

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
“ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО“

На правах рукопису

**ОСАДЧУК ДМИТРО ВАСИЛЬОВИЧ**

УДК: 616.441-003.822-089.15/-089.168.1-084

**МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ  
ОБ'ЄМУ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ  
РЕАБІЛІТАЦІЇ У ХВОРИХ НА ВУЗЛОВИЙ КОЛОЇДНИЙ ЗОБ**

14.01.03 — хірургія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник  
Шідловський Віктор Олександрович  
доктор медичних наук, професор

ТЕРНОПІЛЬ – 2010

## ЗМІСТ

|  | стор. |
|--|-------|
| Перелік умовних скорочень  | 4     |
| Вступ  | 5     |
| Розділ 1. Огляд літератури   | 10    |
| 1.1. Етіопатогенетичні особливості вузлового колоїдного зоба в умовах йододефіциту   | 10    |
| 1.2. Обмін йоду та морфологічна характеристика тиреоїдної тканини у хворих на вузловий колоїдний зоб   | 16    |
| 1.3. Вибір об'єму оперативного втручання та післяопераційного лікування хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб                            | 22    |
| Розділ 2. Матеріали і методи дослідження   | 29    |
| 2.1. Клінічна характеристика хворих  | 29    |
| 2.2. Методи обстеження хворих  | 34    |
| Розділ 3. Морфологічна та функціональна характеристика паренхіми щитоподібної залози у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб             | 39    |
| 3.1. Патоморфологічні зміни тканини щитоподібної залози у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб за результатами гістологічних досліджень | 39    |
| 3.2. Оцінка патоморфологічних змін паранодулярної тканини та тканини контрлатеральної частки за результатами морфометрії цитологічних препаратів   | 52    |
| 3.3. Інтратиреоїдний йод у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб   | 61    |
| 3.4. Ультразвукова оцінка структурних змін в тканині щитоподібної залози у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб                         | 67    |

|   |     |
|---|-----|
| Розділ 4. Регресійний аналіз результатів морфометрії гістологічних і цитологічних препаратів тканини щитоподібної залози та інтратиреоїдного йоду | 77  |
| Розділ 5. Хірургічне лікування вузлового колоїдного зоба  | 82  |
| 5.1. Характеристика оперативних втручань і технологія їх виконання у хворих на вузловий колоїдний зоб   | 82  |
| 5.2. Віддалені результати хірургічного лікування хворих на вузловий колоїдний зоб та ретроспективний аналіз причин рецидивів зоба                 | 87  |
| Розділ 6. Вибір об'єму оперативних втручань при йододефіцитному вузлового колоїдному зобі з урахуванням стадій патоморфологічних змін у залозі    | 96  |
| 6.1. Вибір об'єму операції при однобічному вузлового колоїдному зобі (солітарний вузол)   | 98  |
| 6.2. Вибір об'єму операції при багатовузловому колоїдному зобі  | 100 |
| Розділ 7. Післяопераційне лікування хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб та профілактика рецидивів зоба                                | 103 |
| 7.1. Післяопераційне лікування хворих в стадії компенсації патоморфологічних змін в тиреоїдному залишку   | 104 |
| 7.2. Післяопераційне лікування хворих в стадії субкомпенсації патоморфологічних змін в тиреоїдному залишку  | 106 |
| 7.3. Післяопераційне лікування хворих після тиреоїдектомії  | 109 |
| Розділ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження  | 112 |
| Висновки  | 123 |
| Практичні рекомендації  | 125 |
| Список використаних джерел  | 126 |
| Додатки   | 155 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БВКЗ – багатовузловий колоїдний зоб

ВКЗ – вузловий колоїдний зоб

ДЙТ – дийодтирозин

ЕФР – епідермальний фактор росту

КДК – кольорове доплерівське картування

ЛІ – лімфоїдна інфільтрація

МЙТ – монойодтирозин

ПТ – паранодулярна тканина

ТАПБ – тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія

ТГ – тиреоглобулін

ТКЧ – тканина контрлатеральної частки

ТПО – тиреоїдна пероксидаза

ТТГ – тиреотропний гормон

ТФР – трансформуючий фактор росту

УЗД – ультразвукове дослідження

ЩЗ – щитоподібна залоза

FT<sub>3</sub> – вільний трийодтиронін

FT<sub>4</sub> – вільний тироксин

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Вузловий колоїдний зоб – найбільш часта нозологія йододефіцитної патології щитоподібної залози в зоні зобної ендемії [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Рівень захворюваності на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб в Україні протягом останніх 10 років стрімко зростає, що зумовлює необхідність вдосконалення існуючих та пошуку нових підходів до його профілактики та лікування [7, 8].

Основною причиною вузлового колоїдного зоба є ендемічний дефіцит йоду [2, 3, 6, 9, 10]. Проблема має глобальний характер, як в Україні, так і в світі. Населення більшої частини території України та третини планети потерпає від недостатнього споживання йоду (медіана йодурії менша ніж 100 мкг/л) [11, 12, 13]. Профілактика йододефіцитних захворювань є важливою медико-соціальною проблемою [3, 14, 15, 16, 17].

На сьогодні основним методом лікування вузлового колоїдного зоба є хірургічний, показання до якого до кінця не визначені [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Одні автори показаннями до операції вважають наявність вузлового колоїдного зоба без уточнення розмірів вузла і клінічних проявів [25, 26, 27, 28], інші звертають увагу на компресію вузла (вузлів) на органи шиї, наявність функціональної автономії, швидкий ріст вузла та неможливість виключити злоякісний процес у вузлі [1, 15, 18, 21, 26, 29, 30].

Якщо особливих протиріч у показаннях до операції немає, то у виборі об'єму оперативного втручання думки багатьох авторів розбіжні – від органозберігаючих операцій [28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37] до тиреоїдектомії [4, 27, 28, 38, 39, 40, 41]. У виборі об'єму операції превалюючими предиктами є наявність вузла або вузлів в одній чи обох частках залози, візуальна та пальпаторна оцінка тканини залози, локалізація і розміри вузлів [4, 15, 22, 23, 26, 30, 42, 43, 44]. При цьому не враховуються характерні для йододефіцитної патології структурні зміни в тканині щитоподібної залози,

ступінь їх вираженості, зміни функціональної здатності паренхіми залози під впливом йододефіциту.

Висока частота післяопераційних рецидивів йододефіцитного вузлового колоїдного зоба, яка за даними різних авторів коливається в межах від 5 до 60 % [45, 46, 47, 48, 49, 50] диктує необхідність покращення віддалених результатів хірургічного лікування шляхом диференційованого підходу до вибору оптимального об'єму оперативних втручань та післяопераційної реабілітації. Лікування хворих на вузловий колоїдний зоб в післяопераційному періоді, зокрема призначення препаратів йоду з метою профілактики розвитку рецидивів зоба, проводиться без урахування здатності залози засвоювати йод. Проте, відомо що надмірна кількість йоду є однією з причин розвитку патології щитоподібної залози [16, 51, 52].

Таким чином, існуючі проблеми лікування вузлового колоїдного зоба, зокрема лікувальна тактика, вибір об'єму оперативного втручання в залежності від морфо-функціональної здатності тканини щитоподібної залози та доцільність і об'єм післяопераційного лікування підлягають всебічному вивченню і уточненню.

**Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами.** Дисертаційне дослідження виконувалося у межах міжкафедральної науково-дослідної роботи державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” “Клініко-морфологічні зміни систем організму при цукровому діабеті і тиреопатіях у віковому аспекті” (№0107U004455), у якій здобувач був співвиконавцем. Тема дисертації затверджена проблемною комісією «Хірургія» МОЗ і АМН України від 01.02.2008 р. (протокол № 1).

**Мета роботи:** покращити результати хірургічного лікування хворих на вузловий колоїдний зоб на основі вивчення морфо-функціональних характеристик паренхіми щитоподібної залози в умовах йододефіциту, розробити критерії вибору лікувальної тактики, адекватного об'єму оперативного втручання, післяопераційного лікування та профілактики рецидивів зоба.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити основні патоморфологічні зміни та вміст йоду в екстранодулярній паренхімі щитоподібної залози у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб.

2. Вивчити можливість доопераційної діагностики патоморфологічних змін у тканині щитоподібної залози при йододефіцитному вузловому колоїдному зобі.

3. З'ясувати причини незадовільних віддалених результатів хірургічного лікування хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб.

4. Розробити патоморфологічні і функціональні критерії вибору об'єму операції у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб.

5. Розробити принципи і об'єм післяопераційного лікування хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб в залежності від ступеня важкості патоморфологічних змін у тиреоїдному залишку.

*Об'єкт дослідження* – йододефіцитний вузловий колоїдний зоб.

*Предмет дослідження* – морфо-функціональні особливості розвитку післяопераційних рецидивів вузлового колоїдного зоба, лікувальна тактика, об'єм оперативних втручань та післяопераційна реабілітація у хворих на вузловий колоїдний зоб.

*Методи дослідження:* клінічні – для оцінки загального стану хворого, фізикальної оцінки розмірів, локалізації і структури щитоподібної залози; біохімічні – для визначення рівня інтратиреоїдного неорганічного та організованого йоду; інструментальні – ультрасонографія з доплерівським картуванням для оцінки структури залози; імуноферментні – для визначення рівня тиреоїдних гормонів та антитиреоїдних антитіл, для оцінки функції залози і активності автоімунного процесу в ній; цитологічні – для дослідження аспіраційних пунктатів; гістологічні – для дослідження патоморфологічних змін в тканині щитоподібної залози; статистичні – для визначення впливу тривалості захворювання на патоморфологічні зміни та функціональні особливості щитоподібної залози.

**Наукова новизна отриманих результатів.** З'ясовано морфофункціональний стан паранодулярної тканини та тканини контрлатеральної частки щитоподібної залози. Визначено вміст інтратиреоїдного загального, неорганічного та органіфікованого йоду в різних ділянках тканини щитоподібної залози при йододефіцитному вузловому колоїдному зобі. Вперше, на основі вивчених структурних змін паренхіми залози та показників інтратиреоїдного йоду, розроблено критерії оцінки морфофункціонального стану тканини щитоподібної залози та виділено стадії патоморфологічних змін у ній при йододефіцитному вузловому колоїдному зобі. На цій основі вперше з урахуванням патоморфологічних змін в тканині щитоподібної залози при йододефіцитному вузловому колоїдному зобі розроблено диференційовані підходи до вибору лікувальної тактики, об'єму оперативних втручань та обґрунтовані принципи післяопераційної реабілітації хворих і профілактики рецидивів зоба.

**Практичне значення отриманих результатів.** За даними аналізу клінічної симптоматики, результатів інструментальних, лабораторних та морфологічних досліджень тканини щитоподібної залози та вузла (вузлів) розроблено лікувальну тактику при вузловому колоїдному зобі, критерії вибору об'єму оперативних втручань та післяопераційного лікування і реабілітації хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб. Запропоновано математичну модель визначення стадії патоморфологічних змін тканини щитоподібної залози на підставі морфометрії цитологічних препаратів з урахуванням тривалості захворювання.

**Особистий внесок здобувача.** Автором разом з науковим керівником визначено наукову ідею роботи, мету та завдання дослідження, розроблено план та методологію його виконання. Вибір методів обстеження, обробка архівного матеріалу, результатів дослідження та лікування, теоретичні узагальнення та висновки, статистичний аналіз зроблені здобувачем самостійно. Автор приймав безпосередню участь в обстеженні хворих, проведенні тонкогolkової аспіраційно-пункційної біопсії та оперативних



втручаннях. У працях, опублікованих у співавторстві, а також актах впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено дані, отримані автором у процесі виконання роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднено на: всеукраїнській науково-практичній конференції “Йододефіцитні захворювання як медико-соціальна проблема” (Чернівці, 2004); всеукраїнській науково-практичній конференції “Йододефіцитні захворювання щитоподібної залози. Лікувальна тактика” (Тернопіль, 2005); XII Міжнародному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2008); науково-практичній конференції “Актуальні питання ендокринної хірургії” (Львів, 2008); науково-практичній конференції “Актуальні питання хірургії” (Тернопіль, 2009); науково-практичній конференції “III Український ендокринологічний тиждень” (Київ, 2009).

**Публікації.** Основні положення дисертації викладені у 8 наукових працях, з них 6 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 – у матеріалах конференції, 1 патент на корисну модель.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### **1.1. Етіопатогенетичні особливості вузлового колоїдного зоба в умовах йододефіциту**

За останнє десятиріччя захворюваність та поширеність ендемічного та вузлового зоба невпинно зростає [2, 3, 5, 6, 10]. За даними ВООЗ у майже 200 млн людей на планеті, що мешкають в умовах природного йододефіциту, відзначено збільшення щитоподібної залози (ЩЗ) [12, 13]. Це створює небезпеку не тільки з боку змін у структурі та функції ЩЗ, але й важких неповоротних ушкоджень центральної нервової системи у вигляді розладів інтелекту, пам'яті, слуху тощо [11, 54, 55].

Висока частота захворювань ЩЗ залежить від багатьох причин, серед яких найвагомішими вважають дефіцит йоду в біосфері, техногенне забруднення довкілля [3, 52, 56, 57, 58]. Екологічна напруженість характерна для великих промислових регіонів, особливо тих, де спостерігаються геохімічні аномалії, через які вплив несприятливих чинників значно посилюється [60, 61, 62, 63].

В Україні до регіонів з нестачею йоду належать 7 західних областей (Волинська, Закарпатська, Івано-Франківська, Львівська, Рівненська, Тернопільська, Чернівецька) [64, 65, 66]. Проблема йододефіциту, як основного етіологічного чинника вузлового колоїдного зоба (ВКЗ), в Україні є надзвичайно актуальною, перспективною і, на сьогоднішній день, не достатньо вирішеною.

Найпоширенішим варіантом вузлового еутиреоїдного зоба є колоїдний зоб. Це непухлинне захворювання, яке патогенетично пов'язане з хронічним дефіцитом йоду в організмі. ВКЗ є стадією йододефіцитних захворювань [17, 68, 69].

Причини утворення вузлів у ЩЗ складні і до цього часу недостатньо вивчені. Відомо більше 40 теорій і гіпотез розвитку патологічних процесів в ЩЗ. Роботи вітчизняних та іноземних дослідників вказують на поліетіологічність та складний патогенез вогнищевих уражень ЩЗ [70, 71]. Встановлено три групи основних чинників, які приймають участь у розвитку вогнищевих утворень ЩЗ: екзогенний, генетичний, дисгормональний [72, 73, 74].

Головною ланкою патогенезу ВКЗ є відносна недостатність тиреоїдних гормонів, яка виникає в умовах йодного дефіциту і призводить до гіперпродукції тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофізом з наступною проліферацією тироцитів і накопиченням колоїду. В подібній ситуації при підвищеній стимуляції ЩЗ ТТГ із збереженням її гормонопродукуючої функції формується зоб [75]. Йод відіграє центральну роль в фізіології ЩЗ. ЩЗ здатна вибірково поглинати йод проти градієнта концентрації. Рушійною силою йодного “насосу” є трансмембранна різниця потенціалів за рахунок різної концентрації іонів натрію, яка створюється і утримується  $K,Na$ -АТФ-азою. Йодний насос є по суті натрієво-йодним симпортером [76].

Всі етапи метаболізму йоду в ЩЗ регулюються ТТГ. Під впливом ТТГ посилюється захоплення йоду, а також всі етапи його органіфікації: збільшується активність тиреоїдної пероксидази, прискорюються процеси піноцитозу, протеолізу, синтезу і секреції тиреоглобуліну. Внутрішньоклітинна передача сигналу при дії ТТГ на рецептор здійснюється двома шляхами:

- а) рецептор-аденілатциклаза-протеїнкіназа А;
- б) рецептор-фосфорилаза С.

Перший шлях забезпечує регуляторний вплив ТТГ на функцію ЩЗ, другий – приводить до збільшення концентрації іонізованого кальція, стимулюючи тим самим клітинну проліферацію. Вплив ТТГ на фосфорилазу С значно слабший чим на аденілатциклазний шлях, і потребує більш високої концентрації цього гормона. Окрім цього ТТГ підвищує чутливість тироцитів

до мітогенних впливів за рахунок збільшення кількості рецепторів до ростових факторів [77, 78].

Рівень поступлення йоду змінює чутливість клітин до дії ТТГ. Високі концентрації йоду короткочасно пригнічують захоплення і органіфікацію йодиду тироцитами, блокують синтез тиреоїдних гормонів, а також знижують захоплення тироцитами глюкози та амінокислот (ефект Вольфа-Чайкова). Йодний дефіцит, навпаки, посилює чутливість тироцитів до ТТГ. Окрім ТТГ, ростова активність тиреоїдних клітин регулюється пара-і аутокринним шляхом. Тут головна роль належить інтерлейкінам і факторам росту (епідермальний фактор росту, фактор росту фібробластів та ін.) [79, 80].

Рівень йоду в ЩЗ здійснює прямий вплив на проліферацію тиреоцитів, модулюючи дію всіх вище перерахованих механізмів. Довгий час вважалось, що збільшення ЩЗ в умовах йодного дефіциту є наслідком хронічної гіперстимуляції ТТГ. Однак за останні роки були накопичені дані про наявність органічних сполук йоду, які є внутрішньоклітинними медіаторами. Такими медіаторами виявились йодовані похідні поліненасиченх жирних кислот-йодлактони і йодальдегіди. Вперше  $\delta$ -йодлактон був ідентифікований в тканині ЩЗ пацієнтів, які лікувалися високими дозами йоду безпосередньо перед тиреоїдектомією, а в тканині йоддефіцитного зоба подібні сполуки не виявлялися. *In vitro*-йодлактон інгібує проліферацію тироцитів, викликану епідермальним фактором росту, пригнічуючи продукцію не тільки цАМФ, але й інозитолтрифосфату, який є одним із найбільш потужних внутрішньоклітинних медіаторів проліферації [81].

На думку R. Vigneri та співавт. [55], існують наступні фактори, які в різній мірі відповідають за посилення клітинної проліферації в умовах хронічного дефіциту поступлення йоду:

а) підвищення рівня ТТГ є наслідком порушення синтезу і секреції тиреоїдних гормонів, що призводить до розвитку субклінічного чи істинного

гіпотиреозу. ТТГ в свою чергу є основним фактором росту та проліферації тиреоїдних клітин;

б) збільшення чутливості тиреоїдних клітин до ТТГ на фоні дефіциту йоду детерміновано зростанням вмісту двох основних внутрішньоклітинних посередників ТТГ - цАМФ та кальцію. В цих умовах тиреоїдні клітини мають підвищену порівняно з нормою чутливість до стимулюючої дії ТТГ [82, 83, 84];

в) посилюється проліферація тиреоїдних клітин стимульована ЕФР. Йодлактон інгібує проліферацію тиреоїдних клітин. Його вміст в умовах хронічного йодного дефіциту знижується. Механізм гальмування йодлактоном росту клітин здійснюється через інгібування специфічної, залежної від ЕФР, продукції інозитолтрифосфату, медіатора, який стимулює проліферацію тиреоїдних клітин [85];

г) зниження продукції трансформуючого фактора  $\beta$ , який є паракринним фактором, пригнічує проліферацію тиреоцитів. Йод збільшує продукцію трансформуючого фактора  $\beta$ , а дефіцит йоду, навпаки, зменшує його вплив [86];

д) активація ангиогенезу (утворення нових судин) в ЩЗ є характерною особливістю йододефіцитного зоба. До теперішнього часу не встановлені фактори, що регулюють ангиогенез ЩЗ. Процес зобної трансформації тиреоїдної тканини полягає в утворенні нових фолікулів. Джерелом формування нових структур служать епітеліальні клітини „материнських” фолікулів. Тиреоцити в структурі фолікула розміщуються по розміру, функції та ростовому потенціалу, ці відмінності посилюються в процесі утворення „дочірніх” структур. Частина зобних фолікулів, яка володіє високою проліферативною активністю, з часом може трансформуватися в вузлове утворення, оточене власною капсулою [87].

Однак, проліферація тиреоцитів залежить, окрім ТТГ, і від факторів росту, які діють пара- і аутокринним шляхом, активність яких зростає при зниженні концентрації йоду в тканині ЩЗ [85, 88].

Високі концентрації йоду в ЩЗ інгібують синтез і секрецію тиреоїдних гормонів [89, 90]. Власне тому надлишок йоду не призводить до тиреотоксикозу, а його недостатня кількість йоду в ЩЗ – компенсується високою ефективністю його утилізації.

В умовах недостатності йоду ЩЗ стимулюється подвійним чином: тиреоцити безпосередньо звільняються з-під інгібуючої дії йодиду, що призводить до підвищення їх чутливості до ТТГ, і, крім того, тиреоцити стимулюються опосередковано через підвищення рівня ТТГ в плазмі крові (оскільки знижений синтез тиреоїдних гормонів) [91, 92]. Однак, у районах із важким ступенем йодного дефіциту ці адаптивні механізми є недостатніми для того, щоб попередити розвиток гіпотиреозу [93, 94].

В свою чергу стимуляція функції клітин, якщо вона тривала та достатньо сильна, змінюється стимуляцією клітинної проліферації. Так, *in vivo* та *in vitro* ТТГ стимулює, а йодид інгібує проліферацію тиреоцитів [95, 96].

Не останнє місце в етіології ВКЗ відведено спадковій схильності та впливу іонізуючого випромінювання. Під впливом іонізуючого випромінювання спостерігається зниження функціональної активності ЩЗ; розвиток різного ступеня її недостатності та хронічна стимуляція ТТГ, які призводять до автономної гіперплазії та утворення вузла.

В патогенезі розвитку ВКЗ можна виділити такі найбільш значимі фактори як дефіцит йоду в організмі та гіпертиреотропінемія. Рівень екскреції йоду сечею не відображає істинні показники забезпечення організму йодом у окремого пацієнта, оскільки результат залежить від багатьох факторів (прийому їжі, вживання препаратів йоду або медичних препаратів, що містять йод, наявності супутніх захворювань). Медіана йодурії дозволяє визначити рівень забезпечення йодом певної популяції людей [3, 97].

Оскільки ЩЗ має властивість імунологічної толерантності, то не можна виключити участь імунних механізмів в процесі вузлоутворення ЩЗ [98, 99].

Існує інша точка зору на процес утворення вузлового колоїдного зоба. Згідно неї множинні інтерстиціальні крововиливи, і як наслідок геморагічні некрози, заміщуються грануляційною тканиною та сприяють розвитку фіброзної сітки. Це спричинено невідповідністю між швидкістю збільшення маси тканини залози та її кровопостачанням. Новоутворені фолікули виявляються стиснутими цією сіткою, що спричиняє їх деформацію і ріст в бік вільного простору [100]. Колоїдний вузол, як правило, складається з гетерогенних фолікулів, які ідентичні фолікулам тканини, що оточує вузол, і межа між ними відсутня. Різницю виявляють лише у концентрації колоїду в вузлі та паранодулярно.

Зростання частоти ВКЗ з віком свідчить про важливе значення недостатності йоду в біосфері для переходу дифузних форм зоба у вузлові [67]. Частота вузлового зоба зростає з віком, що може бути наслідком тривалої, більш тяжкої йодної недостатності [101]. Слід зазначити, що в осіб віком більше 75 років частота дифузної і вузлового зоба зменшується. Тому можна вважати, що у цій віковій групі більша ймовірність адаптації до йодної недостатності [101, 102, 103].

Крім цього, тривале існування ВКЗ, особливо у людей похилого віку та тих, хто мешкає в умовах йододефіциту, прямо пропорційно до кількості вузлів та їх загального об'єму, призводить до майже неминучої втрати регуляторних взаємовідношень між тиреоїдними фолікулами та гіпофізом та утворенню так званої тиреоїдної автономії, яка проявляється субклінічним та симптоматичним тиреотоксикозом [9, 103, 104].

Деякі автори [105] відмічають, що найчастіше виникнення багатовузлового колоїдного зоба (БВКЗ) відбувається при зміні чи дезорганізації діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи. Довгий час вважалось, що розвиток зоба залежить від секреції ТТГ [77, 78], проте, в останній час було встановлено, що рівень ТТГ при вузловому зобі частіше всього не змінений, а у хворих, особливо у віці понад 50 років, має місце ТТГ-незалежна реакція на тиреоїберин. Причина відсутності реакції на

тиреоліберин при вузловому еутироїдному зобі не встановлено [106]. Деякі автори [107, 108] вважають, що ВКЗ виникає внаслідок порушення транспорту йоду, біосинтезу і ендоцитозу тиреоглобуліну.

## **1.2. Обмін йоду та морфологічна характеристика тиреоїдної тканини у хворих на вузловий колоїдний зоб**

Перші дані про те, що йод є необхідним компонентом тканини ЩЗ, були отримані у 1896 р. E. Bauman, а на початку XX ст. A. Oswald встановив, що основним йодовмісним білком ЩЗ є тиреоглобулін. У 1918 р. E.C. Kendal виділив тироксин. У 1926 р. C.R. Harington встановив його справжню будову. J. Cross і R. Pitt-Rivers у 1952 р. відкрили трийодтиронін, що є найбільш активним гормональним препаратом ЩЗ [109].

ЩЗ – це унікальний специфічний орган, що концентрує йод і синтезує тиреоїдині гормони. Із трьох видів клітин, що складають паренхіму залози (А, В, С). А- і В-тиреоцити мають виражені властивості специфічно захоплювати неорганічні сполуки йоду із крові, що проходить через ЩЗ і синтезувати органічні сполуки йоду – тироксин ( $T_4$ ) і трийодтиронін ( $T_3$ ), що мають гормональну активність. С-клітини ЩЗ, що виділяють гормон кальцитонін, неорганічного йоду не захоплюють. Надходження йоду в ЩЗ реєструється вже в антенатальному періоді, на 10 тижні ембріонального розвитку [110].

У крові дорослої людини міститься  $(0,67 \pm 0,28)$  мкмоль/л йоду; із цієї кількості 35 % знаходиться в плазмі крові, головним чином у вигляді органічних сполук йоду. При гіпертиреозі вміст йоду в крові може зростати до 7,88 мкмоль/л [111].

Із крові йод проникає в різні органи і тканини, а також частково депонується в ліпідах. Він в значній кількості накопичується в нирка і слинних залозах, що здійснюють його виведення із організму. Головними шляхами виведення йоду із організму є нирки [112]. Підвищена концентрація



даного мікроелемента виявлена також в яєчниках, гіпофізі, жовчі і слинних залозах. В м'язах концентрація йоду в 1000 раз нижче, ніж в ЩЗ [113]. ЩЗ дорослих ссавців, в тому числі і людини, містить в нормі 15,8-39,4 нмоль/кг йоду (на суху речовину). За даними інших авторів – 460-840 мкг/г [114, 115, 116, 117, 118].

При ендемічному зобі вміст йоду в ЩЗ може знижуватись до 7,9 нмоль і менше [119]. Гіперплазія залози спостерігається зазвичай при концентрації в ній йоду менше 7,9 нмоль/кг.

Йод присутній в ЩЗ у вигляді МЙТ, ДЙТ,  $T_3$ ,  $T_4$ , поліпептидів, що містять  $T_4$ , тиреоглобуліну. Тиреоглобулін – основний компонент колоїду фолікулів - є основним глікопротеїдом з молекулярною масою 660 кДа, що складається із чотирьох ідентичних субодиниць, містить 0,5 – 1 % йоду і 8 – 10 % вуглеводів. Він представляє собою запасну форму тиреоїдних гормонів і містить зазвичай 90 % від загальної кількості йоду, що присутній в ЩЗ. Кількість і співвідношення різних форм йоду в ЩЗ залежить від багатьох факторів – швидкості проникнення йоду в залозу, присутності струмогенних речовин – гойтерогенів, що можуть порушувати механізм захоплення йоду, від деяких патологічних співвідношень, включаючи вплив генетичних факторів [73, 91, 120].

В крові йод також присутній в неорганічній і органічній формах. Вміст йоду в плазмі крові в нормі коливається в межах 6,3 – 47,3 нмоль/л [121]. Органічні сполуки представлені переважно  $T_4$ , що відсутній в еритроцитах.  $T_4$  зазвичай зв'язаний з білками плазми крові і тільки незначна його частина (менше 0,5 %) знаходиться у вільному стані [122]. Близько 10 % органічного йоду плазми представлено  $T_3$  і ДІТ.

Йодид-іони легко проникають через клітинні мембрани, внаслідок чого загальний неорганічний пул йоду в організмі включає як йодиди, що присутні в позаклітинному просторі, так і в залозах, що концентрують йод: ЩЗ, слинних залозах, слизовій оболонці шлунка. Йодиди постійно залишають свій метаболічний пул в результаті діяльності ЩЗ і слинних

залоз, нирок і залоз слизової оболонки шлунка що конкурують між собою за доступну кількість цих іонів. В обміні йоду приймає участь три метаболічних пула: неорганічний йод плазми крові, йод ЩЗ і пул гормонального йоду, що присутній в плазмі крові і в клітинах інших тканин [123]. Швидкість поступлення йоду із першого пулу в нирки і ЩЗ відповідно позначається як реальний і тиреоїдний кліренс, що визначається як співвідношення кількості йодидів накопичених в організмі за одиницю часу, до їх концентрації в плазмі. В нормі у людини сумарний кліренс йодидів із неорганічного пулу має значення 50 мл/хв, реальний кліренс – близько 35 мл/хв, при різних концентрація йодидів в плазмі [124]. Тиреоїдний кліренс, навпаки, залежить від коливань рівня йодидів в плазмі і функціональної активності ЩЗ. У здорових осіб останній складає 10-20 мл/хв, тоді як при токсичному зобі він звичайно складає 100 мл/хв, а може і перевищувати 1000 мл/хв [110].

Йод поступає в тиреоцит із крові шляхом активного поглинання у вигляді йодиду і, транспортуючись через цитоплазму без змін, досягає апікальної мембрани. Окислення йодиду забезпечується пероксидазою, що потрапляє в апікальну мембрану в момент екзоцитозу тиреоглобуліна. В субапікальній зоні цитоплазми знаходяться також пероксисоми, що несуть набір ферментів, які здійснюють синтез перекису водню і його подальше пероксидазне та каталазне розщеплення [76, 125, 126, 127, 128].

Йодування тиреоглобуліну відбувається на зовнішній поверхні апікальної мембрани і мікрворсинок, тобто на межі з просвітом фолікула, при контакті з колоїдом. В звичайних умовах одномоментно в ЩЗ тільки 5 % загальної маси фолікулів концентрують йод в формі, що зв'язана із білками [129, 130].

Значення йодної недостатності і етіології ендемічного зоба є загальноприйнятою [11, 54, 131].

В літературі є окремі повідомлення про вплив підвищеної кількості йоду на формування тиреоїдної патології [52, 53, 132]. Також сучасні літературні дані підтверджують цитотоксичність молекулярного йоду.

Зокрема відомо, що молекулярний йод стимулює каспазо-незалежний апоптоз у клітинах раку молочної залози лінії MCF-7. Йод знижує потенціал мітохондріальної мембрани, впливає на антиоксидантну активність та зменшує загальну кількість тіолів у клітині [133].

Відомо, що йод, окрім вищезазначених функцій, може стимулювати імунні процеси в ЩЗ [134]. Припускається, що йодовані ділянки молекули тиреоглобуліну не містять епітопів, які розпізнаються імунокомпетентними клітинами [135, 136]. Надлишкова кількість неорганічного йоду веде до посилення дефекту функції залози, що пов'язано із органіфікацією йодиду.

Надлишок йоду інгібує функціонування ЩЗ посередництвом багатьох механізмів. Виділяють чотири можливих механізми дії:

- а) аніонний ефект йодиду;
- б) інгібування утворення органічних сполук йоду (ефект Вольфа-Чайкова);
- в) йодування ключових ферментів ЩЗ;
- г) інгібування клітинних процесів йодованими продуктами, такими як сам окислений йод чи продукти окислення з його участю [89].

Рівень поступання йоду змінює чутливість клітин до дії ТТГ. Високі концентрації йоду короткочасно пригнічують захоплення і органіфікацію йодида тироцитами, блокують синтез тиреоїдних гормонів, а також знижують захоплення тироцитами глюкози та амінокислот (ефект Вольфа-Чайкова). Можливо, безпосереднім медіатором цього ефекту є одна із сполук йоду з поліненасиченими жирними кислотами [81]. Йодний дефіцит, навпаки, посилює чутливість тироцитів до ТТГ. Концентрація йоду в ЩЗ здійснює прямий вплив на проліферацію тироцитів, модулюючи дію всіх вище перерахованих механізмів. Довгий час вважалося, що збільшення ЩЗ в умовах йодного дефіциту є наслідком хронічної гіперстимуляції ТТГ. Однак, за останні роки були накопичені дані про наявність органічних сполук йоду, які є внутрішньоклітинними медіаторами.

Останнім часом зростає інтерес до визначення кількості інтратиреоїдного йоду на етапі сформованої патології ЩЗ [116, 117, 118].

Важливу роль в регуляції росту тиреоцитів відіграє йод [72]. Механізми, за допомогою яких йодний дефіцит індукує тиреоїдний ріст, остаточно не з'ясовані. Класична модель розглядає роль йодного дефіциту таким чином: зниження вмісту йоду призводить до зниження секреції тиреоїдних гормонів шляхом інтратиреоїдної аутокринної регуляції, тим самим підвищуючи рівень ТТГ, значно раніше ніж відбувається помітне виснаження запасів йоду в залозі. Останніми роками виявлено прямий ріст-стимулюючий ефект йодного дефіциту через інтратиреоїдні механізми, незалежно від рівня ТТГ. Йодид через ряд інтермедіаторів знижує рівень аденілатциклази і внутріклітинного кальцію в тиреоїдних клітинах, знижуючи тим самим їх чутливість до ТТГ-сигналів. Йодний дефіцит, навпаки, посилює вплив ТТГ на ЩЗ [85].

Крім рістстимулюючих ефектів, дефіцит йоду впливає на морфологію ЩЗ, зокрема на розмір фолікулів. Раніше проведені дослідження на тваринах, які утримувалися на дієті з недостатнім рівнем йоду або ж із застосуванням зобогенів вказують, що дефіцит йоду призводить до формування зоба, в структурі якого переважали гіперпластичні фолікули, позбавлені колоїду. Протягом тривалого часу цей гістологічний ефект розглядався як наслідок тривалої стимуляції ТТГ [137].

В останні роки увагу хірургів, ендокринологів і патоморфологів звертають патоморфологічні зміни, що виникають при патології ЩЗ в умовах йододефіциту [59, 138, 139, 140, 141]. Зокрема, розвиток тиреоїдної патології пов'язують із впливом надмірних доз неорганічного йоду, пояснюючи це збільшенням частоти аутоімунних захворювань ЩЗ при тривалому прийомі надмірних доз йодиду [138]. Також при внутрішньочеревному введенні йодиду калію спостерігали індукцію тиреоїдиту у щурів з розвитком лімфоїдної інфільтрації та зміною структури ЩЗ [141]. La Rosa та ін. відмічають розвиток лімфоцитарної інфільтрації в паранодулярній тканині

(ПТ) ЩЗ та підвищення концентрації антитиреоїдних аутоантитіл в плазмі крові на фоні лікування хворих на вузловий зоб препаратами йоду [142].

Значення тривалого йододефіциту в розвитку вузлового зоба загальновідоме [143, 144]. Вогнищеві ураження ЩЗ найчастіше проявляють себе у вигляді вузлів, різноманітних за морфологічною структурою, що пов'язано із поліморфізмом будови ЩЗ [145]. При цьому клінічне поняття “вузловий зоб” не являється еквівалентом морфологічного діагнозу.

Найбільш частими загальними патологічними процесами, які проявляються у вигляді вузлів ЩЗ можуть бути: колоїдний вузловий зоб, аденома, проста кіста, кістаденома, рак, а також псевдовузол при автоімунних тиреоїдитах [5, 141, 146, 147, 148, 149].

Колоїдний вузловий зоб (проліферуючий зоб, аденоматозний зоб) розділяють на ендемічний та спорадичний. Ендемічний зоб встановлюють у пацієнтів, що проживають у географічних зонах із йодним дефіцитом у навколишнім середовищі, коли вузли визначаються не менше як у 10% населення. Спорадичний зоб зустрічається у неендемічних по йоду районах із частотою 2-4% від загальної популяції [150, 151].

Колоїдний вузловий зоб частіше зустрічається у вигляді багатовузлового зоба, рідко – у вигляді солітарного вузла. Основною патоморфологічною особливістю його являється не виражена інкапсуляція та варіабельність будови у вигляді чергування груп інволютивних фолікулів, розтягнутих колоїдом і висланих фолікулярним епітелієм із явищами дегенерації. Дана форма зоба може протікати із нормальною функцією та із її порушеннями у вигляді гіпотиреозу або тиреотоксикозу. При довготривалому протіканні захворювання колоїдні вузли мають тенденцію до трансформації у кістаденоми, виповнені колоїдом. Частим ускладненням такого зоба буває крововилив у вузол [152, 153].

Рядом авторів при морфологічному дослідженні в ПТ ЩЗ хворих на ВКЗ в переважній кількості спостережень було відзначено наявність вогнищевих зобних змін, а майже в половині випадків виявляли вогнищеву

лімфоїдну інфільтрацію [100, 154, 155, 156, 157, 158]. За даними Buchanan M.A. та Lee D. у 80,5 % хворих на вузловий еутиреоїдний зоб ( $p < 0,001$ ), яким була проведена операція гемитиреоїдектомія, була виявлена лімфоцитарна інфільтрація в залозі навколо вузлового утворення [154]. Функціональний стан тканини ЩЗ залежить від співвідношення вмісту функціонуючих тиреоцитів та сполучної тканини, а також ступеня вираженості лімфоїдної інфільтрації [159]. Остання є морфологічним субстратом і посилюється після оперативного втручання. Лімфоїдні елементи, проникаючи у просвіт фолікулів, руйнують їх, що призводить до розвитку інтерстиціального фіброзу, внаслідок чого функціональний стан залишеної тиреоїдної тканини прогресивно знижується [100, 160, 161].

Для детального та об'єктивного аналізу перебігу патологічного процесу в ЩЗ хворих на ВКЗ необхідним є визначення вмісту інтратиреоїдного йоду в різних ділянках тканини ЩЗ в залежності від тривалості захворювання та проживання в йододефіцитному регіоні і співставлення отриманих результатів із патоморфологічними змінами тиреоїдної паренхіми, що відбуваються при цьому. Вивчення співвідношення між неорганічним та органіфікованим йодом в різних ділянках тканини ЩЗ є одним із критеріїв оцінки функціональної здатності тиреоїдної тканини. Дані літератури, щодо кількості неорганічного та органіфікованого йоду в тканині ЩЗ поодинокі та носять невпорядкований характер.

### **1.3. Вибір об'єму оперативного втручання та післяопераційного лікування хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб**

Незважаючи на багаторічний досвід та значну кількість публікацій щодо хірургічного лікування ВКЗ, ряд питань залишається невирішеним та потребує більш детального дослідження [162]. Зокрема, дискусійним є питання вибору лікувальної тактики при ВКЗ. Одні автори вузлові утвори в ЩЗ вважають абсолютними показами до оперативного лікування [4, 25, 26,

27, 28, 163], інші – обмежують його випадками ускладненого перебігу захворювання або ж розмірами вузла більше 3 чи 5см [15, 18, 21, 31, 32, 33, 155, 164]. Також показами до хірургічного лікування ВКЗ вважають наявність компресійного синдрому (здавлення вузлом чи вузлами трахеї, стравоходу, голосових нервів, магістральних судин шиї) та розвиток функціональної автономії вузла [165, 166, 167, 168, 169].

Хірургічне лікування ВКЗ пов'язане з ризиком розвитку специфічних післяопераційних ускладнень, рецидиву та функціональної недостатності тиреоїдного залишку, ймовірність розвитку яких залежить і від об'єму оперативного втручання [5, 8, 15, 19, 43, 44, 45, 46, 170]. Саме тому вибір адекватного об'єму оперативного лікування хворих на ВКЗ та ефективного методу післяопераційної профілактики розвитку рецидиву потребує більш детального вивчення [39, 45, 50, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177].

У даний час існує дві полярні точки зору щодо вибору об'єму оперативного втручання при ВКЗ. Одні автори вважають, що операція повинна бути максимально радикальною, інші – надають перевагу органозберігаючим операціям.

Прихильники радикальних операцій вказують на зростання частоти мікрокарцином на фоні ВКЗ. За даними літератури рак ЩЗ діаметром менше 1 см на фоні зобнозміненої тканини ЩЗ зустрічається в 2,8 – 35,6 % спостережень [4, 27, 38, 39, 40, 178]. З огляду на це пропонуються радикальні оперативні втручання на ЩЗ з приводу ВКЗ.

З іншого боку, існує концепція, відповідно до якої вузловий колоїдний проліферуючий зоб не може ускладнюватися малігнізацією [180], а випадки, коли рак виявляється при повторній пункційній біопсії вузла ЩЗ пов'язують з помилкою, допущеною при первинному обстеженні.

Інші прихильники радикальних операцій на ЩЗ з приводу йододефіцитного ВКЗ вважають, що саме проведення органозберігаючих оперативних втручань (в об'ємі резекції частки ЩЗ) є причиною розвитку рецидиву захворювання [4, 155, 157, 173, 177, 181, 182, 183, 184, 185].

Післяопераційний рецидив зоба є однією із основних причин незадовільних результатів хірургічного лікування йододефіцитного вузлового колоїдного еутиреоїдного зоба, а попередження рецидивів є одним із важливих завдань сучасної хірургії ЩЗ [1, 5, 18, 21, 44, 46, 158, 75, 181, 185, 186, 187].

Частота рецидивного зоба за даними літератури коливається в широких межах від 0,3 до 41 % [1, 5, 18, 21, 44, 46, 158, 75, 181, 185, 186, 187, 188, 189].

На основі аналізу причин, що спричиняють розвиток рецидивів виділяють наступні фактори ризику: вік більше 50 років, спадкова схильність, наявність множинних вузлів в одній частці ЩЗ, дифузне і двобічне поширення вузлів, атипова резекція ЩЗ без пересічення перешийка, “теплі” вузли на сканограмі [43, 44]. Також до причин розвитку рецидивів ВКЗ можна віднести продовження дії фактору йододефіциту, відсутність адекватної замісної терапії гормонами ЩЗ, гіпотиреоз, жіночу стать пацієнтів, об’єм видаленої та залишеної після операції тканини ЩЗ [5, 13, 168, 190, 191, 192, 193, 194].

До розвитку рецидиву призводять й інтраопераційні помилки, зокрема залишення перешийка та пірамідальної частки залози, тиреоїдної тканини в ретротрахеальному, ретроезофагальному просторах [195, 196].

