

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ім. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ»

САЗОНОВ МАКСИМ ЄВГЕНОВИЧ

УДК: 616.441 – 006 : 616 – 07/08

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ І ПРОГНОСТИЧНИХ
ФАКТОРІВ ФОЛІКУЛЯРНИХ НЕОПЛАЗІЙ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

14.01.14 – ендокринологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

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

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Гончарова Ольга Аркадіївна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Турчина Світлана Ігорівна**, Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», провідний науковий співробітник, відділення ендокринології

Захист відбудеться «20» листопада 2018 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.564.01 при Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10)

Автореферат розісланий «16» жовтня 2018 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

Ж.А. Лещенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Однією з найактуальніших проблем сучасної ендокринології є невинне зростання числа захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), яке значною мірою відбувається за рахунок вузлових форм зобу та раку щитоподібної залози (РЩЗ) (Паньків В.І. та співавт., 2012; Гостимський А.В., Романчишен А.Ф., 2014).

У складі вузлової патології ЩЗ особливе місце займають новоутворення фолікулярного типу, які включають в себе фолікулярні аденоми (ФА) та фолікулярний рак щитоподібної залози (ФРЩЗ). У сукупності їх частота складає від 25 до 30 % серед усіх вогнищевих уражень ЩЗ. Для їх визначення прийнято узагальнюючий термін - фолікулярна неоплазія (ФН) (Гузь О.О. та співавт., 2011; Зубаровский И.Н., Михайлова М.В., 2014).

Найбільш небезпечною формою ФН є ФРЩЗ. В Україні щорічна захворюваність на РЩЗ зросла в 1,7 разів – з 3,9 на 100 тис. населення у 2000 році до 7,4 у 2014 році, захворюваність на ФРЩЗ становила від 0,74 до 2,22 на 100 тис. населення (Національний канцер-реєстр України, 2015). Частота ФРЩЗ становить, за різними даними, від 10-15 % до 26-30 % серед загальної кількості випадків РЩЗ, і в середньому діагностується у жінок (до 80 %) (Eastman С.І., 2012; Кротевич М.С. та співавт., 2013). Труднощі диференційної діагностики ФН ведуть до невчасного звернення хворих для хірургічного лікування, до проведення неадекватних операцій (Guth S., Theune U., 2009). На сьогодні відсутні діагностичні засоби, які б могли вірогідно диференціювати доброякісні фолікулярні новоутворення ЩЗ від злоякісних (Ларін О.С., Черенько С.М., 2011; Brito J.P., Gionfriddo M.R., 2014).

Дослідження молекулярно-генетичних особливостей патології ЩЗ, припускають можливість малігнізації деяких варіантів ФА ЩЗ (Dawiskiba T., Balcerzak W., 2013). На сьогодні було знайдено два генетичних дефекта: мутація генів RAS (H-, N- та K-RAS), які були виявлені як в ФА, так і в ФРЩЗ, і призводять до порушень апоптозу та диференціювання (Gregory P. J., 2004; Au A.Y., McBride C., 2006).

Оцінка сонографічних ознак злоякісності є основою системи TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System), яка на підставі комплексів ехографічних змін паренхіми ЩЗ оцінює ризик злоякісності та дозволяє визначати показання до проведення тонкоігловидної аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) (Horvath E., 2009). Метод ТАПБ є найважливішим методом дослідження новоутворень ЩЗ з метою максимальної морфологічної їх верифікації. У даний час найбільш актуальною є інтерпретація цитологічних висновків за класифікацією TBSRTC (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology) (2010 р.), яка включає в себе прогнозування ризику злоякісності та встановлення тактики спостереження і хірургічного лікування (Guth S., Theune U., 2009; Cibas E.S., 2017). Досить перспективним виглядає використання комбінації вказаних діагностичних систем для інтерпретації та стратифікації ризику малігнізації вузлової тиреоїдної патології (Smith-Bindman R., Lebda P., 2013).

Ряд авторів вважає перспективним використання імуногістохімічних маркерів апоптозу p53, bcl-2 та проліферації Ki-67, гіперекспресія яких є найбільш властивою для злоякісних пухлин (Божок Ю.М., Зелінська Г.В., 2003; Соколова О.В. 2009;

Lacoste-Collin L., d'Aure E., 2014). Також вивчення експресії NIS-білка та його взаємозв'язок з іншими маркерами при ФН може бути корисним в якості прогностичного маркера ефективності йодтерапії та можливості рецидиву захворювання (Dai et al., 1996; Кузьмич А.И., 2012; Tavares C., 2018).

В лікуванні ФН ЩЗ хірургічний метод має основне значення (Румянцев П.О., Ильин А.А., 2009; Янчій І.Р., Болгов М.Ю., 2014). Але обсяг оперативного втручання залишається приводом для наукової дискусії. Дослідження останніх років вказують на доцільність виконання органозберігаючих операцій при високодиференційованих РЩЗ без проведення радіойодтерапії (РЙТ) в подальшому (European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer, 2013).

У теперішній час активно впроваджуються електрохірургічні прилади, спрямовані на вдосконалення хірургічного лікування хворих (Долидзе Д.Д., 2004; Патон Б.Е., 2013). Але щодо тиреоїдної хірургії, то досвід їх застосування є недостатнім (Тронько Н.Д., Кваченюк А.Н., 2013).

Таким чином, існує цілий комплекс проблем, який пов'язаний із недостатньою ефективністю існуючих схем діагностики й лікування ФН, особливо у поєднанні з факторами онкологічного ризику. Ці питання потребують свого розв'язання з урахуванням особливостей захворюваності на тиреоїдну патологію населення України, при цьому їх вирішення буде мати вагоме значення як для теоретичної, так і практичної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» ДУ «ШЕП НАМН» і є фрагментом НДР «Розробка нових підходів до диференційної діагностики та комплексного лікування хворих на фолікулярні неоплазії щитоподібної залози» (номер державної реєстрації №0115U001036, 2015-2017 рр.).

Автором роботи проведено науковий аналіз сучасної літератури, здійснено обстеження хворих на ФН ЩЗ, забезпечено виконання загально-клінічних, ультразвукових, цитологічних, патоморфологічних, імуногістохімічних імуноферментних досліджень, методів формальної та молекулярної генетики, здійснено статистичний аналіз отриманих результатів.

Мета і завдання дослідження. Мета – обґрунтувати й розробити нові підходи до діагностики та лікування хворих на фолікулярні неоплазії щитоподібної залози на підставі визначення клініко-морфологічних, ультразвукових, цитологічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних та прогностичних особливостей захворювання.

Для реалізації поставленої мети вирішувалися такі завдання:

1. Провести ретроспективний аналіз даних щодо клінічних, гормональних, сонографічних та патоморфологічних особливостей у хворих на фолікулярні неоплазії щитоподібної залози за матеріалами клініки Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» за 1993-2014 рр.

2. Визначити ефективність комбінованого застосування сучасних

ультразвукової (TIRADS) та цитологічної (TBSRTC) діагностичних систем для стратифікації онкологічного ризику у хворих на вузлові форми патології щитоподібної залози.

3. За допомогою методів формальної та молекулярної генетики дослідити вплив та визначити особливості генетичної детермінації фолікулярних неоплазій щитоподібної залози. Визначити значущість мутацій гену PAX8/PPAR γ в якості диференційно-діагностичного критерію фолікулярного раку щитоподібної залози.

4. Визначити особливості морфологічної будови щитоподібної залози при різних типах фолікулярних неоплазій, у тому числі із застосуванням імуногістохімічних маркерів апоптозу, проліферації, васкуляризації, злоякісного потенціалу, активності йодного транспортного механізму.

5. Удосконалити хірургічний метод лікування хворих на фолікулярні неоплазії щитоподібної залози шляхом застосування методики височастотного зварювання живих тканин, оцінити його ефективність.

6. На підставі аналізу отриманих даних розробити діагностично-лікувальний алгоритм, який буде включати в себе оптимізовані підходи до диференційної діагностики, лікування та комплексного післяопераційного спостереження за станом хворих на фолікулярні неоплазії щитоподібної залози.

Об'єкт дослідження – фолікулярні новоутворення щитоподібної залози.

Предмет дослідження – клініко-морфологічні, гормональні, імуногістохімічні характеристики фолікулярних неоплазій щитоподібної залози, сонографічні критерії, генеалогічні фактори успадкування, наявність специфічних молекулярно-генетичних мутацій, ефективність хірургічного лікування хворих.

Методи дослідження: загальноклінічні – для визначення стану пацієнтів: збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження; імуноферментні – для оцінки функціонального стану ЩЗ за показниками тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), вільного трийодтирону (vT_3), вільного тироксину (vT_4), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО); інструментальні – для візуалізації вогнищевої патології ЩЗ, оцінки змін структури, розмірів – ультразвукове дослідження (УЗД); патоморфологічні – для дослідження за допомогою світлового мікроскопа, цитологічного й операційного матеріалу приготованого за стандартними методиками; імуногістохімічні – для дослідження особливостей розподілу маркерів проліферації (Ki-67), маркерів процесів апоптозу (p53, bcl-2), маркера клітинної адгезії Е-кадгерину, металопротеїнази-9 (ММР-9), для визначення особливостей васкуляризації пухлин – маркер ендотеліальних клітин (CD 34), особливостей епітеліального й паренхіматозного компонентів – галектин-3, дослідження маркеру активного транспортного механізму йоду – натрій йод симпортера (NIS) – визначення рівня експресії за допомогою моноклональних (МКАТ) й поліклональних антитіл (ПКАТ) методом світлової мікроскопії; методи формальної та молекулярної генетики – для визначення особливостей спадкової обтяженості на ФРЩЗ – отримання генеалогічних відомостей і тестування моногенної менделевської та полігенної (D. Falconer'a) моделей успадкування, для дослідження мутацій гена PPAR γ – виконання полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) та рестриктного аналізу; статистичні – для визначення оцінки нормальності, розрахунку основних статистичних параметрів (середнє значення і його помилка;

медіана) використовувалась програма Biostatistics Version 6.0., порівняння часток проведене за допомогою критерію F із використанням ϕ -перетворення, для оцінки вірогідності за умов нормальності розподілу досліджуваних змінних застосовувався критерій дисперсійного аналізу τ (Ст'юдента), при множинних порівняннях застосовувався модифікований рівень значущості з урахуванням поправки Бонферроні, для визначення впливу генетико-демографічних показників на схильність до розвитку РЩЗ виконувався однофакторний дисперсійний аналіз, значущість різниць розподілу хворих за генотипами виконувалась за допомогою критерію χ^2 .

