

Сучасний погляд на фактори ризику злоякісних новоутворень щитоподібної залози: системний аналіз

В.І. Ткаченко, Я.Ю. Рімар

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Захворюваність на злоякісні новоутворення щитоподібної залози (ЗНЩЗ) має тенденцію до щорічного зростання. Результати проведених багатофакторних досліджень розвитку канцерогенезу ЩЗ свідчать про недостатню вивченість впливу та вагомості окремих факторів, що потребує систематизації з метою покращання онкоепідеміологічної ситуації в країні.

Мета дослідження: аналітичний системний огляд даних літератури щодо відомих факторів ризику ЗНЩЗ за останні 10 років.

Матеріали та методи. Проведено пошук і узагальнення літературних джерел за ключовими словами за період з 2007 до 2017 р. у пошукових системах Google Scholar, PubMed та eLIBRARY.ru. Були проаналізовані значення відношення шансів (OR), відносного ризику (RR), відношення/коефіцієнту ризиків (HR), стандартизованого співвідношення захворюваності (SIR) і надлишку відносного ризику (ERR) з відповідними довірчими інтервалами (95% CI), а також значення достовірності (p).

Результати. Найбільш вагомими факторами ризику ЗНЩЗ виступають: вплив іонізованого випромінювання (збільшує захворюваність в 1,3–5 разів); фонова патологія ЩЗ (асоціюється із ЗНЩЗ у 30–94% випадків, частіше зоб, аденома та АІТ – у 29,7%, OR=2,12; RR=1,4); спадковість (наявність ЗНЩЗ у родичів I ступеня збільшує шанс виникнення у понад 4 рази), системні аутоімунні захворювання (СЧВ підвищує ризик виникнення ЗНЩЗ в 1,8 разу), цукровий діабет (збільшує ризик розвитку ЗНЩЗ на 18–20%), менструальні та репродуктивні фактори (збільшують ризик в 1,2–2,4 разу), антропометричні фактори (високий зріст – збільшує ризик в 1,2–1,6 разу, ІМТ ≥ 30 кг/м² – в 1,35–1,7 разу, а обсяг талії >90 см у жінок – в 1,3 разу); доброякісні захворювання грудної залози (ризик розвитку ЗНЩЗ на 38–56% вищий), рак грудної залози (збільшує ризик виникнення ЗНЩЗ в 1,4–2,3 разу), дефіцит вітаміну D (в 2–6 разів), персистенція вірусів, недостатнє надходження йоду, особливості способу життя – вживання певних продуктів та фізична активність, антропогенні та професійні фактори.

Заключення. Лікар первинної медичної допомоги повинен враховувати сучасні дані щодо факторів ризику розвитку злоякісних новоутворень щитоподібної залози під час огляду пацієнтів, особливо серед груп підвищеного ризику.

Ключові слова: злоякісні новоутворення щитоподібної залози, фактори ризику, асоціація, первинна медична допомога.

Злоякісні новоутворення щитоподібної залози (ЗНЩЗ) займають передові позиції серед онкологічних захворювань органів ендокринної системи багатьох країн світу. Станом на 2016 рік у статеві-віковій структурі захворюваності України рак щитоподібної залози (РЩЗ) посідає 4-е місце серед жінок віком 30–54 років [1, 2]. І хоча він зустрічається зрідка й становить 1–3% злоякісних пухлин усіх локалізацій, частота захворюваності щорічно збільшується приблизно на 4% як серед жінок, так і серед чоловіків [2, 3]. Незважаючи на те що показник смертності від РЩЗ знизився з 0,9 до 0,6

на 100 тис. населення, стандартизовані показники захворюваності на РЩЗ в Україні з 1999 до 2016 р. зросли майже вдвічі (з 4,3 до 8,0 випадку на 100 тис. населення) [2, 4]. З огляду на таку тенденцію, глобальною проблемою сучасності є профілактика та вивчення факторів ризику ЗНЩЗ. Уявлення про ступінь значущості окремих з них в останній час зазнало суттєвих змін. Так, за результатами проведених в останні роки багатофакторних досліджень, серед основних потенційних факторів розвитку пухлинного процесу у щитоподібній залозі (ЩЗ) виділяють наступні:

- іонізуюче випромінювання,
- жіноча стать,
- спадкова схильність,
- недостатнє або надлишкове надходження йоду до організму,
- антропометричні дані, деякі гормональні,
- репродуктивні та менструальні фактори,
- генетична спадковість,
- фонова патологія ЩЗ,
- антропогенні чинники.

Крім того, одиничними дослідженнями було встановлено ще низку значущих факторів ризику РЩЗ [5–8]. Усе наведене вище є підґрунтям для подальших наукових пошуків та систематизації існуючої уяви з наведеної проблеми.

Мета дослідження: здійснити аналітичний системний огляд даних літератури щодо відомих факторів ризику ЗНЩЗ за останні 10 років.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено пошук й узагальнення літературних джерел за наступними ключовими словами: «фактори ризику, злоякісні новоутворення щитоподібної залози, рак щитоподібної залози, профілактика, первинна медична допомога» серед робіт, опублікованих за період з 2007 до 2017 р. у пошукових системах Google Scholar, PubMed та eLIBRARY.ru. Для подальшого аналізу з опрацьованих літературних джерел були відібрані ті публікації, які відповідали наведеним нижче критеріям. Були залучені публікації українською, російською та англійською мовами, в яких основну увагу приділяли заданій тематиці. Проте не брались до уваги когортні дослідження, в яких розмір вибірки становив менше 30 осіб. Крім того, виключались статті, в яких було відсутнє чітке описання методів дослідження. В аналізі відібраних досліджень наводиться значення відношення шансів (OR), відносного ризику (RR), відношення/коефіцієнту ризиків (HR), стандартизованого співвідношення захворюваності (SIR) і надлишку відносного ризику (ERR) з відповідними довірчими інтервалами (95% CI), а також значення достовірності (p).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті пошуку було знайдено 297 джерел, серед яких для системного аналізу відібрано 119. Результати аналізу представлені у таблиці у вигляді показників взаємозв'язку ЗНЩЗ та досліджених факторів ризику.

Єдиним беззаперечним та повністю доведеним фактором ризику розвитку ЗНЩЗ, на думку багатьох дослідників, на даний момент була і залишається **дія іонізуючого випромінювання (ІВ)** [8]. Як свідчить Черенько С.М. зі співавт. (2017), серед 5092 прооперованих з приводу РЩЗ за період 2000–2015 р. 1/4 (25,84%) становили пацієнти, які потрапили під вплив ІВ внаслідок аварії на ЧАЕС та на момент аварії мали вік від 0 до 17 років (діти від 0 до 5 років – 6,54%). Схожі результати, пов'язані з дозою опромінення, були отримані Zablotska L.B. et al. (2011) [9, 10]. Отже, латентний період виникнення радіаційно-індукованих випадків ЗНЩЗ починається через 4–5 років після опромінення і триває до сьогодні. Це означає, що особи, які потрапили під дію ІВ у відповідному віці у 1986 р. потребують довічного нагляду. Аналогічну точку зору стосовно найбільш забруднених радіоюдом областях України та Росії, висловлює Фузік М.М. зі співавт. (2014), Іванов В.К. зі співавт. (2016) і Кащев В.В. зі співавт. (2015) [11–13]. Результати проведених чотирьох скринінгових досліджень у період 1998–2007 р. з охопленням 12 514 пацієнтів, яким на момент аварії було більше 18 років, за даними Brenner A.V. et al. (2011), встановили, що підвищений ризик РЩЗ, пов'язаний з I-131, зберігається і через два десятиріччя та призводить переважно до розвитку папілярних форм (94%) [14].

