оскільки ми проводили радикальні операції, що характеризуються максимальним видаленням тканини ЩЗ.

Таким чином, термін «рецидив» не коректний по відношенню до АІТ, тому що захворювання вражає всю ЩЗ. Частина, що залишилася після операції, не є здоровою, хірургічне лікування не перериває патогенез захворювання [3].

Таким чином, дані дослідження підтверджують, що тільки максимальне видалення тиреоїдної тканини з високою достовірністю здатне знизити вірогідність рецидиву вузлового зоба. Ми не боїмося розвитку гіпотиреозу після проведення радикальних операцій. Виходячи зі сучасних концепцій етіології і патогенезу АІТ і вузлових форм зоба можна зробити висновок, що основною причиною гіпотиреозу є не тільки зменшення маси тиреоїдної тканини, але й імунопатогенетичні реакції в організмі проти тканини ЩЗ, подальший розвиток автоімунних процесів після проведення органозберігаючих операцій, оскільки не усувається чинник імунної агресії ЩЗ.

Результати досліджень розділу висвітлені у статті:

1. Шевченко С. І. Якість життя хворих, оперованих з приводу вузлового зобу в поєднанні з автоімунним тиреоїдитом / С. І. Шевченко, О. С. Циганенко // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 59–62.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останнє десятиліття в Україні захворювання ЩЗ за поширеністю головують серед ендокринної патології, що обумовлено погіршенням екологічної ситуації в країні, підвищеною чутливістю тиреоїдної тканини до геобіохімічних чинників, а також поліпшенням діагностики тиреопатій у зв'язку з впровадженням в практичну медицину нових променевих візуальних методів діагностики. На сьогодні питання етіології, патогенезу, діагностики та хірургічного лікування такої поєднаної патології як вузловий зоб у поєднанні з АІТ зберігають свою актуальність. Незважаючи на значні успіхи в хірургії зоба, проблем в цій галузі все ще багато. Недостатнє розуміння механізму розвитку АІТ та вузлового зоба, багатогранність клінічних форм, труднощі в діагностиці цієї поєднаної патології призвели до того, що до кінця не вирішені питання хірургічного лікування цієї категорії хворих. Немає єдиної думки щодо визначення показань до хірургічного лікування, обсягу операційного втручання на ЩЗ у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, залежно від функціональної активності ЩЗ та стадії АІТ.

Надзвичайно важливими є також питання діагностики і лікування ускладнень, пов'язаних з гормональним тиреоїдним дисбалансом, з операційним втручанням на ЩЗ, а також вивчення якості життя хворих у передопераційному та післяопераційному періодах.

Таким чином, все вищезазначене свідчить про те, що існує багато невирішених питань у хірургії ЩЗ, що обумовлює пошук нових і удосконалення вже існуючих методів діагностики та хірургічного лікування, що дозволить поліпшити результати операційних втручань у даної категорії хворих, мінімізувати розвиток ускладнень у ранньому і пізньому післяопераційному періодах, обумовлених гормональним тиреоїдним дисбалансом та особливостями операційного втручання на ЩЗ при АІТ.

Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету „Патофізіологічне

обґрунтування сучасних методів діагностики і хірургічної корекції захворювань органів черевної порожнини, судин, легенів, щитоподібної залози з урахуванням порушень гомеостазу”. Державний реєстраційний № 0106U001855. Здобувач є співвиконавцем зазначеної НДР і виконала фрагмент роботи, присвячений діагностиці та хірургічному лікуванню хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією «Хірургія» 24.12.2007 р. (протокол № 14).

Метою нашого дослідження була оптимізація діагностики і хірургічного лікування хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від функціональної активності щитоподібної залози та стадії автоімунного процесу в тиреоїдній тканині. Для досягнення мети дослідження були поставлені наступні завдання:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу вузлового зоба у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від стадії автоімунного процесу і функціональної активності щитоподібної залози.

2. З’ясувати стан біохімічних показників, гематологічних індексів, маркерів ендогенної інтоксикації у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від функціональної активності щитоподібної залози і визначити їх значення у діагностиці автоімунного процесу.

3. Дослідити травну функцію тонкої кишки у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від функціональної активності щитоподібної залози.

4. Оцінити інформативність передопераційних методів діагностики вузлового зоба та автоімунного тиреоїдиту, а саме, стадії автоімунного процесу, і з’ясувати достовірність отриманих результатів з результатами морфологічних досліджень.

5. На підставі отриманих результатів розробити лікувально-діагностичний алгоритм, рекомендації щодо обсягу операційного втручання у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від стадії

автоімунного процесу, функціональної активності щитоподібної залози та вузлової трансформації у тиреоїдній тканині. Удосконалити техніку виконання операційного втручання з урахуванням анатомо-топографічних змін у тиреоїдній тканині та прилеглих до неї органах.

6. Вивчити показники якості життя перед і після операції у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом, залежно від функціональної активності щитоподібної залози та термінів після хірургічного лікування.

Робота основана на аналізі результатів комплексного обстеження і хірургічного лікування 127 хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, що знаходилися на лікуванні у хірургічному відділенні МКЛ №17 м. Харкова за період від 2005 по 2008 рр. Діагноз встановлювали на підставі вивчення скарг, анамнезу хвороби, об'єктивного статусу, результатів клінічних, біохімічних, інструментальних, цитологічних і морфологічних методів дослідження. Всі хворі були поділені на 3-и клінічні групи, у залежності від функціональної активності ЩЗ: до 1-ої групи увійшов 31 хворий з гіпертиреозом; 2-у групу склали 47 хворих в еутиреоїдному стані; у 3-ю групу об'єднали 49 хворих у гіпотиреоїдному стані. З метою порівняння отриманих результатів були сформовані 2-і групи контролю: 1-у групу контролю (здорові особи) склали 37 осіб, що не мали захворювань ЩЗ та захворювань автоімунного генезу, 2-у групу контролю склали 47 хворих, що знаходилися на лікуванні з приводу доброякісних вузлових утворень ЩЗ. 2-а група контролю розподілена на 3-и підгрупи, залежно від функціональної активності ЩЗ: до 1-ої підгрупи віднесені 15 хворих в еутиреоїдному стані, до 2-ої – 11 пацієнтів у гіпертиреоїдному стані, 3-ю підгрупу склали 21 хворий у гіпотиреоїдному стані. За основними статистичними і клінічно-лабораторними показниками хворі груп були репрезентативні, що дозволило проводити достовірний аналіз показників, які вивчали.

Вік хворих варіював від 20 до 75 років ($54,3 \pm 9,8$ років). Жінок було 123, чоловіків - 4, що у відсотковому співвідношенні склало 96,8 і 3,2 відповідно.

Аналізуючи вікові показники хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ можна відзначити, що приведені дані свідчать про переважання жінок серед хворих у всіх вікових категоріях. Жінок старше 40 років було 116, що в процентному вираженні від загального числа хворих склало 91,3%.

При встановленні діагнозу ми використовували класифікацію ступеня збільшення ЩЗ запропоновану ВООЗ (1994 р.), згідно якої у всіх хворих було діагностовано зоб III ступеня. У 41 (32,3%) пацієнта відзначено шийно-загрудинне розміщення ЩЗ.

У 117 (92,1%) хворих діагностовано супутню патологію, частота якої в клінічних групах істотно не відрізнялася. У 113 (89,0%) хворих була комбінована супутня патологія різних органів і систем. При цьому переважала патологія серцево-судинної системи.

Аналіз результатів фізикального обстеження ЩЗ у хворих показав, що у 27-и (21,3%) осіб солітарний вузол був в одній частці, декілька вузлів в одній частці у 19-и (14,9%) пацієнтів, декілька вузлів в одній частці і один у контрлатеральній частці у 23-х (18,1%), вузлова трансформація обох часток спостерігалася у 58-и (45,7%) хворих. Ми встановили залежність виникнення симптомів компресії на органи шиї, прилеглих до ЩЗ від розмірів і розміщення вузлового утворення, від ступеня збільшення залози, а також стадії АІТ: більш виражений компресійний синдром був характерний для хворих, у яких гіпертрофія ЩЗ була третього ступеня збільшення, вузли більше 2-х см у діаметрі і розташовувалися на внутрішній поверхні часток, а АІТ був у стадії склерозу або у змішаній стадії процесу. Було також встановлено, що компресійний синдром у хворих з АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації обумовлений, передовсім, наявністю вузлової трансформації у тиреоїдній тканині, особливо, якщо вони розташовувалися по внутрішній поверхні часток. У хворих, у яких АІТ був у стадії склерозу або змішаній стадії процесу, компресійний синдром пов'язаний не стільки з вузлами у ЩЗ, а з щільністю тиреоїдної тканини, яка досягала при АІТ у стадії склерозу хрящовидної щільності.

Із 127 хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, які увійшли до групи клінічних спостережень у 43 (33,8%) хворих діагностовано АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації, у 42 (33,1%) - змішану стадію АІТ, у 42 (33,1%) - АІТ у стадії склерозу. Проаналізувавши отримані результати і співставляючи їх з клінічною картиною, ми відзначили залежність функціонального стану ЩЗ від стадії АІТ, оскільки відомо, що під впливом аутоімунної агресії, в результаті деструкції та апоптозу тиреоїдних клітин зменшується кількість нормально функціонуючої тканини, що призводить до розвитку афункціональної ЩЗ - гіпотиреозу. Таким чином, 19 (15,0%) хворих з АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації перебували в еутиреоїдному стані, у 24 (18,9%) - діагностовано гіпертиреоз. У 42 (33,1%) пацієнтів діагностовано АІТ у змішаній стадії: з них 28 (22,0%) хворих перебували в еутиреоїдному стані, 7 (5,5%) пацієнтів - у гіпертиреїдному, 7 (5,5%) - у гіпотиреоїдному стані. У 42 (33,1%) хворих АІТ був у стадії склерозу та у всіх пацієнтів діагностовано гіпотиреоїдний стан.

Результати проведених нами досліджень щодо біохімічних показників сироватки крові показали, що вміст сечовини достовірно ($p < 0,05$) збільшувався порівняно з 1-ою контрольною групою ($4,25 \pm 0,27$ ммоль/л): $5,85 \pm 0,25$ ммоль/л - у хворих в еутиреоїдному стані; $5,96 \pm 0,34$ ммоль/л - у стані гіпертиреозу; $6,93 \pm 0,47$ ммоль/л - у гіпотиреоїдному стані. Слід зазначити, що у хворих в еутиреоїдному та гіпертиреозному стані цей показник не виходив за межі фізіологічної норми. Підвищення вмісту сечовини, особливо у хворих з гіпотиреозом, пов'язано, насамперед, з порушенням функціональної активності ЩЗ та синтезу гормонів, які приймають участь у регулюванні обміну речовин, у тому числі, й обміну білків. Крім того, такі зміни можуть бути викликані розвитком ендогенної інтоксикації аутоімунного генезу.

У хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ також стверджено статистично достовірне ($p < 0,05$) підвищення в сироватці крові іншого показника білкового обміну – креатиніну, порівняно з 1-ою контрольною групою ($0,064 \pm 0,004$ ммоль/л); $0,089 \pm 0,002$ ммоль/л - у хворих в еутиреоїдному стані; $0,087 \pm 0,004$ ммоль/л - у стані гіпертиреозу; $0,091 \pm 0,003$ ммоль/л - у

гіпотиреоїдному стані. Підвищення його вмісту зумовлено як посиленням утворення, так і затримкою цього метаболіту в організмі. Підвищення вмісту креатиніну у сироватці крові може бути викликано також, з одного боку, зміною ендокринного балансу організму, а з іншого – імунними розладами.