Наукова новизна одержаних результатів. Визначено генетичну самостійність фолікулярного та папілярного РЩЗ, яка підтверджена даними молекулярно-генетичного аналізу. Виявлено значущість внеску мутації P12A в 2-му екзоні гена PPAR γ (у порівнянні з мутацією H449H 6 екзону гену PPAR γ) у схильності до ФРЩЗ серед мешканців Південно-Східної України.

За допомогою імуногістохімічного дослідження ФН за показниками проліферації Ki-67, систем контролю апоптозу (bcl-2, p53) було виявлено, що солідні та фетально-ембріональні ФА ЩЗ мають властивості більш характерні злякисному процесу на відміну від простих (нормофолікулярних) аденом, та мають найвищий потенціал до малігнізації і подальшого метастазування.

Доведена гетерогенність дослідженого загалу за показниками експресії NIS. Визначена прогностична цінність інформативності NIS як маркера сприйнятливості високодиференційованих злякисних пухлин ЩЗ до проведення РЙТ.

Доведена можливість застосування органозберігаючих операцій у хворих з ФРЩЗ за умов наявності пухлини низького ризику ($T_{1a}N_0M_0$).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблена й апробована нова тактика ведення пацієнтів із комбінованим застосуванням TIRADS/TBSRTC, що забезпечило більш високу чутливість (93,2 %) та специфічність (96 %), прогностична цінність тестування TIRADS на наявність злякисності при цитологічному висновку – ФН становила 87,5 %, на відсутність – зросла до 95,5 %. Рекомендовано застосування маркера NIS для визначення доцільності проведення РЙТ у хворих на ФРЩЗ. Апробована високоефективна і безпечна технологія високочастотного зварювання живих тканин (ВЧЗЖТ) при проведенні хірургічних втручань на ЩЗ. У результаті ретроспективного дослідження показано, що виконання за певних умов органозберігаючих операцій при ФРЩЗ не вплинуло негативним чином на можливість рецидиву захворювання.

На підставі клінічного досвіду, ретроспективного аналізу результатів хірургічного лікування зі співставленням даних доопераційних та інтраопераційних методів дослідження, вивчення існуючих схем діагностики був запропонований проект діагностично-лікувального алгоритму для вузлової патології ЩЗ, зокрема ФН.

Результати дослідження впроваджено в діагностично-лікувальну практику клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків; Харківського Обласного Центру Онкології (КНП «ОЦО»); КЗОЗ "Харківська обласна клінічна травматологічна лікарня"; Миколаївської обласної клінічної лікарні; Рубіжанської центральної міської лікарні (Луганська

область); Кіровоградської центральної міської лікарні; а також до навчального процесу кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (одержано відповідні акти впровадження).

Особистий внесок здобувача. Автором разом з науковим керівником обрано напрямок та розроблено дизайн дослідження. Здобувачем вивчено сучасний стан проблеми шляхом аналізу вітчизняної та зарубіжної літератури, а також самостійно проведено підбір тематичних хворих та сформовано групи пацієнтів, оперованих із приводу ФРЩЗ. Виконано їх детальне клінічне та інструментальне обстеження, визначена ефективність комбінованого застосування сучасних діагностичних систем TIRADS та TBSRTC. Визначено особливості генетичної детермінації ФН ЩЗ, значущість мутації гена PAX8/PPAR γ в якості диференційно-діагностичного критерію ФРЩЗ. Визначені особливості морфологічної будови ЩЗ при різних типах ФН, у тому числі із застосуванням імуногістохімічних маркерів. Апробована й впроваджена високоефективна й безпечна технологія методу ВЧЗЖТ при проведенні хірургічних втручань на ЩЗ. Розроблено та апробовано діагностично-лікувальний алгоритм, що включає в себе оптимізовані підходи до диференційної діагностики, лікування та комплексне післяопераційне спостереження за станом хворих на ФН ЩЗ.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях та симпозіумі: Ендокринна патологія у віковому аспекті (Харків, 2015, 2017); Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Чотирнадцяті, П'ятнадцяті, Шістнадцяті, Сімнадцяті Данилевські читання (Харків, 2015, 2016; 2017, 2018); Актуальні питання діагностики та лікування раку щитоподібної залози (Харків, 2017); XXV Російський симпозіум з участю терапевтів-ендокринологів «Калининские чтения» (Самара, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 5 статей (2 самостійні та 3 у співавторстві) у фахових наукових виданнях України (рекомендованих ДАК МОН України) та включених до міжнародних наукометричних баз, 8 робіт у наукових матеріалах і тезах конференцій та симпозіумів.

Структура та обсяг дисертації. Роботу викладено на 166 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається із анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, що містить 253 посилання та складає 29 сторінок, 2 додатків. Дисертацію проілюстровано 25 таблицями та 20 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дисертацію виконано на базі хірургічного відділення ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Розробка нових підходів до диференційної діагностики та комплексного лікування

хворих на фолікулярні неоплазії щитоподібної залози» (номер державної реєстрації №0115U001036, 2015-2017 рр.).

У всіх хворих при амбулаторному дослідженні, госпіталізації та в процесі лікування виконувалися загально-клінічні обстеження, ультразвукове дослідження, визначення гормонального тиреоїдного стану. Для уточнення характеру патологічного процесу у передопераційному періоді проводилося ТАПБ вузлових новоутворень ЩЗ із подальшим стандартним цитологічним аналізом аспіратів. При морфологічному аналізі осередкової патології ЩЗ одержаний матеріал було класифіковано відповідно до Міжнародної гістологічної класифікації (ВООЗ, 2007 р.).

Метою першого фрагменту даної роботи було ретроспективне визначення клінічних особливостей ФРЩЗ. Було відібрано та проаналізовано 303 історії хвороби пацієнтів із встановленим діагнозом ФРЩЗ за двадцятирічний період з 1993 по 2014 роки включно з урахуванням критеріїв включення і виключення. Критерії включення до дослідження: 1) хворі на ФРЩЗ, що були первинно прооперовані в клініці за період 1993-2014 роки; 2) еутиреоїдний стан хворого на початок захворювання; 3) наявність залишкового гістологічного матеріалу (препаратів, парафінових блоків тощо) для перевірки патоморфологічного діагнозу; 4) наявність достатньої інформації щодо попереднього обстеження хворих на ФРЩЗ (даних клінічного, біохімічного, гормонального, ультразвукового досліджень тощо). Критерії виключення: 1) хворі на ФРЩЗ, яким проводилося повторне хірургічне втручання (реоперація, остаточна тиреоїдектомія) з приводу рецидивів захворювання або нерадикальних первинних операцій у неспеціалізованих лікувальних установах; 2) неповна первинна документація щодо обстеження хворих на ФРЩЗ; 3) наявність фолікулярного варіанту папілярного раку щитоподібної залози, що був виявлений при перегляді первинних гістологічних препаратів; 4) поєднання ФРЩЗ із дифузним токсичним зобом; 5) поєднання фолікулярного раку щитоподібної залози із пухлинами парафолікулярного тиреоїдного епітелію (медулярний рак), онкоцитарними та анапластичними (низькодиференційованими) злякисними новоутвореннями, аденокарциномами прищитоподібних залоз.

В дослідження увійшли 136 (44,88 %) хворих на ФРЩЗ. З них жінок було 120 осіб (88,24 %), чоловіків – 16 осіб (11,76 %), співвідношення жінки/чоловіки становило 7,5:1. Доступних для обстеження у віддалений термін після операції виявилось 78 пацієнтів – 71 жінка (91,0 %), чоловіків – сім (9,0 %), співвідношення жінки/чоловіки становило 10,14:1. Досліджувалися клінічні особливості захворювання, катamnестичні дані, показники сонографічного та гормонального обстеження, визначалися патоморфологічні форми пухлини та фонової тиреоїдної патології, обсяги проведеного хірургічного втручання, наявність рецидивування.

У другому фрагменті роботи проводився аналіз родинного накопичення захворювань та спадкової схильності до РЩЗ за допомогою методів формальної генетики. До обстеження були залучені 57 хворих на ФРЩЗ, 120 хворих на ПРЩЗ та 178 хворих на вузловий зоб, що проходили лікування в клініці у 2015-2016 рр. Середній вік хворих в цих групах складав (54,06±1,48), (46,82±1,74) та (51,32±1,72) років відповідно. Середній вік початку захворювання складав (47,24±1,95), (43,84±1,20) та (43,89±0,28) років відповідно. Також для оцінки впливу

генетико-демографічних показників на схильність до розвитку злоякісних форм ФН ЩЗ визначався ступінь метизації (СМ). Отримання генеалогічних відомостей здійснювалось загальноприйнятими методами з використанням анкети опитування. Генетичний аналіз виконувався за допомогою послідовного тестування моногенної менделевської та полігенної (D. Falconer'a) моделей успадкування. Проведено оцінки «популяційної частоти» або «накопиченої захворюваності».