Присяжником А.С. зі співавт. (2013) встановлено, що найбільш вагоме перевищення національного рівня захворюваності на РЩЗ спостерігається:

- в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС – у 5 разів,
- в евакуйованих – у 4,3 разу,
- у жителів найбільш забруднених радіонуклідами територій України – в 1,3 разу [15].

Аналогічні показники простежувались в інших країнах світу, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання у значних масштабах. Так, Furukawa K. et al. (2013) проаналізували дані захворюваності на РЩЗ з 1958 до 2005 р. осіб, які вижили після бомбардування Хіросіми і Нагасакі (n=105 401). Вони визначили, що 36% випадків РЩЗ – це результат опромінення осіб до 20-річного віку [16]. Tsuda T. et al. (2016) повідомили про найвищий коефіцієнт захворюваності протягом 4 років після аварії на АЕС Фукусіма у центральному районі префектури, яка знаходилась на відстані 50–60 км від атомної електростанції, де мешканців не евакуювали [17]. Нещодавній мета-аналіз Kim J. et al. (2016) визначив, що проживання в радіусі менш ніж 20 км від атомних електростанцій також здатне підвищувати ризик виникнення РЩЗ (OR=1,75; 95% ДІ: 1,17–2,64), проте у дослідженнях високої якості даний зв'язок був негативним [18]. Отже, захворюваність на ЗНЩЗ серед населення, яке зазнало впливу іонізуючого випромінювання, в 1,3–5 разів вище, ніж у загальній популяції. На частку опромінених осіб віком 0–17 років припадає 25–36% усіх випадків РЩЗ, ризик виникнення РЩЗ й досі залишається підвищеним.

Крім того, багато авторів провели низку наукових пошуків для виявлення взаємозв'язку між ЗНЩЗ та **діагностично-лікувальним опромінюванням з приводу захворювань інших органів і систем** у дитячому та дорослому віці. Adams M.J. et al. (2010) вивчили вплив променевої терапії у дитячому віці через захворювання тимусу в середній дозі 1,29 Гр: випадки РЩЗ діагностували у 4 рази частіше серед опромінених осіб порівняно з неопроміненими (RR=5,6; p<0,001); а відносний ризик залишався підвищеним протягом 40 років після радіотерапії [19]. Neta G. et al. (2013) спостерігали 13% статистично значуще збільшення ризику всіх патогістологічних типів РЩЗ на кожні 10 рентгенівських стоматологічних знімків (HR=1,13). Проте щодо інших видів рентгенівських процедур дана асоціація не простежувалась, що знайшло відображення в іншій роботі, проведеної Memon A. et al. (2010) [20, 21].

Zhang Y. et al. (2015) стверджують, що вплив будь-яких діагностичних рентгенологічних досліджень має зв'язок з ризиком розвитку ЗНЩЗ, а особливо з диференційованими мікрокарциномами ЩЗ (розмір пухлини ≤ 10 мм, OR=2,76; p=0,045). Найвищий та статистично значущий ризик спостерігався під час проведення досліджень у галузі ядерної медицини (OR=5,47, 95% ДІ: 2,10–14,23) [22].

На сьогодні існує багато досліджень з приводу зв'язку ЗНЩЗ з **доброякісними захворюваннями ЩЗ**, а саме: вузловим зобом, хронічним тиреоїдитом, аденомою, аденоматозом, тиреотоксикозом тощо. Актуальною для Київської області є робота Гульчій М.В. (2008), в якій було проаналізовано результати хірургічного лікування 677 хворих на РЩЗ і встановлено, що асоціація раку з іншою патологією ЩЗ становила 57,9% [23]. Аналогічні результати були продемонстровані в роботах Шевченко С.І. (2013), Мужичука А.В. зі співавт. (2009) та Шевченко С.П. зі співавт. (2011), які засвідчили, що ЗНЩЗ розвиваються частіше за наявності передуючих доброякісних захворювань ЩЗ, серед яких превалюють зоб (16,5–48,4%), аутоімунний тиреоїдит (АІТ) (11–29,5%) та аденома (11–16,4%) [24–26]. Білооким В.В. (2014) та Кирьяновим Н.А. (2016) було визначено, що доброякісні захворювання ЩЗ діагностували тільки у 30–40% пацієнтів [27, 28]. Balasubramaniam S. et al. (2012) навели переконливі докази, що ризики виникнення РЩЗ серед чоловіків значно підвищені для певних тиреопатологій: аденома (RR=67,9), вузловий зоб (RR=77,8), гіпотиреоз (RR=6,4) і тиреоїдит (RR=23,9); і в багатьох випадках вони вищі за умов існування доброякісного захворювання ЩЗ за 5 років до діагностування тиреоїдної карциноми [29]. Схожі показники ризиків, проте без часової залежності, були наведені у дослідженнях Moazazi Z. et al. (2011) та Meinhold C.L. et al. (2010) [8, 30]. Особливої уваги заслуговує асоціація АІТ зі ЗНЩЗ, а саме частота найбільш поширеної форми РЩЗ – папілярної карциноми на тлі **тиреїдиту Хашимото (ТХ)**, яка становить у середньому близько 20% [31, 32]. Так, за результатами мета-аналізу 27 досліджень Lai X. (2017), середня частота папілярного РЩЗ серед пацієнтів з ТХ становила від 1,12% до 40,11% [33]. В іншому мета-аналізі, який охопив дані досліджень 13 країн з 1955 до 2016 р., встановлено, що серед пацієнтів з папілярною карциною 18,9% мали ТХ (RR=2,26; 95% ДІ: 1,55–3,29, p<0,001), у той час як зв'язку між фолікулярним, медулярним, анапластичним раком та ТХ знайдено не було [34]. У роботі Zhang L. et al. (2012) зазначено, що серед 653 пацієнтів з тиреоїдитом паралельно у 58,3% випадків був наявний папілярний РЩЗ [35]. Отже, фонові патології ЩЗ асоціюються зі ЗНЩЗ у 30–94% випадках і частіше із зобом, АІТ та аденомою. Серед пацієнтів з папілярним РЩЗ тиреоїдит Хашимото зустрічався в середньому в 20% (OR=4,40; RR=2,26) випадків, у свою чергу папілярний РЩЗ серед хворих на ТХ був наявний у 29,7% (OR=2,12; RR=1,4) осіб.

Підвищений ризик ЗНЩЗ науковці досить часто пов'язують з рівнем **ТТГ**. За даними Golbert L. et al. (2017), пацієнти з РЩЗ демонструють більш високі показники ТТГ, ніж у групі хворих з доброякісними захворюваннями ЩЗ: 2,33 проти 1,27 мкг/мл за методом ECLIA (p=0,03) і 2,25 проти 1,50 мкг/мл за методом CLIA (p=0,04). Крім того, поширеність онкопатології в осіб із ТТГ $\geq 2,81$ мкОд/мл порівняно з ТТГ $\leq 0,95$ мкОд/мл, незалежно від методології дослідження, була значно вищою: 64% проти 23% [36]. Вірогідність злоякісності, розрахована Naumart M.R. et al. (2008), становила 16% при ТТГ<0,06 мМО/л проти 52% при ТТГ $\geq 5,00$ мМО/л [37]. Аналогічні твердження були продемонстровані і в систематичному аналізі 28 досліджень McLeod D.S. et al. (2012) та роботі Danilovic D.L. (2016) [38, 39]. Однак наведені вище спостереження не знайшли підтвердження в роботі Rinaldi S. et al. (2014), де вірогідність диференційованого РЩЗ не була

пов'язана з рівнем ТТГ, що демонструє необхідність подальшого вивчення цього питання [40]. Отже, навіть за нормальних значень ТТГ спостерігається підвищений ризик розвитку ЗНЩЗ, при цьому чим ближче ТТГ до верхньої межі норми, тим більший ризик. Встановлено, що поширеність РЩЗ при ТТГ $\geq 2,32$ мкОд/мл становить 32–64%, у той час як при ТТГ $\leq 0,95$ мкОд/мл дорівнює від 14% до 23%.

