Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України

САІДОВА Фаріда Хейраддін кизи

УДК 616.441-006.5-089: 611.018.72

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА І ТАКТИКА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ БАГАТОВУЗЛОВОГО ЕУТИРЕОЇДНОГО ЗОБА

14.01.14 – ендокринологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Інституті ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України та Науковому Центрі хірургії імені М.А. Топчибашева Міністерства охорони здоров’я Азербайджанської Республіки

Науковий консультант

доктор медичних наук Рибаков Станіслав Йосипович, Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України, заступник завідувача відділу хірургії ендокринних залоз

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Зубкова Світлана Тихонівна, Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка провідний науковий співробітник лабораторії функціональної діагностики

доктор медичних наук, професор Черенько Сергій Макарович, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, керівник відділу ендокринної хірургії

доктор медичних наук Вернигородський Віктор Сергійович, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, завідувач курсу ендокринології післядипломної освіти

Захист відбудеться 11.03.2008 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69.

Автореферат розісланий 09.02.2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор біологічних наук Л.М. Калинська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Останнім часом структура захворювань щитовидної залози (ЩЗ) у світі зазнала суттєвих змін: збільшилася частота вузлових та змішаних форм зоба [Болгов М.Ю. и соавт., 2000; Доготар В.Б. и соавт., 2006; Фадеев В.В., 2002; Черенько С.М., 1999]. Частота багатовузлового зоба (БВЗ) поміж інших захворювань ЩЗ складає 30-62% [Ванушко В.Е., Кузнецов М.С., 2004; Воскобойников В.В., 2000; Калинин А.П., 1993; Привалов В.А. и соавт., 2001]. Існуючі засоби профілактики не дозволили досягнути суттєвого зниження захворюваності. Ефективність рекомендованої супресивної терапії багатовузлового еутиреоїдного зоба (БВЕЗ) тиреоїдними гормонами є низькою. Її погано переносять хворі, особливо похилого віку [Ларін О.С., 2002; Трошина Е.А., 2002; Van Isselt J.W., van Dongen A.J., 2004 ].

У літературі дискутується питання про показання до операції, термін консервативного лікування, вибір обсягу оперативного втручання при БВЕЗ. Показання до оперативного лікування БВЕЗ у деяких хірургів є обмеженими, а у інших – більш радикальними. Прихильники останньої думки обґрунтовують власну тактику зростаючою частотою раку щитовидної залози (РЩЗ), у тому числі й мікрокарцином [Кижватов С.И. и соавт., 1996; Макар Р.Д., 1989; Трофимов Е.И., Битюцкий П.И., 1997; Романчишен А.Ф., 1994; Шилин Д.Е. и соавт., 1997; Cheema Y. et al., 2004; Sacco R. et al., 2006]. У зв’язку з цим актуальним залишається питання ранньої діагностики раку при БВЕЗ [Гринева Е.Н. и соавт., 2005; Гульчий Н.В. и соавт., 1998; Ларін О.С., 2002; Чеботарев В.Ф. и соавт., 2000; Klammer F. et al., 2000; Sahin M. et al., 2006].

Спірним є питання щодо обсягу оперативного втручання при БВЕЗ, оскільки саме з ним пов’язують частоту розвитку післяопераційних (п/о) рецидивів та гіпотиреозів [Воскобойников В.В. и соавт., 2001; Комиссаренко И.В. и соавт., 1998; Романчишен А.Ф., 1994; Muller P.E. et al., 2001; Prades J.M., 2002; Liel Y. et al., 2001]. Іноді в неспеціалізованих хірургічних стаціонарах питання про обсяг резекції вирішується під час операції, спираючись на візуальні та пальпаторні дані, досвід та інтуїцію хірурга. Часто кожна клініка диктує власний підхід до вибору обсягу втручання. У цих умовах необхідне вироблення індивідуального плану лікування для кожного хворого.

Частота післяопераційних рецидивів при БВЕЗ коливається від 2,3 до 40% [Валдина Е.А., 2001; Воскобойников В.В., 2000; Дедов И.И. и соавт., 1994; Шухгалтер И.А., 1990; Brucker M., 1998; Harrer P. et al., 1998; Seiler C.A. et al., 1999], частота гіпотиреозу складає 15-35% [Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., 2002; Mc. Henry C.R., Slusarczyk S.I., 2000]. Деякі автори пропонують навіть не вважати останній ускладненням оперативного втручання, а постійний прийом тиреоїдних гормонів – способом життя [Фадеев В.В., 2004]. У літературі вже з’явився термін “ОТАST-синдром” (“On Thyroxin and Still Tired”) [Мельниченко Г.А, 2004]. Заміщувальна терапія негативно впливає на кісткову, серцево-судинну систему, викликає алергічні реакції. Але головною “незручністю” є пожиттєва залежність від неї хворого [Старкова Н.Т., 1996; Pederson W.C., 1984].

Відзначено залежність частоти післяопераційних ускладнень від адекватності гормональної терапії [Буйдина Т.А. и соавт., 2001; Герасимов Г.А., Трошина Е.А., 1998; Левченко И.А., Фадеев В.В., 2002; Carella C. et al., 2002; Rotondi M. et al., 2000] та морфологічної форми зоба [Кузнецов Н.С., 1998; Напольников Ф.К., 2006].

Є поодинокі роботи, присвячені вивченню стану імунореактивності у п/о період у хворих з вузловими формами зоба [Полянський І.Ю., 2003; Сивожелезов А.В., 2000]. В літературі недостатньо висвітлено питання впливу імунних порушень і генетичної гетерогенності на віддалені результати хірургічного лікування БВЕЗ. Практично відсутні роботи, що висвітлюють принципи індивідуального вибору обсягу оперативного втручання, прогнозування ускладнень хірургічного лікування БВЕЗ.

Хоча проблемам БВЕЗ присвячено значну кількість робіт [Ванушко В.Е., Кузнецов Н.С., 2004; Напольников Ф.К., 2006; Трофименко С.П., 2000; Bakhsh A. et al., 2006; Barroeta J.E. et al., 2006; Shiffman M.A., 1998; Wadstrom C., 1999], однак комплексні дослідження віддалених результатів хірургічного лікування БВЕЗ є поодинокими.

Наявність цілого ряду нез’ясованих питань, що стосуються причин незадовільних результатів лікування БВЕЗ, деяких аспектів патогенезу цієї патології, відсутність уніфікованих підходів до вибору методів лікування, хірургічної тактики, профілактики ускладнень стали основою для проведення даних досліджень.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках планових наукових досліджень відділення ендокринної хірургії НЦХ імені М.А. Топчибашева МОЗ Азербайджанської Республіки “Післяопераційний рецидивний зоб: клініка, діагностика та хірургічне лікування” (номер держреєстрації 0102АZ00154) та Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України “Віддалені результати хірургічного лікування раку ЩЗ і реабілітація хворих різних вікових груп” (номер держреєстрації 0101U000616), “Клініко-експериментальне дослідження імунологічних аспектів раку щитовидної залози та розробка засобів імунореабілітації” (номер держреєстрації 0100U000921).

Мета дослідження – вивчити клініко-морфологічні, імунологічні та генетичні характеристики багатовузлового еутиреоїдного зоба, чинники, що впливають на результати оперативного лікування, і на цій основі розробити адекватні схеми хірургічної тактики та профілактики післяопераційного рецидиву і гіпотиреозу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-морфологічні характеристики БВЕЗ.
2. Визначити вплив різноманітних факторів на можливість виникнення післяопераційних ускладнень при хірургічному лікуванні БВЕЗ.
3. Виявити групи хворих БВЕЗ з підвищеним ризиком розвитку рецидиву та післяопераційного гіпотиреозу.
4. Вивчити стан імунореактивності при БВЕЗ до і після оперативного втручання та визначити її вплив на віддалені результати хірургічного лікування.
5. Вивчити вплив генетичної гетерогенності на віддалені результати хірургічного лікування БВЕЗ.
6. Вивчити особливості раку щитовидної залози на фоні БВЕЗ.
7. Розробити адекватні схеми хірургічного лікування БВЕЗ з метою профілактики рецидиву та післяопераційного гіпотиреозу.
8. Розробити принципи визначення індивідуального прогнозу післяопераційних ускладнень та вибору обсягу операції.

Об’єкт дослідження – багатовузловий еутиреоїдний зоб.

Предмет дослідження – клініко-морфологічні, імунологічні, генетичні характеристики багатовузлового еутиреоїдного зоба при хірургічному лікуванні.

Методи дослідження – у роботі було застосовано клінічний, ультразвуковий, цитологічний, гістологічний, імунологічний, генетичний, прогностичний та статистичний методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів:

1. Встановлено, що частота розвитку післяопераційного рецидиву та гіпотиреозу у хворих на БВЕЗ залежить від комплексу факторів: його морфологічної форми, обсягу оперативного втручання, імунних порушень, генетичної схильності, терміну спостереження та кількості вузлів у тканині залози.

2. У осіб з БВЕЗ виявлено імунні порушення у доопераційний період, що проявлялися у депресії клітинної ланки імунітету і незначному підвищенні активності гуморальної ланки. У післяопераційний період ці зміни стають більш вираженими. У третини хворих на БВЕЗ у віддалений термін після оперативного втручання спостерігаються імунні порушення, що йдуть за типом аутоімунних реакцій. Вони є значними у осіб з аденоматозною трансформацією тканини ЩЗ, післяопераційним гіпотиреозом і рецидивом захворювання.

3. Порівняльна оцінка кореляційних залежностей між групами хворих на БВЕЗ з ускладненнями та без них виявила, що імунні порушення є однією з причин післяопераційного гіпотиреозу і рецидиву захворювання.

4. Аналіз генетичних параметрів у ядерних сім’ях пробандів БВЕЗ із повторними випадками захворювання показав, що найбільш адекватною є мультифакторіальна модель з пороговим ефектом та рівнозначна участь спадковості у детермінації БВЕЗ та випадків ускладнення гіпотиреозом. Різноманітні рівні алельних частот і пенетрантностей генотипів у виборках хворих з рецидивами і без них дозволяють припустити гетерогенний характер цих порушень: рецидивуюча форма відповідає параметрам монолокусної аутосомно-домінантної моделі з низькою алельною частотою, але з високим значенням пенетрантності гетерозигот. Наявність внутрішньо- та міжпопуляційних варіацій генетичних параметрів різноманітних клінічних форм БВЕЗ свідчить про значиму гетерогенність уражень ЩЗ.

5. Розроблено математичну модель прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень хірургічного лікування БВЕЗ.

Практична цінність отриманих результатів:

1. На підставі вивчення віддалених результатів хірургічного лікування БВЕЗ виявлено групи хворих з підвищеним ризиком розвитку післяопераційних ускладнень.

2. Показано вплив на результати хірургічного лікування БВЕЗ його морфологічної форми, гормональної терапії, стану імунної системи, генетичної гетерогенності.

3. Запропоновано оптимальні обсяги оперативного втручання з метою мінімалізації післяопераційних ускладнень. У зв’язку з високою частотою рецидивування переважно мікрофолікулярного аденоматозного зоба (25%) у цієї групи осіб рекомендується виконання гранично субтотальної резекції або тиреоїдектомії. При переважно макрофолікулярному колоїдному зобі, враховуючи порівняно невисоку частоту рецидивування (11,1%), можливе виконання гемітиреоїдектомії у поєднанні з резекцією контрлатеральної частки.

4. На підставі запропонованого індивідуального прогнозу розвитку післяопераційних ускладнень у хворого на БВЕЗ у доопераційний період може бути визначений адекватний обсяг оперативного втручання з метою покращення віддалених результатів хірургічного лікування БВЕЗ.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто здійснено вибір теми, патентно-інформаційний пошук і аналітичний огляд літератури. Самостійно сформовано групи обстежених, розроблено форму анкети, проаналізовано історії хвороб, зібрано анамнез і генеалогічні дані хворих на БВЕЗ в Україні та Азербайджані. Автором організовано та здійснено процес обстеження, аналіз і узагальнення отриманих результатів. Проведено статистичну обробку і сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи. Генетико-статистичний аналіз здійснено за сприяння доцента Азербайджанського медичного університету (м. Баку) Султанової Ф.А., принципи індивідуального прогнозування – за допомогою співробітників Бакинського науково-навчального центру (м. Баку). Імунологічні дослідження проведено спільно зі співробітниками лабораторії ендокринної регуляції імуногенезу Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка (м. Київ) (завідувач – к.б.н. Замотаєва Г.А.) та Центральної науково-дослідної лабораторії Азербайджанського державного інституту удосконалення лікарів імені А. Алієва (м. Баку) (завідувач – к.м.н. Умудов Х.М.). Ультразвукові дослідження щитовидної залози і регіонарних лімфовузлів здійснювалися у лабораторії функціональної діагностики Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка (завідувач – чл.-кор. АМН України, проф. О.В. Епштейн та НЦХ імені М.А. Топчибашева (завідувач – проф. С.С. Манафов).