Дослідження поліморфізмів P12A в 2-му екзоні та H449H у 6-му екзоні гена PPAR γ було проведено у 29 осіб із ФА (22 жінки та сім чоловіків), 48 хворих на ФРЩЗ (40 жінок, вісім чоловіків) та 51 хворого на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) (42 жінки, дев'ять чоловіків). Середній вік хворих в цих групах складав $(49,52 \pm 1,93)$, $(47,7 \pm 1,52)$ та $(42,3 \pm 1,63)$ років, відповідно. Виділення геномної ДНК виконувалось за допомогою набору «ДНК-сорб-В» (Росія) та blackPREP FFPE DNA Kit (Analytic Jena AJ (Німеччина). Дослідження поліморфізму PPAR γ гена виконувалось із використанням рестриктази BstUI та PmlI фірми «Сибэнзим» (РФ). Визначення мутацій гена PPAR γ проводилось шляхом виконання ПЛР та рестриктного аналізу у лабораторії патофізіології та медичної генетики ДУ «ІПЕП НАМН». Свідоцтво про атестацію цього відділу за № 100-093/2015 видане 30.04.2015 р. і чинне до 29.04.2019 року, а також в акредитованій клініці (свідоцтво – серія МЗ № 100-093/215 від 30.04.2015 й чинне до 29.04.2019 року).

Для розробки та апробації нової діагностично-лікувальної тактики щодо ФН ЩЗ визначалася діагностична цінність як окремого, так і комбінованого застосування сучасних ультразвукової (TIRADS) і цитологічної (TBSRTC) діагностичних систем. До ретроспективного дослідження увійшли дані 214 пацієнтів (180 жінок, 34 чоловіки), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці у 2015-2016 роках, і пройшли повний курс доопераційного та післяопераційного обстеження. До проспективного дослідження були залучені 150 пацієнтів (122 жінки та 28 чоловіків, віком від 19 до 68 років), які були прооперовані у 2016 році, та у яких при цитологічному дослідженні визначено TBSRTC IV (ФН). У цих групах проведено зіставлення результатів сонографічного, цитологічного й остаточного гістологічного досліджень вузлових утворень ЩЗ. Ультразвукове дослідження проводилося на апараті Aloka ProSound SSD-3500SX (Японія), що працює у режимі реального часу та укомплектований датчиком із робочою частотою 7,5 МГц. Загальний обсяг ЩЗ розраховували за формулою I. Brunn. Використовували класифікацію TIRADS у модифікації G. Russ. Оцінку цитологічного матеріалу проводили згідно з класифікацією TBSRTC (2010 р.). ТАПБ виконували під ультразвуковим контролем із використанням шприцевої голки 22g x 1½" (0,7x40 mm).

Цитологічні препарати фіксували за методикою Романовського. Морфологічні дослідження цитологічного й операційного матеріалу здійснювали на світловому мікроскопі Carl Zeiss Axiostar plus.

Для проведення патоморфологічних і імуногістохімічних досліджень були залучені препарати ЩЗ 50 хворих на ФН, яких прооперовано в хірургічному відділенні клініки ДУ «ІПЕП НАМН» протягом 2015-2016 років (43 жінки (86,0 %) та сім чоловіків (14,0 %)). До цієї групи дослідження увійшли 25 хворих із ФА ЩЗ

(10 фетально-ембріональної будови; п'ять нормофолікулярних; 10 аденом солідної будови) та 25 хворих на ФРЩЗ. Імуногістохімічним методом виявляли в епітеліальних пухлинних клітинах особливості розподілу маркера клітинної адгезії E-кадгерину (E-Cadherin (EP700Y)) та вміст металопротеїнази-9 (MMP-9, 92kDa Collagenase IV); для визначення особливостей васкуляризації пухлин – маркер ендотеліальних клітин (CD 34 Ab-1 (QVEnd/10)). У якості маркера антиапоптозу використовували bcl-2. Експресію p53 оцінювали для визначення злякисного потенціалу пухлин. Особливості епітеліального й паренхіматозного компонентів – галектину-3, дослідження маркеру активного транспортного механізму йоду – NIS. Проліферативну активність пухлин оцінювали за експресією маркера Ki-67. Використовувалися мишачі й кролячі МКАТ й ПКАТ фірми ДАКО (Данія), фірми Thermo scientific (Великобританія), фірми Diagnostic BioSystems (США) й Abcam (США). Для візуалізації первинних антитіл використовували систему детекції UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). В якості хромогену використовували DAB (діамінобензидін). Ступінь поширення мітки враховувався за процентним вмістом пофарбованої цитоплазми клітин від загального числа клітин у полі зору (Ki-67 і p53, bcl-2, MMP-9, CD 34, NIS, Galectin-3, E-Cadherin,). Комплекс морфологічних і морфометричних досліджень проводили на мікроскопі Primo Star (Carl Zeiss) із використанням програм AxioCam (ERc 5s) та Microsoft Excel.

З метою удосконалення хірургічного методу лікування хворих на ФН ЩЗ проведено дослідження ефективності застосування приладів для ВЧЗЖТ при виконанні органозберігаючих операцій. Було відібрано 40 хворих (33 жінки та сім чоловіків, віком від 24 до 59 років; середній вік – $(41,0 \pm 1,92)$ рік) із одновузловим нетоксичним зобом, у яких при хірургічному лікуванні застосовувалась методика зварювання живих тканин апаратом ВЧЗЖВ «Патонмед® ЕКВ3-300». Групу порівняння складала аналогічна за віком і статтю група пацієнтів (36 жінок; чотири чоловіка, віком від 19 до 76 років; середній вік $(45,0 \pm 1,74)$ років) з одновузловим нетоксичним зобом і таким же об'ємом операції із застосуванням шовного матеріалу. Частота вихідного струму – (440 ± 44) кГц. Обсяг операції у досліджуваній й контрольній групах – субтотальна резекція частки ЩЗ. Порівнювалися наступні параметри: тривалість хірургічного втручання; необхідність хірургічної обробки кукси щитоподібної залози; показання до дренивання післяопераційної рани; частота післяопераційних ускладнень, післяопераційний ліжко-день, функціональний стан ЩЗ в післяопераційному періоді.

Функціональний стан ЩЗ визначали за показниками ТТГ (норма 0,4-4,3 МОд/л), вТ₃ (норма 2,3-6,3 пмоль/л), вТ₄ (норма 10-23 пмоль/л). АТ-ТПО (норма – менше 32 Од/мл). Рівні ТТГ, вТ₃, вТ₄ та АТ-ТПО вимірювали фотометричним методом за допомогою імуноферментного аналізатора “StatFax 2100” (зав. № 4835 свідоцтво № 81754/4 від 26.09.17 р.). Показники вТ₃, вТ₄ визначали із використанням наборів Chema (Росія) шляхом конкурентного імуноферментного аналізу. Рівень ТТГ визначали за допомогою набору Chema (Росія) з використанням «Сендвіч»-варіанту імуноферментного аналізу.

Патоморфологічне дослідження здійснювали комплексом гістологічних методик (стандартне фарбування гематоксилином і еозином, для виявлення та

диференціювання сполучнотканинних структур – фарбування за Ван Гізону). Вивчення та фотографування мікропрепаратів проводили за допомогою мікроскопа «Granum R-60», КНР. Гістологічні методики виконували за прописами, викладеними в керівництві з гістологічної техніки. Оцінка проліферативної та функціональної активності гіперпластичних і пухлинних процесів ЩЗ проводили на мікроскопі «Granum R-60» із подальшим мікрофотографуванням.

Статистичний аналіз даних виконувався за допомогою програми Biostatistics Version 6.0. і передбачав оцінку нормальності, розрахунок основних статистичних параметрів (середнє значення та його помилка, медіана). Застосовано методи параметричної та непараметричної варіаційної статистики. Порівняння часток проведено за допомогою критерію F із використанням ф-перетворення. Для оцінки вірогідності за умов нормальності розподілу досліджуваних змінних застосовувався критерій дисперсійного аналізу t (Ст'юдента). При множинних порівняннях застосовувався модифікований рівень значущості з урахуванням поправки Бонферроні. Для визначення впливу генетико-демографічних показників на схильність до розвитку РЩЗ виконувався однофакторний дисперсійний аналіз. Значущість різниць розподілу хворих за генотипами виконувалась за допомогою критерію χ^2 . Для оцінки діагностичної цінності методів визначалися Sen (sensitivity) – чутливість; Spe (specificity) – специфічність; PPV (positive predictive value) – прогностична цінність позитивного результату; NPV (negative predictive value) – прогностична цінність негативного результату.

Результати досліджень та їх обговорення. Ретроспективний аналіз даних показав, що у клініці ДУ «ШПЕП НАМН» за період 1993-2014 рр. було прооперовано 303 хворих на ФРЩЗ, що становило (18,7 %) всіх пацієнтів із злоякісними новоутвореннями ЩЗ. Після проведення ретельного вивчення історій хвороби та із врахуванням критеріїв включення до дослідження було відібрано 136 хворих. З них жінок було 120 осіб (88,24 %), чоловіків – 16 осіб (11,76 %), співвідношення жінки/чоловіки становило 7,5:1. В усіх хворих діагноз ФРЩЗ підтверджено на етапах попереднього стаціонарного обстеження, клінічного та за допомогою ультразвукового, цитологічного та патоморфологічного досліджень.

За системою TNM в стадії T₁ було виявлено 46 хворих із ФРЩЗ, з них в стадії T_{1a} (мікрокарциноми) було 23 особи (29,49 %), решта (23 особи – 29,49 %) мали стадію T_{1b}. Розміри фолікулярної пухлини становили від 1 до 2 см. У стадії T₂ (розмір пухлини від 2 до 4 см) виявлено 29 хворих (37,18 %), у стадії T₃ – три хворих (3,84 %). Визначена низька ефективність доопераційного обстеження хворих на ФРЩЗ на амбулаторному рівні ендокринологічної служби. Тільки (32,05 %) хворих були прооперовані протягом одного року після виявлення вузлового новоутворення ЩЗ, а (25,64 %) хворих взагалі були направлені для хірургічного лікування через 5-10 років. Зазначене призводить до збільшення ризику метастатичного ушкодження лімфатичних вузлів ший, інвазії ФРЩЗ у капсулу ЩЗ у таких хворих траплялося найчастіше.

