

УДК: 616.441-002: 616-002.18

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.008>**ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВУЗЛОВОГО ЕНДЕМІЧНОГО ЗОБУ НА ТЛІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ****Шеремет М.І.¹, Шідловський В.О.², Ткачук Н.П.¹, Шідловський О.В.²,
Гирла Я.В.¹, Білоокій О.В.¹**¹ ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Кафедра хірургії №1 (зав. - проф. Полянський І.Ю.)

² ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"

Кафедра хірургії №1 з урологією, малоінвазивною хірургією та нейрохірургією імені професора Л.Я. Ковальчука (зав. - проф. Беденюк А.Д.)

Реферат

Мета. Визначення маркерів для прогнозування клінічного перебігу та вибору обсягу хірургічного втручання у хворих на вузловий зоб на тлі автоімунного тиреоїдиту шляхом визначення активності оксидантних, автоімунних та апоптотичних процесів.

Матеріал і методи. Обстежено 95 хворих на односторонній вузловий та багатовузловий зоб на тлі автоімунного тиреоїдиту після операції та у віддаленому післяопераційному періоді. Оцінювали активність пероксидного окиснення та стан антиоксидантних систем, рівень прозапальних цитокінів, активність апоптотичних процесів, функцію щитоподібної залози, рівень антитіл до тиреопероксидази і за даними УЗД структурні зміни в залозі.

Результати й обговорення. Проведене дослідження засвідчує, що у хворих на вузловий зоб на тлі автоімунного тиреоїдиту у віддаленому періоді після хірургічного лікування спостерігається значне підвищення індексу перекисного окиснення та зниження активності антиоксидантних систем захисту від придушення апоптотичних процесів і активація прозапальних цитокінів. Ці процеси призводять до функціональної недостатності, гіперплазії та прогресування структурних порушень паренхіми щитоподібної залози, що в кінцевому підсумку призводить до прогресування її функціональної недостатності та неадекватного довгострокового результату лікування.

Висновки. Проведене дослідження дозволило уточнити показання та протипоказання до вибору методів операцій у хворих на вузловий ендемічний зоб на тлі автоімунного тиреоїдиту з урахуванням параметрів окислювальних процесів, рівня прозапальних цитокінів, активності апоптозу та функціональної спроможності щитоподібної залози.

Ключові слова: вузловий зоб, автоімунний тиреоїдит, апоптоз, цитокіни, пероксидне окиснення, об'єм операції

Abstract

PROGNOSIS OF REMOTE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF NODULAR ENDEMIC GOITER WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

SHEREMET M.I.¹, SHIDLOVSKIY V.O.²,TKACHUK N.P.¹, SHIDLOVSKIY O.V.², GYRLA Y.V.¹,
BILOOKIY O.V.¹¹ Bukovinsky State Medical University in Chernivtsi² The I.Ya. Gorbachevsky State Medical University in Ternopil

Aim. Determination of markers for clinical course prediction and choice of surgical intervention in patients with nodular goiter against the background of autoimmune thyroiditis by studying the activity of oxidant, autoimmune and apoptotic processes.

Materials and Methods. Ninety-five patients with unilateral nodular and multinodular goiter against the background of autoimmune thyroiditis after the operation and in the remote postoperative period were examined. The activity of peroxide oxidation and the state of antioxidant systems, the level of proinflammatory cytokines, the activity of apoptotic processes, the thyroid gland function, levels of thyroid peroxidase antibodies, and structural changes in the gland revealed by ultrasound were examined.

Result and Discussion. The study shows that in patients with nodular goiter against the background of autoimmune thyroiditis a significant increase in the index of peroxidation and decrease in the activity of antioxidant defense systems against the suppression of apoptotic processes and the activation of proinflammatory cytokines are seen in the remote period after the surgical treatment. These processes lead to functional failure, hyperplasia and progressive structural pathology of the thyroid gland, leading ultimately to progressive functional thyroid gland failure and inadequate long-term outcome of treatment.

Conclusions. The conducted study allowed clarifying indications and contraindications to the selection of surgical procedures in patients with endemic nodular goiter against the background of autoimmune thyroiditis, considering the parameters of oxidative processes, the level of proinflammatory cytokines, apoptosis and the functional capacity of the thyroid gland.

Key words: nodular goiter, autoimmune thyroiditis, apoptosis, cytokines, peroxide oxidation, volume of surgery

Вступ

У джерелах літератури трапляється багато публікацій, присвячених вивченню апопто-

тичних процесів у патогенезі вузлового зобу на тлі автоімунного тиреоїдиту [1-6]. Однак, дані по дослідженню маркерів, які беруть участь в регуляції апоптозу та проліферації в тканинах щитоподібної залози при АІТ представляються досить розрізненими і часом суперечливими, які вимагають певної систематизації для використання їх показників для оптимізації діагностики і прогнозування перебігу вузлового зоба на тлі автоімунного тиреоїдиту [7-9].