Морфологічні дослідження методом світлової мікроскопії видаленої тканини ЩЗ проводилися у відділенні патанатомії Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка (завідувач – к.м.н. Черній Я.М.) і лабораторії патоморфології НЦХ імені М.А. Топчибашева (завідувач – д.б.н., проф. Л.М. Мамедбекова). Препарати ЩЗ хворих, оперованих з приводу раку, досліджувалися у лабораторії морфології ендокринної системи Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка (завідувач – д.б.н., проф. Т.І. Богданова). Визначення рівнів ТТГ та антитіл до тиреоглобуліну й тиреоїдної пероксидази проводилося у лабораторії функціональної діагностики Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка (завідувач – чл.-кор АМН України, проф. О.В. Епштейн) та у діагностичній лабораторії “Sefa” м. Баку.

Розроблено спосіб ранньої діагностики РЩЗ на фоні багатовузлового зоба і отримано патент України №56952А на винахід.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації викладені та обговорені на ІІІ з’їзді імунологів та алергологів СНД (Сочі, Росія, 2000); ІV з’їзді імунологів та алергологів СНД “Алергологія та імунологія” (Москва, Росія, 2001); VІ з’їзді ендокринологів України (Київ, 2001); Всесвітньому Конгресі з клінічної та імунної патології (Сінгапур, 2002); VІІІ Міжнародному Конгресі з імунореабілітації “Алергія, імунологія і глобальна мережа” (Канни, Франція, 2002); VI International Evroasion and Azerbaijanian Congress of qastroenteroloqists and surgeons (Baku, 2003); ІХ Міжнародному Конгресі з проблем імунореабілітації “Фізіологія і патологія імунної системи” (Сочі, 2003); V з’їзді імунологів та алергологів СНД (С.-Петербург, Росія, 2003); 3-му Всеросійському тиреоїдологічному конгресі “Діагностика і лікування вузлового зоба” (Москва, 2004); Х Міжнародному Конгресі з реабілітації у медицині та імунореабілітації (Афіни, Греція, 2005); VІІ з’їзді ендокринологів України (Київ, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 статей у спеціалізованих наукових виданнях, рекомендованих ВАК України та Азербайджану; 11 тез доповідей на з’їздах і науково-практичних конференціях; отримано 1 патент на винахід.

Структура та об’єм дисертації. Дисертацію викладено на 275 сторінках, вона складається зі вступу, огляду літератури, 8 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів досліджень, висновків, списку використаних наукових публікацій, що включає 330 вітчизняних та 278 зарубіжних джерел. Робота має 85 таблиць і 20 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Характеристика хворих та методів дослідження. З метою вивчення клініко-морфологічних характеристик, результатів хірургічного лікування, імунологічних і генетичних параметрів у хворих на БВЕЗ дослідження було проведено на базі відділення ендокринної хірургії Наукового Центру хірургії імені М.А. Топчибашева Міністерства охорони здоров’я Азербайджанської Республіки та хірургічного відділу Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України.

Для аналізу варіантів морфологічної структури БВЕЗ були проаналізовані історії хвороби 233 хворих віком від 22 до 83 років, оперованих у хірургічному відділі Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка (за період з 1991 по 2001 рік) та 591 хворого у віці від 18 до 74 років, оперованих у відділенні ендокринної хірургії НЦХ ім. М.А. Топчибашева (за період з 1973 по 2003 рік). Діагноз встановлювався на основі клінічного, ультразвукового і гормонального обстеження пацієнтів. У групі хворих, оперованих в Україні, було 209 (89,7%) жінок і 24 (10,3%) чоловіків. Більшість пацієнтів (166 – 71,2%) склали жінки у віці від 41 до 70 років. Морфологічну характеристику БВЕЗ наведено у табл. 1. Загальноприйнятої морфологічної класифікації багатовузлового зоба не існує, тому було використано морфологічні характеристики, описані LiVolsi V.A. [1990], Rosai J. [1996] та Богдановою Т.І. [2000].

Таблиця 1

Розподіл хворих на БВЕЗ за статтю, віком і морфологічною формою (Україна)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вік | Стать | | Морфологічна форма БВЕЗ | | | | |
| Ч | Ж | БВЗ | Множинні аденоми | БВЗ + аденома | БВЗ + хронічний тиреоїдит | Усього |
| 21-30 | 1 | 7 | 4 | 2 | 1 | 1 | 8 |
| 31-40 | - | 13 | 7 | 2 | 3 | 1 | 13 |
| 41-50 | 1 | 40 | 26 | 9 | 5 | 1 | 41 |
| 51-60 | 3 | 66 | 46 | 8 | 5 | 10 | 69 |
| 61-70 | 13 | 60 | 47 | 17 | 4 | 5 | 73 |
| 71 та старші | 6 | 23 | 20 | 4 | 4 | 1 | 29 |
| Усього | 24 | 209 | 150 | 42 | 22 | 19 | 233 |
|  | 10,3% | 89,7% | 64,4% | 18% | 9,4% | 8,2% | 100% |

Співвідношення чоловіків і жінок склало 1 : 9. Найбільш поширеною формою БВЕЗ був БВЗ (150 пацієнтів – 64,4%). Змішані форми спостерігалися у 41 (17,6%) хворого, множинні аденоми – у 42 (18%). Зі 150 випадків БВЗ у 99 спостерігався переважно макрофолікулярний колоїдний зоб, у 51 – переважно мікрофолікулярний аденоматозний. Для полегшення викладу матеріалу надалі в тексті переважно макрофолікулярний колоїдний зоб буде розглядатися як колоїдний, а переважно мікрофолікулярний аденоматозний зоб – як аденоматозний. Термін спостереження склав від 1 року до 11 років: 1-2 роки – 43 (18,5%) хворих, 3-5 років – 73 (31,3%), 6-10 років – 101 (43,3%), понад 10 років – 16 (6,9%).

Для характеристики хворих залежно від ступеня збільшення ЩЗ було використано класифікацію О.В. Ніколаєва, яка дозволяє більш детально відобразити розміри залози, що відіграють важливу роль у визначенні показань до операції.

Переважну більшість серед оперованих склали особи з ІІІ ступенем збільшення ЩЗ (197 – 84,5%). Пацієнтів з ІІ ступенем було 2 (0,9%), з ІV – 34 (14,6%). Клініко-морфологічні характеристики та результати хірургічного лікування БВЕЗ вивчались у 2 етапи: попереднє анкетування та подальше клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження.

В анкеті фіксували скарги, дозування гормонів, що приймаються, якщо вони призначалися, наявні ускладнення. Віддалені результати хірургічного лікування БВЕЗ були вивчені у 150 хворих з гістологічно підтвердженим діагнозом колоїдного чи аденоматозного зоба. Пацієнти обстежувалися амбулаторно. Усім хворим було проведено ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ, при виявленні рецидивів – тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) під контролем УЗД, визначення рівня ТТГ, зібрано клініко-генеалогічні дані.

Крім того, було використано такі дані з історій хвороби: результати первинного огляду, доопераційного УЗД ЩЗ, протоколи операцій, гістологічні заключення. Для вивчення динаміки імунного статусу при хірургічному лікуванні БВЕЗ та його впливу на результати оперативного втручання в Інституті ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка було обстежено 36 осіб (від 25 до 73 років) у доопераційний та післяопераційний період. Потім для вивчення можливого впливу імунних порушень на виникнення ускладнень кількість обстежених у віддаленому п/о періоді була доповнена і склала 85 осіб (від 28 до 82 років). У цієї групи осіб було визначено рівні антитіл до тиреоглобуліну та антитіл до пероксидази. Отримані результати порівнювали з аналогічними показниками контрольної групи – 30 донорів, близьких за віковою характеристикою до обстежуваного контингенту хворих. Окремо було розглянуто 66 випадків карциноми на фоні БВЕЗ, виявлених при остаточному гістологічному дослідженні у осіб, оперованих за період з 1991 по 2001 рік.

У відділенні ендокринної хірургії НЦХ імені М.А. Топчибашева було вивчено історії хвороби 591 хворого у віці від 18 до 74 років, оперованих з приводу БВЕЗ з 1973 по 2003 рік. Було використано дані первинного огляду, протоколи операцій, гістологічні заключення. Морфологічну характеристику хворих на БВЕЗ надано у табл. 2. Частіше БВЕЗ зустрічався у жінок віком від 31 до 50 років (259 – 43,8%). У дослідженнях, проведених в Україні, БВЕЗ частіше спостерігався у жінок віком 41-70 років – 166 (71,2%) осіб. Половину всіх пацієнтів (50,8%), оперованих в Азербайджані, склали особи з гістологічно підтвердженим діагнозом “багатовузловий зоб” (в Україні – 64,4%).

У межах цієї групи хворих у 221 (73,7%) пацієнта спостерігався аденоматозний зоб, а в 79 (26,3%) – колоїдний зоб. Частка аденоматозного зоба в Україні була значно нижчою – 51 пацієнт (34%). Поєднання БВЕЗ з іншими морфологічними формами частково переважало в Азербайджані порівняно з Україною (БВЗ+аденома – 13,9% та 9,4%; БВЗ+хронічний тиреоїдит – 14,4% та 8,2% відповідно). Групи хворих з ІІІ (206 – 34,9%) і IV (208 – 35,2%) ступенем збільшення ЩЗ практично рівнозначні, трохи менша кількість осіб з V (177 – 29,9%) ступенем.

Таблиця 2

Розподіл хворих на БВЕЗ за статтю, віком та морфологічною формою

(Азербайджан)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вік | Стать | | Морфологічна форма БВЕЗ | | | | | | | Усього |
| Ч | Ж | БВЗ | БВЗ+хронічний тиреоїдит | БВЗ+аденома | Множинні аденоми | БВЗ+ хронічний тиреоїдит+аденома | Хронічний тиреоїдит + аденома | Хронічний тиреоїдит |
| 21-30 | 17 | 108 | 62 | 18 | 17 | 16 | 4 | 7 | 1 | 125 |
| 31-40 | 17 | 136 | 74 | 24 | 14 | 10 | 14 | 16 | 1 | 153 |
| 41-50 | 23 | 123 | 91 | 21 | 16 | 8 | 6 | 3 | 1 | 146 |
| 51-60 | 9 | 97 | 48 | 13 | 21 | 10 | 9 | 5 | - | 106 |
| 61-70 | 7 | 45 | 20 | 9 | 12 | 1 | 6 | 3 | 1 | 52 |
| 71 та старші | 1 | 8 | 5 | - | 2 | 1 | - | 1 | - | 9 |
| Усього | 74 | 517 | 300 | 85 | 82 | 46 | 39 | 35 | 4 | 591 |
|  | 12,5% | 87,5% | 50,8% | 14,4% | 13,9% | 7,8% | 6,6% | 5,9% | 0,7% | 100% |

З метою визначення особливостей клінічного перебігу залежно від морфологічної структури БВЕЗ та вивчення віддалених результатів хірургічного лікування БВЕЗ було обстежено 144 пацієнти.

Основну частину хворих – 98 (68,1%) – склали пацієнти з БВЗ. Поєднувані форми спостерігались у 35 (24,3%) пацієнтів, множинні аденоми – у 11 (7,6%). Серед 98 осіб з БВЗ у 78 випадках спостерігався переважно мікрофолікулярний аденоматозний зоб, у 20 випадках – переважно макрофолікулярний колоїдний зоб. Найбільша кількість хворих відзначалася у віковій групі 41-50 років – 51 (35,4%), менше – у групах 31-40 – 31 (21,5%) і 51-60 років – 27 (18,8%). Співвідношення чоловіків і жінок склало приблизно 1 : 7. У термін 1-2 роки після оперативного втручання спостерігалося 40 (27,8%) пацієнтів, 3-5 років – 70 (48,6%), 6-10 років – 31 (21,5%), понад 10 років – 3 (2,1%). Визначення рівня ТТГ здійснено у 144 хворих. Вивчення імунологічних показників було проведено у 32 хворих на БВЕЗ (у віці від 18 до 74 років) у доопераційному та післяопераційному періоді. Надалі для становлення можливого впливу імунних порушень на віддаленні результаті хірургічного лікування група обстежених була розширена до 98 пацієнтів (у віці від 18 до 74 років). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, близьких за віковою характеристикою до обстежуваного контингенту хворих.