Аналіз літературних джерел дозволяє стверджувати, що основним фактором в розвитку післяопераційних рецидивів при йододефіцитному ВКЗ є об’єм оперативного втручання, його адекватність кількості та локалізації вузлів в ЩЗ, тривалості захворювання, віку пацієнта [36, 67, 197, 198, 199, 200].

Існує гіпотеза, яка заперечує залежність розвитку рецидиву захворювання від об’єму операції [28, 46, 158]. Одні автори стверджують, що рецидив захворювання виникає, в основному, у хворих з субклінічними формами післяопераційного гіпотиреозу [28, 46, 158, 201], а інші – що ймовірність розвитку рецидиву прямопропорційно залежить від ступеня лімфоїдної інфільтрації ПТ, а диспансерне спостереження і своєчасне призначення супресивної терапії згідно показів дозволяють знизити частоту рецидивів ВКЗ [154, 156, 158].



Мінімальним об'ємом оперативного втручання при йододефіцитному ВКЗ вважають екстрафасціальну гемітиреоїдектомію з видаленням пірамідальної частки [14, 173, 202]. Такий підхід дозволяє зменшити частоту післяопераційних рецидивів, оскільки після виконання резекції частки ЩЗ з приводу вузлового колоїдного, переважно макрофолікулярного, зоба рецидив захворювання спостерігали у 30-50 % випадків [175].

При двобічному БВКЗ думки авторів щодо об'єму операції суперечливі. Одні автори вважають, що при двобічному БВКЗ операція повинна бути радикальною, але при цьому хірург повинен намагатись залишити якомога більший об'єм незміненої тканини [184]. Інші автори рекомендують виконувати тиреоїдектомію з подальшою замісною терапією препаратами тиреоїдних гормонів [4, 173, 177, 182, 183, 185, 204].

Черенко С.М. рекомендує такі обсяги операцій на ЩЗ при ВКЗ: гемітиреоїдектомія – мінімальний обсяг операції при ВКЗ та однобічному БВКЗ; гемітиреоїдектомія та резекція протилежної частки – при низькому ризику розвитку рецидивів БВКЗ; субтотальна резекція – при БВКЗ у пацієнтів похилого віку; тиреоїдектомія – при високому ризику розвитку рецидивів багатовузлового зоба, високого ризику малігнізації. Методика оперативних втручань – екстрафасціальне видалення часток ЩЗ із візуалізацією гортанних нервів і паращитоподібних залоз [18] Таку тактику оперативного лікування БВКЗ на основі екстрафасціальної методики видалення залози з ідентифікацією всіх важливих анатомічних структур на сьогоднішній день підтримують більшість дослідників [15, 18, 19, 29, 163, 205].

Таким чином, за даними сучасної літератури, чітко прослідковується тенденція до зростання радикалізму хірургічних втручань на ЩЗ з приводу ВКЗ [40, 177, 183, 206]. Така позиція авторів обумовлена, здебільшого, онкологічною настороженістю та високою частотою розвитку післяопераційних рецидивів захворювання. Прибічники органозберігаючих операцій стверджують, що із зростанням радикалізму оперативних втручань

на ЩЗ збільшується частота специфічних ускладнень: ушкодження гортанних нервів і прищитоподібних залоз, які клінічно проявляються парезом або паралічем гортані та гіпопаратиреозом відповідно [207, 208]. З іншого боку, збільшення об'єму операції супроводжується зростанням частоти розвитку післяопераційного гіпотиреозу, який зумовлений малим об'ємом залишеної тиреоїдної тканини [32, 33, 35, 36, 37, 178, 188, 209]. В такому випадку для зменшення тиреотропної стимуляції та запобігання розвитку рецидиву виникає необхідність проведення замісної терапії тиреоїдними гормонами, яка має ряд побічних наслідків [210, 211].

Отже, об'єм тиреоїдного залишку є одним із ключових факторів, які визначають лікувальну тактику на етапі післяопераційної реабілітації хворих на йододефіцитний ВКЗ, основною метою якого є відновлення функціональної здатності тиреоїдного залишку та попередження розвитку рецидиву захворювання [42, 212, 213].

Більшість тиреоїдологів світу підтримують думку, що післяопераційний гіпотиреоз не може розглядатися як ускладнення операції на ЩЗ, скоріше це закономірний наслідок операції, спрямованої на видалення патологічно зміненої тканини ЩЗ [22, 47, 71, 214, 215, 216, 217, 218], оскільки сучасний розвиток фармацевтичної промисловості дозволяє ефективно проводити компенсацію гіпотиреозу препаратами тироксину та досягати стійкого еутиреозу, при чому якість життя пацієнтів після операції майже не змінюється [22, 47, 71, 214, 215, 216, 217, 218, 219].

Проведення замісної терапії препаратами тироксину та ліквідація йододефіциту шляхом прийому препаратів йоду (йодомарин, калію йодид) в фізіологічних дозах в післяопераційному періоді дозволяє зменшити тиреотропну стимуляцію тиреоїдного залишку, що в свою чергу призводить до компенсації морфо-функціональних змін в ньому [197, 198, 199, 203, 220, 221, 222, 223]. Проте, відомо, що вживання надмірної кількості йоду призводить до розвитку тиреоїдиту, дифузного токсичного зоба, оскільки

високі концентрації інтратиреоїдного неорганічного йоду зумовлюють токсичний та деструктивний вплив на тиреоїдний епітелій [138, 141, 142].

Існують різні думки щодо доцільності використання L-тироксину при ВКЗ. Призначення тиреоїдних гормонів пригнічує за принципом зворотного зв'язку рівень ТТГ, який виступає потужним фактором, що стимулює гіпертрофію та гіперплазію тиреоцитів і дає, таким чином, антипроліферативний ефект. Проте, проліферація тиреоцитів залежить окрім ТТГ, і від факторів росту, які діють пара- і аутокринним шляхом, активність яких збільшується за зниження концентрації йоду в тканині ЩЗ [223]. Тому, після органозберігаючих операцій, з метою попередження рецидиву захворювання доцільним є комбіноване використання препаратів неорганічного або організованого йоду та тиреоїдних гормонів [222]. Синергічна дія тироксину і препаратів, що містять йод зумовлює позитивний вплив на морфологію тиреоїдного залишку та його функціональну здатність в післяопераційному періоді.

В якості джерела органічного йоду автори рекомендують застосовувати біологічно активні добавки, зокрема продукти переробки сировини морської водорості цистозейри – препарати “Барба-йод” вітчизняного виробництва (“ЕкоМедПродукт”) [224, 225]. Головною перевагою йодовмісних препаратів із морських бурих водоростей є те, що вони містять йод, зв'язаний з амінокислотами білка. Барба-йод містить більш як 24 мінеральних речовини - селен, марганець, мідь, кобальт, залізо тощо, які, згідно сучасних біомедичних досліджень посилюють проникність йоду через мембрани, функціонуючи як синергісти [226, 227, 228, 229].

Отже, об'єм операції при ВКЗ, особливо з однобічним ураженням тканини ЩЗ, є предметом дискусій і, за даними літератури, визначається в діапазоні від резекції частки до тиреоїдектомії. Варто зазначити, що на визначення лікувальної тактики, вибору об'єму оперативного втручання при ВКЗ впливають морфологічні дослідження вузла чи вузлів ЩЗ, а патоморфологічні зміни за межами вузлів при ВКЗ практично не

враховуються. Недостатньо оцінюється значення важкості патоморфологічних змін в тиреоїдному залишку в розвитку післяопераційних рецидивів захворювання після органозберігаючих операцій з приводу ВКЗ.

Аналізуючи дані літератури, стає очевидним, що оцінка ефективності радикальних та органозберігаючих операцій на ЩЗ з приводу ВКЗ, з точки зору віддалених результатів, неоднозначна і водночас суперечлива. Велика розбіжність у частоті виникнення рецидивів, за даними різних клінік, диктує необхідність продовжувати роботу над розробкою критеріїв вибору методу та об'єму оперативного лікування хворих на ВКЗ.

Жоден з вищенаведених авторів не приділяє належної уваги інтратиреоїдній концентрації неорганічного йоду та патоморфологічним змінам в тканині ЩЗ, що на нашу думку, є одним із основних факторів розвитку рецидиву і потребує подальшого вивчення.

Проведений аналіз даних літератури свідчить, що є достатньо даних про механізми розвитку йододефіцитного ВКЗ. Проте, не встановлено глибину патоморфологічних змін паренхіми залози в залежності від тривалості дії йододефіциту і тривалості захворювання.

У виборі лікувальної тактики, показань до хірургічного лікування ВКЗ та післяопераційної реабілітації хворих у всіх роботах провідним фактором є наявність вузла чи вузлів у залозі і їх клінічні прояви. При цьому не звертається увага на наявну морфо-функціональну перебудову паренхіми залози в умовах йододефіциту, яка, безумовно, є важливим фактором у визначенні результатів лікування ВКЗ, зокрема і хірургічного.

Не повністю визначена роль препаратів йоду та замісної терапії тиреоїдними гормонами в профілактиці післяопераційних рецидивів йододефіцитного ВКЗ.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика хворих

Матеріалом для клінічних спостережень були хворі, у яких діагноз “вузловий колоїдний зоб” чи “багатовузловий колоїдний зоб” був встановлений у процесі доопераційного обстеження та за результатами гістологічного заключення після операції.

Основу роботи складають результати обстеження, лікування та післяопераційного спостереження 189 хворих на вузловий колоїдний зоб, які знаходилися на лікуванні у хірургічних відділах міської клінічної лікарні швидкої допомоги міста Тернополя за період з 2003 по 2008 рік.

Основну групу склали 160 хворих на ВКЗ, які обстежені та прооперовані в клініці за період з 2003 по 2007 рік віком від 21 до 77 років. Для оцінки морфо-функціональних змін в паренхімі залози пацієнтів основної групи в залежності від локалізації вузлів у одній чи обох частках ЩЗ, поділено на дві підгрупи. До першої підгрупи включені хворі з вузлом чи вузлами в одній частці ЩЗ (n=125), а до другої – з вузлами в обох частках (n=35).

Починаючи з 2007 року нами виділена контрольна група оперованих хворих для оцінки ефективності розробленої схеми післяопераційної реабілітації хворих. Контрольну групу склали 29 хворих віком від 23 до 68 років серед них 2 чоловіки та 27 жінок хворих на однобічний ВКЗ та БВКЗ. Тривалість захворювання становила від 2 до 24 років. Патоморфологічні зміни в тканині контрлатеральної частки (ТКЧ) ЩЗ відповідали стадії субкомпенсації. Усім хворим контрольної групи виконана операція гемітиреоїдектомія. В процесі спостереження за цією групою аналізували морфо-функціональні зміни в тиреоїдному залишку на фоні післяопераційного лікування за результатами ультразвукового дослідження

(УЗД) ЩЗ, морфологічного дослідження пунктату та визначення рівня ТТГ в плазмі крові.

Для оцінки результатів морфологічних та біохімічних досліджень тканини ЩЗ у хворих на йододефіцитний ВКЗ контролем були: морфологічні та біохімічні дослідження тканини ЩЗ 15 померлих віком від 22 до 43 років, у яких під час секційного дослідження не було виявлено патології ЩЗ. Усі померлі постійно проживали в йододефіцитному регіоні. Дане дослідження дозволило встановити норму показників морфометрії тканини ЩЗ та рівня інтратиреоїдного йоду в йододефіцитному регіоні.

Більшість хворих основної групи були працездатного віку. Вікова характеристика та розподіл хворих за статтю, кількістю вузлів та їх локалізацією представлена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

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

| Кількість<br>і локалізація, вузол | Вік, роки |    |       |    |       |    |       |    |              |    | Всього |     |
|-----------------------------------|-----------|----|-------|----|-------|----|-------|----|--------------|----|--------|-----|
|                                   | 21-30     |    | 31-40 |    | 41-50 |    | 51-60 |    | старше<br>60 |    |        |     |
|                                   | Стать     |    |       |    |       |    |       |    |              |    |        |     |
|                                   | ч         | ж  | ч     | ж  | ч     | ж  | ч     | ж  | ч            | ж  | ч      | ж   |
| Солітарний вузол                  | –         | 10 | 1     | 18 | 2     | 41 | –     | 17 | –            | 4  | 3      | 90  |
|                                   |           |    |       |    |       |    |       |    |              |    |        | 93  |
| Вузли в одній частці              | –         | 3  | 1     | 5  | 1     | 9  | 1     | 11 | –            | 1  | 3      | 29  |
|                                   |           |    |       |    |       |    |       |    |              |    |        | 32  |
| Вузли в обох частках              | –         | –  | –     | –  | 1     | 2  | 1     | 9  | –            | 22 | 2      | 33  |
|                                   |           |    |       |    |       |    |       |    |              |    |        | 35  |
| Всього                            | –         | 13 | 2     | 23 | 4     | 52 | 2     | 37 | –            | 27 | 8      | 152 |
|                                   |           |    |       |    |       |    |       |    |              |    |        | 160 |

Тривалість захворювання становила від 5 до 38 років. Встановлено, що із збільшенням тривалості захворювання зростала кількість вузлів в ЩЗ,

кількість хворих з вузлами в обох долях ЩЗ та шийно-загрудинною локалізацією зоба (табл. 2.2). В усіх хворих з вузлами в обох частках ЩЗ тривалість захворювання була більше 10 років.

Таблиця 2.2

### Тривалість захворювання і вузлові утвори в ЩЗ

| Кількісна характеристика вузлових утворів | Тривалість захворювання, роки |      |       |       |       |       |      | Всього |
|---|-------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|------|--------|
|   | 0- 5                          | 6-10 | 11-15 | 16-20 | 21-25 | 26-30 | > 30 |        |
| Вузол в одній частці, n=91                | 7                             | 38   | 24    | 11    | 6     | 4     | 1    | 91     |
| Вузли в одній частці, n=34                | –                             | 3    | 3     | 9     | 10    | 5     | 4    | 34     |
| Вузли в обох частках, n=35                | –                             | –    | 2     | 4     | 7     | 10    | 12   | 35     |
| Всього                                    | 7                             | 41   | 29    | 24    | 23    | 19    | 17   | 160    |

При визначенні ступеня збільшення залози користувались класифікацією, рекомендованою ВООЗ (2001) [15, 230] і прийнятою до застосування в Україні на V з'їзді ендокринологів. Серед обстежених пацієнтів переважав зоб II ступеня (табл. 2.3).

Зоб I ступеня зустрічався лише у хворих віком до 40 років і з тривалістю хвороби до 10 років. Із збільшенням тривалості захворювання кількість пацієнтів із II ступенем зоба зростає.

Збільшення залози II ступеня та шийно-загрудинний зоб ми не спостерігали у хворих при тривалості анамнезу до 5 років.

За клінічними ознаками та результатами гормональних досліджень еутиреоїдний стан встановлений у 150 хворих та знижену функціональну активність залози у 39 випадках. Хворих з вираженими клінічними ознаками гіпотиреозу чи тиреотоксикозу не було.

Таблиця 2.3

**Тривалість захворювання і ступінь збільшення залози**

| Ступінь збільшення ЩЗ | Тривалість захворювання, роки |      |       |       |       |       |      | Всього<br>го |
|-----------------------|-------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|------|--------------|
|                       | 0- 5                          | 6-10 | 11-15 | 16-20 | 21-25 | 26-30 | > 30 |              |
| I                     | 7                             | 3    | –     | –     | –     | –     | –    | 10           |
| II                    | –                             | 38   | 28    | 21    | 20    | 12    | 8    | 127          |
| Шийно-загрудинний зоб | –                             | –    | 1     | 3     | 3     | 7     | 9    | 23           |
| Всього                | 7                             | 41   | 29    | 24    | 23    | 19    | 17   | 160          |

Супутня патологія виявлена у 122 хворих на ВКЗ (76,25%). Переважну більшість склали хвороби серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба), хвороби дихальної системи, хвороби шлунково-кишкового тракту (гастрит, дуоденіт, ентероколіт, панкреатит, некалькульозний холецистит і жовчнокам'яна хвороба), цукровий діабет та хвороби нервової системи (табл. 2.4). Частина хворих (12,5 %) мали по декілька супутніх захворювань.

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

Оперативні втручання проводили після повного обстеження пацієнтів. Окрім загальноприйнятих обстежень в доопераційному періоді та після операції усім хворим призначали консультацію ЛОР-лікаря та проводили визначення рівня іонізованого кальцію в плазмі крові. У значній частки хворих на ВКЗ, окрім основного захворювання виявлено супутні захворювання (табл. 2.4), які потенційно могли спричинити розвиток ускладнень після операції та підвищують ступінь операційного ризику.

У хворих похилого та старечого віку, виявлено поєднання декількох супутніх захворювань. В таких випадках оперативне лікування проводили після ретельної корекції порушень життєзабезпечуючих органів та систем.



Головною метою оперативного втручання вважали видалення патологічного вогнища із збереженням незміненої тиреоїдної паренхіми. При виборі об'єму операції у хворих на ВКЗ керувались даними сучасних досліджень етіології та патогенезу вузлового зоба, а саме, ВКЗ вважали захворюванням всієї залози, а не лише локальним проявом у вигляді вузлового утвору в ній. Мінімальним об'ємом операції була резекція частки ЩЗ.

Таблиця 2.4

### Загальносоматична супутня патологія у хворих на ВКЗ

| Супутня патологія                        | К-сть хворих | Частка від загальної кількості, % |
|--|--------------|-----------------------------------|
| Хвороби серцево-судинної системи         | 47           | 29,4                              |
| Хвороби дихальної системи                | 28           | 17,5                              |
| Хвороби шлунково-кишкового тракту        | 13           | 8,1                               |
| Хвороби нервової системи                 | 11           | 6,9                               |
| Цукровий діабет                          | 14           | 8,75                              |
| Ревматизм (неактивна фаза)               | 4            | 2,5                               |
| Хвороби нирок                            | 5            | 3,1                               |
| Хвороби очей                             | 3            | 1,9                               |
| Варикозне розширення вен нижніх кінцівок | 7            | 4,4                               |
| Дисгормональні захворювання              | 4            | 2,5                               |
| Інші захворювання                        | 24           | 15                                |

Операції виконували під комбінованим ендотрахеальним наркозом із внутрішньовенним потенціюванням. Метод дозволяє провести ретельну ревізію просторів шиї – загрудинного, ретротрахеального і ретроезофагеального, де можуть знаходитись відшнуровані вузли ЩЗ. Комбінація декількох засобів найбільш ефективна, так як знижується токсичність кожного із препаратів і відбувається не сумація їх дії, а потенціювання кожного з них. У людей похилого і старечого віку сучасна

комбінована загальна анестезія, окрім аналгезії і релаксації, повинна включати ще і антигіпоксичний ефект, забезпечувати захист не тільки від операційної травми, але і від гіпоксії різної етіології. У наших хворих цього досягнуто застосуванням оксибутирату натрію. Вважаємо за небезпечне використання наркотичних анагетиків, тому що вони пригнічують дихальний центр. Окрім того, в похилому віці міорелаксанти повільніше біотрансформуються і виводяться з організму, і це треба враховувати при їх застосуванні та в післяопераційному контролі залишкової міорелаксації. З метою попередження післянаркозних ускладнень впродовж доби після операції хворі спостерігались у відділенні реанімації. Екстубацію проводили через 3-4 години після операції.

Автор дослідження приймав безпосередню участь у всіх етапах роботи, володіє технікою проведення пункційної біопсії вузлів та екстранодулярної тиреоїдної паренхіми ЩЗ, методами підготовки цитологічних та гістологічних препаратів. Близько 20 % хворих оперовані особисто.

## **2.2. Методи обстеження хворих**

В передопераційному періоді всім хворим проводили традиційні методи обстеження: вивчення анамнестичних даних з урахуванням особливостей харчування (вживання йодованої солі, продуктів моря), попереднього лікування та місця постійного проживання; огляд і фізикальне обстеження хворих; загальні аналізи крові і сечі; група крові та резус-фактор; біохімічне дослідження крові з визначенням рівня білірубіну колориметричним методом Ван ден Берга, загального білка спектрофотометричним методом, глюкози крові глюкозооксидазним методом, залишкового азоту, сечовини, креатініну, електролітів (калію, натрію, кальцію); коагулограма з фіксацією протромбінового індексу за методом Квіка, часу згортання крові за методом Лі та Уайта, тривалості

кровотечі за методикою Дюке; електрокардіографія; огляд отоларинголога з непрямую ларингоскопією.

Одержані таким чином дані використовували переважно для оцінки загального стану хворих, ступеня готовності до оперативного втручання, вибору методу знечулення, об'єктивізації контролю за підготовкою до хірургічного втручання та перебігом післяопераційного періоду.

Функціональний стан ЩЗ оцінювали за рівнем ТТГ в сироватці крові хворих та тиреоїдних гормонів (трийодтироніну, тироксину) за допомогою набору реагентів для імуноферментного визначення гормонів в сироватці та плазмі крові виробництва ТОВ "Хема-Медика", Москва. Нормальними рівнями досліджуваних показників гормонів вважали: ТТГ – 0,3-4,0 Од/л; FT<sub>4</sub> – 60-160 нмоль/л; FT<sub>3</sub> – 1,2-3,2 нмоль/л.

Ультразвукове дослідження ЩЗ виконувалось на апараті "Aloka-SSD-2200" (Японія), з використанням лінійних датчиків спеціально призначених для обстеження ЩЗ з частотою випромінювання 7,5 МГц. Об'єм часток ЩЗ, а також об'єм тиреоїдного залишку після операції вимірювали за методом Brunn [231]. При ультрасонографії ЩЗ визначали наявність вогнищевих утворів, розміри, контури, форму, ехоструктуру ЩЗ, взаємовідношення ЩЗ з навколишніми тканинами, судинами; стан регіонарних лімфатичних вузлів.

Для об'єктивізації оцінки доплерівського картування екстранодулярної паренхіми ЩЗ виділяли шість типів [232] або паттернів [233] васкуляризації тиреоїдної паренхіми, яким присвоювали відповідну кількість балів: 0 – кольорові ехосигнали (піксели) на ехографічному зрізі паренхіми ЩЗ не визначаються; 1 – поодинокі кольорові піксели переважно на периферії зрізу; 2 – поодинокі кольорові піксели переважно в товщі зрізу; 3 – поодинокі кольорові піксели як на периферії так і в центрі зрізу; 4 – безліч кольорових піксел по всьому зрізі; 5 – велика кількість кольорових сигналів, що зливаються на всій площині зрізу.

За допомогою УЗД неможливо визначити морфологічну приналежність досліджуваного утвору, однак сукупність нових технічних можливостей

методу дозволяє виявляти специфічні ультрасонографічні ознаки патоморфологічних змін тиреоїдної тканини.

Під контролем УЗД проведена тонкоголкова аспіраційно-пункційна біопсія (ТАПБ) вузлів ЩЗ. Пунктували всі вузли розміром більше 1 см в діаметрі. За даними цитологічного дослідження пункційного матеріалу розрізняли наступні групи заключень: доброякісний утвір; злякисний утвір; сумнівний характер утворення - фолікулярна неоплазія, малоінформативний препарат. За результатами співставлення даних ТАПБ з протоколами заключного гістологічного дослідження макропрепарату уточнювали співпадіння цитологічного та морфологічного заключення. Заключне гістологічне дослідження препаратів виступало в якості головного критерія точності цитологічної діагностики.

З метою об'єктивізації та оцінки морфологічних змін в ПТ та в тиреоїдній ТКЧ ми проводили ТАПБ даних ділянок ЩЗ під контролем УЗД. Враховуючи, що у 125 хворих основної групи хворих стверджено однобічне вузлове ураження ЩЗ, то ТАПБ контрлатеральної частки ЩЗ проводилося лише у цієї групи хворих. При проведенні ТАПБ використовували метод кольорового доплерівського картування. Даний метод дозволяє оцінити стан кровоплину в найбільш "проблемних" по даним УЗД ділянкам тиреоїдної парехіми, що забезпечувало проведення пункції з максимальною точністю та з найменшим ризиком пошкодження судин.

Для запобігання ускладнень при виконанні ТАПБ проводили доплерографічний контроль за методикою А.Д.Зубова і співавторів [234]. Для ТАПБ застосовували одноразові шприці об'ємом 20 мл з голками діаметром 0,8 мм. Ускладнень при виконанні ТАПБ не було виявлено в жодному випадку.

Морфологічні дослідження включали стандартну мікроскопію, морфометрію цитологічних та гістологічних препаратів.

Стандартну мікроскопію цитологічних і гістологічних препаратів виконували у світловому мікроскопі "Люмам Р-8" ЛОМО, Росія.

Приготування та дослідження гістологічних та цитологічних препаратів здійснено згідно стандартних методик [235, 236].

Гістологічний аналіз проводився у відповідності до 2-го видання Міжнародної гістологічної класифікації пухлин ЩЗ [237].

Морфометричний аналіз цитологічних і гістологічних препаратів проводили за методикою Автанділова Г.Г. (1971) [235]. Визначали відносну кількість тиреоїдного епітелію, колоїду, стромы, лімфоїдних клітин на умовну одиницю площі. Крім того, на гістологічних препаратах вимірювали діаметр фолікулів, висоту тиреоїдного епітелію, діаметр клітинних ядер і обчислювали ядерно-клітинний індекс (відношення діаметра клітинного ядра до висоти епітеліальної клітини).

Аналіз морфометрії цитологічних препаратів ПТ і ТКЧ ЩЗ проведений у 78 хворих I підгрупи та 21 хворого II підгрупи, оскільки у решти пацієнтів стверджено неінформативні цитологічні препарати.

Рівень інтратиреоїдного неорганічного та організованого йоду в тканині ЩЗ визначали за модифікованою методикою (патент на корисну модель 45332 (UA)) [238]. Принцип її ґрунтується на здатності хлороформу екстрагувати молекулярний йод із водного розчину з утворенням продукту рожевого кольору. Інтенсивність забарвлення комплексу прямо пропорційна кількості йоду у пробі.

Для визначення загального вмісту йоду тканину піддавали лужному озоленню. З цією метою 0,5 г NaOH розплавляли у тиглі та охолоджували. 0,2 г тканини ЩЗ поміщали у охолоджений NaOH та нагрівали при температурі 700-800°C протягом 5-7 хв до отримання гомогенного розплаву [239]. Після охолодження до розплаву додавали 5 мл води та одержаний розчин нейтралізували концентрованою H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> до рН 5-6. Для визначення йоду реакційну суміш обробляли 1,0 мл 0,50 М нітриту натрію [240]. Йод екстрагували 4 мл CHCl<sub>3</sub> та реєстрували оптичне поглинання проби при довжині хвилі 510 нм [239, 240]. Вміст йоду у зразку визначали за

калібрувальною кривою, побудованою на калій йодиді і виражали у мкг/г тканини.

Для визначення неорганічного (небілкового) йоду у тканині ЩЗ виготовляли 25 % гомогенат ЩЗ (0,5 г) в 10 % розчині трихлороцтової кислоти з додаванням інгібітора протеаз фенілметилсульфонілфториду (0,1 мМ, “Sigma”). Гомогенат центрифугували протягом 15 хв при 10000 обертів на хвилину. Отриманий надосад інкубували з 1,0 мл 5,0 М  $H_2SO_4$  та 1,0 мл 0,50 М нітриту натрію. Йод екстрагували 4 мл  $CHCl_3$  та реєстрували оптичне поглинання проби при довжині хвилі 510 нм. Вміст йоду у зразку визначали за калібрувальною кривою, побудованою на КJ і виражали у мкг/г тканини. Кількість органіфікованого (зв’язаного з білками) йоду розраховували за різницею вмісту загального та неорганічного йоду.

Статистичну обробку даних здійснювали шляхом застосування методів дослідження випадкових величин. Визначали середню величину показників ( $M$ ), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню квадратичну помилку середньої величини ( $m$ ). Значення морфологічних та біохімічних показників подавали як  $M \pm \sigma$ . Вірогідність відхилення двох рядів значень обчислювали з використанням  $t$ -тесту Стьюдента. Вірогідним вважали відмінність між рядами за  $p < 0,05$ .

Для з’ясування впливу тривалості захворювання на зміну показників морфометрії цитологічних та гістологічних препаратів тканини ЩЗ та на вміст та розподіл інтратиреоїдного йоду в ПТ та ТКЧ ЩЗ використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та мультіваріантний аналіз MANOVA. Оцінку взаємозв’язку між окремими показниками обстежуваних здійснювали за допомогою кореляційного (коефіцієнт кореляції Пірсона  $r$ ) та множинного регресійного аналізів (коефіцієнт детермінації  $R^2$ ), використовуючи комп’ютерні програми Statistica v 7.0 та Exel для Windows-2000.

## РОЗДІЛ 3

### МОРФОЛОГІЧНА ТА ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРЕНХІМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЙОДОДЕФІЦИТНИЙ ВУЗЛОВИЙ КОЛОЇДНИЙ ЗОБ

#### **3.1. Патоморфологічні зміни тканини щитоподібної залози у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб за результатами гістологічних досліджень**

Метою гістологічного дослідження препаратів ЩЗ було встановлення морфологічної характеристики вузла (вузлів) ЩЗ, вивчення патоморфологічних змін ПТ та ТКЧ ЩЗ. Вивчали структурну перебудову органа під впливом йододефіциту за результатами морфометрії елементів тканини ЩЗ: висоту тиреоцитів, висоту ядра тиреоцитів, діаметр фолікулів, ядерно-клітинний індекс; відносну кількість тиреоїдного епітелію, колоїду, строми та лімфоїдної інфільтрації на умовну одиницю площі препарату. У пацієнтів першої підгрупи для гістологічного дослідження брали ПТ та ТКЧ ЩЗ. У хворих другої підгрупи для гістологічного дослідження брали лише ПТ ЩЗ. Виявлені морфологічні зміни екстранодулярної паренхіми пацієнтів основної групи порівнювали із результатами аналогічних досліджень у контролі.

В контролі тиреоїдна паренхіма представлена фолікулами середнього розміру, полігональної форми, заповненими гомогенним колоїдом, місцями з поодинокими крайовими вакуолями. Тиреоїдний епітелій кубічний, а у фолікулах більш крупного розміру – сплющений. Строма розвинута помірно, місцями визначалося повнокрів'я дрібних кровоносних судин (рис. 3.1).

Гістологічним дослідженням препаратів вузла ЩЗ в усіх хворих основної групи стверджено мікро-макрофолікулярний колоїдний зоб з типовими для нього морфологічними характеристиками (рис. 3.2).

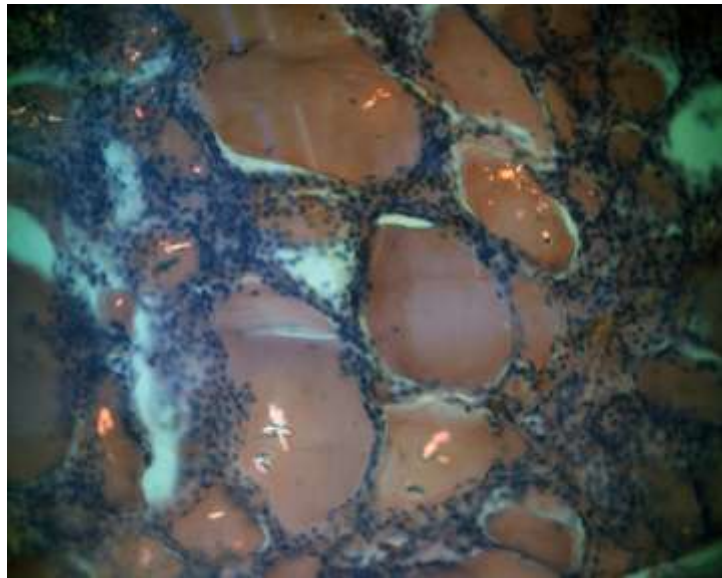


Рис. 3.1. Гістологічна структура паренхіми щитоподібної залози. Йододефіцитні зміни в тканині щитоподібної залози людини з регіону недостачі йоду середньої важкості. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 200$ .

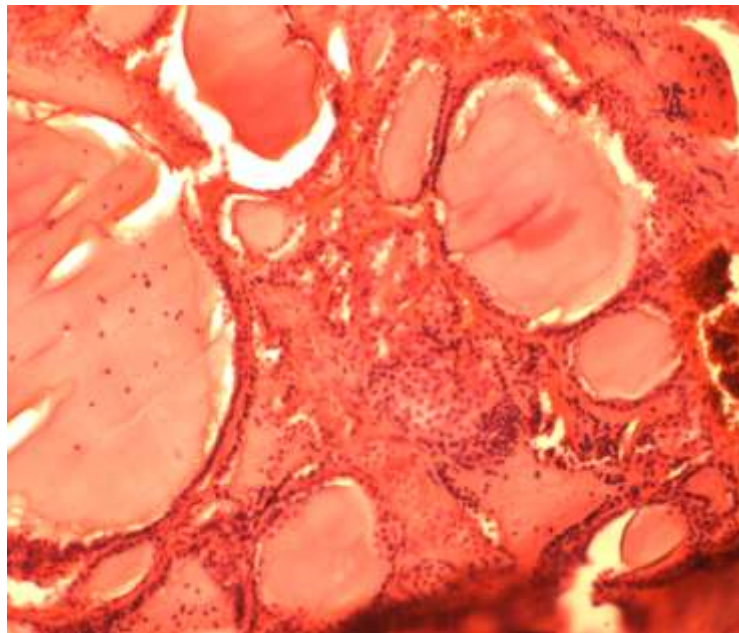


Рис. 3.2. Мікро-макрофолікулярний колоїдний зоб. Гістологічна структура. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 140$ .

З метою оцінки впливу тривалості йододефіциту на морфологічну перебудову тканини ЩЗ результати морфологічних досліджень оцінювали в залежності від тривалості захворювання.



Досліджувані морфометричні параметри ПТ та ТКЧ змінюються в залежності від тривалості захворювання. Висота тиреоїдного епітелію в ПТ та в ТКЧ найбільша у групі хворих із тривалістю захворювання 1-5 років і становить  $(7,4 \pm 0,1)$  мкм та  $(7,6 \pm 0,2)$  мкм відповідно. Розміри тиреоїдного епітелію ПТ і ТКЧ вищі від показників контрольної групи на 13,5 % та 15,7 % відповідно ( $p < 0,001$ ), що свідчить про компенсаторну дифузну гіпертрофію тиреоцитів. Проте, у хворих із тривалістю захворювання 6-10 років відмічається зменшення розмірів тиреоїдного епітелію в паранодулярній зоні до  $(6,5 \pm 0,1)$  мкм, що на 12,2 % ( $p < 0,001$ ) менше порівняно із групою хворих з тривалістю захворювання 1-5 років. В ТКЧ хворих із тривалістю захворювання 6-10 років розміри тиреоїдного епітелію становили  $(7,4 \pm 0,2)$  мкм, що на 2,6 % менше від показників хворих з тривалістю захворювання 1-5 років. Розміри тиреоїдного епітелію ПТ поступово знижуються із збільшенням тривалості захворювання. Найменші розміри тиреоцитів ПТ встановлено у хворих із тривалістю захворювання більше 30 років і становлять  $(5,6 \pm 0,2)$  мкм. В ТКЧ також виявлено зменшення висоти тиреоїдного епітелію із збільшенням тривалості захворювання. Проте, ці зміни більш виражені у хворих із тривалістю захворювання більше 16 років. Так, порівнюючи розміри висоти тиреоїдного епітелію у хворих із тривалістю захворювання 11-15 років  $\{(7,1 \pm 0,3)$  мкм} та 16-20 років  $\{(6,5 \pm 0,1)$  мкм} виявлено зменшення останніх на 8,5 %. Найменші розміри тиреоїдного епітелію у ТКЧ виявлено у хворих із тривалістю захворювання більше 30 років і становить  $(6,0 \pm 0,2)$  мкм, що на 21 % менше порівняно із хворими з тривалістю захворювання 1-5 років.

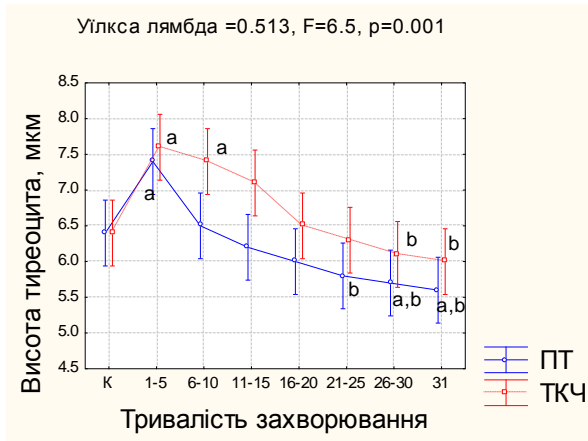
Аналіз отриманих результатів розмірів висоти тиреоїдного епітелію в ПТ та в ТКЧ дозволив встановити, що найбільша різниця між розмірними характеристиками тиреоцитів ПТ та ТКЧ виявлена у хворих з тривалістю захворювання 6-10 та 11-15 років, а розміри тиреоцитів ПТ були менші ніж в ТКЧ на 12,2 % та 12,7 % відповідно. У пацієнтів із тривалістю захворювання

більше 30 років показники розмірів висоти тиреоїдного епітелію в ПТ лише на 6,7 % менші ніж в ТКЧ і становлять  $(5,6 \pm 0,2)$  та  $(6,0 \pm 0,2)$  мкм відповідно.

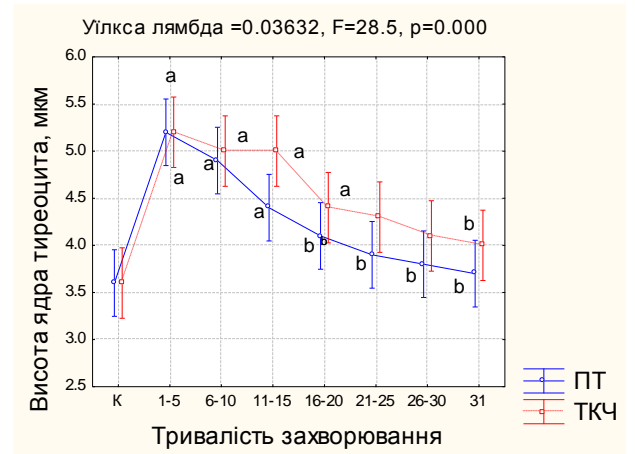
Отже, із збільшенням тривалості захворювання в ПТ та в ТКЧ відбувається зменшення висоти тиреоїдного епітелію, проте, в ПТ виявлені зміни спостерігаються значно раніше ніж в ТКЧ. Якщо порівнювати показники суміжних груп по тривалості захворювання, то різниця не є достовірною ( $p > 0,05$ ), однак зі збільшенням тривалості хвороби різниця зростає і складає між крайніми групами (1-5 років і більше 30 років) відповідно 32,1 % (ПТ) і 26,7 % (ТКЧ) і ця різниця є достовірною ( $p < 0,001$ ). При порівнянні висоти тиреоцитів пацієнтів I підгрупи з контролем встановлено, що різниця між середніми показниками є недостовірною ( $p > 0,05$ ), а між показниками контролю групи і крайніми показниками дослідної групи вона є суттєвою ( $p < 0,001$ ) (рис. 3.3А).

Висота ядра тиреоцита із збільшенням тривалості захворювання зменшувалась і різниця між розмірами у випадках при захворюванні до 5 років і більше 30 років є достовірною ( $p < 0,001$ ). Різниця середніх показників між дослідною і контрольною групами також є суттєвою і достовірною ( $p < 0,001$ ) (рис. 3.3Б).

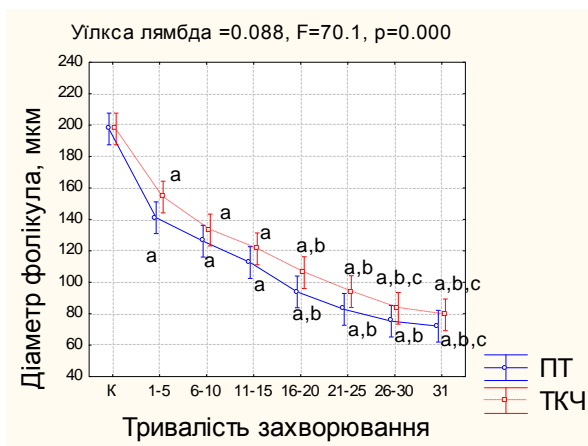
Динаміка змін, встановлена для висоти ядра тиреоцита та висоти тиреоцита має подібні риси і для ядерно-клітинного індексу. Цікавим видається факт різного характеру змін показника в ПТ і ТКЧ, залежно від тривалості розвитку захворювання. Зокрема, максимальне співвідношення діаметра ядра клітини до її висоти у ПТ припадає на термін 6-11 років, після чого спостерігається його поступове зменшення, з проявом вірогідних відмінностей у пацієнтів з тривалістю захворювання більше 26 років, порівняно з хворими на більш ранніх етапах розвитку ендемічного йододефіцитного зоба (рис. 3.3). Разом з тим, у ТКЧ ядерно-клітинний індекс виявляє себе відносно стабільним показником, зміни для якого характерні виключно між контролем та хворими основної групи.



А



Б



В



Г

Рис. 3.3. Зміни висоти тиреоцита (А), висоти ядра тиреоцита (Б), діаметра фолікула (В) та ядерно-клітинного індексу (Г) ПТ та ТКЧ ЩЗ у хворих I підгрупи в залежності від тривалості захворювання.

Тут і далі: К – контроль, <sup>a</sup> – відмінності між показниками контролю та I підгрупи основної групи, <sup>b</sup> – відмінності між показниками залежно від тривалості захворювання по відношенню до хворих із тривалістю захворювання від 1 до 10 років, <sup>c</sup> – відмінності між показниками залежно від тривалості захворювання по відношенню до хворих із тривалістю захворювання від 11 до 25 років. Зміни достовірні ( $p < 0,05$ )

Найбільших змін зазнає розмір фолікулів. Із збільшенням тривалості захворювання у визначені нами періоди (через кожні 5 років) діаметр

фолікула достовірно зменшувався ( $p < 0,005$ ). У порівнянні з контролем ці зміни ще більш виражені ( $p < 0,001$ ) (рис. 3.3 В).

Відносна кількість тиреоїдного епітелію в ПТ при тривалості хвороби від 1 до 5 років перевищує показник контролю і з збільшенням терміну захворювання поступово зменшується. У ТКЧ при захворюванні до 10 років ці зміни не достовірні на відміну від змін у ПТ (рис. 3.4 А). При збільшенні терміну хвороби, особливо після 11 років різниця в кількості тиреоїдного епітелію в ПТ і ТКЧ не суттєва і недостовірна; кількість тиреоїдного епітелію у досліджуваних ділянках ЩЗ із збільшенням тривалості захворювання прогресивно зменшується і вже після 20 років хвороби є достовірно меншою ніж в контролі ( $0,01 \leq p \leq 0,05$ ).