На сьогодні актуальним є питання механізмів, що лежать в основі порушення регуляції системи імунітету при автоімунній патології. Перспективним напрямком цього дослідження є вивчення апоптозу, який забезпечує швидке видалення пошкоджених і потенційно небезпечних для організму клітин [10-14]. У літературі є переконливі докази існування взаємозв'язку між порушенням регуляції процесу апоптозу і розвитком автоімунних та інших захворювань, що супроводжуються зниженням ефективності імунологічного нагляду. Дослідженнями ряду авторів показані механізми пригнічення і гіперактивації імунітету, які пов'язані із модуляцією апоптозу, в тому числі Fas - індукованою загибеллю клітин. CD95 антиген (також відомий як Fas або Apo-1) і Fas ліганд, відіграють ключову роль у апоптозі клітин імунної системи, як у функції ефекторних молекул цитотоксичних Т-лімфоцитів так і в усуненні активованих лімфоцитів шляхом пригнічення імунної відповіді [15-18].

Мета праці - визначення маркерів прогнозування клінічного перебігу та вибору об'єму операції у хворих на вузловий ендемічний зоб на тлі автоімунного тиреоїдиту з урахуванням активності оксидантних, автоімунних та апоптотичних процесів.

Матеріал і методи

Хірургічне лікування було проведене у 95 хворих на односторонній вузловий та багатовузловий зоб на тлі автоімунного тиреоїдиту, з них у 67 (70,5%) був односторонній зоб і у 28 (29,5%) - багатовузловий. Вік хворих - від 18

до 45 років. Термін спостереження за пацієнтами після операції у віддаленому післяопераційному періоді - від 6 місяців до 3-х років. Хворих юнацького віку було 11 (11,5%); зрілого віку першого періоду - 29 (30,5%); зрілого віку другого періоду 55 (58%).

За результатами оцінки віддалених результатів лікування (операція та комплекс медикаментного лікування) хворих розділили на 2 підгрупи. Пацієнти I-ої підгрупи - це 68 хворих, у яких за даними обстеження у віддалений післяопераційний період не було прогресування порушення функціонального стану ЩЗ, а за даними УЗД структурні зміни в залозі не прогресували, а розміри залишеної частки ЩЗ вірогідно не відрізнялися від передопераційних. Другу підгрупу склали 27 хворих, у яких в цей період дослідження за даними УЗД встановлено погіршення структури, збільшення об'єму залишеної частки ЩЗ, або ж формування вузла чи вузлів у ній на тлі прогресуючої лімфоїдної інфільтрації паренхіми щитоподібної залози, а показники рівнів вТ4 і ТТГ вказували на наявність субклінічного чи середнього ступеня тяжкості гіпотиреозу.

Перед операцією та у віддалений післяопераційний період у хворих обох підгруп оцінювали активність пероксидного окиснення та стан антиоксидантних систем шляхом визначення в сироватці крові ступеня окислювальної модифікації білків (ОМБ), активності церулоплазміну (ЦП); в еритроцитах - вміст малонового альдегіду (МА), активність глутатіонпероксидази (ГП) і каталази (КТ) за загальноприйнятими методиками. Окрім цього вивчали гормональну функцію ЩЗ, рівень антитіл до тиреопероксидази (АТПО) і за даними УЗД - структурні зміни в залозі (об'єм залози, вузлоутворення).

Вивчали вміст лімфоцитів, які несуть маркер апоптозу - CD95 + рецептор, рівень апоптозу в популяції лімфоцитів периферійної крові, вміст в плазмі крові фактора некрозу пухлин - α (TNF- α), концентрацію інтерферону- γ (IFN- γ) та інтерлейкіну -1 β (IL-1 β). Ці показники досліджували за допомо-

гою стандартних діагностичних наборів згідно технології, рекомендованої виробником.

Для визначення показників норми для регіону і проведення порівняльної оцінки вивчали ці ж показники у 25 практично здорових донорів жіночої статі віком 21 до 42 років.

Усі пацієнти отримували за добу до операції та щоденно після неї (на протязі 10 діб) внутрішньовенно отримувала по 300 Од α - ліпоєвої кислоти впродовж 10 днів, потім призначали таблетовані форми по 300 од на день впродовж трьох місяців з повтором вживання таблетованих форм по 300 од на день впродовж місяця кожні півроку. Це препарат з цілеспрямованою антиоксидантною дією [19-21].