При патоморфологічному аналізі сполучення ФРЩЗ з іншими захворюваннями ЩЗ було виявлено, що у шести випадках (7,69 %) фолікулярні карциноми спостерігалися як самостійне захворювання на фоні інтактної паренхіми ЩЗ. У 61,6 випадках (78,6 %) ФРЩЗ сполучався з іншою тиреоїдною патологією. У

33 випадках (42,30 %) фоновим захворюванням був аутоімунний тиреоїдит (АІТ), у 28 (35,7 %) – колоїдний зоб. У 30 пацієнтів (39,3 %) ФРЦЗ діагностували разом з ФА, в 11 випадках (14,3 %) він сполучався з ПРЦЖ. В одному випадку ФРЦЗ (3,6 %) супутньою патологією виявився первинний гіперпаратиреоз з аденомою прищитоподібної залози. У даному дослідженні жоден з випадків ФРЦЗ не спостерігався на фоні дифузного токсичного зоба.

Аналіз обсягів оперативного втручання у хворих на ФРЦЗ показав, що більшість пацієнтів було прооперовано за органозберігаючими принципами. Субтотальну резекцію ЩЗ або однієї з її часток, та гемітиреоїдектомію було виконано у 50 (64,29 %) пацієнтів, у 28 (35,71 %) хворих проведено тиреоїдектомію у зв'язку із поширеністю пухлинного процесу.

Аналіз даних УЗД, проведеного у віддаленому післяопераційному періоді, свідчив про те, що з плином часу обсяг тиреоїдної залишкової тканини значно зменшувався. За протоколами операцій, загальний обсяг тканини після субтотальної резекції ЩЗ або її частки становив – 2-3 см³. Але при проведенні сонографічного дослідження у віддаленому післяопераційному періоді виявлено, що загальний обсяг залишкової тиреоїдної залози значно зменшився до (1,32±0,10) см³ після субтотальної резекції однієї частки ЩЗ, та (1,62±0,1) та (0,66±0,12) см³ після субтотальної резекції ЩЖ та гемітиреоїдектомії, відповідно. Таке зменшення обсягу залишків ЩЗ в післяопераційному періоді можна пояснити процесами склерозування та атрофії внаслідок операційної травми, післяпроменевого ушкодження та розвитку аутоімунних процесів у залишковій тиреоїдній тканині.

Отримано дані щодо післяопераційного лікування хворих, оперованих у клініці в попередні роки з приводу ФРЦЗ. Так, з 78 обстежених хворих різні види променевого лікування отримали 50 осіб (64,10 %): з них 22 хворим (28,21 %) проведено дистанційну гамма-терапію на ложе ЩЗ та шляхи лімфовідтоку, 28 пацієнтів (35,89 %) пройшли РІТ (у середньому два курси), до 28 осіб (35,89 %) променевих методів лікування не застосовувалося. Жодного випадку рецидивування захворювання виявлено не було.

Аналіз післяопераційного диспансерного спостереження показав дуже низьку комплаєнтність пацієнтів з ФРЦЗ. Лише перші два-три роки хворі регулярно відвідували ендокринолога та онколога, в подальшому ці візити набували випадкового характеру. Внаслідок цього контроль за застосуванням гормональної тиреоїдної терапії був втрачений. Хворі або взагалі залишали вживання препаратів тироксину (шість пацієнтів, 7,69 %), або корегували їх дозування безсистемно за власними відчуттями (46 пацієнтів, 58,97 %), а решта контролювала показники тиреоїдної функціональної активності тільки один-два рази на рік (26 пацієнтів, 33,33 %). Дослідження рівня тиреоїдних гормонів в даній групі хворих виявив відсутність досягнення цільового рівня ТТГ у 67 осіб (85,89 %) (табл. 1).

Серед обстежених осіб лише 11 (14,29 %) вживали препарати тироксину у рекомендованому супресивному дозуванні, на що вказують рівні тиреоїдних гормонів (ТТГ – (0,1±0,02) мМОд/л; вТ₄ – (18,2±1,75) пмоль/л; (7,15±0,54) пмоль/л – вТ₃).

Функціональний тиреоїдний стан хворих на фолікулярний рак щитоподібної залози у післяопераційному періоді

Термін останнього контролю тиреоїдної функції, рік, min-max	Функціональний тиреоїдний стан, n (%)		
	гіпертиреоз (супресія)	еутиреоз	гіпотиреоз
6,8±3,12 (1-20)	11 (14,29)	59 (75,00)	8 (10,71)

Добова доза препаратів левотироксину становила від 75 до 150 мкг. 59 осіб (75,0 %) знаходилися в еутиреоїдному стані і приймали тиреоїдні гормони в якості замісної терапії (ТТГ – (2,1±0,15) мМОд/л; вТ₄ – (12,2±0,45) пмоль/л; вТ₃ – (4,15±0,24) пмоль/л.

Добова доза препаратів левотироксину становила від 50 до 100 мкг. Вісім хворих (10,71 %) не одержували тиреоїдні препарати або їх добове дозування було недостатнім, що обумовило розвиток гіпотиреозу (ТТГ – (7,1±0,35) мМОд/л; вТ₄ – (8,2±0,425) пмоль/л; вТ₃ – (1,15±0,14) пмоль/л. Добова доза препаратів левотироксину становила від 0 до 50 мкг.

При дослідженні популяції Харківської області отримані частоти хворих на РЩЗ серед родичів першого та другого ступеня споріднення значно перевищували показники частоти РЩЗ, що свідчить про наявність родинного накопичення РЩЗ. У цілому спадкова обтяженість у хворих на ФРЩЗ та ПРЩЗ не відрізняється, але слід відзначити відсутність хворих на РЩЗ сібсів у хворих на ФРЩЗ при тому, що у хворих на ПРЩЗ частка хворих на РЩЗ сібсів перевищує частку хворих на РЩЗ батьків, що може свідчити про різний характер генетичного контролю цих клінічних форм РЩЗ.

Молекулярно-генетичне дослідження гена PPAR γ поліморфізмів P12A та H449N показало значущі відмінності у розподілах генотипів екзону 2 у зразках тканин ФРЩЗ та ПРЩЗ ($\chi^2=44,441$; $df=2$; $p=0,000$); ФА та ПРЩЗ ($\chi^2 = 47,360$; $df = 2$; $p = 0,000$). Так, серед хворих на ФРЩЗ та ФА поліморфізм P12A/P12A зустрічався значно частіше, ніж у хворих на ПРЩЗ (61,70; 68,97 vs 4,35 %; $\chi^2 = 31,861$; $p = 0,000$ та $\chi^2 = 32,778$; $p = 0,000$ відповідно) (табл. 2). Значущих відмінностей у розподілі хворих за генотипами екзону 6 гена PPAR γ визначено не було ($\chi^2 = 4,460$; $df = 2$; $p = 0,080$).

Частота мутантних гомозигот H449N/H449N у хворих на ФРЩЗ та ПРЩЗ була практично однаковою та складала 22,91 та 25,50 %, відповідно; $\chi^2 = 0,000$; $p = 0,993$. Але розподіл хворих на ФА та ПРЩЗ за генотипами екзону 6 гена PPAR γ визначив значущі відмінності ($\chi^2 = 7,121$; $df = 2$; $p = 0,026$), у той же час значущих відмінностей у розподілі хворих на ФРЩЗ та ФА за генотипами екзону 6 гена PPAR γ визначено не було ($\chi^2 = 4,338$; $df = 2$; $p = 0,114$). Серед осіб із ФА було значно менш, ніж у хворих на ПРЩЗ гомозиготних носіїв нормального алеля С ($\chi^2 = 4,313$; $df = 1$; $p = 0,038$).

Розподіл одиничних нуклеотидних поліморфізмів у хворих на новоутворення щитоподібної залози, %

Поліморфізм	Генотип	Тип патології щитоподібної залози, кількість хворих (n)		
		фолікулярна аденома, n=29	фолікулярний рак, n=48	папілярний рак, n=51
P12A	C/C	0,00	10,62	73,91
	C/G	31,03	27,66	24,74
	G/G	68,97	61,70	4,35
H449H	C/C	6,90	14,58	31,37
	C/T	48,28	62,50	45,10
	T/T	44,83	22,91	25,50

Дані молекулярно-генетичного аналізу підтвердили визначену за даними генетичного аналізу генетичну самостійність ФРЦЗ та ПРЦЗ. Виявлено диференційовану роль мутацій у 2 екзонах та 6 екзонах гена PPAR γ для прогнозування розвитку ФРЦЗ. У спадковій схильності до ФРЦЗ більш значну роль відіграє мутація P12A у 2 екзоні, тоді як поліморфізм H499H у 6 екзоні для визначення клінічного варіанту перебігу РЦЗ не є дуже інформативним. Мутації P12A та H449H у 2 екзонах та 6 екзонах гена PPAR γ асоційовані із фолікулярною структурою неоплазії, але не впливають на варіант (злюкисний або доброякисний) її розвитку.

У результаті проведеного дослідження комбінованого використання діагностичних систем TIRADS та TBSRTC показано більш точні дані для індивідуального прогнозування результатів. У доопераційному періоді за ультразвуковими критеріями злюкисний процес (TIRADS 4B і 5) запідозрений у 76 випадках. З них діагноз карциноми підтверджений у 58 (76,3 %) випадках, а у 18 випадках (23,7 %) – злюкисність не підтверджена.

Підозру на карциному або саму карциному ЩЗ (TBSRTC V і VI) за результатами цитологічного дослідження виявлено в 55 пацієнтів. При заключному гістологічному дослідженні злюкисність процесу підтверджена в 45 (81,8 %) випадках і не підтверджена – в 10 випадках (18,2 %). Позитивне значення за одночасного застосування ультразвукової та цитологічної систем мало більш високу чутливість (93,2 %), ніж кожного з тестів окремо. Специфічність збільшилася до 96 % проти 88 % і 93 % по кожному тесту відповідно.