З огляду на участь аутоімунних процесів у канцерогенезі ЩЗ, предметом вивчення стала також роль системних аутоімунних процесів, наприклад **системного черевного вовчаку (СЧВ)**. Зважаючи на гетерогенність та неоднозначність представлених раніше результатів, Zhang M. et al. (2014) було проведено мета-аналіз 7 досліджень, які в сукупності налічували 66 093 пацієнта із СЧВ. Об'єднаний SIR для ЗНЩЗ за наявності СЧВ виявився значно більшим, ніж у загальній популяції та дорівнював 2,22 (95% ДІ: 2,11–2,34) [41]. В іншому мета-аналізі за 2015 рік дане твердження також знайшло відображення у вигляді RR=1,78 (95% ДІ: 1,35–2,33) [42]. Загальнонаціональне крос-секційне Корейське дослідження Yun J.S. et al. (2017) продемонструвало, що поширеність РЩЗ серед хворих на СЧВ становила 1,81% проти 1,3% контрольної групи ($p < 0,001$), до того ж ця асоціація була особливо виражена у жінок та у пацієнтів віком від 20 до 40 років [43]. Поширеність РЩЗ серед хворих на СЧВ становить 1,81%, а наявність СЧВ підвищує ризик виникнення ЗНЩЗ в 1,8 рази.

До інших факторів ризику, що асоціюються зі ЗНЩЗ відносяться **вік і стать**. Під час огляду публікацій було виявлено, що ЗНЩЗ частіше зустрічаються у віці 20–60 років порівняно з іншими віковими групами (83,8% проти 16,2%; $p = 0,004$) [44]. У дослідженні у Французькій Полінезії на вік 20–62 років припадало 96,5% усіх випадків диференційованого РЩЗ, серед яких 60,7% займав віковий проміжок від 30 до 49 років, в іншій роботі більше 70% випадків реєстрували у віці 30–59 років [45, 129]. Отже, пік захворюваності на ЗНЩЗ спостерігається у людей працездатного віку. Myung S.K. et al. (2017) і Patel D. et al. (2015) визначили, що ризик розвитку РЩЗ у жінок вище, ніж у чоловіків у середньому у 3–4 рази [5, 46]. Превалювання ЗНЩЗ серед жінок дитородного віку вказує на роль естрогенів, прогестеронів та їхніх специфічних рецепторів (ER β , ER α) у ракових клітинах ЩЗ, проте що саме відповідає за їхню експресію не визначено [47, 48].

Також було проведено багато досліджень з приводу зв'язку ЗНЩЗ та **менструальних і репродуктивних факторів**, таких, як вік початку менархе і менопаузи, тривалість менструації, кількість вагітностей і пологів та інші параметри [49, 50], однак наведені докази непереконливі та суперечливі. Так, Braganza M.Z. et al. (2014) встановили, що настання природної менопаузи в більш похилому віці (≥ 55 проти < 50 років; HR=2,24), більша кількість овуляторних циклів (≥ 490 проти < 415 циклів; HR=2,40) та народження життєздатних дітей (≥ 5 проти 1–2, HR=1,72), а також історія міоми матки (HR=1,72) були статистично пов'язані з надмірним ризиком РЩЗ [51]. Схожі результати щодо асоціації ЗНЩЗ з гістеректомією були отримані Luo J. et al. (2016) у жінок у постменопаузальному віці [52]. Xhaard C. et al. (2014) продемонстрували, що вірогідність виникнення ЗНЩЗ підвищується при штучній менопаузі (OR=4,5, 95% ДІ: 1,5–12,0) та за наявності в анамнезі ≥ 7 вагітностей OR=2,3 ($p < 0,05$) [7]. За результатами мета-аналізу 21 дослідження ($n = 406\ 329$) Zhou Y.Q. et al. (2015), ризик розвитку тиреоїдної карциноми у жінок, в анамнезі яких було ≥ 3 вагітностей, статистично збільшувався в 1,4 рази, як і при інтервалі з моменту останньої вагітності в ≤ 5 років [53]. Інше мета-аналітичне дослідження Sao Y. et al. (2015) визначило наступне: більш старший вік початку менопаузи й часті вагітності пов'язані з підвищенням ризику РЩЗ (RR=1,24; $p = 0,049$ та RR=2,30; $p = 0,004$ відпо-

відно), тоді як тривале годування груддю, навпаки, помірно його знижувало [54]. Однак у багаточисельному дослідженні Zamoga-Ros R. et al. (2015) ці твердження були спростовані [55]. Отже, перелічені вище менструальні та репродуктивні фактори здатні підвищувати ризик виникнення ЗНЩЗ у жінок у середньому в 1,2–2,4 рази.

Роль **антропометричних даних**, таких, як надмірна вага, зріст та інше у розвитку ЗНЩЗ зацікавила багатьох науковців, дозволивши висловити припущення про їхній взаємозв'язок. Мета-аналіз Jing Z. et al. (2015) навів достовірні докази щодо збільшення ризику виникнення ЗНЩЗ з більш високим зростом як у чоловіків (RR=1,40; $p = 0,008$), так і у жінок (RR=1,54; $p < 0,001$), а сумарний RR на 5 см зросту дорівнював 1,16 ($p < 0,001$) [56]. Об'єднаний аналіз 22 проспективних досліджень продемонстрував, що зріст, ІМТ, обсяг талії в зрілому віці статистично ($p < 0,05$) пов'язані з більш високим поширенням багатьох типів РЩЗ [57]. За даними Xu L. et al. (2014), ризик РЩЗ у пацієнтів з ожирінням був приблизно у 4 рази вище, ніж в осіб з нормальною масою тіла, втім щодо зросту ця асоціація виявилася зворотною [58]. В іншій роботі зв'язок РЩЗ з ІМТ спостерігався в різних діапазонах, але найвищі показники були визначені для ІМТ $\geq 31,7$ та зросту ≥ 170 см для жінок і ≥ 180 см для чоловіків [7]. Ще низка досліджень продемонструвала схожі результати щодо надмірної маси тіла та ожиріння як потенційного фактору ризику ЗНЩЗ [46, 59]. Мета-аналіз Ma J. et al. (2015), до якого було залучено 32 дослідження, також підтверджує розглянуті припущення щодо ожиріння (RR=1,33, 95% ДІ: 1,24–1,42), за виключенням медулярної карциноми [60]. Але всупереч перерахованому вище певні науковці наполягають на залежності тиреоїдної онкопатології від ІМТ тільки серед жіночого населення [8, 61]. Отже, антропометричні фактори ризику можуть відігравати певну роль в розвитку ЗНЩЗ – високий зріст за деякими даними збільшує ризик їхнього виникнення в 1,2–1,6 рази, ІМТ ≥ 30 кг/м² – в 1,35–1,7 рази, а обсяг талії > 90 см у жінок – в 1,3 рази.