При проведенні комплексної терапії до лікування додавали ін'єкції лімфоміозоту по 1,1 мл внутрішньом'язово впродовж п'яти днів, а потім ще п'ять ін'єкцій через кожні чотири дні, після чого препарат призначався по 10-15 крапель тричі на добу сублінгвально (30 мл на курс). Повторне вживання лімфоміозоту проводили через кожні три місяці - п'ять ін'єкцій через кожні чотири дні з продовженням його сублінгвального прийому за такою ж схемою впродовж 1 місяця. Це препарат, за джерелами літератури, покращує процеси дренажу міжклітинного простору, лімфовідтік і мікроциркуляцію, нормалізує імунологічний захист організму, відновлює роботу імуно-ендокринної системи організму [19-21].

Із метою замісної терапії призначали препарати тироксину в індивідуальній дозі яка забезпечувала рівень ТТГ у межах рефе-

рентних значень від 0,4 до 4,0 Мод/мл.

Статистичне опрацювання отриманих даних проводили за програмою Statgraphics (2010) із вираховуванням критерію Стюдента. Відмінності вважали вірогідними при рівні значимості $p < 0,05$. Також проводили парний кореляційний аналіз між показниками пацієнтів I та II підгруп та донорів з обрахуванням коефіцієнта кореляції Пірсона - r. Для вивчення взаємозв'язку двох ознак використовували ранговий кореляційний аналіз за Спірменом.

Результати й обговорення

Перед лікуванням загальний стан хворих оцінений як задовільний. Проведений аналіз результатів лабораторних досліджень показав, що у хворих обох підгруп перед лікуванням має місце активація процесів ПО (табл. 1). Це виявлялось підвищеним рівнем МА та ОМБ у порівнянні із контролем ($p < 0,05$).

У віддалений післяопераційний період у хворих I-ої підгрупи було встановлено вірогідне зниження активності процесів перексидного окиснення. Однак, у пацієнтів II-ої підгрупи ці показники практично не відрізнялись від таких до операції (табл. 1).

Встановлено, що активність ферментів антиоксидантного захисту у хворих обох підгруп була нижчою, ніж у донорів. У віддалений післяопераційний період показники АОЗ вірогідно зростали у пацієнтів I-ої підгрупи, а у хворих II-ої підгрупи практично не відрізнялись від таких у донорів та до взяття на спостереження (табл. 2).

Таблиця 1

Показники оксидантного стану в крові у хворих на ВЕЗАІТ перед операцією та у віддаленому післяопераційному періоді

Показник	Донори (n=25)	Перед операцією		У віддалений післяопераційний період	
		I підгрупа (n=68)	II підгрупа (n=27)	I підгрупа (n=68)	II підгрупа (n=27)
МА, мкмоль/л еритроцитів	8,17±1,21	13,27 ± 1,46 $p < 0,05$	14,23 ± 1,17 $p < 0,05$	9,46 ± 1,12	13,82 ± 1,23 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
ОМБ, о.о.г./г білка	39,61±1,23	56,63 ± 1,77 $p < 0,05$	55,93 ± 1,63 $p < 0,05$	42,97± 1,72	54,62 ± 1,92 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

p - рівень статистичної відмінності порівняно з аналогічними параметрами у здорових донорів; p_1 - рівень статистичної відмінності між групами до взяття на спостереження та через 3 роки після лікування

Таблиця 2

Показники антиоксидантного захисту крові хворих на ВЕЗАІТ перед операцією та у віддаленому післяопераційному періоді

Показник	Донори (n=25)	Перед операцією		У віддалений післяопераційний період	
		I підгрупа (n=68)	II підгрупа (n=27)	I підгрупа (n=68)	II підгрупа (n=27)
КТ, мкмоль/(хв·г) Нв	168,73±5,40	148,27 ± 5,07 p < 0,05	138,51 ± 4,69 p < 0,05	163,41 ± 5,72	141,96 ± 5,43 p < 0,05 p ₁ < 0,05
ГП, мкмоль/(хв·г) Нв	205,0±7,22	167,81 ± 6,73 p < 0,05	161,32 ± 7,68 p < 0,05	198,82 ± 7,72	162,13 ± 7,34 p < 0,05 p ₁ < 0,05
ЦП, о.о.г./г білка	77,20±3,61	58,64 ± 4,16 p < 0,05	56,12 ± 3,87 p < 0,05	75,39 ± 4,07	58,16 ± 3,78 p < 0,05 p ₁ < 0,05

p - рівень статистичної відмінності порівняно з аналогічними параметрами у здорових донорів; p₁ - рівень статистичної відмінності між групами до взяття на спостереження та через 3 роки після лікування

У хворих I-ої підгрупи виявлено вірогідне збільшення вмісту CD95+ лімфоцитів у периферійній крові відносно аналогічного параметра у здорових донорів (табл. 3).