Біохімічні дослідження виявили у хворих на вузловий зоб з гіпертиреозом достовірне ($p < 0,05$) підвищення вмісту глюкози у сироватці крові, порівняно з 1-ою контрольною групою від $4,46 \pm 0,24$ ммоль/л до $7,95 \pm 0,35$ ммоль/л, що виходило за межі фізіологічної норми. Для інших груп хворих змін вмісту глюкози не спостерігалось.

Отримані результати дослідження не виявили змін активності АСТ в сироватці крові в усіх групах пацієнтів, порівняно з 1-ою групою контролю. Активність АЛТ також не змінювалася у хворих з еутиреозом та гіпотиреозом. Суттєву зміну активності АЛТ виявлено лише у хворих в гіпертиреїдному стані – $0,89 \pm 0,06$ мкмоль/мл·ч, порівняно з 1-ою групою контролю - $0,51 \pm 0,04$ мкмоль/мл·ч, і цей показник виходив за межі фізіологічної норми.

У хворих всіх груп виявлено достовірне ($p < 0,05$) підвищення вмісту загального білірубіну у сироватці крові відносно 1-ої групи контролю - $10,78 \pm 0,88$ мкмоль/л, становив $14,22 \pm 0,93$ мкмоль/л при еутиреозі, $15,06 \pm 0,96$ мкмоль/л при гіпертиреозі та $17,01 \pm 0,79$ мкмоль/л при гіпотиреозі. При цьому рівень непрямого білірубіну в усіх групах пацієнтів також достовірно ($p < 0,05$) перевищував рівень 1-ої групи контролю - $8,09 \pm 0,43$ мкмоль/л, при еутиреозі - $10,51 \pm 0,52$ мкмоль/л, при гіпертиреозі - $11,53 \pm 0,64$ мкмоль/л та при гіпотиреозі - $11,72 \pm 0,74$ мкмоль/л. Рівень прямого білірубіну в усіх групах пацієнтів також достовірно ($p < 0,05$) перевищував рівень 1-ої групи контролю - $2,7 \pm 0,14$ мкмоль/л, при еутиреозі - $3,94 \pm 0,18$ мкмоль/л, при гіпертиреозі - $3,43 \pm 0,22$ мкмоль/л та при гіпотиреозі - $4,84 \pm 0,23$ мкмоль/л. Отримані результати можуть свідчити про підвищення швидкості синтезу білірубіну, яка перевищує екскреторну здатність печінки.

В якості критерію метаболічних порушень в організмі хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ ми визначали вміст гострофазних білків –

церулоплазміну, гаптоглобіну та МСМ. Результати досліджень свідчили про достовірне підвищення відносно 1-ої групи контролю ($p < 0,05$): вмісту МСМ – від $0,181 \pm 0,008$ ум.од. до $0,432 \pm 0,032$ ум.од. при еутиреозі, $0,568 \pm 0,041$ ум.од. при гіпертиреозі, $0,319 \pm 0,018$ ум.од. при гіпотиреозі; гаптоглобіну – від $1,14 \pm 0,09$ г/л до $2,07 \pm 0,15$ г/л при еутиреозі, $2,25 \pm 0,17$ г/л при гіпертиреозі, $1,96 \pm 0,16$ г/л при гіпотиреозі, та церулоплазміну: від $464,9 \pm 33,2$ мг/л до $589,8 \pm 47,2$ мг/л при еутиреозі, $624,3 \pm 53,1$ мг/л при гіпертиреозі, $546,4 \pm 23,1$ мг/л при гіпотиреозі.

Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити висновок про те, що одним з механізмів метаболічних порушень в організмі хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ є активація синтезу гострофазних білків та накопичення токсичних продуктів обміну, які приймають участь у розвитку патологічного стану- ендогенної інтоксикації аутоімунного генезу. Особливо це виражено у хворих з гіпертиреозом та еутиреозом, що свідчить про активність аутоімунної агресії в тиреоїдній тканині. Таким чином, динаміка вмісту МСМ, гаптоглобіну, церулоплазміну у сироватці крові хворих є об'єктивним критерієм оцінки тяжкості захворювання і залежить від функціональної активності ЩЗ.

Для всіх клінічних груп хворих характерним було статистично достовірне ($p < 0,05$) підвищення гематологічних показників порівняно з 1-ою групою контролю, а саме: лейкоцитів – від $4,83 \pm 0,3$ 10^9 /л до $6,62 \pm 0,39$ 10^9 /л при еутиреозі, $6,41 \pm 0,34$ 10^9 /л при гіпертиреозі, $6,8 \pm 0,24$ 10^9 /л при гіпотиреозі; еозинофілів – від $0,81 \pm 0,04$ % до $2,29 \pm 0,31$ % при етиреозі, $2,95 \pm 0,8$ % при гіпертиреозі, $1,78 \pm 0,13$ % при гіпотиреозі; лімфоцитів – від $22,04 \pm 1,95$ % до $30 \pm 1,1$ % при еутиреозі, $33,45 \pm 2,03$ % при гіпертиреозі, $31,8 \pm 1,75$ % при гіпотиреозі; моноцитів – від $8,95 \pm 0,32$ % до $5,49 \pm 0,45$ % при еутиреозі, $6,55 \pm 0,62$ % при гіпертиреозі, $5,78 \pm 0,33$ % при гіпотиреозі. При цьому, вказані показники були в межах фізіологічної норми. Тому вони не несли діагностичної цінності, але при зведенні гематологічних показників лейкоцитарної формули, еритроцитів та ШОЕ у гематологічні індекси, а саме: індекс лімфоцити-ШОЕ (ІЛШОЕ) та лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ). Отримані результати

свідчили про достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня ІЛШОЕ та ІЛГ порівняно з 1-ою групою контролю у всіх досліджуваних групах: ІЛШОЕ - від $1,40 \pm 0,06$ до $3,05 \pm 0,21$ при еутиреозі, $3,52 \pm 0,36$ при гіпертиреозі, $2,24 \pm 0,16$ при гіпотиреозі; ІЛГ - від $4,36 \pm 0,20$ до $5,39 \pm 0,21$ при еутиреозі, $5,53 \pm 0,47$ при гіпертиреозі, $4,82 \pm 0,22$ при гіпотиреозі.

Таким чином, встановлено, що гематологічні індекси у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ з різною функціональною активністю тиреоїдної тканини збільшуються по-різному. Це збільшення залежить від ступеня виразності автоімунної агресії, що опосередковано дозволяє судити про функціональну активність ЩЗ та морфологічні зміни, тому що тяжкість автоімунної агресії відображає морфологічні зміни у ЩЗ.

Із 127 хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ 44 (34,6%) пацієнта пред'явили скарги з боку ШКТ: 16 (12,6%) хворих - знаходились в еутиреоїдному стані (перша група), у 10 (7,9%) пацієнтів – діагностовано гіпертиреоз (друга група), у 18 (14,2%) хворих – гіпотиреоїдний стан (третья група). 1-у групу контролю (здорові особи) склали 37 осіб, що не мали захворювань ЩЗ та захворювань автоімунного генезу, 2-у групу контролю склали 47 хворих, що знаходилися на лікуванні з приводу доброякісних вузлових утворень ЩЗ. 2-а група контролю розподілена на 3-и підгрупи, залежно від функціональної активності ЩЗ: до 1-ої підгрупи віднесені 15 хворих в еутиреоїдному стані, до 2-ої – 11 пацієнтів у гіпертиреоїдному стані, 3-ю підгрупу склали 21 хворий у гіпотиреоїдному стані.

Вивчення активності ферментів гідролізу вуглеводів слизової оболонки тонкої кишки хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ дозволило встановити, що в усіх групах спостереження відбувається достовірне ($p < 0,05$) підвищення всіх досліджуваних параметрів амілолітичної активності, порівняно з 1-ою групою контролю. Активності амілази стверджена в усіх клінічних групах, а саме: у фракції С від $15,51 \pm 1,32$ до $23,09 \pm 1,95$ при еутиреозі, $34,02 \pm 3,1$ при гіпертиреозі, $21,31 \pm 1,8$ при гіпотиреозі; у фракції D₁ від $11,65 \pm 1,05$ до $32,56 \pm 2,74$ при еутиреозі, $47,04 \pm 3,6$ при гіпертиреозі, $15,87 \pm 1,82$ при

гіпотиреозі; у фракції D₂ від 8,84±0,64 до 11,53±1,11 при еутиреозі, 18,22±1,09 при гіпертиреозі, 18,22±1,09 при гіпотиреозі; у фракції D₃ від 7,74±0,7 до 10,31±0,73 при еутиреозі, 29,06±2,55 при гіпертиреозі, 10,95±0,98 при гіпотиреозі; у фракції G від 12,53±1,12 до 16,07±1,18 при еутиреозі, 31,78±2,62 при гіпертиреозі, 15,49±0,93 при гіпотиреозі; сумі (D) від 28,22±2,06 до 54,4±5,53 при еутиреозі, 94,32±7,7 при гіпертиреозі, 38,87±3,72 при гіпотиреозі. Активність ферменту в усіх фракціях була значно підвищеною, але більш виражено у хворих, які знаходилися в гіпертиреоїдному та еутиреоїдному станах.

За результатами дослідження активності ферментів гідролізу вуглеводів слизової оболонки тонкої кишки хворих на вузловий зоб без АІТ встановлено, що в усіх групах спостереження відбувається достовірне ($p < 0,05$) змінення всіх досліджуваних параметрів амілолітичної активності, порівняно з 1-ою групою контролю. Активність амілази підтверджена в усіх клінічних групах, а саме: у фракції C від 15,51±1,32 до 11,71±1,26 при еутиреозі, 21,35±2,59 при гіпертиреозі, 11,12±1,71 при гіпотиреозі; у фракції D₁ від 11,65±1,05 до 8,51±1,09 при еутиреозі, 14,73±1,12 при гіпертиреозі, 8,43±1,17 при гіпотиреозі; у фракції D₂ від 8,84±0,64 до 7,05±0,54 при еутиреозі, 10,73±0,67 при гіпертиреозі, 6,57±0,87 при гіпотиреозі; у фракції D₃ від 7,74±0,7 до 5,67±0,73 при еутиреозі, 10,33±1,03 при гіпертиреозі, 5,31±0,95 при гіпотиреозі; у фракції G від 12,53±1,12 до 9,53±0,93 при еутиреозі, 15,42±0,87 при гіпертиреозі, 9,46±0,98 при гіпотиреозі; сумі (D) від 28,22±2,06 до 21,23±2,13 при еутиреозі, 35,79±2,81 при гіпертиреозі, 20,31±2,61 при гіпотиреозі.

Таким чином, інтенсивність травної функції тонкої кишки залежить від функціональної активності ЩЗ, від ступеня виразності аутоімунних процесів, а також від рівня ендогенної інтоксикації аутоімунного походження.

У 51 (40,1%) пацієнта із 127 хворих зміни в тиреоїдній тканині, не враховуючи об'ємних утворень ЩЗ, характеризувалися наступними ультразвуковими ознаками: рівномірне збільшення усіх відділів ЩЗ, збільшення товщини перешийка, дифузне зниження ехогенності паренхіми у

вигляді неправильної форми гіпоехогенних ділянок без чітких контурів нерівномірно розподілено у 23 (45,1%) і рівномірно у 28 (54,9%) хворих. ЩЗ мала плямистий характер за рахунок підвищення гідрофільності тиреоїдної тканини, а саме появи анехогенних включень лінійної або округлої форми. У 24 (47,1%) хворих у тиреоїдній тканині візуалізувалися анехогенні включення різних розмірів без чітких меж. Рівний контур ЩЗ візуалізувалися у 36 (70,6%) хворих; у 15 (29,4%) пацієнтів ехографічно визначалися нерівність і фестончатість контурів тиреоїдної тканини. Межі ЩЗ були чіткі у 47 (92,2%), розмиті у 4 (7,8%) пацієнтів. Ці хворі були віднесені в 1 групу. При операційній ревізії тканини ЩЗ у цієї групи хворих виявлені наступні зміни: збільшення всіх відділів залози, з наявністю дольчатості у 23 (45,1%) хворих; тканина блідо-рожевого кольору, щільно-еластичної консистенції; долі інтимно прилягали до трахеї, охоплюючи її півкільцем, так що більша її частина розташовувалася в ретротрахеальному просторі.

