

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

ТАРАЩЕНКО Юрій Миколайович

УДК: 616.441-089.87-06-074

**ДОБРОЯКІСНІ ВУЗЛОВІ УТВОРЕННЯ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: ДОВГОСТРОКОВЕ
СПОСТЕРЕЖЕННЯ, АНАЛІЗ ЛІКУВАННЯ,
РЕЦИДИВІВ ТА УСКЛАДНЕНЬ**

14.01.14 – ендокринологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Науковий керівник

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Болгов Михайло Юрійович**, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», провідний науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Шідловський Віктор Олександрович**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського», професор кафедри хірургії № 1 з урологією ім. проф. Л.Я. Ковальчука

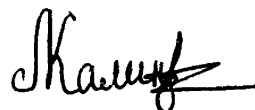
доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Хазієв Вадим Віталійович**, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», завідувач відділення хірургічної ендокринології та гінекології

Захист відбудеться « ____ » _____ 2016 р. о ____ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 з ендокринології в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69)

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук



Калинська Л.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сьогодні як в світі, так і в Україні спостерігається зростання захворюваності органів ендокринної системи. Зокрема, тільки по Україні за період з 2008 по 2012 роки зафіксовано її збільшення на 6 %. Разом із тим, відсоток захворюваності вузловим та багатовузловим зобом збільшується ще значніше (на 23,6 % за той же проміжок часу) [Довідник ендокринологічної служби, 2013; Основні показники діяльності ендокринологічної служби України, 2009]. Відсутність ефективних консервативних методів лікування вузлових утворень щитоподібної залози (ЩЗ), в тому числі доброякісних, обумовлює високу хірургічну активність, яка тримається на достатньо високому рівні і складає по Україні до 10 тис. операцій на рік. Однак, майже 100-відсоткова ефективність оперативного видалення, несе з собою певні ризики ускладнень та рецидивів [Dralle H., 2015; Bukvic B.R., 2014], що залишає в цілому проблему надання хірургічної допомоги цим хворим остаточно не вирішеною. Так, за даними літератури відсоток рецидивів може коливатися від 3 % до 70 %, а специфічні післяопераційні ускладнення зустрічаються в 2-15,7 % випадків [Арістархов В.Г., 2013; Efremidou E., 2009; Rosato L., 2004; Veyseller B., 2009].

Показання до хірургічного лікування вузлових утворень ЩЗ активно обговорюються в науковій літературі, але чіткі критерії при доброякісних вузлах досі не сформовані. Так, згідно з рекомендаціями ААСЕ/АМЕ/ЕТА, доброякісні вузли не несуть загрози для пацієнта і тому не потребують видалення. Але там також підкреслюється, що великі розміри, косметичний дефект, швидкий зріст та навіть бажання пацієнта позбавитися вузла можуть бути достатнім обґрунтуванням для вибору оперативного лікування тих самих доброякісних вузлових утворень. Зрозуміло, що об'єктивізувати поняття «косметичного дефекту», «великих розмірів» та «швидкого росту» досить складно, а без конкретизації ці рекомендації не дають чіткого уявлення щодо показань для хірургічного лікування [ААСЕ/АМЕ/ЕТА, 2010; АТА 2006].

В Україні проблема вузлових утворень ЩЗ набула особливої значимості після аварії на ЧАЕС в 1986 р. Насамперед, увага дослідників була зосереджена на діагностиці та лікуванні радіаційно-індукованих високодиференційованих карцином ЩЗ [Тронько М.Д., Богданова Т.І. та співавт., 1997, 2009; Комісаренко І.В. та співавт., 2006; Коваленко А.Є. та співавт., 2012]. Але неодноразово було також відмічено підвищення кількості випадків доброякісних вузлових утворень ЩЗ та хронічного тиреоїдиту у мешканців забруднених регіонів [Чебан А.К., 2006; Черников Р.А., 2013]. При цьому довгострокові дослідження доброякісної вузлової патології в Україні досі відсутні. Так, зокрема, залишається невивченим питання впливу наслідків аварії на ЧАЕС в 1986 р. на перебіг доброякісної (за даними пункційної біопсії) вузлової патології ЩЗ, а також вплив на розвиток рецидивів після її хірургічного лікування.

Окремо слід відзначити проблему до- та інтраопераційної діагностики доброякісних вузлових утворень, яка, насамперед, полягає у виключенні злоякісного процесу. У деяких випадках цитологічне дослідження пунктату не дає чіткої

відповіді про характер вузлового утворення (III, IV, V група по класифікації The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology), а експрес-гістологічне дослідження має високу інформативність лише при варіанті цитологічного заключення «підозра на папілярну карциному ЩЗ» [Богданова Т.І., 2015; Cibas E.S., 2009].

Наявність унікального в Україні електронного реєстру пацієнтів, який функціонує в Інституті з 1996 р. та налічує вже більше 230 тис. амбулаторних карток [Болгов М.Ю., 2006, 2009], надала змогу запланувати аналіз віддалених результатів хірургічного лікування та довготривалого спостереження за доброякісною вузловою патологією ЩЗ.

Достатньо висока хірургічна активність клініки інституту (більше тисячі операцій на рік) та постійна робота над удосконаленням хірургічної техніки з метою покращення безпосередніх та віддалених результатів дозволили також запланувати докладний аналіз, обґрунтування, та оцінку ефективності нових оперативних прийомів та підходів при лікуванні доброякісних вузлових утворень ЩЗ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є результатом планових наукових досліджень ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» «Оцінка ризику хірургічного лікування злроякісних пухлин залоз внутрішньої секреції» (номер державної реєстрації №0111U002346, 2011-2013 рр.), «Розробка методів хірургічного лікування пухлин залоз внутрішньої секреції» (номер державної реєстрації №0114U002149, 2014-2016 рр.), які виконувались у відділі хірургії ендокринних залоз. Здобувач є співвиконавцем цих тем.

Мета дослідження. Удосконалити сучасну тактику ведення пацієнтів з доброякісними вузловими утвореннями щитоподібної залози на підставі аналізу довготривалих спостережень за пацієнтами, рецидивів та ускладнень.

Завдання дослідження:

1. Виявити можливі чинники виникнення рецидивів доброякісної вузлової патології ЩЗ у пацієнтів протягом 10 років після хірургічного лікування.
2. Вивчити вплив радіаційного опромінення, отриманого в 1986 р. внаслідок аварії на ЧАЕС, на рецидиви доброякісної вузлової патології ЩЗ в залежності від дози.
3. Розробити алгоритм автоматизованого аналізу даних електронного реєстру пацієнтів для оцінки перебігу вузлової патології ЩЗ.
4. Проаналізувати перебіг цитологічно підтвердженої доброякісної вузлової патології ЩЗ у хворих протягом 10 років спостереження.
5. Визначити можливість використання генетичних маркерів, а саме мутації гену BRAF V600E, в доопераційній діагностиці новоутворень ЩЗ.
6. Розробити технології хірургічного лікування вузлової патології ЩЗ, спрямовані на покращення результатів лікування та зменшення частоти ускладнень.

Об'єкт дослідження – доброякісні вузлові утворення ЩЗ.

Предмет дослідження – клініко-морфологічні характеристики доброякісних вузлових новоутворень в щитоподібній залозі. Фактори, які впливають на розвиток рецидивів (вік, стать, регіон проживання пацієнтів, морфологічний тип вузла, об'єм операції, гормональний стан в післяопераційному періоді).

Методи дослідження. Загально-клінічні, автоматизований аналіз даних електронного реєстру Інституту; інструментальні: ультразвукове дослідження (УЗД), тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ); молекулярно-генетичні дослідження; імуноферментні, біохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі довгострокових спостережень за пацієнтами після органозберігаючих операцій з приводу доброякісних вузлових утворень щитоподібної залози уточнені дані щодо розвитку рецидивів вузлоутворення. Виявлено, що об'єм операції при солітарному вузлі ЩЗ не впливає на частоту виникнення рецидивів протягом 10 років після операції.

Доповнено наукові дані щодо залежності рецидивів доброякісного вузлоутворення від дози опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС. Відмічено більш швидке виявлення рецидивів у пацієнтів, які отримали дозове навантаження 20 мГр та більше.

Вперше на підставі довгострокових спостережень за пацієнтами (мешканцями України) з цитологічно підтвердженими доброякісними вузловими утвореннями ЩЗ показано, що вірогідність виявлення карциноми у них складає 10,2 % від оперованих.

Вперше в Україні проведено дослідження наявності мутації гену BRAF V600E в цитологічних пунктатах пацієнтів з вузловою патологією ЩЗ. Виявлено, що у пацієнтів з доброякісними вузловими утвореннями дана мутація не визначається. У пацієнтів з папілярними карциномами визначається мутація V600E гену BRAF в 52,8 %, а у пацієнтів старше 45 років – в 73 %.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості обстежених пацієнтів, використанні сучасних, інформативних, адекватних поставленим завданням, методів досліджень (загально-клінічні, інструментальні, біохімічні, радіоімунологічні, молекулярно-генетичні). Отримані дані проаналізовані та обговорені з урахуванням даних літератури за останні 10 років. Висновки базуються на даних проведеного дослідження.