Апоптотична активність лімфоцитів (кількість аннексін V-презентуючих клітин) у хворих на ВЕЗАІТ, навпаки, було істотно нижче норми. Поряд з цим, у пацієнтів на ВЕЗАІТ виявляли підвищення рівня TNF- α , INF- γ та ІЛ - 1 β в сироватці крові порівняно з контролем.

У віддаленому післяопераційному періоді у пацієнтів II-ої підгрупи мала місце вірогідне зниження рівня цитокінів - концент-

рація TNF- α , INF- γ та ІЛ - 1 β в сироватці крові зменшилась більше ніж у 2 рази. Поряд з цим, кількість аннексін V-презентуючих клітин лімфоцитів та середній вміст CD95 + лімфоцитів наближались до контрольних показників.

При ретроспективному порівнянні даних УЗД, гормональної спроможності ЩЗ, титру АТПО та АТТГ було встановлено, що до операції у хворих I-ої та II-ої підгруп до операції об'єм неураженої вузлом частки залози вірогідно не різнився, а рівень антитіл до ТПО вірогідно відрізнявся і у другій підгрупі був вищим за показники у першій підгрупі.

Окрім того рівень ТТГ був у межах ре-

Таблиця 3

Показники апоптозу лімфоцитів периферичної крові та концентрація цитокінів в сироватці крові у хворих на ВЕЗАІТ перед операцією та у віддаленому післяопераційному періоді

Показник	Донори (n=25)	Перед операцією		У віддалений післяопераційний період	
		I підгрупа (n=68)	II підгрупа (n=27)	I підгрупа (n=68)	II підгрупа (n=27)
CD95+ лімфоцитів, %	11,61±0,58	17,64±0,67 p < 0,05	17,79±0,62 p < 0,05	12,04±0,58	16,07±0,64 p < 0,01 p ₁ < 0,05
Кількість аннексін V+ лімфоцитів, %	17,58±1,69	9,32±1,64 p < 0,05	10,12±1,37 p < 0,001	16,52±1,34	10,58±1,48 p < 0,05 p ₁ < 0,001
Концентрація TNF- α , пг/мл	1,69±0,27	8,11±0,61 p < 0,001	8,24±0,79 p < 0,05 p ₁ < 0,05	2,31±0,57	7,14±0,69 p < 0,05 p ₁ < 0,05
Концентрація INF- γ , пг/мл	1,32±0,11	8,44±0,69 p < 0,001	9,11±2,19 p < 0,05	2,44±0,27	7,49±0,71 p < 0,05 p ₁ < 0,05
Концентрація ІЛ - 1 β , пг/мл	1,96±0,23	7,82±0,61 p < 0,001	7,49±0,62 p < 0,05	3,15±0,39	6,79±0,64 p < 0,05 p ₁ < 0,05

p - рівень статистичної відмінності порівняно з аналогічними параметрами у здорових донорів; p₁ - рівень статистичної відмінності між групами до взяття на спостереження та через 3 роки після лікування

Таблиця 4

Порівняльна оцінка об'єму частки та функціонального стану щитоподібної залози у пацієнтів перед операцією та у віддаленому післяопераційному періоді

Показник	Донори	Перед операцією		У віддалений післяопераційний період	
		I підгрупа (n=68)	II підгрупа (n=27)	I підгрупа (n=68)	II підгрупа (n=27)
Об'єм неураженої вузлом частки ЩЗ (см ³)	7,5± 0,17	10,18 ± 0,25 p < 0,05	10,42±0,91 p < 0,05	9,27±0,23 p < 0,05	20,86±1,17 p < 0,05 p ₁ < 0,05
вТ4, пмоль/л	17,5± 0,23	15,52 ± 0,19 p < 0,05	13,02±0,21 p < 0,05	13,8±0,19 p < 0,05	5,83±0,46 p < 0,05 p ₁ < 0,05
АТПО, ОД/мл	15,25± 1,17	73,21 ± 0,19 p < 0,05	82,44±1,15 p < 0,05	74,45±0,56 p < 0,05	215,68±1,88 p < 0,05 p ₁ < 0,05
АТТГ, ОД/мл	12,75± 0,67	73,15 ± 0,49 p < 0,05	93,23±1,23 p < 0,05	78,49±0,49 p < 0,05	135,27±1,52 p < 0,05 p ₁ < 0,05

p - рівень статистичної відмінності порівняно з аналогічними параметрами у здорових донорів; p₁ - рівень статистичної відмінності між групами до взяття на спостереження та через 3 роки після лікування

ферентних значень в обох підгрупах, однак вірогідно вищим був у другій підгрупі у порівнянні з першою (табл. 4).