На підставі проведеного УЗД ЩЗ у 51 (40,2%) хворого виявлено ознаки АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації, при операційній ревізії верифікували АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації 47 (92,2%) хворих, у 4 (7,8%) - було виявлено змішану стадію АІТ.

У 41 (32,3%) пацієнта у паренхімі ЩЗ при УЗД виявлено «строкату» неоднорідну ехографічну картину. У 39 (95,1%) хворих відзначено ущільнення капсули ЩЗ на всьому протязі у вигляді гіперехогенного контуру обох часток, у 2 (4,9%) пацієнтів капсула була переривиста. Візуалізувалася дифузна неоднорідність, наявність чергування гіпоехогенних зон, різного діаметру без чітких контурів і меж з тенденцією до злиття, зі зонами середньої або підвищеної ехогенності - рівномірно у 35 (85,4%) хворих і нерівномірно у 6 (14,6%), розподілених у тканині ЩЗ, різної форми, частіше лінійної або точкової (ділянки фіброзу), що набували характеру прошарків і надавали паренхімі «часточкову будову». Межі у 41 (100%) хворого були чіткі; контур ЩЗ рівний у 19 (46,3%), нерівний у 22 (53,7%) хворих. Ці пацієнти були віднесені до 2 групи. При операційній ревізії ЩЗ у цих хворих мала наступні

характеристики: тиреоїдна тканина була білясто-жовтого кольору, з частинами блідо-рожевого кольору, без чітких меж, різних розмірів; щільної консистенції, з горбистою поверхнею, були виражені прошарки білястого кольору, які розділяли тиреоїдну тканину на часточки різних розмірів, що створювало враження помилкової вузлуватості. Долі інтимно прилягали до трахеї, охоплюючи її півкільцем; відзначено більш виражений спайковий процес залози з навколишніми тканинами. На підставі проведеного УЗД ЩЗ у 41 (32,3%) хворого були виявлені ознаки АІТ характерні для змішаної стадії аутоімунного процесу. При операційній ревізії діагноз АІТ у змішаній стадії був встановлений у 34 (82,9%) хворих, а у 7 (17,1%) - АІТ у стадії склерозу.

У 35 (27,5%) хворих УЗ-картина ЩЗ характеризувалася різко підвищеною ехогенністю, посиленням неоднорідності ехоструктури за рахунок утворень підвищеної ехогенності у тиреоїдній тканині у вигляді лінійних ділянок неправильної форми, різних розмірів рівномірно розподілених у 31 (88,6%) і нерівномірно у 4 (11,4%) хворих; спостерігалася виражена дольчатість залози з наявністю горбистого, нерівного її контуру у 29 (82,9%) хворих. У 28 (80,0%) пацієнтів візуалізувалася помилкова вузлуватість часток. Ці хворі склали 3 групу. Операційна ревізія у цих хворих виявила розростання фіброзної тканини, горбисту поверхню, різної величини часточкову структуру органу, щільність залози досягала консистенції хряща, на розрізі залоза мала білясто-жовте забарвлення з безліччю білястих прожилків, які розділяли тканину залози на нерівномірні ділянки, ЩЗ щільно прилягала до трахеї і перстнеподібного хряща. На підставі проведеного УЗД ЩЗ у 35 (27,5%) хворого були виявлені ознаки АІТ характерні для стадії склерозу. При операційній ревізії діагноз АІТ у стадії склерозу був встановлений у 35 хворих, що було підтверджено при гістологічному дослідженні.

Порівнюючи результати сонографії ЩЗ з результатами гістологічного дослідження операційних препаратів, ми встановили варіанти тканинних змін у тиреоїдній тканині, які виникли в результаті аутоімунних процесів, і залежали від ступеня виразності аутоімунної агресії.

При інструментально-морфологічних співзіставленнях у 43 (84,3%) хворих 1-ої групи гістологічно діагностовано АІТ, який характеризувався дифузною лімфоїдною інфільтрацією тиреоїдної тканини; у 34 (82,9%) з 41 хворого 2-ої групи виявлено АІТ, при якому в тканині ЩЗ були ознаки дифузної лімфоїдної інфільтрації з ділянками склерозу; у 35 (100%) хворих 3-ої групи при гістологічному дослідженні верифіковано АІТ з переважанням фіброзу, склерозу в тиреоїдній тканині. Таким чином, із 127 хворих у 43(33,8%) пацієнтів діагностовано АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації, у 42 (33,1%) - змішану стадію АІТ, у 42 (33,1%) хворих – АІТ у стадії склерозу.

У 127 хворих на фоні АІТ визначено вузли різної ехогенності і ехоструктури. У 17 (13,4%) хворих солітарний вузол візуалізувався у правій частці ЩЗ, у 10 (7,9%) хворих - у лівій частці; у 19 (14,9%) – множинні вузли в одній частці; у 23 (18,1%) - солітарний вузол в одній частці з множинними вузлами у контрлатеральній частці; множинні вузли - у 58 (45,7%). У 49 (38,6%) пацієнтів вузли візуалізувалися в нижньому сегменті, у 5 (3,9%) - в середньо-нижньому сегменті, у 47 (37%) - в середньому сегменті: у передньому відділі середнього сегменту у 23 (48,9%), в дорзальному відділі середнього сегменту - у 24 (51,1%); у 26 (20,5%) хворих- у верхньо- середньому сегменті. У 93 (73,2%) із 127 хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ стверджено ознаки колоїдних вузлів. У 40 (31,5%) пацієнтів у тканині ЩЗ при УЗД візуалізувалися аденоми, у 11 (8,7%) визначалися анехогенні утворення ЩЗ. У 28 (22,0%) хворих, у яких верифіковано АІТ у стадії склерозу, при УЗД ЩЗ у тиреоїдній тканині ми не виявили дійсних вузлових утворень, а лише візуалізувалися псевдовузли ЩЗ, що підтверджено при операції.

ТГПАБ вузлів і паранодулярної тканини ЩЗ була проведена всім 127 хворим, що увійшли до груп обстеження. Таким чином, вирішувалося питання про доцільність операційного лікування хворих на вузловий зоб, а також дозволяв підтвердити або спростувати наявність автоімунного процесу в тиреоїдній паранодулярній тканині, визначити стадію розвитку та масштаб ураження ЩЗ. Це, в свою чергу, дозволило нам у сукупності з іншими

методами діагностики, планувати обсяг операційного втручання у кожного конкретного хворого, враховуючи як морфологічну структуру вузлоутворення у ЩЗ, так і ті зміни, що відбуваються в тиреоїдній тканині в результаті автоімунної агресії.

Залежно від кількості і розмірів лімфоїдних фолікулів і гермінативних центрів, а також поширеності дифузної лімфоїдної інфільтрації, фіброзних змін у залозі ми виділили три стадії автоімунного процесу при цитологічній діагностиці. Перша стадія, стадія лімфоїдного переважання, характеризувалася наявністю густої дифузної лімфоїдної інфільтрації з множинними лімфоїдними фолікулами і гермінативними центрами, заповненими бластними і дозріваючими дендритними клітинами, макрофагами. Серед лімфоїдних клітин виявлялися плазмоцити, поодинокі нейтрофільні і еозинофільні гранулоцити. У мазках, зроблених із пунктів паранодулярної тканини ЩЗ в цій стадії було виявлено багато лімфоцитів, кількість яких варіювала від 12 до 100 екземплярів у полі зору, а також пролімфоцити і лімфобласти 3 -6 екземплярів у полі зору. В цій стадії в препаратах зустрічалися поодинокі В-клітини. При поєднанні АІТ з колоїдним зобом, особливо макрофолікулярним або кістоподібним, у пунктатах виявлялися пласти сплюснених тиреоїдних клітин, значні за об'ємом краплі колоїду, часто з кристалами холестерину. При наявності кістозного зоба ми спостерігали, що в ньому є наявність геморагій, свідченням чого є множинні гемосидерофаги. При колоїдному зобі і в самих тироцитах були присутні краплі колоїду і, у зв'язку з цим, вони були значно збільшеними в розмірах.

У другій стадії АІТ, яку ми позначили як змішану, фіброзно-лімфоїдну стадію, поряд з наявністю лімфоїдних клітин різного ступеня зрілості, В-клітин і тироцитів, значно зменшується кількість колоїду. Присутність фібробластів або їх ядер, навіть в невеликих кількостях, хоча б місцями в цитологічних препаратах свідчило про наявність склеротичних змін у ЩЗ. Однак, фібробласти, як ознака склеротичних змін у залозі, можуть зустрічатися при наявності склерозу будь-якого генезу, у тому числі і при великовогнищевому склерозі, який є досить частим ускладненням при макрофолікулярному і

кістозному зобі. Великі склеротичні ділянки з наявністю солей кальцію, за нашими спостереженнями були більш характерні для макрофолікулярного і кістоподібного зобу, ніж для АІТ. При аденомах ЩЗ клітинний склад пухлини був представлений дрібними клітинами з вузьким обвідком цитоплазми і ексцентрично розташованими ядрами. Клітинні елементи аденоми зазвичай розташовувалися у вигляді крупних пластів, залозистоподібних трабекул, тобто фолікулоподібних структур. При аденомах ЩЗ поліморфізм у клітинах був або слабо виражений, або не виражений зовсім. Колоїд у пунктаті з аденом виявлявся у вигляді невеликих крапель, зустрічався дуже рідко.

Для третього, фіброзного варіанту АІТ була характерна незначна кількість клітин. Серед різних клітинних елементів у пунктатах домінували зрілі лімфоцити у невеликій кількості. Траплялися А-тироцити в невеликих скупченнях у вигляді кубічних або невисоких циліндричних клітин і поодинокі В-клітини або в невеликих їх скупченнях.

При діагностиці АІТ в наших випадках, за наявності варіанту з лімфоїдним переважанням, кількість лімфоцитів у полі зору сягала $64,2 \pm 11,5$ екземплярів. Разом з тим, в 22,8% випадків, кількість лімфоцитів була незначною – $4,29 \pm 0,96$ екземплярів у полі зору, пунктат містив елементи макрофолікулярного, частиною кістоподібного колоїдного зобу – значна кількість колоїду, що становила основний фон препарату, кристали холестерину, тиреоїдні елементи. У таких випадках, для диференціальної діагностики між колоїдним зобом і АІТ, аргументом на користь останнього була наявність В-клітин (клітин Ашкеназі), які не характерні для колоїдного зоба. В даній ситуації, навіть при незначній кількості лімфоцитів у полі зору, але за наявності В-клітин і фібробластів, вважали, що у хворих має місце змішана – фібролімфоїдна стадія АІТ. В-клітини, виявлені нами у пунктатах ЩЗ у 73,8% хворих. Загальна кількість В-клітин склала $11,45 \pm 1,77$ екземплярів у полі зору мікроскопу. Крупні краплі і об'ємні поля колоїду виявлені у 59,5% випадків, тоді як всього колоїд виявили у 85,7% хворих, але при цьому була незначна його кількість. У 33,3% випадків ми виявили в препаратах макрофаги

і гемосидерофаги, як характерну ознаку колоїдного зоба. Тироцити в середньому траплялися у кількості $18,55 \pm 1,87$ екземплярів у полі зору мікроскопу: максимальна кількість - $26,29 \pm 11,61$ екземплярів у полі зору мікроскопу, мінімальна - $8,7 \pm 0,68$ екземплярів у полі зору.