Наукова значимість роботи. Результати дослідження поглиблюють існуючі знання про перебіг доброякісної вузлової патології ЩЗ у мешканців України. Вивчені результати довгострокового спостереження як за оперованими пацієнтами, так і за тими, що підлягають амбулаторному спостереженню. Розроблений алгоритм автоматизованого аналізу великого масиву клінічних даних електронного реєстру пацієнтів та функції автоматизованого пошуку схожих клінічних випадків, яка дозволяє отримати відомості про результати лікування схожих, за низкою параметрів, пацієнтів. Вперше в Україні проведено визначення мутації гену BRAF V600E в цитологічних пунктатах вузлових утворень ЩЗ.

Практична значимість роботи. При доброякісних (за даними ТАПБ) солітарних вузлових утвореннях ЩЗ об'єм резекційного втручання не впливає на частоту виникнення рецидивів.

Резекційні втручання при багатовузловому ураженні ЩЗ є недоцільними, бо відсоток рецидивів протягом 10 років спостереження є найбільшим і складає 68%.

Проведене дослідження по визначенню генетичних маркерів на доопераційному етапі, а саме мутації гену BRAF V600E, надає додаткову можливість оцінити онкологічний ризик. Наявність мутації може бути показанням для хірургічного лікування.

Розроблені та впроваджені в практику «Спосіб збереження прищитоподібних залоз при хірургічному лікуванні захворювань щитоподібної залози», на який отримано патент на корисну модель №64514 та «Спосіб хірургічного лікування при захворюваннях щитоподібної залози», патент на корисну модель №82830. Дані методики можуть бути використані при хірургічному лікуванні захворювань ЩЗ.

Розроблена функція автоматизованого пошуку схожих клінічних випадків, яка вбудована в медичну інформаційну систему (МІС), може бути використана під час визначення показань до хірургічного лікування доброякісної вузлової патології ЩЗ.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно проводив інформаційно-патентний пошук, приймав участь в визначенні актуальності дослідження, підбору необхідних методів дослідження та принципів відбору груп хворих, формулюванні мети дослідження та необхідних задач для її вирішення. Самостійно проводив аналіз історій хвороб та статистичний аналіз та обробку цифрових матеріалів. Обґрунтував висновки та практичні рекомендації.

Сумісно з Національним науковим центром радіаційної медицини НАМН України проведено аналіз впливу дозових навантажень опромінення на розвиток рецидивів вузлуотворення в ЩЗ.

Молекулярно-генетичні дослідження (аналіз наявності мутації гену BRAF V600E в вузлових утвореннях ЩЗ) проведено сумісно з відділом молекулярної онкогенетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації викладені автором на XXII з'їзді хірургів України (м. Вінниця, 2010); VIII міжнародній конференції «Телемедицина – досвід@перспективи» (Донецьк, 2012); II конгресі Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні здобутки медичної інформатики» (м. Київ, 2013); VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України (Київ, 2014); XXIII з'їзді хірургів України (Київ, 2015).

Публікації. Автором за темою дисертації опубліковано 6 наукових статей, із них 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, із них 2 статті у виданнях України, які включені до міжнародних науко-метричних баз, 6 тез у матеріалах конференцій та з'їздів. Отримано 2 патенти на корисні моделі, видано 2 інформаційних листа.

Структура та обсяг дисертації. Повний обсяг дисертації становить 151 сторінка тексту. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 23 рисунками (з них 10 фотографій) та 39 таблицями. Список використаних джерел включає 133 найменування, з яких 81 публікація українською чи російською мовами та 52 – іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика обстежених хворих і методи досліджень. Робота виконана на базі відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

З метою вивчення перебігу післяопераційного періоду та зв'язку виникнення рецидивів доброякісної вузлової патології ЩЗ було відібрано 522 пацієнта, які оперовані з приводу вузлового та багатовузлового зоба. Всім пацієнтам були виконані органозберігаючі операції (ОЗО) та протягом 10 років ці пацієнти знаходились на амбулаторному спостереженні. Середній вік пацієнтів склав $43,2 \pm 0,8$ роки; співвідношення чоловіків і жінок – 1:7 відповідно. Із них з рецидивним перебігом було 294 пацієнта, а з безрецидивним перебігом – 228 пацієнтів. Надалі проводився детальний аналіз характеристик первинного вузла (вузлів), з приводу якого було виконано оперативне втручання, а саме: максимального розміру вузла; кількості вузлів та їх розташування в ЩЗ (солітарний вузол, багатовузлове двостороннє чи багатовузлове одностороннє ураження); об'єму проведеного оперативного втручання та основного морфологічного типу вузлів – аденома, вузловий та багатовузловий зоб, хронічний тиреоїдит. Також вивчалась залежність виникнення рецидиву від віку, статі та регіону проживання на момент операції.

З метою оцінки впливу радіаційного опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС на розвиток рецидивів вузлоутворення, проводився аналіз отриманих доз опромінення ЩЗ пацієнтів групи, які були народжені до 1986 р., і мешкали на території Київської, Житомирської, Чернігівської областей та міста Київ, оскільки саме ця територія найбільше постраждала внаслідок аварії на ЧАЕС. Дозові навантаження розраховувались в Національному науковому центрі радіаційної медицини НАМН України. Розрахункові моделі включали результати прямих вимірювань активності радіоїоду у ЩЗ, що проводились на радіоактивно-забруднених територіях у 1986 р. Доза опромінення ЩЗ пацієнта також визначалась з урахуванням особливостей радіаційно-гігієнічної ситуації за місцем проживання у травні-червні 1986 р., в залежності від її віку та статі. В залежності від величини розрахованої дози всі особи, що спостерігались, були розділені на 8 груп за інтервалами доз. До першої групи входили пацієнти з дозами < 5 мГр, представники останньої групи мали дози в інтервалі 1-2 Гр. Загальна кількість пацієнтів склала 739 чоловік, із них 465 чоловік з безрецидивним перебігом післяопераційного періоду і 274 хворих з рецидивами (37 %). 10-річний період спостереження мали 200 пацієнтів, кількість рецидивів склала 58 %.

З метою аналізу перебігу цитологічно підтверджених доброякісних новоутворень ЩЗ у хворих протягом 10 років спостереження, були включені всі випадки доброякісних (за даними ТАПБ) вузлових утворень ЩЗ, які в подальшому спостерігались в клініці Інституту. Проводився автоматизований аналіз даних пацієнтів електронного реєстру Інституту, який нараховує більше 230 тис. амбулаторних карт. Для проведення аналізу великого масиву даних УЗД, операцій, патогістологічних заключень, ТАПБ був розроблений програмний алгоритм. Всього

таких пацієнтів було 7083. Первинний аналіз даних був проведений в повністю автоматичному режимі. Всі випадки виявлення при подальшому спостереженні карцином та значного зростання вузлових утворень були розглянуті персонально.

Визначення мутації BRAF V600E в пункційному матеріалі вогнищевих утворень ЩЗ проводилось у 26 пацієнтів. Середній вік пацієнтів склав $(46,7 \pm 3,1)$ років; співвідношення чоловіків і жінок – 1:10 відповідно. До операції всім хворим була проведена ТАПБ. Отриманий матеріал використовувався для цитологічного дослідження і для молекулярних тестів. Після підготовчого етапу та виділення ДНК з матеріалу пункційної біопсії проводився аналіз методом двобічної аллельспецифічної ампліфікації з детекцією результатів в режимі реального часу («real-time» ПЛР).

Для аналізу результатів використання розробленої методики хірургічного втручання (Патент України на корисну модель № 82830, «Спосіб хірургічного лікування при захворюваннях щитоподібної залози») відібрано дві групи пацієнтів. Перша група – 71 пацієнт, які оперовані в клініці Інституту за період 2010-2011 рр. Друга група – 60 пацієнтів, які оперовані в 2014-2015 рр., з використанням розробленої методики операції та електрохірургічних апаратів LigaSure (Valleylab, USA) або Патонмед ЕКВЗ-300 (Україна). Всі пацієнти були оперовані з приводу вузлової патології ЩЗ, в об'ємі тиреоїдектомії. Виключались з дослідження випадки зі збільшенням об'єму або тривалості операції, а саме: при дифузному токсичному зобі, тиреоїдектомією з лімфодисекцією шиї, широкій інвазії пухлини в тканини шиї, при рецидивному зобі, проведенні експрес-гістологічного дослідження.

Кількісне визначення тиреотропного гормону (ТТГ) в сироватці крові проводили імунорадіометричним методом за допомогою наборів TSH IRMA KIT. Визначення проводили за допомогою двох видів моноклональних антитіл до різних епітопів ТТГ. Одиниці вимірювання – мМО/л. Еутиреоз – 0,17-4,05 мМЕ/л. Визначення антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТРО) в сироватці крові проводили аналогічно імунорадіометричним методом за допомогою наборів Anti-TPO RIA KIT. Одиниці вимірювання – МО/мл. Референтні значення – до 12 МО/мл. Для кількісного визначення рівня кальцію (Ca) у сироватці використовувався набір Кальцій Арсеназо III 120 на автоматичному аналізаторі GBG Chem Well 2910.