У віддаленому післяопераційному періоді на тлі антиоксидантної та лімфодренажної терапії у 47(69%) пацієнтів I-ої підгрупи, за даними УЗД, тканина тиреоїдного залишку характеризувалася рівномірною ехоструктурою усіх відділів частки ЩЗ, дифузним рівномірним зниження ехогенності паренхіми. у 21 (31%) хворих I-ої підгрупи візуалізувалися чіткі, рівні контури ЩЗ, ехографічно визначалися незначна нерівність і фестончатість контурів тиреоїдної тканини. При цьому об'єм тиреоїдного залишку зменшився з 10,18 до 9,27 см³, зміни вірогідні. При кольоровому доплерівському картуванні відмічалася покращення кровоплину по всій ЩЗ.

У 16 (59%) хворих II-ої підгрупи УЗ-картина ЩЗ характеризувалася різко підвищеною ехогенністю, посиленням неоднорідності ехоструктури за рахунок вогнищ підвищеної ехогенності у тиреоїдній тканині у вигляді лінійних ділянок неправильної форми, різних розмірів; спостерігалася виражена часточковість залози з наявністю горбистого, нерівного її контуру.

У 11 хворих з тривалістю спостереження в післяопераційному періоді 3 роки за даними УЗД діагностували псевдовузли та

вузли у залишеній частці залози, у 5 (18,5%) з них спостерігали псевдовузли; у 4 (14,8%) хворих - солітарні вузли розмірами від 1,5 ДО 3,1 см³, а у 2 (7,7%) пацієнтів - по 2 вузли різної ехогенності і ехоструктури загальним об'ємом 3,7 та 4,1 17,3 та 18,5 см³.

При цьому об'єм тиреоїдного залишку збільшився з 10,42 до 20,86 см³, зміни вірогідні. При кольоровому доплерівському картуванні відмічалася порушення кровотоку по всій ЩЗ (табл. 5).

У пацієнтів I підгрупи доза замісної терапії препаратами L-тироксину на період 2 місяців після операції у 37 випадках не змінилась, у 23 - була необхідність збільшити на 12,5 мкг і у 8 - була збільшена в середньому на 37,5 мкг на добу. Впродовж спостереження у віддаленому періоді після лікування у 23 пацієнтів доза замісної терапії залишалася такою як і вперше встановленою, у 38 хворих збільшили в середньому на 12,5 мкг на добу, а у 7 пацієнтів не було доцільності замісної терапії (табл. 5).

Доза замісної терапії тироксином на період обстеження після 2 місяців спостереження після операції у 3 пацієнтів II підгрупи залишилась попередньою, у 14 - збільшена в середньому на 37,5 мкг і у 10 - збільшена в середньому на 54,5 мкг на добу. При обстеженні у віддалений термін після операції доза

Таблиця 5

Структурні та функціональні зміни тиреоїдного залишку у хворих на ВЕЗАІТ у найближчому та віддаленому післяопераційному періоді

Ознаки	Через 2 місяці після операції		У віддалений післяопераційний період	
	I підгрупа (n=68)	II підгрупа (n=27)	I підгрупа (n=68)	II підгрупа (n=27)
Змінена ехогенність тканини ЩЗ	++	++	+	+++ N= 27
Часточковість залози з наявністю горбистого, нерівного її контуру	+	++	-	+++ N= 27
Утворення псевдовузлів	-	N= 3	-	N= 5
Утворення вузлів	-	N= 4	-	N= 6
Доза L-тироксину (мкг/добу)	25,5±0,19	37,5±2,25 p<0,05	20,5±0,14 p<0,05	88,8 ±3,29 p<0,05

Досліджувані УЗД ознаки: +++ - виражені; ++ - слабо виражені; + - не виражені; p - у порівнянні з показниками через 2 місяці лікування, p1 - у порівнянні з віддаленими термінами лікування, p<0,05

замісної терапії у всіх хворих збільшилась у середньому 50,7 мкг на добу (табл. 5).

У віддаленому післяопераційному періоді антиоксидантна та лімфодренажна терапія призвела до зниження АТПО та АТТГ у хворих I-ої підгрупи. На тлі комплексного лікування у пацієнтів II-ої підгрупи відмічено прогресування АІТ, яке проявлялось вірогідним збільшенням рівня антитіл до пероксидази та тиреоглобуліну.