За нашими даними збіг цитологічного і гістологічного діагнозу виявлено у 88,9% випадків. В результаті мікроскопічного дослідження встановлено, що гістоструктура ЩЗ вельми варіабельна. За поширеністю автоімунного процесу у тиреоїдній тканині пацієнти були поділені на три групи: до 1-ої групи ми віднесли 34 (26,8%) хворих з наявністю вогнищевого тиреоїдиту, до 2-ої групи – 37 (29,1%) пацієнтів із дифузно-вогнищевим тиреоїдитом, до 3-ої групи - 56 (44,1%) хворих із дифузним тиреоїдитом.

При мікроскопічному дослідженні вогнищевого АІТ ми відзначили, що автоімунізація виявлялася наявністю дрібних і крупних лімфоїдних скупчень. Ступінь виразності лімфоїдної інфільтрації складав $1,67 \pm 0,12$ у.о. Дифузну лімфоїдну інфільтрацію виявлено у 14 (41,2%) пацієнтів. Фібропластичні процеси в цій групі хворих були слабо виражені ($1,6 \pm 0,09$ у.о). Дольчатість залози виявлялася тільки у 5 (14,7%) випадках, ступінь її виразності - $0,57 \pm 0,04$. Крупні сполучнотканинні вогнища і прошарки формувалися у тиреоїдній тканині у відповідь організму на процеси, обумовлені наявністю вогнищевого або дифузного колоїдного зоба, розривами стінок фолікулів ЩЗ, крововиливами, виходом колоїду в тканину ЩЗ і організацією цих вогнищ. У 8 (23,5%) із 34 випадків зареєстровано проміжні В-клітини у вигляді збільшених тироцитів з помірно оксифільною цитоплазмою та з дещо укрупненим ядром. Ступінь виразності заселення ними тиреоїдної тканини дорівнювала $0,5 \pm 0,01$ у.о. Структура ЩЗ була змінена, як за рахунок автоімунних процесів, так і наявністю вузлового або дифузно-вузлового колоїдного зоба. Крім того, у кістоподібно - змінених вогнищах колоїдного зоба спостерігали розвиток проліферативних, диспластичних і метастатичних процесів. У макрофолікулах, особливо кістоподібних, тироцити були дещо сплюснені, в 82,4% (28 із 34) випадків в кістоподібних структурах, разом з атрофічно-

дистрофічними змінами, виявлено проліферативні та диспластичні процеси різного ступеня виразності. Слід зазначити, що у 23 (67,6%) з 34 пацієнтів виявлено важку дисплазію на фоні колоїдного зоба. В одному випадку значно виражену дисплазію, виявлено за наявності аденоми ЩЗ.

Ми сформували власні ознаки дисплазії тироцитів. Перший, слабкий ступінь дисплазії (Д1) характеризувався наявністю дрібних, малочисельних вузлових багаторядних проліфератів у ЩЗ в крупних фолікулах і кістах у вигляді багаторядних структур у вигляді «подушок» і знов утворених дрібних фолікулів з однорядним розташуванням тироцитів, що не здавлюють один одного. Клітини однотипні, мономорфні. Помірно-виражена дисплазія (Д2) ЩЗ характеризувалася не тільки солідною багаторядною проліферацією тироцитів і новоутворенням молодих, дрібних фолікулів, але і тісним їх розташуванням, що формують аденоматозні вогнища і папілярні структури. Проте ознак атипії в клітинах не виявлено. Виражена дисплазія (Д3) характеризувалася двома видами тканинних змін: формуванням папілярних структур з кубічним епітелієм з крупними ядрами, тісно розташованими в клітинних рядах, але ядра не нагромаджувалися один на одне, контури ядер залишалися рівними, у них хроматин розподілявся рівномірно, були відсутні втягнення цитоплазми у вигляді “годинникових скелець”. Такі зміни близькі до структури папілярного рака ЩЗ.

Інший варіант тканинної перебудови і важкої дисплазії характеризувався формуванням аденоматозних вогнищ зі зменшеними або нормальними фолікулами з тісним розташуванням фолікулів з укрупненими ядрами. При дифузно-вогнищевому АІТ лімфоїдну інфільтрацію виявлено в усіх 37 випадках, ступінь виразності її складав $2,57 \pm 0,09$ у.о. Проте у 21 (56,7%) із 37 випадків спостерігали помірно виражену дифузну лімфоїдну інфільтрацію ($1,75 \pm 0,24$ у.о.). При дифузно-вогнищевому тиреоїдиті, разом з появою дифузної лімфоїдної інфільтрації, збільшувалася кількість і розміри вогнищ з лімфоїдними фолікулами і гермінативними центрами. Дольчатість ЩЗ виявлена у 56,8% випадків, ступінь виразності її була помірною ($2,0 \pm 0,04$ у.о.).

З розвитком автоімунного процесу, кількість поєднань АІТ з вузловим колоїдним зобом при дифузно-вогнищевому тиреоїдиті зменшувалася від 85,3% при вогнищевому тиреоїдиті до 67,6%. Структура залози змінювалася і перебудовувалася ще більше (від 28,6% при вогнищевому АІТ до 41,2% при дифузно-вогнищевому АІТ), у зв'язку з тим, що фолікули ЩЗ зменшуються у розмірах в результаті проліферації і появи нових дрібних фолікулів, а ступінь виразності фіброзних змін у залозі ($2,14 \pm 0,07$ у.о.) вже була пов'язана не стільки з фолікулами, що ростуть, макрофолікулярного і кістоподібного зоба, а з проліферацією дрібних тиреоїдних фолікулів, зменшенням кількості колоїду в них, або з повною його відсутністю. Зменшення кількості крупних кістозних фолікулів і збільшення кількості дрібних фолікулів ЩЗ при вогнищеводифузному АІТ супроводжується появою В-клітин у 21 з 37 хворих (56,7%). Ступінь виразності заселення В-клітинами складав $1,25 \pm 0,15$ у.о.

Частота дисплазії тироцитів при вогнищеводифузній формі тиреоїдиту зменшувалася до 56,7% (у 21 із 37) випадків. Виражена дисплазія ДЗ відзначена у 29,7% пацієнтів. Змінюється і структура фіброзних змін, що виявляється у всіх хворих з помірним ступенем виразності проліферації – у $2,14 \pm 0,07$ балів.

У міру поширення і посилення інтенсивності автоімунного процесу, збільшення розмірів і кількості лімфоїдних фолікулів при дифузній формі АІТ, ступінь лімфоїдної інфільтрації ми оцінювали як $3,58 \pm 0,04$ у.о., що в 2 рази більше, ніж при вогнищевому тиреоїдиті ($1,67 \pm 0,12$ у.о.). У міру посилення інтервенції ЩЗ лімфоїдною тканиною до 75,0% зменшується кількість нормальних тиреоїдних фолікулів і частота поєднання АІТ з колоїдним зобом знижується від 85,3% при вогнищевій формі, 67,6% при дифузно-вогнищевій, до 33,3% - при дифузній формі АІТ. Нормальних фолікулів в ЩЗ - А-клітин, з достатньою кількістю колоїду, при дифузній формі АІТ у стадії лімфоїдного переважання вельми обмежена кількість. Дольчість тиреоїдної тканини виявлялася у 92,9% випадків, ступінь її виразності становила $2,06 \pm 0,05$. Виявляються або часточки, сформовані дрібними, знов утвореними фолікулами без колоїду або зі слідами його в тиреоїдних фолікулах, або часточки ЩЗ, що

складаються з тиреоїдних фолікулів, висланих В-клітинами чи вогнища фіброзу. В міру наростання автоімунного процесу у ЩЗ з'являються вже об'ємні фіброзні ділянки, або фіброзу піддаються цілі часточки або їх значна частина. Ступінь виразності фіброзних змін у ЩЗ становить $2,59 \pm 0,05$.

Дифузна форма АІТ в стадії лімфоїдної інфільтрації характеризувалася найвищим проявом імунізації тканини ЩЗ у вигляді вираженої дифузної лімфоїдної інфільтрації, яка за 4-х бальною напівкількісною системою нами оцінена в $3,71 \pm 0,52$ у.о. та наявністю у всіх хворих дуже великих, іноді гігантських, лімфоїдних фолікулів з гермінативними центрами, наявністю у 83,3% хворих В-клітинної трансформації тироцитів зі ступенем виразності $2,0 \pm 0,19$ у.о.

Еволюція АІТ закінчувалася розвитком склерозу. ЩЗ мала дрібновузликову структуру, в результаті розростання сполучної тканини, спочатку у вигляді вузьких тяжів, що ділили залозу на дрібні часточки, а згодом проростання цих часточок наскрізь фіброзною тканиною.

Серед фіброзної тканини залишалися малочисельні фолікули з невеликою кількістю колоїду або без нього, а також численні дрібні лімфоїдні скупчення, що продовжують свою руйнівну автоімунну діяльність. По суті залоза вже не функціонує, але залишається об'єктом автоагресії, що підтримує активність Т-системи імунітету і обумовлює порушення механізмів адаптації і можливість нормалізації як імунного статусу, так і стабілізації структури і функції самого органу. Водночас, диспластичні зміни в тироцитах виявлялися лише в 33,9% випадків, дисплазія 3-го ступеня виразності зустрічалася – 16,1% випадків. Відбувається зменшення комбінації АІТ з вузловим колоїдним зобом, яка знизилася до 33,3% у порівнянні з 85,3% при вогнищевій і до 67,6% при дифузно-вогнищевій формах.

На нашому матеріалі частота дисплазії різного ступеня виразності виявлена в 53,5% випадків, а дисплазія 3-го ступеня 33,9% випадків, що є значною величиною. Підсумовуючи результати дослідження морфогенезу АІТ, слід відзначити, що захворювання характеризується значним поліморфізмом

морфологічних змін та первинна автоімунізація визивається присутністю колоїдного зоба, особливо його макрофолікулярних та кістозних форм.

Мінімальним проявом автоагресії імунної системи організму проти ЩЗ є вогнищевий АІТ, що у 85,3% випадків поєднується з дифузно-вузловим макрофолікулярним, частково кістоподібним зобом. Дифузно-вузловий колоїдний зоб поряд з атрофічно-дистрофічними процесами в тканині залози є фоном розвитку проліферативно-диспластичних процесів.

Зі зростанням інтенсивності автоімуної агресії посилюється інтервенція лімфоїдних клітин у ЩЗ, відбувається зростання кількості та збільшення розмірів лімфоїдних фолікулів з гермінативними центрами, а кількість і розміри вузлів колоїдного зоба зменшуються паралельно з проліферацією дрібних тиреоїдних фолікулів з невеликою кількістю колоїду та без нього, появою В-клітин, збільшенням частоти виникнення аденом.

З атрофією та загибеллю тканини ЩЗ у зв'язку з імунною агресією послідовно виникають два види фіброзних змін: дифузний фіброз з тонких фіброзних тяжів, які розділяють залозу на часточки та наступний за цим крупновогнищевий фіброз на місці загиблих часточок ЩЗ, які виникли в результаті попереднього дифузного розростання тонких сполучнотканинних прошарків.

На підставі отриманих результатів різних діагностичних методів дослідження ми розробили показання до операційного лікування хворих, що мають поєднану патологію, а саме- вузловий зоб і АІТ.