Відомо, що пацієнти з **цукровим діабетом (ЦД)** мають підвищений ризик виникнення різних видів раку, проте дані щодо його асоціації зі ЗНЩЗ досить неоднорідні. Як свідчить мета-аналіз Yeо Y. et al. (2014), ЦД 2-го типу асоціювався з 1,38-кратним підвищенням ризику РЩЗ у жінок на відміну від чоловіків, де RR становив 1,11 та не мав статистичної значущості [62]. Більш пізній мета-аналіз Li H. et al. (2017) ($n = 10\ 725\ 884$) навів достовірні дані стосовно асоціації ЦД з підвищеним ризиком РЩЗ (RR=1,20; $p < 0,001$) [63]. Так як і попередній, об'єднаний аналіз показав відсутність наведеної вище асоціації серед чоловіків (RR=1,14; $p = 0,057$) поряд з її наявністю у жінок (RR=1,11, $p < 0,001$). Paulus Y.M. et al. (2014) визначили, що ЦД був значно більш поширеним серед осіб з папілярним РЩЗ, віком ≤ 44 років, ніж очікувалося згідно з даними національного обстеження стану здоров'я і харчування США [64]. Однак на думку Tseng C.H. (2012) та інших науковців взаємозв'язок між ЦД та РЩЗ відсутній, проте ризик розвитку даної онкологічної проблеми на фоні антидіабетичної терапії виявився збільшеним [65], RR при застосуванні сульфонілсечовини становив 1,88 ($p = 0,0057$) [66]. Наявність ЦД може виступати як фактор ризику розвитку ЗНЩЗ, підвищуючи ризик їхнього виникнення в середньому на 18–20% та більш вагомо серед жіночої популяції.

Доброякісні та злоякісні новоутворення грудної залози можуть бути тісно пов'язані з ризиком розвитку ЗНЩЗ. Luo J. et al. (2017), Schonfeld S.J. et al. (2012), Meinhold C.L. et al. (2010) засвідчили, що у жінок, особливо у постменопаузальний період, з доброякісними захворюваннями грудної залози (ДЗГЗ) відносний ризик РЩЗ підвищується в 1,38–1,56 рази [8, 50, 67]. Всупереч наведеному свідчать роботи Braganza M.Z. et al. (2014), де зазначений вище взаємозв'язок

підтверджено не було [51]. Також існує припущення, що РЩЗ може виникати як вторинна онкопатологія після раку грудної залози (РГЗ) і навпаки, про що свідчить мета-аналіз Nielsen S.M. et al. (2016) [68]. Інше мета-аналітичне дослідження 2015 р., а також роботи Lee K.D. et al. (2008) і Jung H.K. et al. (2017) продемонстрували, що SIR раку щитоподібної і грудних залоз перевищували даний показник у загальній популяції більше ніж в 1,5 разу [69–71]. На сьогодні достовірно встановлено, що синдром Каудена виступає як єдиний пухлинний синдром, який збільшує ризик як РГЗ, так і диференційованого РЩЗ одночасно [72]. Ngeow J. et al. (2011) у великому проспективному дослідженні кількісно визначили, що мутації зародкової лінії в гені супресорі пухлин PTEN, які спостерігаються при синдромі Каудена, підвищують ризик розвитку епітеліального РЩЗ у більш ніж 70 разів порівняно з ризиком їхнього розвитку в загальній популяції [73]. Отже, у жінок з доброякісними захворюваннями грудної залози ризик розвитку ЗНЩЗ на 38–56% вищий, ніж у осіб без них. У свою чергу жінки, які перенесли РГЗ, мають ризик виникнення раку ЩЗ в 1,4–2,3 разу вище, ніж у загальній популяції.

Маловивченим на сьогодні залишається асоціація **акромегалії (АМ)** зі ЗНЩЗ, адже єдиної точки зору на рахунок впливу підвищених рівнів IGF-1 та соматотропного гормону (СТГ), якими супроводжується акромегалія, не існує. Проведені в 2014 та 2017 р. дослідження Wolinski K. et al. свідчать, що поширеність ЗНЩЗ коливалася від 0,8% до 11,8%, а ризик їхнього розвитку серед пацієнтів з АМ був у 4 рази вищим та статистично значущим, ніж в осіб без наведеної ендокринопатії [74, 75]. Схоже українське ретроспективне десятирічне дослідження Булдігінної Ю.В. зі співавт. (2017) підтвердило істотне збільшення випадків РЩЗ у пацієнтів з АМ (частота РЩЗ = 4,6%) [76]. За даними Князевої О.В. зі співавт. (2015), серед 125 обстежених хворих з АМ в 11,2% діагностували папілярний РЩЗ, що в 6,05 разу перевищувало показник контрольної групи (1,85%), з перевагою серед чоловічого населення та без взаємозв'язку з віком, рівнем IGF-1 та тривалістю перебігу активної фази АМ [77]. Древаль А.В. зі співавт. (2017) у 6,2% осіб з АМ встановили наявність ЗНЩЗ [78]. Крім того, автором було простежено, що відсоток перевищення верхньої межі норми IGF-1 в осіб із РЩЗ був у 2,3 разу вищим, ніж за умов його відсутності ($p=0,012$). Поширення РЩЗ серед осіб з АМ коливається у межах від 0,8% до 11,8%, ризик виникнення ЗНЩЗ при АМ підвищується в 4–6 разів.

Предметом розгляду для багатьох науковців була і залишається тема **надмірного споживання алкоголю** як фактору багатьох патологічних процесів в органах і системах. Поряд з тим, що більшість досліджень свідчить про негативний зв'язок між ЗНЩЗ та помірним вживанням алкоголю (Sen A. et al. (2015) [79], Wang X. et al. (2016) [75]), Hwang Y. et al. (2016) демонструють, що в той час як легке та помірне вживання алкоголю пов'язано зі зменшенням ризику розвитку диференційованого РЩЗ, надмірна кількість (> 151 г) міцних напоїв прийнята в один прийом, навпаки, суттєво та статистично збільшує його як у чоловіків ($OR=2,21$), так і у жінок ($OR=3,61$). Крім того, алкозалежність протягом 31–40 років відзначалася двократним зростанням ризику диференційованих форм РЩЗ [80].

До неконтрольованих факторів ризику належить **спадковість**, яка досить часто виявляється обтяженою у пацієнтів зі ЗНЩЗ. Мужичуком А.В. зі співавт. (2009) встановлено, що в групі 304 хворих на РЩЗ 17,4% мали обтяжену онкологічну спадковість, представлену у родичів пробандів найчастіше раком травного тракту (47%) і раком грудної залози (26,4%), а також тиреоїдною неонкологічною патологією (22%), де у родичів частіше визначалася гіперплазія ЩЗ, вузловий і ди-

фузний зоб. Автор наголошує, що ризик виникнення РЩЗ у 5 разів вище в родинах, де принаймні у двох родичів спостерігались доброякісні захворювання ЩЗ, ніж в тих, де немає жодного випадку цих патологій [45]. Przybylik-Mazurek E. et al. (2011) встановили, що патологія ЩЗ частіше була виявлена серед членів родини пацієнтів з диференційованим РЩЗ, ніж у групі здорових учасників дослідження: у 18,5% батьків та у 16,8% братів і сестер хворих [81]. Крім того, наявність захворювань ЩЗ по лінії батька підвищувала ризик виникнення диференційованого РЩЗ у 7 разів у чоловіків та у 5 – у жінок. У свою чергу обтяжений анамнез по лінії матері збільшував дану вірогідність майже в 17 разів лише у чоловіків. Інше дослідження показало, що сімейна історія РЩЗ у родичів першого ступеня була значно та статистично пов'язана з ризиком папілярного РЩЗ ($OR=4,6$), особливо у тих пацієнтів, чії брати або сестри мали онкопатологію ЩЗ ($OR=7,4$) [82]. Myung S.K. et al. (2017) навели дані, згідно з якими за наявності ЗНЩЗ у родичів першого ступеня шанс виникнення РЩЗ становить $OR=4,39$ (95% ДІ: 1,73–11,15) [5]. Asif F. et al. (2015), Xhaard C. et al. (2014) та Gomes E.M. et al. (2011) оприлюднили схожі показники [6, 7, 83].