Проведене дослідження дозволяє стверджувати, що вірогідне зростання показників пероксидного окиснення та зниження активності систем антиоксидантного захисту на тлі пригнічення апоптотичних процесів та активації прозапальних цитокінів, виявлені у віддаленому періоді після хірургічного лікування ВЕЗАІТ у хворих другої підгрупи призводять до функціональної недостатності, гіперплазії та прогресування структурних порушень тиреоїдного залишку, що в кінцевому результаті - спричиняють до прогресування функціональної неспроможності щитоподібної залози та незадовільного віддаленого результату лікування.

Таким чином, у пацієток першої підгрупи віддалені результат лікування ВЕЗАІТ вважали задовільним, а у пацієнтів другої підгрупи - незадовільним. Задовільними результатами вважали тому, що у I підгрупі відмічена позитивна динаміка в структурі паренхіми ЩЗ, а саме, за даними УЗД, тканина тиреоїдного залишку характеризувалася рівномірною ехоструктурою усіх відділів частки

ЩЗ, дифузним рівномірним зниження ехогенності паренхіми. При цьому візуалізувалися чіткі, рівні контури ЩЗ, ехографічно визначалися незначна нерівність і фестончатість контурів тиреоїдної тканини. При кольоровому доплерівському картируванні відмічалось покращення кровотоку по всій ЩЗ. Це призвело до стабілізації функціональної спроможності ЩЗ та у частини хворих до зменшення дози замісної терапії у післяопераційному періоді (табл. 5). Таким пацієнтам доцільно проводити гемітиреоїдектомію.

Причиною незадовільних результатів лікування (операція і комплекс медикаментного лікування) вважаємо прогресування структурних порушень у тиреоїдному залишку, що, за даними УЗД, у пацієнтів II-ої підгрупи відмічали різко підвищену ехогенність тканини ЩЗ, посилення неоднорідності ехоструктури за рахунок утворень підвищеної ехогенності у тиреоїдній тканині у вигляді лінійних ділянок неправильної форми та різних розмірів, виражену часточковість залози з наявністю горбистого, нерівного її контуру.

При цьому вимічали утворення псевдовузлів та вузлів різної ехогенності і ехоструктури. При проведенні кольорового доплерівського картируванні відмічалось сповільнення кровоплину по всій ЩЗ, що привело до пригнічення функціональної спроможності ЩЗ, розвитку клінічного гіпотиреозу та збільшення дози замісної терапії (табл. 5). Очевидно, що цим хворим показана була операція тиреоїдектомія.

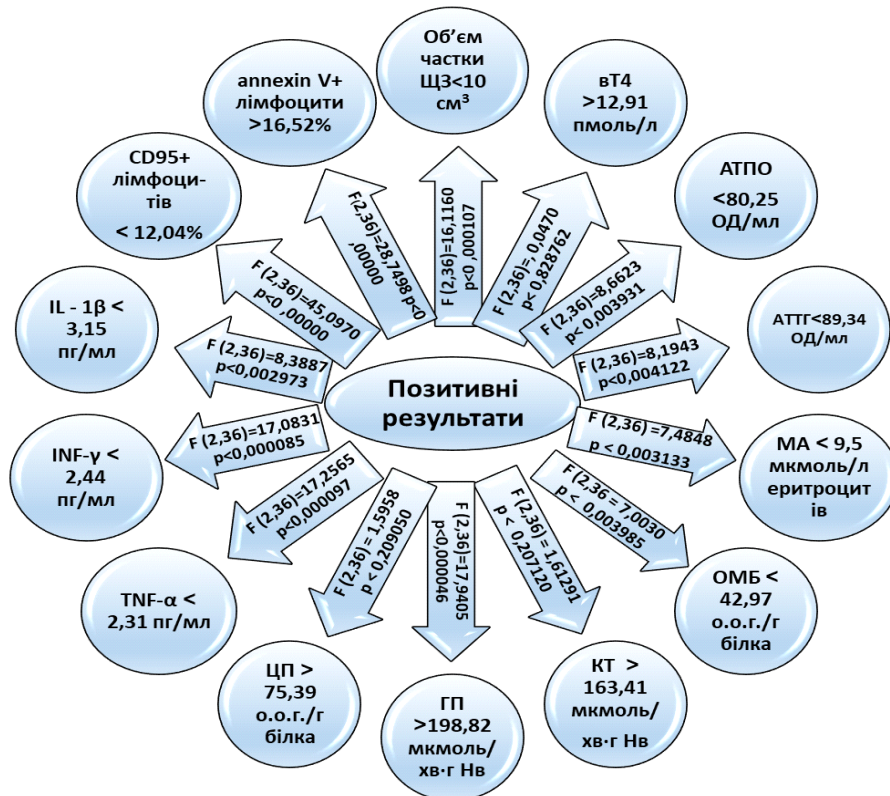


Рис. 1

Результати кореляційного аналізу тестів прогнозування віддалених результатів хірургічного лікування вузлового ендемічного зобу на тлі автоімунного тиреоїдиту (пояснення в тексті)