На підставі проведеного комплексного обстеження хворих на вузловій зоб у поєднанні з АІТ були розроблені показання до операційного втручання: наявність гіпертиреозу або гіпотиреозу у поєднанні з компресійним синдромом, шийно-загрудинне розташування залози, косметичний дефект на шиї, неможливість виключити злякисний процес у тиреоїдній тканині. Що стосується вузлових утворень, які знаходилися у зміненій автоімунним процесом тиреоїдній тканині, то основними показаннями були: наявність вузла, вузлів в ЩЗ з його початковим розміром більше 2 см; збільшення об'ємного

утворення ЩЗ на 0,5 см за останні 6 місяців; наявність вузлового колоїдного зоба з різним ступенем проліферації, з ознаками аденоматоза у вузлі або дисплазії 3-го ступеня; великі кісти ЩЗ, більше 3-х см, які стабільно накопичують рідину після повторних аспірацій; наявність аденоми у тиреоїдній тканині будь-якого морфологічного типу, у тому числі і фолікулярної аденоми, оскільки на передопераційному етапі при цитологічному дослідженні неможливо диференціювати її з високодиференційованою аденокарциномою.

Обираючи обсяг операційного втручання, ми керувалися наступними показниками: функціональною активністю ЩЗ, стадією АІТ, а також кількістю та розмірами вузлів у тиреоїдній тканині. Нами розроблено лікувально-діагностичний алгоритм для хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, який дозволяє проводити диференційований і строго обґрунтований вибір тактики лікування хворих з поєднаною патологією. Нами удосконалена техніка виконання операційного втручання з урахуванням всіх особливостей, які властиві у цих хворих, а саме тих анатомо-топографічних змін, які відбуваються на шиї під впливом аутоімунних процесів.

Таким чином, хворим в еутиреоїдному стані, яким внаслідок комплексного передопераційного та інтраопераційного дослідження верифікований АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації з наявністю солітарного вузла, багатовузлового зоба в одній із часток ЩЗ, хворим при наявності багатовузлового зоба в одній частці і одного вузла у контрлатеральній частці виконували гемітиреоїдектомію з резекцією контрлатеральної частки; при багатовузловому зобі у частках проводили операційне втручання в обсязі граничносубтотальної резекції ЩЗ, при конгломератному зобі – тиреоїдектомію.

У хворих з клінічними проявами гіпертиреозу, при верифікації АІТ у стадії лімфоїдної інфільтрації, а також за наявності одного або декількох вузлів розміром більше 2 см в одній або обох частках проводили субтотальну резекцію ЩЗ; за наявності багатовузлового зоба в одній частці проводили гемітиреоїдектомію з субтотальною резекцією контрлатеральної долі ЩЗ; при

полінодозному зобі виконували граничносубтотальну резекцію ЩЗ. У хворих зі змішаною стадією АІТ за наявності одного або декількох вузлів в одній частці виконували гемітиреоїдектомію з субтотальною резекцією контралатеральної частки ЩЗ.

У хворих зі змішаною стадією АІТ в еутиреоїдному стані, за наявності вузла в одній частці проводили гемітиреоїдектомію з субтотальною резекцією контралатеральної долі ЩЗ, за наявності вузлів в обох частках – граничносубтотальну резекцію ЩЗ. Усім хворим, які знаходилися у гіпотиреоїдному стані з АІТ у стадії склерозу або в змішаній стадії, незалежно від того, скільки вузлів було у тиреоїдній тканині, проводили тиреоїдектомію.

Таким чином, субтотальна резекція ЩЗ проведена у 17 (13,4 %) хворих, гемітиреоїдектомія із субтотальною резекцією контралатеральної долі – у 39 (30,7 %) хворих, граничносубтотальна резекція ЩЗ – у 12 (9,4 %) хворих, тиреоїдектомія – у 59 (46,5 %) хворих. Ми вважаємо, що обсяг операційного втручання у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, особливо зі зниженою функціональною активністю тиреоїдної тканини, повинен бути спрямований на видалення органу, оскільки при проведенні органозберігаючих операцій є велика вірогідність прогресу захворювання внаслідок того, що при даному обсязі операційного втручання відсоток залишення патологічно зміненої тиреоїдної тканини залишається високим, а також не зменшується вплив патогенетичних чинників, внаслідок незначного зменшення об'єму ураженої тканини автоімунним процесом. Ми є прихильниками радикальних методів у виконанні хірургічного втручання у хворих з поєднаною патологією, а саме, виконання тиреоїдектомії та гранично-субтотальної резекції ЩЗ. Особливо ця тактика стосується хворих з порушеннями функціональної активності тиреоїдної тканини у бік її зменшення, яка розвивається у результаті диспластичних, метапластичних процесів, що відбуваються унаслідок автоімунної агресії, а також наявністю вузлових утворень, що також обумовлює перебудову тканини ЩЗ. У хворих, у яких були ознаки гіпертиреозу, обсяг оперативного втручання відповідав субтотальній резекції ЩЗ із залишенням 5-

6 грам ЩЗ. Даний обсяг операції забезпечував збереження функціональної активності ЩЗ на деякий період після операційного втручання.

При аналізі специфічних післяопераційних ускладнень у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, оперованих за нашою методикою, частота виникнення останніх склала: у 2 (1,6%) хворих у ранньому післяопераційному періоді були ознаки транзиторного гіпопаратиреозу, які характеризувалися наявністю затерпання навколо порожнини рота, відчуття повзання мурашок по всьому тілі, поколювання в області кистей та передпліч; у 2 (1,6%) хворих відзначено транзиторний однобічний парез голосових зв'язок, обумовлений однорічною травмою поворотного гортанного нерва, який не супроводжувався інспіраторними розладами, не потребував спеціального лікування і функція голосових зв'язок відновлювалася самостійно на протязі 30-45 днів після операційного втручання; у 1 (0,8%) пацієнта відзначено транзиторну зміну тембру голосу, поперхування при прийомі рідкої їжі, що свідчило про травму верхнього (голосового) гортанного нерва

Отож, виникнення специфічних ускладнень трапляється у тих хворих, у яких діагностовано АІТ у стадії склерозу або змішаній стадії аутоімунного процесу. На наш погляд, ці ускладнення спричинені, передовсім, більш вираженими змінами в анатомо-топографічних взаєминах між ЩЗ, поворотними гортанними нервами, прищитоподібними залозами, морфологічною перебудовою залозистої тканини аж до розвитку фіброзу, а також зрощеннями, більше вираженими при різних стадіях АІТ.

При порівнянні показників якості життя у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ залежно від функціональної активності і пацієнтів 1-ої контрольної групи було встановлено, що порушення функціональної активності ЩЗ негативно впливає на багато аспектів якості життя хворих з тиреоїдною патологією. У порівняльному аспекті з 1-ою групою контролю, у хворих клінічних груп відмічено достовірне зниження показників якості життя ($p < 0,05$): фізичного функціонування - від $95,5 \pm 4,1$ до $83,2 \pm 2,1$ при еутиреозі, $62,2 \pm 2,5$ при гіпотиреозі, $66,2 \pm 2,4$ при гіпертиреозі; ролевого функціонування,

обумовленого фізичною складовою - від $75,5 \pm 3,8$ до $67,2 \pm 1,3$ при еутиреозі, $61,3 \pm 2,1$ при гіпертиреозі, $59,5 \pm 1,9$ при гіпотиреозі; інтенсивність болю – від $17,6 \pm 2,8$ до $23,8 \pm 1,2$ при еутиреозі, $30,5 \pm 1,9$ при гіпертиреозі, $29,1 \pm 2,6$ при гіпотиреозі; загальний стан здоров'я – від $78,8 \pm 2,3$ до $65,4 \pm 1,9$ при еутиреозі, $60 \pm 1,8$ при гіпертиреозі, $55,1 \pm 2,3$ при гіпотиреозі; життєва активність – від $79,6 \pm 3,5$ до $67,3 \pm 1,6$ при еутиреозі, $40,5 \pm 1,7$ при гіпертиреозі, $39,5 \pm 3,2$ при гіпотиреозі; соціального функціонування – від $74,5 \pm 3,1$ до $65 \pm 1,8$ при еутиреозі, $54,0 \pm 2,5$ при гіпотиреозі, $52,8 \pm 1,4$ при гіпертиреозі; ролеве емоційне функціонування – від $79,6 \pm 2,9$ до $58 \pm 1,4$ при еутиреозі, $45,3 \pm 1,8$ при гіпертиреозі, $51,9 \pm 3,1$ при гіпотиреозі; психічного здоров'я – від $75,8 \pm 3,0$ до $60,4 \pm 2,2$ при еутиреозі, $43 \pm 1,9$ при гіпертиреозі, $49,5 \pm 1,8$ при гіпотиреозі.

У порівняльному аспекті рівень якості життя хворих вивчали в післяопераційному періоді у терміни: 6 тижнів, 6 місяців і 1 рік після операції. При повторному анкетуванні пацієнтів в різні терміни післяопераційного періоду показник фізичного функціонування через 6 міс. і 1 рік достовірно збільшувався порівняно з показником відповідного компоненту у пацієнтів до проведення хірургічного лікування і 6 тижнів після операції, наближаючись до показника 1-ої групи контролю ($79,3 \pm 1,8$ – 6 місяців, $86,2 \pm 1,6$ - 1 рік, $95,5 \pm 4,1$ - 1-а група контролю, $p < 0,05$).

За показниками ролевого функціонування, обумовленого фізичною складовою, через 1 рік після операції відмічено достовірне збільшення порівняно з терміном у 6 тижнів з $55,5 \pm 1,8$ до $67,3 \pm 1,3$. Виявлено, що у післяопераційному періоді через 6 тижнів відмічено зниження якості життя по всіх шкалах, проте у міру збільшення тривалості післяопераційного періоду показники шкал якості життя збільшуються, що свідчить про поліпшення як фізичного здоров'я, так і психоемоційної сфери одужуючих. Помітне покращення спостерігається вже через 6 місяців, що пов'язано, перш за все, з нормалізацією тиреоїдного гормонального фону, динамічним спостереженням за пацієнтами після проведення хірургічного лікування на ЩЗ.

ВИСНОВКИ

Дисертація присвячена вирішенню однієї з актуальних проблем ендокринної хірургії - діагностиці та лікуванню хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом залежно від функціональної активності тиреоїдної тканини і стадії автоімунного процесу.

1. Клінічна картина вузлового зоба у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом залежить від наявності вузлової трансформації і гіпертрофії щитоподібної залози з розвитком компресійного синдрому, гормонального тиреоїдного дисбалансу та екстратиреоїдних проявів. Компресійний синдром у хворих з автоімунним тиреоїдитом у стадії лімфоїдної інфільтрації обумовлений наявністю вузлів, а у хворих в стадії склерозу або змішаній стадії автоімунного тиреоїдиту – щільністю тиреоїдної тканини.

2. Доцільно використання гематологічних індексів лімфоцитів-ШОЕ та лімфоцитарно-гранулоцитарного для встановлення автоімунної природи захворювання щитоподібної залози. Визначення показників вмісту гострофазових білків та молекул середньої маси служить об'єктивним критерієм діагностики ендогенної інтоксикації автоімунного генезу.

3. Амілолітична активність тонкої кишки залежить від функціональної активності щитоподібної залози та виразності автоімунного процесу в організмі хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.

4. Ультрасонографія щитоподібної залози дозволяє не тільки визначити наявність об'ємних утворень, надати їм кількісну та якісну характеристику, але й виявити ознаки автоімунного тиреоїдиту, масштаб ураження тиреоїдної тканини, характер змін на певних етапах його розвитку. Цитологічний метод у 88,9% дозволяє встановити наявність автоімунного тиреоїдиту та його стадію і в комплексі з іншими методами діагностики є об'єктивним методом для вибору об'єму операційного втручання.