Отримані результати обробляли за допомогою статистичного пакету «Microsoft Excel 2003». Для статистичного аналізу розраховували середнє арифметичне (M), стандартне відхилення від середніх значень (σ), похибку середньої арифметичної (m), вірогідну різницю між середніми величинами визначали за допомогою критерію t (Ст'юдента). Кореляційний аналіз між рядами показників, розрахований за допомогою критерію χ^2 (Пірсона). Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз результатів спостереження за оперованими пацієнтами з приводу доброякісної вузлової патології ЩЗ. Згідно отриманих даних через 10 років після ОЗО з приводу доброякісної вузлової патології ЩЗ рецидиви вузлоутворення відмічаються в 294 пацієнтів (56,3 %), без рецидивів – 228 пацієнтів (43,7 %).

Розподіл пацієнтів в залежності від кількості вузлів та їх розташування з урахуванням наявності рецидиву представлений на рис. 1.

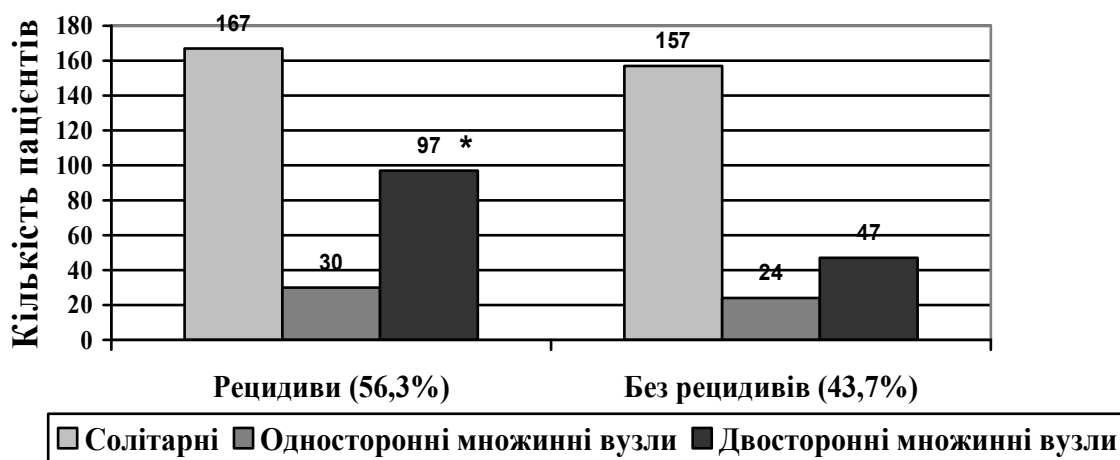


Рис. 1. Розподіл пацієнтів з первинними вузлами в залежності від їх кількості та розташування (n=522).

Примітка. * – різниця вірогідна ($p < 0,05$ за критерієм Пірсона) порівняно з пацієнтами без рецидивного зоба.

Більша частина пацієнтів в обох групах (167 та 157 пацієнтів відповідно) оперовані з приводу солітарного вузла ЩЗ, оскільки при багатовузлових ураженнях частіше виконувались тиреоїдектомії, які в дане дослідження не входили. Резекційні втручання у пацієнтів з багатовузловим зобом вірогідно частіше призводили до розвитку рецидивів в післяопераційному періоді ($p < 0,05$), що підтверджує важливість виконання тиреоїдектомії при даній патології (рис. 1).

Аналіз виникнення рецидиву в залежності від типу резекційного втручання проводився з урахуванням множинності та сторони первинного ураження. Так, при односторонньому багатовузловому ураженні резекція однієї долі ЩЗ найчастіше призводила до розвитку рецидиву вузлоутворення в 70 % випадків (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів з односторонніми множинними вузлами за об'ємом виконаного оперативного втручання

Об'єм операції	Рецидив вузлоутворення в п/о періоді	
	Абс.	%
Гемітиреоїдектомія (n = 29)	17	58,6
Гемітиреоїдектомія та резекція іншої частки (n = 15)	6	40
Резекція частки (n = 10)	7	70

Найменша кількість рецидивів виникла (40 %) при виконанні більш радикального втручання – ГТЕ з резекцією контрлатеральної долі (табл. 1).

У пацієнтів з солітарними вузлами ЩЗ (табл. 2) залежності виникнення рецидивів від об'єму операції не виявлено (частота рецидивів істотно не відрізняється і знаходиться в межах від 40,9 до 54,7 %).

Таблиця 2

**Розподіл пацієнтів з солітарними вузлами
за об'ємом виконаного оперативного втручання**

Об'єм операції	Рецидив вузлоутворення в п/о періоді	
	Абс.	%
Гемітиреоїдектомія (n = 201)	110	54,7
Гемітиреоїдектомія та резекція іншої частки (n = 42)	19	45,2
Резекція частки (n = 59)	29	49,2
Резекція обох часток (n = 22)	9	40,9

Таким чином, з точки зору виникнення рецидиву, достатнім за об'ємом втручання можна вважати резекцію долі ЩЗ при солітарному вузловому ураженні ЩЗ, хоча на сьогоднішній день, враховуючи онкологічну насторогу, в клініці Інституту мінімальним за об'ємом втручання прийнято вважати гемітиреоїдектомію [Болгов М.Ю., 2001].

Резекційні втручання виконані при двосторонніх множинних вузлах були гемітиреоїдектомія з резекцією іншої частки та резекція обох часток ЩЗ. При даній патології зафіксована максимальна кількість рецидивів, яка склала 68 %, що свідчить про те, що навіть наближені за об'ємом до тиреоїдектомії операції в переважній більшості призводять до розвитку рецидивів. Ці дані узгоджуються з даними літератури [Veyseller B., 2009; Cirocchi R., 2015].

Основними морфологічними типами первинних вузлів були аденома та багатовузловий зоб (табл. 3).

Таблиця 3

Частота рецидивів зоба в залежності від морфологічного типу

Гістологічний діагноз	Без вузлоутворення після операції		Рецидив вузлоутворення в п/о періоді	
	Абс.	%	Абс.	%
Аденома (n = 224)	107	46,9	117	39,8
Багатовузловий зоб (n = 214)	80	35,1	134	45,9*
Вузловий зоб (n = 84)	41	18	43	14,3
Всього пацієнтів (n = 522)	228	100	294	100

Примітка. * – різниця вірогідна ($p < 0,05$ за критерієм Пірсона) порівняно з фолікулярними аденомами.

Морфологічні ознаки в позавузловій тканині ЩЗ по типу хронічного тиреоїдиту в групі без рецидивів виявлені у 46 пацієнтів (20,2%), а в групі з рецидивами – у 36 пацієнтів (12,4%). Тобто, частота виявлення морфологічних змін по типу тиреоїдиту є достовірно нижчою ($p < 0,05$) в групі пацієнтів з рецидивним перебігом післяопераційного періоду.

Також проведено аналіз наявності патологічних змін в залишковій тканині ЩЗ за даними протоколів післяопераційних УЗД. Даний аналіз проводився автоматизовано, шляхом пошуку в текстових полях ключових фраз «Дополнительные образования в железе не определяются. Ткань железы изоэхогенна. Эхоструктура однородна». Наявність таких виразів свідчить про варіант нормальної позавузлової тканини ЩЗ у пацієнта. Таких пацієнтів виявилось: 21 (7 %) пацієнт в групі з рецидивами та 36 (16 %) пацієнтів в групі без рецидивів. Отже, частіше варіант нормальної тканини ЩЗ відмічається у пацієнтів без рецидивів (рис. 2). Отримані дані свідчать про недостатню радикальність операції та залишення патологічно зміненої тканини ЩЗ.

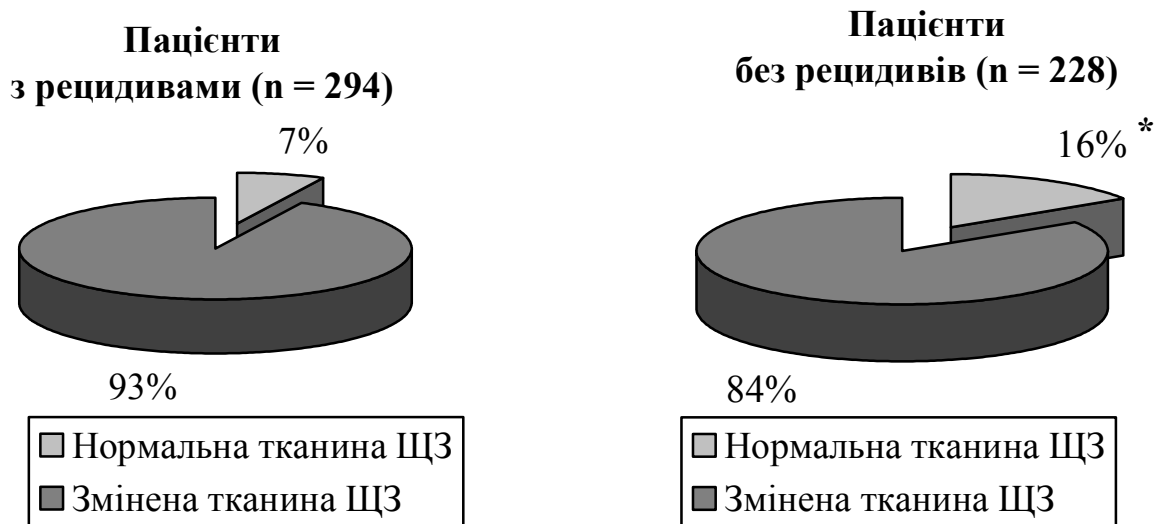


Рис. 2. Наявність нормальної позавузлової тканини ЩЗ.