Кількісне визначення ТТГ у сироватці або плазмі крові проводили радіоімунологічним методом за допомогою наборів IMMUNOTECH TSH IRMA; аутоантитіл до тиреоглобуліну у плазмі або сироватці крові людини без попереднього розведення зразків – радіоімунологічним методом за допомогою набору Anti-h-Tg IRMA; антитіл до тиреопероксидази у сироватці крові людини – радіоімунологічним методом за допомогою набору IMMUNOTECH Anti-TPO. Для оцінки стану імунної системи було вивчено:

1) клітинну ланку імунітету:

а) досліджено фенотипічні характеристики Т-клітин та їх субпопуляцій (CD3+, CD4+, CD8+), В-клітин (CD19+), субпопуляцій природних кілерних клітин (CD56+);

б) визначено кількість Т- та В-лімфоцитів методом розеткоутворення (Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., 1981) та виявлено субпопуляції Т-лімфоцитів (Т-хелпери та цитотоксичні клітини/супресори) (Limatibul S. еt al., 1978);

2) гуморальну ланку імунітету:

а) проведено кількісне визначення імуноглобулінів А, М, G методом радіальної імунодифузії;

б) визначено рівень циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові (Haskova V. et. al., 1978).

Ультразвукове дослідження щитовидної залози та регіональних лімфовузлів проводилося на апараті фірми “TOSHIBA” (Японія) 01 МС 240 А, що працює з частотою датчика 7,5 мГц. Оцінювали ряд ехографічних характеристик ЩЗ та вузлів (ехогенність, однорідність, наявність додаткових включень). Визначали кількість вузлів, локалізацію, їх розміри, структуру, форму, співвідношення із сусідніми органами. Хворим з рецидивами БВЄЗ проводилася ТАПБ, з використанням ультразвукового пункційного датчика (Alom-SSD-630 з лінійним датчиком з частотою 7,5 мГц, TOSHIBA-77А з лінійним датчиком з частотою 7,5 мГц) з насадкою, що дозволяє спрямовувати спеціальну пункційну голку з набору.

Частоту гена схильності до захворювань ЩЗ і пенетрантності генотипів знаходили на основі дисперсійних рівнянь шляхом вирахування частки адитивної (Ga) і домінантної (Gd) варіанси ознаки за коефіцієнтами кореляції між родичами в альтернативній моделі розкладанням загальної фенотипічної дисперсії на генетичні та середовищні компоненти методом найменших квадратів.

Отримані цифрові дані підлягали статистичній обробці з урахуванням сучасних вимог. Обраховано середні значення отриманих виборок (М), стандартні помилки (m). Для оцінки різниці між варіаційними рядами використовували параметричний t-критерій Стьюдента, непараметричний U-критерій Вілкоксона-Манна-Уітні. Для визначення взаємозв’язків між варіаційними рядами розраховували коефіцієнти кореляції (r), в окремих випадках вираховували χ2-критерій Пірсона. Для оцінки якісних ознак вираховували z-критерій, використовуючи програму Biostatistica, версія 4.03, 1998. Принципи прогнозування віддалених результатів хірургічного лікування БВЕЗ були розроблені за участі співробітників БННЦ м. Баку. Для прогнозування віддалених результатів були побудовані прогностичні таблиці для ймовірної оцінки рецидиву та гіпотиреозу за формулою Байеса (Гублер Е.В., 1970) за кількістю незалежних ознак. Порівняльний аналіз даних проведено із застосуванням критерію χ2 Пірсона [Гланц С., 1999]. У випадках, коли кількість показників хоча б в одній групі була меншою за п’ять, результати перевіряли точним методом Фішера. При виконанні обрахунків було використано програму Excel 2002.

Результати досліджень та їх обговорення. Клініко-морфологічна характеристика. Вивчення морфологічних характеристик БВЕЗ у 233 хворих, оперованих у хірургічному відділі Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка, залежно від статі виявило, що БВЗ у поєднанні з хронічним тиреоїдитом зустрічався тільки у жінок (9%), а поєднання БВЗ з аденомою ЩЗ спостерігалося у чоловіків майже удвічі частіше, ніж у жінок (17% і 9% відповідно). БВЗ спостерігався у 66% чоловіків і 64% жінок. Частота інших форм теж суттєво не відрізнялася.

У більшості хворих тривалість захворювання склала 5-20 років (66,5%). Доопераційну гормональну терапію отримали 71,2% пацієнтів з БВЕЗ. Усі пацієнти перебували в еутиреоїдному стані (ТТГ – 2,4±0,02 мМЕ/л).

Клінічна характеристика БВЕЗ досить обмежена. Єдиною ознакою, яка спостерігалася у всіх без винятку хворих, була наявність пухлиноподібного утворення на передній поверхні шиї. Найчастіше при БВЕЗ зустрічалися скарги на ускладнення при ковтанні і відчуття задухи (23,3% і 21,3% відповідно). У групі хворих на БВЗ у поєднанні з хронічним тиреоїдитом дещо частіше скаржилися на слабкість (52,6%) і головний біль (42,1%). У пацієнтів з БВЗ у поєднанні з аденомою ЩЗ та множинними аденомами в доопераційному періоді клініка така ж, як і при БВЗ (ускладнення при ковтанні – 22,2% і 19,1% відповідно, задуха – 18,2% і 23,8%). Таким чином, виявлено, що за характером клінічних проявів неможливо визначити морфологічну форму БВЕЗ.

Серед пацієнтів, оперованих з приводу БВЕЗ у відділенні ендокринної хірургії НЦХ імені М.А. Топчибашева, хронічний тиреоїдит та його поєднання з іншими морфологічними формами БВЕЗ у жінок спостерігається частіше, ніж у чоловіків (хронічний тиреоїдит – 0,8% та 0% відповідно; хронічний тиреоїдит + аденома – 6,6% і 1,4%; БВЗ + хронічний тиреоїдит – 15,1% і 9,5%). Аналогічні показники спостерігалися і в Україні. З віком відзначалося збільшення розмірів ЩЗ. Якщо БВЕЗ ІІІ ступеня спостерігався у пацієнтів віком 18-30 років у 52,0% випадках, і V ступеня – у 14,4% (р<0,001), то у віковій групі понад 61 рік БВЕЗ ІІІ ступеня мали 13,7% хворих, і V ступеня – 58,3% пацієнтів (р<0,001), що зумовлено тривалістю захворювання. Кількість хворих у групах пацієнтів з III, IV і V ступенем збільшення ЩЗ практично рівнозначна (34,9%; 35,2%; 29,9% відповідно). В Україні переважну більшість оперованих складали особи з ІІІ ступенем збільшення ЩЗ (84,5%) (р<0,001). Тривалість захворювання у більшості хворих (61,1%) склала 5-20 років. Доопераційна гормональна терапія була проведена 60,4% пацієнтів. У доопераційний період виявити особливості клінічного протікання різноманітних морфологічних форм багатовузлового еутиреоїдного зоба було неможливо, що відповідає результатам, отриманим в Інституті ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка.

Багатовузловий зоб та рак ЩЗ. У хірургічному відділі Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка за період з 1991 по 2001 рік було прооперовано 66 осіб, у яких на фоні багатовузлового еутиреоїдного зоба було виявлено рак ЩЗ. Відсоток поєднання багатовузлового зоба та РЩЗ склав 9,7%, що співпадає з дослідженнями Ларіна О.С. [2002]. Слід зауважити, що дані про частоту РЩЗ при БВЕЗ значно коливаються від 1% до 58,5% спостережень [Кижватов С.И. и соавт., 1996; Рибаков С.І., 2003; Романчишен А.Ф., 1994; Трофимов Е.И., Битюцкий П.И., 1997; Шилин Д.Е. и соавт., 1997; Pelizzo M.R., 1996]. Серед хворих було 59 (89,3%) жінок і 7 (10,6%) чоловіків, що узгоджується з даними літератури про те, що злоякісні новоутворення ЩЗ є відносно рідкісною онкологічною патологією у чоловіків, а жінки хворіють частіше (Яйцев С.В., Привалов В.А., 2002). З 66 випадків раку на фоні багатовузлового зоба у 61 (92,4%) було виявлено папілярну, у 3 (4,5%) – фолікулярну, у 2 (3,0%) – медулярну карциному.

Серед 61 хворого, у яких БВЕЗ сполучався з папілярною тиреоїдною карциномою (ПТК), в 41 (67,2%) випадку спостерігався колоїдний зоб і в 20 (32,8%) – аденоматозний.

ПТК була інкапсульованою у 33 (54,0%) випадках, неінкапсульованою – у 28 (45,9%). Серед інкапсульованих ПТК на фоні БВЕЗ переважали папілярний та фолікулярний підтипи (23 випадки), а з-поміж неінкапсульованих – папілярний і папілярно-фолікулярний (23 випадки). Склеротичні зміни у стромі ЩЗ були незначно вираженими у 19 хворих (31,1%), помірно вираженими – у 4 (6,6%) та значно вираженими – у 10 (16,4%).

Лише у 8 (13,1%) спостереженнях ПТК поширювалася за межі капсули ЩЗ і була віднесена до категорії Т4. Рідко, у 5 спостереженнях (8,1%), відзначено наявність метастазів у регіональних лімфатичних вузлах, двосторонні – лише в 1 випадку (1,6%). Віддалені метастази в легені не зафіксовано. Важливо відзначити, що у 18 (29,5%) хворих діаметр ПТК не перевищував 1 см, що дозволяє віднести її, згідно з гістологічною класифікацією ВООЗ, до папілярної мікрокарциноми.

Крім того, спостерігалося 3 випадки фолікулярної карциноми і 2 випадки медулярної неінкапсульованої карциноми. Фолікулярна тиреоїдна карцинома мала нормофолікулярну будову на фоні аденоматозного мікро-макрофолікулярного БВЕЗ (T2N0M0) – у 1 хворого, солідно-фолікулярну будову на фоні аденоматозного мікро-макрофолікулярного БВЕЗ (T1N0M0) – у 1 хворого, оксифільноклітинну мікрофолікулярно-солідну будову на фоні гетерогенного БВЕЗ (T2N0M0) – у 1 хворого. Медулярна карцинома була неінкапсульованою у 2 спостереженнях. В одному з них вона мала альвеолярно-солідну будову на фоні макрофолікулярного БВЕЗ і поширювалася за межі капсули залози (T4N0M0); в другому – являла собою інвазивну пухлину солідної будови на фоні гетерогенного БВЕЗ з наявністю двосторонніх регіонарних метастазів та віддалених метастазів у печінці (T4N2M1). У цієї хворої у склерозованій стромі виявлено ще папілярну мікрокарциному діаметром менше 1 см.

Віддалені результати хірургічного лікування. Серед 233 хворих, обстежених в Інституті ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка, рецидиви спостерігалися у 38 (16,3%) осіб. Максимальна частота рецидивів БВЕЗ відзначалася у термін 6-10 років після оперативного втручання (55,3%). Рецидиви БВЕЗ частіше спостерігалися у жінок віком 41-60 років (57,8%). Вивчення частоти рецидивування БВЕЗ залежно від його морфологічної форми показало, що найменша частота рецидивів відзначалася при поєднанні БВЗ із хронічним тиреоїдитом (5,3%), а найбільша – при багатовузловому зобі – 18,7% (колоїдному – 15,2%, аденоматозному – 25,5%). У зв’язку з малою кількістю груп з поєднаними морфологічними формами БВЕЗ аналіз віддалених результатів був проведений для 150 хворих з гістологічно підтвердженим діагнозом колоїдного або аденоматозного багатовузлового зоба.

При БВЗ такі обсяги втручань, як резекція частки та гемітиреоїдектомія здійснювалися рідко. Хворих, що перенесли ці обсяги операцій, було об’єднано в одну групу – “гемітиреоїдектомія і менше”. Хоча ця група хворих (13 осіб) малочисельна, однак за абсолютною кількістю рецидивів (6) можна зробити висновок про їх високу частоту, що не дозволяє рекомендувати виконання цих обсягів операцій у осіб з БВЗ. Рецидиви після резекції частки розвинулися у 3-х хворих з колоїдним зобом (2 – у протилежній частині і 1 – у залишку оперованої частини). Рецидиви після гемітиреоїдектомії розвинулися у 3 хворих у протилежній частці (2 – з аденоматозним зобом і 1 – з колоїдним зобом).

Частота рецидивів після виконання резекції обох часток (68 операцій) склала 22%. Із досліджуваних 15 рецидивів: 8 розвинулося при колоїдному зобі, 7 – при аденоматозному. Після гемітиреоїдектомії у поєднанні з резекцією контрлатеральної частки (39 операцій) рецидиви спостерігалися у 6 хворих. У 3 випадках вони розвинулися при колоїдному, у 3 – при аденоматозному зобі. Мінімальна частота рецидивів відзначалася при виконанні гранично субтотальної резекції – 9,1% (1 хворий з аденоматозним зобом).