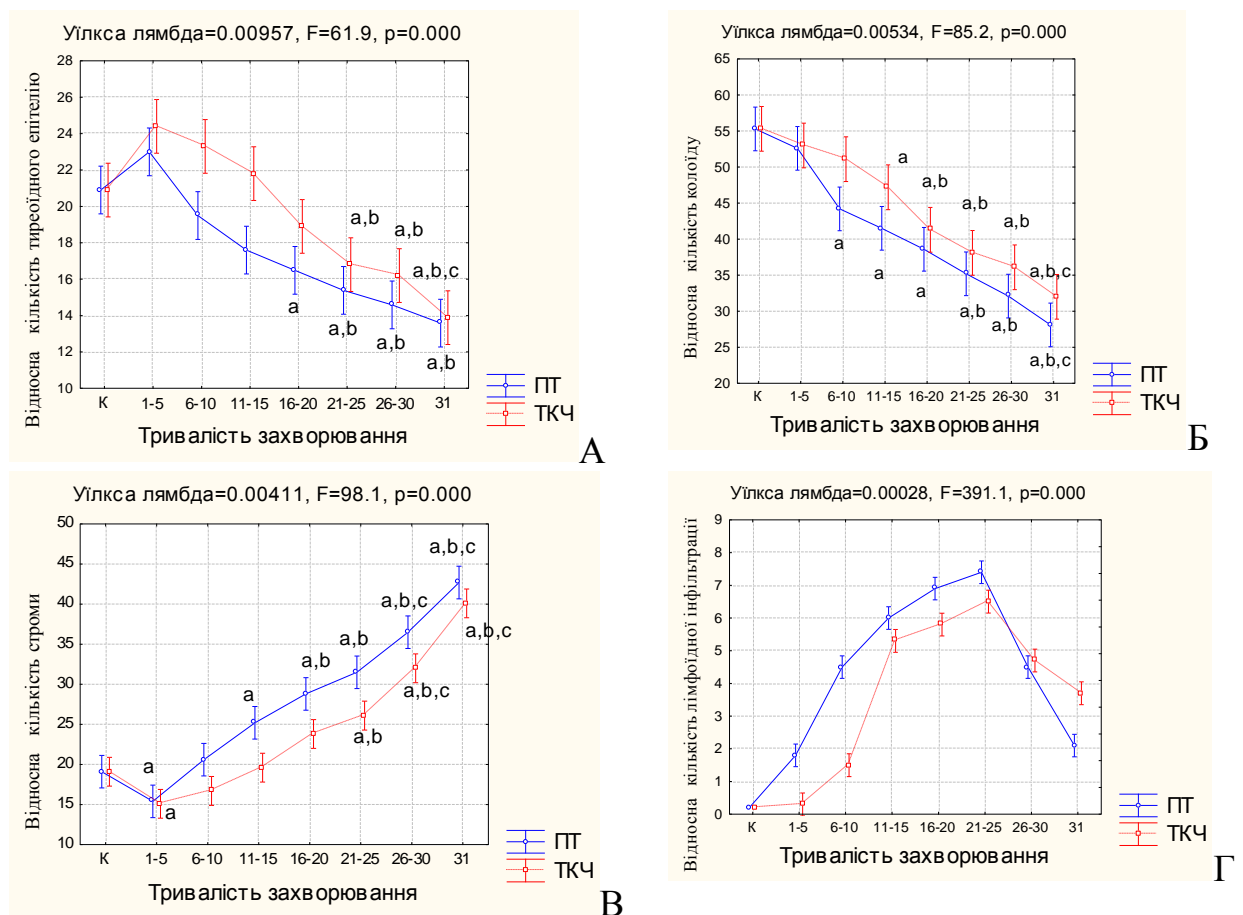


Рис. 3.4. Зміни відносної кількості тиреоїдного епітелію (А), колоїду (Б), стромы (В) та лімфоїдної інфільтрації (Г) в ПТ та ТКЧ ЩЗ у хворих I підгрупи в залежності від тривалості захворювання.

Відносна кількість колоїду у досліджуваних ділянках із збільшенням тривалості хвороби зменшується. Причому зміни у ТКЧ залози у порівнянні із ПТ є менш виражені і при тривалості хвороби до 10 років ця різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.4 Б).

Вираженість стромальних елементів (відносна кількість строми) при тривалості захворювання від 1 до 5 років, як в ПТ, так і в ТКЧ майже однакова і є достовірно нижчою ніж в контролі ( $p < 0,05$ ). Із збільшенням тривалості захворювання кількість строми в досліджуваних ділянках залози поступово зростає, причому більш стрімко в ПТ (різниця достовірна при тривалості захворювання від 11 до 15 років та від 21 до 25 років,  $p < 0,05$ ). Після 26 років хвороби різниця в кількості строми в ПТ і ТКЧ не достовірна, а після 30 років зобного анамнезу вираженість стромальних елементів більше ніж у 2 рази перевищує показники контролі (рис. 3.4 В).

Лімфоїдна інфільтрація тканини ЩЗ із збільшенням тривалості захворювання наростала. Така динаміка процесу мала місце при наявності вузлового зоба впродовж до 26 років, а після цього терміну – її кількість як в ПТ так в ТКЧ різко зменшувалась ( $0,01 \leq p \leq 0,05$ ) (рис. 3.4 Г).

Отже, із збільшенням тривалості захворювання рівень лімфоїдної інфільтрації та кількості строми в ПТ та ТКЧ ЩЗ у хворих I підгрупи зростає. Зміни цих морфометричних параметрів в ПТ та ТКЧ із збільшенням тривалості захворювання мають однакову направленість. Проте, в ТКЧ вони виявляються значно пізніше, ніж в ПТ.

Отримані результати вказують на визначальне значення лімфоїдної інфільтрації у патоморфологічних трансформаціях тиреоїдної паренхіми, які спричиняють до порушення паренхіматозно-стромального синергізму в патогенезі йододефіцитного зоба. Лімфоїдна інфільтрація на фоні йододефіциту, виступає в якості компенсаторно-приспосувальної реакції. З наростанням лімфоїдної інфільтрації, як морфологічного субстрату, відбувається вогнищеве руйнування тиреоцитів. Лімфоїдні елементи, проникаючи у просвіт фолікулів, руйнують їх, що призводить до розвитку

інтерстиціального фіброзу, внаслідок чого функціональна спроможність тиреоїдної тканини прогресивно знижується.

Аналіз динаміки змін показників морфометрії тканини ЩЗ в залежності від тривалості захворювання свідчить, що всі визначувані показники є часозалежними. Із збільшенням тривалості захворювання і проживання пацієнтів в йододефіцитному регіоні зменшуються розміри тиреоцитів, їх ядра та фолікулів ПТ та ТКЧ ЩЗ, зростає ядерно-клітинний індекс. На наш погляд цікавим виявився факт різної інтенсивності змін показників, насамперед висоти тиреоцита у ПТ і ТКЧ. Як відомо, у розвитку вузлового йододефіцитного зоба характерною є проліферація тиреоцитів і збільшення їх висоти. Результати наших досліджень підтверджують це положення. Однак, у ТКЧ збільшені розміри висоти тиреоцитів при тривалості захворювання від 1 і до 10 років достовірно не змінюються, а при термінах захворювання від 11 і більше 30 років достовірно не відрізняються від показників у паранодулярній зоні (рис. 3.4 А).

Із збільшенням тривалості захворювання посилюються дегенеративні та деструктивні процеси в тиреоїдній паренхімі, що призводить до порушення паренхіматозно-стромального синергізму. Аналізуючи отримані дані, можна вважати, що поява колоїдних вузлів в тканині ЩЗ є лише проявом певної стадії тих патоморфологічних змін, що відбуваються в цілому в ЩЗ при йододефіцитному зобі.

Для гістологічного дослідження у пацієнтів II підгрупи відбирали лише паранодулярну тиреоїдну паренхіму з обох часток.

Аналіз результатів морфометричних досліджень ПТ ЩЗ в залежності від тривалості захворювання свідчить, що всі визначувані показники є часозалежними (табл. 3.1, 3.2). Із збільшенням тривалості захворювання зменшується висота тиреоцитів, їх ядер, діаметр фолікулів, а також зменшується ядерно-клітинний індекс. Найбільш яскраво вищезазначені відмінності проявляються після 26 років перебування в регіоні хронічного йододефіциту.

**Показники морфометрії гістологічних препаратів тиреоїдної  
тканини хворих з вузлами в обох частках ЩЗ ( $M \pm m$ ) в залежності від  
тривалості захворювання ( $n=35$ )**

| Тривалість<br>захворювання,<br>роки | Морфометричні характеристики тиреоїдної тканини |                                      |                              |                                |
|-------------------------------------|---|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
|                                     | Висота<br>тиреоцита<br>(мкм)                    | Висота<br>ядра<br>тиреоцита<br>(мкм) | Діаметр<br>фолікула<br>(мкм) | Ядерно-<br>клітинний<br>індекс |
| 11-15                               | 6,0±0,3   | 4,2±0,3 <sup>a</sup>                 | 105,4±3,9 <sup>a</sup>       | 0,70±0,01 <sup>a</sup>         |
| 16-20                               | 5,8±0,3   | 4,0±0,2                              | 89,0±2,2 <sup>a,b</sup>      | 0,69±0,01 <sup>a</sup>         |
| 21-25                               | 5,6±0,1 <sup>a</sup>                            | 3,8±0,2                              | 80,1±3,7 <sup>a,b</sup>      | 0,68±0,01 <sup>a</sup>         |
| 26-30                               | 5,4±0,2 <sup>a,b</sup>                          | 3,5±0,3 <sup>b</sup>                 | 72,3±2,6 <sup>a,b,c</sup>    | 0,65±0,01 <sup>a,b</sup>       |
| > 30                                | 5,3±0,2 <sup>a,b</sup>                          | 3,2±0,3 <sup>b,c</sup>               | 69,2±3,4 <sup>a,b,c</sup>    | 0,60±0,01 <sup>b,c</sup>       |
| Контроль                            | 6,4±0,1   | 3,6±0,1                              | 197,6±3,4                    | 0,56±0,1                       |

Тут і далі в табл. 3.2: <sup>a</sup> – відмінності між показниками контролю та II підгрупи основної групи, <sup>b</sup> – відмінності між показниками залежно від тривалості захворювання по відношенню до хворих із тривалістю захворювання від 11 до 25 років, <sup>c</sup> – відмінності між показниками залежно від тривалості захворювання по відношенню до хворих із тривалістю захворювання більше 26 років. Зміни достовірні ( $p < 0,05$ ). Пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років у II підгрупі не було.

Із збільшенням тривалості захворювання у пацієнтів з вузлами в обох частках ЩЗ зменшується кількість тиреоїдного епітелію, колоїду та лімфоїдної інфільтрації та зростає частка стромальних елементів (табл. 3.2).

Порівняно з показниками пацієнтів I підгрупи, у хворих II підгрупи збільшена відносна кількість строми та зменшена кількість лімфоїдної інфільтрації.

**Показники морфометрії гістологічних препаратів тиреоїдної  
тканини хворих з вузлами в обох частках ЩЗ (M±m) в залежності від  
тривалості захворювання (n=35)**

| Тривалість<br>захворювання,<br>роки | Морфометричні характеристики тиреоїдної тканини         |   |  |  |
|-------------------------------------|---|---|--|--|
|                                     | Відносна<br>кількість<br>тиреоїдного<br>епітелію<br>(%) | Відносна<br>кількість<br>колоїду<br>(%) | Відносна<br>кількість<br>строми<br>(%) | Відносна<br>кількість<br>лімфоїдної<br>інфільтрації<br>(%) |
| 11-15                               | 20,1±2,1  | 41,6±1,7 <sup>a</sup>                   | 23,6±2,2                               | 6,6±0,4  |
| 16-20                               | 17,9±2,2  | 40,5±1,7 <sup>a</sup>                   | 27,4±2,3 <sup>a,b</sup>                | 6,1±0,4  |
| 21-25                               | 16,5±1,6 <sup>a,b</sup>                                 | 37,4±2,1 <sup>a</sup>                   | 32,1±2,4 <sup>a,b</sup>                | 3,9±0,5 <sup>b</sup>                                       |
| 26-30                               | 14,9±1,4 <sup>a,b</sup>                                 | 34,8±2,1 <sup>a,b</sup>                 | 37,8±2,3 <sup>a,b,c</sup>              | 2,8±0,3 <sup>b,c</sup>                                     |
| > 30                                | 14,1±1,8 <sup>a,b</sup>                                 | 31,7±1,7 <sup>a,b,c</sup>               | 43,0±2,1 <sup>a,b,c</sup>              | 1,5±0,3 <sup>b,c</sup>                                     |
| Контроль                            | 20,9±1,7  | 55,3±3,8                                | 19,1±1,8                               | 0,3±0,1  |

Аналіз результатів морфометрії гістологічних препаратів ПТ і ТКЧ ЩЗ дозволив виявити зменшення відносної кількості функціонально-активного тиреоїдного епітелію, колоїду та зростання відносної частки стромальних елементів і лімфоїдної інфільтрації. Тиреоїдний епітелій і колоїд ми розцінюємо як функціонально-благоприємні показники, а лімфоїдну інфільтрацію і строму – як маркери важкості патоморфологічних змін в ЩЗ. Визначена залежність зміни показників морфометрії від тривалості захворювання спонукала нас обрахувати інтегральний показник, який можна розцінювати як індекс важкості патоморфологічних змін.

Для обрахунку інтегрального показника важкості патоморфологічних змін визначали співвідношення функціонально-благоприємних показників (відносна кількість тиреоїдного епітелію і колоїду) до рівня маркерів важкості патоморфологічного процесу (відносна кількість стромальних



елементів і лімфоїдної інфільтрації) (рис. 3.5) [241]. Одержані результати свідчать про активацію адаптивно-компенсаторних систем організму на етапі формування патології (1-5 років) та поступове їх виснаження із збільшенням тривалості захворювання.

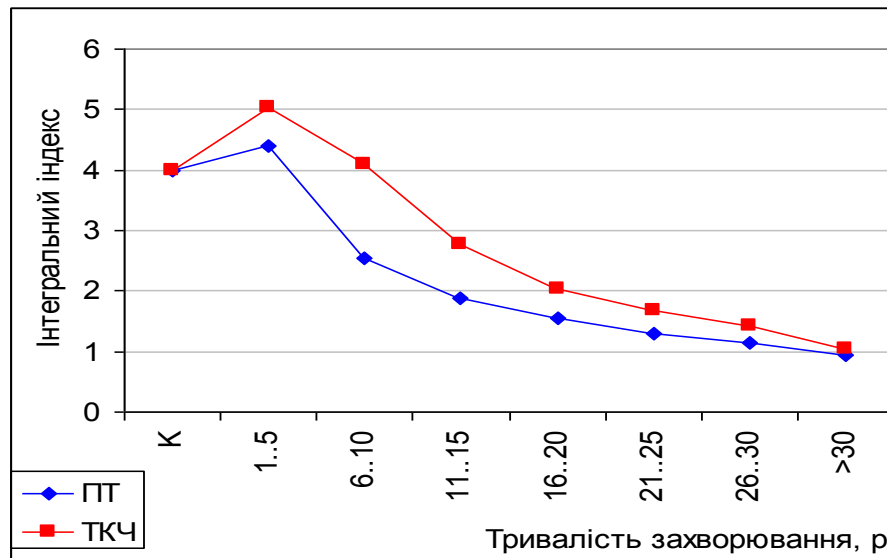


Рис. 3.5. Індекс важкості патоморфологічних змін в ПТ і ТКЧ ЩЗ за даними морфометрії гістологічних препаратів.

Проведені морфометричні дослідження та визначення індексу важкості патоморфологічних змін в ЩЗ дозволили встановити їх залежність від тривалості захворювання. Із збільшенням тривалості захворювання патоморфологічні зміни в залозі прогресують.

Отже, проведений аналіз результатів морфометричних досліджень гістологічних препаратів ПТ і ТКЧ в залежності від тривалості захворювання свідчить про те, що на фоні триваючого йододефіциту патоморфологічні зміни в ЩЗ протікають стадійно, а їх глибина і вираженість прямопропорційні тривалості захворювання. За характером патоморфологічних змін в паренхімі залози виділяємо стадії компенсації, субкомпенсації і декомпенсації.

Морфологічні зміни екстранодулярної тиреоїдної паренхіми у пацієнтів I підгрупи з тривалістю захворювання від 1 до 10 років можна

характеризувати як компенсаторну стадію структурного гомеостазу, при якій, незважаючи на наявність патологічного процесу, зміни в структурах ураженого органа забезпечують його подальше адекватне функціонування.

Для стадії компенсації характерним є зростання висоти ядер тиреоцитів, ядерно-клітинного індексу, відносної кількості лімфоїдної інфільтрації та зменшення діаметра фолікулів. Висота тиреоцитів, відносна кількість тиреоїдного епітелію, колоїду та стромы порівняно з контролем змінюються не достовірно. Ці зміни переважають у хворих на йододефіцитний ВКЗ з тривалістю захворювання до 10 років. Індекс важкості патоморфологічних змін в ПТ становить в межах від 4,0 до 2,8, а в ТКЧ від 5,0 до 4,1. (рис. 3.6).

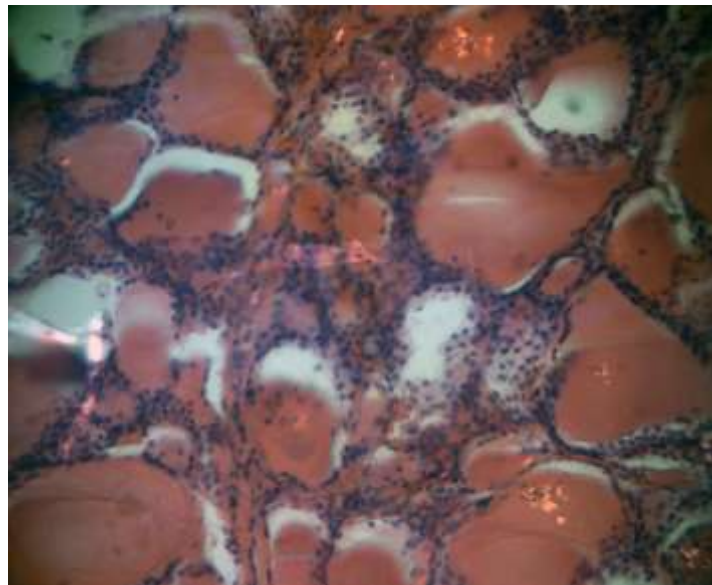


Рис. 3.6. Гістологічна структура паренхіми щитоподібної залози в стадії компенсації патоморфологічних змін. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 200$ .

Стадія субкомпенсації патоморфологічних змін в паренхімі залози визначається зменшенням проти показників у стадії компенсації розмірів тиреоцитів і їх ядер, діаметру фолікулів, відносної кількості тиреоїдного епітелію, колоїду та збільшенням відносної кількості стромы і лімфоїдної

інфільтрації. Ці зміни структури органа превалюють у хворих з тривалістю захворювання у межах від 11 до 25 років (рис. 3.7).

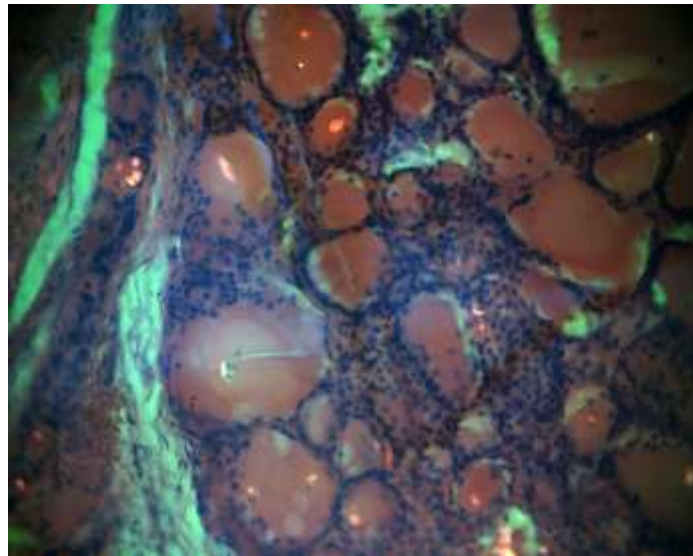


Рис. 3.7. Гістологічна структура паренхіми щитоподібної залози в стадії субкомпенсації патоморфологічних змін. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення  $\times 200$ .

Третя стадія – стадія декомпенсації структурного гомеостазу характеризується прогресивним зменшенням відносної кількості лімфоїдної інфільтрації і інтенсивним зростанням відносної кількості строми. Разом з цими змінами в структурній перебудові органа продовжується зменшення відносної кількості тиреоцитів, колоїду, діаметру фолікулів, висоти тиреоцитів і їх ядер, ядерно-клітинного індексу.

У пацієнтів I підгрупи з тривалістю захворювання більше 26 років патоморфологічні зміни екстранодулярної тиреоїдної паренхіми відповідають стадії декомпенсації або зриву структурного гомеостазу. Із збільшенням тривалості захворювання інтенсивність патоморфологічної перебудови паренхіми залози у цій стадії зменшується, а індекс важкості патоморфологічних змін майже не змінюється ( $p > 0,05$ ) (рис. 3.8; див. рис. 3.4 А, Б, В, Г; рис. 3.5).

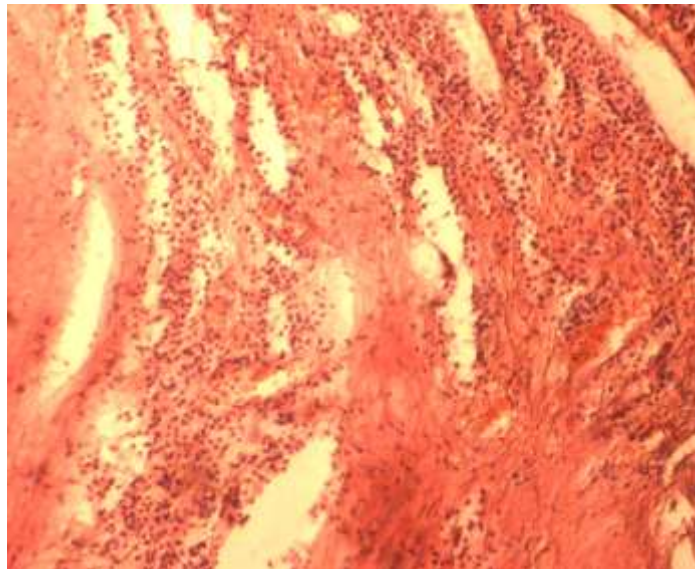


Рис. 3.8. Гістологічна структура паренхіми щитоподібної залози в стадії декомпенсації патоморфологічних змін. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 140$ .

### **3.2. Оцінка патоморфологічних змін паранодулярної тканини та тканини контрлатеральної частки за результатами морфометрії цитологічних препаратів**

Для аналізу результатів цитологічних досліджень хворих основної групи поділено на 2 підгрупи. До першої підгрупи увійшли хворі, у яких вузлові зміни залози локалізуються в одній частці ЩЗ; до другої – пацієнти, у яких вузлова трансформація виявлені в обох частках ЩЗ.

Проведені дослідження показали, що відносна кількість тиреоїдного епітелію в ПТ та в ТКЧ найбільша у групі хворих із тривалістю захворювання 1-5 років й поступово зменшується із збільшенням тривалості захворювання. Так відносна кількість тиреоїдного епітелію ПТ і ТКЧ у хворих з анамнезом до 5 років вища від показників у контролі на 8,0 % та 26,3 % відповідно, що свідчить про компенсаторну проліферацію тиреоцитів, особливо помітну в ТКЧ (рис 3.9 А).

Відносна кількість колоїду із збільшенням тривалості захворювання зменшується, особливо це помітно в ПТ (рис. 3.9 Б). Відносна кількість стромы із збільшенням тривалості захворювання зростає. Порівняння змін

показника в ПТ і ТКЧ свідчить про те, що зміни в ТКЧ виникають на 8-13 років пізніше ніж у ПТ. В ПТ та ТКЧ пацієнтів до 5 років тривалості хвороби кількість стромы майже не відрізняється від контролю, тоді як в ПТ осіб з тривалістю захворювання 6-10 років показник зростає на 36 %, порівняно з 8 % в ТКЧ. Проте, вже за тривалості захворювання 11-20 років зміни вирівнюються (рис. 3.9).

Найбільш істотних змін зазнає відносна кількість лімфоїдної інфільтрації. Із збільшенням тривалості захворювання у визначені нами періоди (через кожні 5 років) показник зростає ступінчато і змінюється в більш широких межах в ТКЧ. Цікавим є зареєстроване нами різке зменшення відносної кількості лімфоїдної інфільтрації у хворих з тривалістю захворювання більше 20 років. На нашу думку, це є свідченням глибоких дегенеративних змін у залозі (рис. 3.9 Г).

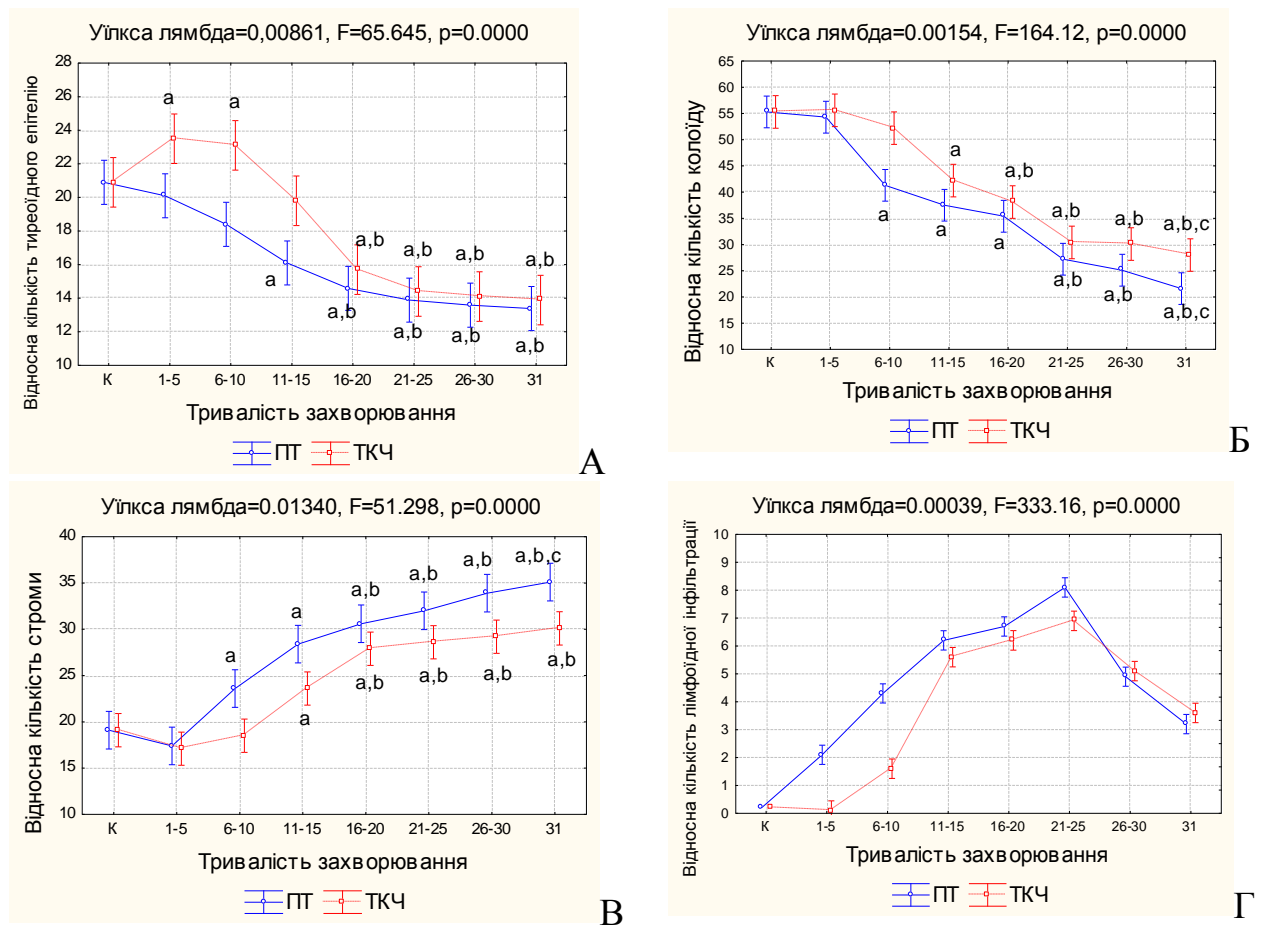


Рис. 3.9. Зміни відносної кількості тиреоїдного епітелію (А), колоїду (Б), стромы (В) та лімфоїдної інфільтрації (Г) в ПТ та ТКЧ ЩЗ у хворих I підгрупи в залежності від тривалості захворювання.

У хворих II підгрупи динаміка змін визначуваних морфологічних показників подібна до такої в I підгрупі.

Із збільшенням тривалості захворювання у пацієнтів з вузлами в обох частках ЩЗ зменшується відносна кількість тиреоїдного епітелію, колоїду та лімфоїдної інфільтрації та зростає частка стромальних елементів (табл. 3.3). Порівняння абсолютних значень показників пацієнтів другої підгрупи з першою свідчить про їх проміжне положення між тканинами ПТ та ТКЧ ЩЗ хворих I підгрупи – вони вищі, ніж в ТКЧ і нижчі, ніж в ПТ.

Таблиця 3.3

**Показники морфометрії цитологічних препаратів з ПТ та ТКЧ ЩЗ у хворих на двобічний ВКЗ ( $n=35$ ) в залежності від тривалості захворювання**

| Тривалість захворювання роки | Кількість хворих |      | Морфометричні характеристики цитологічних препаратів |                                |                               |  |
|------------------------------|------------------|------|--|--------------------------------|-------------------------------|--|
|                              | Абс              | %    | Відносна кількість тиреоїдного епітелію (%)          | Відносна кількість колоїду (%) | Відносна кількість строми (%) | Відносна кількість лімфоїдної інфільтрації (%) |
| 11-15                        | 2                | 5,7  | 18,2±2,0   | 39,9±1,9                       | 24,3±2,1                      | 6,2±0,5  |
| 16-20                        | 4                | 11,4 | 16,8±2,4   | 38,5±1,8                       | 29,5±2,6                      | 5,8±0,6  |
| 21-25                        | 7                | 20,0 | 15,3±1,7   | 35,4±2,3                       | 35,1 ±2,8                     | 3,4±0,5  |
| 26-30                        | 10               | 28,6 | 14,2±1,3   | 33,3±2,5                       | 39,0±2,0                      | 2,5±0,3  |
| > 30                         | 12               | 4,0  | 13,6±1,9   | 30,1±1,9                       | 45,3±2,3                      | 1,3±0,3  |
| Контроль                     | 15               | 100  | 18,6±2,8   | 58,7±4,9                       | 18,0±2,6                      | 0,2±0,1  |

Таким чином, проведені морфометричні дослідження цитологічних препаратів тиреоїдної тканини, отриманих за допомогою ТАПБ у хворих на ВКЗ показали, що із збільшенням тривалості захворювання зменшується відносна кількість тиреоїдного епітелію і колоїду. Відносна кількість строми поступово наростає. Ступінь лімфоїдної інфільтрації найменший при тривалості захворювання до 5 років, поступово збільшується до тривалості захворювання 20 років, після чого достовірно і різко знижується.

Аналіз результатів морфометрії цитологічних препаратів ПТ і ТКЧ ЩЗ дозволив виявити зменшення функціонально-активного тиреоїдного епітелію, колоїду та зростання відносної частки стромальних елементів та лімфоїдної інфільтрації, що було характерно і для результатів морфометрії гістологічних препаратів. Одержані результати обрахунку індексу важкості патоморфологічних змін в залозі свідчать про їх подібність із результатами аналогічних обрахунків даних морфометрії гістологічних препаратів (рис. 3.10, див. рис. 3.5).

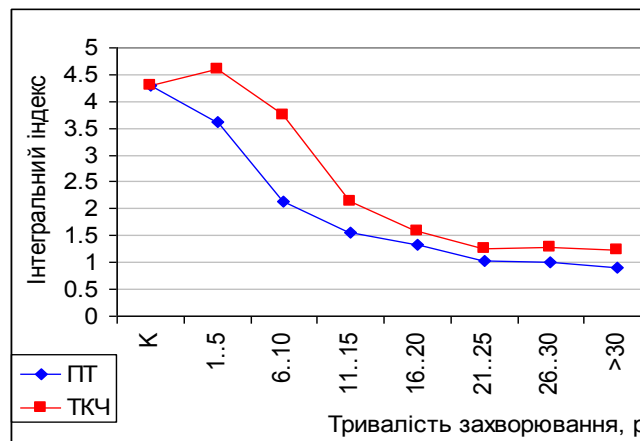


Рис. 3.10. Індекс важкості патоморфологічних змін в ПТ і ТКЧ ЩЗ за даними морфометрії цитологічних препаратів.

Зважаючи на візуальну однотипну напрямленість змін параметрів морфометрії цитологічних та гістологічних препаратів тиреоїдної тканини, становило інтерес встановити ступінь їх подібності. Результати аналізу показали наявність високої позитивної кореляційної залежності між даними морфометрії цитологічних та гістологічних препаратів (табл. 3.4).

На нашу думку, даний факт дозволяє на діагностичному етапі в доопераційному періоді, за результатами морфометрії цитологічних препаратів, отриманих за допомогою ТАПБ, виявити та об'єктивно оцінити стадійність патоморфологічних змін в ПТ і ТКЧ. Зокрема, I стадія, компенсаторна, відповідає адекватному функціонуванню органа. Характеризується незначним підвищенням (до 5 років тривалості захво-



рювання) відносної кількості тиреоїдного епітелію і зниженням строми та їх поверненням до рівня контролю до 10 років тривалості захворювання.

Таблиця 3.4

**Кореляційна матриця залежності результатів морфометрії гістологічних та цитологічних препаратів тканини ЩЗ у хворих І підгрупи**

| Гістологія | Цитологія |         |         |          |         |         |         |          |
|------------|-----------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|----------|
|            | ТЕ (ПТ)   | К (ПТ)  | С (ПТ)  | ТЕ (ТКЧ) | К (ТКЧ) | С (ТКЧ) | ЛІ (ПТ) | ЛІ (ТКЧ) |
| ТЕ (ПТ)    | r=-0.76   | r=-0.82 | r=-0.56 | r=-0.72  | r=0.76  | r=-0.51 | r=-0.34 | r=-0.63  |
|            | p≤0.001   | p≤0.001 | p≤0.01  | p≤0.001  | p≤0.001 | p≤0.01  | p≤0.05  | p≤0.001  |
| К (ПТ)     | r=-0.76   | r=-0.85 | r=-0.61 | r=0.78   | r=0.76  | r=-0.54 | r=-0.29 | r=-0.60  |
|            | p≤0.001   | p≤0.001 | p≤0.001 | p≤0.001  | p≤0.001 | p≤0.01  | p≥0.05  | p≤0.001  |
| С (ПТ)     | r=-0.54   | r=-0.69 | r=-0.82 | r=-0.59  | r=-0.68 | r=0.73  | r=0.35  | r=0.603  |
|            | p≤0.01    | p≤0.001 | p≤0.001 | p≤0.01   | p≤0.001 | p≤0.001 | p≤0.05  | p≤0.001  |
| ТЕ (ТКЧ)   | r=-0.72   | r=0.72  | r=-0.45 | r=-0.82  | r=0.77  | r=-0.47 | r=-0.18 | r=-0.35  |
|            | p≤0.001   | p≤0.001 | p≤0.01  | p≤0.001  | p≤0.001 | p≤0.01  | p=0.167 | p≤0.05   |
| К (ТКЧ)    | r=0.76    | r=0.82  | r=-0.56 | r=0.74   | r=-0.78 | r=-0.54 | r=-0.31 | r=-0.48  |
|            | p≤0.001   | p≤0.001 | p≤0.01  | p≤0.001  | p≤0.001 | p≤0.01  | p≤0.05  | p≤0.01   |
| С (ТКЧ)    | r=-0.45   | r=-0.61 | r=0.75  | r=-0.56  | r=-0.62 | r=0.72  | r=0.18  | r=0.46   |
|            | p≤0.01    | p≤0.001 | p≤0.001 | p≤0.01   | p≤0.001 | p≤0.001 | p=0.136 | p≤0.01   |
| ЛІ (ПТ)    | r=-0.36   | r=-0.35 | r=0.46  | r=-0.29  | r=-0.35 | r=0.45  | r=0.84  | r=0.68   |
|            | p≤0.05    | p≤0.05  | p≤0.01  | p=0.03   | p≤0.05  | p≤0.01  | p≤0.001 | p≤0.001  |
| ЛІ (ТКЧ)   | r=-0.59   | r=-0.59 | r=0.72  | r=-0.52  | r=-0.62 | r=0.71  | r=0.82  | r=0.79   |
|            | p≤0.01    | p≤0.01  | p≤0.001 | p≤0.01   | p≤0.001 | p≤0.001 | p≤0.001 | p≤0.001  |

Примітки: 1. ТЕ – відносна кількість тиреоїдного епітелію;  
 2. К - відносна кількість колоїду;  
 3. С - відносна кількість строми;  
 4. ЛІ - відносна кількість лімфоїдної інфільтрації.

Важкість патоморфологічних змін за індексом наростає, особливо у ПТ. Для цієї стадії тривалість захворювання у межах 10 років (рис. 3.11).

В II стадії – субкомпенсації патоморфологічні зміни поглиблюються, що проявляється зменшенням відносної кількості тиреоїдного епітелію і колоїду та збільшенням відносної кількості стромальних елементів і лімфоїдної інфільтрації (саме на цю стадію припадає її максимальний рівень), вірогідно відмінними від аналогічних показників пацієнтів в стадії компенсації патоморфологічних змін. За показником індексу важкість патоморфологічних



змін наростає, особливо в ТКЧ, переважно за рахунок розростання строми та зменшення відносної кількості тиреоїдного епітелію. Ця стадія переважно має місце у хворих з тривалістю хвороби від 11 до 25 років (рис. 3.12).

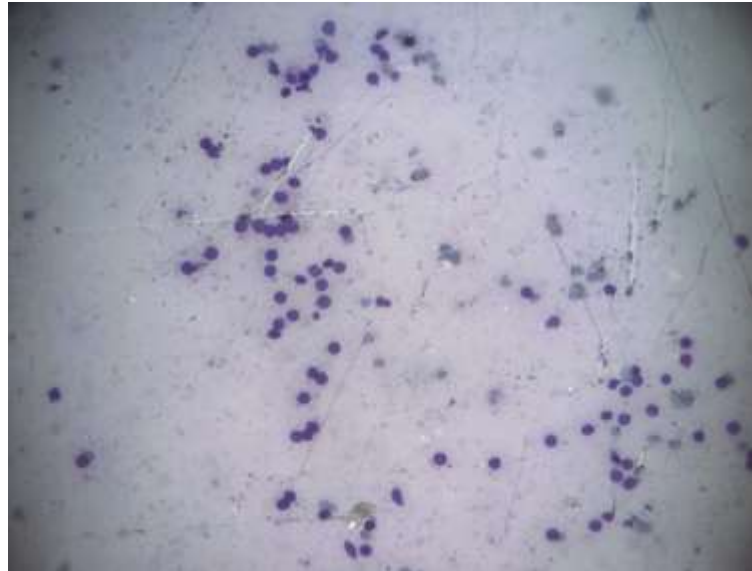


Рис. 3.11. Цитограма. Тканина щитоподібної залози в стадії компенсації патоморфологічних змін. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 160$ .



Рис. 3.12. Цитограма. Тканина щитоподібної залози в стадії субкомпенсації патоморфологічних змін. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 160$ .

Заключна стадія – стадія декомпенсації відображає повне виснаження адаптивно-компенсаторних систем із ознаками незворотніх патологічних змін у тканині ЩЗ, відповідно до різкого зменшення індекса важкості патоморфологічних змін від 4,3 в контролі до 1 (рис. 3.13).

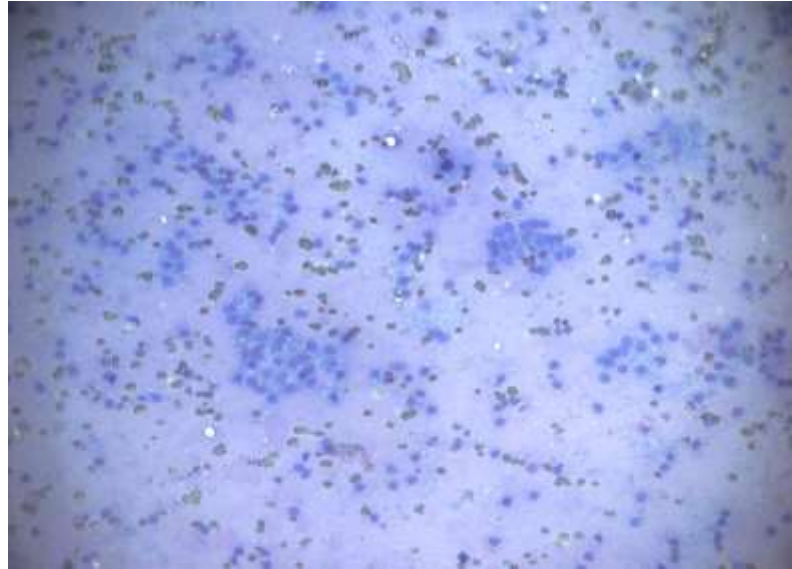


Рис. 3.13. Цитограма. Тканина щитоподібної залози в стадії декомпенсації патоморфологічних змін. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення  $\times 160$

Характеристики стадій, виділені на підставі аналізу цитологічних препаратів повністю відповідають таким при аналізі гістологічних препаратів. Це має важливе значення для вибору адекватного об'єму оперативного втручання при ВКЗ та прогнозування подальшого перебігу захворювання на підставі аналізу результатів морфометрії цитологічних препаратів, отриманих за допомогою ТАПБ.

Важливим моментом вибору об'єму оперативного втручання в залежності від стадії чи важкості патоморфологічного процесу в тканині ЩЗ в кожному конкретному випадку є власне визначення стадії процесу за результатами морфометрії цитологічних препаратів.