Примітка. * – різниця вірогідна ($p < 0,01$ за критерієм Пірсона) порівняно з пацієнтами з рецидивами.

Розміри рецидивних вузлів визначались за протоколами післяопераційних УЗД шляхом фіксації максимального розміру рецидивних вузлів. У більшій частині пацієнтів (73,1%) розміри рецидивних вузлів були в межах від 5 до 19 мм. Рецидивні вузли з розмірами більше 30 мм, виявилися у 28 пацієнтів, що склало 8,5% від усіх пацієнтів з рецидивними вузлами.

Локалізацію рецидивних вузлів оцінювали по відношенню до первинного вузла/вузлів, з приводу якого було проведено хірургічне лікування (табл. 4). Виявлено, що рецидиви на стороні первинного ураження вірогідно частіше виникали у пацієнтів з множинними вузлами, порівняно з пацієнтами з солітарними вузлами ЩЗ ($p < 0,05$).

**Розподіл пацієнтів з рецидивними вузлами
в залежності від їх розташування по відношенню до типу
первинного ураження**

Тип первинних вузлів	Рецидиви на протилежній стороні		Рецидиви на стороні ураження		Рецидиви на обох сторонах	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Солітарні (n = 167)	143	85,6	11	6,6	13	7,8
Однобічні множинні (n = 30)	22	73,3	6	20*	2	6,7
Двобічні множинні (n = 97)	0	0	69	71,1**	28	28,9
Всього пацієнтів (n = 294)	165	56,1	86	29,3	43	14,6

Примітка. * – $p < 0,05$ та ** – $p < 0,001$ (за критерієм Пірсона) різниця вірогідна порівняно з солітарними вузлами.

Повторні операції з приводу рецидивного зоба виконувались в різні терміни, від 1 до 15 років після первинної операції. Загалом повторно оперовані 16 пацієнтів, що склало 5,4 % від усіх пацієнтів з рецидивами. Найчастішим морфологічним типом рецидивних вузлів був багатовузловий зоб. Нове захворювання тиреоїдного залишку (за даними ПГЗ) виникло у майже половини пацієнтів (7 чоловік).

З метою вивчення гормонального стану проведений аналіз рівня ТТГ крові в післяопераційному періоді. У пацієнтів з рецидивами даний показник склав $2,9 \pm 0,23$ мкМО/мл, а у пацієнтів без рецидивів – $3,7 \pm 0,64$ мкМО/мл. Виявлено, що статистично значимої різниці середнього рівня ТТГ в крові пацієнтів не має.

Вік пацієнтів, регіон проживання на момент первинної операції та стать не вплинули на перебіг післяопераційного періоду. Так, відсоток рецидивів у пацієнтів, оперованих в віці до 18 років та пацієнтів старшого віку склав 55,9 % та 56,4 % відповідно. Серед чоловіків рецидиви виникли у 57,8 %, а серед жінок – 56,1 %.

Наступним етапом дослідження було проведення **аналізу взаємозв'язку виникнення повторного вузлоутворення в ЩЗ від отриманої дози опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС.**

Загальна кількість пацієнтів, по яким був проведений розрахунок отриманої дози опромінення, склала 739 чоловік, із них 274 пацієнта з рецидивами (37 %). Слід врахувати, що даний розрахунок був проведений по всім пацієнтам в реєстрі, по яким можна було визначити отримані дозові навантаження в 1986 р. без урахування терміну спостереження за перебігом післяопераційного періоду. Далі проведено вивчення термінів виявлення рецидивів, шляхом аналізу протоколів УЗД ЩЗ, в залежності від величини отриманої дози опромінення (рис. 3).

Враховувався період між датою органозберігаючої операції на ЩЗ та датою першого УЗД, в якому було вперше описане вузлове утворення в залишковій

тканині ЩЗ. Всі пацієнти розділені на дві групи: з дозовим навантаженням до 20 мГр та більше 21 мГр. Виявлено, що у пацієнтів з дозовим навантаженням більше 21 мГр відмічалось більш швидке виявлення рецидивних вузлів в перші 3 роки після оперативного втручання ($p < 0,01$), порівняно з наступними роками. Ці дані свідчать про негативний вплив опромінення на перебіг доброякісної вогнищевої патології ЩЗ, а саме більш швидкий розвиток повторного вузлоутворення в ЩЗ (рис. 3).

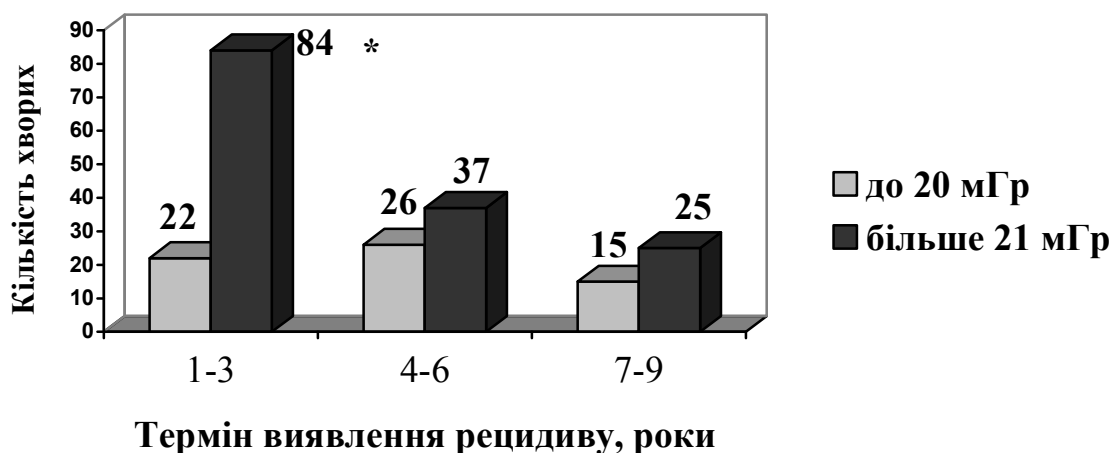


Рис. 3. Залежність термінів виявлення рецидивів (в повних роках) від дозового навантаження.

Примітка. * – різниця вірогідна ($p < 0,01$ за критерієм Пірсона) порівняно з наступними роками.

Оскільки в даній групі є пацієнти з різними і часто значно меншими періодами спостереження (менше 10 років), для подальшого аналізу були відібрані ті пацієнти, які мали 10-річний період спостереження. Загальна кількість таких пацієнтів склала 200 чоловік, із них у 116 пацієнтів було відмічено повторне виникнення ВУ, що склало 58 %. Даний показник майже співпадає з показником кількості рецидивів попередньої групи (56,3 % із 522 пацієнтів, див. рис. 1), що підтверджує важливість довготривалого (10 років та більше) періоду спостереження. В табл. 5 наведений розподіл пацієнтів в групах.

Таблиця 5

Дозове навантаження і рецидиви зоба у пацієнтів, які мали 10-річний період спостереження

Величина дози, мГр	Без рецидиву		З рецидивом	
	Абс.	%	Абс.	%
0-20 мГр (n = 41)	2	5	39	95*
21-50 мГр (n = 125)	60	48	65	52
51 мГр та більше (n = 34)	22	65	12	35
Всього: 200	84		116	

Примітка. * – різниця вірогідна ($p < 0,001$ за критерієм Пірсона) порівняно з дозовим навантаженням 21 мГр та більше.

Враховуючи малу кількість пацієнтів, що мають довгий період спостереження й отримали дозу опромінення ЩЗ, внаслідок аварії на ЧАЕС, для представлення результатів деякі дозові групи були об'єднані (табл. 5). Найбільша кількість пацієнтів отримали дозове навантаження від 21 до 50 мГр. Слід відзначити, що у пацієнтів з дозовим навантаженням до 20 мГр імовірно частіше виникали рецидиви, порівняно з іншими пацієнтами, які отримали дозове навантаження від 21 до 50 мГр та більше 51 мГр ($p < 0,001$). Більше дозове навантаження імовірно не збільшило частоту рецидивів. Наведені дані можуть свідчити про стимулюючий вплив малих доз радіації на проліферацію фолікулярного епітелію. І хоча проблема малих доз та виникнення нестохастичних ефектів радіації широко обговорюються в науковій літературі, залежність виникнення доброякісних вузлових утворень від дози радіації залишається остаточно не з'ясованою [Ron E., 2010; Imaizumi M., 2008; Чебан А.К., 2006].

Таким чином показано, що у пацієнтів, які отримали дозове навантаження до 20 мГр, в 95 % (у 39 пацієнтів із 41) виникали рецидиви вузлоутворення протягом 10-річного періоду спостереження. Також, вірогідно значущим ($p < 0,01$) є більш швидке виявлення рецидивів у пацієнтів, які отримали дозове навантаження 20 мГр та більше протягом перших 3 років після операції.