При аналізі ефективності обох діагностичних систем позитивним вважали результат «+/+», негативним – результат «-/-». Ультразвукова система TIRADS виявилася більш чутливою (89,0 %), ніж цитологічне дослідження TBSRTC, яке правильно виявило лише 69,2 % злюкисних новоутворень, але мало вищу специфічність, правильно діагностуючи доброякісну патологію в 93,3 % випадків.

Для TIRADS діагностична цінність позитивного тесту на рак ЩЗ була низькою й склала 76 %. Це означає, що у третини пацієнтів пухлина виявиться доброякісною. Прогностична цінність цитологічного тесту на рак ЩЗ була вищою і

склала 81,8 %. При цьому прогностична значимість негативного результату для системи TBSRTC виявилася нижче (87,4 %), ніж для TIRADS. Було проведено дослідження цінності ультразвукових критеріїв для індивідуального прогнозу результатів при цитологічному висновку – фолікулярна неоплазія – TBSRTC IV. У доопераційному періоді за ультразвуковими критеріями злоякісний процес (TIRADS 4B і 5) запідозрений у 40 випадках. З них діагноз карциноми підтверджений у 35 (87,5 %) випадках, а у п'яти випадках (12,5 %) – результат був доброякісний. Тестування на відсутність злоякісності досягає 95,5 %. Доброякісність процесу підтверджена в 105 (95,5 %) випадках, і не підтверджена – в п'яти випадках (4,5 %) (табл. 3).

Таблиця 3

Частота підтверджених випадків злоякісних і доброякісних новоутворень ЩЗ при тестуванні за системою TIRADS у «сірій зоні»-TBSRTC IV .

Варіант УЗ оцінки	Кількість осіб, n	Результат остаточного гістологічного дослідження			
		злоякісність		доброякісність	
		n ₁	%	n ₂	%
TIRADS +	40	35	87,50	5	12,50
TIRADS –	110	5	4,50	105	95,50

Примітки:

«+» – позитивний результат тестування на злоякісність;

«–» – негативний результат тестування на злоякісність.

Проведене дослідження імуногістохімічних маркерів показало найвищий рівень експресії маркера проліферації Ki-67 у тканинах ФРЦЗ (72,0 %), найнижчий у нормофолікулярних ФА. Аденоми солідної та фетально-ембріональної будови займали проміжне положення (10 і 40 % відповідно), що вірогідно свідчить про найвищий потенціал останніх до малігнізації й подальшого метастазування (рис. 1).

%

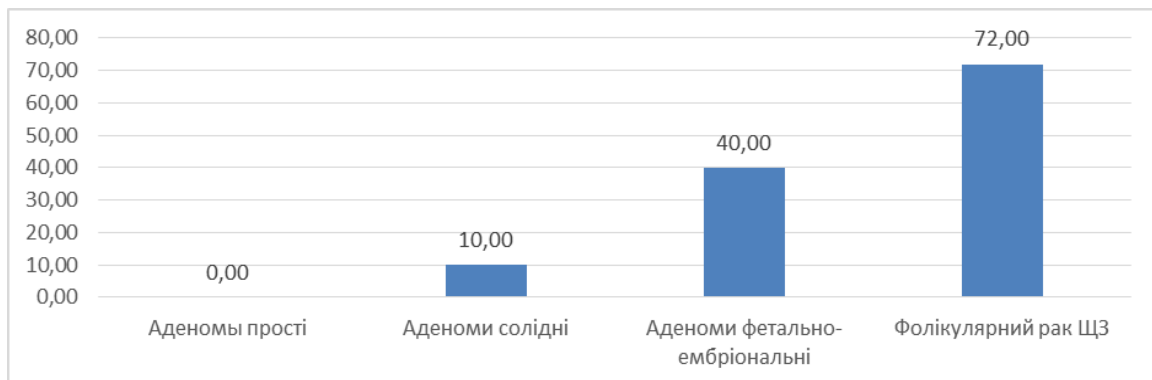


Рис. 1. Частота експресії Ki-67 у тканинах фолікулярних пухлин ЩЗ

Висока частота експресії p53 в тканинах солідних, ембріонально-фетальних ФА та ФРЦЗ (50, 90 68 % відповідно) вказує на значні порушення процесу апоптозу при вказаних патологіях, прості ФА тільки у 20 % випадків експресували даний маркер, що «зближує» їх з нормальною тиреоїдною паренхімою (рис. 2).

%

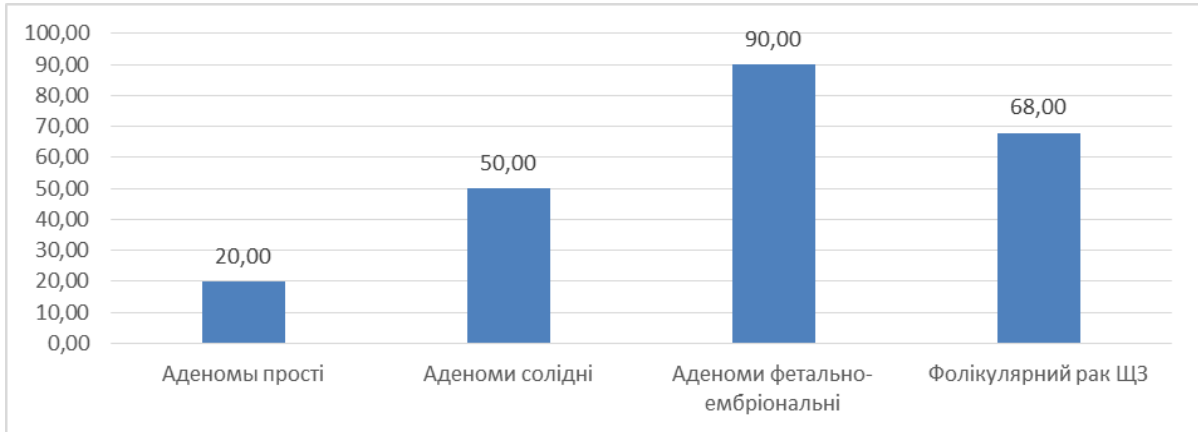


Рис. 2. Частота експресії p53 в тканинах фолікулярних пухлин ЩЗ

Також, про втрату апоптотичних властивостей клітин як доброякісних тиреоїдних аденом, так і ФРЦЗ, свідчить високий рівень експресії bcl-2.

Отримані нами дані вказують на різний характер експресії NIS в залежності від морфологічної структури ФН.

Високий рівень експресії NIS (80 %) в тканинах простих ФА свідчить про їх близькість до характеристик нормально-функціонуючої тканини ЩЗ, тоді як ФРЦЗ (44 %) та інші типи ФА значною мірою втратили такі властивості. Крім того, отримані дані вказують на можливий незадовільний ефект РЙТ при поширених формах ФРЦЗ та ПРЦЗ у зв'язку із відсутністю системи транспортування ізотопів до цитоплазми пухлинних клітин (рис. 3).

%

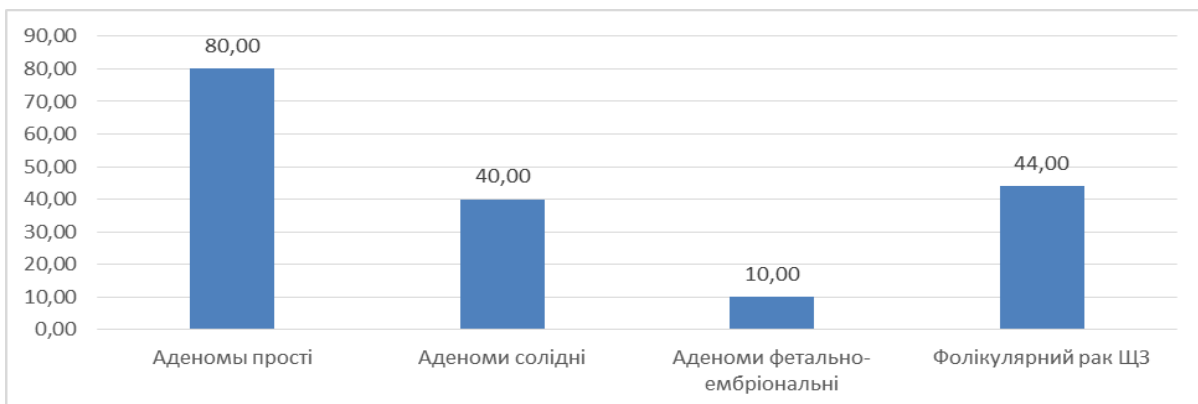


Рис. 3. Частота експресії NIS у тканинах фолікулярних пухлин ЩЗ

За власними даними, експресія Galectin-3 і E-cadherin була високою в більшості досліджуваних зразків фолікулярних неоплазій ЩЗ як доброякісної, так і злоякісної природи. Вірогідних різниць між частотами експресії виявлено не було, тому застосування вказаного маркера для диференційної діагностики рака ЩЗ вважається досить сумнівною.

Отримані дані щодо експресії CD34 свідчать про високий рівень ангиогенезу фолікулярних пухлин ЩЗ, що у випадку ФРЩЗ має негативне прогностичне значення. Результати дослідження клітинної експресії MMP-9 свідчать про активні процеси руйнування екстрацелюлярного матриксу в усіх групах фолікулярних неоплазій, особливо в тканинах ФРЩЗ, що вказує на високий потенціал злоякісної тканини до інвазії в оточуючі тканини та гематогенного метастазування.

Таким чином, імуногістохімічне дослідження фолікулярних неоплазій виявило високий рівень спорідненості доброякісних аденом ЩЗ і ФРЩЗ за показниками проліферації, порушеннями механізмів апоптозу, клітинного диференціювання, ангиогенезу.

Проведений порівняльний аналіз ефективності та безпеки органозберігаючих оперативних втручань у хворих на ФН, виконаних традиційним способом та із застосуванням апарату ВЧ ЗЖТ «Патонмед® ЕКВЗ-300» показав переваги останнього. Використання апарату зменшило час операції, забезпечило кращу експозицію в рані, удосконалило хірургічну обробку залишкової тканини ЩЗ, дозволило уникнути пошкодження зворотних нервів, скоротило термін дренивання післяопераційної рани. скоротився післяопераційний ліжко-день з 5 до 3 діб (табл.4).