5. Комплексна оцінка результатів клінічних, інструментальних та цитологічних методів діагностики дозволяє визначити структуру

паранодулярної тканини та вузлових утворень для вибору оптимальної тактики хірургічного лікування хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом. Обсяг операційного втручання залежить від стадії автоімунного тиреоїдиту, функціональної активності та кількості вузлів у щитоподібній залозі. Розроблено діагностично-лікувальний алгоритм та удосконалено техніку виконання операцій.

6. На протязі 6 тижнів після операції визначено зниження якості життя по всіх шкалах, проте зі збільшенням тривалості післяопераційного періоду показники шкал якості життя збільшуються, що свідчить про поліпшення як фізичного здоров'я, так і психоемоційної сфери одужуючих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В діагностиці поєднаної патології ЩЗ необхідно застосовувати УЗД та ТГПАБ ЩЗ для підтвердження наявності вузлових утворень у структурі тиреоїдної тканини, у визначенні ознак АІТ різного ступеня виразності, що дозволяє встановити варіанти тканинних змін у ЩЗ для визначення показань, обсягу операційного втручання у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ на доопераційному етапі.

При виборі обсягу операційного втручання у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ необхідно враховувати функціональну активність тиреоїдної тканини, стадію АІТ, а також наявність вузлової трансформації в ЩЗ.

Для визначення оптимальної хірургічної тактики доцільне використання запропонованого лікувально – діагностичного алгоритму, що сприяє покращенню діагностики, дозволяє проводити диференційований і строго обґрунтований вибір операційного втручання у хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ.

Всі хворі після хірургічного лікування повинні знаходитися на диспансерному обліку з динамічним контролем за гормональним тиреоїдним фоном і тиреоїдними куксами, при необхідності застосовують адекватну замісну терапію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдулхалимова М.М. Использование ЦДК в комплексной ультразвуковой диагностике узловых образований щитовидной железы / М. М. Абдулхалимова, В. В. Митьков, В. О. Бондаренко // Ультразвуковая диагностика. – 1999. – № 1. – С. 74–78.
2. Аденомы щитовидной железы / П. С. Ветшев, К. Е. Чилингарида, Д. И. Габаидзе [и др.] // Хирургия. – 2005. – № 7. – С. 4–8.
3. Акинчев А. Л. Возможные причины послеоперационного рецидивного зоба / А. Л. Акинчев, А. Ф. Романчишен // IV Всероссийский конгресс эндокринологов. – С-Пб, 2001. – С. 256–257.
4. Аспирационная биопсия щитовидной железы: клинические аспекты цитологических исследований / И. Л. Аветисьян, А. А. Самойлов, Н. В. Гульчий, А. О. Яровой // Український медичний часопис. – 2002. – Т. 29, № 3. – С. 121–126.
5. Ассоциация полиморфных маркеров ALA(-9)VAL гена SOD2 и C(-262)T гена CAT с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом / А. М. Мкртумян, С. Зербалиева, В. В. Носиков [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – № 1. – С. 53–59.
6. Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / М. А. Исаева, З. И. Богатырева, Е. Н. Сучкова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – Т. 3, № 4. – С. 27–34
7. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / И. И. Дедов, Е. А. Трошина, С. С. Антонова [и др.] // Пробл. эндокринолог. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 6–13.
8. Афанасьєв Д. Є. Тонкоголкова аспіраційна біопсія щитовидної залози с сучасні уявлення та принципи виконання / Д. Є. Афанасьєв, О. О. Самойлов // Нові медичні технології. – 2004. – № 1. – С. 29–35.

9. Бальтер С. А. Критерии оценки качества методов визуализации: расчет показателей информативности и диагностического эффекта / С. А. Бальтер, Г. Т. Миронова // Ультразвуковая диагностика. Нормативные материалы и методы : рекомендации [под ред. С. А. Бальтера]. – М., 1990. – С. 155–160.
10. Бойчук А. В. Диференційовані підходи до корекції ендокринного непліддя у жінок з різною активністю щитовидної залози / А. В. Бойчук, Н. В. Петренко // Здоровье женщины. – 2005. – № 3 (23). – С. 131–134.
11. Бримкулов Н. Н. Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни / Н. Н. Бримкулов, Н. Ю. Сенкевич, А. Д. Калиева // Центральноазиат. мед. журн. – 1998. – № 4–5. – С. 236–241.
12. Вагапова Г. Р. Допплерография в диагностике аутоиммунного тиреоидита / Г. Р. Вагапова, И. М. Михайлов, Ф. Т. Хамзина // Ультразвук. и функцион. диагн. – 2006. – № 3. – С. 77–84.
13. Ванушко В. Э. Современные аспекты хирургического лечения наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы : автореф. дисс. на соискание научной степени докт. мед. наук : 14.00.03 ; 14.00.27 / В. Э. Ванушко. – М., 2006. – 48 с.
14. Васильченко И. Г. Результат проведения дифференциальной диагностики доброкачественных новообразований щитовидной железы при использовании комплексного ультразвукового исследования / И. Г. Васильченко, Л. С. Шимановская, Ю. Ф. Сахно // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 26–32.
15. Вольпе Р. Болезни щитовидной железы / Р. Вольпе ; под ред. Л.И. Браверманна ; пер. с англ. – 2000. – С. 140–172.
16. Герасимов Г. А. Йодный дефицит в странах восточной Европы и центральной Азии – состояние проблемы в 2003 году / Г. А. Герасимов // Клиническая тиреодология. – 2003. – Т. 1, № 3. – С. 32–39.
17. Гешелін С. О. Дифренційна діагностика доброякісних захворювань і раку щитоподібної залози у визначенні обсягу хірургічної операції / С. О.

- Гешелін, С. Р. Петров, О. І. Кравченко // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3 (95). – С. 40–43.
- 18.Голдобин В. А. Оптимизация диагностики и хирургического лечения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы : автореф. дисс... канд.мед. наук / В. А. Голдобин. – Ярославль, 2004. – 23 с.
- 19.Гринёва Е. Н. Узловые образования в щитовидной железе / Е. Н. Гринёва // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 6. – С. 59–62.
- 20.Данилова А. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированная с ними патология / А. И. Данилова. – Минск, 2005. – 235 с.
- 21.Данн Д. Отрицательные эффекты йодной недостаточности и ее ликвидация путем йодных добавок / Д. Данн ; под ред. Л.И.Бравермана ; пер. с англ. – М. : Медицина, 2000. – С. 378–391.
- 22.Деякі тактичні питання хірургічного лікування хворих на вузлові еутиреоїдні форми зоба / О. Г. Бутирський, О. А. Могилястий, О. Ч. Хаджів [та ін.] // Acta Med. Leopold. – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 92–96.
- 23.Ершова Г. И. А. Новые подходы к лечению аутоиммунного тиреоидита / Г. И. Ершова, С. А. Степанов // Pacific Medical Journal. – 2005. – № 1. – P. 50–52.
- 24.Зелінська Н. Б. Особливості клініки ураження серця при гіпотиреозі / Н. Б. Зелінська // Ендокринологія. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 274–280.
- 25.Значение ультразвуковой ангиографии с трехмерной реконструкцией сосудов в диагностике узловых образований щитовидной железы / А. В. Зубарев, В. П. Башилов, И. Ю. Насникова, Н. В. Маркова // Медицинская визуализация. – 2000. – июль–сентябрь. – С. 57–62.
- 26.Зобогенные вещества и факторы / Н. А. Абрамова, В. В. Фадеев, Г. А. Герасимов, Г. А. Мельниченко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т. 2, № 1. – С. 21–32.
- 27.Изучение качества жизни в послеоперационном периоде при узловых образованиях щитовидной железы / Н. П. Рязанцева, Г. К. Жерлов ,

- Карпович А.В., Синько С. П. // Паллиатив. медицина и реабилитация. – 2005. – № 2. – С. 14–15.
28. Иммуноферментный анализ Fas-рецептора (CD95) у лиц с патологией щитовидной железы / Н. В. Пивень, В. В. Новиков, Л. Н. Лухверчик, Е. И. Кульменкова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 3. – С. 15–20.
29. Использование сцинтиграфии с Tc-99m-МИБИ для диагностики заболеваний щитовидной и паращитовидных желез / Н. В. Гульчий, Е. С. Куцаева, С.С. Макеев [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2003. – №1(33). – С. 43–52.
30. Калинин А. П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А. П. Калинин, С. В. Котов. – М. : Медицина, 2001. – 272 с.
31. Каминский А. В. Актуальные вопросы терапии при хроническом аутоиммунном тиреоидите: применение селективных нестероидных противовоспалительных препаратов / А. В. Каминский // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 4 (42). – С. 40–48.
32. Кандрор В. И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и апоптоз / В. И. Кандрор // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 45–48.
33. Кандрор В. И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии / В. И. Кандрор // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 3–10.
34. Карпатский И. В. Хирургическая анатомия соединительнотканых образований, фиксирующих щитовидную железу : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : 14.00.02, 14.00.27 / И. В. Карпатский. – СПб, 2007. – 22 с.
35. Касянчук Н. Ю. Анатомо-функціональні особливості лютеїнової фази менструального циклу у жінок аутоімунним тиреоїдитом еутиреозу / Н.

- Ю. Касянчук, К. Л. Аветисьян, Л. М. Захарцева // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 2 (64). – С. 123–127.
- 36.Климович В. Б. О роли аутоантител против тиреоглобулина в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / В. Б. Климович // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 182.
- 37.Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 5. – С. 40–42.
- 38.Колокасидис И. В. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний щитовидной железы / И. В. Колокасидис, Т. А. Ахадов, Р. Я. Снегирева // Мед. виз. – 1999. – № 1. – С. 11–15.
- 39.Комісаренко І. В. Діагностика і хірургічне лікування вузлових форм зобу в дітей та підлітків / І. В. Комісаренко, М. Ю. Болгов //Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2002. – № 1(1). – С. 18–19.
- 40.Концепція тиреотоксичного ентэрального синдрому в хірургії тиреотоксичного зоба / В. О. Шідловський, І. М. Дейкало, І. І. Чонка, Г. І. П'ятикоп // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2003. – № 3 (4). – С. 25–28.
- 41.Косивцов О. А. Узловые образования щитовидной железы: дифференцированный подход к хирургическому лечению и качество жизни больных после операции : автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук : 14.00.27 / О. А. Косивцов. – Волгоград, 2007. – 28 с.
- 42.Ларін О. С. Стандартизація підходів до лікування вузлового зобу на основі патогенетично доцільних та ефективних методів – вимога часу у сучасній ендокринології / О. С. Ларін // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2002. – № 1 (1). – С. 4–5.
- 43.Лукавецький О. В. Автоімунний тироїдит (патогенез, патоморфоз, діагностика, консервативне і хірургічне лікування) : автореф. дисс. на

- соискание научной степени д-ра мед. наук : 14.01.03 / О. В. Лукавецкий. – Львів, 2001. – 31 с.
- 44.Лукавецкий О. В. Взаємний зв'язок та залежність імунної та гормональної систем в організмі хворих на аутоімунний тиреоїдит / О. В. Лукавецкий // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 3. – С. 36–39.
- 45.Лукавецкий О. В. Ультраструктура непухлинних гіперпластичних захворювань щитоподібної залози / О. В. Лукавецкий, Ю. В. Бісярін, Е. В. Плешанів // Вісник морфології. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 114–116.
- 46.Маркова Е. Г. Ультразвуковые методики исследования объемных образований щитовидной железы / Е. Г. Маркова // Хирургия. – 2001. – № 1. – С. 67–71.
- 47.Марова Е. И. Классификация остеопороза / Е. И. Марова // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 8–12.
- 48.Митьков В. В. Трехмерная эхография в оценке объема щитовидной железы / В. В. Митьков, Р. С. Батаева, М. Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – № 4. – С. 35–41.
- 49.Новик А. А. Исследование качества жизни в медицине : учеб. пос. / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. Ю.Л.Шевченко – М. : ГЭОТАР–МЕД, 2004. – 304 с.
- 50.О сложности дифференциальной диагностики аутоиммунного тиреоидита / А. А. Филатов, П. С. Ветшев, Г. П. Филимонов, Ф. Б. Ахмедова // Радиология. – 2002. – № 4. – С. 40–42.
- 51.Олійник В. А. Патологія щитовидної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості) / Олійник В. А. // Журн. практ. лікаря. – 2001. – № 2. – С. 5–7.
- 52.Олійник В. А. Системна патологія кісткової тканини при захворюваннях щитоподібної залози: клініка, діагностика, профілактика і лікування / В. А. Олійник, В. В. Поворознюк, Г. М. Терехова // Ендокринологія. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 257–273.