Опрацювання вибірки результатів морфометрії цитологічних препаратів контролю та основної групи хворих методами описової

статистики за допомогою регресійного аналізу дозволило вивести математичні моделі для визначення стадій патоморфологічних змін в ПТ та ТКЧ ЩЗ в кожному конкретному випадку, тобто в кожного хворого. Для зручності статистичних обрахунків стадії патоморфологічних змін у залозі, тобто компенсації, субкомпенсації і декомпенсації ми умовно позначили як 1, 2 та 3 відповідно, контроль – 0. Таким чином, інтегральна функція ( $f$  - стадія патоморфологічних змін) описується такими рівняннями для ПТ і ТКЧ:

для паранодулярної тканини ЩЗ

$$f = -1.63641 - 0.04792 \times (TE) + 0.05377 \times (K)^* - 0.05280 \times (C)^* + 0.01313 \times (LI) + 0.76430 \times (T3)^* \quad (3.1)$$

( $R^2 = 0,959$ ,  $F=236.18$ ,  $p = 0,000$ );

для тканини контрлатеральної частки ЩЗ

$$f = -2.31553 - 0.17698 \times (TE)^* + 0.12132 \times (K)^* - 0.07175 \times (C)^* + 0.05065 \times (LI) + 0.81784 \times (T3)^* \quad (3.2)$$

( $R^2 = 0,955$ ,  $F=216.63$ ,  $p = 0,000$ ).

де  $f$  – стадія патоморфологічних змін, TE – тиреоїдний епітелій, K – колоїд, C – строма, LI – лімфоїдна інфільтрація, T3 – тривалість захворювання. Тривалість захворювання: 1-5 років–2, 6-10 років–3, 11-15 років–4, 16-20 років–5, 21-25 років–6, 26-30 років–7, > 30 років–8.

\* – показник, який вносить вірогідний вклад у визначення функції ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, підставивши у рівняння моделі визначення стадії патоморфологічних змін у залозі показники морфометрії цитологічних препаратів (відносна кількість тиреоїдного епітелію, колоїду, строми, лімфоїдної інфільтрації) та тривалість захворювання, ми одержуємо значення показника інтегральної функції. Якщо показник в діапазоні  $1 \pm \sigma$ , де  $-0,5 \leq \sigma \leq +0,5$  то такі патоморфологічні зміни відповідають стадії компенсації, якщо  $2 \pm \sigma$ , де  $-0,5 \leq \sigma \leq +0,5$  – субкомпенсації, а вище  $2,5 \pm \sigma$ , де  $-0,5 \leq \sigma \leq +0,5$  – стадії деком-

пенсації (рис. 3.14 А, Б). У разі отримання перехідних значень показника інтегральної функції ( $-0,5 \leq \sigma \leq +0,5$ ) – для визначення стадії патологічного процесу додатково враховували вік хворого, дані фізикального обстеження, результати УЗД ЩЗ, рівень ТТГ в плазмі крові та інтратиреоїдного неорганічного та органіфікованого йоду.

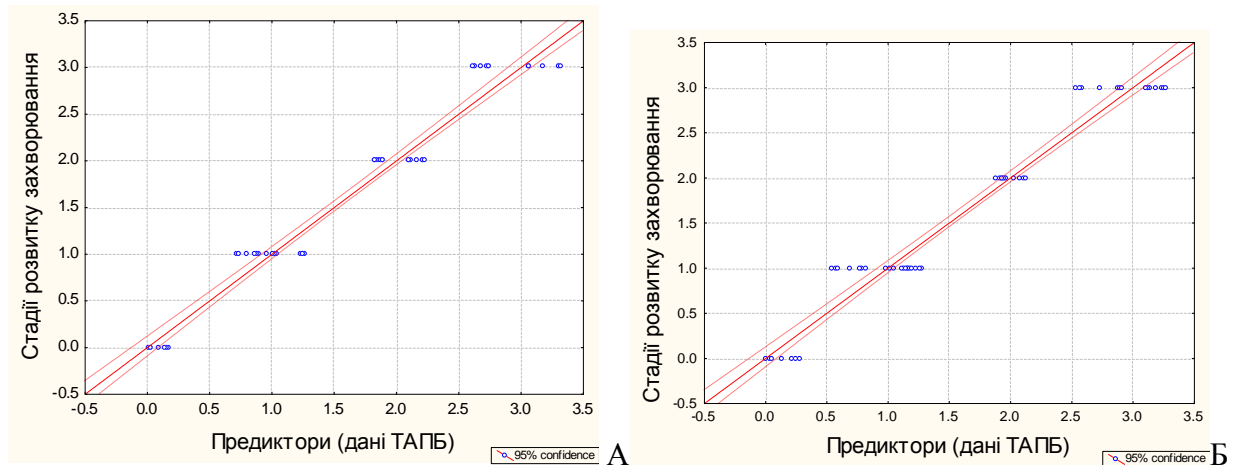


Рис. 3.14. Стадійність розвитку патоморфологічних змін в ПТ (А) та ТКЧ (Б) ЩЗ за даними ТАПБ. Стадії патоморфологічних змін: 0 – контроль, 1 – компенсація, 2 – субкомпенсація, 3 – декомпенсація.

Таким чином, проведені морфологічні дослідження тканини ЩЗ, зокрема, морфометрія гістологічних та цитологічних препаратів дозволили встановити наступне:

а) патоморфологічні йододефіцитні зміни в ЩЗ мають специфічні ознаки і з збільшенням тривалості захворювання – прогресують. Їх аналіз дозволив виявити стадії патоморфологічних змін тиреоїдної паренхіми: компенсації, субкомпенсації і декомпенсації;

б) результати морфометрії цитологічних препаратів корелюють з результатами морфометрії гістологічних препаратів ( $r > 0.72$ ,  $p < 0.05$ ). Такий ступінь кореляції дозволяє визначати стадію патоморфологічного процесу в тканині ЩЗ на підставі обрахунку показника інтегральної функції ( $f$ ) за результатами морфометрії цитологічних препаратів та з урахуванням тривалості захворювання, що дозволяє в кожному конкретному випадку

визначити ступінь важкості йододефіцитних патоморфологічних змін у залозі, зокрема в ПТ і ТКЧ до операції.

### 3.3. Інтраатиреоїдний йод у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб

Визначали рівень загального, неорганічного та організованого інтраатиреоїдного йоду в ПТ та в ТКЧ ЩЗ. Для об'єктивізації даних аналіз результатів проведено в залежності від характеру та тривалості захворювання. При збільшенні тривалості захворювання зменшується вміст загального інтраатиреоїдного йоду, однак ці зміни відбуваються нелінійно (табл. 3.5, рис 3.15 А, Б).

Таблиця 3.5

#### Інтраатиреоїдний йод в ПТ у хворих I підгрупи в залежності від тривалості захворювання

| Тривалість захворювання | Кількість хворих |      | Рівень інтраатиреоїдного йоду мкг/г тканини |                                     |                           |
|-------------------------|------------------|------|---|-------------------------------------|---------------------------|
|                         | Абс              | %    | Загальний                                   | Неорганічний                        | Організований             |
| Контроль                | 15               | 100  | 692,4±24,1                                  | 19,2±1,1<br>(2,77%)                 | 673,5±24,2                |
| 1-5                     | 7                | 5,6  | 635,5±12,1                                  | 24,3±1,5<br>(3,82%)                 | 611,2±32,8                |
| 6-10                    | 41               | 32,8 | 586,3±22,4 <sup>a</sup>                     | 29,2±1,2 <sup>a</sup><br>(4,98%)    | 557,1±11,4 <sup>a</sup>   |
| 11-15                   | 27               | 21,6 | 561,3±23,2 <sup>a</sup>                     | 43,6±1,5 <sup>a</sup><br>(7,76%)    | 517,7±19,2 <sup>a</sup>   |
| 16-20                   | 20               | 16   | 328,7±12,1 <sup>a,b</sup>                   | 52,4±2,4 <sup>a,b</sup><br>(15,94%) | 276,3±10,9 <sup>a,b</sup> |
| 21-25                   | 16               | 12,8 | 262,2±13,3 <sup>a,b</sup>                   | 59,3±3,1 <sup>a,b</sup><br>(22,61%) | 202,9±14,5 <sup>a,b</sup> |
| 26-30                   | 9                | 7,2  | 248,3±11,1 <sup>a,b</sup>                   | 54,8±2,2 <sup>a,b</sup><br>(22,07%) | 193,5±12,8 <sup>a,b</sup> |
| > 30                    | 5                | 4    | 234,9±11,9 <sup>a,b,c</sup>                 | 48,4±1,9 <sup>a,b</sup><br>(20,64%) | 186,5±12,1 <sup>a,b</sup> |

Примітка. Тут і далі в табл. 3.6: <sup>a</sup> – відмінності між показниками контролю та основної групи хворих, <sup>b</sup> – відмінності між показниками залежно від тривалості захворювання по відношенню до хворих із тривалістю захворювання від 1 до 10 років, <sup>c</sup> – відмінності між показниками залежно від тривалості захворювання по відношенню до хворих із тривалістю захворювання від 11 до 25 років. Зміни вірогідні ( $p < 0,05$ ).

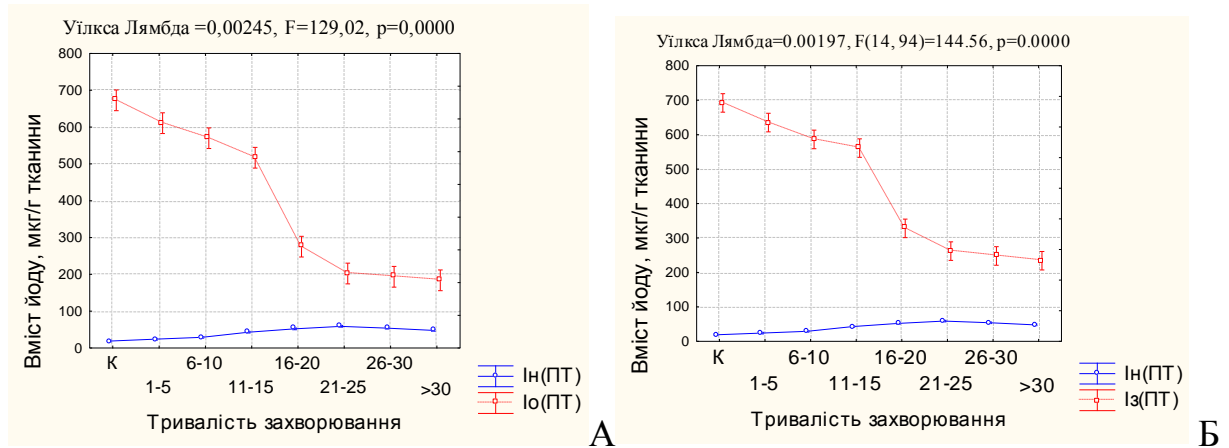


Рис. 3.15. Зміни вмісту неорганічного (Ін) й органіфікованого (Іо) (А) та неорганічного (Ін) й загального (Із) (Б) йоду в паранодулярній тканині залежно від тривалості захворювання

Аналіз отриманих результатів дослідження вмісту інтратиреоїдного йоду дозволив виявити обернену залежність між рівнем органіфікованого та неорганічного йоду в ПТ ( $r = -0,84$ ,  $p = 0,000$ ), яка зменшується із збільшенням тривалості захворювання (рис. 3.16 А), а також – пряму залежність між рівнем загального та органіфікованого йоду в ПТ ( $r = 0,99$ ,  $p = 0,000$ ) (рис. 3.16 Б).

Вищезазначені відповідності описуються рівняннями:

$$I_o(\text{ПТ}) = 905,89 - 12,26 \times I_n(\text{ПТ}) \quad (3.3)$$

$$I_o(\text{ПТ}) = -74,45 + 1,0778 \times I_z(\text{ПТ}) \quad (3.4)$$

де  $I_o$  (ПТ) – вміст органіфікованого йоду в паранодулярній тканині, мг/кг;

$I_n$ (ПТ) – вміст неорганічного йоду в паранодулярній тканині, мг/кг;

$I_z$ (ПТ) – загальний вміст йоду в паранодулярній тканині, мг/кг.

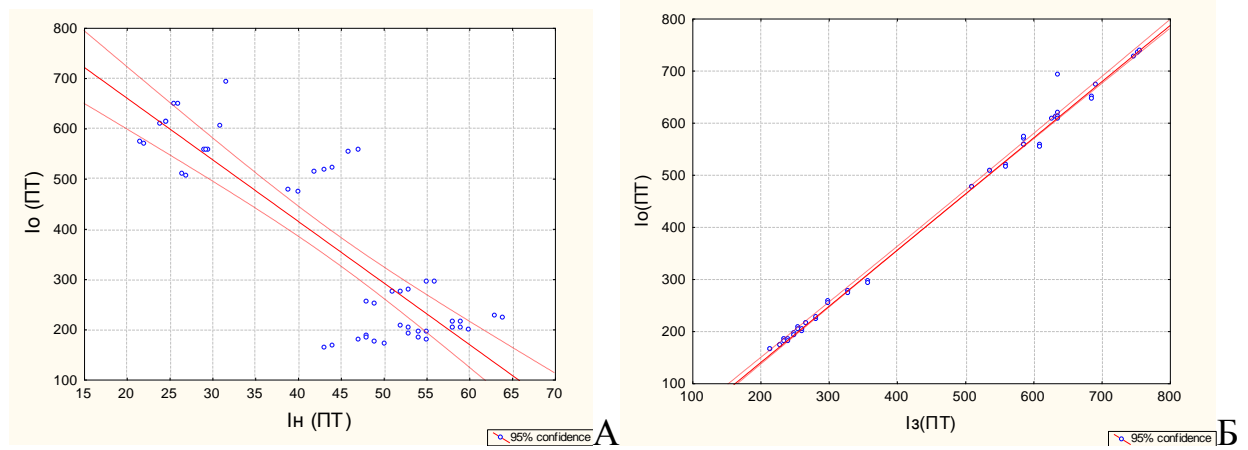


Рис. 3.16 Кореляційна залежність вмісту органіфікованого та неорганічного (А) й органіфікованого та загального (Б) йоду в паранодулярній тканині, де  $I_o$  (ПТ) – вміст органіфікованого йоду в паранодулярній тканині,  $I_n$ (ПТ) – вміст неорганічного йоду в паранодулярній тканині,  $I_z$ (ПТ) – вміст загального йоду в паранодулярній тканині.

Проведено дослідження вмісту інтратиреоїдного йоду в ТКЧ у хворих на ВКЗ з вузлами в одній частці (I підгрупа,  $n=125$ ) в залежності від тривалості захворювання (рис. 3.17; табл. 3.6).

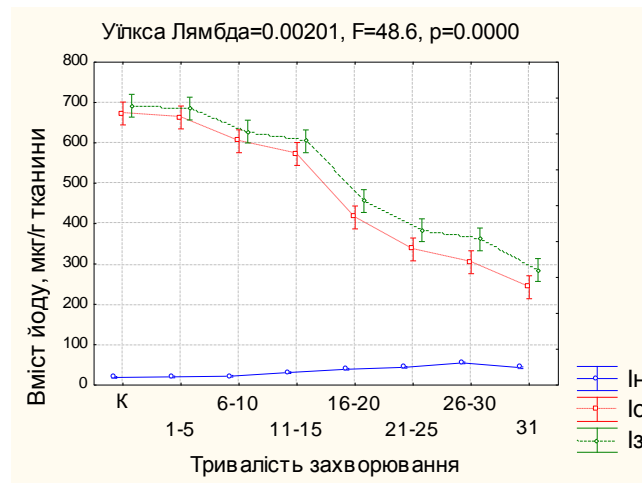


Рис. 3.17. Зміни вмісту неорганічного (In), органіфікованого (Io) та загального (Iz) йоду в контрлатеральній частці залежно від тривалості захворювання у хворих I підгрупи.

**Інтратиреоїдний йод в ТКЧ у хворих I підгрупи в залежності від тривалості захворювання, М±m**

| Тривалість захворювання | Кількість хворих |      | Рівень інтратиреоїдного йоду<br>мкг/г тканини |                                       |                                  |
|-------------------------|------------------|------|---|---------------------------------------|----------------------------------|
|                         | Абс              | %    | Загальний                                     | Неорганічний                          | Органіфікований                  |
| Контроль                | 15               | 100  | 692,4±24,1                                    | 19,2±1,1<br>(2,77%)                   | 673,5±24,2                       |
| 1-5                     | 7                | 5,6  | 685,2±21,2                                    | 20,0±1,2<br>(2,92%)                   | 665,2±14,1                       |
| 6-10                    | 41               | 32,8 | 628,1±10,1 <sup>a</sup>                       | 22,1±1,3<br>(3,52%)                   | 606,0±11,8                       |
| 11-15                   | 27               | 21,6 | 604,7±18,9 <sup>a</sup>                       | 31,2±1,1 <sup>a</sup><br>(5,16%)      | 573,5±10,1 <sup>a</sup>          |
| 16-20                   | 20               | 16   | 456,2±14,8 <sup>a,b</sup>                     | 39,0±2,2 <sup>a,b</sup><br>(8,54%)    | 417,2±12,7 <sup>a,<br/>b</sup>   |
| 21-25                   | 16               | 12,8 | 382,7±10,5 <sup>a,b</sup>                     | 44,1±2,5 <sup>a,b</sup><br>(11,52%)   | 338,6±11,2 <sup>a,<br/>b</sup>   |
| 26-30                   | 9                | 7,2  | 361,4±11,3 <sup>a,b</sup>                     | 55,1±3,9 <sup>a,b,c</sup><br>(15,24%) | 306,3±11,1 <sup>a,<br/>b,c</sup> |
| > 30                    | 5                | 4    | 285,2±11,9 <sup>a,b,c</sup>                   | 43,0±2,8 <sup>a,b</sup><br>(15,07%)   | 242,2±11,9 <sup>a,<br/>b,c</sup> |

У хворих з вузлами в обох частках ЩЗ (II підгрупа, n=35) рівень інтратиреоїдного йоду визначали в паранодулярній паренхімі ЩЗ. Найвищий рівень загального та органіфікованого йоду характерний для пацієнтів на початкових етапах захворювання. Критична точка, в якій відбувається різке зменшення рівня загального та органіфікованого йоду, знаходиться в діапазоні між 11-15 та 16-20 років тривалості захворювання. Із збільшенням тривалості захворювання поступово зменшується кількість загального, та особливо, органіфікованого йоду. Разом з цим, зростає кількість неорганічного йоду та збільшується його частка від загального йоду. Особливо це стосується хворих із тривалістю захворювання від 16 до 25 років.



Подібні зміни частки неорганічного йоду в структурі загального йоду нами було відзначено в ПТ (табл. 3.5, рис. 3.15). Таким чином, здатність ЩЗ у хворих на ВКЗ до органіфікації йоду зменшується із збільшенням тривалості захворювання.

Аналіз результатів дослідження вмісту інтратиреоїдного йоду в ТКЧ дозволив виявити обернену залежність між рівнем органіфікованого та неорганічного йоду ( $r=-0,85$ ,  $p=0,000$ ), з одного боку (рис. 3.18 А), та позитивну залежність між рівнем загального та органіфікованого йоду ( $r=0,99$ ,  $p=0,000$ ) (рис. 3.18 Б).

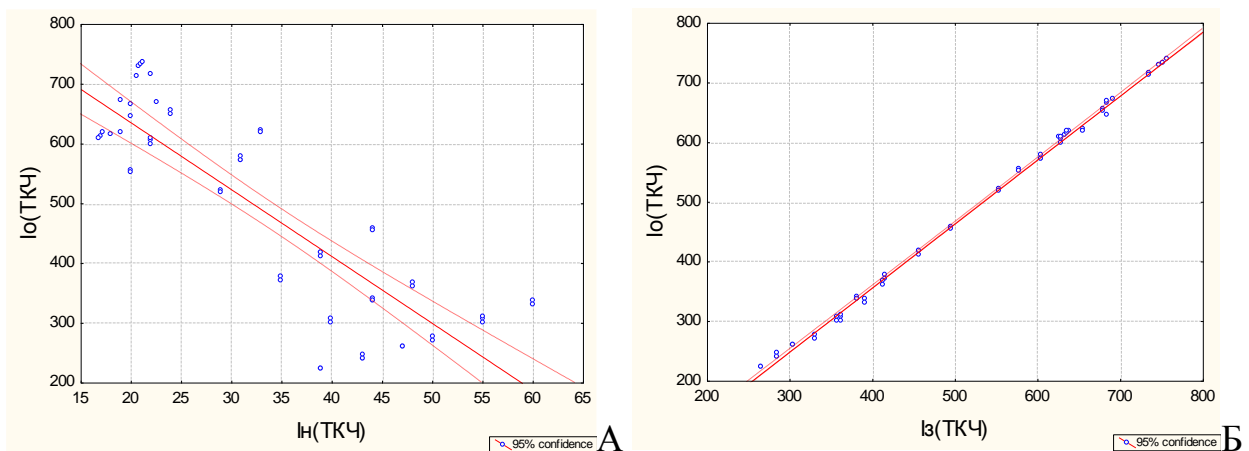


Рис. 3.18. Кореляційна залежність вмісту органіфікованого та неорганічного (А) й органіфікованого та загального (Б) йоду в контрлатеральній частці, де  $I_o$  (ПТ) – вміст органіфікованого йоду в контрлатеральній частці,  $I_n$  (ПТ) – вміст неорганічного йоду в контрлатеральній частці,  $I_z$  (ПТ) – загальний вміст йоду в контрлатеральній частці

Вищезазначені відповідності описуються рівняннями:

$$I_o(\text{ТКЧ}) = 859,04 - 11,19 \times I_n(\text{ТКЧ}) \quad (3.5)$$

$$I_o(\text{ПТ}) = -72,71 + 1,0728 \times I_z(\text{ТКЧ}) \quad (3.6)$$

де  $I_o$  (ПТ) – вміст органіфікованого йоду в контрлатеральній частці, мг/кг;

$I_n$  (ПТ) – вміст неорганічного йоду в контрлатеральній частці, мг/кг;

$I_z$  (ПТ) – загальний вміст йоду в контрлатеральній частці, мг/кг.

Проведено аналіз вмісту інтратиреоїдного йоду в залежності від наявності вузла чи вузлів в одній чи обох частках залози (табл. 3.7).

**Інтратиреоїдний йод в ПТ та ТКЧ ЩЗ хворих основної групи в залежності від наявності вузлів**

| Кількісна характеристика вузлових утворів | Кількість хворих |      | Рівень інтратиреоїдного йоду, мг/кг тканини |                            |                           |                           |                              |                             |
|---|------------------|------|---|----------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|
|   | Абс              | %    | Загальний                                   |                            | Неорганічний              |                           | Органіфікований              |                             |
|   |                  |      | ПТ  | ТКЧ                        | ПТ                        | ТКЧ                       | ПТ                           | ТКЧ                         |
| Вузол в одній частці                      | 91               | 56,9 | 549,8<br>±13,2                              | 632,2<br>±27,2             | 27,4±<br>3,1              | 26,3±<br>2,9              | 522,4±<br>39,2               | 605,9±<br>58,9              |
| Вузли в одній частці                      | 34               | 21,2 | 422,6<br>±20,1 <sub>d</sub>                 | 345,3<br>±9,0 <sup>d</sup> | 48,2±<br>3,2 <sup>d</sup> | 49,1±<br>4,9 <sup>d</sup> | 374,4±<br>21,2 <sup>d</sup>  | 296,2±<br>19,2 <sup>d</sup> |
| Вузли в обох частках                      | 35               | 21,9 | 252,4<br>±21,8 <sub>d,e</sub>               |                            | 53,2±<br>4,5 <sup>d</sup> |                           | 199,2±<br>9,3 <sup>d,e</sup> |                             |

Примітки: 1. <sup>d</sup> – відмінності між показниками групи з вузлом в одній частці;  
2. <sup>e</sup> – відмінності між показниками групи з вузлами в одній частці.  
Зміни достовірні (p<0,05).

Отже, у хворих на ВКЗ із збільшенням тривалості захворювання зменшується вміст інтратиреоїдного загального йоду. Особливо це помітно в ПТ (див. рис. 3.15 Б). Водночас втрачається здатність паренхіми залози до органіфікації йоду. Це спричиняє накопичення в тканині залози неорганічного йоду, зростання вмісту якого, за даними багатьох авторів [53, 76, 96, 242], може викликати захворювання ЩЗ або ж його прогресування.

Отже, визначення вмісту та фракційного розподілу йоду в ПТ та ТКЧ ЩЗ свідчить про те, що із збільшенням тривалості захворювання змінюється вміст інтратиреоїдного загального йоду і його розподіл по фракціях: зменшується рівень інтратиреоїдного загального, органіфікованого йоду та збільшується рівень неорганічного йоду. Це свідчить про зниження здатності тиреоїдного епітелію зв'язувати та органіфікувати неорганічний йод, що призводить до прогресивного зростання частки токсичного неорганічного йоду в структурі загального йоду тканини. Зміни рівня інтратиреоїдного йоду

в залежності від тривалості захворювання та патоморфологічні зміни в залозі подібні та мають однакову напрямленість. Із прогресуванням патологічних змін у ЩЗ частка неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду зростає від 2,77 % у контролі до 3,82 %, 9,92 % та 15,18 % у стадіях компенсації, суб- та декомпенсації відповідно.

#### **3.4. Ультразвукова оцінка структурних змін в тканині щито-подібної залози у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб**

Визначали об'єм залози, вузлових утворів, тиреоїдного залишку за методом Brunp [231]. Нормальним об'ємом ЩЗ вважали рекомендовані ВООЗ показники для жінок – до 18 мл, для чоловіків – до 25 мл [232].

У пацієнтів із солітарним вузлом (n=91 хворих) середній об'єм ЩЗ склав  $30,8 \pm 1,8$  мл, а середній об'єм ТКЧ без вузлової трансформації склав  $11,7 \pm 0,9$  мл. У хворих із наявністю декількох вузлів лише в одній частці ЩЗ (n=34 хворих) середній об'єм ЩЗ склав  $(34,5 \pm 2,5)$  мл, а середній об'єм ТКЧ без вузлової трансформації відповідно дорівнював  $(13,9 \pm 1,2)$  мл. У хворих з наявністю двох і більше вузлів з локалізацією в обох частках ЩЗ (n=35 хворих) середній об'єм ЩЗ склав  $(38,4 \pm 2,7)$  мл.

Ультразвукову характеристику вогнищевих утворів ЩЗ проводили за наступними параметрами: розміри вогнища та його форма; чіткість контурів; ехогенність; наявність додаткових включень. Оцінювали ультразвукові характеристики паранодулярної та екстранодулярної тиреоїдної паренхіми.

В тканині ЩЗ за межами вузлових утворів визначали наявність гіпо- чи гіперехогенних включень, їх кількість на одиницю площі, форму, розміри та топографо-анатомічні характеристики по відношенню до вузлових утворів. В зв'язку із онкологічною настороженістю особливу увагу звертали на наявність таких ультразвукових ознак, як гіпоехогенність, нечіткість контурів вузла, наявність мікрокальцифікатів і крупних анехогенних ділянок неправильної форми, відсутність гіпоехогенного вінця по периферії вузла.

Розміри вузла визначали між найбільш віддаленими точками по горизонталі і вертикалі. За формою виділяли вузлові утвори правильної округлої форми, які мають майже однаковий горизонтальний і вертикальний розміри та еліпсоподібної, де переважає один із зазначених розмірів (вертикальний чи горизонтальний).

Враховуючи, що у 69 (43 %) хворих з основної групи при УЗД реєструвалося 2 і більше вузлів у товщі паренхіми залози, ми не вважали доцільним представляти в роботі ультрасонографічні ознаки усіх вузлів ЩЗ. На основі протоколів УЗД ЩЗ хворих основної групи з діагнозом ВКЗ ми визначили основні відносні характеристики колоїдних вузлів. В переважній більшості (86,3 % хворих) колоїдні вузли правильної округлої форми, з чітким контуром, ізоехогенні, однорідної структури, без додаткових включень.

У 13,7 % хворих основної групи виявлено відмінні, від описаних вище, ультрасонографічні характеристики вузлів, зокрема, у 3,1 % хворих мало місце поєднання неправильної форми та нечіткості контурів в кількох місцях одного або декількох вузлів, ехогенність таких вузлів здебільшого неоднорідна. Ще у 4,3 % випадків спостерігалися вузли неправильної форми, але межі їх чіткі, а структура ізоехогенна. У 6,3 % хворих виявлена неоднорідність структури одного або декількох вузлів за рахунок гіперехогенних включень або гіпоехогенних ділянок різних розмірів. Слід відмітити, що дані відмінності виявлено у хворих з 2 чи більше вузлами в залозі. У випадках виявлення вузлів із неоднорідною структурою та нечіткими контурами обов'язково оцінювали топографоанатомічну локалізацію та співвідношення вузла з оточуючими тканинами чи структурами, що дає змогу виявити інвазію вогнищевого утвору в навколишні тканини. Серед пацієнтів обстежуваної групи інвазії вузлів в оточуючі тканини та збільшення регіонарних лімфатичних вузлів не виявлено в жодному випадку.

Під час проведення УЗД ЩЗ у хворих на ВКЗ ми звертали особливу увагу на ультразвукові ознаки тиреоїдної тканини за межами вузлів, оскільки саме ці зміни мають важливе значення для визначення лікувальної тактики та

прогнозування об'єму оперативного втручання [243]. Для оцінки та аналізу ультрасонографічних ознак патоморфологічних змін екстранодулярної тиреоїдної паренхіми, в залежності від локалізації та кількості вузлів у частках ЩЗ, пацієнтів основної групи поділено на дві підгрупи. До першої підгрупи включені хворі з вузлом чи вузлами в одній частці ЩЗ (n=125), а до другої – з вузлами в обох частках (n=35). У хворих I підгрупи ми окремо аналізували ультрасонографічні зміни в ПТ та в ТКЧ ЩЗ (табл. 3.8). У хворих II підгрупи – оцінювали ультразвукові зміни лише в ПТ ЩЗ. Ультрасонографічно в екстранодулярній паренхімі ЩЗ оцінювали наступні параметри: ехогенність, ехоструктуру, наявність додаткових включень.

Таблиця 3.8

**Ультрасонографічні параметри ПТ та ТКЧ ЩЗ у хворих I підгрупи в залежності від тривалості захворювання**

| Ультрасоно-<br>графічні<br>показники | Тривалість захворювання (роки) |      |     |      |              |      |     |      |                  |      |     |      |
|--------------------------------------|--------------------------------|------|-----|------|--------------|------|-----|------|------------------|------|-----|------|
|                                      | 1-10 (n=48)                    |      |     |      | 11-25 (n=63) |      |     |      | Більше 26 (n=14) |      |     |      |
|                                      | ПТ                             |      | ТКЧ |      | ПТ           |      | ТКЧ |      | ПТ               |      | ТКЧ |      |
|                                      | абс                            | %    | абс | %    | абс          | %    | абс | %    | абс              | %    | абс | %    |
| Ехогенність                          |                                |      |     |      |              |      |     |      |                  |      |     |      |
| Ізоехогенна                          | 33                             | 68,8 | 44  | 91,7 | 20           | 31,7 | 42  | 66,7 | -                | -    | 5   | 35,7 |
| Гіпоехогенна                         | 11                             | 22,9 | 3   | 6,3  | 31           | 49,3 | 18  | 28,5 | 2                | 14,3 | 4   | 28,6 |
| Гіперехогенна                        | 4                              | 8,3  | 1   | 2,0  | 12           | 19,0 | 3   | 4,8  | 12               | 85,7 | 5   | 35,7 |
| Ехоструктура                         |                                |      |     |      |              |      |     |      |                  |      |     |      |
| Однорідна                            | 36                             | 75,0 | 46  | 95,8 | 23           | 36,5 | 38  | 60,3 | 1                | 7,1  | 2   | 14,3 |
| Неоднорідна                          | 12                             | 25,0 | 2   | 4,2  | 40           | 63,5 | 25  | 39,7 | 13               | 92,9 | 12  | 85,7 |
| Додаткові включення                  |                                |      |     |      |              |      |     |      |                  |      |     |      |
| Гіпоехогенні                         | 14                             | 29,3 | 2   | 4,2  | 28           | 44,4 | 23  | 36,5 | 1                | 7,1  | 2   | 14,3 |
| Гіперехогенні                        | 1                              | 2,0  | -   | -    | 7            | 11,1 | 2   | 3,2  | 7                | 50,0 | 7   | 50,0 |
| Анехогенні                           | -                              | -    | -   | -    | 4            | 6,3  | -   | -    | 6                | 42,9 | 3   | 21,4 |
| Бали при КДК                         | 4                              |      | 5   |      | 3            |      | 4   |      | 2                |      | 2   |      |

При проведенні УЗД ми ставили перед собою завдання визначити характер змін, що відбуваються в тиреоїдній тканині на певних етапах розвитку ВКЗ під впливом йододефіциту. Відомо, що в процесі розвитку йододефіцитного зоба відбуваються патоморфологічні та функціональні зміни ЩЗ, ступінь вираженості яких більшою мірою залежить від важкості йододефіциту та тривалості захворювання.

Результати досліджуваних ультразвукографічних параметрів ПТ та ТКЧ у хворих I підгрупи з урахуванням тривалості захворювання представлені в табл. 3.8, рис. 3.19-3.21.

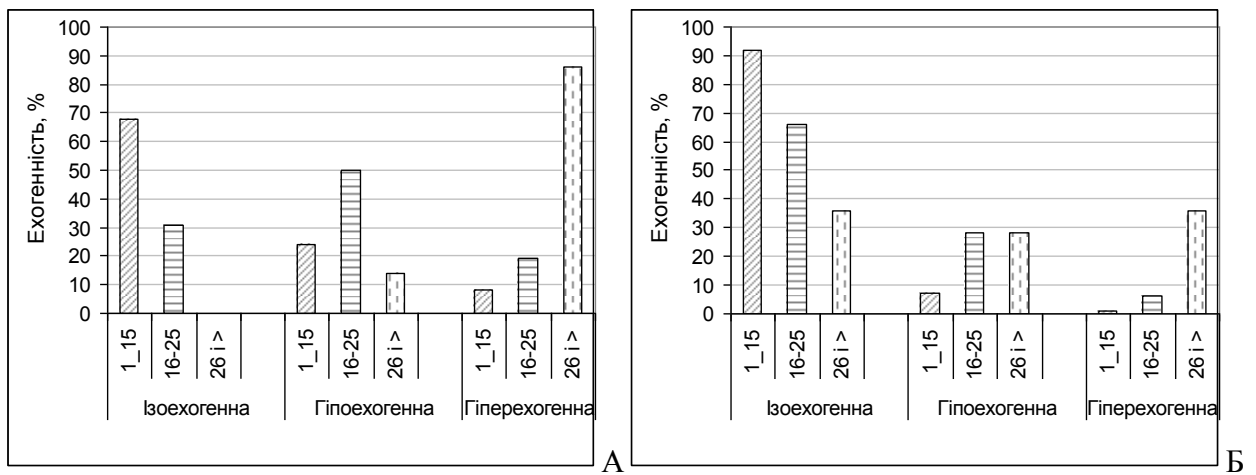


Рис. 3.19. Ехогенність паранодулярної тканини (А) та тканини контрлатеральної частки (Б) у хворих I підгрупи в залежності від тривалості захворювання

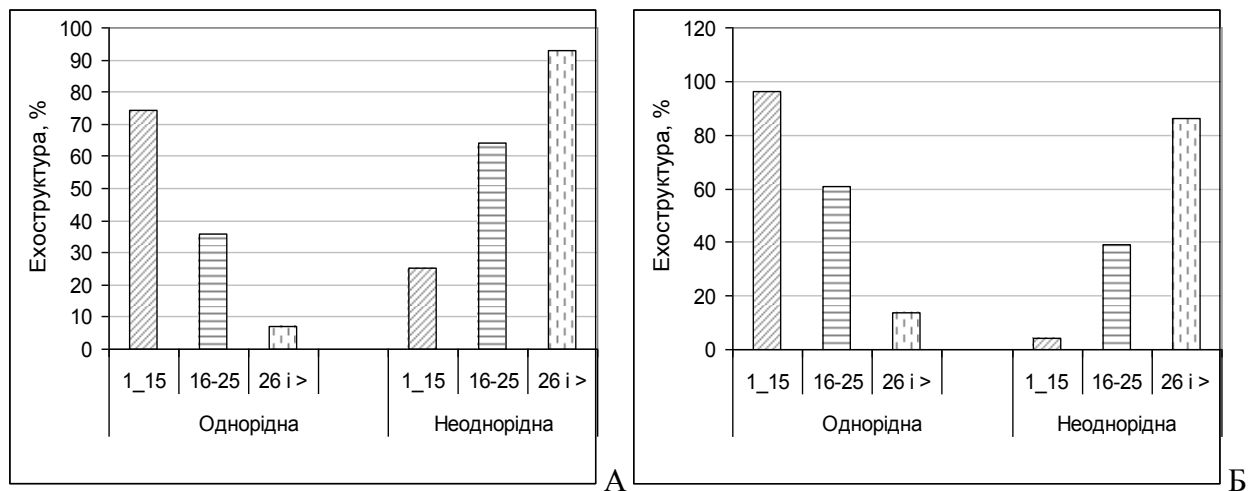


Рис. 3.20. Ехоструктура паранодулярної тканини (А) та тканини контрлатеральної частки (Б) у хворих I підгрупи в залежності від тривалості захворювання.

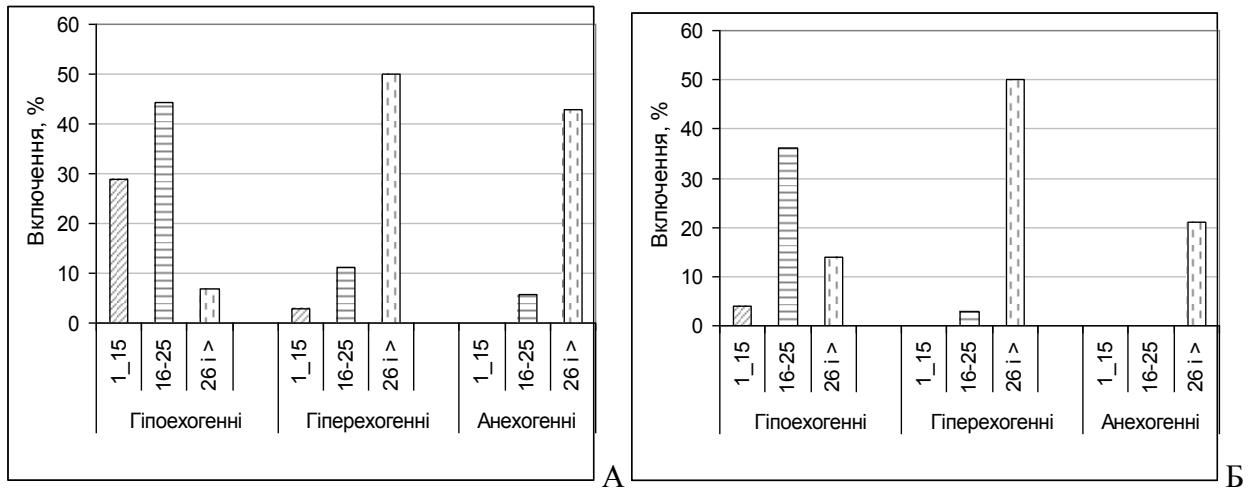


Рис. 3.21. Включення паранодулярної тканини (А) та тканини контрлатеральної частки (Б) у хворих I підгрупи в залежності від тривалості захворювання.

Проведений аналіз результатів дослідження ультразвукографічних параметрів дозволив встановити залежність змін ультразвукографічних показників екстранодулярної тиреоїдної паренхіми від тривалості захворювання.

Нами встановлено, що у пацієнтів I-ої підгрупи з тривалістю захворювання від 1 до 10 років зміни ультразвукографічних параметрів більше виражені в ПТ ніж в ТКЧ. Так, в ПТ зміну ехогенності виявлено у 31,2 % хворих, а в ТКЧ – у 8,3 % хворих. У 12 (25,0 %) хворих на даному періоді структурних змін в ПТ спостерігалася дифузна переважно дрібнозерниста неоднорідність ехографічної картини. У 14 (29,3 %) хворих в ПТ виявлені гіпоехогенні включення продовгуватої лінійної та місцями точкової форми без чітких контурів і меж, які переважно локалізовані навколо дрібних судин і є ультразвукографічним проявом лімфоїдної інфільтрації тиреоїдної тканини. Наявність аналогічних гіпоехогенних включень в ТКЧ, що зумовлюють неоднорідність її структури, виявлено у 2 (4,2 %) хворих з тривалістю захворювання від 1 до 10 років. При дослідженні васкуляризації в ТКЧ встановлено 5 балів, в ПТ – 4 бали. Отже, у пацієнтів з тривалістю захворювання від 1 до 10 років ультразвукографічні зміни незначні, що свідчить про високий рівень морфо-функціональної адаптації тканини до йододефіциту (рис. 3.22).

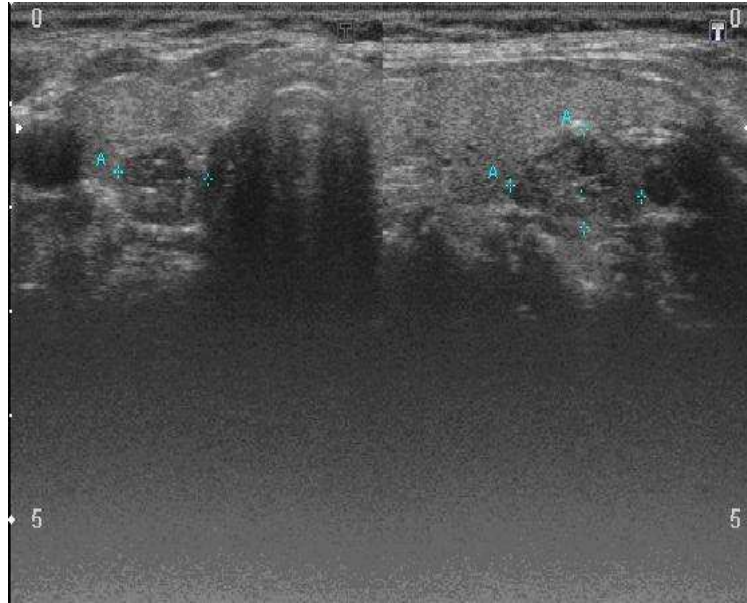


Рис. 3.22. Ультрасонограма (чорно-сіра шкала) правої частки ЩЗ з вузлом. Ізоехогенна структура паранодулярної тканини з наявністю продовговуватих лінійних гіпоехогенних включень.