Для вивчення діагностичної і прогностичної цінності досліджуваних тестів у прогнозуванні віддалених результатів лікування хворих на ВЕЗАІТ ми провели дискримінантний і кореляційний аналіз досліджуваних показників (рис. 1, табл. 6).

Отже, дискримінантний аналіз показав, що для прогнозування перебігу ВЕЗАІТ із досліджуваних тестів об'єктивними і вірогідними є показники об'єму неураженої вузлом частки ЩЗ (пряма залежність, $p < 0,000107$), рівня ТТГ (пряма залежність,

Таблиця 6

Дискримінантний аналіз досліджуваних показників прогнозування віддалених результатів хірургічного лікування ВЕЗАІТ (Discriminant Function Analysis Summary Wilks' Lambda: 0,03051 approx. $F(18,72)=18,902 p < 0,0000$)

Досліджувані тести	Статистичні показники			
	Wilks' -Lambda	Partial -Lambda	F-remove - (2,36)	p-value
Об'єм ЩЗ	0,074579	0,877086	16,1160	0,000107
вТ4	0,065439	0,999591	0,0470	0,828762
ТТГ	0,081448	0,863448	17,0635	0,000109
АТПО	0,070339	0,929952	8,6623	0,003931
АТТГ	0,083251	0,832651	8,1943	0,004122
МА, мкмоль/л еритроцитів	0,246370	0,995802	7,4848	0,003133
ОМБ, о.о.г./г білка	0,245342	0,999973	7,0030	0,003985
КТ, мкмоль/(хв·г) Нв	0,235129	0,989231	1,61291	0,207120
ГП, мкмоль/хв·г тканини	0,283609	0,865048	17,9405	0,000046
TNF α, пг/мл	0,245883	0,997774	17,2565	0,000097
INF-γ, пг/мл	0,247646	0,990670	17,0831	0,000085
ІЛ - 1β, пг/мл	0,250432	0,979651	8,3887	0,002973
ЦП, о.о.г./г білка	0,248740	0,986313	1,5958	0,209050
CD95+лімфоцити,%	0,341544	0,718314	45,0970	0,00000
annexin V+ лімфоцити,%	0,253336	0,968422	28,7498	0,00000

$p < 0,000109$), рівня антитіл до ТПО (пряма залежність, $p < 0,003931$), рівня антитіл до ТГ (пряма залежність, $p < 0,004122$), рівень МА менше (пряма залежність, $p < 0,003133$); активність ОМБ (пряма залежність, $p < 0,003985$); рівня ГП (пряма залежність, $p < 0,000046$); концентрація TNF- α (пряма залежність, $p < 0,000097$); INF- γ (пряма залежність, $p < 0,000085$); IL - 1 β (пряма залежність, $p < 0,002973$); показників апоптозу - CD95+ лімфоцитів (пряма залежність, $p < 0,0000$); кількість annexin V+ лімфоцитів (пряма залежність, $p < 0,00000$). Низькою і невірогідною виявилась діагностична цінність рівня КТ (пряма залежність, $p < 0,207120$) та рівня ЦП (пряма залежність, $p < 0,209050$).

У зв'язку з цим виникає необхідність уточнення показань і протипоказань до органозберігаючих операцій (гемитиреоїдектомії) у хворих на ВЕЗАІТ з урахуванням показників досліджуваних тестів вираженості процесів пероксидного окиснення, активності апоптозу і функціональної спроможності залози.