53. Олійник В. А. Хронічний лімфоцитарний тироїдит (тиреоїдит Хашимото): сучасний стан проблеми / В. А. Олійник // Ендокринологія. – 2006. – № 1. – С. 71–79.
54. Особливості діагностики і хірургічного лікування гіпертиреоїдних пацієнтів із вузлами у щитоподібній залозі / М. П. Павловський, О. М. Сироїд, В. І. Коломійцев, І. М. Павловський // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2002. – № 1 (1). – С. 81–84.
55. Павловський М. П. Хірургічне лікування пацієнтів із доброякісними захворюваннями щитоподібної залози, ускладненими компресійним синдромом / М. П. Павловський, В. І. Коломійцев, О. М. Сироїд // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – № 2 (11). – С. 14–19.
56. Петров Б. В. Исследование качества жизни и психологического статуса пациентов с дефектами головы и шеи до и после реконструктивных операций / Б. В. Петров // Вест. ин-та стоматологии (Воронеж). – 2006. – № 1. – С. 64–67.
57. Петунина Н. А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита / Н. А. Петунина // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 16–21.
58. Пинский С. Б. Диагностика заболеваний щитовидной железы / С. Б. Пинский, А. П. Калинин, В. А. Белобородов. – М. : Медицина, 2005. – 192 с.
59. Порівняльна характеристика доброякісних та злоякісних вогнищевих утворень щитовидної залози / М. Ю. Болгов, І. В. Комісаренко, Є. А. Шелковий, О. В. Омельчук // Укр. мед. часопис. – 2007. – Т. 2, № 58 – С. 112–116.
60. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Т. В. Глазанова, Л. Н. Бубнова, Е. М. Трунин [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 29–32.

61. Романчишен А.Ф. Особенности хирургического лечения больных с узловыми новообразованиями щитовидной железы на фоне диффузного токсического зоба / А.Ф. Романчишен, П.Н. Яковлев // Вестн. хирургии. – 2005. – Т. 164, № 1. – С. 21–24.
62. Сенча А. Н. Методы лучевой визуализации в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы : автореф. дисс. на соискание научной степени д-ра мед. науки / А. Н. Сенча. – Москва, 2008. – 40 с.
63. Старкова Н. Г. Структурные изменения щитовидной железы / Н. Г. Старкова // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 3–6.
64. Тимофеева Н. И. Современный алгоритм дифференциальной диагностики и оптимизация тактики хирургического лечения у больных с узловыми образованиями щитовидной железы : автореф. дисс. на соискание научной степени канд.мед. наук : 14.00.27 / Н. И. Тимофеева. – С.Пб, 2007. – 20 с.
65. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / В. П. Харченко, П. М. Котляров, М. С. Могутов [и др.]. – М. : Видар, 2007. – 232 с.
66. Ультразвуковая диагностика узлового зоба, дооперационный и интраоперационный этапы / Ю. К. Александров, Ю. Н. Агапитов, Б. А. Кудрявцев [и др.] // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной : 2-ой Всероссийский тиреоидологический конгресс. – М., 2002. – С. 123–124.
67. Ультразвуковая семиотика узловых образований щитовидной железы / С. А. Пашевский, А. Н. Бубнов, Е. Н. Трунин [и др.] // 4-й Всероссийский конгресс эндокринологов : материалы конгресса. – СПб, 2001. – С. 359.
68. Фадеев В. В. Узловой зоб: дискуссионные проблемы и негативные тенденции клинической практики (клиническое эссе) / В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – Т. 3, № 2. – С. 5–14.
69. Фадеев В. В. Физиологические дозы йода и носительство антител к тиреоидной пероксидазе: открытое рандомизированное исследование / В.

- В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 3–7.
70. Хайкина И. А. Узловой коллоидный зоб: результаты проспективных контролируемых исследований (обзор литературы) / И. А. Хайкина, В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2008. – Т. 4, № 2. – С. 24–32.
71. Хирургическая эндокринология : руководство ; под ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшева. – Санкт-Петербург, 2004. – 960 с.
72. Черенько С. М. Сучасні тенденції в діагностиці та лікуванні вузлового зобу: досвід клініки у вирішенні дискусійних питань / С. М. Черенько // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2002. – № 1(1). – С. 5.
73. Шевченко С. И. Оптимизация диагностики и хирургическое лечение гиперпластических заболеваний щитовидной железы с антитиреоидным аутоиммунным процессом : автореф. дисс. на соискание научной степени д-ра мед. наук : 14.00.27, 14.00.03 / С. И. Шевченко. – Харьков, 1986. – 38 с.
74. Шевченко С. И. Пункционная биопсия щитовидной железы: контент-анализ и клинические аспекты / С. И. Шевченко, Р. С. Ворощук, О. С. Цыганенко // Врачебная практика. – 2006. – № 6. – С. 36–47.
75. Шевченко С. И. Сопоставление информативности инструментальных методов исследования при заболеваниях щитовидной железы / С. И. Шевченко, А. А. Тонкоглас, Р. С. Шевченко // Актуальные вопросы гастроэнтерологии и эндокринологии. – Харьков, 2000. – С. 103.
76. Шилин Д. Е. Новейшие международные стандарты диагностики и контроля терапии заболеваний щитовидной железы / Д. Е. Шилин // Проблемы эндокринной патологии. – 2004. – № 1. – С. 86–102.
77. Шідловський В. О. Йодний дефіцит і йододефіцитні захворювання : посібник для лікарів / В. О. Шідловський, І. М. Дейкало, О. В. Шідловський. – К., 2004. – 68 с.

78. A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure / I. Bulow Pedersen, P. Laurberg, N. Knudsen [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 62, N 6. – P. 713–720.
79. Andrikoula M. The role of Fas-mediated apoptosis in thyroid disease / M. Andrikoula, A. Tsatsoulis // *Eur. J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 144. P. 561–568.
80. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies / P. Rodien, A. M. Madec, J. Ruf [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2006. – Vol. 81, N 7. – P. 2595–2600.
81. *Assessing Quality of Life in Clinical Trials: Methods and Practice* : 2nd edn. : eds. P.M. Fayers & R.D. Hays. – New York : Oxford University Press, 2005. – 482 p.
82. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study / A. M. Kanaya, F. Harris, S. Volpato [et al.] // *Arch. of Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162, N 7. – P. 773–779.
83. Autoantibodies from patients with autoimmune thyroid disease do not interfere with the activity of the human iodide symporter gene stably transfected in CHO cells / M. Tonacchera, P. Agretti, G. Ceccarini [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 144, N 6. – P. 611–618.
84. Badenhop K. Intrathyroidal microchimerism in Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis: regulation of tolerance or alloimmunity by fetal-maternal immune interactions? / K. Badenhop // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 150, N 4. – P. 421–423.
85. Belfiore A. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid / A. Belfiore, G. L. La Rosa // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2001. – Vol. 30, N 2. – P. 361–400.

86. Bennedbaek F. N. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey / F. N. Bennedbaek, L. Hegedüs // *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2000. – Vol. 85, N 7. – P. 2493–2498.
87. Black thyroid revisited: cytologic diagnosis in fine-needle aspirates is unlikely / Y. C. Oertel, J. E. Oertel, K. Dalal [et al.] // *Diagn. Cytopathol.* – 2006. – Vol. 34, N 2. – P. 106–111.
88. Boelaert K. Thyroid hormone in health and disease / K. Boelaert, J. A. Franklyn // *J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 187, N 1. – P. 1–15.
89. Bone and Calcium Metabolism in Subclinical Autoimmune Hyperthyroidism and Hypothyroidism / G. Kisakol, A. Kaya, S. Gonen, R. Tunc // *Endocrine Journal*. – 2003. – Vol. 50, N 6. – P. 657–661.
90. Bretz J. D. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? / J. D. Bretz, J. R. Baker // *Clinical Endocrinology*. – 2001. – Vol. 55, N 1. – P. 1–11.
91. Burek C. L. Autoimmune thyroiditis and ROS / C. L. Burek, N. R. Rose // *Autoimmun Rev.* – 2008. – Vol. 7, N 7. – P. 530–537.
92. Burikhanov R. B. Excess iodine induces apoptosis in the thyroid of goitrogen-pretreated rats in vivo / R. B. Burikhanov, S. Matsuzaki // *Thyroid*. – 2000. – Vol. 10, N 2. – P. 123–129.
93. Burns P. Thyroid pathology and the globus symptom: are they related? A two year prospective trial / P. Burns, C. Timon // *J. Laryngol. Otol.* – 2007. – Vol. 121, N 3. – P. 242–245.
94. Catalytic autoantibodies in clinical autoimmunity and modern medicine / A. G. Gabibov, N. A. Ponomarenko, E. B. Tretyak [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2006. – Vol. 5, N 5. – P. 324–330.
95. Chistiakov D. A. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis / D. A. Chistiakov // *J. Autoimmune Dis.* – 2005. – Vol. 2. – P. 1–12.
96. Clinical significance of the comet tail artifact in thyroid ultrasound / A. Ahuja, W. Chick, W. King, C. Metreweli // *J. Clin. Ultrasound*. – 1999. – Vol. 24, N 3. – P. 129–133.

97. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort / J. S. Sloka, P. W. Philips, M. Stefanelli, C. Joyce // *Journal of Autoimmune Diseases*. – 2005. – Vol. 2. – P. 9.
98. Depression in patients with thyroid dysfunction / L. Radanovic-Grguric, P. Filakovic, J. Barkic [et al.] // *European Journal of Psychiatry*. – 2003. – Vol. 17, N 3. – P. 133–144.
99. Differences between endocrine surgeons and endocrinologists in the management of non-toxic multinodular goitre / M. C. Bhagat, S. S. Dhaliwal, Bonnema S. J. [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2003. – Vol. 90, N 9. – P. 1103–1112
100. Differential expression of Fas system apoptotic molecules in peripheral lymphocytes from patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis / S. Fountoulakis, G. Vartholomatos, N. Kolaitis [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158, N 6. – P. 853–859.
101. Duntas L. H. Environmental factors and autoimmune thyroiditis / L. H. Duntas // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 4, N 8. P. 454–460.
102. Duntas L. H. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoform size in thyroid disease: the quest for the golden fleece / L. H. Duntas // *Thyroid*. – 2003. – Vol. 13. – P. 345–346.
103. Effects of Prophylactic Thyroid Hormone Replacement in Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis / D. Yazgan, U. Kerimoglu, H. Okur [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2005. – Vol. 52, N 3. – P. 337–343.
104. Elevated regional lipolysis in hyperthyroidism / A. L. Riis, C. H. Gravholt, C. B. Djurhuus [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – Vol. 87, N 10. – P. 4747–4753.
105. Expression of the proliferation-inducing ligand in the peripheral blood of patients with autoimmune disease / Fu-Jian-Fang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 98. – P. 456–459.