Останнім часом найбільш дискусійним залишається питання впливу **вітаміну D** на розвиток патологічних процесів у тканині ЩЗ. Roskies M. et al. (2012), проаналізувавши рівні вітаміну D у 212 осіб після тиреоїдотомії, отримали підтвердження вищого ризику злоякісності (75% проти 37,5%) при недостатності 25(OH)D (<37,5 нмоль/л) [84]. Дослідження меншої вибірки Heidari Z. et al. (2017) виявило менший рівень 25(OH)D ($8,00\pm 3,7$ нг/мл) у хворих на папілярний РЩЗ, ніж у здорових осіб ($13,4\pm 7,90$ нг/мл; $p=0,046$), аналогічну закономірність також визначили Stepien T. et al. (2010) [85, 86]. Penna-Martinez M. et al. (2012) окрім наголошеної залежності з'ясували, що деякі гаплотипи метаболізуючого вітаміну D гену CYP24A1 також можуть впливати на підвищення ризику РЩЗ шляхом зміни біодоступності 25(OH)D і 1,25(OH)2D [87]. Однак окрім наведеного вище існує низка досліджень, які спростовують описаний зв'язок [39, 88]. Відомості про участь інших вітамінів у канцерогенезі ЩЗ досить суперечливі, та здебільшого дослідження спростовують їхнє значення. Недостатність і, відповідно, дефіцит вітаміну D можуть зумовлювати розвиток ЗНЩЗ, збільшуючи шанс їхнього розвитку у 2–6 разів.

Існують також припущення щодо впливу низьких рівнів **селену** в сироватці крові на вірогідність підвищеного ризику ЗНЩЗ. Нагієва С.В. (2012), вивчаючи асоціацію зростання онкологічної захворюваності з гіпоселенемією (<50 мкг/л), виявила зв'язок. Вміст селену в сироватці крові 105 онкологічних хворих у середньому становив 37,3 мкг/л, а для осіб із РЩЗ – $27,8\pm 2,13$ мкг/л [89]. Проте інші дослідження не знайшли докази попереднього твердження [88, 90].

Багаточисельні дані демонструють, що надмірне або недостатнє надходження **йоду** в організм людини здатне не тільки провокувати розвиток РЩЗ, а й змінювати співвідношення його основних патогістологічних форм. Так, дефіцит йоду може призводити до превалювання фолікулярного типу РЩЗ, а при проведенні йодної профілактики, навпаки – папілярної, про що свідчать дослідження Dong W. et al. (2013) та Kim H.J. et al. (2017) [91, 92]. Пов'язаний з йодом зсув від фолікулярного до папілярного гістологічного типу може бути зумовлений частотою мутації BRAF (V600E) [92]. Один з недавніх мета-аналізів, проведений Cao L.Z. et al. (2017), налічував 8 досліджень ($n=4974$) й повідомляв про зниження ризику розвитку ЗНЩЗ ($OR=0,74$; $p=0,007$) в осіб, які отримують йод у дозі ≥ 300 мкг/добу [93]. Результати китайського дослідження констатували, що у пацієнтів з відносно низькими показниками йоду в сечі (<300 мкг/л) ризик виникнення ЗНЩЗ був значно вищим порівняно з тими, в

кого вони дорівнювали 300–2499 мкг/л (OR=1,52; p=0,011), проте пацієнти з його надмірним виділенням з організму (≥ 2500 мкг/л) також мали підвищену вірогідність виникнення РЩЗ (OR=1,87; p=0,022), ніж особи з рівнями йоду в сечі 300–2499 мкг/л [94].

Аналіз літературних джерел дозволив виділити певні **антропогенні фактори**, які можуть бути причетні до зростання захворюваності на ЗНЩЗ. Zhou Z. (2017) вивчав дію бісфенолу А (BPA) та визначив, що сечовий рівень BPA $> 2,84$ нг/мл був фактором ризику для папілярного РЩЗ (OR=3,57; p=0,01) [95]. Багаточисельне дослідження Ward M.H. et al. (2010) довело, що підвищена середня концентрація нітратів $> 2,46$ мг/л у системі загального водопостачання підвищувала ризик розвитку ЗНЩЗ у 2,2 разу (p=0,02), а надходження нітратів з продуктів харчування – у 2,9 разу (p=0,046) [96]. Роботу з вивчення асоціації нітратів і нітритів з продуктами харчування зі ЗНЩЗ було проведено Kilfoy V.A. et al. (2011): за 7 років спостереження тільки у чоловічого населення виявився позитивний зв'язок з наявністю нітратів у раціоні харчування (RR=2,28; p<0,001). Водночас вживання нітритів асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку тільки фолікулярного РЩЗ у чоловіків (RR=2,74; p=0,04) [97]. У проспективному дослідженні 73 317 жінок у Шанхаї не виявлено залежності між зростанням захворюваності на ЗНЩЗ та нітратами, на відміну від нітритів. Так, найбільш вагомим виявилось надходження нітриту із солоного, консервованого та копченого м'яса (RR=1,96; p<0,01) [98]. Zeng F. et al. (2017) визначив, що особи, які будь-коли піддавалися професійному впливу біоцидів, були значно та статистично пов'язані з підвищеною вірогідністю розвитку ЗНЩЗ (OR=1,65) [99].

Існують повідомлення на рахунок **харчових продуктів**, які здатні прямо чи опосередковано сприяти злоякісному переродженню клітин ЩЗ. За результатами дослідження Ttuong T. et al. (2010), вживання великої кількості хрестоцвітних овочів ($> 65,4$ г/день) не було статистично пов'язано з РЩЗ у малейнезійських жінок (OR=1,62; p=0,09), проте на тлі недостатнього вживання йоду (< 96 мкг/день) дана асоціація була більш вираженою (OR=1,86; p=0,06) [100]. Польське дослідження демонструє, що часте вживання хрестоцвітних овочів було пов'язано з 1,5-кратним збільшенням ризику онкопатології ЩЗ [101]. Przybylik-Mazurek E. et al. (2012) засвідчили, що овочі, фрукти, солена риба і сир у дієті хворих на диференційовані форми РЩЗ були наявні в меншій кількості, ніж у контрольній групі здорових осіб, а продукти з високим вмістом крохмалю (особливо білий хліб) навпаки зустрічалися частіше [102]. За даними Vraganza M.Z. et al. (2015) вживання м'яса птиці (курки, індики) та солодких хлібобулочних виробів підлітками мало позитивну асоціацію з РЩЗ (HR=1,59; p=0,04), серед дорослих осіб, у яких у раціоні часто була присутня брокколи, зафіксовано примноження ризику більше ніж у два рази [103]. Faiza Asif et al. (2015) виявили, що споживання фаст-фуду і смаженої їжі більше 2 днів на тиждень підвищує ризик ЗНЩЗ у 3,7 та 2,3 разу відповідно [6]. Окрім наведеного, Xiao Q. et al. (2014) констатували, що ризик РЩЗ був позитивно асоційований з одним із типів флавоноїдів – флаванонами (HR=1,46; p=0,01), але кількість досліджень з цього приводу обмежена [104].