Таблиця 4

Порівняльна характеристика стандартних хірургічних втручань та операцій із застосуванням технології ВЧЗЖТ у хворих на доброякісні фолікулярні неоплазії щитоподібної залози, n (%), $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$

Показник	Група, кількість обстежених	
	стандартне хірургічне втручання	Хірургічне втручання із застосуванням апарату ВЧЗЖТ «Патонмед»
1	2	3
Кількість хворих, n (%)	40 (100)	40 (100)
Тривалість операції, хв	54,13±1,46	40,63±1,26
	p < 0,02	
Необхідність прошивання кукс ЩЗ, n (%)	40 (100)	4 (10)
	p < 0,001	

Продовження табл. 4

1	2	3
Використання дренивання післяопераційної рани, n (%)	32 (80)	4 (10)
	p < 0,001	
Тривалість дренивання, доба	3,06±0,12	1,50±0,29
	p < 0,05	
Частота інтраопераційним ускладнень, n (%)	2 (5,0)	-
Частота післяопераційних ускладнень, n (%)	3 (7,5)	-
Післяопераційний ліжко-день, n	5	3
	p < 0,05	

Примітка. p – вірогідність різниць показників груп, що порівнюються.

Проведений аналіз функціонального стану ЩЗ через один місяць після оперативного втручання у цих груп хворих виявив, що частота післяопераційного гіпотиреозу у пацієнтів, що були оперовані при застосуванні апарата ВЧ ЗЖТ «Патонмед® ЕКВЗ-300» становить 15 % проти 32 % оперованих виключно за традиційною методикою (табл. 5).

Таблиця 5

Функціональний тиреоїдний стан хворих на доброякісні фолікулярні неоплазії щитоподібної залози після операцій із застосуванням технології високочастотного зварювання

Показник	Група, кількість обстежених, n (%)	
	стандартне хірургічне втручання	хірургічне втручання із застосуванням апарату ВЧЗЖТ «Патонмед»
Загальна кількість хворих	40 (100,00)	40 (100,00)
Еутиреоз	27 (67,50)	34 (85,00)
Гіпотиреоз	13 (32,50)	6 (15,00)

На підставі клінічного досвіду, ретроспективного аналізу результатів хірургічного лікування зі співставленням даних доопераційних та інтраопераційних методів дослідження, вивчення існуючих схем діагностики був запропонований проект діагностично-лікувального алгоритму для вузлової патології ЩЗ, зокрема фолікулярних неоплазій (рис. 4).

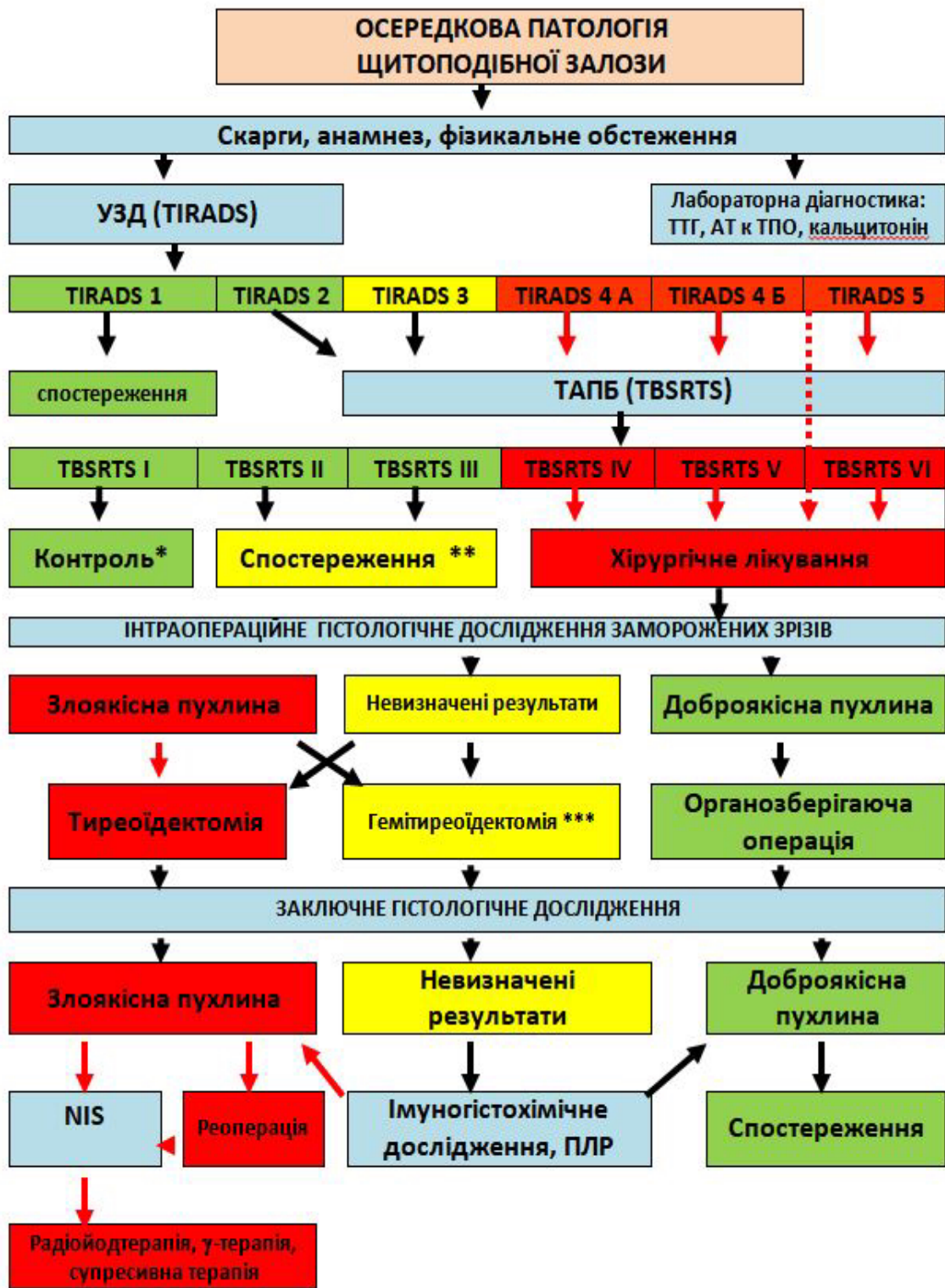


Рис. 4. Діагностично-лікувальний алгоритм для вузлової патології ЩЗ:

* – спостереження, повторна ТАПБ, хірургічне лікування при УЗ ознаках РЩЗ;

** – за умов відсутності клінічних проявів (компресія трахеї, за грудинна локалізація тощо);

*** – якщо пухлина відповідає стадії T_{1a} (TNM – класифікація).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення одного з актуальних питань сучасної ендокринології, яке полягає в розробці та обґрунтуванні нових методів діагностики та лікування хворих на фолікулярні неоплазії щитоподібної залози на підставі визначення клініко-морфологічних, ультразвукових, цитологічних, імуногістохімічних, молекулярно-генетичних особливостей та прогностичних факторів малігнізації.

1. За умов виконання хірургічного лікування за органозберігаючими методиками (субтотальна резекція щитоподібної залози та гемітиреоїдектомія) з індивідуальним підходом щодо проведення променевої терапії не встановлено жодного випадку рецидиву захворювання, що підтверджує ефективність такої схеми лікування.

2. Метод об'єднаного, комбінованого використання діагностичних систем (TIRADS і TBSRTC) забезпечив більш точні дані для індивідуального прогнозування результатів. Так, позитивне значення при одночасному застосуванні ультразвукової та цитологічної систем мало більш високу чутливість (93,2 %), ніж кожного з тестів окремо. Специфічність діагностування збільшилася до 96 % проти 88 % і 93 % по кожному тесту відповідно.

3. Фолікулярні аденоми солідної та фетально-ембріональної будови за показниками проліферації (Ki-67), порушення механізмів апоптозу (p53 та bcl-2), клітинного диференціювання та функціонування (NIS та E-кадгерини), ангіогенезу (ММП-9 та CD34) мали властивості, більш притаманні злоякісному процесу, що вказує на найвищий потенціал до малігнізації і подальшого метастазування.

4. Доведено, що зниження рівня експресії NIS є прогностичним чинником неефективності проведення радіойодтерапії у післяопераційному періоді.

5. Визначено відповідність успадкування фолікулярного раку щитоподібної залози параметрам полігенної моделі D. Falconer'a, в рамках якої виявлено значний внесок генетичних факторів у розвиток захворювання (93,00 %). Дані молекулярно-генетичного аналізу підтвердили спадкову незалежність фолікулярного та папілярного раків щитоподібної залози. Мутації P12A та H449N у 2 та 6 екзонах гена PPAR γ виявилися асоційованими із фолікулярною структурою тиреоїдних неоплазій, але не впливали на варіант (злоякісний або доброякісний) її розвитку.

6. Обґрунтовано доцільність впровадження технології високочастотного зварювання тканин при проведенні органозберігаючих хірургічних втручань на щитоподібній залозі. Застосування апарата високочастотного зварювання живих тканин «Патонмед®» ЕКВЗ-300 скоротило час операції, забезпечило кращу експозицію операційного поля, мінімізувало ризик пошкодження нервів гортані або прищитоподібних залоз, знизило частоту післяопераційного гіпотиреозу з 32,5 до 15,0 % у порівнянні із стандартним хірургічним втручанням.