При колоїдному зобі у групі хворих, що перенесли гранично субтотальну резекцію (11 операцій), не відзначалося рецидивів. При такій морфологічній формі, у зв’язку з невисокою частотою рецидивування (11,1%), можливе виконання гемітиреоїдектомії у поєднанні з резекцією контрлатеральної частки. При колоїдному зобі з досліджуваних 15 рецидивів у 3 випадках вузли мали діаметр 1,0 см, у 7 випадках – до 2,0, у 5 – понад 2,0. У 8 пацієнтів спостерігалися солітарні вузли, у 7 – множинні. У більшості спостережень (73,3%) рецидив спостерігався у термін 6-10 років.

При аденоматозному зобі будь-який обсяг втручання (крім тиреоїдектомії) супроводжувався появою рецидиву. Діаметр вузлів склав: 1,0 см – у 5 випадках, до 2,0 см – у 7 випадках, більше 2,0 см – в 1 випадку. У 9 хворих відзначалися одиничні вузлові утворення, у 4 – множинні. У 3 випадках спостерігався рецидив аденоматозного зоба у термін 1-2 роки, у 4 випадках – 3-5 років, у 5 – 6-10 років, в 1 – понад 10 років. Хоча групи хворих є нечисельними, однак, судячи з абсолютної кількості рецидивів при аденоматозному зобі, здійснення таких обсягів втручань, як резекція обох часток ЩЗ та гемітиреоїдектомія у поєднанні з резекцією контрлатеральної частки, не кажучи вже про гемітиреоїдектомію, є неприйнятним. Для цієї групи осіб рекомендується проведення гранично субтотальної резекції або тиреоїдектомії.

Усім хворим з рецидивами було виконано тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію. При цитологічному дослідженні було підтверджено наявність доброякісного вузлового зоба.

Більшість дослідників у 17-20% випадків виявляли рецидиви колоїдного зоба [Валдина Е.А., 2001; Дедов И.И., 1994; Комиссаренко И.В., 1996; Harrer P. et al., 1998; Seiler C.A. et al., 1999]. Рецидиви аденоматозного зоба одні хірурги виявляли у 68,6% випадків [Шухгалтер И.А., 1990], інші – у 34,1-35,4% [Кузнецов Н.С. и соавт., 1998; Ларін О.С., 2002].

Було проведено аналіз частоти рецидивів при хірургічному лікуванні БВЗ залежно від режимів проведення п/о гормональної терапії та обсягів оперативного втручання. Усіх хворих розділили на 3 групи:

1. адекватна терапія – прийом гормональних препаратів, при якому рівень ТТГ перебуває у межах норми (0,4-4,05 мМЕ/л) – 62 (41,3%) пацієнти;
2. неадекватна терапія – до цієї групи увійшли хворі, які отримали її за короткий період – від 10 днів до 3 місяців, чи більш тривалий, але з рівнем ТТГ, вищим за 4,05 мМЕ/л – 70 (46,7%);
3. терапія не проводилася – 18 (12%).

Частота рецидивів БВЗ серед пацієнтів, які не отримували гормональну терапію (44,4%), була удвічі вищою, ніж у групі осіб, які отримували її неадекватно (22,8%) (р<0,05), і у 7 разів вищою порівняно з особами, які отримували її адекватно (6,5%) (р<0,001). У групі хворих, що перенесли обсяг втручання “гемітиреоїдектомія і менше” (13 осіб), із прослідковуваних 6 рецидивів у 3 випадках застосування гормональної терапії було неадекватним, в 1 випадку вона не проводилася. У пацієнтів, що перенесли резекцію обох часток ЩЗ (68 осіб), спостерігалася пряма залежність частоти рецидивування від проведення гормональної терапії. Якщо у групі осіб, які не отримали гормональну терапію, вона складала 41,6%, то у групі, що отримала неадекватну терапію – 25,7%. Проведення адекватної замісної терапії знижувало частоту рецидивування порівняно з останньою у 5 разів.

Практично така ж частота рецидивування БВЕЗ, як після резекції обох часток ЩЗ, спостерігалася після виконання гемітиреоїдектомії у поєднанні з резекцією контрлатеральної частки (39 осіб): за наявності адекватної гормональної терапії – 5,2%, при неадекватній – 25%. Відсутність гормональної терапії призводила у цієї групи хворих до частоти рецидивування, що удвічі менша порівняно з пацієнтами, які перенесли резекцію обох часток. У групі хворих, що перенесли гранично субтотальну резекцію (11 осіб), рецидив спостерігався лише у 1 хворого, який не отримував гормональну терапію.

Вплив гормональної терапії та морфологічної форми на частоту рецидивування виявив, що остання була найменшою за наявності адекватної гормональної терапії у осіб з колоїдним зобом (2,6%) (1 з 39 хворих). Проведення неадекватної гормональної терапії збільшило її у 9 разів (22,7%) (10 із 44 хворих) (р<0,05), відсутність замісної терапії – у 11 разів (28,6%) (4 з 14 хворих) (р<0,05). У осіб з аденоматозним зобом застосування адекватної гормональної терапії зменшило частоту рецидивів, однак не так суттєво, як у хворих з колоїдним зобом. Проведення адекватної замісної терапії незначно зменшило частоту рецидивів порівняно з групою хворих, які отримували неадекватну терапію, і майже у 8 разів – порівняно із хворими, які її не отримували (р<0,05).

Із 150 обстежених хворих з багатовузловим еутиреоїдним зобом (99 – колоїдним і 51 – аденоматозним) лише 97 (64,6%) перебували в еутиреоїдному стані (ТТГ – 2,0±0,1 мМЕ/л). Решта 53 (35,3%) (р<0,001) – у гіпотиреоїдному (ТТГ – 15,4±4,4 мМЕ/л), хоча частина з них отримувала заміщувальну терапію, але в неадекватних дозах.

Серед 28 хворих з рецидивом багатовузлового еутиреоїдного зоба в 11 випадках відзначався супутній післяопераційний гіпотиреоз (ПОГ). Зі збільшенням терміну післяопераційного спостереження частота гіпотиреозу зменшилася. Через 2 роки після операції вона складала 90,3%, через 6-10 років – 67,7% (р<0,05). Очевидно, низька функціональна активність тиреоїдного залишку найближчим часом після операції пов’язана з недостатніми регенераторними процесами в куксі.

Основною причиною розвитку ПОГ є неадекватний обсяг оперативного втручання. Зі збільшенням об’єму тканини, що видаляється, підвищувалася частота ПОГ: якщо після резекції обох часток вона складала 66,2%, то після гранично субтотальної резекції – 90,2% (р<0,05).

Було вивчено залежність ПОГ від морфологічної будови БВЕЗ. Якщо при колоїдному зобі гіпотиреоз спостерігався у 56 (65,8%) випадках, то при аденоматозному – у 30 (85,7%) (р<0,05) (враховувалися особи, що приймали L-тироксин і мали ТТГ у межах норми (0,4-4,05 мМЕ/л) і особи з рівнем ТТГ, вищим за 4,05 мМЕ/л). Не враховувалися пацієнти, що перенесли тиреоїдектомію і гранично субтотальну резекцію (30 осіб).

Вивчення віддалених результатів хірургічного лікування 144 хворих на БВЕЗ, обстежених у НЦХ імені М.А. Топчибашева, виявило 25 (17,4%) рецидивів. Залежно від морфологічної форми БВЕЗ найбільша частота рецидивів спостерігалася при БВЗ – 19,4% (при колоїдному – 10%, при аденоматозному – 21,8%) та при множинних аденомах ЩЗ – 18,2%. Найменша частота – при БВЗ у поєднанні з хронічним тиреоїдитом (8,3%).

Провести паралель між обсягом оперативного втручання та віддаленими результатами виявилося неможливим, оскільки у переважній більшості випадків – 141 (97,9%) – було здійснено субтотальну субфасціальну резекцію ЩЗ.

Вивчення гормонального статусу в 98 осіб з БВЕЗ у віддалений термін після операції виявило гіпотиреоїдний стан у 33 (33,7%) хворих, еутиреоїдний – у 65 (66,3%) (р<0,001). Залежно від режимів гормональної терапії хворі розподілилися таким чином: 1) терапія не проводилася – 12 (12,2%) хворих; 2) неадекватна терапія – 44 (44,9%); 3) адекватна терапія – 42 (42,9%). Частота рецидивів у групі хворих, що отримували адекватну гормональну терапію, складала 9,5%, що незначно менше, ніж у групі пацієнтів, що отримували неадекватну терапію і в 2,4 рази менше, ніж у групі осіб, які не отримували гормональної терапії (р<0,05).

Вивчення впливу гормональної терапії та морфологічної форми на частоту рецидивування виявило, що проведення адекватної гормональної терапії призводило до зниження частоти рецидивування як у осіб з колоїдним, так і з аденоматозним зобом, але при першому вона є найнижчою – 9,1%. Неадекватне застосування гормональної терапії в післяопераційному періоді у хворих на колоїдний зоб супроводжувалося незначним збільшенням частоти рецидивування. При аденоматозному зобі проведення неадекватної гормональної терапії супроводжувалося незначним зростанням рецидивування, а відсутність гормональної терапії – зростанням у 6,2 рази (р<0,05).

Найбільша частота ПОГ спостерігалася у найближчі 2 роки після оперативного втручання, потім вона поступово знижувалася (1-2 роки – 92,9%; 6 років і більше – 56,5% (р<0,05), що, очевидно, пов’язано з активністю регенерації в куксі залози.

Було розглянуто залежність ПОГ від морфологічної форми БВЕЗ. При колоїдному зобі гіпотиреоїдний стан відзначався у 11 (55%) із 20 осіб, при аденоматозному – у 66 (84,6%) із 78 (р<0,05), що узгоджується з результатами досліджень, проведених в Інституті ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка.

Стан імунної системи та її вплив на результати хірургічного лікування. На сьогодні визначено роль імунної системи у патогенезі захворювань ЩЗ, але результати вивчення стану імунної системи при БВЕЗ нечисленні та досить суперечливі, що не дозволяє розкрити справжню глибину і характер імунних розладів при цій патології. Досі остаточно не зрозуміло, які ланки імунної відповіді є патогенетично важливими для цього захворювання, особливо у п/о періоді. У зв’язку з цим було вивчено динаміку імунного статусу в осіб із БВЕЗ. До операції у хворих на БВЕЗ відзначалося зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), яке відбувалося переважно за рахунок зменшення цитотоксичних клітин/супресорів (CD8+) (р<0,05 і р<0,001 відповідно). Змини імунорегуляторного індексу (ІРІ) та природних клітин кілерів (ПКК) – CD56+ були несуттєві (p>0,05) (табл. 3).

Таблиця 3

Фенотипічні характеристики лімфоцитів периферичної крові хворих на

БВЕЗ в залежності від періоду дослідження і морфологічної

характеристики ЩЗ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи обстежених | CD3+  % | CD4+  % | CD8+  % | ІРІ | CD56+  % |
| Контрольна група (n=30) | 66,7±1,7 | 41,4±1,3 | 29,9±0,9 | 1,40±0,08 | 12,5±0,9 |
| 1. До операції (n=36) | 62,2±1,3  \* | 39,0±1,0 | 25,6±0,6  \* | 1,50±0,04 | 11,4±0,3 |
| 2. Після операції (n=36) | 55,4±1,5  \*  # | 36,4±1,3  \* | 21,0±1,1  \*  # | 1,90±0,12  \*  # | 11,2±0,6 |
| 3.З аденоматозним  зобом (n=35) | 56,1±1,1  \* | 36,0±1,6  \* | 19,7±1,3  \* | 2,25±0,19  \* | 10,7±0,4  \* |
| 4.З колоїдним зобом (n=50) | 56,0±1,7  \* | 34,5±1,1  \* | 25,0±1,3  \*  \*\* | 1,65±0,15  \*\* | 12,7±0,7  \*\* |

Примітки:

\* – статистично достовірні відмінності від контрольної групи;

# – статистично достовірні відмінності між 1 та 2 групами хворих;

\*\* – статистично достовірні відмінності між 3 та 4 групами хворих.

У гуморальній ланці імунітету спостерігалося підвищення рівня IgG, IgA і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (відповідно p<0,05; p<0,05; p<0,05) (табл. 4).

У віддалений термін після оперативного втручання відзначався дисбаланс у системі клітинного імунітету, що виявляється у статистично достовірному зниженні загальної кількості лімфоцитів CD3+, цитотоксичних клітин/супресорів CD8+ і клітин-хелперів CD4+ порівняно з контрольними показниками (p<0,001, p<0,001; p<0,05 відповідно) та у статистично достовірному зниженні CD3+ і CD8+ - клітин порівняно з доопераційним рівнем (р1<0,05; р1<0,001 відповідно) (табл. 3).