У хворих I підгрупи з тривалістю захворювання від 11 до 25 років описані зміни ультрасонографічних параметрів більше виражені як в ПТ, так і в ТКЧ, порівняно із хворими з тривалістю захворювання від 1 до 10 років. Звертає увагу той факт, що у хворих з тривалістю захворювання від 11 до 25 років в ТКЧ виявлені гіпоехогенні включення рівномірно розподілені в товщі тканині, а в ПТ характерні поодинокі скупчення навколо капсули вузла, що створюють строкату ехографічну картину. В 19,0 % хворих виявлено підвищення ехогенності ПТ, а також збільшується кількість гіперехогенних включень до 11,1 % та анехогенних – до 6,3 %. В ТКЧ у 39,7 % хворих I підгрупи спостерігається дифузна неоднорідність ехографічної картини від дрібнозернистої до грубозернистої; у 36,5 % хворих виявлені гіпоехогенні включення різної форми без чітких контурів і меж з тенденцією до злиття із зонами середньої або підвищеної ехогенності; у 3,2 % виявлено гіперехогенні включення. Зміни ультрасонографічних параметрів у хворих I підгрупи з тривалістю захворювання від 11 до 25 років представлені на рис. 3.23.



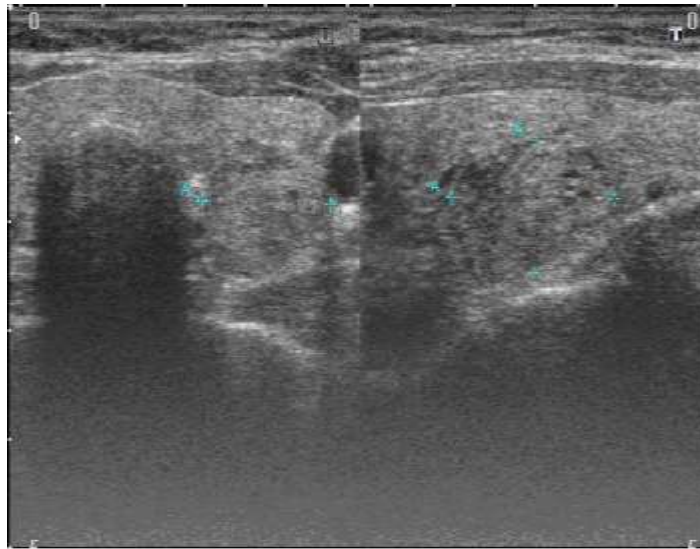


Рис. 3.23. Ультрасонограма (чорно-сіра шкала) правої частки ЩЗ з вузлом. Паранодулярна тканина середньозернистої неоднорідної структури, підвищеної ехогенності з наявністю гіпоехогенних включень з тенденцією до злиття без чітких контурів. По медіальному краю капсули вузла в ПТ візуалізується гіперехогенне включення з чіткими контурами.

За даними табл. 3.8, видно що кількість пацієнтів I підгрупи із тривалістю захворювання від 26 і більше років становить 14 осіб, що в 3,4 раза менше ніж хворих із тривалістю захворювання від 1 до 10 років. Це свідчить, що у більшості хворих із тривалістю захворювання більше 26 років спостерігається наявність вузлів в обох частках ЩЗ. Ультрасонографічно ехогенність паранодулярної паренхіми у всіх пацієнтів I підгрупи із тривалістю захворювання від 26 років і більше років змінена: у 14,3 % хворих ПТ – гіпоехогенна, а у 85,7 % – гіперехогенна. Ехоструктура ПТ в 92,9 % випадків неоднорідна. В товщі ПТ виявлена значна кількість додаткових включень, переважно гіперехогенних (50,0 %) та анехогенних (42,9 %). В ТКЧ порівняно із ультрасонографічними змінами у хворих із тривалістю захворювання від 11 до 25 років також виявлено значне посилення ехогенності (у 35,7 % хворих гіперехогенна тиреоїдна паренхіма ТКЧ). У більшості хворих (85,7 %) в ТКЧ виявлено неоднорідність структури. Слід

відмітити, що у хворих із тривалістю захворювання від 1 до 10 років неоднорідна структура ТКЧ виявлена у 4,2 % хворих. В товщі ТКЧ хворих із тривалістю захворювання більше 26 років виявлена значна кількість переважно гіперехогенних (50,0 %) та анехогенних (21,4 %) включень.

У всіх пацієнтів з двобічним ураженням ЩЗ (35 хворих) ехографічна картина паранодулярної тиреоїдної паренхіми була однотипною. В екстранодулярній паренхімі навколо фолікулів значна кількість гіперехогенних та анехогенних включень з тенденцією до злиття, що обумовлює дольчастість ехоструктури залози (табл. 3.9; рис. 3.24).

Таблиця 3.9

### Ультрасонографічні параметри ПТ у хворих II підгрупи

| Ультрасонографічні показники |               | Хворі II підгрупи (n=35) |    |
|------------------------------|---------------|--------------------------|----|
|                              |               | Абс.                     | %  |
| Ехогенність                  | ізоехогенна   | 3                        | 9  |
|                              | гіпоехогенна  | 6                        | 17 |
|                              | гіперехогенна | 26                       | 74 |
| Ехоструктура                 | однорідна     | 2                        | 6  |
|                              | неоднорідна   | 33                       | 94 |
| Додаткові включення          | гіпоехогенні  | 11                       | 28 |
|                              | гіперехогенні | 13                       | 32 |
|                              | анехогенні    | 16                       | 40 |
| Бали при КДК                 |               | 2                        |    |

Слід відмітити, що гіперехогенні включення відображають наявність та ступінь фіброзних змін тиреоїдної паренхіми, анехогенні включення вказують на кістозну дегенерацію тканини ЩЗ. Гіпо- та ізоехогенні зони локалізуються ближче до периферії часток ЩЗ. Характерно, що тривалість захворювання цієї частини хворих становить від 11 до 30 років.

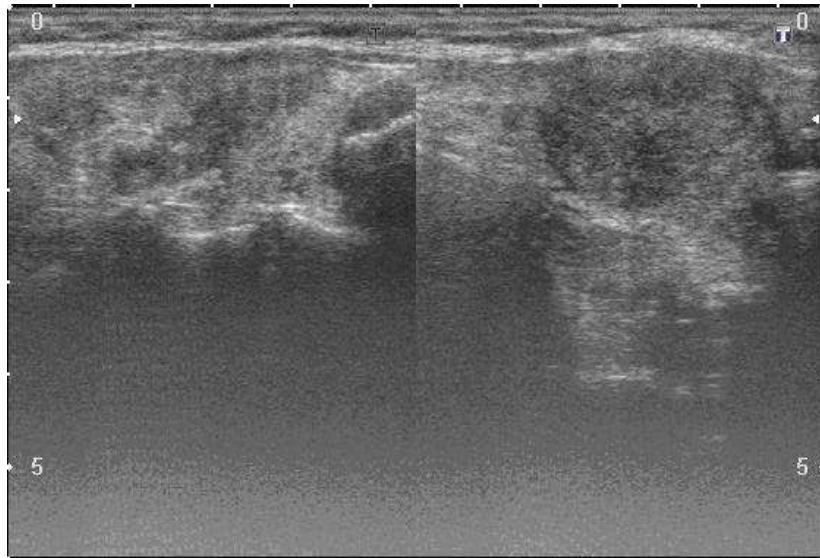


Рис. 3.24. Ультрасонограма (чорно-сіра шкала) правої частки ЩЗ з вузлом. Паранодулярна тканина середньозернистої неоднорідної структури, підвищеної ехогенності з лінійними гіперехогенними та овальними неоднорідними гіпоехогенними ділянками з чіткими контурами.

Ультразвукова картина відповідає певним патоморфологічним змінам тиреоїдної тканини, на фоні яких перебігають процеси репарації, регенерації та дегенерації. Варіабельність ультразвукової картини залежить від ступеня вираженості цих процесів. Аналізуючи зміни ультрасонографічних параметрів екстранодулярної тиреоїдної паренхіми можна відмітити стадійність ультрасонографічних змін в залежності від тривалості захворювання. У пацієнтів із тривалістю захворювання від 1 до 10 років виявлені гіпоехогенні включення продовгуватої лінійної та місцями точкової форми без чітких контурів і меж, які переважно локалізовані навколо дрібних судин і є ультрасонографічним проявом лімфоїдної інфільтрації тиреоїдної тканини, що є відносним ультрасонографічним критерієм прогресуючої компенсаторної функціональної неспроможності гіпертрофованих тиреоцитів. У хворих із тривалістю захворювання від 11 до 25 років виявлена тенденція до злиття гіпоехогенних включень, наростає неоднорідність структури залози, та з'являються гіперехогенні включення в ТКЧ, що відображає розвиток фіброзних змін залози. Найбільш чітко

виражені ультрасонографічні ознаки порушення паренхіматозно стромального синергізму у хворих із тривалістю захворювання більше 26 років. У більшості хворих тканина залози гіперехогенна, з множинними гіперехогенними та анехогенними включеннями, що свідчить про розвиток дегенеративних змін тиреоїдної паренхіми. Що стосується КДК тканини залози, то в динаміці із збільшенням тривалості захворювання інтенсивність кровопостачання тиреоїдної тканини прогресивно знижується.

Таким чином, за результатами УЗД ЩЗ, зокрема ехогенності тканини, наявності включень (ехоструктура), ступенем кровопостачання залози можна оцінити глибину патоморфологічних змін в тканині ЩЗ та тиреоїдному залишку.

Основні результати розділу опубліковані в наукових працях:

1. Шідловський В. О. Морфологічні зміни щитоподібної залози та рівень інтратиреоїдного йоду паранодулярної тканини у хворих на вузловий колоїдний зоб / В. О. Шідловський, О. В. Шідловський, Д. В. Осадчук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 1. – С. 127–129.
2. Осадчук Д. В. Патоморфологічні зміни тиреоїдної тканини у хворих на вузловий колоїдний зоб в ендемічному регіоні / Д. В. Осадчук // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 3. – С. 50–53.
3. Морфологічні трансформації щитоподібної залози та інтратиреоїдний йод – визначальні чинники поопераційних рецидивів вузлового колоїдного зоба / В. О. Шідловський, О. В. Шідловський, Д. В. Осадчук, М. Я. Стасів // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – Т. 27, № 2 – С. 59–61.
4. Патент на корисну модель 45332 (UA), МПК G 09 B 23/28. Спосіб визначення концентрації йоду в біосубстраті / Шідловський В. О., Столяр О. Б., Осадчук Д. В., Шідловський О. В., Фальфушинська Г. І. – № u 2009 04032; заявл. 24.04.2009; опубл. 10.11.2009, Бюл. № 21.

## РОЗДІЛ 4

### РЕГРЕСІЙНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ МОРФОМЕТРІЇ ГІСТОЛОГІЧНИХ І ЦИТОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ТКАНИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ІНТРАТИРЕОЇДНОГО ЙОДУ

В процесі порівняльного аналізу результатів патоморфологічних змін тканини ЩЗ та вмісту загального, неорганічного і органіфікованого йоду виявлена залежність між поступовою втратою здатності ЩЗ до органіфікації неорганічного йоду та розвитку патоморфологічних змін тканини ЩЗ (рис. 4.1).

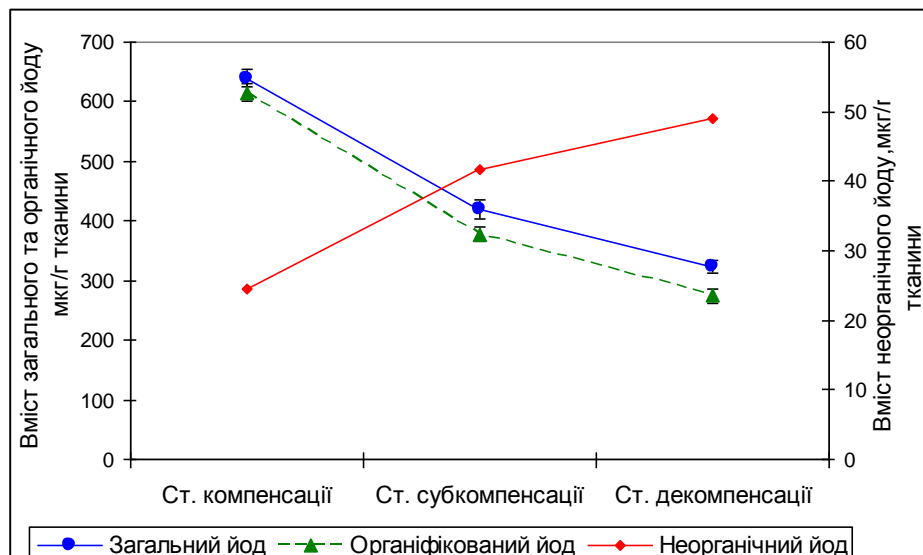


Рис. 4.1. Залежність рівня інтратиреоїдного загального, неорганічного і органіфікованого йоду від стадії патоморфологічних змін в ТКЧ.

Для вивчення цієї залежності було застосовано множинний регресійний аналіз, який широко використовується при обробці результатів медичних та еколого-гігієнічних досліджень з метою встановлення характеру спільного впливу чинників на стан здоров'я людини, розрахунку прогнозованого значення показника та/або функції, а також ранжування чинників за ступенем їх впливу на стан організму [244]. Результатом аналізу є розрахунок коефіцієнтів рівняння  $Y=b_0+b_1X_1+\dots+b_iX_i$ , де  $b_0, b_1, b_i$  - регресійні коефіцієнти,

а  $X_1, X_i$  – фактори ризику, тобто морфологічна характеристика зони ураження та тривалість розвитку захворювання. Всі регресійні моделі вірогідні: значення квадрата коефіцієнта множинної кореляції (коефіцієнт детермінації) більше 0,812, тобто навіть найслабша регресійна модель пояснює не менше 87 % розсіювання вмісту йоду щодо даних морфометрії цитологічних та гістологічних препаратів.

У ТКЧ та ПТ ЩЗ до визначальних факторів змін вмісту неорганічного йоду належать кількість колоїду, лімфоїдної інфільтрації. У більшості випадків простежується позитивна залежність показника від тривалості захворювання, що підтверджено і результатами дисперсійного аналізу сепаратних показників.

Вміст органіфікованого йоду в ПТ ЩЗ залежить від кількості тиреоїдного епітелію, висоти ядра тиреоцита та діаметра ядра фолікула. В ТКЧ ЩЗ предиктори змін йоду виражені лише висотою ядра тиреоцита. Очевидно, тканинна специфічність моделей змін йоду зумовлена різним ступенем ураження тканини ЩЗ. Слід відмітити, що у хворих з однаковою тривалістю захворювання в ПТ патоморфологічні зміни є більш виражені у порівнянні із такими в ТКЧ. Здатність до органіфікації йоду знаходиться також у вірогідній оберненій залежності від тривалості проживання пацієнтів в йододефіцитному регіоні, що відображає загальні закономірності морфо-функціональних змін ЩЗ та не залежить від введення в аналіз моделей додаткових предикторів.

Ґрунтуючись на результатах проведених нами морфологічних досліджень, встановленій високій позитивній кореляції між даними морфометрії гістологічних та цитологічних препаратів тканини ЩЗ (див. табл. 3.4), становило інтерес оцінити взаємовідношення між фракційним розподілом йоду і показниками морфометрії цитологічних препаратів тканини ЩЗ з метою встановлення стадії патоморфологічних змін тканини залози, що є визначальним для вибору стратегії лікування за даними первинної діагностики (табл. 4.1). Така модель відображала б стадійність

розвитку захворювання та відповідала б закономірностям, встановленим за допомогою порівняння абсолютних результатів.

Таблиця 4.1

**Модель розрахунку рівня неорганічного та органіфікованого йоду  
в ПТ та в ТКЧ ЩЗ за результатами морфометрії цитологічних та  
гістологічних препаратів**

| Показник                 | Регресійне рівняння  | Коефіцієнт детермінації | Критерій Фішера |
|--------------------------|--|-------------------------|-----------------|
| Паранодулярна тканина ЩЗ |  |                         |                 |
| Йод неорганічний         | $f(I_n) = -13.6675 - 3.7884 \times$<br>(Тиреоїдний епітелій)* +<br>$2.1152 \times$ (Колоїд)* - $0.8303 \times$<br>(Строма)* + $2.0709 \times$<br>(Лімфоїдна інфільтрація)* +<br>$10.9012 \times$ (Тривалість<br>захворювання)*   | $R^2 = 0,925$           | $F = 137.7$     |
|                          | $f(I_n) = 20.09051 - 3.64253 \times$<br>(Тиреоїдний епітелій <sup>п</sup> )* +<br>$0.98948 \times$ (Колоїд <sup>п</sup> )* + $0.85440$<br>$\times$ (Строма <sup>п</sup> )* + $1.42654 \times$<br>(Лімфоїдна інфільтрація <sup>п</sup> )* +<br>$3.08184 \times$ (Тривалість<br>захворювання)* | $R^2 = 0,919$           | $F = 125.8$     |
| Йод органіфікований      | $f(I_o) = 998.807 + 35.355 \times$<br>(Тиреоїдний епітелій)* - $19.286$<br>$\times$ (Колоїд)* + $8.080 \times$ (Строма)<br>- $9.710 \times$ (Лімфоїдна<br>інфільтрація)* - $135.728 \times$<br>(Тривалість захворювання)*  | $R^2 = 0,909$           | $F = 110.7$     |
|                          | $f(I_o) = 753.4126 + 28.9944 \times$<br>(Тиреоїдний епітелій <sup>п</sup> )* -<br>$9.7002 \times$ (Колоїд <sup>п</sup> )* - $0.8789 \times$<br>(Строма <sup>п</sup> ) - $9.7135 \times$<br>(Лімфоїдна інфільтрація <sup>п</sup> ) -<br>$88.1001 \times$ (Тривалість<br>захворювання)*        | $R^2 = 0,907$           | $F = 108,5$     |

| Тканина контрлатеральної частки ЩЗ |   |               |             |
|------------------------------------|---|---------------|-------------|
| Йод<br>неорганічний                | $f(I_n) = -5.40939 - 2.31513 \times$<br>(Тиреоїдний епітелій)* +<br>$1.37642 \times$ (Колоїд)* - $0.61396 \times$<br>(Строма) + $1.02264 \times$<br>(Лімфоїдна інфільтрація)* +<br>$7.80005 \times$ (Тривалість<br>захворювання)*   | $R^2 = 0,844$ | $F = 60,3$  |
|                                    | $f(I_n) = 8.19892 - 2.25537 \times$<br>(Тиреоїдний епітелій <sup>п</sup> )* -<br>$0.96889 \times$ (Колоїд <sup>п</sup> ) - $0.03097 \times$<br>(Строма <sup>п</sup> ) + $1.41381 \times$<br>(Лімфоїдна інфільтрація <sup>п</sup> )* +<br>$1.41381 \times$ (Тривалість<br>захворювання)* | $R^2 = 0,861$ | $F = 69,1$  |
| Йод<br>органіфікований             | $f(I_o) = 450.4987 + 4.0395 \times$<br>(Тиреоїдний епітелій) + $4.7389 \times$<br>(Колоїд) - $5.2052 \times$ (Строма) -<br>$8.5325 \times$ (Лімфоїдна<br>інфільтрація)* - $23.9646 \times$<br>(Тривалість захворювання)   | $R^2 = 0,935$ | $F = 159,1$ |
|                                    | $f(I_o) = 596.2984 + 9.9824 \times$<br>(Тиреоїдний епітелій <sup>п</sup> ) + $0.7181$<br>$\times$ (Колоїд <sup>п</sup> ) - $6.9841 \times$ (Строма <sup>п</sup> )<br>+ $7.2438 \times$ (Лімфоїдна<br>інфільтрація <sup>п</sup> ) - $41.7836 \times$<br>(Тривалість захворювання)*       | $R^2 = 0,939$ | $F = 169,3$ |

Примітка. Тривалість захворювання: 2 – 1-5 років, 3 – 6-10 років, 4 – 11-15 років, 5 – 16-20 років, 6 – 21-25 років, 7 – 26-30 років, 8 - > 30 років; x<sup>п</sup> - параметри визначені при ТАПБ; \*- показник, який вносить вірогідний вклад у визначення функції (p<0,05).

Таким чином, підставивши в рівняння моделей цифрові значення результатів морфометрії цитологічних чи гістологічних препаратів, можемо розрахувати прогнозований рівень інтратиреоїдного неорганічного та організованого йоду, що має визначальне значення для вибору тактики і об'єму післяопераційної реабілітації хворих на ВКЗ.



На підставі визначення морфометричних параметрів цитологічних препаратів тканини ЩЗ, отриманих з допомогою ТАПБ, та рівня інтратиреоїдного йоду у хворих на ВКЗ за допомогою множинного регресійного аналізу розроблено моделі, які дозволяють прогностично обрахувати рівень загального та неорганічного інтратиреоїдного йоду за даними морфометрії цитологічних препаратів без урахування тривалості захворювання.

для паранодулярної тканини ЩЗ

$$f(I_z) = 361,201 + 26.3481 \times (TE)^* + 0.8455 \times (K) - 14.2828 \times (C)^* + 2.7670 \times (ЛП) \quad (4.1)$$

$$f(I_n) = 34.6336 - 3.81108 \times (TE)^* + 0.6867 \times (K)^* + 1.41063 \times (C)^* + 0.9867 \times (ЛП)^* \quad (4.2)$$

для тканини контрлатеральної частки ЩЗ

$$f(I_z) = 437.8939 - 7.3632 \times (TE) + 12.3969 \times (K)^* - 15.5022 \times (C)^* + 19.1233 \times (ЛП)^* \quad (4.3)$$

$$f(I_n) = 33.12604 - 0.22488 \times (TE) - 0.49549 \times (K)^* + 1.04960 \times (C)^* + 0.0682 \times (ЛП) \quad (4.4)$$

де  $f$  – рівень інтратиреоїдного йоду,  $TE$  – тиреоїдний епітелій (%),  $K$  – колоїд (%),  $C$  – строма (%),  $ЛП$  – лімфоїдна інфільтрація (%),  $I_n$  – вміст неорганічного йоду (мг/кг);  $I_z$  – вміст загального йоду (мг/кг), \* – показник, який вносить вірогідний вклад у визначення функції ( $p < 0,05$ ).

Отримані моделі дозволяють за результатами морфометрії цитологічних препаратів обрахувати рівень загального та неорганічного інтратиреоїдного йоду на етапі післяопераційної реабілітації, що дає можливість оцінити адекватність терапії в післяопераційному періоді.

Основні результати розділу опубліковані в науковій праці:

1. Шідловський В. О. Морфологічні зміни щитоподібної залози та рівень інтратиреоїдного йоду паранодулярної тканини у хворих на вузловий колоїдний зоб / В. О. Шідловський, О. В. Шідловський, Д. В. Осадчук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 1. – С. 127–129.

## РОЗДІЛ 5

### ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ВУЗЛОВОГО КОЛОЇДНОГО ЗОБА

#### 5.1. Характеристика оперативних втручань і технологія їх виконання у хворих на вузловий колоїдний зоб

Визначальним у показаннях до хірургічного лікування вважаємо розмір вузла, кількість вузлів та наявність компресії зобнозміненої тиреоїдної тканини на органи і структури шиї. Таким чином, показанням до операції були вузловий та багатовузловий колоїдний зоб II ст з компресійним синдромом, функціональна автономія вузла, за грудиною локалізація зоба, а також за бажанням пацієнта – косметична вада.

При виборі об'єму операції враховували кількість та локалізацію вузлів у ЩЗ, зокрема, у випадку вузла в одній частці перевагу надавали гемітиреоїдектомії, а при макроскопічно незмінній тканині ЩЗ виконували резекцію частки. При БВКЗ з локалізацією вузлів в одній частці ЩЗ виконували гемітиреоїдектомію. Видалення перешийка і пірамідальної частки виконували в кожному випадку гемітиреоїдектомії і вважаємо цей момент операції обов'язковим. При двобічному БВКЗ операцією вибору була тиреоїдектомія (табл. 5.1).

*Таблиця 5.1*

#### Характеристика оперативних втручань

| Виконані оперативні втручання | Характеристика зоба |           | Всього |
|-------------------------------|---------------------|-----------|--------|
|                               | Одnobічний          | Двobічний |        |
| Резекція частки ЩЗ            | 24                  | -         | 24     |
| Гемітиреоїдектомія            | 100                 | -         | 100    |
| Тиреоїдектомія                | 1                   | 35        | 36     |
| Всього                        | 125                 | 35        | 160    |

Операції на ЩЗ проводили за екстрафасціальною методикою. При цьому вважали за необхідне дотримуватись послідовності виконання операції. При виділенні ЩЗ не пересікали претрахеальні м'язи, оскільки їх пересічення призводить до збільшення тривалості післяопераційного періоду, розвитку рубцевих зрощень між м'язами, куксою ЩЗ і гортанню.

Адекватний доступ досягали відшаруванням шкірно-фасціального лоскута догори і широким повздовжнім розтином фасції по серединній лінії шиї. Виділення ЩЗ чи її частки проводили екстрафасціально з обов'язковою візуалізацією верхніх гортанних, поворотних нервів та паращитоподібних залоз. З метою попередження пошкодження верхніх гортанних нервів під час операції уникали віддаленого лігування верхніх щитоподібних судин і пересікали їх в безпосередній близькості до капсули залози.

Таким чином, при виконанні оперативного втручання на ЩЗ ми дотримувалися наступних основних положень техніки операції:

а) при мобілізації верхнього полюсу ЩЗ роздільно перев'язували верхні щитоподібні судини “на залозі”, що знижувало ризик ушкодження зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва (рис 5.1);

б) прецизійна хірургічна техніка з екстрафасціальними маніпуляціями;

в) оперування на “сухому” операційному полі, ретельне лігування обох (проксимального і дистального) кінців судин максимально близько до капсули ЩЗ із застосуванням біполярної діатермо-, ультразвукової коагуляції сучасних місцевих гемостатиків (по потребі);

г) виконання операції з мінімальною кількістю інструментів в рані;

д) обов'язкова ідентифікація прищитоподібних залоз і поворотних нервів (рис 5.2);

е) дотримання етапності виконання екстрафасціальної (гемі-) чи тиреоїдектомії (рис 5.3).

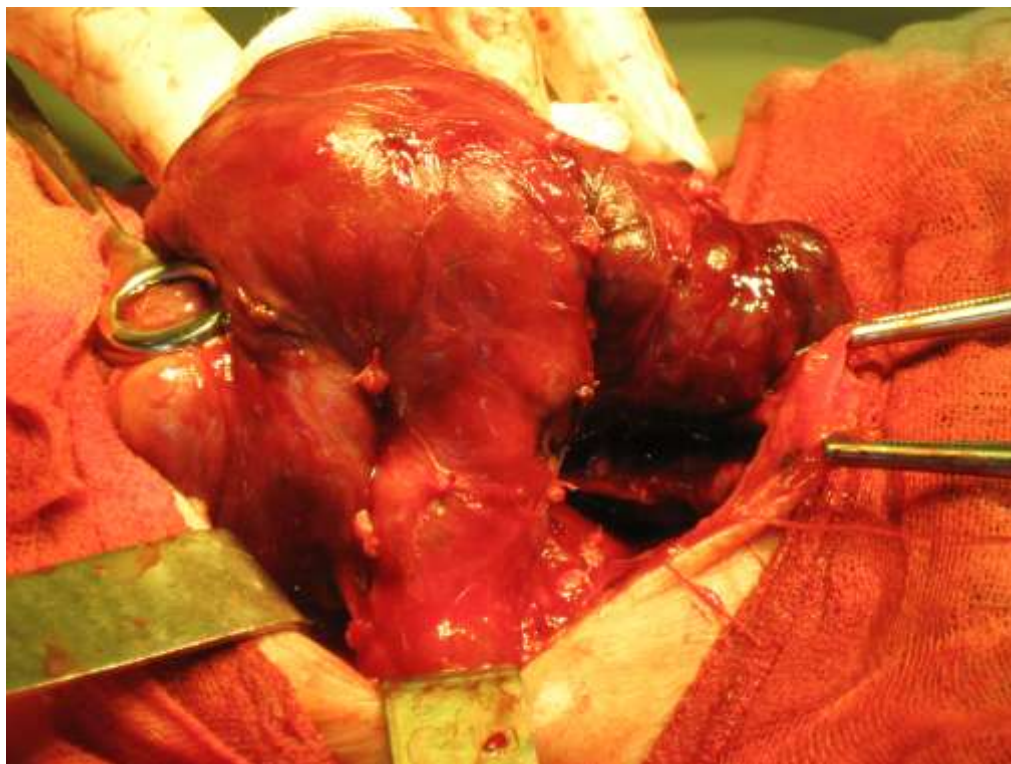


Рис 5.1. Правобічна гемитиреоїдектомія. Поступове, згідно ділянок маніпуляцій, видалення частки.

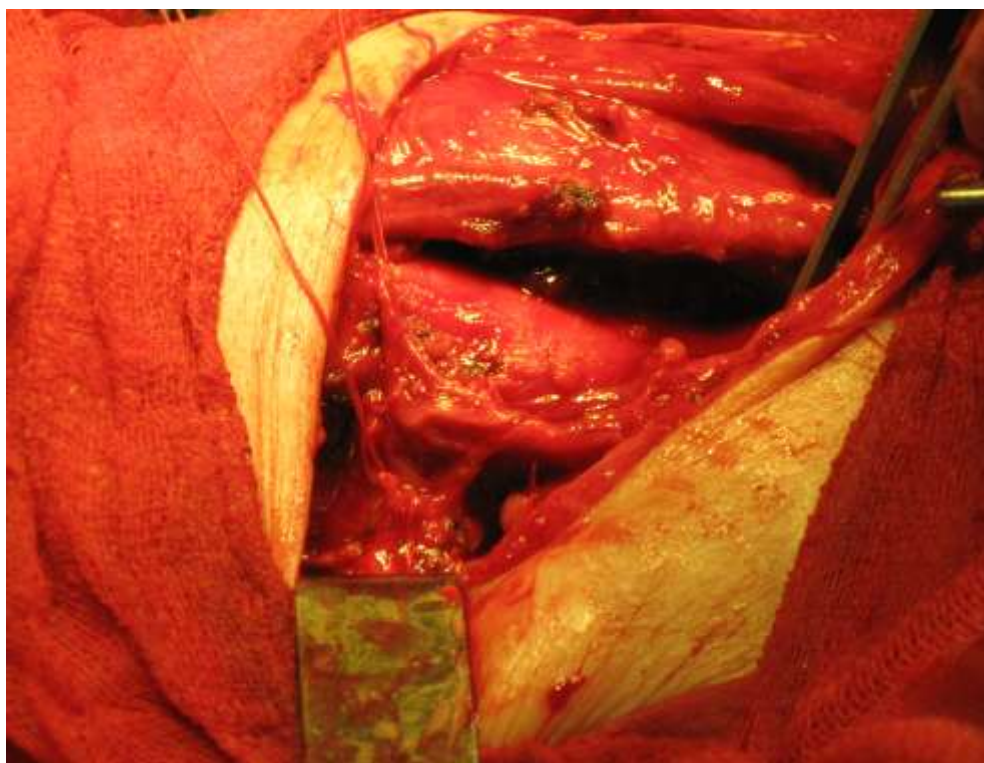


Рис 5.2. Видалена права частка. Виділений поворотний нерв.

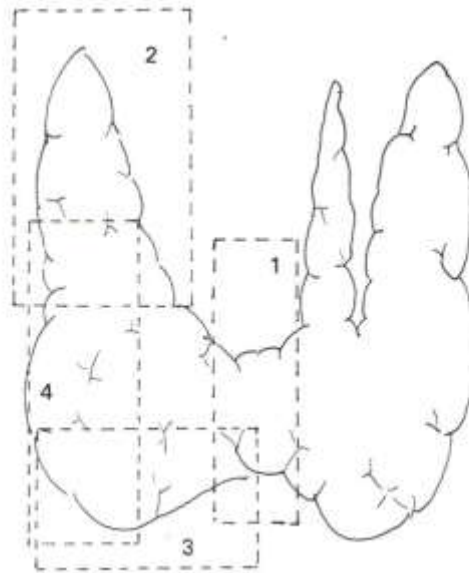


Рис 5.3. Ділянки і послідовність виконання хірургічних маніпуляцій при тироїдектомії: 1 – середня ділянка; 2 – верхня ділянка; 3 – нижня ділянка; 4 – латеральна ділянка.

При зашиванні післяопераційної рани на шкіру накладали косметичні шви. Оперативне втручання завершували дренажуванням операційної рани, через окрему контрапертуру ПХВ-трубкою, до якої налаштували активний дренаж. Дренажні трубки видаляли на першу добу післяопераційного періоду. Шви з післяопераційної рани знімали на 3-4-ту добу після операції.

З метою об'єктивізації специфічних ускладнень хірургічного лікування (пошкодження гортанних нервів та післяопераційного гіпаратиреозу) усім хворим перед оперативним втручанням та в післяопераційному періоді проводили контроль рухомості голосових складок шляхом непрямой ларингоскопії та визначення вмісту іонізованого кальцію у сироватці крові.

Для оцінки перебігу післяопераційного періоду ми виділяли 2 групи ускладнень: специфічні післяопераційні ускладнення (тимчасові та постійні) та інфекційні ускладнення з боку післяопераційної рани.

Специфічні післяопераційні ускладнення в залежності від методу та об'єму оперативного втручання на ЩЗ представлені у табл. 5.2.

**Специфічні післяопераційні ускладнення у хворих основної групи**

| Тип операції       | N   | Ускладнення    |      |          |   |                    |      |          |      |
|--------------------|-----|----------------|------|----------|---|--------------------|------|----------|------|
|                    |     | Пошкодження ПН |      |          |   | П/о гіпокальціємія |      |          |      |
|                    |     | транзиторні    |      | постійні |   | транзиторні        |      | постійні |      |
|                    |     | Абс.           | %    | Абс.     | % | Абс.               | %    | Абс.     | %    |
| Резекція частки ЩЗ | 24  | -              | -    | -        | - | 1                  | 0,62 | -        | -    |
| Гемітиреоїдектомія | 100 | 3              | 1,88 | -        | - | 3                  | 1,88 | -        | -    |
| Тиреоїдектомія     | 36  | 3              | 1,88 | -        | - | 4                  | 2,5  | 1        | 0,63 |
| Всього             | 160 | 6              | 3,76 | -        | - | 8                  | 5,0  | 1        | 0,63 |

Специфічні післяопераційні ускладнення фіксували на підставі заключення непрямой ларингоскопії та дослідження вмісту іонізованого кальцію у сироватці крові.

Слід відмітити, що клінічні прояви транзиторного пошкодження поворотних нервів (дисфонічні або дисфагічні явища) проходили до 10 доби післяопераційного періоду. Клінічні прояви транзиторних пошкоджень прищитоподібних залоз, що проявлялися гіперстезіями та явищами підвищеної м'язової збудливості, купувалися після внутрішньовенного введення розчину глюконату чи хлориду кальцію та зникали до 7 доби післяопераційного періоду. При цьому контроль рівня кальцію в крові протягом 5-7 діб повинен бути щоденним. За цей період внутрішньовенне введення препаратів кальцію необхідно замінити пероральним в поєднанні з препаратами вітаміну D<sub>3</sub> (кальцій-вітрум, рокалтрол, форкал).

Нагноєння післяопераційної рани зареєстровано у 1 хворої після тиреоїдектомії та у 5 хворих виявлено інфільтрат в ділянці післяопераційної рани. В усіх випадках після проведення адекватної терапії відбулося загоєння післяопераційної рани. У випадках інфільтрації післяопераційної рани ми використовували місцево розчин 15 % діметиду на фізрозчині протягом 2-3 днів до появи позитивного ефекту. Виписували хворих із стаціонару на 4-5

добу післяопераційного періоду. Тривалість лікування хворих склала  $5,0 \pm 0,25$  діб. Після операції всім хворим рекомендували перебувати під періодичним наглядом ендокринолога.

Впровадження запропонованої техніки оперативного втручання дозволяє звести до мінімуму рівень специфічних ускладнень та створити оптимальні умови для загоєння рани.

## **5.2. Віддалені результати хірургічного лікування хворих на вузловий колоїдний зоб та ретроспективний аналіз причин рецидивів зоба**

Для оцінки адекватності критеріїв вибору об'єму оперативного втручання у хворих на ВКЗ у 2007 році провели аналіз віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів за період з 2003 по 2006 роки. Обстежили 106 із 160 оперованих хворих. Серед них 84 хворих, оперованих з приводу однобічного вузлового зоба (I-а підгрупа) та 22 пацієнти з двобічним зобом (II-підгрупа) (табл. 5.3, 5.4, рис. 5.4).

*Таблиця 5.3*

### **Оперативні втручання у повторно обстежених хворих I підгрупи в залежності від стадії патоморфологічних змін в ТКЧ**

| Виконані оперативні втручання | Однобічний зоб (n=84)     |                              |                             | Всього |
|-------------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------|
|                               | Стадія компенсації (n=53) | Стадія субкомпенсації (n=20) | Стадія декомпенсації (n=11) |        |
| Резекція частки ЩЗ            | 14                        | 4                            | 0                           | 18     |
| Гемітиреоїдектомія            | 39                        | 16                           | 10                          | 65     |
| Тиреоїдектомія                | 0                         | 0                            | 1                           | 1      |
| Всього                        | 53                        | 20                           | 11                          | 84     |

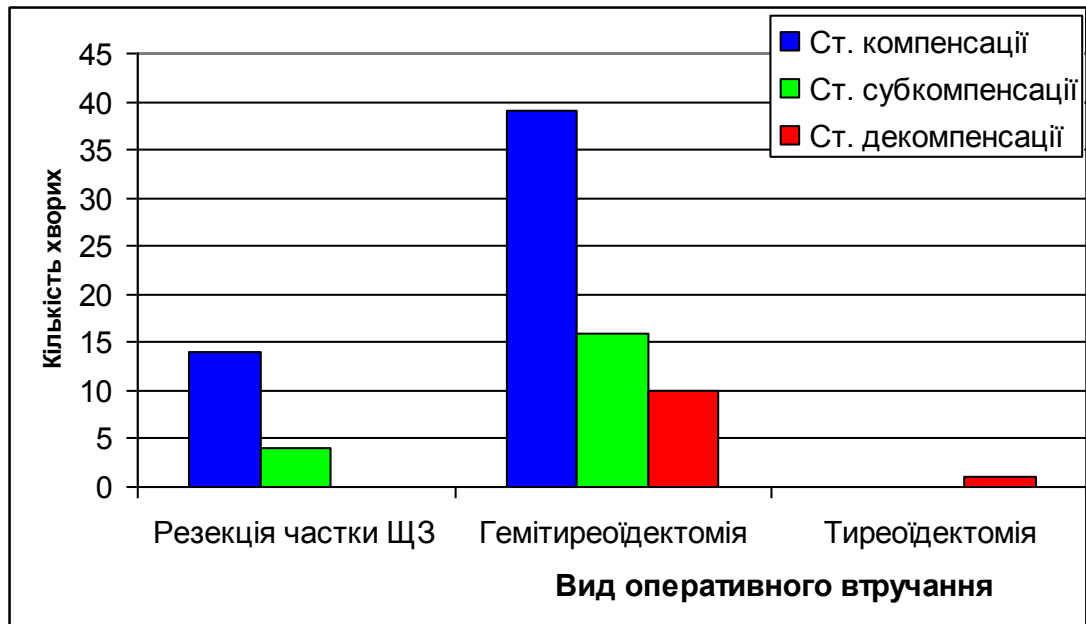


Рис. 5.4. Оперативні втручання у хворих I підгрупи з урахуванням стадії патоморфологічних змін в ТКЧ на час операції.

Таблиця 5.4

**Оперативні втручання у повторно обстежених хворих на БВКЗ  
II підгрупи в залежності від стадії патоморфологічних змін в ПТ**

| Виконані оперативні втручання | Двобічний зоб (n=22)        |                                |                                |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                               | Стадія компенсації<br>(n=0) | Стадія субкомпенсації<br>(n=0) | Стадія декомпенсації<br>(n=22) |
|                               | Тиреоїдектомія              | 0                              | 0                              |

Віддалені результати оцінювали за кількістю рецидивів ВКЗ, функціональними змінами тиреоїдного залишку (рівень ТТГ в плазмі крові) та змінами структури тиреоїдної тканини за даними УЗД в залежності від стадії патоморфологічного процесу в залишеній частці на час операції. У випадках виявлення вузлів в тиреоїдному залишку виконували ТАПБ останніх з метою визначення їх морфологічної характеристики.



Для оцінки віддалених результатів хірургічного лікування хворих на ВКЗ, яким виконана операція в об'ємі резекції частки враховували стадії патоморфологічних змін в ТКЧ та в ПТ (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Стадії патоморфологічних змін в ТКЧ та ПТ на момент операції у повторно обстежених хворих I підгрупи після резекційних операцій**

| Ділянка тканини ЩЗ | Однобічний зоб (n=18) |                       |                      |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
|                    | Стадія компенсації    | Стадія субкомпенсації | Стадія декомпенсації |
| ТКЧ                | 14                    | 4                     | –                    |
| ПТ                 | 4                     | 12                    | 2                    |

Слід зазначити, що усім хворим II підгрупи (хворі на багатовузловий двобічний колоїдний зоб, n=22) виконали тиреоїдектомію, патоморфологічні зміни паренхіми залози у хворих на двобічний вузловий колоїдний зоб в різних ділянках ПТ відповідали стадії декомпенсації (інтегральний показник сумарної функції від 2,5 і більше) (табл. 5.4). У повторно обстежених хворих II підгрупи після операції тиреоїдектомії за даними УЗД в жодному випадку не виявлено рецидивів ВКЗ, а середній рівень ТТГ на фоні замісної терапії препаратами LТ<sub>4</sub> становив 3,6±0,4 мОд/л.

З метою оцінки адекватності вибраних і виконаних оперативних втручань у хворих на ВКЗ ми провели ретроспективний аналіз результатів хірургічного лікування (табл 5.6). Слід відмітити, що (табл. 5.6, 5.7, 5.8, 5.9 і далі) в графі “УЗД –зміни” відмічено хворих, в яких за даними УЗД виявлено зміни структури тиреоїдного залишку, характерні для прогресування захворювання (збільшення об'єму тиреоїдного залишка, посилення ехогенності, неоднорідність структури за рахунок появи або збільшення кількості гіпо- чи гіперехогенних включень). В графі “рецидив” відмічено хворих, у яких за даними УЗД та ТАПБ стверджено наявність рецидиву ВКЗ. У графі “рівень ТТГ” вказано середнє значення рівня ТТГ в плазмі крові (M±m) в залежності від виконаного оперативного втручання.