В інших літературних джерелах повідомлялось, що **професійні фактори** можуть також чинити канцерстимулюючу дію через вплив іонізуючого випромінювання або однієї чи декількох хімічних речовин. Нещодавнє дослідження Va Y. et al. (2016) 462 пацієнтів із ЗНЩЗ продемонструвало значний ризик виникнення онкопатології ЩЗ у лікарів-клініцистів (OR=1,71; p=0,020) та лікарів діагностичного профілю (OR=1,80; p=0,034), робітників харчової промисловості (OR=4,13; p=0,044), працівників по прибиранню будівель та боротьбі зі шкідливими (OR=2,36; p=0,046), працівників роз-

дрібною торгівлі (OR=3,13; p=0,013). Також спостерігалось пограничне зростання ризику для працівників з технічного обслуговування приміщень і прилеглих територій (OR=2,12; p=0,053) та для представників служби підтримки клієнтів (OR=3,07; p=0,05) [105]. Chen T.Y. et al. (2017) повідомили про значний ризик розвитку захворювань ЩЗ, зокрема ЗНЩЗ, у лікарів (OR=1,89, 95% ДІ: 1,22–2,95) порівняно з іншими професіями в цілому [106]. Аналогічні результати демонструє огляд публікацій Aschebrook-Kilfoy V. et al. (2014), які наголошують на більш частому розвитку ЗНЩЗ у працівників сільськогосподарського виробництва, а також робітників системи охорони здоров'я, що підлягають систематичному опроміненню [107].

Окрім професії дискусійним та мало вивченим залишається також питання впливу **сімейного статусу**. Так, згідно з корейським дослідженням 2017 року, особи, які овдовіли або були розлученими, мали підвищений ризик виникнення ЗНЩЗ (OR=2,38; 95% ДІ: 1,54–3,67) [5]. Faiza Asif et al. (2015) також виявили залежність між РЩЗ і сімейним статусом жінок (OR=2,15; p=0,024) [6].

Про взаємозв'язок між ЗНЩЗ та **фізичною активністю** на сьогодні відомо небагато, але як свідчить об'єднаний аналіз п'яти проспективних досліджень, суб'єкти, чия фізична активність була високою ($> 2,75$ –5 год/тиж, ≥ 3 разів на тиждень або при метаболічному еквіваленті навантажень (MET) ≥ 50 год/тиж), мали підвищений ризик РЩЗ (HR=1,18, 95% ДІ: 1,00–1,39) [108]. За результатами роботи Cash S.W. et al. (2013), у жінок, які дотримувались впродовж тривалого терміну фізичної активності у середньому на рівні 5,5 год на тиждень (згідно з MET), ризик папілярного РЩЗ був нижче на 23%, але недостовірно, порівняно з фізично неактивними особами (RR=0,77, 95% ДІ: 0,57–1,04) [109]. Аналогічні дані наведено дослідження Xhaard C. et al. (2016) [110]. Окрім фізичної активності маловивченим залишається залежність ЗНЩЗ від **тривалості сну**. Так, нещодавня робота Gu F. et al. (2016) (n=297 185) засвідчила, що ризик розвитку РЩЗ у чоловіків при тривалості сну менше ніж 5 год на добу порівняно з 7–8 год може підвищуватись більше ніж у 2 рази (HR=2,30, 95% ДІ: 1,06–5,02) [111].

Віруси відповідають практично за 20% всіх злоякісних пухлин світу, але їхні канцерогенні механізми варіюються залежно від конкретного вірусу, клітин-мішеней та індивідуальних факторів людини [112]. Wang J.H. et al. (2008) [113] продемонстрували, що серед 112 зразків ЩЗ прооперованих пацієнтів різними методами було виявлено ДНК парвовірусу В19 (EVВ19) у папілярному РЩЗ (63,2–97,4%), що суттєво перевищувало показники контрольних зразків (p<0,001). У дослідженнях Etemadi A. et al. (2017) EVВ19 був присутнім більше ніж у 85% зразках РЩЗ, крім того наявність EVВ19 мало значну позитивну кореляцію з прозапальними цитокінами IL-6 (OR=12,4; p<0,001) та TNF- α (OR=5,8; p<0,01) на відміну від контрольних зразків, що демонструє можливу вирішальну роль даного вірусу в розвитку пухлинного процесу через запальні механізми [114, 115]. Ларін О.С. зі співавт. (2012) наголосив, що ДНК вірусу простого герпесу 1-го і 2-го типів (HSV1, HSV2) були присутніми частіше (47,7%; p=0,045) при РЩЗ, ніж при доброякісних новоутвореннях ЩЗ, крім того, HSV1 асоціювався з розміром пухлини (p=0,02), а HSV2 – з метастазами в лімфовузлах (p=0,026). Онкогенні мутації були виявлені у 70% HSV-позитивних пухлин ЩЗ [116]. Antonelli A. et al. (2007) було встановлено, що серед хворих на HCV випадки РЩЗ зустрічалися значно частіше, ніж у контрольній групі, як з дефіцитних на йод територій (p=0,001), так і з областей з його нормальним вмістом (p=0,003) [117]. Lee M.H. et al. (2012) повідомили про високі показники смертності з приводу РЩЗ у HCV-позитивних пацієнтів (HR=8,22, 95% ДІ: 1,36–49,66) [118]. Мета-аналіз

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Показники взаємозв'язку ЗНЦЗ та досліджених факторів ризику