Крім того, спостерігалося збільшення імунорегуляторного індексу, який був вищим, ніж у контрольній групі (p<0,05) та групі хворих до операції (р1<0,05). У вмісті ПКК- CD56+ достовірних відмінностей не спостерігалося.

Після операції відзначалося також підвищення рівня ЦІК, IgG і IgA порівняно з контролем (відповідно p<0,05; p<0,001; p<0,05) і групою хворих до операції (р1<0,05; р1<0,05; р1<0,05 відповідно) (табл. 4). Отже, у віддалений термін після хірургічного лікування БВЕЗ відзначалися суттєві порушення імунного статусу організму, що не відповідає результатам інших дослідників [Sugino K. еt al., 1993]. Це може бути пов’язано з різним висхідним станом імунної системи цих хворих.

Таблиця 4

Величини показників гуморального імунітету у хворих на БВЕЗ в

залежності від періоду дослідження і морфологічної характеристики

ЩЗ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи обстежених | CD19+  % | ЦІК  од. опт. щільн. | IgG  г/л | IgA  г/л | IgM  г/л |
| Контрольна група (n=30) | 11,2±0,8 | 60,3±2,2 | 9,7±0,4 | 1,65±0,07 | 1,31±0,06 |
| 1. До операції (n=36) | 12,4±0,3 | 68,5±2,1  \* | 10,9±0,4  \* | 1,85±0,06  \* | 1,26±0,05 |
| 2. Після операції (n=36) | 10,7±0,8 | 97,1±4,3  \*  # | 12,5±0,6  \*  # | 2,45±0,28  \*  # | 1,07±0,06  \*  # |
| 3.З аденоматозним  зобом (n=35) | 12,0±0,7 | 87,9±4,1  \* | 11,5±0,6  \* | 2,10±0,16  \* | 1,02±0,06  \* |
| 4. З колоїдним зобом (n=50) | 10,9±0,7  \*\* | 72,8±4,3  \*  \*\* | 11,7±0,6  \* | 2,20±0,14  \* | 1,10±0,05  \* |

Примітка. Див. таблицю 3

У 30,6% з 36 хворих на БВЕЗ у віддаленому п/о періоді було виявлено імунні порушення, що йдуть за типом аутоімунних реакцій. З метою виявлення причин погіршення імунного статусу в цієї групи осіб кількість хворих, обстежених у віддалений п/о період, було збільшено до 85 осіб.

Зіставлення імунологічних показників у цієї групи пацієнтів залежно від гормонального статусу виявило, що більшість показників як у осіб з гіпотиреозом, так і з еутиреозом достовірно відрізнялися від відповідних контрольних, а за двома з них (CD8+ - клітини та ІРІ) вони достовірно відрізнялися між собою (20,0±1,5% і 24,9±1,1%, р1<0,05; 2,4±0,2 і 1,5±0,1, р1<0,001 відповідно).

Порівняння показників у пацієнтів з рецидивами БВЕЗ і без них з контрольною групою виявило зміни, що достовірно відрізняються за більшістю показників. У групі осіб з рецидивами відзначалися більш виражені імунні порушення, ніж у осіб без них: які статистично достовірно відрізняються за кількістю CD8+ - клітин (20,3±0,7% і 23,4±1,0%, p1<0,05) та рівнем ІРІ (2,5±0,4 і 1,7±0,1, p1<0,05).

Як зазначалося вище, ПОГ частіше розвивався у осіб з аденоматозною трансформацією тканини залози (85,7%), ніж у осіб з колоїдним зобом (65,8%) (р<0,05). В зв’язку з цим було розглянуто імунний статус у груп хворих з колоїдним та аденоматозним зобом у віддаленому п/о періоді. Встановлено, що при аденоматозному зобі майже за всіма показниками (крім CD19+) спостерігалися статистично достовірні відмінності порівняно з контрольними і за 5 показниками – порівняно з групою хворих і з колоїдним зобом. При першому значно нижчим є вміст CD8+ - клітин порівняно з контрольною групою та групою хворих з колоїдним зобом (р<0,001 і p1<0,05 відповідно) і CD56+ - клітин (р<0,05 і p1<0,05 відповідно). Імунорегуляторний індекс у осіб з аденоматозною трансформацією тканини залози був вищим, ніж у контрольній групі (р<0,001) і групі з колоїдним зобом (p1<0,05). У гуморальній ланці імунітету статистично достовірні зміни відзначалися у рівні ЦІК. Таким чином, імунні порушення у осіб з аденоматозними змінами ЩЗ йдуть за типом аутоімунних реакцій. Порівнюючи такі ж групи хворих на БВЕЗ у доопераційному періоді, було відмічено односпрямовані зміни, однак менше виражені.

Імунні порушення, що йдуть за типом аутоімунних реакцій, відзначалися у 30 (35,3%) хворих на БВЕЗ із 85, які спостерігалися у віддалений термін після операції.

Статистичне опрацювання результатів за t-критерієм Стьюдента не виявило суттєвого взаємозв’язку клітинних та гуморальних факторів у хворих на БВЕЗ із ПОГ та рецидивом. З метою виявлення змін кількісних взаємозв’язків між показниками системного імунітету одержані дані імунограм було оброблено за допомогою кореляційного аналізу. Для обробки матриць парних коефіцієнтів кореляції (r) було застосовано систему максимальних кореляційних залежностей (СМК3), яка дозволяє узагальнити не тільки групові, але й індивідуальні відмінності параметрів у виборці.

У хворих на колоїдний зоб без рецидивів та з рецидивами у СМКЗ відзначався однорідний взаємозв’язок, оскільки центральне місце в ньому займали гуморальні фактори імунітету. Але числові значення коефіцієнтів кореляції були вищими у хворих з рецидивами. Водночас спостерігався високий позитивний зв’язок між CD56+ і CD3+ - клітинами (r=0,67) та CD56+ - клітинами і ЦІК (r=-0,75). Тобто, у хворих на колоїдний зоб на фоні напруженого гуморального імунітету та зниження клітинних факторів імунітету й основного клітинного фактору вродженого імунітету натуральних кілерів з фенотипом CD56+ розвивався рецидив у п/о періоді.

У хворих на аденоматозний зоб без рецидивів та з рецидивами у СМКЗ відзначався різноспрямований зв’язок, оскільки центральне місце в ньому у хворих без рецидивів займали клітинні фактори, а у хворих з рецидивами – гуморальні фактори імунітету.

Таким чином, імунні зміни, що йдуть за типом аутоімунних, є патогенетично значимим фактором рецидивів у хворих на аденоматозний та колоїдний зоб.

СМКЗ у хворих на гіпотиреоз мала відмінності від СМКЗ, отриманих у пацієнтів з еутиреозом та у здорових осіб. Початкову ланку у групі хворих з ПОГ займали взаємозв’язки гуморальних факторів імунітету (CD19+ – ЦІК r=0,75; ЦІК – IgM r=0,51). При цьому В-клітини (CD19+) утворювали пари не лише з ЦІК, але також і з імуноглобулінами з досить високими коефіцієнтами кореляції (CD19+ – IgG r=0,71; CD19+ – IgA r=0,48; CD19+ – IgM r=0,8), що, очевидно, може бути обумовлено патогенетичними механізмами розвитку гіпотиреозу у віддаленому періоді після операції. Проведений аналіз кореляційних взаємозв’язків між показниками гуморального імунітету дозволив припустити, що розвиток ПОГ насамперед пов’язаний із порушенням у цій системі імунітету, а позитивні взаємозв’язки, обумовлені взаємодією клітинних факторів імунітету, визначають розвиток еутиреоїдного стану в п/о періоді. Згідно з положеннями доказової медицини [Флетчер Р. и соавт., 1998], виявлені кореляційні взаємозв’язки є вагомим доказом того, що імунні порушення є однією з причин ПОГ у хворих на БВЕЗ.

Імунні дослідження, проведені у НЦХ імені М.А. Топчибашева, виявили наступне. У доопераційному періоді в осіб з БВЕЗ відзначалося зниження клітинного і підвищення активності гуморального імунітету порівняно з контролем. Однак статистично достовірні зміни спостерігалися лише у рівні IgG (p<0,05) (табл. 5, 6). У віддалений період після оперативного втручання були виявлені більш виражені порушення імунореактивності у хворих на БВЕЗ, які у порівнянні з контрольною та доопераційною групами мали наступні відмінності:

– зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (р<0,05 і p1<0,001 відповідно) і цитотоксичних клітин/супресорів (р<0,001 і p1<0,001); підвищення імунорегуляторного індексу (р<0,05 і p1<0,001);

– підвищення вмісту В-лімфоцитів (р<0,05 і p1<0,05 відповідно), IgA (р>0,05 і p1<0,05), IgG (р<0,001 і p1<0,05), відповідно ЦІК (р<0,05 і p1<0,05).

Таким чином, напруження імунної системи у хворих на БВЕЗ у доопераційному періоді переростає в імунні порушення, що йдуть за типом аутоімунних у післяопераційному періоді (33,6% пацієнтів).

При проведенні порівняльної оцінки стану імунної системи хворих на БВЕЗ залежно від їх гормонального статусу було виявлено, що як у осіб з еутиреозом, так і у хворих з гіпотиреозом спостерігалися імунні зміни (табл. 5, 6).

Таблиця 5

Величини показників клітинної ланки імунітету у хворих на БВЕЗ

залежно від періоду дослідження та функціонального стану ЩЗ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи обстежених | Т  % | Тс  % | Тх  % | ІРІ |
| Контрольна група (n=30) | 64,8±2,7 | 26,4±1,7 | 38,9±2,0 | 1,60±0,10 |
| 1. До операції (n=32) | 61,6±1,1 | 23,6±0,5 | 39,3±0,6 | 1,70±0,03 |
| 2. Після операції (n=32) | 55,2±1,2  \*  # | 19,8±0,6  \*  # | 37,3±0,7  # | 1,90±0,05  \*  # |
| 3. З еутиреозом  (n=65) | 59,7±0,7  \* | 22,6±0,4  \* | 38,8±0,4 | 1,72±0,02 |
| 4. З гіпотиреозом (n=33) | 49,2±0,3  \*  \*\* | 17,4±0,3  \*  \*\* | 33,7±0,3  \*  \*\* | 1,94±0,04  \*  \*\* |

Примітка. Див. таблицю 3

У пацієнтів з еутиреозом ці зміни були статистично достовірними порівняно з контролем за такими показниками: Т-лімфоцити (Т) (р<0,05); цитотоксичні клітини/супресори (Тс) (р<0,05); IgG (р<0,001).

У осіб з гіпотиреозом відзначалися статистично достовірні зміни за показниками клітинного та гуморального імунітету порівняно з контрольною групою та групою осіб з еутиреозом: Т-лімфоцити – (р<0,001; р1<0,001 відповідно), цитотоксичні клітини/супресори – (р<0,001; р1<0,001), Т-хелпери (Тх) – (р<0,05; р1<0,001), ІРІ – (р<0,05; р1<0,001), В-лімфоцити – (р<0,001; р1<0,001), IgА – (р<0,05; р1<0,001); IgG – (р<0,001; р1<0,001), IgМ – (р<0,05; р1<0,001), ЦІК – (р<0,001; р1<0,001).

У зв’язку з тим, що гіпотиреоїдний стан частіше спостерігався у осіб з аденоматозною тканиною залози (66 хворих – 84,6%), ніж з колоїдною (11 хворих – 55%) (р<0,05), був вивчений імунний статус пацієнтів з аденоматозним та колоїдним зобом у п/о періоді. У осіб з колоїдним зобом лише рівень IgG – 13,0±0,7 г/л відрізнявся від контрольного значення (10,46±0,5 г/л) достовірно (р<0,05).