Таблиця 5.6

**Віддалені результати хірургічного лікування хворих I підгрупи**

| Виконані оперативні втручання (n=84) | Рівень ТТГ | УЗД-зміни  | Рецидив    |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|
| Резекція частки ЩЗ (n=18)            | 2,8±0,3    | 6 (33,3 %) | 3 (16,6 %) |
| Гемітиреоїдектомія (n=65)            | 5,3±0,6    | 10 (15,4)  | 7 (10,8)   |
| Тиреоїдектомія (n=1)                 | 2,7        | -          | -          |

Всі рецидиви ВКЗ після резекційних операцій виникли в куksі резектованої частки. Рівень ТТГ у цих хворих після операції був в межах норми і становив 2,8±0,3 мОд/л. Для встановлення причини розвитку післяопераційного рецидиву ми провели аналіз результатів хірургічного лікування в залежності від стадій патоморфологічних змін в ПТ на момент операції (табл. 5.7). Також у всіх випадках порівнювали результати сонографії тиреоїдного залишку з такими ж, визначеними до операції.

Таблиця 5.7

**Віддалені результати хірургічного лікування хворих I підгрупи після резекційних операцій в залежності від стадії патоморфологічних змін в ПТ**

| Віддалені результати | Стадія компенсації<br>n=4 | Стадія субкомпенсації<br>n=12 | Стадія декомпенсації<br>n=2 |
|----------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Рецидиви             | -                         | 1                             | 2                           |
| УЗД-зміни            | -                         | 6                             | -                           |

Проведений аналіз показав, що після операцій резекції частки у 6 (33,3 %) з 18 обстежених хворих виявлені УЗ-ознаки прогресування патоморфологічних змін у куksі оперованої частки. Ретроспективний аналіз дав змогу встановити, що патоморфологічні йододефіцитні зміни в ПТ цих хворих відповідали стадії субкомпенсації з інтегральним показником

сумарної функції у межах від 2,0 до 2,3. В післяопераційному періоді ці пацієнти згідно рекомендацій лікаря систематично вживали препарати йоду або ж йодовану сіль, тобто фактор продовження дії йододефіциту після операції був ліквідований. Отже, незважаючи на створені адекватні умови для функціонування тиреоїдного залишку патоморфологічні зміни в ньому прогресували. Слід зауважити, що за рівних умов у пацієнтів, в яких йододефіцитні патоморфологічні зміни в тиреоїдному залишку відповідали стадії компенсації і субкомпенсації з інтегральним показником сумарної функції у межах від 1,5 до 2,0, УЗ картина в порівнянні з доопераційними показниками не погіршилася. Ці встановлені дані свідчать про те, що патоморфологічні зміни в залозі на фоні йододефіциту в стадії субкомпенсації з показником сумарної функції у межах від 2,0 до 2,3 є незворотними і такими, що здатні прогресувати за умов ліквідації йододефіциту, або ж що лікування в післяопераційному періоді є недостатнім і малоефективним. Проте, це припущення потребує уточнення і спеціальних досліджень.

Окрім погіршення УЗ картини в куксі оперованої частки ще у 3 пацієнтів діагностований рецидив ВКЗ (див. табл. 5.7). Аналіз цих випадків показав, що на час операції патоморфологічні йододефіцитні зміни в ПТ в одному випадку відповідали стадії субкомпенсації з інтегральним показником сумарної функції 2,35 і ще у двох хворих – стадії декомпенсації з показником сумарної функції відповідно 2,67 та 2,94. Всі ці пацієнти в післяопераційному періоді вживали згідно рекомендацій, препарати неорганічного йоду.

Доречно зауважити, що у хворих, в яких в куксі залози були відсутні ознаки пролонгації структурної перебудови за даними морфологічних досліджень на час операції патоморфологічні йододефіцитні зміни відповідали стадії компенсації (4) та субкомпенсації (5) з інтегральним показником сумарної функції у межах від 1,5 до 2,0.

Аналіз УЗ картини ТКЧ і порівняння її з даними до операції показали, що вони загалом не змінилися, тобто залишались на попередньому рівні.

Таким чином, підводячи підсумок аналізу віддалених результатів операції резекції частки залози з приводу одновузлового зоба, слід відмітити, що з 18 повторно обстежених хворих у 9 (50 %) йододефіцитні патоморфологічні зміни в паренхімі кукси прогресували і у 3 (33,3 %) з них розвинувся рецидив ВКЗ. Всі випадки погіршення структури паренхіми кукси мали місце при інтегральному показнику сумарної функції більше 2,0. Наявність рецидивів ВКЗ в куксі резекованої частки після операції резекції частки ЩЗ вказує на неадекватний об'єм операції, оскільки такий об'єм операції не передбачає повне видалення патологічно зміненої паренхіми, яка є субстратом розвитку рецидивів ВКЗ.

*Таблиця 5.8*

**Віддалені результати хірургічного лікування хворих I підгрупи в стадії компенсації патоморфологічних змін в ТКЧ після операції гемітиреоїдектомії (n=39)**

| Рівень ТТГ | УЗД-зміни | Рецидив |
|------------|-----------|---------|
| 3,4±0,2    | -         | -       |

Окремому аналізу підлягають результати повторних обстежень пацієнтів, оперованих з моновузловим і багатовузловим колоїдним зобом в одній частці, яким виконана гемітиреоїдектомія. У 10 (15,4 %) з 65 обстежених в ТКЧ виявлені УЗ ознаки прогресування йододефіцитної перебудови органа і ще у 7 (10,8 %) – вузлова трансформація частки (див. табл. 5.6). Всі ці зміни розвинулись на фоні вживання пацієнтами препаратів неорганічного йоду чи йодованої солі. Аналіз випадків прогресування структурних змін показав, що у одних пацієнтів при морфологічному дослідженні в ТКЧ були зміни, характерні для стадії субкомпенсації (5 випадків) з інтегральним показником сумарної функції у межах від 2,0 до 2,32 (табл. 5.9) та для стадії

декомпенсації (5 випадків) з інтегральним показником сумарної функції у межах від 2,5 до 2,68 (табл. 5.10).

Таблиця 5.9

**Віддалені результати хірургічного лікування хворих I підгрупи в стадії субкомпенсації патоморфологічних змін в ТКЧ після операції гемітиреоїдектомії (n=16)**

| Рівень ТТГ | УЗД-зміни | Рецидив |
|------------|-----------|---------|
| 6,5±0,6    | 5         | 2       |

Таблиця 5.10

**Віддалені результати хірургічного лікування хворих I підгрупи в стадії декомпенсації патоморфологічних змін в ТКЧ після операції гемітиреоїдектомії (n=10)**

| Рівень ТТГ | УЗД-зміни | Рецидив |
|------------|-----------|---------|
| 11,7±2,1   | 5         | 5       |

Отже, УЗ-ознаки прогресування йододефіцитних патоморфологічних змін в залишеній частці ЩЗ виявлено у пацієнтів, у яких на час операції мали місце зміни структури паренхіми, які відповідали стадіям субкомпенсації і декомпенсації з інтегральним показником сумарної функції у межах від 2,0 до 2,68.

Рецидиви ВКЗ після гемітиреоїдектомії в неоперованій частці ЩЗ діагностовано у 7 (10,8 %) випадках. Проведений аналіз залежності рецидивів зоба від стадії патоморфологічних змін у ТКЧ показав, що в двох випадках мала місце стадія субкомпенсації з показником сумарної функції 2,43 та 2,48 і п'яти випадках – стадія декомпенсації (показник сумарної функції у межах від 2,79 до 3,20).

Отже, аналіз 65 випадків операцій гемітиреоїдектомії з приводу однобічного одно і багатовузлового колоїдного зоба показав, що у хворих з патоморфологічними змінами в тиреоїдному залишку на час операції,

властивими для стадії компенсації ( $n=39$ ), прогресування структурних змін і змін функції не виявлено в жодному випадку (див. табл. 5.8). З 16 спостережень, у яких на час операції були йододефіцитні патоморфологічні зміни в паренхімі частки характерні для стадії субкомпенсації загалом прогресування процесу виявлено у 7 (44,0 %), з них у 2 (28,6 %) – рецидив ВКЗ (див. табл. 5.9). У 10 оперованих хворих на час операції в залишеній частці ЩЗ були патоморфологічні зміни, які є визначальними для стадії декомпенсації. У всіх пацієнтів при повторному обстеженні виявлено ознаки прогресування патоморфологічного процесу і у половини з них розвинувся рецидив ВКЗ (див. табл. 5.10). Ознаки гіпотиреозу мали місце у 8 хворих.

Очевидно, що в цій стадії виконання органозберігаючих операцій є недоцільним з огляду на рецидиви ВКЗ. Про те, що ця стадія структурних змін є небезпечною в плані розвитку рецидивів свідчить також той факт, що в кукусі резектованої частки ЩЗ розвинулись рецидиви також в стадії декомпенсації структурних змін в ПТ.

Розвиток рецидивів у хворих I підгрупи в стадії декомпенсації патоморфологічних змін в ТКЧ зумовлені невідповідністю об'єму оперативного втручання (гемітиреоїдектомії) до ступеня патоморфологічних та функціональних змін залози. Виснаження компенсаторних та адаптаційних можливостей органа в поєднанні із незворотніми порушеннями стромально-паренхіматозного структурного гомеостазу унеможливають виконання в даній стадії захворювання органозберігаючих операцій.

Основні результати розділу опубліковані в наукових працях:

1. Морфологічні трансформації щитоподібної залози та інтратиреоїдний йод – визначальні чинники поопераційних рецидивів вузлового колоїдного зоба / В. О. Шідловський, О. В. Шідловський, Д. В. Осадчук, М. Я. Стасів // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – Т. 27, № 2 – С. 59–61.

2. Осадчук Д. В. Хірургічне лікування і післяопераційна реабілітація хворих на вузловий колоїдний зоб в умовах йодного дефіциту / Д. В. Осадчук, О. В. Шідловський // Шпитальна хірургія. – 2009. – № 3. – С. 89–93.

3. Йодурія у пацієнтів із патологією щитоподібної залози у регіоні йодного дефіциту / В. О. Шідловський, І. М. Дейкало, О. В. Шідловський, Д. В. Осадчук // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 1. – С. 44–46.

## **РОЗДІЛ 6**

### **ВИБІР ОБ'ЄМУ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ЙОДОДЕФІЦИТНОМУ ВУЗЛОВОМУ КОЛОЇДНОМУ ЗОБІ З УРАХУВАННЯМ СТАДІЙ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ЗАЛОЗІ**

Проведена оцінка віддалених результатів хірургічного лікування ВКЗ з урахуванням стадій патоморфологічних змін у залозі показала, що основними предиктами їх оцінки є рецидиви зоба, прогресування патоморфологічних змін та функціональна неповноцінність тиреоїдного залишку. Як свідчать результати проведеного нами аналізу, причини незадовільних результатів багатофакторні. Серед них можна виділити такі як ступінь важкості патоморфологічних йододефіцитних змін у тканині ЩЗ, проблема тиреоїдного залишку, зумовлена об'ємом виконаного оперативного втручання з урахуванням важкості йододефіцитних змін у залозі, адекватність післяопераційного лікування, спрямованого на забезпечення еутиреозу та профілактику рецидивів зоба. Очевидно, що провідною причиною незадовільних результатів є йододефіцитні патоморфологічні зміни паренхіми залози, наскільки на їх фоні залоза спроможна забезпечити еутиреоз і наскільки вони становлять ризик для розвитку рецидиву зоба в залишеній тиреоїдній тканині. Значна частка рецидивів зоба розвивається після резекційних операцій. Згідно даних літератури, вони становлять від 20 до 70 %. На думку багатьох авторів [28, 33, 34, 46, 178, 181, 200], провідною проблемою є тиреоїдний залишок, патоморфологічні зміни в ньому, їх важкість і зворотність чи незворотність. Результати наших досліджень підтверджують цю гіпотезу, для вирішення якої очевидним є вибір об'єму операції не лише в залежності від кількості та розміру вузлів в частці чи частках залози, а і від ступеня важкості патоморфологічних змін у залозі. За результатами морфологічних досліджень йододефіцитної перебудови паренхіми ЩЗ нами виділені три стадії патоморфологічних змін: компенсації,



субкомпенсації і декомпенсації. Ми встановили, що стадія компенсації йододєфіцитних патоморфологічних змін не супроводжується суттєвими порушеннями функції залози, зокрема і обміну йоду. Очевидно, що при таких патоморфологічних змінах за умов ліквідації йододєфіциту можна розраховувати на повноцінну функціональну здатність тиреоїдного залишку і мінімальну можливість в майбутньому розвитку рецидиву зоба. Отже, при наявності ВКЗ на фоні йододєфіцитної перебудови паренхіми ЩЗ, що відповідає стадії компенсації, можливим є виконання з приводу ВКЗ мінімального об'єму, наприклад, резекції частки ЩЗ.

Стадія субкомпенсації патоморфологічних змін тканини ЩЗ є найбільш проблемною, як з морфологічної так і з функціональної точки зору. Тривалий вплив йододєфіциту спричиняє до розвитку лімфоїдної інфільтрації і стромі, зменшення відносної кількості тиреоїдного епітелію і колоїду, формування вогнищ вузлоутворення. Поступово, із збільшенням тривалості захворювання, знижується функціональна здатність залози: спочатку зменшується інтратиреоїдний вміст загального і органіфікованого йоду, а згодом – і гормонопродукуюча функція. По тривалості захворювання ця стадія переважно має місце в термінах від 11 до 25 років. Розлади обміну йоду і важкість патоморфологічних змін також мають значний діапазон – від межі стадії компенсації до межі стадії декомпенсації. Очевидно, що в цих широких межах зміни структури і функції залози у хворих на ВКЗ у виборі об'єму операції слід враховувати не лише розміри вузлів, їх кількість та локалізацію, а і важкість структурної перебудови паренхіми, вміст інтратиреоїдного йоду, рівень гормонів у крові, вік пацієнта, тривалість захворювання, вірогідний об'єм тиреоїдного залишку і здатність його забезпечити еутиреоз, супутні захворювання. З урахуванням цих предиктів можливі варіанти операції з приводу ВКЗ можуть знаходитись в рамках від органозберігаючих до тиреоїдектомії.

Стадія декомпенсації патоморфологічних змін тканини ЩЗ супроводжується важкими порушеннями структури і функції залози і

унеможливує варіанти відновлення функції. Отже, така залоза підлягає видаленню, бо ризик розвитку рецидивів ВКЗ в ній дуже високий, а тиреоїдний залишок не спроможний забезпечити еутиреоз.

### **6.1. Вибір об'єму операції при однобічному вузловому колоїдному зобі (солітарний вузол)**

При такому зобі патоморфологічні зміни в ПТ і ТКЧ ЩЗ, як правило, різні: від стадії компенсації до декомпенсації. Різниця полягає в тому, що виявлені в ПТ зміни структури паренхіми, в ТКЧ наступають на 8-13 років пізніше. Тому при солітарному вузлі в залежності від глибини патоморфологічних змін у залозі, стосовно об'єму операції слід вирішувати питання: органозберігаючі операції (резекція частки, гемітиреоїдектомія) чи тиреоїдектомія. Одним із варіантів органозберігаючої операції є резекція частки з вузлом, яка, згідно даних літератури, широко застосовується. Проте, і рецидиви зоба в цій (оперованій) частці найбільш часті. Згідно наших досліджень після резекції частки з вузлом рецидиви ВКЗ в куксі діагностовано у 3 (16,7 %) з 18 обстежених хворих. Один із них розвинувся в стадії субкомпенсації патоморфологічних змін в ПТ при сумарній функції 2,35 і два рецидиви – у стадії декомпенсації при сумарній функції 2,67 та 2,94. При змінах у ПТ, що відповідали стадії компенсації рецидивів ВКЗ виявлено не було.

Отже, у зв'язку з встановленою нами можливістю визначати до операції глибину патоморфологічних змін у залозі, зокрема, у ПТ і ТКЧ, виникають питання чи доцільним є виконання операції резекції частки і які є показання до неї.

Вважаємо, що операція резекція частки залози з приводу солітарного вузла при ВКЗ має право на існування. Вона може бути виконана за наступних умов: йододефіцитні патоморфологічні зміни в ПТ і ТКЧ в стадії

компенсації або ж субкомпенсації з інтегральним показником сумарної функції до 2,0, частка неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду в ПТ і ТКЧ не перевищує 10%, незмінена гормонопродукуюча функція залози, вік пацієнта більше 40 років, а тиреоїдний залишок після резекції становить не менше 30 % об'єму частки. Відсутність хоча б однієї з цих умов виключає доцільність виконання резекції частки. В такому випадку мінімальним об'ємом операції може бути гемітиреоїдектомія.

Окрім вище визначених, додатковими умовами для операції в об'ємі гемітиреоїдектомії є патоморфологічні зміни в ТКЧ. Показаннями до гемітиреоїдектомії є:

- а) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції до 2,0;
- б) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції в межах 2,0-2,3, але лише у випадках, коли частка неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду в ТКЧ не перевищує 10% та незмінена гормонопродукуюча функція залози.

Тиреоїдектомія показана у випадках наявності солітарного вузла в одній з часток ЩЗ за таких умов:

- а) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції більше 2,3;
- б) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції в межах 2,0-2,3, але лише у випадках, коли частка неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду в ТКЧ становить більше 10 % або знижена гормонопродукуюча функція залози (рис. 6.1).

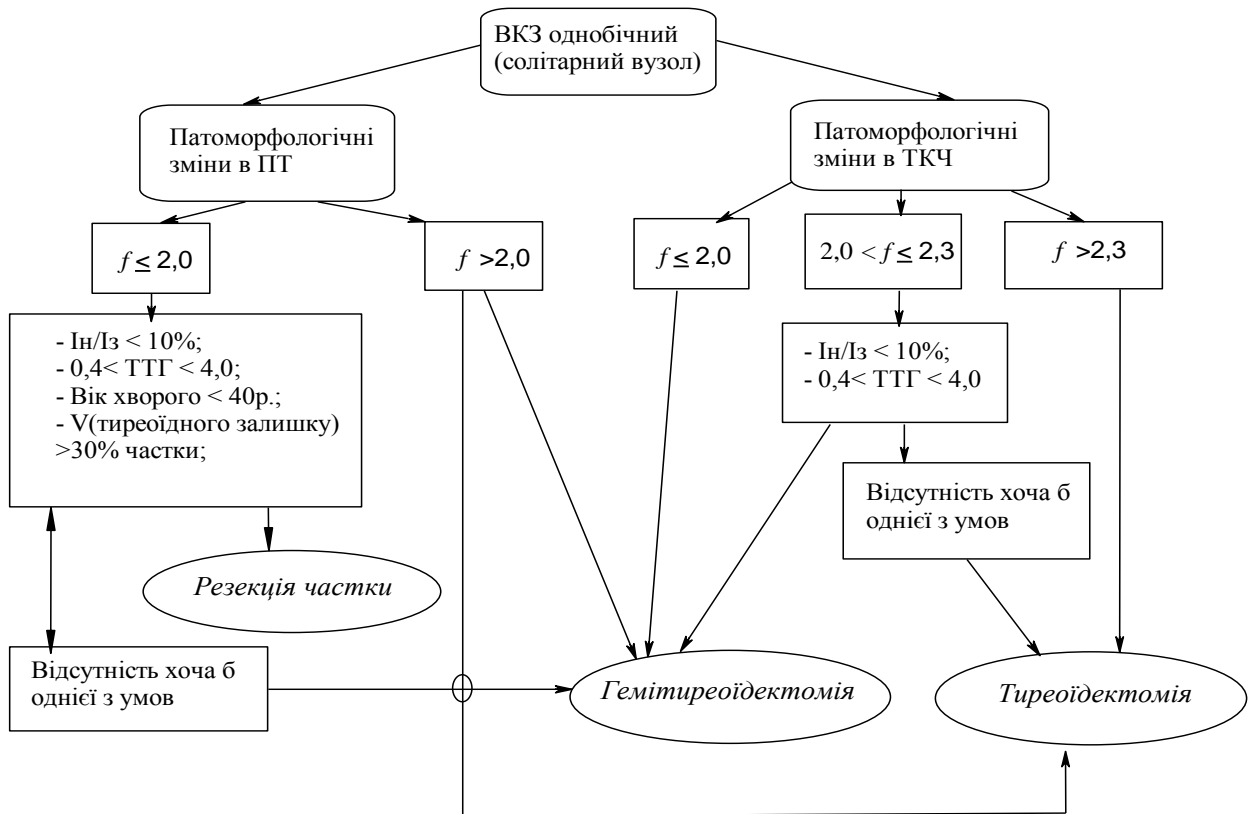


Рис. 6.1. Алгоритм вибору об'єму операції у хворих на ВКЗ (солітарний вузол) в залежності від важкості йододефіцитних патоморфологічних змін в ПТ та ТКЧ ЩЗ.

## 6.2. Вибір об'єму операції при багатовузловому колоїдному зобі

Згідно результатів ультрасонографії, при односторонньому БВКЗ паренхіма частки навколо вузлів переважно мозаїчна, різної ехогенності з гіперехогенними включеннями. При морфологічному дослідженні пунктату визначаються різні стадії йододефіцитної перебудови ПТ з інтегральним показником сумарної функції у межах від 2,1 і вище, що унеможливорює виконання резекції частки. Тому імовірним об'ємом операції може бути гемітиреоїдектомія або тиреоїдектомія. Визначальним критерієм між гемітиреоїдектомією та тиреоїдектомією є важкість йододефіцитних патоморфологічних змін в ТКЧ.

Умовами виконання гемітиреоїдектомії є:

а) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції до 2,0;

б) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції в межах 2,0-2,3 у випадках, коли частка неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду в ТКЧ не перевищує 10 % та незмінена гормонопродукуюча функція залози.

Другим типом операції при однобічному багатовузловому колоїдному зобі є тиреоїдектомія. Умовами її виконання є:

а) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції більше значення 2,3;

б) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції в межах 2,0-2,3 на фоні гіпотиреозу або коли частка неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду в ТКЧ становить більше 10% (рис. 6.2).

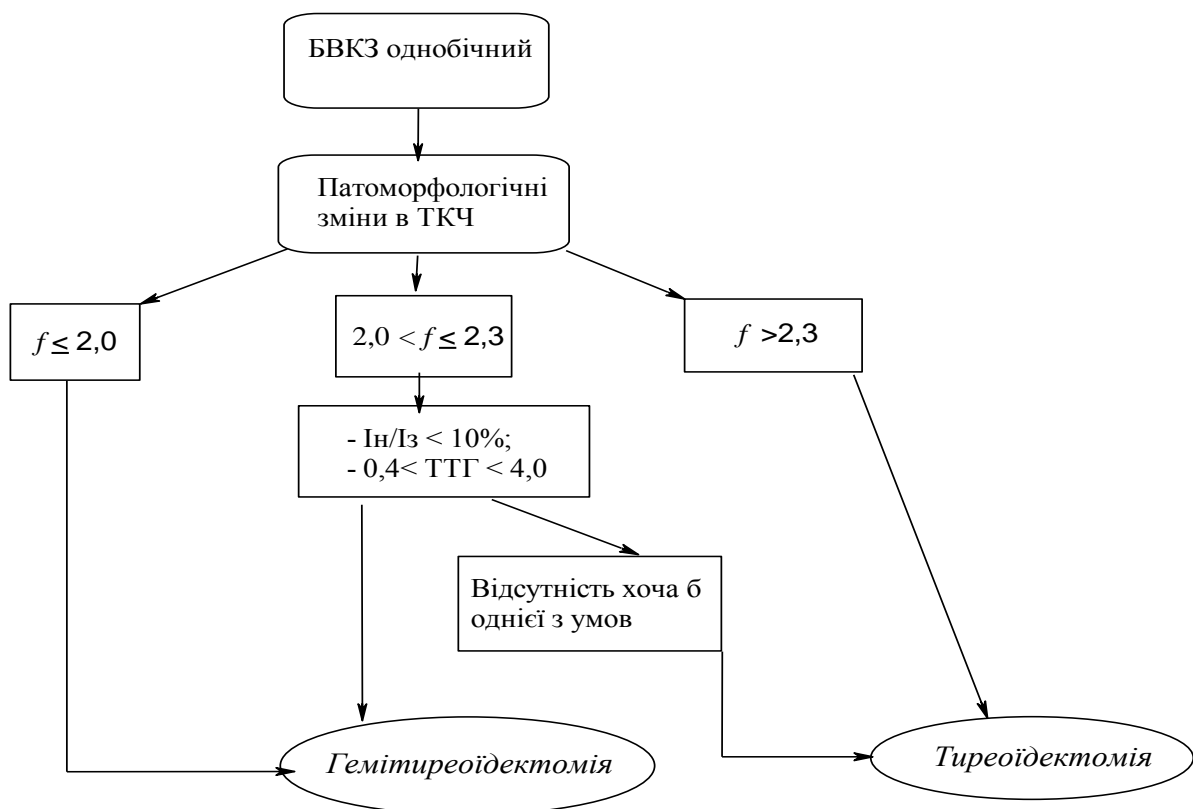


Рис. 6.2. Алгоритм вибору об'єму операції у хворих на однобічний БВКЗ в залежності від важкості йододефіцитних патоморфологічних змін в ТКЧ ЩЗ.

Проведені патоморфологічні дослідження навколовузлової паренхіми у хворих на двобічний БВКЗ показали, що за характером структурних змін вони відповідали стадії декомпенсації. Така тканина функціонально неповноцінна, а залишена її частина не спроможна забезпечити еутиреоз. В такому разі виникає проблема тиреоїдного залишку і рецидиву зоба. Тому операцією вибору при двобічному БВКЗ є тиреоїдектомія.

Таким чином, розроблені нами критерії вибору об'єму оперативних втручань при йододефіцитному ВКЗ залежать від кількості та локалізації вузлів у ЩЗ, тривалості захворювання, функціональної здатності залози та ґрунтуються на визначенні інтегрального показника стадії патоморфологічних змін екстранодулярної тиреоїдної паренхіми. Такий підхід дозволяє оптимізувати результати хірургічного лікування хворих на йододефіцитний ВКЗ шляхом зменшення кількості рецидивів в тиреоїдному залишку та частоти післяопераційного гіпотиреозу.

Основні результати розділу опубліковані в наукових працях:

1. Осадчук Д. В. Клініко-морфологічне обґрунтування вибору об'єму оперативного лікування хворих на вузловий колоїдний зоб / Д. В. Осадчук // XII міжнародний конгрес студентів та молодих вчених, 31 березня – 2 квітня 2008 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2008. – С. 53.

2. Осадчук Д. В. Хірургічне лікування і післяопераційна реабілітація хворих на вузловий колоїдний зоб в умовах йодного дефіциту / Д. В. Осадчук, О. В. Шідловський // Шпитальна хірургія. – 2009. – № 3. – С. 89–93.

## РОЗДІЛ 7

### ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЙОДОДЕФІЦИТНИЙ ВУЗЛОВИЙ КОЛОЇДНИЙ ЗОБ ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ ЗОБА

Лікування хворих на ВКЗ на етапі післяопераційної реабілітації залежить від важкості патоморфологічних змін у тиреоїдному залишку та об'єму проведеної операції. Якщо після радикального втручання (тиреоїдектомія) завданням медикаментозної терапії є забезпечення адекватної замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів, то після органозберігаючих операцій ми ставили перед собою мету відновити функцію тиреоїдного залишку до меж еутиреозу та попередити розвиток рецидиву захворювання. Найбільшу увагу на етапі післяопераційної реабілітації приділяли хворим після органозберігаючих операцій. Віддалені результати хірургічного лікування хворих на ВКЗ є критерієм оцінки адекватності не тільки виконаного оперативного втручання, але і лікувальної тактики на етапі післяопераційної реабілітації.

З урахуванням аналізу результатів хірургічного лікування в об'ємі гемітиреоїдектомії встановлено розвиток рецидивів ВКЗ (12 %). Вони зумовлені продовженням патоморфологічної йододефіцитної перебудови паренхіми залози і зниженням її функції.

Проведені дослідження оцінки віддалених результатів оперативних втручань з приводу ВКЗ показали їх залежність від ступеня важкості (стадії) патоморфологічних змін у тиреоїдному залишку. Так в стадії компенсації післяопераційних рецидивів зоба і гіпотиреозу не спостерігали. В стадії субкомпенсації у 12,5 % мали місце рецидиви зоба у випадках, коли інтегральний показник сумарної функції був вище 2,43, а у 5 з 16 пацієнтів (31,3 %) з сумарною функцією від 2,0 до 2,32 відмічено прогресування патологічного процесу. В стадії декомпенсації патоморфологічні зміни у

тиреоїдному залишку не мають зворотнього розвитку, прогресують і у 50 % випадків є причиною розвитку рецидивів зоба.

В стадії субкомпенсації при інтегральному показнику сумарної функції до 2,3, як нам видається, є можливість шляхом медикаментозної терапії створити умови для відновлення структури і функції тиреоїдного залишку. Для реалізації цього припущення нами розпрацьована програма післяопераційного лікування хворих, спрямована на забезпечення адекватного функціонування тиреоїдного залишку і профілактику рецидивів зоба. Вона апробована на 29 оперованих хворих в об'ємі гемітиреоїдектомії з патоморфологічними змінами в ТКЧ в стадії субкомпенсації з інтегральним показником сумарної функції у межах від 1,8 до 2,3. Дослідження в цій групі проводили за період з 2008 по 2009 роки.

### **7.1. Післяопераційне лікування хворих в стадії компенсації патоморфологічних змін в тиреоїдному залишку**

В стадії компенсації патоморфологічних змін в тиреоїдному залишку призначали лікування, яке включало препарати йоду і у разі гіпотиреозу – левотироксин, відповідно до рекомендацій, які є в літературі [191, 204, 210, 214, 219]. Згідно цих рекомендацій, патогенетичним лікуванням є препарати йоду: йодомарин, калію йодид, йодована сіль. Таким хворим в післяопераційному періоді (після гемітиреоїдектомії) впродовж півроку призначали препарати йоду (йодомарин, йодид 200) згідно рекомендованої схеми. Через півроку та рік проводили контрольне обстеження, яке включало УЗД, визначення ТТГ і в разі потреби – FT<sub>4</sub> та FT<sub>3</sub>. Проведені спостереження над пацієнтами показали, що в жодному випадку за даними УЗД не було прогресування патоморфологічних змін в тиреоїдному залишку. У обстежених хворих через рік визначалася еутиреоїдна функція (ТТГ –  $3,2 \pm 0,2$ ; n=53).



Отже, згідно результатів дослідження функції залози можна зробити висновок про те, що тиреоїдний залишок в стадії компенсації патоморфологічних змін після гемітиреоїдектомії на фоні ліквідації йододефіциту забезпечує еутиреоїдний стан організму. За інформаційної згоди 12 пацієнтам через 1 рік після операції (7 випадків) та через 2 роки після операції (5 випадків) провели пункційну біопсію ЩЗ і морфометричне дослідження пунктату. Отримані результати морфометрії порівнювали з такими на доопераційному етапі. Крім того, за розробленим рівнянням (див. розділ 4) визначали вміст інтратиреоїдного йоду. Рівняння моделі розрахунку вмісту та розподілу інтратиреоїдного йоду за даними морфометрії цитологічних препаратів дозволяють оцінити функціональну здатність залишеної тиреоїдної тканини захоплювати та органіфікувати неорганічний йод, а також прогнозувати ймовірність розвитку післяопераційних рецидивів захворювання.

Аналіз проведених досліджень показав, що в жодному випадку не було статистично достовірних змін показників відносної кількості тиреоїдного епітелію, колоїду, строми, лімфоїдної інфільтрації та інтегрального показника сумарної функції –  $f$ . Разом з цим слід відмітити тенденцію до збільшення кількості тиреоїдного епітелію, колоїду та зменшення строми і лімфоїдної інфільтрації, проте ці зміни при такій кількості хворих не достовірні.

Окремого аналізу заслуговують показники інтратиреоїдного йоду. Порівняння результатів вмісту загального, органіфікованого та неорганічного йоду за даними доопераційних та післяопераційних цитологічних досліджень показало, що в жодному випадку не було зниження кількості загального та органіфікованого йоду. Різниця абсолютних цифр складала від 5 до 10 мкг/г органіфікованого та 20-42 мкг/г – загального йоду. По групі ці зміни не достовірні.

## **7.2. Післяопераційне лікування хворих в стадії субкомпенсації патоморфологічних змін в тиреоїдному залишку**

Проведені дослідження по вивченню віддалених результатів хірургічного лікування ВКЗ показали, що вживання препаратів йоду, зокрема йодомарину, пацієнтами з патоморфологічними змінами в тиреоїдному залишку в стадії субкомпенсації було неефективним (див. табл. 5.9). Такі патоморфологічні зміни в паренхімі залози за певних умов повинні б мати зворотній розвиток, тобто покращення функції обміну йоду та зменшення йододефіцитних патоморфологічних змін. Вживання лише препаратів йоду, як сказано вище, не забезпечує реалізацію цих завдань.

У літературі є повідомлення про застосування в лікуванні йододефіцитних захворювань ЩЗ препарату "Барба-йод" [224, 225] та кореня лапчатки білої. Порівняння хімічного складу цих лікувальних засобів показало їх подібність. Вони містять йод, органічні кислоти, набір мікроелементів (Co, Si, Se, Mn, Cu, Mg, Zn і інші). Загалом терапевтична ефективність цих лікувальних засобів оцінюється дуже високо, звертається увага на комплексну дію складових цих лікувальних засобів на функцію ЩЗ і її морфологічну перебудову. В зв'язку з цим ми вважали за доцільне використати "Барба-йод" в післяопераційному лікуванні хворих з патоморфологічною перебудовою тиреоїдного залишку в стадії субкомпенсації. Доза препарату – 1 таблетка 2 рази на добу.

Очевидно, що лікування в післяопераційному періоді в плані профілактики рецидивів зоба та пролонгації патоморфологічних змін повинно бути таким, яке б забезпечувало функціональний спокій тиреоїдному залишку та еутиреоїдний стан організму.

Нами розроблена схема післяопераційного лікування. Основні положення її такі: повна замісна терапія препаратами  $LT_4$  з рівнем ТТГ в межах норми та "Барба-йод" впродовж року. Через рік проводили оцінку патоморфологічних змін за інтегральним показником сумарної функції та

вмісту інтратиреоїдного йоду. В подальшому об'єм лікування визначали за результатами цих досліджень.

Розроблена нами схема післяопераційного лікування апробована на 29 хворих контрольної групи з патоморфологічними змінами в тиреоїдному залишку в стадії субкомпенсації (інтегральний показник сумарної функції  $f$  від 1,7 до 2,3;  $M \pm m = 1,84 \pm 0,02$ ). Через 1 рік після лікування в такому об'ємі інтегральний показник сумарної функції ( $f$ ) у цих хворих був у межах від 1,3 до 2,5 ( $M \pm m = 1,64 \pm 0,05$ ). Загалом, інтегральний показник сумарної функції ( $f$ ) у хворих контрольної групи достовірно зменшився ( $t=3,7$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про покращення патоморфологічних змін в тиреоїдному залишку. Аналіз кожного з випадків зміни інтегрального показника сумарної функції показав, що у 12 хворих він зменшився на 0,5-0,3 і його значення відповідало діапазону стадії компенсації патоморфологічних змін в паренхімі ЩЗ. У 12 хворих він зменшився на 0,1 – 0,2 і відповідав граничним значенням стадії субкомпенсації, у 3-х пацієнтів він не змінився, а у 2-х зріс на 0,2 та 0,1. У випадках незадовільних результатів, коли патоморфологічні зміни прогресували, інтегральний показник сумарної функції патоморфологічних змін тиреоїдного залишку на час операції становив 2,3, а показники його складових у цих пацієнтів були граничними між стадією субкомпенсації і декомпенсації.

Аналогічні зміни стосувалися і вмісту йоду в тканині залози. Проте, зростання інтратиреоїдного загального та органіфікованого йоду спостерігалось у 19 випадках, у 4 відмічено зменшення, а в 6 - рівень інтратиреоїдного загального та органіфікованого йоду не змінився. Відповідно неорганічний інтратиреоїдний йод зменшився у 23 випадках, у 2 не змінився та у 4 вміст його зріс.

Таким чином з 29 хворих контрольної групи, які отримували впродовж року лікування у визначеному нами об'ємі, у 24 (82,8 %) наступило покращення структури тиреоїдного залишку, у 3 (10,3 %) випадках вона не зазнала змін і у 2 (6,9 %) випадків – погіршилась. Відсутність покращення та

погіршення патоморфологічних змін в залозі під впливом визначеного нами лікування розцінювали як незадовільний результат. Для в'ясування причин незадовільних результатів ми в кожному випадку оцінили морфометричні показники, їх сумарну функцію та вміст інтратиреоїдного йоду.

Проведений аналіз показав, що у випадках незадовільних результатів, коли структура тиреоїдного залишку не змінилась, показники морфометрії до операції були такими: відносна кількість тиреоїдного епітелію у межах від 15 до 16,8 %, колоїду – від 36 до 32 %, лімфоїдної інфільтрації – від 6 до 7 %, астроми – від 29 до 32 %. Тобто, в більшості випадків, це були граничні показники між стадією субкомпенсації і декомпенсації. У 2 випадках від'ємних результатів, коли патоморфологічні зміни прогресували, інтегральний показник сумарної функції був 2,3, а показники складових інтегральної функції були граничними між стадією субкомпенсації і декомпенсації. При аналізі результатів гормональних досліджень та рівня інтратиреоїдного йоду у цих хворих встановлено, що ТТГ становив 6,8 та 9,4 мОд/л, а частка неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду в обох випадках була більше 10 %.

Отже, визначений нами об'єм післяопераційного лікування у разі пограничних показників морфометрії між стадією субкомпенсації і декомпенсації не дозволяє попередити їх прогресування, або спричинити змін на краще. Очевидно, в цих випадках доцільно в комплекс лікування вводити і інші препарати, які б дозволяли загалом покращити структуру і функцію залози, або виконувати тиреоїдектомію.

Після проведених обстежень і оцінки результатів лікування хворим з позитивними результатами проводили поступове (на 25 мкг/кг/добу) зменшення дози препаратів L<sub>T4</sub> впродовж перших 3 місяців та на 25-50 мкг/кг/добу впродовж других 3 місяців і до повної відміни препарату з постійним контролем рівня ТТГ. "Барба-йод" хворі вживали в попередній дозі. Через 3 місяці після відміни L<sub>T4</sub> обстежено 17 хворих. У 14 з них визначався еутиреоз з ТТГ в межах від 2,5 до 4,3 мОд/л. У 2 хворих рівень

ТТГ був відповідно 4,3 та 5,8 мОд/л, тобто в межах субклінічного (лабораторного) гіпотиреозу і в 1 випадку пацієнтка продовжувала для підтримання еутиреозу вживати препарати  $LT_4$  в дозі 50 мкг.

Таким чином, розроблені нами критерії вибору об'єму післяопераційного лікування і профілактики рецидивів зоба з урахуванням стадії патоморфологічних змін екстранодулярної тиреоїдної паренхіми є ефективними та дозволяють попередити рецидиви зоба.

### **7.3. Післяопераційне лікування хворих після тиреоїдектомії**

Після тиреоїдектомії завданням медикаментозної терапії було забезпечення адекватної замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів. При проведенні замісної терапії призначали препарати левотироксину –  $LT_4$ . Замісну терапію починали з 5 доби після операції тиреоїдектомії. Дозу  $LT_4$  розраховували з розрахунку 1,6 мг/кг/добу. Початкову дозу препарату і досягнення повної замісної дози визначали індивідуально залежно від віку хворого, маси тіла і наявної супутньої патології серцево-судинної системи та ШКТ. Враховуючи, що потреба в  $LT_4$  з віком знижується, пацієнтам похилого віку призначали  $LT_4$  в дозі 1,0 мг/кг/добу. Усім пацієнтам рекомендували приймати  $LT_4$  натще в одні й ті ж години доби та, як мінімум, з інтервалом у 4 години до і після прийому інших препаратів чи вітамінів. Контроль адекватності дози  $LT_4$  проводили за результатами тестів рівня ТТГ та  $T_4$ , які виконували через 1,5 місяця після оперативного втручання. Згідно результатів рівня ТТГ та  $T_4$  в плазмі крові за необхідності поводити корекцію дози  $LT_4$ . Для досягнення повної замісної дози  $LT_4$  її збільшували чи зменшували на 25-50 мкг кожних 6 тижнів. Адекватною дозою вважалось стійке утримування рівня ТТГ в інтервалі 2,5-3,8 мОд/л. У хворих із вираженою супутньою серцевою патологією, особливо у випадках порушення серцевого ритму, показники ТТГ намагалися утримувати на рівні верхньої межі норми. В окремих випадках з метою зменшення впливу  $LT_4$  на

серцево-судинну систему допускали максимальне підвищення рівня ТТГ до 9 мОд/л. Після покращення серцево-судинної діяльності дозу L-тироксину поступово збільшували досягаючи нормалізацію рівня ТТГ. Динамічний контроль рівня ТТГ у хворих після тиреоїдектомії проводили кожні 6 місяців.

Отже, медикаментозна терапія в післяопераційному періоді повинна бути спрямована на 2 патогенетичні механізми, які спричиняють до розвитку рецидивів зоба. Це ліквідація йододефіциту та тиреотропної стимуляції тиреоїдного залишку. Як показали результати проведених досліджень, в стадії компенсації патоморфологічних змін для ліквідації йододефіциту достатньо вживання таких препаратів йоду, як йодомарин або калію йодид. Як правило, в цій стадії тиреоїдний залишок продукцією гормонів забезпечує еутиреоїдний стан і не потребує зміни його тиреотропної стимуляції. Лише в поодиноких випадках виникає необхідність в короткотривалій підтримці еутиреоїдного стану препаратами LТ<sub>4</sub>.

В стадії субкомпенсації патоморфологічних змін традиційна терапія препаратами йоду не забезпечує від розвитку рецидивів зоба (див. табл. 5.9). Призначення препаратів неорганічного йоду в стадії субкомпенсації в післяопераційному періоді призводить до підвищення концентрації інтратиреоїдного неорганічного йоду, оскільки функція залози по утилізації (органіфікації) останнього є недостатня. Підвищення рівня інтратиреоїдного неорганічного йоду поєднується з прогресуванням патоморфологічних змін в залозі (див. рис. 4.1) і спричиняє до розвитку післяопераційних рецидивів зоба.

Отже, призначення препаратів неорганічного йоду в стадії субкомпенсації є недоцільним, а можливо, навіть і шкідливим. В зв'язку із цим, ми розпрацювали схему післяопераційного лікування хворих, направлену на відновлення морфо-функціональних змін в залозі.

Проведені дослідження в контрольній групі показали, що через рік після лікування за розробленою схемою гормоносинтетична функція відновлюється на фоні позитивних змін в структурі залози. Це дозволяє нам

рекомендувати хворим в стадії субкомпенсації в післяопераційному періоді впродовж року вживання "Барба-йоду" та повну замісну терапію препаратами  $LT_4$  для створення функціонального спокою ЩЗ, тобто умов для відновлення її функції.