7. Запропоновано проект діагностично-лікувального алгоритму, який враховує дані доопераційних та інтраопераційних методів дослідження, що суттєво покращує існуючі схеми діагностики і лікування хворих на фолікулярні неоплазії щитоподібної залози.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ультразвукове дослідження щитоподібної залози й лімфатичних вузлів шиї є обов'язковим дослідженням для усіх пацієнтів із підозрою на вузлову патологію щитоподібної залози. При цьому висновок повинен відповідати уніфікованій класифікації TIRADS, а ТАПБ, якщо проводиться, у відповідності до класифікації TBSRTC (2009 р.) При визначенні тактики ведення пацієнта рекомендується комбіноване застосування систем TIRADS й TBSRTC що забезпечує більш точні дані для індивідуального прогнозування результатів.

2. Відзначаючи високу частоту мутації PAX8-PPAR γ в ФН та її специфічності, визначення перестановки PAX8-PPAR γ в матеріалі як при ТАПБ, так і при остаточному гістологічному дослідженні, може виявитися корисним допоміжним методом диференціальної діагностики вузлових новоутворень щитоподібної залози.

3. При інтраопераційно встановленому фолікулярному раку щитоподібної залози можливе виконання операції в органозберігаючому обсязі (гемітиреоїдектомія) при розмірах пухлини до 2,0 см (T_{1a-b} – за класифікацією TNM) за умов відсутності регіонарного та віддаленого метастазування, сімейного анамнезу злюкисних тиреоїдних захворювань, а також попереднього доопераційного обговорення тактики лікування з пацієнтом.

4. У випадках складності патоморфологічної диференційної діагностики фолікулярних неоплазій стандартні дослідження повинні доповнюватися визначенням комплексу імуногістохімічних маркерів (Ki-67 p53 та bcl-2). Визначення рівня експресії NIS може бути використано в якості прогностичного маркера ефективності радіоїодтерапії.

5. З метою удосконалення хірургічної техніки (скорочення часу операції, профілактики інтра- та післяопераційних ускладнень) у хворих на фолікулярні неоплазії щитоподібної залози рекомендується застосування електрохірургічних приладів високочастотного зварювання тканин, зокрема «Патонмед» ЕКВЗ 300[®].

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Комбинированное применение классификационных систем TI-RADS и TBSRTC для дифференциальной диагностики узловой патологии щитовидной железы / Ю.И. Караченцев, Е.П. Корчагин, Н.И. Гойденко, В.В. Хазиев, В.Н. Дубовик, М.Е. Сазонов, Л.В. Герасименко, О.В. Тяжелова. *Журнал НАМН України*. 2015. Т. 21, № 3-4. С. 389-393. (Дисертанту належить розробка плану дослідження, роль у зборі даних, статистичному аналізі та їх обговоренні, формулюванні висновків).

2. Сазонов М.Є. Визначення експресії натрій-йод симпортера в високодиференційованих папілярних карциномах і фолікулярних неоплазіях щитоподібної залози *Проблеми ендокринної патології*. 2017. № 4. С. 23-28.

3. Сазонов М.Є. Застосування високочастотного зварювання живих тканин при операціях на щитоподібній залозі. *Харківська хірургічна школа*. 2017. № 5-6 (86-87). С. 60-64.

4. Сазонов М.Є., Корчагін Є.П., Гойденко Н.І. Визначення експресії імуногістохімічних маркерів апоптозу та проліферації у тканинах фолікулярних неоплазій щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017.

Т. 13, № 8. С 50-55. *(Дисертанту належить розробка ідеї і плану дослідження, концепція роботи, ключова роль у наборі матеріалу, статистичному аналізі та їх обговоренні, формулюванні висновків).*

5. Молекулярно-генетические маркеры развития фолликулярного рака щитовидной железы / М.Е. Сазонов, С.А. Штандель, Ю.И. Караченцев, В.В. Хазиев, В.Н. Дубовик, И.В. Гопкалова. *Проблеми ендокринної патології*. 2018. № 2. С. 25-31. *(Дисертанту належить аналіз даних наукової літератури, розроблений дизайн дослідження, проведено набір матеріалу, статистичну обробку результатів, аналіз отриманих результатів та написання статті).*

6. Варианты сполучення раку щитоподібної залози з іншими захворюваннями тиреоїдної паренхіми / Ю.И. Караченцев, В.М. Дубовик, В.В. Хазієв, І.В. Гопкалова, Л.В. Герасименко, М.Є. Сазонов. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Чотирнадцяті Данилевські читання) : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 2-3 бер. 2015 р. Харків, 2015. С. 14-20. (Дисертантом розроблений дизайн дослідження, проведено аналіз, статистичну обробку отриманих результатів).*

7. Комбинирование систем TIRADS и TBSRTC в дифференциальной диагностике узловой патологии щитовидной железы / Ю.И. Караченцев, Е.П. Корчагин, В.В. Хазиев, В.Н. Дубовик, М.Е. Сазонов, Н.И. Гойденко. *Ендокринна патологія у віковому аспекті : матеріали XIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 26-27 листоп. 2015 р. Харків, 2015. С. 40-42. (Автором здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).*

8. Определение экспрессии натрий-йод симпортера в диагностике папиллярного рака щитовидной железы / Ю.И. Караченцев, В.Н. Дубовик, Н.И. Гойденко, В.В. Хазиев, И.В. Гопкалова, Е.П. Корчагин, Л.В. Герасименко, М.Е. Сазонов. *Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XXV Рос. симп. с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения», Самара, 1-3 окт. 2015 г. Самара, 2015. С. 153-155. (Автором здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).*

9. Клінічні особливості фолікулярного раку щитоподібної залози / Ю.И. Караченцев, В.М. Дубовик, В.В. Хазиев, Є.П. Корчагін, М.Е. Сазонов, І.В. Гопкалова, О.В. Тяжелова. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (П'ятнадцяті Данилевські читання) : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 10-11 бер. 2016 р. Харків, 2016. С. 43. (Автором здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).*

10. Дослідження експресії імуногістохімічних маркерів для диференційної діагностики фолікулярних новоутворень щитоподібної залози / Ю.И. Караченцев, М.Є. Сазонов, Н.І. Гойденко, В.В. Хазієв, В.М. Дубовик, Є.П. Корчагін. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Шістнадцяті Данилевські читання) : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 2-3 бер. 2017 р. Харків, 2017. С. 43-44. (Автором здійснювався пошук літературних*

джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).

11. Визначення експресії натрій-йод симпортера при високодиференційованих папілярних карциномах і фолікулярних неоплазіях щитоподібної залози / Ю.І. Караченцев, М.Є. Сазонов, В.В. Хазієв, В.М. Дубовик, Є.П. Корчагін, Л.В. Герасименко, А. Коркелія. *Актуальні питання діагностики та лікування раку щитоподібної залози: матеріали наук.-практ. конф з міжнар. участю, Харків, 1-2 червня. 2017 р. Харків, 2017. С. 66-69. (Автором здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).*

12. Поліморфізм гена PAX8-PPAR і клінічні варіанти рака щитовидної залози / Ю.І. Караченцев, М.Є. Сазонов, С.А. Штандель, В.В. Хазієв, В.Н. Дубовик, Е.П. Корчагін, Л.В. Герасименко. *Ендокринна патологія у віковому аспекті : матер. XV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 23-24 лист. 2017 р. Харків, 2017. С. 41-42. (Автором здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).*

13. Особливості наследственной предрасположенности развития рака щитовидной железы / С.А. Штандель, Ю.І. Караченцев, М.Є. Сазонов, В.В. Хазієв, И.В. Гопкалова. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Сімнадцяті Данилевські читання) : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, що присвячена 25-річчю заснування НАМН України Харків, 1-2 бер. 2018 р. Харків, 2018. С. 143-144. (Автором здійснювався пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).*

АНОТАЦІЯ

Сазонов М.Є. Особливості клініко-морфологічних і прогностичних факторів фолікулярних неоплазій щитоподібної залози. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – едокринологія. – Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, 2018.

Дисертація присвячена одному із актуальних питань ендокринології, а саме, вивченню фолікулярних неоплазій (ФН) щитоподібної залози (ЩЗ). При аналізі статевих особливостей розвитку фолікулярного раку (ФРЩЗ) виявлена перевага жінок (91,0 % проти 9,0 % чоловіків). За системою TNM – більшість становили форми T₁N₀M₀, T₂N₀M₀. Значна кількість хворих (64,29 %) прооперована за органозберігаючими методиками (субтотальна резекція ЩЗ або гемітиреоїдектомія). Профілактичну лімфодисекцію не виконували, а тільки видаляли клінічно значущі метастази (дев'ять випадків – 11,54 %). 11 хворих (14,29 %) застосовували препарати тироксину в супресивному дозуванні, 59 осіб (75,0 %) – в якості замісної терапії, а восьми хворих (10,71 %) не одержували терапії і знаходились у стані гіпотиреозу. Виявлено роль мутацій у 2 та 6 екзонах гена PPAR γ для прогнозування розвитку ФРЩЗ. У спадковій схильності до ФРЩЗ більш значну роль відіграє мутація P12A у 2 екзоні, тоді як поліморфізм H499H у 6 екзоні для визначення клінічного варіанту перебігу РЩЗ не є інформативним. Мутації P12A та H449H у 2

та 6 екзонах гена PPAR γ асоційовані із структурою неоплазії не впливали на варіант (зляжисний або доброякісний) її розвитку. Аналіз комбінованого використання діагностичних систем TIRADS і TBSRTC показав високу чутливість (93,2 %), ніж кожного з тестів окремо. Специфічність збільшилася до 96 % проти 88 % і 93 % відповідно. Тестування на відсутність зляжисності досягає 95,5 %. Дослідження імуногістохімічних маркерів показало найвищий рівень експресії Ki-67 у тканинах ФРЦЗ (72,0 %). Аденоми солідної та фетально-ембріональної будови займали проміжне положення (10 і 40 %, відповідно), що, вірогідно, свідчить про найвищий потенціал малігнізації. Висока частота експресії p53 та bcl-2 в тканинах солідних, ембріонально-фетальних ФА та ФРЦЗ (50, 90 та 68 %, відповідно) вказує на значні порушення апоптозу. Високий рівень експресії NIS (80 %) в тканинах простих ФА свідчить про їх близькість до характеристик нормально-функціонуючої тканини ЩЗ, тоді як ФРЦЗ (44 %) та інші типи ФА значною мірою втратили такі властивості. Експресія Galectin-3, E-cadherin та CD34 була високою в більшості досліджуваних зразків ФН ЩЗ, що свідчить про високий рівень ангиогенезу, а у випадку ФРЦЗ має негативне прогностичне значення. Використання апарату Патонмед[®] зменшило час операції, удосконалило хірургічну обробку залишкової тканини ЩЗ, дозволило уникнути ускладнень, скоротило термін дренивання, призвело до скорочення післяопераційного ліжка-дня з 5 до 3 діб, знизило частоту післяопераційного гіпотиреозу.