Таблиця 6

Величини показників гуморальної ланки імунітету у хворих на БВЕЗ

залежно від періоду обстеження та функціонального стану ЩЗ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи обстежених | В  % | ЦІК  од. опт. щільн. | IgG  г/л | IgA  г/л | IgM  г/л |
| Контрольна група (n=30) | 11,3±1,1 | 64,3±5,0 | 10,5±0,5 | 1,82±0,27 | 0,90±0,11 |
| 1. До операції (n=32) | 12,7±0,5 | 67,2±2,7 | 11,8±0,3  \* | 1,99±0,05 | 0,99±0,02 |
| 2. Після операції (n=32) | 14,8±0,4  \*  # | 76,1±2,4  \*  # | 13,6±0,5  \*  # | 2,20±0,06  # | 1,07±0,03 |
| 3. З еутиреозом (n=65) | 12,5±0,2 | 67,5±1,4 | 12,2±0,3  \* | 2,16±0,04 | 1,01±0,02 |
| 4. З гіпотиреозом (n=33) | 17,0±0,4  \*  \*\* | 84,4±1,9  \*  \*\* | 15,5±0,4  \*  \*\* | 2,40±0,05  \*  \*\* | 1,15±0,03  \*  \*\* |

Примітка. Див. таблицю 3

У осіб з аденоматозним зобом спостерігалися імунні порушення, що йдуть за типом автоімунних і виражались: у статистично достовірному зниженні вмісту Т-лімфоцитів (54,9±0,7%) і цитотоксичних клітин/супресорів (20,2±0,4%) порівняно з контролем і групою хворих з колоїдним зобом (64,8±2,7%, р<0,001 і 61,1±1,4%, р1<0,001 відповідно; 26,4±1,7%, р<0,001 і 23,4±0,8%, р1<0,001 відповідно); у підвищенні вмісту В-лімфоцитів (14,1±0,3%), що достовірно відрізняється від контролю (11,3±1,1%, р<0,05); підвищенні рівня IgA (2,3±0,04 г/л), IgM (1,1±0,02 г/л), IgG (13,4±0,3 г/л), що достовірно відрізняються від контролю (1,82±0,27 г/л, р<0,05; 0,9±0,1 г/л, р<0,05; 10,5±0,5 г/л, р<0,001 відповідно); підвищенні рівня ЦІК (74,4±1,7 од. опт. щільн.), що достовірно відрізняються від групи хворих з колоїдним зобом (66,5±1,9 од. опт. щільн., р1<0,05); підвищенні рівня ІРІ (1,8±0,03, що статистично достовірно відрізняється від контрольної групи та групи осіб з колоїдним зобом (1,6±0,1, р<0,05 і 1,7±0,04, р1<0,05 відповідно).

Порівняння груп осіб з рецидивами та без них виявило більш виражені зміни у першої групи. Зокрема, групи хворих без рецидивів, що статистично достовірно відрізняються від контрольних значень: кількість Т-лімфоцитів – 52,2±0,7% (64,8±2,7%, р<0,05 і 57,2±0,7%, p1<0,05 відповідно), цитотоксичних клітин/супресорів – 18,4±0,7% (26,4±1,7%, р<0,05 і 21,0±0,5%, p1<0,05 відповідно), рівень IgA – 2,4±0,07 г/л (1,82±0,27 г/л, р<0,05 і 2,20±0,04 г/л, p1<0,05 відповідно), ЦІК – 79,5±2,1 од. опт. щільн. (64,3±5,0 од. опт. щільн., р<0,05 і 71,3±1,6 од. опт. щільн., p1<0,05 відповідно), ІРІ – 2,0±0,1 (1,6±0,1, р<0,001 і 1,8±0,03, p1<0,05 відповідно).

Таким чином, результати імунологічних досліджень, проведених у хворих на БВЕЗ у НЦХ імені М.А. Топчибашева, аналогічні тим, що були отримані в Інституті ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка, хоча й виконані на різному методичному рівні. Вони свідчать про те, що імунні порушення у хворих БВЕЗ є однією із причин післяопераційного гіпотиреозу та рецидиву захворювання.

Роль генетичної схильності у розвитку післяопераційних ускладнень. Суттєве накопичення повторних випадків захворювання у сім’ях хворих на БВЕЗ, варіації частот у різних географічних зонах та етнічних групах можуть бути обумовлені як генетичними факторами, так і впливом єдиного шкідливого фактора середовища. Для оцінки ролі генетичних і середовищних факторів у розвитку порушення проведено генетико-статистичний аналіз у сім’ях із секундарними випадками ураження щитовидної залози серед корінних жителів різних географічних зон – України (І група) та Азербайджану (ІІ група). Зіставлення спостережуваних і теоретично очікуваних сегрегаційних частот первинного, ускладненого гіпотиреозом, та рецидивуючого БВЕЗ в обох вибірках виявило невідповідність результатів сегрегаційного аналізу простим генетичним моделям (за винятком рецидивуючого БВЕЗ української вибірки, де у 78% сімей прослідковується аутосомно-домінантна передача порушення, що, з урахуванням також поодиноких випадків (34%), свідчить про гетерогенність цієї форми). Це стало основою для розгляду гіпотези про неповну пенетрантність генотипів у аутосомно-діалельній системі. Розраховані компоненти дисперсії, що підтверджують суттєвий внесок до спадковості адитивних компонент Gа (Укр. – 22%; Азерб. – 36,8%) і незначну частку домінантних Gd (Укр. – 8%; Азерб. – 0,8%), використовувалися для знаходження частот алелей схильності (р), на основі яких вираховувалися значення пенетрантностей і частот гомозиготних і гетерозиготних генотипів (табл. 7). У виборці сімей з України виявлено суттєву відмінність генетичних параметрів первинної і рецидивуючої форм, за відсутності відмінностей їх сумарної генетичної варіанси. До того ж, серед пробандів первинного БВЕЗ не виключається ймовірність наявності осіб з розвитком, як наслідок, рецидиву. Генетичні параметри первинного та ускладненого післяопераційним гіпотиреозом БВЕЗ суттєво не відрізняються. Незважаючи на різні оцінки пенетрантностей гомо- і гетерозигот аналізованих форм, відмінності генних частот та загальної генетичної компоненти є несуттєвими. У виборці сімей із Азербайджану частота аномального алеля різних форм БВЕЗ коливається у межах 5-6%, а розподіл форм у популяції суттєво відрізняється у зв’язку з відмінностями пенетрантностей генотипів кожної з них. Поширеність уражень ЩЗ зумовлена тим, що навіть у гетерозигот захворювання пенетрує з великою частотою (рис. 1).

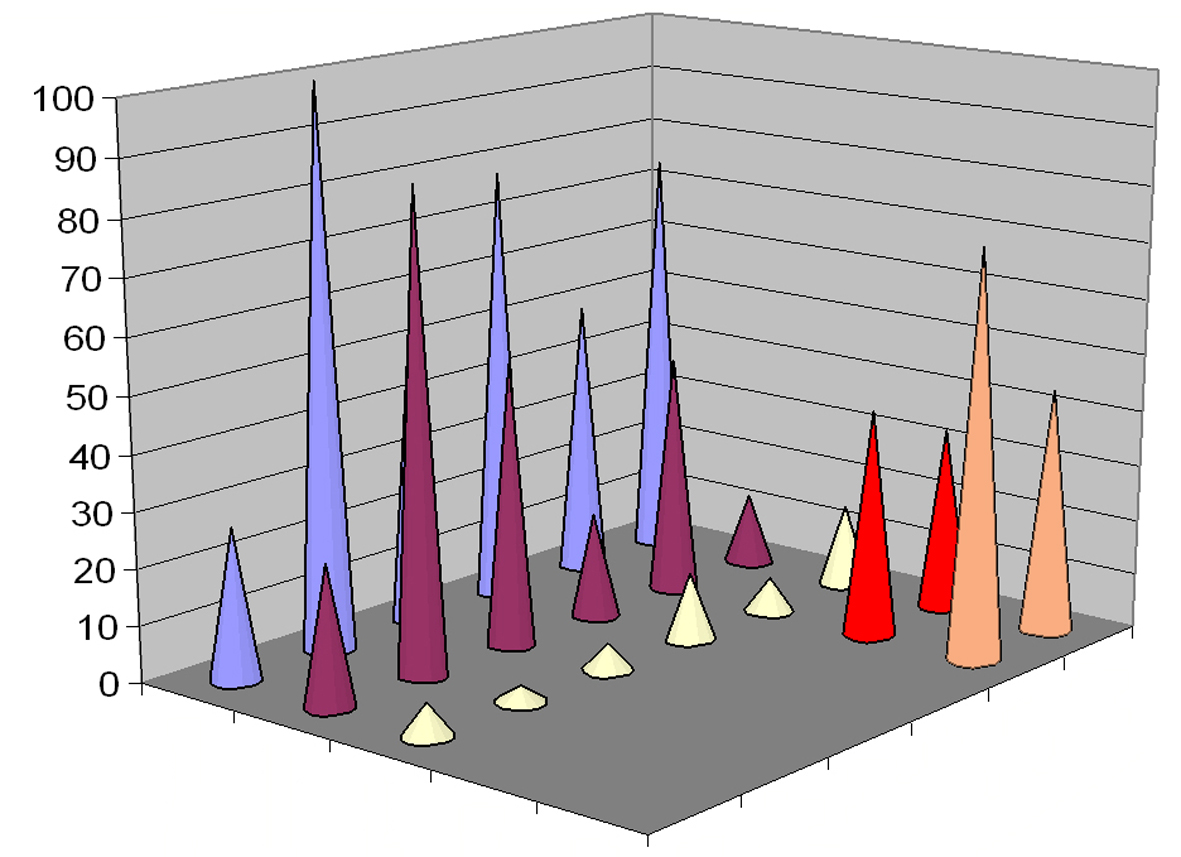
Таблиця 7

Порівняння генетичних параметрів у сім’ях пробандів з різними

формами БВЕЗ (вибірки з популяцій України та Азербайджану)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Форми БВЕЗ | Вибірка. Статистичні характеристики | Генетичні параметри, % | | | |
| Загальна генет. компонента G | Частота гена  р | Пенетрантність і частка гомозигот | Пенетрантність і частка гетерозигот |
| первинні | Україна | 30 | 15 | 74 (33,3) | 13 (66,6) |
| Азербайджан | 48 | 6 | 50 (3,6) | 43 (96,4) |
| χ² | 6,75 | 13,5 | 11,52 | 20,9 |
| p | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| рецидиви | Україна | 36 | 3 | 100 (14) | 86 (86) |
| Азербайджан | 37 | 5 | 66 (3,3) | 51(96,7) |
| χ² | 0,027 | 0,08 | 17,5 | 24,0 |
| p | >0,05 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |
| гіпотиреоз | Україна | 28 | 12 | 78 (22) | 19 (78) |
| Азербайджан | 37 | 6 | 27 (1,9) | 25 (98,1) |
| χ² | 2,19 | 6,0 | 33,35 | 1,44 |
| p | >0,05 | <0,05 | <0,05 | >0,05 |

Наявність внутрішньо- та міжпопуляційних варіацій генетичних параметрів різних клінічних форм БВЕЗ свідчить про значиму гетерогенність уражень ЩЗ.



|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| П-гомо | П-гетеро | част. гена | Gf | Gm | гіпотир-А | гіпотир-У | рецид-А | рецид-У | БВЕЗ-А | БВЕЗ-У |

Рис 1. Порівняння генетичних параметрів різних форм БВЕЗ у вибірках України (У) та Азербайджану (А)

Варіанти клінічного протікання БВЕЗ, що характеризуються переважанням адитивної компоненти фенотипічної дисперсії та різними оцінками пенетрантностей гомо- і гетерозигот, обумовлені відсутністю ефекту головного гена, що передбачає мультифакторіальну природу досліджуваних уражень ЩЗ. Мультифакторіальна модель БВЕЗ досліджувалася методом компонентного розкладання загальної фенотипічної дисперсії з використанням коефіцієнтів кореляції між родичами першого ступеня. Значення компонент дисперсії демонструють частку спадковості у популяції жінок Gf (I-а група – 33%; II-а – 26,4%) та чоловіків Gm (I-а група – 44%; II-а – 58,7%). Остання знаходиться від середньопопуляційної схильності далі, ніж у жінок, говорячи про те, що для прояву захворювання у осіб чоловічої статі необхідна велика частка спадкових факторів. Тому чоловіки хворіють рідше, але їх нащадки більше схильні до захворювання. Перевищення удвічі генетичної компоненти загальної фенотипічної дисперсії рецидивуючої форми БВЕЗ серед жінок азербайджанської вибірки, що відображає ефект Х-хромосоми, можна пояснити ефектом подвійної дози генів, локалізованих у Х-хромосомі.

Прогнозування віддалених післяопераційних ускладнень. Операції на ЩЗ мають виконуватися у спеціалізованих закладах достатньо підготовленими хірургами з метою мінімалізації специфічних ускладнень. Важливість їх попередити є украй актуальною.

З метою прогнозування віддалених результатів оперативного лікування БВЕЗ було розглянуто ознаки, що впливають на них, за двома класами наслідку – “рецидив є – рецидиву немає” та “гіпотиреоз – еутиреоз”. За наявними даними було вирахувано апріорні ймовірності рецидиву та гіпотиреозу, а також умовні ймовірності усіх ознак (xi) при рецидиві та гіпотиреозі (табл. 8).

Таблиця 8

Апріорні ймовірності рецидиву та гіпотиреозу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Віддалені результати | Кількість спостережень | | Ймовірності | |
| A1 | A2 | P(A1) | P(A2) |
| Рецидив | 28 | 122 | 0,19 | 0,81 |
| Гіпотиреоз | 115 | 35 | 0,77 | 0,23 |

Тут P(Ak) обраховується за наступною формулою:

,



де k=1, 2;

A1 –кількість хворих з рецидивом (з гіпотиреозом);

A2 – кількість хворих без рецидиву (з еутиреозом);

N – загальна кількість хворих (N=150).