Наступним етапом дослідження було проведення аналізу пацієнтів з доброякісною вузловою патологією ЩЗ, які після виявлення вузла та проведення ТАПБ підлягають амбулаторному спостереженню. Дане дослідження стало можливим завдяки наявності електронного реєстру пацієнтів клініки Інституту, який нараховує більше 230 тис. амбулаторних карт і містить результати обстежень (УЗД, ТАПБ), хірургічного лікування, консультацій. Враховуючи різноманітність клінічних даних та необхідність автоматизованого аналізу великого масиву даних була поставлена задача розробити **спеціальний алгоритм** автоматизованого аналізу даних з метою оцінки в хронологічній послідовності подій, які можуть відбутися протягом тривалого динамічного спостереження, такі як: зміна розмірів вузла, проведене хірургічне лікування через певний період часу.

Результати довгострокового спостереження за пацієнтами з доброякісними (за даними пункційної біопсії) вузловими утвореннями ЩЗ. Шляхом використання програмного алгоритму було відібрано 7083 пацієнти з цитологічно підтвердженими доброякісними вузловими утвореннями ЩЗ. Доброякісний характер вузлів в усіх випадках був підтверджений цитологічно (II група по класифікації The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology [Cibas E.S., 2009]).

Характеристика всієї групи пацієнтів за статтю та віком наведена в таблиці 6. Діти і підлітки у загальному числі доброякісних вузлових утворень ЩЗ обстежуваної групи склали всього лише 0,9 % випадків, а основна кількість (близько 60 %) пацієнтів старше 50 років. За даними літератури, тиреоїдна патологія (включаючи новоутворення) частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків [Акінчев А.Л., 2005; Бутирський О.Г., 2005; Павловський І.М., 2010]. Така тенденція зафіксована і в наших дослідженнях, але не у всіх вікових групах. Середнє співвідношення чоловіків і жінок склало 1 : 6,5, але серед дітей співвідношення Ч:Ж

практично рівне, у підлітків воно вже вище, а вірогідна перевага осіб жіночої статі починається лише після 19-річної вікової відмітки (табл. 6).

Таблиця 6

**Розподіл пацієнтів з доброякісними вузловими утвореннями ЩЗ
(за даними ТАПБ) за віковими групами та статтю**

Вікові групи	Чол.	Жін.	Ч/Ж	Всього
Менше 18 років	24	37	1 : 1,5	61 (0,9 %)
Від 19 до 40 років	243	1526	1 : 6,3*	1769 (25 %)
Від 41 до 60 років	142	983	1 : 6,9	1125 (15,9 %)
50 та старше	531	3597	1 : 6,8	4128 (58,2 %)
Всього:	940	6143	1 : 6,5	7083

Примітка. *– різниця вірогідна ($p < 0,001$ за критерієм Пірсона) порівняно з групою дітей та підлітків (менше 18 років).

Виявлено, що частина пацієнтів з доброякісними вузловими утвореннями підлягала хірургічному лікуванню через певний проміжок часу. Так, за всі роки амбулаторного спостереження було прооперовано 2034 пацієнта із 7083, що склало 28,7 %. Протягом першого року спостереження було прооперовано 22,3 % пацієнтів, в подальші роки відсоток прооперованих суттєво зменшувався з 4,2 % протягом 2-го року до 0,7 % через 10 років спостереження. Основними показаннями до операції були ріст вузла, компресійний синдром, наявність непрямих ознак злоякісності.

Виявлено, що у частини прооперованих пацієнтів були виявлені злоякісні пухлини ЩЗ, які не були своєчасно діагностовані на доопераційному етапі. Так, серед прооперованих хворих протягом першого року спостереження карциноми ЩЗ було виявлено у 155 пацієнтів, а протягом наступних років – у 52 пацієнтів. Загальний показник склав 10,2 %. При вивченні динаміки виявлення карцином ЩЗ по роках спостереження закономірностей не виявлено, протягом перших 6 років відсоток карцином коливається від 6,7 % до 20 %.

В табл. 7 наведено розподіл всіх випадків за розмірами первинних вузлових утворень ЩЗ за даними УЗД. При наявності декількох додаткових утворень в розрахунок приймався тільки максимальний розмір вузла. В таблиці наведені як абсолютні кількості випадків, так і відсотки виявлення карцином в кожній групі в залежності від розміру утворення. Серед пацієнтів, що спостерігалися без операції найбільш численною групою були пацієнти з ВУ 5-20 мм, що склало 53 %. Розподіл пацієнтів в залежності від максимального розміру первинного вузла показав, що максимальний відсоток карцином ЩЗ (16 %) виявився в групі новоутворень розмірами 5-20 мм, а найменший (7,4 %) – в вузлах розміром більше 51 мм.

Розподіл за розмірами первинного утворення у пацієнтів з первинно доброякісними вузловими утвореннями ЩЗ (за даними ТАПБ)

Група	Максимальний розмір утворення (мм)					Всього
	5-20	21-30	31-40	41-50	51 та більше	
Без операції	2678	1480	586	206	99	5049
Оперовані	224 (7,7 %)	417 (22,0 %)	572 (49,4 %)	418 (67,0 %)	403 (80,3 %)	2034 (28,7 %)
Із них виявлена карцинома ЩЗ	36* (16 %)	44 (10,6 %)	58 (10,1 %)	39 (9,3 %)	30 (7,4 %)	207 (10,2 %)
Всього	2902	1897	1158	624	502	7083

Примітка. * – різниця вірогідна ($p < 0,001$ за критерієм Пірсона) порівняно з розмірами вузла більше 51 мм.

Отримані дані можуть свідчити про важливість непрямих ознак злоякісності, таких як підвищена щільність, нечіткість контурів, приналежність до груп підвищеного ризику. В схожому дослідженні Kihara M. та співавт., присвяченому вивченню солітарних доброякісних ВУ ЩЗ, при хірургічному лікуванні карцинома ЩЗ була виявлена у 6 % пацієнтів. Автори відзначають важливе значення УЗД-ознак злоякісності при прийнятті рішення про проведення хірургічного лікування [Kihara M., 2013].

З метою визначення залежності швидкості росту солітарних доброякісних вузлів ЩЗ від віку пацієнтів проведений аналіз 149 пацієнтів з солітарними вузлами ЩЗ більше 10 мм на початку спостереження і які не були оперовані. Стартовий розмір вузла порівнювався з останнім розміром за весь період спостереження. Період спостереження складав від 5 до 10 років. Виявлено, що динаміка зміни розміру вузла може бути в бік збільшення, зменшення та без змін. Зменшення лінійного розміру вузла спостерігалось у 40 пацієнтів, що склало 26,8 %, без змін – у 24 пацієнтів (16,2 %), а збільшення розміру вузла відмічалось у 85 пацієнтів, що склало 57 %. Середній показник збільшення розміру вузла складає $5,2 \pm 0,54$ мм за весь період спостереження. При цьому у дітей та підлітків (до 18 років) лінійний розмір вузла збільшується на $5,1 \pm 1,02$ мм, у пацієнтів в віці від 18 до 40 років – на $7 \pm 1,33$ мм, а у пацієнтів старших 41 року – на $4,1 \pm 0,48$ мм. Різниця зміни лінійного розміру вузла у пацієнтів віком від 18 до 40 років порівняно з пацієнтами старших 40 років є вірогідно значимою, $p < 0,05$ (за критерієм Ст'юдента).

Таким чином, можна стверджувати про значимість непрямих ознак злоякісності, які використовуються клініцистами, та необхідність пошуку шляхів покращення доопераційної діагностики злоякісних пухлин ЩЗ. Саме тому визначення мутації BRAF V600E в пункційному матеріалі вузлових утворень ЩЗ є актуальним, оскільки даний маркер є специфічним для папілярних карцином ЩЗ.

Результати визначення мутації V600E гену BRAF у пацієнтів з вузловими утвореннями ЩЗ. Було обстежено 26 пацієнтів, із них папілярні карциноми ЩЗ були виявлені у 19 пацієнтів (рис. 4). Серед доброякісних вузлових утворень було 5 пацієнтів з фолікулярними аденомами, 1 пацієнт з багатовузловим колоїдним зобом та 1 пацієнт з дифузним тиреотоксичним зобом.

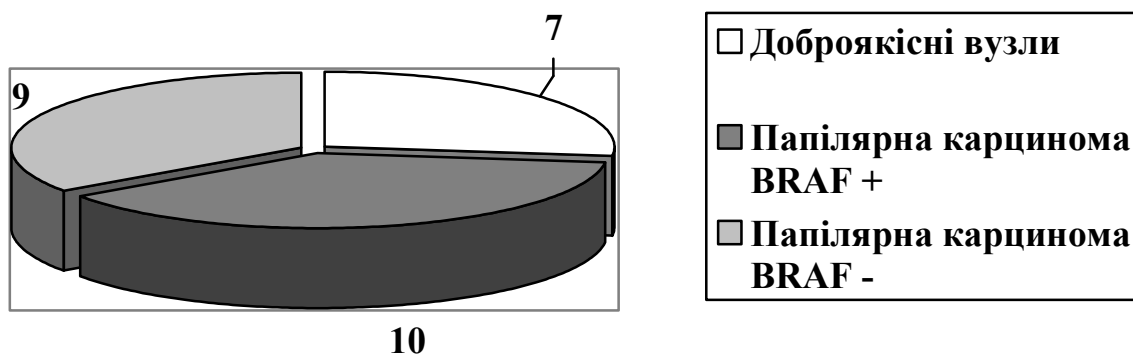


Рис. 4. Результати визначення мутації BRAF V600E в вузлових утвореннях ЩЗ.