Ключові слова: фолікулярні неоплазії, фолікулярний рак щитоподібної залози, фолікулярні аденоми, PPAR γ , Ki-67, p53, bcl-2, високочастотне зварювання живих тканин.

АННОТАЦІЯ

Сазонов М.Е. Особенности клинико-морфологических и прогностических факторов фолликулярных неоплазий щитовидной железы. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, 2018.

Диссертация посвящена одному из актуальных вопросов эндокринологии, а именно, изучению фолликулярных неоплазий (ФН) щитовидной железы (ЩЖ). По системе TNM – большинство составляли формы T₁N₀M₀, T₂N₀M₀. Значительное количество больных (64,29 %) были прооперированы по органосохраняющими методикам (субтотальная резекция ЩЖ или гемитиреоидектомия). 11 больных (14,29 %) применяли препараты тироксина в супрессивной дозе, 59 человек (75,0 %) – в качестве заместительной терапии. Выявлена роль мутаций в 2 и 6 экзонах гена PPAR γ для прогнозирования развития ФРЦЖ. В наследственной предрасположенности к ФРЦЖ более значительную роль играет мутация Р12А в 2 экзоне. Мутации Р12А и Н449Н в 2 и 6 экзонах гена PPAR γ ассоциированы со структурой неоплазии, и не влияли на вариант (злокачественный или доброкачественный) ее развития. Анализ комбинированного использования диагностических систем TIRADS и TBSRTC показал высокую чувствительность (93,2 %), в сравнении с каждым из тестов. Специфичность увеличилась до 96 % против 88 % и 93 % соответственно. Тестирование на отсутствие злокачественности достигает 95,5 %.

Исследование иммуногистохимических маркеров показало высокий уровень экспрессии Ki-67 в тканях ФРЦЖ (72,0 %). Аденомы солидной и фетально-эмбриональной структуры занимали промежуточное положение (10 и 40 % соответственно). Высокая частота экспрессии p53 и bcl-2 в тканях солидных, эмбрионально-фетальных ФА и ФРЦЗ (50, 90 и 68 % соответственно) указывает на значительные нарушения апоптоза. Высокий уровень экспрессии NIS (80 %) в тканях простых ФА указывает на их близость к характеристикам нормально-функционирующей ткани щитовидной железы, тогда как ФРЦЗ (44 %) и другие типы ФА в значительной степени утратили такие свойства. Использование аппарата Патонмед® уменьшило время операции, оптимизировало хирургическую обработку остаточной ткани ЩЗ, позволило избежать осложнений, сократило срок дренирования, привело к сокращению послеоперационного койко-дня с 5 до 3 суток, снизило частоту послеоперационного гипотиреоза.

Ключевые слова: фолликулярные неоплазии, фолликулярный рак щитовидной железы, фолликулярные аденомы, PPAR γ , Ki-67, p53, bcl-2, высокочастотная сварка живых тканей.

ABSTRACT

Sazonov M.Ye. Special characteristics of clinico-morphological and prognostic factors of thyroid follicular neoplasms. – Manuscript copyright.

Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences in Specialty 14.01.14 – endocrinology. – State Institution «V.Ya. Danylevskiy Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, 2018.

The thesis is dedicated to one of the urgent issues of endocrinology, namely, the study of follicular neoplasms of the thyroid gland. When analyzing sex characteristics, significant predominance of the number of women (91,0 % vs. 9,0 % of men) was identified. According to the TNM system, the majority had T1N0M0, T2N0M0 forms, forms of thyroid cancer without the damage to the lymphatic system of the thyroid and neck, and without distant metastases, which indicates the timely diagnosis establishment and adequate surgical treatment. A significant number of patients (64,29 %) has been operated by organ-preserving techniques (subtotal resection of the thyroid or hemithyroidectomy) followed by radiation therapy and administration of thyroid drugs in a substitution or suppressive dosing regimens; 28 (35,71 %) patients have been subjected to thyroidectomy due to the extent of the tumor process. In no case preventive lymph node dissection was performed, but only clinically relevant metastases in lymph nodes were removed (9 cases, 11,54 %). At the same time, over the follow-up observation period of up to 20 years, no case of regional or distant lymphangitic metastasis was detected, and also no case of FTC relapse was reported, suggesting the efficacy of the prescribed treatment regimens. Only 11 (14,29 %) of the examined patients took thyroxine drugs in a recommended suppressive dosing regimen, 59 subjects (75,0 %) received thyroid hormones as a substitution therapy, and 8 patients (10,71 %) did not receive any thyroid drugs at all. The differentiating role of mutations in exon 2 and exon 6 of the PPAR γ gene in predicting the development of FTC has been identified. Mutation of P12A in exon 2 plays a more significant role in genetic predisposition to FTC, while polymorphism of H499H in exon 6 is not very informative for determining clinical variant of the course of thyroid cancer. Mutation of P12A and H449H in exon 2 and exon 6 of the PPAR γ gene are

associated with the follicular structure of neoplasia, but do not affect the variant (malignant or benign) of its development. The conducted study of the combined use of the TIRADS and TBSRTC diagnostic systems showed more accurate data for individual prognosis of results. The malignant process suspected in the preoperative period according to ultrasound criteria was confirmed in 76,3 % of cases. The positive value with the concurrent use of the ultrasound and cytological systems had a higher sensitivity (93,2 %) compared to sensitivity of each of the tests performed separately. Specificity increased to 96 % versus 88 % and 93 % for each of the test respectively. Within this fragment of work, we studied the value of ultrasound criteria for individual prognosis of results in the setting of the cytological conclusion of follicular neoplasm – TBSRTC IV. The malignant process suspected according to ultrasound criteria was confirmed in 87,5 % of cases. The testing for the absence of malignancy reaches 95,5 %. The conducted study of immunohistochemical markers showed the highest level of expression of the Ki-67 proliferation marker in tissues of FTC (72,0 %), while its lowest level was present in normofollicular FAs. Adenomas of the solid and fetal-embryonic structure were in an intermediate position (10 and 40 % respectively), which likely indicates the highest potential of the latter for malignization and subsequent metastasis. The high rate of expression of p53 in tissues of solid, fetal-embryonic FAs and FTC (50, 90, and 68 % respectively) indicates significant disorder of the apoptosis process in these pathologies; simple FAs expressed this marker only in 20 % of cases, which «brings them closer» to normal thyroid parenchyma. The high level of expression of bcl-2 also suggests the loss of apoptotic properties of cells in both benign thyroid adenomas and FTC. The data obtained suggest the different nature of expression of NIS depending on the morphological structure of FN. The high level of expression of NIS (80 %) in tissues of simple FAs indicates their proximity to the characteristics of the normal-functioning tissue of the thyroid gland, while FTC (44 %) and other types of FA have markedly lost such properties. In addition, the data obtained suggest a possible unsatisfactory effect of RIT in advanced forms of FTC and PTC due to the lack of a system of isotope transport to the cytoplasm of tumor cells. The obtained data on expression of CD34 indicate a high level of angiogenesis of thyroid follicular tumors, which has a negative prognostic value in the case of FTC. Results of the study of MMP-9 cell expression indicate active processes of destruction of extracellular matrix in all groups of follicular neoplasms, especially in tissues of FTC, which suggests a high potential of the malignant tissue for invasion into surrounding tissues and hematogenous metastasis. The comparative analysis of efficacy and safety of organ-preserving surgical interventions in patients with FN carried out in a traditional way and using Patonmed® EKVZ-300 apparatus for high-frequency living tissue welding showed advantages of the latter. The use of the Patonmed® apparatus significantly reduced the time of surgery, ensured better exposure in the wound, improved surgical treatment of the residual thyroid tissue, allowed for avoiding damage to the recurrent nerves, shortened the duration of drainage of the postoperative wound, and resulted in reduction of the mean postoperative bed day for patients from 5 to 3 days. Subsequently, reduction in the incidence of postoperative hypothyroidism was detected.

Key words: follicular neoplasms, follicular thyroid cancer, follicular adenomas, ultrasound examination, fine-needle aspiration biopsy, PPAR γ , Ki-67, p53, bcl-2, high-frequency welding of living tissues.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ, СКОРОЧЕНЬ

АІТ	– аутоімунний тиреоїдит
АТ-ТПО	– антитіла до тиреоїдної пероксидази
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
вТ ₃	– вільний трийодтиронін
вТ ₄	– вільний тироксин
ВЧЗЖТ	– метод високочастотного зварювання живих тканин
МКАТ	– моноклональні антитіла
ММП	– матриксні металопротеїнази
ПКАТ	– поліклональні антитіла
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПРЩЗ	– папілярний рак щитоподібної залози
РЙТ	– радіойодтерапія
РФП	– радіофармпрепарат
РЩЗ	– рак щитоподібної залози
СМ	– ступінь метизації
ТАПБ	– тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія
ТТГ	– тиреотропний гормон гіпофіза
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФА	– фолікулярна аденома
ФН	– фолікулярна неоплазія
ФРЩЗ	– фолікулярний рак щитоподібної залози
ЩЗ	– щитоподібна залоза
NIS	– натрій/йод симпортер
TBSRTC	– The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology
TIRADS	– Thyroid Imaging Reporting and Data System