Фактори ризику	Автори, рік публікації, посилання	Результати дослідження	Ризики: SIR, ERR/Гр, HR, RR, OR, (95% CI), p
Іонізуюче випромінювання (аварії на АЕС)	Черенко С.М. зі співавт. (2017) [9]	25,84% – РЦЗ у пацієнтів, народжених у 1969–1986 рр.	
	Іванов В.К. зі співавт. (2016) [12]	1241 – випадок РЦЗ: 316 серед осіб, яким було 0–17 років	ERR/Гр = 4,73, 95% CI: 2,54–7,72, p<0,001;
	Кашцев В.В. зі співавт. (2015) [13]	1034 – випадки РЦЗ: 272 серед осіб, яким було 0–17 років	ERR/Гр = 4,60, 95% CI: 2,22–8,25, p<0,001
	Присяжнюк А.Є. зі співавт. (2013) [15]	Захворюваність на ЗНЦЗ унаслідок аварії на ЧАЕС 1986–1987 рр. ¹ , евакуйованих ² та населення найбільш забруднених територій ³	SIR = 500, CI: 446,7–553,3; ¹ SIR = 427,4, CI: 375,7–479,2; ² SIR = 131,5, CI: 117,6–145,3 ³
	Kim J. et al. (2016) [18] мета-аналіз	Проживання менш ніж в 20 км від АЕС	OR = 1,75, 95% CI: 1,17–2,64;
Діагностичне опромінювання	Adams M.J. et al. (2010) [19]	50 випадків РЦЗ у 1303 опромінених, 13 – серед 1768 неопромінених	ERR/Гр = 3,2, 95% CI: 1,5–6,6 RR = 5,6, 95% CI: 3,1–10,8;
	Neta G. et al. (2013) [20]	251 – випадки РЦЗ; ризик розвитку ЗНЦЗ при стоматологічному опроміненні (на 10 знімків)	HR=1,13, 95% CI: 1,01–1,26;
	Memon A. et al., 2010 [21]	Ризик РЦЗ при рентгенівських стоматологічних процедурах: 1–4 ¹ , 5–9 ² , ≥10 ³	OR=2,1, 95% CI: 1,4–3,5; ¹ OR=5,4, 95% CI: 1,1–26, ^{7,3}
	Zhang Y. et al. (2015) [22]	Ризик виникнення ЗНЦЗ у разі проведення діагностичних процедур: скануванні грудної клітки ¹ ; КТ голови та шиї ² ; КТ верхньої частини ШКТ ³ ; КТ нижньої частини ШКТ ⁴ ; рентгенографії нирок з контрастуванням ⁵ ; мамограма ⁶ ; рентгенографії грудної клітки ⁷ ; КТ скануванні живота ⁸	OR=4,30, 95% CI: 1,66–11,11 OR=3,88, 95% CI: 1,75–8,632, OR=3,56, 95% CI: 1,54–8,213, OR=3,29, 95% CI: 1,41–7,7, ⁴ OR=3,21, 95% CI: 1,20–8,54, ⁵ OR=2,95, 95% CI: 1,14–7,61, ⁶ OR=2,93, 95% CI: 1,37–6,29, ⁷ OR=2,54, 95% CI: 1,02–6,30, ⁸
Фонові патології ЩЗ	Гульчій М.В. (2008) [23]	49,8% – нетоксичний/ БВЗ; 47,4% – АІТ; 2,8% – токсичний зоб	57,9% – наявна фонові патології ЩЗ
	Шевченко С.І., (2013) [24]	48,4% – колоїдний зоб, 29,5% – АІТ, 16,4% – фолікулярна аденома	94,3% – наявна фонові патології ЩЗ
	Кирьянов Н.А. (2016) [28]	310 випадків РЦЗ: 82 – АІТ, 19 – аденома, 20 – різні варіанти зоба	40% – наявна фонові патології ЩЗ
	Meinhold C.L. et al. (2010) [8]	282 – випадки РЦЗ; Ризик виникнення РЦЗ у жінок за наявності: аденоми ¹ ; зобу ² ; гіпертиреозу ³ ; гіпотиреозу ⁴ . Ризик розвитку РЦЗ у чоловіків за наявності: аденоми ⁵ ; зоба ⁶	HR=6,88, 95% CI: 4,28–11,1, ¹ HR=4,10, 95% CI: 2,58–6,49 ² HR=2,05, 95% CI: 1,12–3,76 ³ HR=1,31, 95% CI: 0,85–2,02 ⁴ HR=32,8, 95% CI: 9,12–118 ⁵ HR=9,28, 95% CI: 1,25–69,2 ⁶
Тиреоїдит Хашимото	Ahn D. et al. (2011) [31]	269 – пацієнти з ПРЦЗ, серед яких у 21,6% – ТХ	OR=4,40, 95% CI: 1,02–1,89, p=0,031
	Lai X. (2017) [33] MA	12 476 – випадки РЦЗ; ПРЦЗ серед пацієнтів з ТХ: 1,12% – 40,11%	OR 2,12; 95% CI: 1,78–2,52
	Resende de Paiva C. et al. (2017) [34] MA	Серед 11 155 випадків ПРЦЗ у 18,9% – ТХ1; серед 7873 пацієнтів з ТХ у 9,03% – ПРЦЗ ²	RR=2,26, 95% CI: 1,55–3,29, ¹ RR=1,40, 95% CI: 1,07–1,85 ²
ТТГ	Golbert L. et al. (2017) [36]	Злякисність вища в осіб з ТТГ ≥2,26 мОд/мл, ніж при нижчих рівнях ТТГ	OR=3,87, 95% CI: 1,87–8,01
	Haymart M.R. et al. (2008) [37]	Ризик виникнення РЦЗ залежно від рівня ТТГ: 1,40–2,49 мМО/л ¹ ; 2,50–4,99 мМО/л ² ; ≥5,00 мМО/л ³	OR=2,50, 95% CI: 1,04–6,04 ¹ ; OR=3,52, 95% CI: 1,37–9,02 ² ; OR=4,56, 95% CI: 1,35–15,45 ³
	McLeod D.S. et al. (2012) [39] MA	Ризик виникнення РЦЗ залежно від рівня ТТГ: 3 мОд/л ¹ ; ≥5 мОд/л ² ;	OR=1,87, 95% CI: 1,36–2,55 ¹ ; OR=2,83, 95% CI: 1,67–4,77 ² ;
СЧВ	Zhang M. et al. (2014) [41] MA	Серед 66 093 пацієнтів з СЧВ – 72 випадки РЦЗ	SIR=2,22, 95% CI: 2,11–2,34
	Cao L. (2015) [42] MA	Серед 53 416 пацієнтів з СЧВ – 57 випадків РЦЗ	RR=1,78, 95% CI: 1,35–2,33
	Yun J.S. et al. (2017) [43]	Ризик виникнення РЦЗ у пацієнтів з СКВ	OR=1,40, 95% CI: 1,22–1,60; p<0,001
Менструальні та репродуктивні фактори	Luo J. et al. (2016) [52]	344 – випадки РЦЗ; ризик РЦЗ у жінок (у віці 50–79 років) з гістеректомією	HR=1,46, 95% CI: 1,16–1,85
	Horn-Ross P.L. et al. (2011) [49]	233 випадки ПРЦЗ; ризик РЦЗ у віком жінок до 45 років при: менархе після 14 років ¹ , менструальному циклі ≥30 днів ²	RR=1,88, 95% CI: 1,13–3,131, RR=1,78, 95% CI: 1,01–3,142
	Zhou Y.Q. et al. (2015) [53] MA	21 дослідження (n=406 329); ризик РЦЗ при: ≥ 3 вагітностей ¹ , інтервал ≤ 5 років з останньої вагітності ²	OR=1,39, 95% CI: 1,21–1,591 OR=1,53, 95% CI: 1,29–1,812