Серед доброякісних новоутворень мутації BRAF V600E не визначались, що відрізняло їх від злоякісних пухлин, де такі мутації були виявлені в 10 випадках (53%) з 19 досліджуваних з папілярними карциномами ЩЗ. Відзначений чіткий взаємозв'язок: частота BRAF мутацій зростала при збільшенні віку пацієнтів. Серед хворих старше 45 років ($n = 11$) BRAF мутації виявлені у 8 пацієнтів, що склало 73 %, а в групі молодше 45 років ($n = 8$) – тільки у 2 пацієнтів, що склало 25 % спостережень, різниця є вірогідно значимою ($p < 0,05$ за критерієм Пірсона). BRAF мутації в папілярних тиреоїдних карциномах дещо частіше зустрічалися у жінок (58,3%) порівняно з чоловіками (42,9%), але різниця не є достовірною.

Розробка власної методики операції на ЩЗ. Розробка власної методики операції є результатом багаторічного досвіду проведення операцій на ЩЗ та сучасних вимог до хірургічного лікування захворювань. Чітке уявлення про ключові моменти сучасної тиреоїдної хірургії дозволило поєднати комплекс технічних прийомів в методику операції на ЩЗ, яка з успіхом використовується на практиці. Сьогодні, однією з основних вимог до операції на ЩЗ є її радикальність, оскільки залишення патологічно зміненої тканини з часом призводить до розвитку рецидивного зоба, тим паче радикальність потрібна при лікуванні злоякісних пухлин ЩЗ. Тому, такі технічні прийоми як візуалізація поворотних гортанних нервів та прищитоподібних залоз сьогодні стають обов'язковим етапом операції на ЩЗ, бо тільки контроль за нервом «ad oculus» дозволяє хірургу бути впевненим в його цілісності. Окрім того набуває актуальності косметичний ефект операції та її малотравматичність, яка дозволяє зменшити період реабілітації та швидко відновити працездатність.

Враховуючи зазначене вище була розроблена комбінована методика операції на ЩЗ, особливостями якої є поєднання елементів принципово різних підходів видалення ЩЗ, а саме субтотальної субфасціальної резекції ЩЗ по О.В. Ніколаєву та екстрафасціальної тиреоїдектомії. Кожна з цих методик окремо має свої переваги та

недоліки. На основні технічні прийоми отримані патенти на корисні моделі: «Спосіб збереження прищитоподібних залоз при хірургічному лікуванні захворювань щитоподібної залози», № 64514 та «Спосіб хірургічного лікування при захворюваннях щитоподібної залози», № 82830. До основних етапів відносяться:

- невеликий розріз шкіри, довжиною 4-6 см, в залежності від величини зоба;
- пересічення перешийку та часткова мобілізація долі від трахеї, що надає їй мобільності;
- поетапна екстрафасціальна мобілізація верхнього полюсу з візуалізацією верхньої прищитоподібної залози та поворотного гортанного нерва, нижнього полюсу з візуалізацією нижньої прищитоподібної залози;
- на всіх етапах (окрім розрізу шкіри) використовується електрохірургічні апарати LigaSure (Valleylab, USA) або Патонмед ЕКВЗ-300 (Україна), які дозволяють значно скоротити час операції за рахунок швидкої обробки судин.

Аналіз результатів хірургічного лікування проводився за наступними показниками: тривалість операції; наявність специфічних хірургічних ускладнень (післяопераційна гіпокальціємія, порушення функції поворотного гортанного нерва), час перебування хворого в стаціонарі проводився по історіям хвороб пацієнтів; величину хірургічного розрізу оцінювали під час контрольних оглядів пацієнтів через 3 місяці після операції; радикальність операції по результатам УЗД ЩЗ в післяопераційному періоді.

Результати хірургічного лікування наведені в табл. 8.

Таблиця 8

Оцінка ефективності використання розробленої методики операції

	Оперовані в 2010 – 2011 рр.	Оперовані в 2014 – 2015 рр.	Достовірність
Середня тривалість операції, хв.	70,1±2,1	50±1,6	P<0,001 за критерієм t
Гіпокальціємія	17 %	5 %	P<0,05 за критерієм χ^2
Середня величина хірургічного розрізу, мм	65,6±2,8	52,4±2,3	P<0,05 за критерієм t
Кількість ліжко-діб	8,9±0,5	6,9±0,4	P<0,05 за критерієм t
Наявність залишкової тканини ЩЗ при УЗД	13,7 %	8,3 %	P>0,05 за критерієм χ^2

Так, в групі пацієнтів, оперованих в 2010-2011 рр., протягом першої доби після операції зафіксовані випадки клінічних проявів гіпокальціємії, а саме парестезії та

симптом Хвостека у 13 пацієнтів, що склало 18 %, лабораторно підтверджена гіпокальціємія була у 12 пацієнтів, що склало 17 %. Серед пацієнтів, оперованих в 2014-2015 рр., з використанням розробленої методики, у 1 пацієнта був виявлений позитивний симптом Хвостека, без зниження рівня кальцію крові. Лабораторна гіпокальціємія без клінічних проявів була виявлена достовірно рідше ($p < 0,05$), лише у 5 % пацієнтів. Враховуючи більший відсоток гіпокальціємії у пацієнтів 1 групи проведено вивчення залежності виникнення гіпокальціємії від тривалості операції. Виявлено, що серед пацієнтів, тривалість операції яких була більше 60 хвилин, симптоми гіпокальціємії та зниження рівня кальцію крові були виявлені у 10 пацієнтів, а у пацієнтів з тривалістю операції менше 60 хвилин лише у двох. Дана різниця є достовірною ($p < 0,05$). Всі випадки гіпокальціємії мали тимчасовий характер і були компенсовані прийомом препаратів кальцію. При дослідженні порушень функції ПГН стійких порушень фонації у досліджених хворих в обох групах виявлено не було.

Вивчення радикальності хірургічного втручання, яке проводили по тексту протоколів післяопераційного УЗД, в яких фіксувалася наявність залишкової тканини ЩЗ, не виявило достовірних розбіжностей в наявності залишкової тканини ЩЗ і складає 13,7 % в групі оперованих в 2010-2011 рр. та 8,3 % в групі оперованих в 2014-2015 рр. Слід відзначити, що у всіх випадках під залишковою тканиною розуміли незначну кількість тканини ЩЗ, в об'ємі 0,2-0,3 см³.

Таким чином, результати даного дослідження доводять можливість впровадження та використання сучасної електрохірургічної техніки в практику, що дозволяє значно покращити результати хірургічного лікування.

З метою **автоматизованого пошуку схожих клінічних випадків в електронному реєстрі пацієнтів** створена програмна процедура, яка є частиною МІС і може використовуватись при виборі тактики ведення пацієнта. Принцип її роботи полягає в порівнянні даних пацієнта (вік, стать, регіон мешкання) та клінічних даних, таких як розміри вузла, їх множинність, результати ТАПБ з даними пацієнтів електронного реєстру, які мали схожі клінічні дані та вже оперовані і мають ПГЗ вузла.

Крім того, лікар може змінити деякі параметри для більш широкого пошуку, а саме:

- Вік пацієнтів зі схожими клінічними даними встановлюється в межах від +10 до -10 років.
- Враховувати чи не враховувати стать хворого та регіон мешкання.
- Результат ТАПБ – можна не враховувати, враховувати групу (схожих заключень), враховувати тільки чіткі заключення.
- Розмір вузла від +10 до -10 мм від наявного у пацієнта.

Результатом роботи програмної процедури є представлення оперованих пацієнтів зі схожими вихідними клінічними даними, аналіз їх післяопераційного періоду та систематизація результатів за наступними критеріями: кількість установлених карцином ЩЗ на ПГЗ, кількість рецидивів, кількість повторно оперованих пацієнтів. Даний пошук відбувається миттєво під час амбулаторного

прийому пацієнта і надає додаткову інформацію лікарю для вибору тактики лікування. Для порівняння, аналіз паперових носіїв інформації, таких як амбулаторні карти чи історії хвороб пацієнтів, зайняв би щонайменше декілька годин.

ВИСНОВКИ

Захворюваність вузловим та багатовузловим зобом за період з 2008 по 2012 роки в Україні збільшилась на 23,6 %, що разом із відсутністю ефективних консервативних методів лікування та ризиком ускладнень хірургічного лікування вимагає подальших досліджень. Додатковим фактором, який спричиняє патологію щитоподібної залози, в Україні є наслідки аварії на ЧАЕС, вплив якого на доброякісну вузлову патологію, зокрема її рецидиви, вивчено недостатньо. Тому аналіз довгострокових результатів хірургічного лікування, спостереження та розробки ефективних діагностичних та лікувальних підходів є актуальним і остаточно не вирішеним питанням в Україні.