Основні результати розділу опубліковані в наукових працях:

1. Осадчук Д. В. Хірургічне лікування і післяопераційна реабілітація хворих на вузловий колоїдний зоб в умовах йодного дефіциту / Д. В. Осадчук, О. В. Шідловський // Шпитальна хірургія. – 2009. – № 3. – С. 89–93.

2. Екскреція йоду у хворих з патологією щитоподібної залози / В. О. Шідловський, І. М. Дейкало, О. В. Шідловський, Д. В. Осадчук // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 3-4. – С. 236–238.

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема хірургічного лікування хворих на йододефіцитний ВКЗ остаточно не вирішена і потребує більш детального вивчення. Дискутабельним є ряд питань, зокрема визначення показів до хірургічного лікування, об'єму оперативного втручання, схеми післяопераційної реабілітації тощо [4, 25, 27, 28, 32, 33, 155, 165, 222]. До незадовільних наслідків хірургічного лікування йододефіцитного ВКЗ відносять високу частоту післяопераційних рецидивів ВКЗ, яка за даними різних авторів коливається в широких межах від 0,3 до 41 % [1, 5, 18, 21, 44, 158, 75, 181] та функціональну недостатність тиреоїдного залишку.

Основними причинами розвитку післяопераційних рецидивів йододефіцитного ВКЗ є об'єм оперативного втручання, його адекватність кількості та локалізації вузлів в ЩЗ, важкість патоморфологічних змін в тиреоїдному залишку, продовження дії фактору йододефіциту та тиреотропної стимуляції на залишену тканину ЩЗ в післяопераційному періоді [36, 67, 197, 198, 199, 200].

Зважаючи на невирішені проблеми хірургічного лікування йододефіцитного ВКЗ, метою роботи було покращити результати хірургічного лікування хворих на ВКЗ на основі вивчення морфо-функціональних характеристик паренхіми ЩЗ в умовах йододефіциту, розроблення критеріїв вибору лікувальної тактики, адекватного об'єму оперативного втручання, післяопераційного лікування та профілактики рецидивів зоба.

Аналіз результатів морфометрії гістологічних препаратів екстранодулярної паренхіми у хворих на йододефіцитний ВКЗ проводили в залежності від тривалості захворювання. Встановлено, що із збільшенням тривалості захворювання в ПТ та в ТКЧ зменшується висота тиреоїдного епітелію, висота ядер, діаметр фолікулів та величина ядерно-клітинного



індексу, відносна кількість тиреоїдного епітелію та колоїду, зростає лімфоїдна інфільтрація та відносна кількість строми.

Нами встановлено, що у хворих на ВКЗ йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з'являються на 10 – 15 років пізніше, ніж в ПТ. Це дає підставу припустити, що вузли розвиваються в патоморфологічно зміненій тканині ЩЗ, а поява вузлів посилює прогресування патологічного процесу в ПТ, що узгоджується з даними літератури [15,67,157,158].

Особливу увагу варто звернути на зміни відносної кількості лімфоїдної інфільтрації в залежності від тривалості захворювання. Для лімфоїдної інфільтрації властивий двофазний характер змін: при тривалості захворювання до 20 років показник зростає лінійно, а після – різко зменшується. На перший погляд, зменшення показника відносної кількості лімфоїдної інфільтрації на пізніх етапах захворювання видається нелогічним, оскільки з-поміж визначуваних нами параметрів таких змін більше не виявлено. Проте, як відомо з літератури, гіперплазія тиреоїдного епітелію і наростаюча лімфоїдна інфільтрація, є наслідком компенсаторно-приспосувальних механізмів, спрямованих на забезпечення функціонального гомеостазу [4, 51, 154, 156]. Лімфоїдні елементи, проникаючи у просвіт фолікулів, руйнують їх, що призводить до розвитку інтерстиціального фіброзу, внаслідок чого функціональна спроможність тиреоїдної тканини прогресивно знижується. На певному етапі патоморфологічних змін ЩЗ в умовах йододефіциту настає зрив адаптивних резервів структурного гомеостазу на рівні органа, що проявляється прогресивним зменшенням відносної кількості лімфоїдної інфільтрації на тлі порушення паренхіматозно-стромального синергізму. Свідченням цього є майже однакові значення показників відносної кількості лімфоїдної інфільтрації ( $p > 0,05$ ) в ПТ та ТКЧ та зменшення індексу важкості патоморфологічних змін в залозі після 20 років тривалості захворювання. У зв'язку з цим функціональна здатність залози прогресивно знижується. Таким чином, отримані результати вказують на визначальну роль лімфоїдної інфільтрації у патоморфологічних трансформаціях тиреоїдної паренхіми при

йододефіцитному ВКЗ, що призводить до порушення паренхіматозно-стромального синергізму. Вважаємо, що саме ці механізми відіграють провідну роль в патогенезі йододефіцитного ВКЗ.

Проведений аналіз показав, що на фоні триваючого йододефіциту патоморфологічні зміни в ЩЗ перебігають стадійно, а їх глибина і вираженість прямопропорційні тривалості захворювання. Аналіз результатів морфометричних досліджень у залозі дозволив за характером патоморфологічних змін в паренхімі залози виділити їх стадії: компенсації, субкомпенсації і декомпенсації.

Для стадії компенсації характерними ознаками є зростання висоти тиреоцитів і їх ядер, відносної кількості тиреоїдного епітелію, незначне підвищення відносної кількості лімфоїдної інфільтрації органу, відносне зменшення кількості строми та поступову зміну їх до рівня вихідних значень.

Стадія субкомпенсації патоморфологічних змін в паренхімі залози визначається зменшенням проти показників у стадії компенсації розмірів тироцитів і їх ядер, діаметру фолікулів, відносної кількості тиреоїдного епітелію, колоїду та збільшенням відносної кількості строми і лімфоїдної інфільтрації. Ці зміни структури органа переважно зустрічаються у пацієнтів з тривалістю захворювання від 11 до 25 років.

Третя стадія – стадія декомпенсації характеризується прогресивним зменшенням відносної кількості лімфоїдної інфільтрації і інтенсивним зростанням відносної кількості строми. Разом з цими змінами в структурній перебудові органу продовжується зменшення відносної кількості тиреоцитів, колоїду, діаметру фолікулів, висоти тиреоцитів і їх ядер, ядерно-клітинного індексу. Стадію декомпенсації патоморфологічних змін в паренхімі залози більше виявляли у пацієнтів з тривалістю захворювання більше 26 років.

Аналіз результатів УЗД залози та порівняння їх з даними морфологічних досліджень дозволили встановити, що варіабельність ультразвукової картини залежить від ступеня вираженості морфологічних змін тиреоїдної тканини. Гіпоехогенні включення продовгуватої лінійної та місцями точкової

форми без чітких контурів і меж, які локалізовані переважно навколо дрібних судин є ультрасонографічним проявом лімфоїдної інфільтрації тиреоїдної тканини і компенсаторної гіпертрофії тиреоцитів. Такі УЗД ознаки частіше виявляються у пацієнтів із тривалістю захворювання від 1 до 10 років.

У хворих із тривалістю захворювання від 11 до 25 років (стадія субкомпенсації) виявляються злиття гіпоехогенних включень, неоднорідність структури залози, та з'являються гіперехогенні включення в ТКЧ, що відображає розвиток фіброзних змін в тканині залози. Найбільше ультрасонографічних ознак порушення паренхіматозно-стромального синергізму виявлено у хворих із тривалістю захворювання більше 26 років (стадія декомпенсації). У переважній більшості цих хворих тканина залози гіперехогенна, з множинними гіперехогенними та анехогенними включеннями, що свідчить про розвиток дегенеративних змін в тиреоїдній паренхімі.

ТАПБ під контролем УЗД – “золотий стандарт” в діагностиці та в диференційній діагностиці вогнищевих захворювань ЩЗ. Проте, в морфологічному аспекті на доопераційному етапі надзвичайно актуальною залишається проблема оцінки глибини (стадії) патоморфологічних змін в ПТ і ТКЧ у хворих на одnobічний ВКЗ. У зв'язку з цим ми проводили цитологічне дослідження пунктатів з ПТ та ТКЧ і морфометричний аналіз цитологічних препаратів. Визначали відносну кількість тиреоїдного епітелію, колоїду, строми, лімфоїдних клітин на умовну одиницю площі цитологічного препарату. Отримані результати порівнювали із результатами морфометрії гістологічних препаратів із аналогічних ділянок екстранодулярної тиреоїдної паренхіми.

Порівняння результатів морфологічних досліджень цитологічних та гістологічних препаратів свідчить про високу позитивну кореляційну залежність між ними ( $r$  в межах 0,72-0,85). Існування такої кореляції дозволяє на доопераційному етапі за результатами морфометрії цитологічних препаратів виявити та об'єктивно оцінити ступінь важкості патоморфологічних змін екстранодулярної тиреоїдної паренхіми, що має важливе значення для

вибору адекватного об'єму оперативного втручання при ВКЗ, планування післяопераційного лікування і профілактики рецидивів захворювання.

Для реалізації можливості визначення стадії патоморфологічних змін у ПТ та ТКЧ у кожному конкретному випадку ми розробили методику їх визначення за інтегральним показником ( $f$  – сумарна функція), в якій залежними факторами є тривалість захворювання та результати морфометрії цитологічних препаратів, зокрема, відносна кількість тиреоїдного епітелію, колоїду, стромы та лімфоїдної інфільтрації.

У ПТ та в ТКЧ ЩЗ визначали рівень загального, неорганічного та організованого інтратиреоїдного йоду. Показник частки неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду є одним із критеріїв оцінки функціональної здатності тиреоїдної тканини. Результати проведених досліджень показали, що при збільшенні тривалості захворювання зменшується вміст загального і організованого інтратиреоїдного йоду і зростає концентрація неорганічного йоду. Зміни рівня інтратиреоїдного йоду оцінювали відповідно до стадій патоморфологічних змін у залозі.

Встановлено, що в стадії компенсації в порівнянні з контролем в ПТ зміни рівня загального йоду не істотні ( $p > 0,05$ ), в стадії субкомпенсації спостерігається різке зниження вмісту загального і організованого йоду та зростання рівня неорганічного інтратиреоїдного йоду. В стадії декомпенсації ці зміни вмісту йоду в тканині ЩЗ прогресують.

Аналіз отриманих результатів дослідження вмісту інтратиреоїдного йоду в ПТ і ТКЧ дозволив виявити обернену залежність між рівнем організованого і неорганічного йоду ( $r = -0,85$ ,  $p = 0,000$ ), та пряму залежність між рівнем загального і організованого йоду ( $r = 0,99$ ,  $p = 0,000$ ). Ці залежності зменшуються з наростанням важкості патоморфологічних змін у залозі, тобто відповідно їх стадійності. Проведені дослідження вмісту йоду і аналіз їх результатів свідчить про те, що при йододефіцитному ВКЗ поступово, з наростанням патоморфологічних змін у залозі, пропорційно стадіям, втрачається здатність паренхіми до утилізації і організації йоду.

Моніторинг змін вмісту йоду в тканині ЩЗ в післяопераційному періоді на фоні лікування йододефіцитних змін в паренхімі є об'єктивним показником її ефективності чи неефективності. Зменшення вмісту інтратиреоїдного йоду відповідно прогресуванню патоморфологічних змін у залозі дозволило нам розробити математичну модель визначення вмісту неорганічного та органіфікованого інтратиреоїдного йоду в ПТ та в ТКЧ ЩЗ за результатами морфометрії гістологічних чи цитологічних препаратів.

Проведені дослідження і їх аналіз дозволяють вважати, що в процесі формування йододефіцитної тиреоїдної патології на певному етапі гіперплазії тиреоїдного епітелію його здатність органіфікувати йод знижується. Це спричиняє до підвищення концентрації інтратиреоїдного неорганічного йоду. Наслідком високого рівня неорганічного йоду є прогресування функціональної недостатності гіпертрофованих тиреоцитів, виснаження їх компенсаторних можливостей. З розвитком вогнищевої гіперплазії тиреоїдної тканини втрачається її залежність від екзогенних факторів, внаслідок чого йододефіцитний зоб стає безперервно прогресуючим стадійним процесом з розвитком вузлів [238, 245].

Для оцінки адекватності вибору об'єму оперативного втручання у хворих на ВКЗ, оперованих за період з 2003 по 2006 роки, провели аналіз віддалених результатів хірургічного лікування. Повторно обстежили 106 пацієнтів із 160 оперованих. Серед них 84 хворих, оперованих з приводу одnobічного вузлового зоба, (I-а підгрупа) та 22 пацієнти з двобічним зобом (II-а підгрупа). Всі хворі після операції з метою ліквідації йододефіциту, згідно наявних в літературі рекомендацій, отримували препарати йоду, або ж постійно вживали йодовану сіль.

Оцінювали кількість рецидивів ВКЗ, функціональні зміни тиреоїдного залишку (рівень ТТГ в плазмі крові) та зміни структури тиреоїдної тканини за даними УЗД.

В обстежених хворих I підгрупи проведені такі оперативні втручання: резекція частки ЩЗ (n=18), гемитиреоїдектомія (n=65), тиреоїдектомія (n=1).

У хворих II підгрупи виконана тиреоїдектомія ( $n=22$ ). Рецидив ВКЗ виявлено у 10 (12,0 %) хворих із 83 випадків органозберігаючих операцій. З них три рецидиви (16,6 %) виникли після резекції частки з приводу солітарного вузла в оперованій частці ЩЗ. Сім рецидивів (10,8 %) розвинулися у ТКЧ після гемітиреоїдектомії. Усі випадки рецидивів зоба розвинулися на фоні прогресування патоморфологічних змін в залозі. Крім рецидивів зоба, у 16 хворих (з них у 6 (33 %) після резекції частки та у 10 (15,3 %) після гемітиреоїдектомії) при сонографії виявлені ознаки прогресування патологічного процесу в тиреоїдному залишку.

Виявлені структурні і функціональні зміни в тиреоїдному залишку оцінювали в залежності від стадій патоморфологічних змін у залозі, встановлених при гістологічному дослідженні післяопераційних препаратів. Проведений аналіз показав, що після гемітиреоїдектомії в ТКЧ з патоморфологічними змінами в стадії компенсації рецидиви не розвинулись і сонографічно ознак прогресування патологічного процесу не виявлено. Рівень ТТГ у цих хворих становив  $3,4 \pm 0,2$  Од/л, що свідчить про відсутність функціональної недостатності тиреоїдного залишку. В стадії субкомпенсації патоморфологічних змін в ТКЧ після гемітиреоїдектомії в 2 (12,5 %) випадках розвинувся рецидив зоба та в 5 (33,3 %) виявлені патоморфологічні зміни залози за даними УЗД. Рівень ТТГ у цих хворих становив  $6,5 \pm 0,6$  Од/л. Це свідчить про прогресування патоморфологічних змін та розвиток гіпотиреозу. В стадії декомпенсації патоморфологічних змін в ТКЧ після гемітиреоїдектомії в половині випадків (50 %) розвинулись рецидиви зоба, а в другій половині (50 %) були УЗД-ознаки прогресування патологічного процесу. Рівень ТТГ у цих хворих становив  $11,7 \pm 2,1$  Од/л.

Окремого аналізу заслуговують рецидиви ВКЗ після резекції частки ЩЗ з приводу солітарного вузла. Вони розвинулись в тканині кукси резектованої частки з патоморфологічними змінами в ПТ, властивими для стадії субкомпенсації у 1 хворого ( $f=2,35$ ) та декомпенсації у 2 хворих ( $f=2,67$  та  $2,94$ ). Крім того, ще у трьох хворих в куксі оперованої частки

виявлені УЗД-ознаки пролонгації патоморфологічних змін. Рецидивів ВКЗ в ТКЧ після резекційних операцій не виявлено в жодному випадку. Проте у 3 (16,7 %) хворих, у яких патоморфологічні зміни в ТКЧ відповідали стадії субкомпенсації, відмічено зміни УЗД-структури, характерні для пролонгації патологічного процесу.

Рівень ТТГ у хворих після операції резекції частки був в межах норми і становив  $2,8 \pm 0,3$  мОд/л.

Отже, на підставі проведеного аналізу кількості і частоти післяопераційних рецидивів ВКЗ в тиреоїдному залишку та його функціональної здатності в залежності від стадії патоморфологічного процесу в паренхімі залози слід відмітити, що в віддаленому післяопераційному періоді патоморфологічні зміни в стадії компенсації не прогресують і рецидиви ВКЗ в такій тканині не виникають. Саме у стадії компенсації ми досягли головної мети оперативного втручання – видалити патологічне вогнище, зберегти незмінену тканину ЩЗ та забезпечити післяопераційний еутиреоз.

Найбільш небезпечними для розвитку рецидивів є структурні зміни паренхіми залози, в стадії декомпенсації. Відсоток рецидивів тут складає 50 %. Виснаження компенсаторних та адаптаційних можливостей органа в поєднанні із незворотними порушеннями стромально-паренхіматозного структурного та функціонального гомеостазу унеможливають виконання у цій стадії органозберігаючих операцій.

З урахуванням проведеного аналізу кількості післяопераційних рецидивів ВКЗ залежно від патоморфологічних змін у тиреоїдному залишку нами розроблена лікувальна тактика стосовно хворих на ВКЗ, яка стосується вибору об'єму оперативного втручання та післяопераційної реабілітації і лікування, спрямована на попередження післяопераційних рецидивів зоба.

Розроблено алгоритм вибору об'єму операції при йододефіцитному ВКЗ в залежності від кількості та локалізації вузлів у ЩЗ, з урахуванням стадій патоморфологічного процесу, вмісту інтратиреоїдного йоду і його фракцій в паренхімі ПТ і ТКЧ. При однобічному ВКЗ (з наявністю солітарного

вузла в одній із часток залози) об'єм операції може бути в межах від резекції частки до тиреоїдектомії. Вважаємо, що операція резекція частки залози з приводу солітарного вузла при ВКЗ може бути виконана за таких умов:

а) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ПТ і ТКЧ в стадії компенсації або ж субкомпенсації з інтегральним показником сумарної функції до 2,0;

б) частка неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду в ПТ і ТКЧ не перевищує 10 %;

в) незмінена гормонопродукуюча функція залози;

г) вік пацієнта більше 40 років;

д) тиреоїдний залишок після резекції становить не менше 30 % об'єму частки.

Відсутність хоча б однієї з цих умов виключає доцільність виконання резекції частки. В такому випадку мінімальним об'ємом операції може бути гемітиреоїдектомія.

Показаннями до гемітиреоїдектомії з приводу солітарного вузла при ВКЗ є:

а) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції до 2,0;

б) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції в межах 2,0-2,3, але лише у випадках, коли частка неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду в ТКЧ не перевищує 10 % та незмінена гормонопродукуюча функція залози.

Тиреоїдектомія показана у випадках наявності солітарного вузла в одній з часток ЩЗ за наступних умов:

а) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції більше 2,3;

б) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції в межах 2,0-2,3, у випадках, коли частка



неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду в ТКЧ становить більше 10 % або зниженої гормонопродукуючої функції залози.

Що стосується вибору об'єму операції при однобічному БВКЗ, то згідно результатів наших досліджень, зокрема, ультрасонографії, при такому варіанті зоба паренхіма частки навколо вузлів переважно мозаїчна, різної ехогенності з гіперехогенними включеннями. При морфологічному дослідженні пунктату визначаються різні стадії йододефіцитної перебудови ПТ з інтегральним показником сумарної функції у межах від 2,1 і вище, що унеможлиблює виконання резекції частки. Тому імовірним об'ємом операції може бути гемітиреоїдектомія або тиреоїдектомія. Визначальним критерієм між гемітиреоїдектомією та тиреоїдектомією є важкість йододефіцитних патоморфологічних змін в ТКЧ.

Умовами виконання гемітиреоїдектомії при однобічному БВКЗ є:

а) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції до 2,0;

б) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції в межах 2,0-2,3 у випадках, коли частка неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду в ТКЧ не перевищує 10% та незмінена гормонопродукуюча функція залози.

Другим типом операції при однобічному багатовузловому колоїдному зобі є тиреоїдектомія. Умовами її виконання є:

а) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції більше значення 2,3;

б) йододефіцитні патоморфологічні зміни в ТКЧ з інтегральним показником сумарної функції в межах 2,0-2,3 на фоні гіпотиреозу або коли частка неорганічного йоду в структурі загального інтратиреоїдного йоду в ТКЧ становить більше 10 %.

При двобічному БВКЗ показана тиреоїдектомія. Як правило, в таких ситуаціях в навколівузловій паренхімі переважають патоморфологічні зміни, властиві для стадії декомпенсації з інтегральним показником сумарної

функції більше 2,5. Залишена така тканина не спроможна забезпечити в післяопераційному періоді еутиреоз і є субстратом післяопераційних рецидивів зоба.

Лікування хворих на ВКЗ на етапі післяопераційної реабілітації залежить від важкості патоморфологічних змін у тиреоїдному залишку та об'єму проведеної операції. Після тиреоїдектомії завданням медикаментозної терапії є забезпечення адекватної замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів. Після органозберігаючих операцій ми ставили перед собою мету відновити функцію тиреоїдного залишку до меж еутиреозу та попередити розвиток рецидиву захворювання.

Нами розроблена і апробована схема післяопераційного лікування хворих, направлена на відновлення функції залози та профілактику післяопераційних рецидивів ВКЗ після органозберігаючих операцій. В стадії компенсації патоморфологічних змін в тиреоїдному залишку адекватним у цьому плані є ліквідація йододефіциту препаратами йодиду калію (йодомарин, йодид калію) в дозі 200 мкг на добу. Обґрунтованою і ефективною є розроблена схема лікування з використанням "Барба-йоду" та замісної терапії препаратами  $LT_4$  впродовж року. Обґрунтуванням цієї тактики є повідомлення в літературі про те, що проліферація тиреоцитів залежить окрім ТТГ, і від факторів росту, які діють пара- і аутокринним шляхом, активність яких збільшується за зниження концентрації йоду в тканині ЩЗ [223]. Ці дані підтверджуються нами результатами досліджень інтратиреоїдного йоду. Таке лікування позитивно впливає на йододефіцитні патоморфологічні зміни паренхіми тиреоїдного залишку, спричиняє до покращення функціональної здатності гормонопродукуючої функції і забезпечення еутиреозу. Лікування за розробленою схемою виявилось ефективним у 82,8 % випадках.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове рішення наукового завдання хірургії – підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на вузловий колоїдний зоб в умовах йододефіциту шляхом розробки нових критеріїв до вибору об'єму оперативного втручання та диференційованої тактики лікування на етапі післяопераційної реабілітації на основі визначення стадій йододефіцитних патоморфологічних змін та рівня йоду в паренхімі щитоподібної залози.

1. В паранодулярній тканині та в тканині контрлатеральної частки щитоподібної залози хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб із збільшенням тривалості захворювання зменшується висота тиреоцитів і їх ядер, діаметр фолікулів та ядерно-клітинний індекс, відносна кількість тиреоїдного епітелію, колоїду і зростає відносна частка лімфоїдної інфільтрації та стромальних елементів.

2. Аналіз патоморфологічних змін в паранодулярній тканині і в тканині контрлатеральної частки щитоподібної залози дозволив встановити стадії йододефіцитної перебудови паренхіми щитоподібної залози: компенсації, субкомпенсації і декомпенсації.

3. З наростанням йододефіцитних патоморфологічних змін в паренхімі щитоподібної залози поступово зменшується рівень загального та організованого йоду та підвищується вміст неорганічного йоду.

4. Висока позитивна кореляційна залежність між результатами морфометрії цитологічних та гістологічних препаратів тканини щитоподібної залози ( $r > 0,72$ ,  $p \leq 0,001$ ) дозволяє на етапі доопераційної діагностики за даними морфометрії цитологічних препаратів визначати стадію патоморфологічних змін в екстранодулярній тиреоїдній паренхімі.

5. Причинами незадовільних віддалених результатів хірургічного лікування хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб є неадекватний

вибір об'єму оперативного втручання та післяопераційного лікування стосовно стадій патоморфологічних змін в паранодулярній тканині та в тканині контрлатеральної частки щитоподібної залози.

6. Визначальним критерієм вибору об'єму оперативного втручання при йододефіцитному вузловому колоїдному зобі є стадія патоморфологічного процесу в паранодулярній тканині та в тканині контрлатеральної частки щитоподібної залози. Допоміжними критеріями є: об'єм тиреоїдного залишку, показники гормонопродукуючої функції залози, вмісту інтратиреоїдного йоду та вік пацієнтів.

7. Провідними принципами післяопераційного лікування і медикаментозної реабілітації хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб є ліквідація йододефіциту та надмірної тиреотропної стимуляції тиреоїдного залишку. Вони реалізуються шляхом диференційованого призначення препаратів йоду, препаратів йоду та левотироксину з урахуванням стадій патоморфологічних змін у паренхімі щитоподібної залози.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення стадій патоморфологічних змін у паренхімі щитоподібної залози хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб на етапі доопераційної діагностики доцільно проводити морфометрію цитологічних препаратів, отриманих при тонкоголкової аспіраційній пункційній біопсії екстранодулярної тиреоїдної тканини.

2. При виборі об'єму оперативного втручання у хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб слід враховувати стадію патоморфологічних змін в екстранодулярній тканині щитоподібної залози, кількість і локалізацію вузлових утворів, об'єм тиреоїдного залишку, показники гормонопродукуючої функції залози, вміст інтратиреоїдного йоду та вік пацієнтів.

3. В призначенні препаратів йоду в післяопераційному періоді доцільно враховувати стадію патоморфологічних змін в тиреоїдному залишку: в стадії компенсації – йодомарин або калію йодид, а в стадії субкомпенсації – “Барба-йод”.

4. Для зменшення тиреотропної стимуляції, створення умов для відновлення функціональної здатності тиреоїдного залишку з патоморфологічними змінами в стадії субкомпенсації доцільним є призначення левотироксину в замісних дозах впродовж року.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Павловський І. М. Післяопераційний рецидивний вузловий колоїдний зоб. Причини розвитку, прогнозування і профілактика / І. М. Павловський // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 91–94.
2. Паньків В. І. Йододефіцитні захворювання / В. І. Паньків. – К., 2003. – 70 с.
3. Оцінка рівня забезпеченості йодом населення та споживання йодованих продуктів у Західному регіоні України відповідно до національних досліджень / Н. І. Миронюк, В. І. Кравченко, В. І. Турчин [та ін.] // Проблеми ендокринної патології. – 2005. – № 1. – С. 42–48.
4. Караченцев Ю. І. До питання сучасної тактики лікування вузлового та багатовузлового зоба / Ю. І. Караченцев // Ендокринологія. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 115–119.
5. Bellantone R. Predictive factors for recurrence after thyroid lobectomy for unilateral non-toxic goiter in an endemic area : results of a multivariate analysis / R. Bellantone // Surgery. – 2004. – Vol. 136, № 6. – P. 1247–1251.
6. Endemic goiter with iodine sufficiency: a possible role for the consumption of pearl millet in the etiology of endemic goiter / A. Elnour, L. Hambraeus, M. Eltom [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71, № 1. – P. 59–66.
7. Чернобров А. Д. Динаміка захворюваності населення України доброякісними та злоякісними новоутвореннями щитоподібної залози / А. Д. Чернобров // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6 (Додаток). – С. 328.
8. Павловський І. М. Післяопераційний рецидивний зоб : причини, шляхи попередження, лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 „Хірургія” / Ігор Михайлович Павловський; МОЗ України, Держ. вищ. навч. заклад "Тернопільськ. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського". – Тернопіль, 2009. – 20 с.

9. Laurberg P. Multinodular goiter / P. Laurberg // *Thyroid international*. – 2000. – № 3. – P. 3–12.
10. Near-Total Thyroidectomy Could Be the Best Treatment for Thyroid Disease in Endemic Regions / Z. Acun, M. Comert, A. Cihan [et al.] // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139, № 4. – P. 444–447.
11. Матасар И. Т. Йодная недостаточность – причина многих заболеваний для настоящего и будущего поколений / И. Т. Матасар, Н. С. Салий, Ю. В. Ермолова // *Здоровье и питание*. – 1998. – № 3–4. – С. 8–10.
12. World Health Organization, Global Database on Iodine Deficiency «Iodine status worldwide» – Geneva, 2004. – 48 p. [Electronic resources]. – Access mode : <http://www.who.int/vmnis/iodine/en/>
13. Мартиросян И. Т. Фокальные изменения щитовидной железы : оценка эффективности индивидуальной йодной профилактики / И. Т. Мартиросян, Н. В. Мазурина, Е. А. Трошина // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 43–49.
14. World Health Organization, United Nations Children’s Fund, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. – Indicators for assesing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. – WHO/NUT/94.6. – Geneva : WHO, 1994. – P. 1–55.
15. Тиреоїдна хірургія : навч. посіб. для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів зал. післядипломн. освіти / за ред. С. Й. Рибаківа, В. О. Шідловського, І. В. Комісаренка, М. П. Павловського. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 424 с.
16. Герасимов Г. А. Всеобщее йодирование пищевой соли для профилактики дефицита йода : преимущества значительно превышают риск / Г. А. Герасимов // *Эндокринологія*. – 2001. – Т. 6 (Додаток). – С. 56.
17. Герасимов Г. А. Дифференциальная диагностика и выбор метода лечения при узловом зобе / Г. А. Герасимов, Е. А. Трошина // *Пробл. эндокринологии*. – 1998. – Т. 44, № 5. – С. 35–41.

18. Черенько С. М. Досвід клініки у вирішенні дискусійних питань діагностики та лікування вузлового зоба / С. М. Черенько // Сучасні напрямки розвитку ендокринології (Другі Данилевські читання), 27–28 лютого 2003 р. : матеріали наук.-практичної конференції. – Х., 2003. – С. 214–215.
19. Ларін О. С. Патогенетичне обґрунтування діагностики та хірургічного лікування багатовузлового зоба : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія» / Олександр Сергійович Ларін. – К., 2002. – 22 с.
20. Хірургічне лікування пацієнтів різних вікових груп із тиреоїдною патологією / В. І. Коломійцев, О. М. Сироїд, І. М. Павловський, М. П. Павловський // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2007. – № 3 (20). – С. 27–29.
21. Рибаків С. Й. Об'єктивні та суб'єктивні критерії в підходах до хірургічного лікування вузлового зоба / С. Й. Рибаків // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 82.
22. Cady B. Non-toxic goiter / B. Cady // Current surgical therapy ; ed. J. L. Cameron. – 5-th edition. – St. Lois : Mosby, 1995. – P. 510–513.
23. The results of surgical treatment of thyroid pathology in adult patients exposed due Chernobyl disaster / S. M. Cherenko, A. S. Larin, A. I. Sheptuha [et al.] // Int. J. Rad. Med. – 2001. – Vol. 3, № 1–2. – P. 27.
24. Multinodular goiter : the surgical procedure of choice / R. Cohen–Kerem, P. Schachter, M. Sheinfeld [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2000. – Vol. 122, № 6. – P. 848–850.
25. Shaha A. R. Revision thyroid surgery – technical considerations / A. R. Shaha // Otolaryngol. Clin. North. Am. – 2008. – Vol. 41, № 6. – P. 1169–1183.
26. Mann B. Surgical therapy of benign thyroid gland diseases / B. Mann, H. J. Buhr // Zentralbl. Chir. – 1998. – Vol. 123, № 1. – P. 2–10.



27. Валдина Е. А. Узловой зоб и рак щитовидной железы / Е. А. Валдина // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1997. – Т. 156, № 2. – С. 23–26.
28. Интраоперационное ультразвуковое исследование в хирургии узловых эутиреоидных образований щитовидной железы / П. С. Ветшев, Н. С. Кузнецов, К. Е. Чилингарида [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 1997. – Т. 43, № 4. – С. 7–8.
29. Ларін О. С. Хірургічне лікування багатовузлових форм зоба при йоддефіцитному стані / О. С. Ларін, С. М. Черенько, Г. О. Журбицька // Лікарська справа. – 2001. – № 4. – С. 29–32.
30. Surgical treatment of multinodular goiter at the Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán / L. H. López, M. F. Herrera, R. Gamino [et al.] // Rev. Invest. Clin. – 1997. – Vol. 49, № 2. – P. 105–109.
31. Романчишен А. Ф. Клиническое обоснование показаний к оперативному лечению заболеваний щитовидной железы / А. Ф. Романчишен // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1994. – № 1–2. – С. 3–6.
32. Черенько М. П. Особенности и хирургическое лечение узлового зоба у больных пожилого и старческого возраста / М. П. Черенько, С. М. Черенько, Ю. В. Игнатовский // Клиническая хирургия. – 1989. – № 12. – С. 3–6.
33. Бондаренко В. О. Комплексная экспресс-диагностика и тактика хирургического лечения заболеваний щитовидной железы : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук. : спец. 14.00.27 «Хирургия» / В. О. Бондаренко. – М., 1994. – 32 с.
34. Бондаренко В. О. Профилактика повреждений гортанного нерва при операциях на щитовидной железе / В. О. Бондаренко, А. С. Ермолов, Р. Б. Магомедов // Хирургия. – № 1. – 2001. – С. 63–67.
35. Кононенко С. Н. Ранняя диагностика и дифференцированное лечение рака щитовидной железы / С. Н. Кононенко // Хирургия. – 2000. – № 3. – С. 38–41.

36. Аристархов Р. В. Особенности хирургической патологии щитовидной железы в йоддефицитном регионе, загрязненном радионуклидами : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. спец. 14.00.27 «Хирургия» / Роман Владимирович Аристархов; Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова. – Рязань, 2002. – 32 с.

37. Барсуков А. Н. Склерозирующая терапия доброкачественных узлов и кист щитовидной железы / А. Н. Барсуков, О. А. Коноплев // Редкие и трудно диагностируемые заболевания в практике хирурга. – Минск, 1999. – С. 167–168.

38. Пачес А. И. Рак щитовидной железы / А. И. Пачес, Р. М. Пропп. – М. : Медицина, 1995. – 370 с.

39. Papillari thyroid microcarcinoma : a study of 535 cases observed in a 50-year period / I. D. Hay, C. S. Grant, Y. A. van Heerden [et al.] // Surgery. – 1992. – P. 112–1139.

40. Leenhardt L. Management of thyroid nodule / L. Leenhardt // J. Radiol. – 2009. – Vol. 90. – P. 354–361.

41. Total or near total thyroidectomy versus limited resection for radiation-associated thyroid nodules: a twelve-year follow-up of patients in a thyroid screening program / T. F. Deaconson, S. D. Wilson, J. M. Cerletty, R. A. Komorowski // Surgery. – 1988. – Vol. 100. – P. 1116–1125.

42. Thyroid glandsurgery at the 1<sup>st</sup> Surgical Clinic of the 1st Medical School of Charles University and General Medical School Hospital in Prague – review of problems / J. Klofanda, Z. Krska, I. Rathous, J. Heresova // Rozhl. Chir. – 1998. – Vol. 77, № 10. – P. 435–440.

43. Recurrent goiter: analysis of 134 reinterventions / G. C. Torre, G. Borgonovo, A. Arezzo [et al.] // Ann. Ital. Chir. – 1996. – Vol. 67, № 3. – P. 357–363.

44. Predictive factors of nodular recurrence after thyroidectomy for goiter / A. La Gamma, J. P. Letoquart, N. Kunin [et al.] // *J. Chir.* – 1994. – Vol. 131, № 2. – P. 66–72.

45. Воскобойников В. В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных многоузловым зобом / В. В. Воскобойников, Н. С. Кузнецов, В. Е. Ванушко // *Современные аспекты хирургической эндокринологии : 9-й (11-й) Росс. симпоз. по хирургической эндокринологии : материалы симп.* – Челябинск, 2000. – С. 90–94.

46. Рецидивный зоб: миф или реальность? / П. Ветшев, К. Чилингарида, Д. Банный, Е. Дмитриев // *Врач.* – 2005. – № 9. – С. 47–49.

47. High rate of recurrence after lobectomy for solitary thyroid nodule / M. Marchesi, M. Biffoni, C. Faloci [et al.] // *Europ. J. Surg.* – 2002. – Vol. 168, № 7. – P. 397–400.

48. Delbridge L. Total Thyroidectomy for Bilateral Benign Multinodular Goiter. Effect of Changing Practice / L. Delbridge, A. I. Guinea, T. S. Reeve // *Arch. Surg.* – 1999. – Vol. 134, № 12. – P. 1389–1393.

49. Total thyroidectomy in recurrent goiters (anatomicosurgical observations with the operating microscope) / V. Canino, F. Massaglia, G. Remonda [et al.] // *Chir. Ital.* – 1992. – Vol. 44, № 5–6. – P. 223–229.

50. Ванушко В. Э. Современные аспекты хирургического лечения наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.03 „Эндокринология”, 14.00.27 „Хирургия” / В. Э. Ванушко. – М., 2006. – 48 с.

51. Калмина О. А. Значение иммуноморфологических трансформаций в развитии патологии щитовидной железы : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / Ольга Анатольевна Калмина. — Саратов, 1995. – 19 с.

52. Pearce E. N. Environmental pollutants and the thyroid / E. N. Pearce, L. E. Braverman // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 801–813.

53. Braverman L. Thyroid dysfunction induced by excess iodine / L. Braverman // Iodine Deficiency Disorders : a Continuing Concern / ed. F. Delange, J. Dunn, D. Glinioer. – N. Y. : Plenum Press, 1993. – P. 79–88.

54. Delange F. Iodine nutrition in Europe, an update 1996 // The Thyroid and Iodine : Merck European Thyroid Symposium, 16–18 May 1996 / ed. J. Naumann et al. – Stuttgart, New York : Schattauer, 1996. – P. 31–41.

55. Elimination of Iodine Deficiency Disorders in Central and Eastern Europe [Electronic resources] // Proceeding of a Conference held in Munich, Germany, 3-6 September, 1997 / ed. F. Delange, A. Robertson, E. McLoughney, G. Gerasimov. – Access mode : [http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO\\_EURO\\_NUT\\_98.1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_EURO_NUT_98.1.pdf)

56. Кравченко В. И. Состояние эндокринной заболеваемости населения пострадавших областей Украины в связи с аварией на ЧАЭС / В. И. Кравченко, В. Д. Чернобров // Эндокринологія : респ. міжвід. збірник. – К. : Здоров'я, 1994. – Вип. 23. – С. 3–9.

57. Гигиенические аспекты профилактики йоддефицитных состояний / Л. П. Волкотруб, Н. Р. Караваев, Н. С. Зинченко, А. Т. Ягудина // Гигиена и санитария. – 2000. – № 3. – С. 28–31.

58. Орлинская Н. Ю. Влияние экологических факторов на частоту возникновения патологии щитовидной железы у населения Нижегородской области / Н. Ю. Орлинская, А. В. Киселев, Н. М. Хмельницкая // Гигиена и санитария. – 2009. – № 3. – С. 16–18.

59. Gaitan E. Goitrogens in food and water / E. Gaitan // Ann. Rev. Nutr. – 1990. – Vol. 10. – P. 21–39.

60. Гапон В. О. Гігієнічна діагностика впливу хімічних факторів на робітників та населення металургійного регіону : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна» / Василь Олександрович Гапон. – Київ, 2003. – 35 с.

61. Иркин И. В. Структура заболеваний щитовидной железы в условиях нарушенной экологии / И. В. Иркин // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2001. – С. 975–980.

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

63. Поздняк А. О. Патология щитовидной железы и нарушения микроэлементного обмена у работников производства синтетического каучука / А. О. Поздняк // Мед. труда и пром. экология. – 2002. – № 4. – С. 37–40.

64. Боцюрко В. І. Проблема йодного дефіциту на Прикарпатті / В. І. Боцюрко // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6. – С. 34. – (Додаток).

65. Патологія щитоподібної залози у Львівській області / Ю. М. Вендзилович, М. С. Хрупович, А. Я. Величко [та ін.] // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6. – С. 47. – (Додаток).

66. Стан щитоподібної залози у населення західних областей України за даними масових обстежень / В. І. Кравченко, Ю. С. Литовченко, А. Д. Чорнобров [та ін.] // Ендокринологія. – К. : Здоров'я, 1992. – Вип. 22. – С. 52–55.

67. Прокопчук В. С. Морфогенез эндемического зоба : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра. мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / Вячеслав Саввич Прокопчук; Черновицкий государственный медицинский институт. – М., 1980. – 35 с.

68. Диагностика и лечение узлового зоба : метод. рек. / И. И. Дедов, Е. А. Трошина, П. Ю. Юшков, Г. Ф. Александрова. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2003. – 64 с.

69. Шідловський В. О. Йододефіцитні захворювання: діагностика, лікування, профілактика / В. О. Шідловський, І. М. Дейкало, О. В. Шідловський. – Тернопіль : ТДМУ, 2006. – 82 с.

70. Бравермана Л. И. Болезни щитовидной железы / Л. И. Бравермана : пер. с англ. / под ред. Бравермана Л. И. – М. : Медицина, 2000. – 432 с.
71. Старкова Н. Т. Руководство по клинической эндокринологии / под ред. проф. Н. Т. Старковой. – СПб. : Питер, 1996. – 544 с.
72. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы / И. И. Дедов, Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина [и др.] // Пробл. эндокринолог. – 2002. – Т. 46, № 2. – С. 22–30.
73. Rubio I. G. Mutations of the thyroglobulin gene and its relevance to thyroid disorders / I. G. Rubio, G. Medeiros-Neto // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 373–378.
74. Iodide-induced chemokines and genes related to immunological function in cultured human thyroid follicles in the presence of thyrotropin / K. Yamazaki, K. Tanigawa, K. Suzuki [et al.] // Thyroid. – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 67–76.
75. Дедов И. И. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика) : метод. пособие / И. И. Дедов, Г. А. Герасимов, Н. Ю. Свириденко. – М., 1999. – 30 с.
76. Cavalieri R. R. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts / R. R. Cavalieri // Thyroid. – 1997. – Vol. 7, № 2. – P. 177–181.
77. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability / G. Hennemann, R. Docter, E. C. Friesema [et al.] // Endocr. Rev. – 2001. – Vol. 22, № 4. – P. 451–476.
78. Hennemann G. The kinetics of thyroid hormone transporters and their role in non-thyroidal illness and starvation / G. Hennemann, E. P. Krenning // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 323–338.
79. Activin betaB expression in rat experimental goiter and human thyroid tumors / S. E. Matsuo, K. N. Ebina, M. A. Kulcsar [et al.] // Thyroid. – 2003. – Vol. 13, № 3. – P. 239–247.
80. Fibroblast growth factors 1 and 2 and fibroblast growth factor receptor 1 are elevated in thyroid hyperplasia / S. D. Thompson, J. A. Franklyn, J. C.