Висновки

1. Гемитиреоїдектомія у хворих на ВЕЗАІТ показана у пацієнтів на односторонній одно чи багатовузловий зоб, коли об'єм неураженої вузлом частки ЩЗ не більше 10 см³; рівень вільного Т4 більше за 12,91 пмоль/л; рівень АТПО менше за 80,25 ОД/мл; рівень АТТГ менше за 89,34 ОД/мл.
2. Показаннями до тиреоїдектомії вважаємо у разі поєднання таких показників: об'єм неураженої вузлом частки ЩЗ більший за 10 см³; підвищена ехогенність тканини ЩЗ, рівень вільного Т4 менше за 12,91 пмоль/л; рівень АТПО більше за 80,25 ОД/мл; рівень АТТГ більше за 89,34 ОД/мл.
3. Ризиком розвитку функціональної недостатності та гіперплазії контрлатеральної частки щитоподібної залози після гемитиреоїдектомії у пацієнтів на вузловий зоб на тлі аутоімунного тиреоїдиту можна вважати рівень МА більше 9,5 мкмоль/л еритроцитів; активність ОМБ більше 42,97 о.о.г/г білка; показників АОЗ - рівня КТ менше 163,41 мкмоль/

(хв·г) Нв; ГП менше 198,82 мкмоль/(хв·г) Нв; ЦП менше 75,39 о.о.г/г білка; рівня цитокінів - концентрація TNF- α більше 2,31 пг/мл; INF- γ більше 2,44 пг/мл; IL - 1 β більше 3,15 пг/мл; показників апоптозу - CD95+ лімфоцитів більше 12,04% і кількість annexin V+ лімфоцитів менше за 16,52%.

Література

1. Shahrani AS, El-Metwally A, Al-Surimi K, et al. The epidemiology of thyroid diseases in the Arab world. *Journal of Public Health and Epidemiology* 2016;8(2):17-26.
2. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto's thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014; 13:391-7.
3. Mikos H, Mikos M, Obara-Moszynska M, Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol* 2014;65(2):150-5.
4. Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 641-659.
5. Carrasco Llatas M, Seijas Rosales T, Lopez Molla C, Tamarit Conejeros JM, Fernandez Mart?nez S, Dalmau Galofre J. Hemithyroidectomy: when it is necessary an intraoperative frozen-section biopsy? *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008; 59(4):159-62.
6. Ramos-Levi AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr* 2016;63(8):421-9.
7. Diaconescu MR, Glod M, Costea I, Grigorovici M, Diaconescu S. Indications for surgery in thyroiditis. *Chirurgia (Bucur)*. 2012; 107(3):337-42.
8. Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, Saglam K. Trace element level-s in Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res* 2008;123(1-3):1-7.
9. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 2011;31(10):721-31.
10. Guan LJ, Wang X, Meng S, et al. Increased IL-21/IL-21R expression and its proinflammatory effects in autoimmune thyroid disease. *Cytokine* 2015;72(2):160-5.
11. Sheremet MI, Shidlovskiy VO, Sydoruk LP. Assessment of proliferation and apoptosis markers in patients with autoimmune thyroiditis. *Journal of Education, Health and Sport* 2016;6(1):179-188.
12. Rautureau GJ, Day CL, Hinds MG. Intrinsically disordered proteins in BCL-2 regulated apoptosis. *Int J Mol Sei* 2010; 11 (4):1808-1824.
13. Kinnally KW, Antonsson B. A tale of two

- mitochondrial channels, MAC and PTP, in apoptosis. *Apoptosis* 2007; 12: 857-868.
14. Sheremet MI, Shidlovskiy VO, Sydorochuk LP. Analysis of a process of peroxidation, caspase-3 and caspase-8 in patients with autoimmune thyroiditis. *Journal of Education, Health and Sport* 2015;5(11):117-125.
 15. Seifman MA, Grodski SF, Bailey M, Yeung MJ, Serpell JW. Surgery in the setting of Hashimoto's thyroiditis. [et al.] *ANZ J Surg.* 2011;81(7-8):519-23.
 16. Sheremet MI, Sydorochuk LP, Shidlovskiy VO, Bedenyuk AD. Research of prognostic markers of proliferation and apoptosis in patients with nodular goiters combined with autoimmune thyroiditis. *Arch Balk Med Union* 2016; 51 (4): 488-491.
 17. Dai R, Ahmed SA. MicroRNA, a new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation, and autoimmune diseases. *Transl Res* 2011; 157:163-79.
 18. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18(6):988-1028.
 19. Sheremet MI, Sydorochuk LP, Shidlovskiy VO, et al. Remote results of hemithyroidectomy and their prognostication in patient with unilateral nodular goiter combined with autoimmune thyroiditis. *Arch Balk Med Union* 2018;53(1):41-46.
 20. Sheremet MI. Optimization of complex treatment of patients with nodal forms of goiter on the background of autoimmune thyroiditis and prophylaxis of postoperative complications. *Medical forum* 2017;12 (12): 125-129. [in Ukrainian]
 21. Sheremet MI, Shidlovskiy VO, Shidlovskiy OV, et al. Drug therapy in autoimmune thyroiditis. *Arch Balk Med Union* 2018;53(3):373-80.