1. В дисертаційній роботі в результаті довгострокового спостереження показано, що можливим чинником виникнення рецидивів доброякісної вузлової патології ЩЗ є недостатня радикальність хірургічного втручання при багатовузловому зобі. Згідно отриманих даних частота рецидиву багатовузлового зоба протягом 10 років після операції складає 68 %. Не виявлена залежність виникнення рецидивів від віку, статі, регіону проживання. Об'єм хірургічного втручання при солітарних вузлових утвореннях не впливає на частоту рецидивів.
2. Відмічається частіше виникнення рецидивів вузлових утворень ЩЗ у пацієнтів, які отримали дозове навантаження до 20 мГр протягом 10-річного періоду спостереження. В той же час виявлення рецидивних вузлів є більш швидким у пацієнтів з дозовим навантаження більше 21 мГр протягом перших 3 років після операції.
3. Розроблений алгоритм автоматизованого аналізу даних електронного реєстру пацієнтів дозволяє ефективно провести аналіз великого масиву клінічних даних по вузловій патології ЩЗ
4. Серед пацієнтів з цитологічно підтвердженими доброякісними вузлами ЩЗ, за якими проводилось динамічне спостереження протягом 5-10 років, збільшення лінійних розмірів вузлів відмічалось у 57 % пацієнтів і склало $5,2 \pm 0,54$ мм за весь період спостереження. Частота виявлення карцином ЩЗ у оперованих пацієнтів протягом тривалого спостереження складає 10,2 %.
5. В доброякісних вузлах ЩЗ мутація V600E гену BRAF не виявляється. У пацієнтів з папілярними карциномами ЩЗ дана мутація виявляється в 52,8 % випадків, а у пацієнтів старше 45 років даний показник складає 73 %.
6. Розроблений «Спосіб хірургічного лікування при захворюваннях ЩЗ» (патент № 82830) дозволяє покращити якість хірургічної допомоги, а саме значно скоротити час операції (на 25,2 %), покращити косметичний ефект (зменшити хірургічний розріз на 15,1 %) при збереженні радикальності та при відсутності перманентних порушень фонації та гіпаратиреозу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Виконання резекції частки ЩЗ при доброякісних солітарних вузлових утвореннях ЩЗ є достатнім за об'ємом хірургічним втручанням, оскільки відсутня статистично вірогідна різниця виникнення рецидивів порівняно з гемітиреоїдектомією.
2. Резекційні втручання при багатовузловому ураженні ЩЗ є недоцільними, бо відсоток рецидивів протягом 10 років спостереження є найбільшим і складає 68 %.
3. Наявність мутації гену BRAF V600E в цитологічних пунктатах може бути показанням для хірургічного лікування вузлової патології ЩЗ.
4. Використання функції автоматизованого пошуку схожих клінічних випадків в МІС дозволяє отримати відомості про результати лікування схожих за низкою параметрів пацієнтів, серед всіх, що спостерігаються в клініці.
5. Рекомендовано застосування розроблених способів хірургічного лікування, а саме «Способу збереження прищитоподібних залоз при хірургічному лікуванні захворювань щитоподібної залози» (патент України на корисну модель № 64514) та «Способу хірургічного лікування при захворюваннях щитоподібної залози» (патент України на корисну модель № 82830) для покращення результатів хірургічного лікування.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Тарашенко Ю. М.** Прогнозування віддалених результатів хірургічного лікування доброякісної вогнищевої патології щитоподібної залози / Ю. М. Тарашенко, І. Р. Янчій, М. Ю. Болгов // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – № 8. – С. 62–65. (Автор самостійно здійснював аналіз літератури, приймав участь в створенні програмного алгоритму пошуку схожих клінічних випадків, написання статті).
2. **Тарашенко Ю. М.** Профілактика післяопераційного гіпаратиреозу шляхом удосконалення оперативної техніки / Ю. М. Тарашенко, М. Ю. Болгов, Б. Б. Гуда // Ендокринологія. – 2013. – Том 18, № 1. – С. 23–26. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, відбір хворих, аналіз результатів лабораторного обстеження та клінічних оглядів, статистична обробка, написання статті).
3. Болгов М. Ю. Результаты длительного наблюдения за пациентами с доброкачественными очаговыми образованиями щитовидной железы / М. Ю. Болгов, **Ю. Н. Тарашенко**, И. Р. Янчий // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. – № 2. – С. 9–14. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, алгоритм дослідження, підбір хворих, проводився персональний прохід по пацієнтам електронного реєстру з виявленими карциномами щитоподібної залози, статистична обробка та узагальнення матеріалів, написання статті).

4. **Тарашенко Ю. Н.** BRAF-статус папиллярных тиреоидных карцином и стратегия их хирургического лечения / Ю. Н. Тарашенко, А. Е. Коваленко, М. Ю. Болгов, Б.Б. Гуда, Е.А. Шелковой, К.А. Некрасов, О.С. Маньковская, В.И. Кашуба // Клінічна хірургія. – 2015. – № 6 (874). – С. 49–54. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір хворих, статистична обробка та узагальнення матеріалів, написання статті, організаційні питання).
5. **Тарашенко Ю. М.** Віддалені результати хірургічного лікування доброякісної вогнищевої патології щитоподібної залози / Ю. М. Тарашенко, М. Ю. Болгов, О. М. Іванова, В. Б. Герасименко, З. Н. Бойко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 3. – С. 133–139. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, відбір пацієнтів електронного реєстру, персональний аналіз даних по кожному пацієнту та розстановка номінацій, статистична обробка та узагальнення матеріалів, написання статті).
6. **Тарашенко Ю. Н.** Аналіз результатів хірургічного лікування захворювань щитоподібної залози / Ю. М. Тарашенко, М. Ю. Болгов // Клінічна хірургія. – 2015. – № 8 (876). – С. 48–50. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, розробка та впровадження методики операції, аналіз даних пацієнтів, статистична обробка та узагальнення матеріалів, написання статті).
7. **Тарашенко Ю. М.** Розповсюдженість вогнищевих утворень в залишковій тканині щитовидної залози після органозберігаючих операцій / Ю. М. Тарашенко, М. Ю. Болгов // Науковий конгрес «IV Міжнародні Пироговські читання», присвячений 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова. XXII з'їзд хірургів України. Матеріали з'їзду. – 2010. – Т. 2 – 304 с. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір хворих, статистична обробка та узагальнення матеріалів).
8. Пат. UA № 64514 U Україна, МПК (2011.01) A61B 17/00. Спосіб збереження паращитоподібних залоз при хірургічному лікуванні захворювань щитоподібної залози / **Ю.М. Тарашенко**, М.Ю. Болгов, І.В. Комісаренко, А.Є. Коваленко; заявник та патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». – № u 201104533; заявл. 13.04.11; опубл. 10.11.11, Бюл. № 21.
9. **Тарашенко Ю. М.** Автоматизоване дослідження рецидивів доброякісного вузлуотворення в щитоподібній залозі після органозберігаючих операцій / Ю. М. Тарашенко, М. Ю. Болгов // Украинский журнал телемедицины и медицинской телематики. Матеріали VIII міжнародної конференції «Телемедицина – досвід@перспективи». – 2012. – С. 110–111. (Автором проведено збір матеріалу, аналіз отриманих результатів)
10. **Тарашенко Ю. М.** Профілактика післяопераційного гіпаратиреозу шляхом удосконалення оперативної техніки / Ю. М. Тарашенко, М. Ю. Болгов, Б. Б. Гуда // Матеріали II конгресу Асоціації ендокринологів України. – 2012. – С. 150. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, розробка способу профілактики, оформлення матеріалів, організаційні питання)
11. **Тарашенко Ю.Н.** Алгоритмы поиска подобных клинических случаев при доброкачественных очаговых образованиях щитовидной железы /

- Ю.Н. Тарашенко, И.Р. Янчий, М.Ю. Болгов // Запорозж. мед. журн : науч.-практ. журн. – 2013. – N 1. – С. 134. (Автором здійснювалась розробка алгоритму, аналіз літератури,)
12. Пат. UA № 82830 U Україна, МПК (2013.01) А61В 17/00. Спосіб хірургічного втручання при захворюваннях щитоподібної залози / **Ю.М. Тарашенко**, М.Ю. Болгов, Б.Б. Гуда; заявник та патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». – № u 201302139; заявл. 20.02.13; опубл. 12.08.13, Бюл. № 15.
13. **Тарашенко Ю. М.** Результати 10-річного спостереження за пацієнтами після органозберігаючих операцій на щитоподібній залозі з приводу доброякісної вогнищевої патології / Ю. М. Тарашенко, М. Ю. Болгов, Б. Б. Гуда // Тези VIII З'їзду Асоціації Ендокринологів України. – 2014. – С. 353. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір хворих, статистична обробка та узагальнення матеріалів, висновків)
14. **Тарашенко Ю. М.** Збереження паращитоподібних залоз при хірургічному лікуванні захворювань щитоподібної залози: інформаційний лист / Ю. М. Тарашенко, М. Ю. Болгов, А. Є. Коваленко // ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». – Київ, 2014. – 4 с.
15. **Тарашенко Ю. М.** Зменшення травматизації та покращення косметичного ефекту операції при хірургічному лікуванні захворювань щитоподібної залози: інформаційний лист / Ю. М. Тарашенко, М. Ю. Болгов, Б. Б. Гуда // ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України». – Київ, 2014. – 4 с.
16. **Тарашенко Ю. Н.** BRAF-мутационный статус папиллярных тиреоидных карцином / Ю. Н. Тарашенко, А. Е. Коваленко, Б. Б. Гуда, К.А. Некрасов, О.С. Маньковская // Тези XXIII з'їзду хірургів України. – 2015. – С. 603–604. (Автором здійснювались аналіз літератури, підбір хворих, організаційні питання, статистична обробка)
17. **Тарашенко Ю. М.** Комбінована методика операції на щитоподібній залозі / Ю. Н. Тарашенко, А. Е. Коваленко, Б. Б. Гуда Н. Д. Мельник // Тези XXIII з'їзду хірургів України – 2015. – С. 602. (Автором здійснювались розробка методики операції, аналіз літератури, підбір хворих, статистична обробка та узагальнення матеріалів).