Watkinson [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83, № 4. – P. 1336–1341.

81. Dugrillon A. Iodolactones and iodoaldehydes--mediators of iodine in thyroid autoregulation / A. Dugrillon // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* – 1996. – Vol. 104, № 4. – P. 41–45.

82. Role of the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and the phosphatidylinositol-Ca<sup>2+</sup> cascades in mediating the effects of thyrotropin and iodide on hormone synthesis and secretion in human thyroid slices / B. Corvilain, E. Laurent, M. Lecomte [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 79, № 1. – P. 152–159.

83. Bizhanova A. The Sodium-Iodide Symporter NIS and Pendrin in Iodide Homeostasis of the Thyroid / A. Bizhanova, P. Kopp // *Endocrinology.* – 2009. – Vol. 150, № 3. – P. 1084–1090.

84. Fenton M. S. Identification of Cyclic Adenosine 3',5'-Monophosphate Response Element Modulator as an Activator of the Human Sodium/Iodide Symporter Upstream Enhancer / M. S. Fenton, K. M. Marion, J. M. Hershman // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, № 5. – P. 2592–2606.

85. Dugrillon A. The role of iodine and thyroid cell growth / A. Dugrillon, R. Gärtner // *Thyroidology.* – 1992. – Vol. 4, № 1. – P. 31–36.

86. Yu S. TGF-beta promotes thyroid epithelial cell hyperplasia and fibrosis in IFN-gamma-deficient NOD.H-2h4 mice / S. Yu, G. C. Sharp, H. Braley-Mullen // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181, № 3. – P. 2238–2245.

87. Derwahl M. Nodular goiter and goiter nodules: Where iodine deficiency falls short of explaining the facts / M. Derwahl, H. Studer // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2001. – Vol. 109, № 5. – P. 250–260.

88. Comparison of thyroid peroxidase expression with cellular proliferation in thyroid follicular tumors / S. Garcia, V. Vasko, J. F. Henry, C. De Micco // *Thyroid.* – 1998. – Vol. 8. – P. 745–749.

89. Wolff J. Excess iodide inhibits the thyroid by multiple mechanisms / J. Wolff // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1989. – Vol. 261. – P. 211–244.

90. Iodide excess exerts oxidative stress in some target tissues of the thyroid hormones / A. E. Joanta, A. Filip, S. Clichici [et al.] // *Acta Physiologica Hungarica*. – 2006. – Vol. 93, № 4. – P. 347–359.

91. Early adaptation of thyrotropin and thyroglobulin secretion to experimentally decreased iodine supply in man / G. Brabant, P. Bergmann, C. M. Kirsch [et al.] // *Metabolism*. – 1992. – Vol. 41, № 10. – P. 1093–1096.

92. 3,3',5'-triiodothyronine, thyroxine, triiodothyronine, and thyrotropin levels in maternal and cord blood sera from endemic goiter regions of Brazil / G. A. Medeiros-Neto, P. G. Walfish, F. Almeida [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1978. – Vol. 47, № 3. – P. 508–511.

93. Autonomy in endemic goiter / B. Corvilain, J. van Sande, J. E. Dumont [et al.] // *Thyroid*. – 1998. – Vol. 8, № 1. – P. 107–113.

94. Hydrogen peroxide induces DNA single- and double-strand breaks in thyroid cells and is therefore a potential mutagen for this organ / N. Driessens, S. Versteijhe, C. Ghaddhab [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2009. – Vol. 16, № 3. – P. 845–856.

95. Growth and proliferation of the thyroid cell in normal physiology and in disease / J. E. Dumont, C. Maenhaut, F. Lamy [et al.] // *Ann. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 64, № 1. – P. 10–11.

96. Iodine inhibits the proliferation of rat thyroid cells in culture / D. Tramontane, B. M. Veneziani, A. Lombard [et al.] // *Endocrinology*. – 1989. – Vol. 125. – P. 984–992.

97. Determination of urinary iodine as a marker of iodine deficiency / M. Maftai, D. Ungureanu, C. Vulpoi [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 575–578.

98. Brown R. S. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle / R. S. Brown // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2009. – Vol. 21, № 4. – P. 523–528.

99. Polkowska E. The role of lymphocytes and secrete cytokines in autoimmune thyroid diseases / E. Polkowska, A. Bossowski // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 114–117.



100. Микитюк М. Р. Оцінка прогностичних критеріїв до застосування локального дистанційного кровопливу за допомогою морфо стереометрії / М. Р. Микитюк, Ю. І. Караченцев, І. В. Сорокіна // Проблеми ендокринної патології. – 2005. – № 2. – С. 13–18.
101. Вацеба А. О. Епідеміологія захворювань щитоподібної залози в умовах йодної недостатності / А. О. Вацеба, В. М. Гаврилюк, В. І. Паньків // Врачебное дело. – 2002. – № 1. – С. 31–33.
102. Epidemiology of Thyroid Diseases in Iodine Sufficiency / P. Lind, W. Langsteger, M. Molnar [et al.] // Thyroid. – 1998. – Vol. 8, № 12. – P. 1179–1183.
103. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives / P. Laurberg, T. Jørgensen, H. Perrild [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 155, № 2. – P. 219–228.
104. Franklyn J. A. The management of thyroid nodules / J. A. Franklyn, M. C. Sheppard // Thyroid International. – 1995. – № 4. – 37 p.
105. Wu K. M. Preclinical development of new drugs that enhance thyroid hormone metabolism and clearance : inadequacy of using rats as an animal model for predicting human risks in an IND and NDA / K. M. Wu, J. G. Farrelly // Am. J. Ther. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 141–144.
106. Изучение уровней гормонов, цитокинов и макроглобулинов в крови у женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Н. А. Зорин, Т. П. Маклакова, Т. В. Аппельганс, С. В. Архипова / Терапевтический Архив. – 2008. – Vol. 80, № 11. – P. 61–63.
107. Thyroglobulin concentration after introduction of population iodine prophylaxis in random selected group of children and adolescents in Szczecin region / J. Brodowski, T. Kozielc, B. Karakiewicz [et al.] // Pol. Merkur. Lekarski. – 2006. – Vol. 20, № 116. – P. 164–167.
108. Methods of assessment of iodine status in humans: a systematic review / D. Ristic-Medic, Z. Piskackova, L. Hooper [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89, № 6. – P. 2052–2069.

109. Interaction of Copper with Iron, Iodine, and Thyroid Hormone Status in Goitrous Patients / T. G. Kazi, G. A. Kandhro, H. I. Afridi [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2009. – Vol. 8. – *In press*
110. Микроэлементозы человека / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. – М., 1991. – 453 с.
111. Use of plasma iodine assay for diagnosing thyroid disorders / P. Allain, S. Berre, N. Krari [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 1993. – Vol. 46, № 5. – P. 453–455.
112. Urinary Iodide Excretion in Adults in Germany 2005 Meets WHO Target / R. Hampel, G. Bennöhr, A. Gordalla, H. Below // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2009. – Vol. 8. – P. 1439–3646.
113. Validation and application of an immunofluorimetric assay for detection of serum free triiodothyronine and free thyroxine concentrations in buffalo (*Bubalus bubalis*) under various physiological conditions / R. Ambrosio, M. L. Sannino, L. Cortese [et al.] // *J. Vet. Diagn. Invest.* – 2009. – Vol. 21, № 5. – P. 668–673.
114. Iodine content of thyroid tissue in the Styrian population / B. Tiran, E. Karpf, A. Tiran, S. Lax [et al.] // *Acta Med. Austriaca.* – 1993. – Vol. 20, № 1–2. – P. 6–8.
115. Zaichick V. Normal human intrathyroidal iodine / V. Zaichick, S. Zaichick // *Sci. Total Environ.* – 1997. – Vol. 206, № 1. – P. 39–56.
116. Studer H. Goiter: from epiphenomenon of iodine deficiency to benign tumor. A 30-year long guided story / H. Studer // *Schweiz Med. Wochenschr.* – 1995. – Vol. 125, № 29. – P. 1379–1387.
117. Рентгенофлюоресцентный анализ интратиреоидного стабильного йода в оценке функции щитовидной железы / И. О. Томашевский С. А. Колосков, М. Р. Митоян [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2007. – Т. 52, № 4. – P. 28–34.

118. Мышкина А. К. Экскреция неорганического йода с мочой при тиреоидной патологии / А. К. Мышкина, О. В. Бокарева, С. П. Муштакова // Пробл. эндокр. – 1991. – Вып. 5. – С. 37–39.

119. Сопоставление содержания йода, брома и цинка в ткани щитовидной железы больных диффузно-токсическим зобом, узловым эутиреоидным зобом и хроническим аутоиммунным тиреоидитом / Б. Ш. Цициашвили, С. Б. Нефедов, Г. И. Борисов, Ю. В. Федоров // 2-й Всеросс. съезд эндокринол., 22–25 октября 1991 г. : тез. докл. – Челябинск, 1991. – С. 359.

120. Thyroglobulin gene point mutation associated with non-endemic simple goitre / J. Corral, C. Martin, R. Perez [et al.] // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 462–464.

121. Iodine and thyroid function: physiological significance of the plasma inorganic iodine / W. D. Alexander, D. A. Koutras, R. McG. Harden, E. Wayne // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1964. – Vol. 24. – P. 851–856.

122. Sterling K. Thyroid hormone action: effect of triiodothyronine on mitochondrial adenine nucleotide translocase in vivo and in vitro / K. Sterling, M. A. Brenner // Metabolism. – 1995. Vol. 44, № 2. – P. 193–199.

123. The effect of iodine administration on the development of thyroid autoimmunity in patients with nontoxic goiter / L. Papanastasiou, M. Alevizaki, G. Pipingos, E. Mantzos [et al.] // Thyroid. – 2000. – Vol. 10, № 6. – P. 493–497.

124. Concept and validation of a simple model of the intrathyroidal iodine kinetics / T. Rink, F. J. Bormuth, S. Braun, M. Zimny [et al.] // Nuklearmedizin. – 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 21–25.

125. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland / N. Carrasco // Biochim. Biophys. Acta. – 1993. – Vol. 1154. – P. 65–82.

126. Dai G. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter / G. Dai, O. Levy, N. Carrasco // Nature. – 1996. – Vol. 379. – P. 458–460.

127. Cloning of the human sodium iodide symporter / P. A. Smanik, Q. Liu, T. L. Furminger [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Com.* – 1996. – Vol. 226. – P. 339–345.
128. *Comprehensive Handbook of Iodine : Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects (Hardcover)* / ed. V. R. Preedy, G. N. Burrow, R. Watson. – Harbound, 2009. – 1334 p.
129. Suzuki S. Iodine distribution in the thyroid follicles of the hagfish, *Eptatretus burgeri* and lamprey, *Lampetra japonica* : Electron-probe X-ray microanalysis / S. Suzuki // *Cell and Tissue Research.* – 1985. – Vol. 241, № 3. – P. 539–543.
130. Pitt-Rivers R. Localization of protein-bound radi]oactive iodine in rat thyroid glands labelled with 125-I or 131-I / R. Pitt-Rivers, J. S. Niven, M. R. Young // *Biochem. J.* – 1964. – Vol. 90, № 1. – P. 205–208.
131. Risk factors for goiter in a previously iodine-deficient region / H. Völzke, C. Schwahn, T. Kohlmann [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2005. – Vol. 113, № 9. – P. 507–515.
132. Influence of iodide excess and interferon-gamma on human primary thyroid cell proliferation, thyroglobulin secretion, and intracellular adhesion molecule-1 and human leukocyte antigen-DR expression / I. Kostic, B. Toffoletto, E. Fontanini [et al.] // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 283 – 291.
133. Molecular iodine induces caspase-independent apoptosis in human breast carcinoma cells involving the mitochondria-mediated pathway / A. Shrivastava, M. Tiwari, R. A. Sinha [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 19762–19771.
134. Experimental study on effects of iodine deficiency and excess on thyroid autoimmunity / S. J. Zhao, F. J. Sun, E. J. Tian, Z. P. Chen // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* – 2006. – Vol. 40, № 1. – P. 18–20.
135. Charreire J. Immune mechanisms in autoimmune thyroiditis / J. Charreire // *Adv. Immunol.* – 1989. – Vol. 46. – P. 263–334.

136. Braun J. M. Production and characterisation of monoclonal antibodies directed against different epitopes of human thyroid stimulating hormone / J. M. Braun, J. Charreire // *J. Immunol. Methods.* – 1990. – Vol. 132, № 2. – P. 197–203.
137. Nilsson M. Effects of epidermal growth factor on basolateral iodide uptake and apical iodide permeability in filter-cultured thyroid epithelium / M. Nilsson, L. E. Ericson // *Endocrinology.* – 1994. – Vol. 135, № 4. – P. 1428–1436.
138. Fountoulakis S. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity / S. Fountoulakis, G. Philippou, A. Tsatsoulis // *Hormones.* – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 25–35.
139. Larsen P. R. Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone deiodinases // P. R. Larsen, M. J. Berry // *Annu. Rev. Nutr.* – 1995. – Vol. 15. – P. 323–352.
140. Type 2 iodothyronine deiodinase expression is upregulated by the protein kinase A-dependent pathway and is downregulated by the protein kinase C-dependent pathway in cultured human thyroid cells / Y. Imai, N. Toyoda, A. Maeda [et al.] // *Thyroid.* – 2001. – Vol. 11, № 10. – P. 899–907.
141. Influence of iodine deficiency and iodine prophylaxis on thyroid cancer histotypes and incidence in endemic goiter area / B. Huszno, Z. Szybiński, E. Przybylik-Mazurek [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2003. – Vol. 26, № 2. – P. 71–76.
142. Levithyroxine and potassium iodide are both effective in treating benign solitary solid cold nodules of the thyroid / G. L. LaRosa, L. Lupo, D. Giuffrida [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 122. – P. 1–8.
143. Iodide deficiency-induced angiogenic stimulus in the thyroid occurs via HIF- and ROS-dependent VEGF-A secretion from thyrocytes / A. C. Gérard, S. Poncin, J. N. Audinot [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 296, № 6. – P. 1414–1422.

144. Nakaidze K. Epidemiology of nodular goiter in South Georgia and selection of some diagnostic criteria from the view point of prevention / K. Nakaidze, N. Gogokhia // *Georgian Med. News.* – 2009. – Vol. 167. – P. 60–62.

145. Морфологический анализ операционного материала щитовидной железы по соотношению клеточных и тканевых элементов / Е. Б. Тупикина, С. С. Слесаренко, Н. М. Амирова // *Современные аспекты хирургической эндокринологии : 9-й (11-й) Росс. симпоз. по хирургической эндокринологии, 27–29 сентября 2000 г. : материалы симп.* – Челябинск, 2000. – С. 426–428.

146. Bommireddipalli S. Spontaneous transition of an autonomously functioning thyroid adenoma to graves' disease / S. Bommireddipalli, R. Gadiraju, G. E. Depuey // *Clin. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 34, № 12. – P. 845–847.

147. Signet-ring cell follicular adenoma of the thyroid / S. H. Sassi, M. Tangour, K. Mrad [et al.] // *Apmis.* – 2010. – Vol. 118, № 2. – P. 165–166.

148. Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: experience at the Queen Elizabeth Hospital, Barbados (1998-2002) / A. P. Zbar, L. Dafydd, J. Samtani [et al.] // *Int. Surg.* – 2009. – Vol. 94, № 1. – P. 10–9.

149. Thyroid carcinoma / A. Antonaci, I. Brierley, G. Bacci [et al.] // *Prognostic factors in cancer* / ed. P. Hermanec [et al.]. – Berlin : Springer-Verlag, 1995. – P. 131–178.

150. Kaniuka S. Radioiodine – an attractive alternative to surgery in large non-toxic multinodular goitres / S. Kaniuka, P. Lass, K. Sworzak // *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 23–29.

151. Histopathological and molecular studies in patients with goiter and hypercalcitoninemia: reactive or neoplastic C-cell hyperplasia? / U. Verga, S. Ferrero, L. Vicentini [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2007. – Vol. 14, № 2. – P. 393–403.

152. Khadilkar U. N. Histopathological study of solitary nodules of thyroid / U. N. Khadilkar, P. Maji // *Kathmandu Univ. Med. J.* – 2008. – Vol. 6, № 24. – P. 486–490.

153. Peripheral blood levels of thyroglobulin mRNA and serum thyroglobulin concentrations after radioiodine ablation of multinodular goiter with or without pre-treatment with recombinant human thyrotropin / I. G. Rubio, M. N. Silva, M. Knobel [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2007. – Vol. 30, № 7. – P. 535–540.

154. Buchanan M. A. Thyroid auto-antibodies, lymphocytic infiltration and the development of post-operative hypothyroidism following hemithyroidectomy for non-toxic nodular goitre / M. A. Buchanan, D. Lee // *J. R. Coll. Surg. Edinb.* – 2001. – Vol. 46, № 2. – P. 86–90.

155. Отдаленные результаты хирургического лечения больных многоузловым эутиреоидным зобом / Н. С. Кузнецов, В. Э. Ванушко, В. В. Воскобойников [и др.] // *Хирургия.* – 2001. – № 4. – С. 4–9.

156. Морфологічна верифікація вузлових форм зоба [Електронний ресурс] / М. Ф. Кіторага, С. М. Барбарига, Л. М. Сердиченко // *Вісник морської медицини.* – 2001. – № 2. – Режим доступу до журн. : [http://port.odessa.ua/medic/sea\\_med/0102/0102127.html](http://port.odessa.ua/medic/sea_med/0102/0102127.html)

157. Бронштейн М. Э. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / М. Э. Бронштейн // *Проблемы эндокринологии.* – 1997. – Т. 43, № 6. – С. 30–38.

158. Диагностика, лечение и профилактика послеоперационного рецидивного узлового зоба / В. А. Черкасов, Л. П. Котельникова, Н. Г. Полякова [и др.] // *Хирургия.* – 2004. – № 4. – С. 20–30.

159. Morphological changes of follicular cell basal borders and basement membranes in benign and malignant nodular lesions of the thyroid gland: an ultrastructural study / V. Cavallari, F. Albiero, R. Cicciarello [et al.] // *Ultrastruct. Pathol.* – 2004. – Vol. 28, № 4. – P. 199–207.

160. Does Hurthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? / R. T. Pu, J. Yang, P. G. Wasserman [et al.] // *Diagn. Cytopathol.* – 2006. – Vol. 34, № 5. – P. 330–334.

161. Baloch Z. W. Follicular-patterned lesions of the thyroid : the bane of the pathologist / Z. W. Baloch, V. A. Livolsi // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2002. – Vol. 117, № 1. – P. 143–150.

162. Амирова Н. М. Тактика и объем операций у больных с узловыми образованиями щитовидной железы : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук. : спец. 14.00.27 «Хирургия» / Эльдар Вильданович Амиров. – Саратов, 1996. – 32 с.

163. Классификация операций на щитовидной железе / И. В. Комиссаренко, С. И. Рыбаков, М. Ю. Болгов [и др.] // *Клінічна хірургія.* – 1998. – № 12. – С. 31–34.

164. Саїдова кизи Ф. Х. Клініко-морфологічна характеристика і тактика хірургічного лікування багатовузлового еутиреоїдного зоба : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук. : спец. 14.01.14 «Хирургия» / Фаріда Хейраддін Саїдова кизи; Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України. – К., 2008. – 40 с.

165. Трошина Е. А. Консервативное лечение узлового зоба / Е. А. Трошина // *Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы : 2-ой Всеросс. тиреоидологический конгресс, 20–21 ноября 2002 г. : материалы конгресса.* – М., 2002. – С. 61–64.

166. Feld S. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules / S. Feld, M. Garcia // *Endocrine practice.* – 1996. – Vol. 2, № 1. – P. 78–84.

167. Эпштейн Е. В. Хирургия щитовидной железы: за и против [Электронный ресурс] / Е. В. Эпштейн. – Режим доступа к журн. : <http://unomed.kiev.ua/index.php?page=article&version=1&rubricID=10&itemID=853>

168. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев [и др.] // *Диагностика и лечение узлового*



зоба : 3-ий Всеросс. тиреоидологический конгресс, 29-30 ноября 2004 г. : материалы конгр. – М., 2004. – С. 5–12.

169. American association of clinical endocrinologists and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // *Endocr. pract.* – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 65–102.

170. Порівняльні результати екстрафасціальних та субфасціальних тиреоїдектомій у хірургічному лікуванні диференційованого раку щитоподібної залози / С. М. Черенько, О. С. Ларін, В. О. Паламарчук [та ін.] // *Одеський медичний журнал.* – 2001. – № 4. – С. 37–39.

171. Диагностика, тактика и хирургическое лечение больных с многоузловым эутиреоидным зобом / В. В. Воскобойников, В. Э. Ванушко, А. М. Артемова [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 5–12.

172. Романчишен А. Ф. Клинико–патогенетические варианты новообразований щитовидной железы / А. Ф. Романчишен. – СПб. : Наука, 1992. – 240 с.

173. Особливості хірургічної техніки гемітиреоїдектомії при фолікулярних новоутвореннях щитоподібної залози / І. В. Комісаренко, А. Є. Коваленко, О. В. Людкевич // *Ендокринологія.* – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 236–239.

174. Оленева И. Н. Результаты проспективного исследования у больных, оперированных по поводу узлового колоидного зоба / И. Н. Оленева, С. Ф. Зинчук, М. И. Ликстанов // *Диагностика и лечение узлового зоба : 3-ий Всеросс. тиреоидологический конгресс : материалы конгр.* – М., 2004. – С. 219–220.

175. Саидова Ф. Х. Причины рецидивирования полинодозного эутиреоидного зоба / Ф. Х. Саидова // *Клінічна хірургія.* – 2005 – № 9. – С. 33–35.

176. Sanders L. E. Occult well differentiated thyroid presenting as cervical node disease / L. E. Sanders, R. L. Rossi // *World. J. Surg.* – 1995. – P. 19–642.

177. The role of radical surgical approach in the treatment of benign multinodular goitre depending on anatomical variations of the recurrent laryngeal nerve / A. Altorjay, M. Mucs, B. Hamvas [et al.] / *Orv. Hetil.* – 2009. – Vol. 150, № 20. – P. 925–933.

178. Оптимальный диагностический комплекс в хирургическом лечении узлового эутиреоидного зоба / П. С. Ветшев, Н. С. Кузнецов, К. Е. Чилингариди. [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 1998. – № 2. – С. 14–19.

179. Пачес А. И. Рак щитовидной железы / А. И. Пачес, Р. М. Пропп. – М. : Медицина, 1995. – 370 с.

180. TRIAC (3,5,3'-triiodothyroacetic acid) has parallel effects at the pituitary and peripheral tissue levels in thyroid cancer patients treated with L-thyroxine / C. Mechelany, M. Schlumberger, C. Challeton [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 1991. – Vol. 35. – P. 123–128.

181. Бондаренко В. О. Проблемы рецидивного зоба в эндокринной хирургии [Электронный ресурс] / В. О. Бондаренко // *Эндокринная хирургия.* – 2008. – № 1. – Режим доступа к журн. : <http://www.innohealth.ru/publ1.php?publid=ex2008-01a05>

182. Is total thyroidectomy justified in multinodular goiter // R. Riju, S. Jadhav, R. Kanthaswamy [et al.] // *Indian Med. Assoc.* – 2009. – Vol. 107, № 4. – P. 223–225.

183. The feasibility of total or near-total bilateral thyroidectomy for the treatment of bilateral multinodular goiter // W. Yang, T. Shao, J. Ding [et al.] // *J. Invest. Surg.* – 2009. – Vol. 22, № 3. – P. 195–200.

184. The change in surgical practice from subtotal to near-total or total thyroidectomy in the treatment of patients with benign multinodular goiter / S. Tezelman, I. Borucu, Y. Senyurek Giles [et al.] // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 400–405.

185. Thyroid function after unilateral total lobectomy: risk factors for postoperative hypothyroidism / D. Jr. De Carlucci, M. R. Tavares, M. T. Obara [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 134, № 10. – P. 1076–1079.

186. Multinodular goiter. Epidemiology and prevention / A. Pinchera, F. Aghini-Lombardi, L. Antonangeli, P. Vitti // *Ann. Ital. Chir.* – 1996. – Vol. 67, № 3. – P. 317–325.

187. Seiler C. A. Thyroid gland surgery in an endemic region / C. A. Seiler, Ch. Glaser, H. E. Wagner // *World J. Surgery.* – 1996. – Vol. 20. – P. 593–597.

188. Акинчев А. Л. Послеоперационный рецидивный зоб / А. Л. Акинчев, А. Ф. Романчишен // *Вестник хирургии.* – 2005. – Т. 164, № 5. – С. 43–46.

189. Александров Ю. К. Система раннего активного выявления, хирургического лечения и реабилитации больных с узловым зобом в эндемическом очаге : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.27 „Хирургия” / Ю. К. Александров. – Ярославль, 1997. – 35 с.

190. Hegedüs L. Is routine thyroxine treatment to hinder postoperative recurrence of nontoxic goiter justified? / L. Hegedüs, B. Nygaard, J. M. Hansen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84, № 2. – P. 756–760.

191. Левченко И. А. Субклинический гипотиреоз (обзор литературы) [Электронный ресурс] / И. А. Левченко, В. В. Фадеев // *Тиронет.* – 2006. – № 4. – Режим доступа к журн. : [http://thyronet.ru/th\\_spec/thyr-4-01-4.htm](http://thyronet.ru/th_spec/thyr-4-01-4.htm).

192. Антонова С. С. Узловой коллоидный зоб: клинико-морфологические критерии тиреоидной автономии и прогрессирования роста / С. С. Антонова, П. В. Юшков, Е. А. Трошина // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* – 2006. – Т. 2, № 1. – С. 47–50.

193. Лаурберг П. Многоузловой зоб [Электронный ресурс] / П. Лаурберг // *Тиронет.* – 2001. – № 1. – Режим доступа к журн. : [http://thyronet.ru/th\\_spec/thyronet-1-4.htm](http://thyronet.ru/th_spec/thyronet-1-4.htm).

194. Lee S. L. Goiter, Nontoxic [Электронный ресурс] / S. L. Lee, S. Ananthakrishnan // Article Last Updated : e Medicine Specialties. – 2006. – Jul. 14. – Режим доступа до журн. : <http://emedicine.medscape.com/article/120392-overview>.
195. The importance of pyramidal lobe in thyroid surgery / G. Geraci, F. Pisello, F. Li Volsi [et al.] // G. Chir. – 2008. – Vol. 29, № 11–12. – P. 479–482.
196. Risk factors for recurrent nodular goiter after thyroidectomy for benign disease: case-control study of 244 patients / H. Gibelin, M. Sierra, D. Mothes [et al.] // World J. Surg. – 2004. – Vol. 28, № 11. – P. 1079–1082.
197. Малафеев И. А. Состояние тиреоидного остатка в отдаленные сроки после операций при многоузловом коллоидном зобе / И. А. Малафеев // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 4 (58). – С. 90–94.
198. Малафеев И. А. Рецидивный узловой зоб / И. А. Малафеев, П. С. Кирносков // Актуальные вопросы современной медицины. – Астрахань, 2008. – С. 218–219.
199. Малафеев И. А. Выраженность йодного дефицита у больных многоузловым зобом на территории Астраханской области / И. А. Малафеев, Р. Д. Мустафин, И. В. Срибный // Актуальные вопросы современной медицины. – Астрахань, 2008. – С. 217–218.
200. Ершова Г. И. Хирургическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы в условиях крупного промышленного центра (клинико-морфологическое исследование) : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра. мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» // Галина Ивановна Ершова; Саратовский государственный медицинский университет. – Саратов, 2009. – 41 с.
201. Аарченко И. А., Седова Т. Н. Хирургическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы / И. А. Аарченко, Т. Н. Седова // Клинический вестник. – 1997. – № 3. – С. 19–21.

202. Дымова М. Н. Объем операций при узловых формах эутиреоидного зоба / М. Н. Дымова, В. В. Мамин // Вопросы эндокринологии : сб. науч. тр. – М., 1988. – Р. 69–74.

203. Заместительная и супресивная терапия тиреоидными гормонами при заболеваниях щитовидной железы / Н. Д. Тронько, В.А. Олейник, В.В. Корпачев [и др.] // Эндокринологія. – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 235–244.

204. Solitary nodular disease and multinodular goiter: a retrospective study on suppressive versus replacement levothyroxine therapy / A. Paggi, C. Persegani–Trimarchi, P. Russo [et al.] // *Endocr. Res.* – 1999. – Vol. 25, № 2. – P. 229–238.

205. Prete F. Extracapsular lobectomy in benign monolobar thyroid diseases / F. Prete // *Minerva Chir.* – 1995. – Vol. 50, № 12. – P. 1065–1068.

206. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases / E. I. Efremidou, M. S. Papageorgiou, N. Liratzopoulos, K. J. Manolas // *Can. J. Surg.* – 2009. – Vol. 52, № 1. – P. 39–44.

207. Miller J. M. The diagnosis of malignant follicular neoplasms of the thyroid by needle biopsy / J. M. Miller, S. R. Kini, J. I. Hamburger // *Cancer.* – 1985. – Vol. 55. – P. 2812–2817.

208. Остаточна тиреоїдектомія в лікуванні раку щитоподібної залози / В. О. Паламарчук, О. С. Ларін, М. Б. Горобейко, А. І. Шептуха // *Ендокринологія.* – 2001. – Т. 6. – С. 225.

209. Сравнительная оценка гемитироидэктомии и резекции доли щитовидной железы – перспективный и ретроспективный взгляд / М. Б. Андреева, Т. И. Шраер, Т. Д. Евменова, Н. С. Розина // *Современные аспекты хирургической эндокринологии : IX Росс. симпоз. по хирургической эндокринологии : материалы симпоз. / под ред. А. П. Калинина, В. А. Привалова.* – Челябинск, 2000. – С. 14–17.

210. Postintervention serum TSH levels may be useful to differentiate patients who should undergo levothyroxine suppressive therapy after thyroid surgery for multinodular goiter in a region with moderate iodine deficiency /

M. Rotondi, G. Amato, A. Del Buono [et al.] // *Thyroid*. – 2000. – Vol. 10, № 12. – P. 1081–1085.

211. Toft A. D. Thyroid hormone treatment, how and when? / A. D. Toft // *Thyroid international*. – 2001. – № 4. – P. 3–12.

212. Intraoperativs fluorescence visualization of the parathyroid gland in rats / J. Gahlen, S. Winklev, R. L. Prost [et al.] // *Endocrinology*. – 2001. – Vol. 142. – P. 5031–5034.

213. Uccheddu A. La scelta dell'intervento nel trattamento chirurgico gozzo multinodulare diffuso non tossico / A. Uccheddu, A. Cois, S. Lichevi // *Minerva Chir.* – 1996. – № 1–2. – P. 25–32.

214. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy / J. Jonklaas, B. Davidson, S. Bhagat, S. J. Soldin // *JAMA*. – 2008. – Vol. 20, № 299 (7). – P. 769–777.

215. Effects of thyroxine replacement on lipid profile and endothelial function after thyroidectomy / Y. Erbil, N. Ozbey, M. Giriş [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2007. – Vol. 94, № 12. – P. 1485–1490.

216. Indications for thyroxine therapy after surgery for nontoxic benign goitre / J. Berglund, L. Bondesson, S. B. Christensen [et al.] // *Acta Chir. Scand.* – 1990. – Vol. 156, № 6–7. – P. 433–438.

217. Thyroxine prophylaxis after bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular goiter / H. Kulaçoğlu, C. Dener, I. Ziraman, N. A. Kama // *Endocr. J.* – 2000. – Vol. 47, № 3. – P. 349–352.

218. Anderson P. E. Conservative treatment and long term prophylactic thyroxine in the prevention of recurrence of multinodular goiter / P. E. Anderson, P. R. Hurley, P. Rosswick // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1990. – Vol. 171, № 4. – P. 309–314.

219. Levothyroxine therapy in preventing nodular recurrence after hemithyroidectomy: a retrospective study / M. Alba, D. Fintini, R. M. Lovicu [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2009. – Vol. 32, № 4. – P. 330–334.

220. Гринева Е. Н. Диагностика и лечение кистозно-измененных узлов щитовидной железы / Е. Н. Гринева, Т. В. Малахова, У. А. Цой // Проблемы эндокринологии. – 2008. – № 6. – С. 12 – 16.

221. Оценка эффективности лечения доброкачественных узловых образований щитовидной железы тироксином и калия йодидом / Е. Н. Гринева, Т. В. Малахова, У. А. Цой, Б. И. Смирнов // Терапевтический архив. – 2003. – № 8. – С. 72–75.

222. Использование таблетированных препаратов йода для профилактики эндемического зоба / И. И. Дедов, Г. А. Герасимов, Н. Ю. Свириденко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1998. – Т. 44. – С. 24–27.

223. Трошина Е. А. L-тироксин и йодид калия в лечении узлового коллоидного зоба / Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 2.– С. 27–33.

224. Матвієнко А. П. Наукове обґрунтування та розробка засобів профілактики йоддефіцитних захворювань у дітей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна» // Алла Павлівна Матвієнко ; Інститут гігієни та медичної екології ім. О. М. Марзєєва АМН України. — К., 2006. – 19 с.

225. Парац А. М. Гігієнічна оцінка морських водоростей і харчових продуктів з ними як засобів мінімізації дії радіації та ендемії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна» / Алла Миколаївна Парац ; Ін-тгігієни та мед. екології ім. О. М. Марзєєва АМН України. – К., 2004. – 19 с.

226. Hess S. Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies / S. Y. Hess // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 117–132.

227. Dietary assessment methods for intakes of iron, calcium, selenium, zinc and iodine / L. Serra-Majem, K. Pfrimer, J. Doreste-Alonso [et al.] // Br. J. Nutr. – 2009. – Vol. 102. – P. 38–55.

228. Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries [Electronic resource] / A. Flynn, T. Hirvonen, G. B. Mensink [et al.] // *Food Nutr. Res.* – 2009. – Vol. 53. – Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2791664/>

229. Köhrle J. Selenium and thyroid / J. Köhrle, R. Gärtner // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 815–827.

230. Delange F. Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemics, and survey techniques / F. Delange, S. Bastani, M. Benmiloud [et al.] // *Towards the Eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency* ; ed. J. T. Dunn, E. Pretell, C. H. Daza, F. E. Viteri. – Washington, PAHO Sci. Publ. – 1986. – Vol. 5. – P. 373–376.

231. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / А. Ф. Цыб В. С. Паршин, Г. В. Нитайко [и др.]. – М. : Медицина, 1997. – 332 с.

232. Касаткина Э. П. Комплексная ультразвуковая оценка эндемического зоба у детей мегаполиса с легкой йодной недостаточностью / Э. П. Касаткина, Д. Е. Шилин, М. И. Пыков // *Ультразвуковая диагностика.* – 1997. – Т. 4, вып. 20. – С. 20–30.

233. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis / F. Bogazzi, L. Bartalena, S. Brogioni [et al.] // *Thyroid.* – 1997. – Vol. 7, № 4. – P. 541–555.

234. Зубов А.Д. Роль доплерографии в контроле малоинвазивного лечения геморрагических кист щитовидной железы / А.Д. Зубов // *Перший Український Конгрес фахівців ультразвукової діагностики: тези.* – К. : “Наукова думка”, 1999. – С.135-136.

235. Автандилов Г. Г. Гистологическая техника / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1994. – 327 с.

236. Саркисова Д.С. Микроскопическая техника для врачей и лаборантов / Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 427 с.



237. Hedinger Chr.E. Histological typing of thyroid tumours (2nd Ed) / Hedinger Chr., Springer–Verlag. Berlin Heidelberg New York – 1988. – 66 p.

238. Деклараційний патент на корисну модель № 45332 (UA), МПК G09В 23/28 (2009.01). Спосіб визначення концентрації йоду в біосубстраті / Шідловський В.О., Столяр О.Б., Осадчук Д.В., Шідловський О.В., Фальфушинська Г.І. (Україна). Заявл. 24.04.2009 ; опубл. 10.11.2009, Бюл. № 21.

239. Saar V. G. Photometric determination of iodine in biological samples of complicated compositions / V. G. Saar, E. M. Koroleva, T. G. Nikitina // Pharm. Chem. J. – 2000. – Vol. 34, №. 8. – P. 448–450.

240. Ensafi A. A. Efficient and selective extraction of iodide through a liquid membrane / A. A. Ensafi, H. Eskandari // Microchem. J. – 2001. – Vol. 69. – P. 45–50.


241. Деклараційний патент на корисну модель № 45298 (UA), МПК (2009): А61К 38/04; В63С 9/00; С12N 9/00; G01N 33/00. Спосіб інтегральної оцінки біологічної відповіді на стан водного середовища / Столяр О. Б., Фальфушинська Г. І., Міщук О. В. (Україна). Заявл. 13.02.2009 ; опубл. 10.11.2009, Бюл. № 21

242. Baker D. H. Iodine Toxicity and Its Amelioration / D. H. Baker // Experimental Biology and Medicine. – 2004. – Vol. 229. – P. 473–478.

243. 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. – 103с.

244. Русакова Л. Т. Критический анализ практики использования регрессионного анализа в эколого-гигиенических исследованиях [Электронный ресурс] / Л. Т. Русакова. – Режим доступа к журн. : [http://www.health.gov.ua/Publ/conf.nsf/0/77f2801bbd9f8268c2256dc60047e023?](http://www.health.gov.ua/Publ/conf.nsf/0/77f2801bbd9f8268c2256dc60047e023?OpenDocument)  
OpenDocument

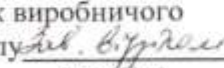
245. Шідловський В. О. Морфологічні зміни щитоподібної залози та рівень інтратиреоїдного йоду паранодулярної тканини у хворих на вузловий колоїдний зоб / В. О. Шідловський, О. В. Шідловський, Д. В. Осадчук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 1. – С. 127–129.

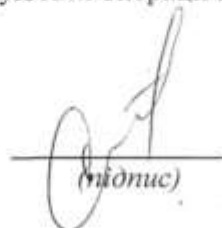
 «ЗАТВЕРДЖУЮ»  
керівник закладу, в якому проведено впровадження

«30» листопада 2009 р.

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вибір об'єму оперативного втручання і післяопераційної реабілітації у хворих на вузловий колоїдний зоб».
2. Установа-розробник: Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1.  
Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Осадчук Дмитро Васильович.
3. Джерело інформації: результати дисертаційного дослідження Осадчука Д.В. за темою: "Морфо-функціональне обґрунтування вибору об'єму оперативних втручань та післяопераційної реабілітації у хворих на вузловий колоїдний зоб".
4. Назва лікувально-профілактичного закладу: Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги.
5. Термін впровадження: 01.02.2008 р. – 30.11.2009 р.
6. Загальна кількість спостережень: 69.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: розроблені критерії вибору об'єму операції і післяопераційної реабілітації у хворих на вузловий колоїдний зоб залежно від стадій патоморфологічних змін в щитоподібній залозі.
8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: рекомендовано впровадити в спеціалізованих клініках та в практичну роботу хірургічних відділів, у яких виконуються операції на щитоподібній залозі.

Керівник виробничого  
підрозділу   
(посада)

  
(підпис)

  
(прізвище)



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Вибір об'єму оперативного втручання у хворих на вузловий колоїдний зоб».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1.
- Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** доц. Шідловський Олександр Вікторович, здобувач наукового ступеня, аспірант кафедри загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією, травматологією і ортопедією Осадчук Дмитро Васильович.
3. **Джерело інформації:** Осадчук Д. В. Хірургічне лікування і післяопераційна реабілітація хворих на вузловий колоїдний зоб в умовах йодного дефіциту / Осадчук Д. В., Шідловський О. В. // Шпитальна хірургія. – 2009. – № 3. – С. 89–93.
4. **Назва лікувально-профілактичного закладу:** Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка.
5. **Термін впровадження:** 01.11.2009 р. – 01.02. 2010 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 49.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** об'єктивізація вибору об'єму операції при вузловому колоїдному зобі в залежності від патоморфологічних змін в тканині щитоподібної залози згідно запропонованих алгоритмів.
8. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано впровадити в спеціалізованих клініках.

Керівник виробничого  
підрозділу зав. хірургічним в.д.  
(посада)

Власенко  
(підпис)

Г.М.Н. Коваленко А.Є.  
(прізвище)



## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Вибір об'єму оперативного втручання у хворих на вузловий колоїдний зуб».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1.  
**Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** доц. Шідловський Олександр Вікторович, здобувач наукового ступеня, аспірант кафедри загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією, травматологією і ортопедією Осадчук Дмитро Васильович.
3. **Джерело інформації:** Осадчук Д. В. Хірургічне лікування і післяопераційна реабілітація хворих на вузловий колоїдний зуб в умовах йодного дефіциту / Осадчук Д. В., Шідловський О. В.//Шпитальна хірургія. –2009. – № 3.–С. 89–93.
4. **Назва лікувально-профілактичного закладу:** міська багатопрофільна лікарня №17, м. Харків.
5. **Термін впровадження:** 01.11.2009 р. – 01.02. 2010 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 72.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** об'єктивізація вибору об'єму операції при вузловому колоїдному зубі в залежності від патоморфологічних змін в тканині щитоподібної залози згідно запропонованих алгоритмів.
8. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано впровадити в спеціалізованих клініках.

Керівник виробничого  
підрозділу З.С. Гарбузова-Коваленко  
(посада)

(підпис)

Шідловський О.С.  
(прізвище)

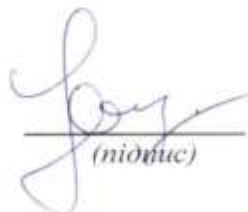
/ О.Б. Кемішко / «ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 керівник закладу, в якому впроваджується розробка  
 «04» 2010



### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Вибір об'єму оперативного втручання у хворих на вузловий колоїдний зоб».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1.  
**Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Осадчук Дмитро Васильович, Шідловський Олександр Вікторович.
3. **Джерело інформації:** Осадчук Д. В. Хірургічне лікування і післяопераційна реабілітація хворих на вузловий колоїдний зоб в умовах йодного дефіциту / Осадчук Д. В., Шідловський О. В.//Шпитальна хірургія. –2009. – № 3.–С. 89–93.
4. **Назва лікувально-профілактичного закладу:** Львівська обласна клінічна лікарня.
5. **Термін впровадження:** 01.11.2009 р. – 01.02. 2010 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 61.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** об'єктивні критерії вибору об'єму операцій при вузловому зобі.
8. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** впровадити в практичну роботу хірургічних відділів, у яких виконуються операції на щитоподібній залозі.

Керівник виробничого  
 підрозділу Заб. Корзун  
 (посада)

  
 (підпис)

  
 (прізвище)