106. Fadeyev V. Prevalence of thyroid disorders in pregnant women with mild iodine deficiency / V. Fadeyev, S. Lesnikova, G. Melnichenko // *Gynecological Endocrinology*. – 2003. – Vol. 17. – P. 413–418.
107. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in an area of endemic goitre: influence of restored sufficient iodine supplementation on the clinical significance of cytological results / D. Slowinska-Klencka, M. Klencki, S. Sporny, A. Lewinski // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 146, N 1. – P. 19–26.
108. Goitrous Hashimoto's thyroiditis presenting as obstructive sleep apnea / J. A. Eloy, S. Omerhodzic, P. M. Som, E. M. Genden // *Thyroid*. – 2007. – Vol. 17, N 7. – P. 691–692.
109. Hashimoto's encephalopathy / S. Taylor, G. Tudor-Williams, M. Garalda, N. Martinez-Alier // *The Lancet* – 2003. – Vol. 361, Issue 9372. – P. 1912–1913.
110. Health status in patients with sub-clinical hypothyroidism / S. Razvi, L. E. Ingoe, C. V. McMillan, J. U. Weaver // *European Journal of Endocrinology*. – 2005. – Vol. 152, N 5. – P. 713–717.
111. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders / G. P. Bianchi, V. Zaccheroni, E. Solaroli [et al.] // *Quality of Life Research*. – 2004. – Vol. 13, N 1. – P. 45–54.
112. Hemithyroidectomy on principle in cases of unclear fine needle biopsy and frozen section findings / J. Jonas, S. Blaich, A. Nagel, R. Bähr // *Zentrabl. Chir.* – 2001. – Vol. 126, N 12. – P. 964–968.
113. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients / A. Cachefo, P. Boucher, C. Vidon [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, N 11. – P. 5353–5357.
114. High prevalence of suspicious cytology in thyroid nodules associated with positive thyroid autoantibodies / F. Boi, M. L. Lai, B. Marziani [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 153, N 5. – P. 637–642.

115. High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis / A. Antonelli, A. Delle Sedie, P. Fallahi [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33, N 10. – P. 2026–2028.
116. Hussain M. Total thyroidectomy: the procedure of choice for toxic goitre / M. Hussain, A. N. Hisham // *Asian J. Surg.* – 2008. – Vol. 31, N 2. – P. 59–62.
117. Idiopathic retroperitoneal fibrosis associated with Hashimoto's thyroiditis: a long-term follow-up / T. Sanai, M. Hirakawa, M. Yokoyama [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2006. – Vol. 66, N 6. – P. 476–478.
118. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases / A. J. Klecha, Barreiro M. L. Arcos, L. Frick [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* – 2008. – Vol. 15, N 1. – P. 68–75.
119. Is there an association between life events, postnatal depression and thyroid dysfunction in thyroid antibody positive women? / R. G. Oretti, B. Harris, J. H. Lazarus [et al.] // *International Journal of Social Psychiatry.* – 2003. – Vol. 49, N 1. – P. 70–76.
120. Jing X. The clinical and diagnostic impact of using standard criteria of adequacy assessment and diagnostic terminology on thyroid nodule fine needle aspiration / X. Jing, C. W. Michael, R. T. Pu // *Diagn. Cytopathol.* – 2008. – Vol. 36, N 3. – P. 161–166.
121. Kabala J. E. CT and MR imaging of thyroid and parathyroid pathology / J. E. Kabala // *European Radiology. ECR 2007 / European Congress of Radiology ; Vienna, 2007.* – Vol. 17, Suppl. 1. – P. 129.
122. Kahaly G. J. The thyroid and the heart / G. J. Kahaly // *Thyroid International.* – 1998. – N 4. – P. 1–21.
123. Lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size in patients with subclinical hypothyroidism: effect of treatment with levothyroxine / H. J. Milionis, Z. Efstathiadou, A. D. Tselepis [et al.] // *Thyroid.* – 2003. – Vol. 13, N 4. – P. 365–369.

124. Markers of potential coeliac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis / R. Valentino, S. Savastano, M. Maglio [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 146, N 4. P. 479–483.
125. Mya M. M. Subclinical hypothyroidism is associated with coronary arterial disease in older persons / M. M. Mya, W. S. Aronow // *The Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* – 2002. – Vol. 57. – P. M658–M659.
126. Nikolov D. H. Optimization of methodical repertoire for laboratory diagnostic of autoimmune diseases of the thyroid gland--aspiration cytology versus histology (cytodiagnostic accuracy) / D. H. Nikolov // *Acta Medica (Hradec Kralove.* – 2005. – Vol. 48, N 2. – P. 91–94.
127. No association of two Fas gene polymorphisms with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease / B. J. Stuck, M. A. Pani, F. Besrour [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149, N 5. – P. 393–396.
128. Nosological structure of thyroid nodular lesions by autopsy data / O. V. Zairattians, V. V. Fadeev, M. M. Belotserkovskaia [et al.] // *Arhiv patologii.* – 2004. – Vol. 66, N 6. – P. 24–88.
129. Peeters R. P. Genetic variation in thyroid hormone pathway genes; polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases / R. P. Peeters, W. M. van der Deure, T. J. Visser // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155, N 5. – P. 655–662.
130. Petrov S. P. Autoimmune reactions in patients with surgical diseases of thyroid gland / Petrov S. P. // *Klin. Khir.* – 2006. – Vol. 3. – P. 37–38.
131. Pirich C. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1.922 cholesterol screening participants / C. Pirich, M. Mullner, H. Sinzinger // *J. Clin. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 53. – P. 623–629.
132. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis / C. Giordano, G. Stassi, R. De Maria [et al.] // *Science.* – 1997. – Vol. 275, N 5302. – P. 960–963.

133. Prummel M. F. The environment and autoimmune thyroid diseases / M. F. Prummel, T. Strieder, W. M. Wiersinga // *European Journal of Endocrinology*. – 2004. – Vol. 150, N 5. – P. 605–618.
134. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review / T. Watt, M. Groenvold, Å. K. Rasmussen [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. Vol. 154, N 4. – P. 501–510.
135. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism / R. Luboshitzky, A. Aviv, P. Herer, L. Lavie // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12. – P. 421–425.
136. Risk of Thyroid disease in individuals with Celiac disease / P. Elfström, S. M. Montgomery, O. Kämpe [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 10. – P. 3915-3921.
137. Rose N. R. Autoantibodies to thyroglobulin in health and disease / N. R. Rose, C. L. Burek // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2000. – Vol. 83, N 1–3. – P. 245–251.
138. Ruwhof C. Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models / C. Ruwhof, H. A. Drexhage // *Thyroid*. – 2001.– Vol. 11, N 5. – P. 427–436.
139. Sawin C. T. Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation / C. T. Sawin // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12, N 6. – P. 501–503.
140. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis / D. Chrysoula, D. S. Gillian, S. A. Sally, M. C. Lawrence // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158, N 6. – P. 841–851.
141. Shenker A. G protein-coupled receptor structure and function: the impact of disease causing mutations / A. Shenker // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metabol.* – 1995. – Vol. 9, N 3. – P. 427–451.
142. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis / A. Stagnaro-Green // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – Vol. 87, N 9. – P. 4042–4047.
143. Stress and thyroid autoimmunity / T. Mizokami, A. Wu Li, S. El-Kaissi, J. R. Wall // *Thyroid*. – 2004. – Vol. 14, N 12. – P. 1047–1055.

144. Struma ovarii coincident with Hashimoto's thyroiditis: an unusual cause of hyperthyroidism / K. Morrissey, C. Winkel, S. Hild [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 88, N 2. – P. 497.e15–17.
145. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A. E. Hak, H. Pols, T. J. Visser [et al.] // *Ann. of Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132, N 4. – P. 270–278.
146. Surgical diseases of thyroid gland / A. Dimov, R. Petkov, A. Atanasov [et al.] // *Khirurgiia (Mosk).* – 2008. – N 3. – P. 46–48.
147. Surgical treatment of substernal goiter: An analysis of 59 patients / A. Agha, G. Glockzin, N. Ghali [et al.] // *Surg. Today.* – 2008. – Vol. 38, N 6. P. 505–511.
148. Sustained fever resolved promptly after total thyroidectomy due to huge Hashimoto's fibrous thyroiditis / S. Kubota, F. Matsuzuka, H. Ohye [et al.] // *Endocrine.* – 2007. – Vol. 31, N 1. – P. 88–91.
149. Takami H. E. Hashimoto's thyroiditis / H. E. Takami, R. Miyabe, K. Kameyama // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32, N 5. – P. 688–692.
150. The association between autoimmune thyroiditis, autoimmune gastritis and Type 1 diabetes / W. K. Lam-Tse, M. R. Batstra, B. P. C. Koeleman [et al.] // *Pediatric Endocrinology Reviews.* – 2003. – N 1. – P. 22–37.
151. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population / P. Vejbjerg, N. Knudsen, H. Perrild [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155, N 4. – P. 547–552.
152. The epidemiology of the thyroid disorders in the elderly: results of screening in nursing homes in Moscow / V. Fadeyev, S. Zakharova, A. Artemova [et al.] // *Turkish J. Endocrinology and Metab.* / Abstracts of the 30th annual meeting of the European Thyroid Association. – 2004. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. 142.

153. Thyroglobulin peptides of specific primary hormonogenic sites can generate cytotoxic T cells and serve as target autoantigens in experimental autoimmune thyroiditis / Q. Wan, D. J. McCormick, C. S. David, Y. C. Kong // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1998. – Vol. 86, N 1. – P. 110–114.
154. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery / E. Giustarini, A. Pinchera, P. Fierabracci [et al.] // *Eur. J. of Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154, N 5. – P. 645–649.
155. Thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: complications and associated cancers / M. L. Shih, J. A. Lee, C. B. Hsieh [et al.] // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18, N 7. – P. 729–734.
156. Total thyroidectomy for the treatment of thyroid diseases in an endemic area / E. P. Misiakos, T. Liakakos, A. Macheras [et al.] // *South Med. J.* – 2006. – Vol. 99, N 11. – P. 1224–1229.
157. Tunbridge W. M. Population screening for autoimmune thyroid disease / W. M. Tunbridge, M. P. J. Vanderpump // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* – 2000. – Vol. 29, N 2. – P. 239–253.
158. Tunbridge W. M. Population screening for autoimmune thyroid disease / W. M. Tunbridge, M. P. Vanderpump // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 29, N 2. – P. 239–253.
159. Type-1 response in peripheral CD4⁺ and CD8⁺ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis / G. Mazziotti, F. Sorvillo, C. Naclerio [et al.] // *Eur. J. of Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148, N 4. – P. 383–388.
160. Use of a thin-layer technique in thyroid fine needle aspiration / D. Malle, R. M. Valeri, K. Pazaitou-Panajiotou [et al.] // *Acta Cytol.* – 2006. – Vol. 50, N 1. – P. 23–27.
161. Watanabe M. Independent involvement of CD8⁺CD25⁺ cells and thyroid autoantibodies in disease severity of Hashimoto's disease / M. Watanabe, N. Yamamoto, H. Maruoka // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12, N 9. – P. 801–808.

162. Weetman A. Chronic autoimmune thyroiditis / A. Weetman // *The Thyroid a Fundamental and Clinical Text* ; eds L. E. Braverman & R. D. Utiger. – New York: Lippincot Williams, 2005. – P. 703.
163. Weetman A. P. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression / A. P. Weetman // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148, N 1. – P. 1–9.
164. Weetman A. P. The thyroid and autoimmunity in children and adolescents/ A. P. Weetman // *Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence*; eds G. E. Krassas, S. A. Rivkees, W. Kiess. – *Pediatr Adolesc Med. Basel*, Karger, 2007. – Vol. 11. – P. 104-117.