АНОТАЦІЯ

Тарашенко Ю.М. Доброякісні вузлові утворення щитоподібної залози: довгострокове спостереження, аналіз лікування, рецидивів та ускладнень. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2016.

В дисертаційній роботі проведений аналіз рецидивів доброякісної вузлової патології ЩЗ протягом 10-річного післяопераційного періоду. Вивчені фактори розвитку рецидивів. Виявлено, що частота рецидивів, через 10 років після операції, може досягати 68 %, а найчастіше рецидиви виникають при виконанні органозберігаючих операцій з приводу багатовузлового зоба. Також проведено вивчення впливу радіаційного опромінення, отриманого в 1986 р. після аварії на ЧАЕС, на розвиток рецидивів. Виявлено, що у пацієнтів з дозовим навантаженням більше 20 мГр відмічається більш швидке виявлення рецидивних вузлів. Проведений аналіз довгострокового спостереження за пацієнтами з доброякісними вузлами ЩЗ. Виявлено, що протягом 10-річного спостереження хірургічному лікуванню підлягають 28,7 % пацієнтів. При цьому серед них у 10,2 % пацієнтів були виявлені злоякісні пухлини, які не були діагностовані на доопераційному етапі.

З метою покращення доопераційної діагностики було проведено вивчення наявності мутації BRAF V600E в цитологічних пунктатах вузлів ЩЗ перед хірургічним лікуванням. В доброякісних вузлах дана мутація не визначається. В папілярних карциномах, за нашими даними, мутація BRAF V600E визначається в 52,8 % випадків. Також проведений аналіз результатів хірургічного лікування, а саме ускладнень, косметичного ефекту та радикальності. Розроблена методика хірургічного лікування захворювань ЩЗ.

Ключові слова: доброякісні вузли щитоподібної залози, рецидивний зоб, мутації BRAF V600E, довгострокове спостереження, хірургічне лікування.

АННОТАЦІЯ

Тарашенко Ю.Н. Доброкачественные узловые образования щитовидной железы: долгосрочное наблюдение, анализ лечения, рецидивов и осложнений. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев, 2016.

В диссертационной работе проведен анализ рецидивов доброкачественной узловой патологии щитовидной железы (ЩЖ). Всем пациентам были выполнены органосохраняющие операции и они в течение 10-летнего послеоперационного периода находились под амбулаторным наблюдением. Из них с рецидивным течением было 294 пациента, а с безрецидивным – 228 пациентов. Средний возраст пациентов составил $(35,9 \pm 15,9)$ лет; соотношение мужчин и женщин – 1:7 соответственно. Проводился детальный анализ характеристик первичного узла (узлов), объема оперативного вмешательства и основного морфологического типа узлов. Выведено, что частота рецидивов, через 10 лет после операции, может достигать 68 %, а чаще всего рецидивы возникают при выполнении органосохраняющих операций по поводу многоузлового зоба. Анализ возникновения рецидива в зависимости от типа резекционного вмешательства проводился с учетом множественности и стороны первичного поражения. Так, при

одностороннем многоузловом зобе резекция одной доли щитовидной железы чаще всего приводила к развитию рецидивов, в 70 % случаев. Наименьшее количество рецидивов возникало при проведении гемитиреоидэктомии с резекцией контрлатеральной доли – 46,6 %. У пациентов с солитарными узлами зависимости возникновения рецидивов от объема операции не выявлено. При двусторонних узлах резекционные вмешательства приводили к развитию рецидивов в 64-68 % случаев.

У 739 пациентов изучено влияние радиационного облучения, полученного в 1986 г. после аварии на ЧАЭС, на развитие рецидивов доброкачественной патологии щитовидной железы. Выявлено, что у пациентов с дозой нагрузки более 20 мГр, отмечается более быстрое выявление рецидивных узлов. Влияние величины полученной дозы на частоту рецидивирования показало более частое возникновение рецидивов у пациентов, получивших дозовую нагрузку до 20 мГр в течение 10-летнего периода наблюдения.

Проведен анализ долгосрочного наблюдения за пациентами с цитологически подтвержденными доброкачественными узлами щитовидной железы. Выявлено, что в течение 10-летнего наблюдения хирургическому лечению подлежали 28,7 % пациентов. При этом среди них у 10,2 % пациентов были обнаружены злокачественные опухоли щитовидной железы, которые не были диагностированы на дооперационном этапе.

С целью улучшения дооперационной диагностики было проведено изучение наличия мутации BRAF V600E в цитологических пунктатах узлов щитовидной железы, перед хирургическим лечением. В доброкачественных узлах данная мутация не определяется. В папиллярных карциномах, по нашим данным, мутация BRAF V600E определяется в 52,8 % случаев. У пациентов старше 45 лет данный показатель составляет 78 %. Также, проведен анализ результатов хирургического лечения, а именно осложнений, косметического эффекта и радикальности.

Разработана методика хирургического лечения заболеваний щитовидной железы, которая базируется на использовании электрохирургического инструментария и сочетании технических приемов принципиально разных методик операции. Анализ результатов хирургического лечения проводился по следующим показателям: длительность операции, наличие специфических хирургических осложнений, длительность стационарного лечения. Также оценивали величину хирургического разреза и радикальность операции при проведении контрольных осмотров и УЗИ ЩЖ через 3 месяца после операции.

Так, в группе пациентов, оперированных в 2010-2011 гг. гипокальциемия была у 12 пациентов, что составило 17 %. Среди пациентов, оперированных в 2014-2015 гг., с использованием разработанной методики, гипокальциемия была выявлена достоверно реже ($p < 0,05$), только у 5 % пациентов. Следует отметить, что среди пациентов, длительность операции которых была более 60 минут, достоверно чаще выявлялись симптомы гипокальциемии ($p < 0,05$). При исследовании нарушений функции возвратных гортанных нервов, стойких нарушений фонации не было выявлено.

Изучение радикальности хирургического вмешательства проводилось по тексту протоколов послеоперационного УЗИ. Наличие остаточной ткани ЩЖ составляет 13,7 % в группе оперированных в 2010-2011 гг. и 8,3 % в группе оперированных в 2014-2015 гг. Следует отметить, что во всех случаях под остаточной тканью понимали незначительное количество ткани ЩЖ, в объеме 0,2-0,3 см³.

Ключевые слова: доброкачественные узлы щитовидной железы, рецидивный зоб, мутации BRAF V600E, долгосрочное наблюдение, хирургическое лечение.

ABSTRACT

Yu. N. Tarashchenko. Benign thyroid nodules: long-term follow-up, analysis of treatment, recurrence and complications. – Manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences, specialty 01.14.14 – Endocrinology. – State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. Ukraine», Kyiv, 2016.

The author analyzes the recurrence of benign nodular thyroid pathology for a period of 10 years after surgery, and the factors that could lead to a relapse. It has been established that the frequency of relapses, 10 years after the operation, may reach 68%, and most relapses occur when using organ-preserving surgery for a multinodular goiter. Also, the effect of radiation exposure received in 1986 following the Chernobyl accident on the development of relapses, was studied. It has been found that in patients with a dose of more than 20 mGy, the detection of recurrent nodules is more rapid. An analysis of long-term monitoring of patients with cytologically confirmed benign thyroid nodules has been conducted. It has been established that during a 10-year follow-up 28.7% of the patients need surgery. Moreover, among them, 10.2% of patients were diagnosed with malignant thyroid tumors that had not been diagnosed at a preoperative stage.

In order to improve preoperative diagnosis, a study was carried out of the presence of a BRAF V600E mutation in cytological biotates of thyroid nodules before surgery. In benign nodules this mutation is not identified. In papillary carcinomas, to our knowledge, a BRAF V600E mutation is found in 52.8% of cases. In patients aged over 45 years this index makes up 78%. Also, an analysis has been conducted, of the outcomes of surgical treatment, namely, complications, cosmetic effect and radical character. A technique of surgical treatment of thyroid diseases based on the use of electrosurgical tools and combining technical methods of fundamentally different surgical approaches, has been developed.

Key words: benign thyroid nodules, recurrent goiter, BRAF V600E mutations, long-term follow-up, surgical treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЩЗ	– щитоподібна залоза
ЧАЕС	– Чорнобильська атомна електростанція
ТАПБ	– тонкоголкова пункційна аспіраційна біопсія
МІС	– медична інформаційна система
УЗД	– ультразвукове дослідження
ОЗО	– органозберігаючі операції
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ТТГ	– тиреотропний гормон
ГТЕ	– гемитиреоїдектомія
ПГЗ	– патогістологічне дослідження
ВУ	– вузлове утворення
ПГН	– поворотний гортанний нерв