Для оцінки рецидиву та гіпотиреозу було розглянуто такі ознаки: морфологічна форма, обсяг оперативного втручання, термін спостереження, кількість вузлів, імунні порушення, генетична схильність - x1, x2, x3, x4, x5, x6 та знайдено їх імовірності. Наприклад, умовні ймовірності розвитку рецидиву чи його відсутності залежно від генетичної схильності наведено у табл. 9.

Таблиця 9

Умовні ймовірності розвитку чи відсутності рецидиву в залежності від

генетичної схильності

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Генетична схильність (х6i) | Кількість спостережень | | Ймовірності | |
| з рец. | без рец. | P  (хi/з рец.) | P  (хi/без рец.) |
| З генетичною | 18 | 50 | 0,64 | 0,41 |
| Без генетичної | 10 | 72 | 0,36 | 0,59 |
| Усього | 28 | 122 |  |  |
| Ймовірність різниці | p<0,05 | p<0,05 |  |  |

Для визначення індивідуального прогнозу післяопераційних ускладнень отримані ймовірні значення кожної ознаки (морфологічна форма, обсяг оперативного втручання, імунологічні порушення та ін.) включалися до формули Байєса і потім обраховувався узагальнений показник імовірності розвитку рецидиву та гіпотиреозу. Наприклад, для визначення ймовірності розвитку рецидиву або його відсутності залежно від наведених ознак використовувалися формули:

(1)



(2),



де хi j – градації ознаки.

Порівняння отриманих за формулами 1 і 2 імовірностей дозволило прогнозувати можливість розвитку рецидиву в післяопераційному періоді у даного пацієнта.

При ураженні вузлами практично всієї тканини ЩЗ необхідне виконання тиреоїдектомії. Якщо ж наявна невелика кількість вузлів і збережена здорова тканина ЩЗ, то можливе виконання менших обсягів втручань. У цьому разі у зв’язку з отриманими даними на основі ретроспективного аналізу з метою покращення віддалених результатів хірургічного лікування БВЕЗ в доопераційному періоді вважаємо за необхідне:

1) забезпечити чітке встановлення морфологічної форми та розповсюдженості патології (УЗД, ТАПБ);

2) встановити характер можливих імунних порушень;

3) провести збір клініко-генеалогічних даних пацієнта;

4) використовуючи отримані дані провести індивідуальний розрахунок умовних вірогідних ознак рецидиву і гіпотиреозу та на цій основі визначити об’єм оперативного втручання (рис. 2).

ВИСНОВКИ

У дисертації на основі ретроспективного аналізу результатів хірургічного лікування багатовузлового еутиреоїдного зоба (БВЕЗ), вивчення особливостей морфологічної структури, змін гормонального, імунологічного статусу та генетичних параметрів розроблено математичну модель прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень. Ця модель може бути основою для визначення адекватного обсягу втручання у доопераційному періоді з метою покращення віддалених результатів оперативного лікування БВЕЗ.

1. Оптимальними обсягами операцій при БВЕЗ є гемітиреоїдектомія у поєднанні з резекцією контрлатеральної частки та резекція обох часток, які у поєднанні з адекватною гормональною терапією забезпечують максимально низьку частоту рецидивів (5,2% та 4,8% відповідно). Після резекції частки чи гемітиреоїдектомії рівень рецидивів найвищий, незважаючи на проведення адекватної гормональної терапії.
2. Частота розвитку рецидиву та гіпотиреозу після хірургічного лікування БВЕЗ залежить від морфологічної форми, обсягу оперативного втручання, ступеня вираженості імунних порушень, спадкового ґенеза захворювання, режимів проведення гормональної терапії, термінів спостереження і кількості вузлів у тканині залози.
3. Проведення адекватної гормональної терапії знижує частоту рецидивування при переважно макрофолікулярному колоїдному зобі до 2,6% та не впливає на розвиток рецидивів у віддаленому післяопераційному періоді при переважно мікрофолікулярному аденоматозному зобі.
4. На частоту післяопераційного гіпотиреозу у пацієнтів з БВЕЗ поряд з обсягом оперативного втручання впливає також наявність аденоматозної тканини залози, імунні порушення, що йдуть за типом автоімунних реакцій і терміни спостереження після оперативного втручання.
5. Рак на фоні БВЕЗ зустрічається у 9,7% спостережень. Переважно він представлений папілярною формою (92,4%). Пухлини у більшості випадків мають невеликий розмір (категорія Т-1 – Т-2 – 75,8%), не мають тенденції до поширення за межі капсули залози (82,0%), рідко метастазують (8,1%), що свідчить про їх відносно сприятливий перебіг.
6. У хворих на БВЕЗ у доопераційний період відзначаються імунні порушення, що характеризуються клітинною депресією та підвищенням активності гуморальної ланки імунітету. У віддалені терміни після хірургічного лікування ці зміни набувають значного характеру та є більш вираженими у ранній термін спостереження зі збільшенням об’єму оперативного втручання. У третини хворих виявляються імунні порушення, що йдуть за типом автоімунних реакцій. Вони є значними у осіб з аденоматозною тканиною щитоподібної залози, післяопераційним гіпотиреозом та рецидивом захворювання.
7. Порівняльна оцінка кореляційних залежностей між групами хворих на БВЕЗ з ускладненнями та без них свідчить, що імунні порушення є однією з причин післяопераційного гіпотиреозу та рецидиву захворювання.
8. Сегрегація повторних випадків захворювання у ядерних сім’ях хворих на БВЕЗ (первинного, рецидивуючого, ускладненого гіпотиреозом) жителів України та Азербайджану не відповідає моногенним моделям, за винятком рецидивуючої форми української вибірки, з аутосомно-домінантною передачею алеля низької частоти при високій пенетрантності гетерозигот. Суттєвий внесок у спадковість інших форм адитивних компонент та незначна частка домінантних свідчить про мультифакторіальну природу порушення.
9. У мультифакторіальній моделі БВЕЗ внесок генетичних факторів до фенотипічної дисперсії первинної форми, визначений на основі кореляцій між родичами першого ступеня, є вищим у чоловіків, у зв’язку з чим вони хворіють рідше, а ризик захворювання для їх потомства є вищим. Перевищення удвічі генетичної компоненти рецидивуючої форми у вибірці жінок із Азербайджану можна пояснити ефектом подвійної дози генів, локалізованих у Х-хромосомі. Спостерігаються відмінності алельних частот, пенетрантностей генотипів та генетичних компонент між популяціями та клінічними формами, що вказують на гетерогенність БВЕЗ.
10. Розроблена математична модель ймовірностей оцінки основних характеристик БВЕЗ дозволяє обґрунтовано планувати обсяг оперативного втручання та прогнозувати ймовірність розвитку рецидиву та гіпотиреозу.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворим на багатовузловий переважно мікрофолікулярний аденоматозний зоб рекомендується виконання гранично субтотальної резекції ЩЗ або тиреоїдектомії у зв’язку з високою частотою рецидивування (25%). При переважно макрофолікулярному колоїдному зобі, враховуючи порівняно невисоку частоту рецидивування (11,1%), можливе виконання гемітиреоїдектомії у поєднанні з резекцією контрлатеральної частки.
2. У осіб з БВЕЗ у до- та післяопераційний період необхідно досліджувати показники гуморального (вміст В-клітин, рівень циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів G, A, M) та клітинного (загальна кількість лімфоцитів – СD3+, цитотоксичних клітин/супресорів – CD8+, клітин-хелперів – CD4+, співвідношення регуляторних субпопуляцій – ІРІ) імунітету та рівень антитиреоїдних антитіл для проведення за необхідності імунокоригуючої терапії.
3. У хворих із БВЕЗ з метою попередження розвитку післяопераційного рецидиву та більш обґрунтованого вибору обсягу операції необхідне проведення збору генеалогічних даних.
4. З метою прогнозування результатів хірургічного лікування БВЕЗ рекомендується використання математичної моделі ймовірностей оцінки факторів, що впливають на розвиток рецидиву та гіпотиреозу. Для цього необхідним є проведення доопераційної пункційної біопсії з метою визначення морфологічної форми БВЕЗ, імунних досліджень, збору клініко-генеалогічних даних у хворих і шляхом кількісної оцінки показників вірогідності рецидиву та гіпотиреозу провести індивідуальний розрахунок планованого обсягу втручання.

**ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Саидова Ф.Х. Современные аспекты диагностики и лечения полинодозного эутиреоидного зоба // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, №2. – С. 221-227.

2. Саидова Ф.Х. Анализ наследственной предрасположенности к развитию полинодозного эутиреоидного зоба // Достижения медицинской науки и практического здравоохранения Азербайджана. – 2001. – Т.2. – С. 623-629.

3. Саидова Ф.Х. Рецидив полинодозного эутиреоидного зоба // Клiнiчна хiрургiя. – 2001. – №11. – С. 27-28.

4. Саидова Ф.Х., Найда Ю.Н., Явнюк А.В. Роль УЗИ щитовидной железы при лечении полинодозного эутиреоидного зоба //Аzərbaycan tibb jurnalı. – 2001. – № 4. – С. 83-85. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір та обстеження хворих, статистична обробка та узагальнення матеріалів, написання статті).

5. Саидова Ф.Х. Отдаленные результаты хирургического лечения полинодозного эутиреоидного зоба // Журнал АМН України. – 2003. – №2. – С. 379-384.

6. Саидова Ф.Х. Послеоперационный гипотиреоз у больных с полинодозным эутиреоидным зобом // Клiнiчна хiрургiя. – 2003. – №7. – С. 53-54.

7. Саидова Ф.Х., Багирова Ш.Н. Послеоперационный гипотиреоз у лиц с заболеваниями щитовидной железы (обзор и собственные данные) // Аzərbaycan tibb jurnalı. – 2003. – №2-3. – С. 89-92. (Дисертантом самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз результатів, зроблено внесок в написання статті).

8. Саидова Ф.Х., Найда Ю.Н., Явнюк А.В. Ультразвуковое исследование в диагностике полинодозного эутиреоидного зоба // Azərbaycanda tibb elmi və praktik səhiyyənin muasir nailiyyətləri. – 2003. – Т.2. – С. 187-195. (Дисертантом самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз результатів, написання статті).

9. Саидова Ф.Х. Послеоперационная тиреоидная недостаточность у больных полинодозным эутиреоидным зобом (обзор и собственные данные) // Azərbaycanda tibb elmi və praktik səhiyyənin muasir nailiyyətləri. – 2003. – Т. 1. – С. 247-255.

10. Саидова Ф.Х., Богданова Т.И. Многоузловой эутиреоидный зоб и карцинома щитовидной железы // Клiнiчна хiрургiя. – 2003. – №6. – С. 35-37. (Дисертантом самостійно здійснювались аналіз літератури, статистична обробка та узагальнення матеріалів, зроблено внесок в написання статті).

11. Саидова Ф.Х., Замотаева Г.А. Состояние иммунной системы у лиц с полинодозным эутиреоидным зобом в отдаленные сроки после оперативного вмешательства // Azərbaycanda tibb elmi və praktik səhiyyənin muasir nailiyyətləri. – 2004. – Т. 2. – С. 329-338. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, обстеження хворих, статистична обробка та узагальнення матеріалів, написання статті).

12.Саидова Ф.Х. Причины рецидивирования полинодозного эутиреоидного зоба // Клiнiчна хiрургiя. – 2005. – №9. – С. 33-35.

13. Саидова Ф.Х. Анализ наследственной предрасположенности к ПЭЗ и осложнению его хирургического лечения – гипотиреозу // Gərrahiyyə. – 2005. – №1. – С. 106-111.

14. Саидова Ф.Х. Сравнительная оценка корреляционных зависимостей между группами больных полинодозным эутиреоидным зобом с гипотиреозом и эутиреозом в послеоперационном периоде // Биомедицина. – 2005. – №3. – С. 27-29.

15. Саидова Ф.Х. Генетические особенности рецидивирующего полинодозного эутиреоидного зоба // Аzərbaycan tibb jurnalı. – 2005. – №3. – С. 40-44.

16. Саидова Ф.Х., Шахсуваров О.М., Ахмедова Л.М., Гаджиева Г.К. Динамика иммунных изменений при хирургическом лечении больных с полинодозным эутиреоидным зобом // Клiнiчна хiрургiя. – 2007. – №4. – С. 53-55. (Дисертантом самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір та обстеження хворих, статистична обробка та узагальнення матеріалів, написання статті).

17. Саидова Ф.Х., Султанова Ф.А. Генетический анализ аутосомно-диаллельной модели полинодозного эутиреоидного зоба в семьях больных азербайджанской национальности // Биомедицина. – 2007. – №1. – С. 25-28. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір та обстеження хворих, збір генеалогічного анамнезу, зроблено внесок в генетико-статистичний аналіз и написання статті).

18. Саидова Ф.Х., Султанова Ф.А. Компонентное разложение фенотипической дисперсии полинодозного эутиреоидного зоба на основе корреляций между родственниками // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri. – 2007. – №1. – С. 44-47. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, підбір та обстеження хворих, зроблено внесок в генетико-статистичний аналіз и написання статті).

19. Саидова Ф.Х., Мамедбекова Г.Д. Морфологическая характеристика полинодозного эутиреоидного зоба // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri. – 2007. – №3. – С. 177-182. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, обстеження хворих, статистична обробка та узагальнення результатів, написання статті).

20.Саидова Ф.Х., Замотаева Г.А. Состояние иммунореактивности у больных полинодозным эутиреоидным зобом и влияние ее на результаты хирургического лечения // Клiнiчна хiрургiя. – 2007. – №10. – С. 35-37. (Автором самостійно здійснювались аналіз літератури, обстеження хворих, статистична обробка та узагальнення матеріалів, написання статті).

21. Патент №56952А, Україна. МПК 7 G01N33/48,A61B8/00. Спосіб ранньої діагностики раку щитовидної залози на фоні багатовузлового еутиреоїдного зоба / Саидова Ф.Х., Замотаева Г.А., Захарченко Т.Ф. Заявл. 26.12.02; Опубл. 15.05.03. Бюл.№5. – 2 с.

22. Саидова Ф.Х., Шахсуваров О.М., Багирова Ш.Н. Дифференциальная диагностика многоузловых образований щитовидной железы // Материалы IV съезда иммунологов и аллергологов СНГ. – Аллергология и иммунология. – 2001. – Т2, №2. – С. 121.

23. Рыбаков С.И. Саидова Ф.Х. Хирургическое лечение многоузлового эутиреоидного зоба // Материалы VI съезда эндокринологов Украины. – Киев, 2001. – С. 253.

24. Саидова Ф.Х. Генетические особенности рецидивирующего полинодозного эутиреоидного зоба // Труды Всемирного Конгресса по клинической и иммунной патологии. – Сингапур. – 2002. – Т. 4, №2. – С. 318.

25. Саидова Ф.Х. Анализ наследственной предрасположенности к развитию полинодозного эутиреоидного зоба // Материалы VIII Международного Конгресса по иммунореабилитации “Аллергия, иммунология и глобальная сеть”. – Канны, 2002. – Т. 4, №1. – С. 168.

26. Замотаева Г.А., Синельникова А., Сидоренко Д., Степура Н., Захарченко Т., Гойдаш М., Саидова Ф.Х. The immune status of thyroid cancer patients // VI International Evroasion and Azerbaijanian, Congress of qastroenteroloqists and surgeons. – Baku, 2003. – P. 169.

27. Саидова Ф.Х., Шахсуваров О.М. Морфологические формы полинодозного эутиреоидного зоба // Тезисы IX Международного Конгресса “Проблемы иммунореабилитации: физиология и патология иммунной системы”. – Сочи, 2003. – Vol. 5, №1. – Р. 85.

28. Саидова Ф.Х., Богданова Т.И. Многоузловой эутиреоидный зоб и карцинома // Материалы V съезда иммунологов и аллергологов СНГ. – Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, №2. – С. 128.

29. Саидова Ф.Х., Шахсуваров О.М., Замотаева Г.А., Ахмедова Л.М. Диагностический комплекс раннего выявления опухолевого поражения при полинодозном эутиреоидном зобе // Материалы II Всемирного Конгресса по иммунопатологии и аллергии. – Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, №1. – С. 153.

30. Саидова Ф.Х., Замотаева Г.А. Состояние иммунной системы у лиц с полинодозным эутиреоидным зобом // Материалы 3-го Всероссийского тиреоидологического конгресса “Диагностика и лечение узлового зоба”. – Москва. – 2004. – С. 265.

31. Саидова Ф.Х., Шахсуваров О.М. Послеоперационный гипотиреоз // Материалы Х международного Конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. – Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, №3. – С. 365.

32. Саидова Ф.Х., Замотаева Г.А. Динамика иммунных изменений при хирургическом лечении полинодозного эутиреоидного зоба // Материалы VII съезда эндокринологов Украины. – Киев, 2007. – С. 249.

АНОТАЦІЯ

Саідова Ф.Х. Клініко-морфологічна характеристика і тактика хірургічного лікування багатовузлового еутиреоїдного зоба. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.14 – ендокринологія. – Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України, Київ, 2008.

Дисертацію присвячено вивченню клініко-морфологічних, імунологічних, генетичних характеристик багатовузлового еутиреоїдного зоба та розробці методів покращення віддалених результатів його хірургічного лікування. Встановлено, що домінуючою морфологічною формою БВЕЗ є багатовузловий зоб (БВЗ) (колоїдний та аденоматозний) (64,4% в Україні, 50,8% в Азербайджані). Вивчення частоти рецидивування залежно від морфологічної форми виявило, що найменшою вона є при поєднанні БВЗ із хронічним тиреоїдитом (5,3% і 8,3%), а найбільшою – при БВЗ (18,7% і 19,4% відповідно). Частота рецидивів при багатовузловому аденоматозному зобі складає 25,5% та 21,8%, а при багатовузловому колоїдному – 15,2% та 10% відповідно.

Поєднання БВЕЗ і раку ЩЗ спостерігалося у 9,7% хворих, прооперованих в Україні. У переважній більшості випадків він являв собою папілярну тиреоїдину карциному (92,4%), що має невеликі розміри, не поширюється за межі капсули ЩЗ (82% спостережень), не схильна до метастазування, що свідчить про відносно сприятливий перебіг захворювання.

Для оцінки ролі імунної системи у розвитку п/о ускладнень було вивчено динаміку імунного статусу при хірургічному лікуванні БВЕЗ. Було виявлено більш виражені статистично достовірні імунні порушення, що йдуть за типом аутоімунних, у пацієнтів з ПОГ та рецидивом захворювання. За допомогою кореляційного аналізу доведено, що імунні порушення є однією з причин ПОГ та рецидиву захворювання. Проведений генетико-статистичний аналіз у виборках з української та азербайджанської популяцій виявив відмінності алельних частот та відмінності у значеннях пенетрантностей гомо- і гетерозигот.

Розроблена математична модель ймовірностей оцінки основних характеристик БВЕЗ може бути використана для прогнозування п/о рецидиву та гіпотиреозу і підбору оптимального обсягу втручання.

Ключові слова: багатовузловий еутиреоїдний зоб, хірургічне лікування, морфологічна форма, гіпотиреоз, рецидив.

АННОТАЦИЯ

Саидова Ф.Х. Клинико-морфологическая характеристика и тактика хирургического лечения многоузлового эутиреоидного зоба. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, Киев, 2008.

Диссертация посвящена изучению клинико-морфологических, иммунологических, генетических характеристик многоузлового эутиреоидного зоба (МУЭЗ) и разработке методов улучшения отдаленных результатов его хирургического лечения. С целью анализа клинико-морфологических характеристик МУЭЗ были изучены истории болезни 591 больного в НЦХ им. М.А. Топчибашева г. Баку и 233 больных, прооперированных в Институте эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко г. Киева. Доминирующей морфологической формой МУЭЗ был коллоидный или аденоматозный многоузловой зоб (64,4% в Украине и 50,8% в Азербайджане). Для изучения отдаленных результатов хирургического лечения МУЭЗ были обследованы 233 пациента в Институте эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко и 144 больных в НЦХ им. М.А. Топчибашева. Частота послеоперационных рецидивов составила 16,3% и 17,4% соответственно. Рецидивы МУЭЗ чаще наблюдались у женщин в возрасте 41-60 лет (57,8%) и 41-50 лет (48%) соответственно. Максимальная частота рецидивов МУЭЗ отмечалась в сроки 6-10 лет после оперативного вмешательства (55,3% и 44% соответственно). Изучение частоты рецидивирования в зависимости от морфологической формы в Украине и Азербайджане выявило, что она наименьшая при сочетании многоузлового зоба (МУЗ) с хроническим тиреоидитом (5,3% и 8,3%), а наибольшая при МУЗ (18,7% и 19,4% соответственно). Частота рецидивов при многоузловом аденоматозном зобе составляет 25,5% и 21,8%, а при многоузловом коллоидном – 15,2% и 10% соответственно.

Сочетание МУЗ и рака ЩЖ наблюдалось у 9,7% больных, прооперированных в Украине. В подавляющем большинстве случаев он представлял собой папиллярную тиреоидную карциному (92,4%), небольших размеров, не распространяющуюся за пределы капсулы ЩЖ (82% наблюдений), не склонную к метастазированию, что говорит об относительно благоприятном течении заболевания.

Для оценки роли иммунной системы в развитии послеоперационных осложнений была изучена динамика иммунного статуса при хирургическом лечении МУЭЗ. Были выявлены более выраженные статистически достоверные иммунные нарушения, идущие по типу аутоиммунных, у пациентов с послеоперационным гипотиреозом (ПОГ) и рецидивом заболевания. С помощью корреляционного анализа доказано, что иммунные нарушения являются одной из причин ПОГ и рецидива заболевания. Проведен генетико-статистический анализ в выборках из украинской и азербайджанской популяций. Выявлено, что наиболее адекватна мультифакториальная модель с пороговым эффектом и равнозначное участие наследственности в детерминации МУЭЗ и случаев осложнения гипотиреозом. Рецидивирующая форма отвечает параметрам монолокусной аутосомно-доминантной модели, с низкой аллельной частотой, но высоким значением пенетрантности гетерозигот. Сопоставление генетических параметров МУЭЗ в выборках из популяций Украины и Азербайджана выявило различия аллельных частот и различия в значениях пенетрантностей гомо- и гетерозигот.

Разработанная математическая модель вероятностной оценки основных характеристик МУЭЗ может быть использована для прогнозирования послеоперационного рецидива и гипотиреоза и подбора оптимального объема вмешательства.

Ключевые слова: многоузловой эутиреоидный зоб, хирургическое лечение, морфологическая форма, гипотиреоз, рецидив.

ANNOTATION

Saidova F.Kh. Clinico-morphological characterization and tactics of surgical treatment of multinodular euthyroid goiter. – Manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences, specialty 14.01.14 – Endocrinology. V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2008.

The thesis is dealing with a study of clinico-morphological, immunological, genetic characteristics of multinodular euthyroid goiter (MNEG) and developing methods of improvement of the remote results of surgical treatment of this pathology. It has been established that dominant morphological forms were represented by multinodular (colloid or adenomatous) goiter (MNG) (64.4% in Ukraine, 50.8% іn Azerbaijan).

A study of the incidence of relapses depending on morphological form has shown that this index is the lowest in case of MNG associated with chronic thyroiditis (5.3% and 8.3%), and the highest in case of MNG alone: 18.7% and 19.4%, respectively. The incidence of relapses in case of multinodular adenomatous goiter is 25.5% and 21.8%, and in case of multinodular colloid goiter 15.2% and 10%, respectively.

MNG associated with thyroid cancer was observed in 9.7% of patients. In most of cases it was a PTC (92.4%) of small size, without spreading outside the thyroid capsule (82% of observations), without a tendency to metastatic spreading, which suggests a relatively favourable course of the disease.

In order to assess the role of immune system in the development of postoperative complications, the dynamics of immune status in case of surgical treatment of MNEG was studied. More pronounced statistically significant immune disturbances have been revealed, which are proceeding according to autoimmune type in patients with postoperative hypothyroidism with disease relapse. It has been demonstrated, using a correlation analysis, that immune disturbances represent one of the causes of postoperative hypothyroidism and disease relapse. A genetic and statistical analysis in samples of Ukraine and Azerbaijan populations has revealed differences in allele frequencies and differences in values of penetrances of homo- and heterozygotes.

The developed mathematical model of probabilities of estimation of main MNEG features may be used to predict postoperative relapse and hypothyroidism, and choose the optimum volume of intervention.

Key words: multinodular euthyroid goiter, surgical treatment, morphological form, relapse, hypothyroidism.

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ**

ІРІ – імунорегуляторний індекс

БВЕЗ – багатовузловий еутиреоїдний зоб

БВЗ – багатовузловий зоб

ПОГ – післяопераційний гіпотиреоз

ПТК – папілярна тиреоїдна карцинома

РЩЗ – рак щитовидної залози

СМКЗ – система максимальних кореляційних залежностей

ТТГ – тиреотропний гормон

УЗД – ультразвукове дослідження

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЩЗ – щитовидна залоза