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Антропометричні фактори	Kitahara C.M. et al. (2016) [57] OA	2996 – випадки РЩЗ; коефіцієнт ризику РЩЗ: на 5 см зросту ¹ ; ІМТ кг/м ² (Ч) 25–29,92; 30,0–60 ³ ; ОТ: Ж 90–99 см ⁴	HR=1,07, 95% CI: 1,04–1,10 ¹ HR=1,23, 95% CI: 1,02–1,47 ² HR=1,35, 95% CI: 1,07–1,71 ³ HR=1,25, 95% CI: 1,04–1,51 ⁴
	Patel D. et al. (2015) [46] OA	481 – випадки РЩЗ; ІМТ=30–34,99 кг/м ² ¹ ; ІМТ >35 кг/м ² ²	HR=1,41, 95% CI: 1,08–1,84 ¹ HR=1,69, 95% CI: 1,21–2,36 ²
	Rinaldi S. et al. (2012) [61]	566 – випадки ДРЩЗ серед жінок; ІМТ (на 5 кг/м ²) ¹ ; зріст (на 5 см) ² ; зріст ≥168,03	HR=1,13, 95% CI: 1,02–1,25 ¹ HR=1,12, 95% CI: 1,04–1,21 ² HR=1,61, 95% CI: 1,18–2,20 ³
Цукровий діабет (ЦД)	Yeo Y. et al. (2014) [62] MA	17 досліджень; зв'язок ЦД з РЩЗ1: у жінок ²	RR=1,18, 95% CI: 1,08–1,28 ¹ RR=1,38, 95% CI: 1,13–1,67 ²
	Li H. (2017) et al. [63] MA	16 досліджень, 8032 – випадки РЩЗ; зв'язок ЦД з РЩЗ1: серед жінок ²	RR=1,20, 95% CI: 1,09–1,33 ¹ RR=1,11, 95% CI: 1,06–1,17 ²
Доброякісні і злоякісні захворювання молочної залози	Luo J. et al. (2017) [67]	370 – випадки РЩЗ; ризик ЗНЩЗ вище у жінок з ДЗМЗ	HR=1,38 95% CI: 1,10–1,73
	Schonfeld S.J. et al. (2012) [50]	312 – випадки РЩЗ; ризик ЗНЩЗ вище у жінок з ДЗМЗ;	HR=1,47, 95% CI: 1,09–1,99;
	Nielsen S.M., et al. (2016) [68] MA	Ризик розвитку РЩЗ після РМЗ; ризик розвитку РМЗ після РЩЗ;	OR=1,55, 95% CI: 1,44–1,67 OR=1,32, 95% CI: 1,23–1,42
	Joseph K.R. et al. (2015) [69] MA	Захворюваність на РЩЗ після РМЗ; захворюваність на РМЗ після РЩЗ	SIR=1,59,95% CI: 1,28–1,99 SIR=1,24,95% CI: 1,16–1,33
Акромегалія (АМ)	Woliński K. et al. (2017) [75] MA	5,4% – випадки РЩЗ у пацієнтів з АМ; ризик ЗНЩЗ вище в осіб з АМ	OR=4,1, 95% CI: 2,0–8,3 RR=3,9, 95% CI: 1,9–7,8
	Князева О.В. зі співавт. (2015) [77]	Серед 125 пацієнтів з АМ у 11,2% – виявлено РЩЗ	OR=6,68, 95% CI: 2,5–17,82 RR=6,05, 95% CI: 2,37–15,38
Алкоголь	Hwang Y. et al. (2016) [80]	Ризик ЗНЩЗ при вживанні >151 г міцних напоїв: жінки ¹ , чоловіки ²	OR=3,61, 95% CI: 1,52–8,58 ¹ OR=2,22, 95% CI: 1,27–3,87 ²
Спадковість	Xhaard C. et al. (2014) [7]	10% – пацієнти з сімейною історією РЩЗ	OR=4,5, 95% CI: 1,9–10,6; p=0,01
	Xu L., Li G., Wei Q., et al. (2012) [82]	6,3% – пацієнти з сімейною історією ДРЩЗ	OR=4,1, 95% CI: 1,7–9,9
	Przybylik-Mazurek E. et al. (2011) [156]	У 18,5% пацієнтів був родич із захворюваннями ЩЗ	OR=2,12, 95% CI: 1,26–3,55
Дефіцит вітаміну D	Roskies M. et al. (2012) [84]	Ризик злоякісності при дефіциті вітаміну D зростає з 37,5% до 75%	OR=2,0, 95% CI: 1,07–2,66; p=0,03
	Heidari Z. et al. (2017) [85]	Рівень 25(OH)D: 8,00±3,7 нг/мл – пацієнти з ДРЩЗ; 13,4±7,90 нг/мл – КГ	OR=6, 95% CI: 1,02–113,3; p=0,046
Йод	Kim H.J. et al. (2017) [94]	Ризик виникнення ЗНЩЗ при рівні йоду: <300 мкг/л ¹ ; ≥ 2500 мкг/л ²	OR=1,52, 95% CI: 1,10–2,10 ¹ OR=1,90, 95% CI: 1,10–3,21 ²
Антропогенні фактори	Aschebrook-Kilfoy B. (2013) [98]	Вживання нітритів ≥1,12 мг/1000 ккал	RR=2,05, 95% CI: 1,20–3,51
	Zeng F. et al. (2017) [99]	Ризик розвитку РЩЗ в осіб, які будь-коли піддавалися впливу біоцидів	OR=1,65, 95% CI: 1,16–2,35
Дієтичні фактори	Bandurska-Stankiewicz E. et al. [101]	Регулярне вживання хрестоцвітих овочів	OR=1,50, 95% CI: 1,19–1,96
	Braganza M.Z. et al. (2015) [103]	Вживання солодких хлібобулочних виробів підлітками ¹ ; вживання броколі дорослим населенням ²	HR=1,59, 95% ДІ: 1,09–2,34 ¹ HR=2,13, 95% ДІ: 1,13–3,99 ²
	Xiao Q. et al. (2014) [104]	Флаванони ¹ грейпфрутовий сік і апельсини ² та ризик розвитку РЩЗ	HR=1,46, 95% CI: 1,11–1,91 ¹ HR=1,55, 95% CI: 1,18–2,03 ²
Професійні фактори	Ba Y. et al. (2016) [105]	Лікарі-клініцисти ¹ , лікарі діагностичного профілю ² , робітники харчової промисловості ³ ; працівники по прибиранню будівель та боротьбі зі шкідниками ⁴ ; працівники роздрібної торгівлі ⁵	OR=1,71, 95% CI: 1,09–2,70 ¹ OR=1,80, 95% CI: 1,05–3,08 ² OR=4,13, 95% CI: 1,04–16,4 ³ OR=2,36, 95% CI: 1,02–5,50 ⁴ OR=3,13, 95% CI: 1,27–7,67 ⁵
Фізична активність	Kitahara C.M. et al. (2012) [108] OA	Фізична активність >2,75–5 г/тиж, ≥ 3 рази на тиждень або MET ≥ 50 г на тиждень	HR=1,18, 95% CI: 1,00–1,39
Тривалість сну	Gu F. et al. (2016) [111]	Ризик розвитку РЩЗ у чоловіків при тривалості сну ≤5 год на добу	HR=2,30, 95% CI: 1,06–5,02
Віруси	Wang J.H. et al. (2008) [113]	Серед 112 зразків ЩЗ – ДНК парвовірусу В19 (EVВ19) в ПРЩЗ	63,2–97,4%; p<0,001
	Ларін О.С. зі співавт. (2012) [116]	ДНК HSV1 і HSV2 присутні при РЩЗ	47,7%; p=0,045

5 досліджень (n=751 551), проведених Wang P. et al. (2017), продемонстрував наявність значного зв'язку між HCV та ризиком розвитку РЩЗ (RR=2,86; p=0,003) [119].

ВИСНОВКИ

Найбільш вагомими факторами ризику розвитку злоякісних новоутворень щитоподібної залози (ЗНЩЗ) виступають: вплив іонізованого випромінювання (збільшує захворюваність в 1,3–5 разів); фонова патологія ЩЗ (асоціюється з ЗНЩЗ у 30–94% випадків, частіше зоб, аденома та АИТ – у 29,7%, OR=2,12; RR=1,4); спадковість (наявність ЗНЩЗ у родичів I ступеня збільшує шанс виникнення у >4 рази), системні аутоімунні захворювання (системний черевний вовчак підвищує ризик виникнення ЗНЩЗ в 1,8 рази), цукровий

діабет (збільшує ризик виникнення ЗНЩЗ на 18–20%), менструальні та репродуктивні фактори (збільшує ризик розвитку ЗНЩЗ в 1,2–2,4 рази), антропометричні фактори (високий зріст – збільшує ризик в 1,2–1,6 рази, ІМТ ≥ 30 кг/м² – 1,35–1,7 рази, а обсяг талії >90 см у жінок – в 1,3 рази); доброякісні захворювання грудної залози (ризик розвитку ЗНЩЗ на 38–56% вищий), рак грудної залози (збільшує ризик виникнення ЗНЩЗ в 1,4–2,3 рази), дефіцит вітаміну D (у 2–6 разів), персистенція вірусів, недостатнє надходження йоду, особливості способу життя – вживання певних продуктів та фізична активність, антропогенні та професійні фактори. Лікар первинної медичної допомоги повинен враховувати сучасні дані щодо факторів ризику ЗНЩЗ при огляді пацієнтів, особливо серед груп підвищеного ризику.

Современный взгляд на факторы риска злокачественных новообразований щитовидной железы: системный анализ В.И. Ткаченко, Я.Ю. Римар

Заболеваемость злокачественными новообразованиями щитовидной железы (ЗНЩЗ) имеет тенденцию к ежегодному росту. Результаты проведенных многофакторных исследований развития канцерогенеза щитовидной железы свидетельствуют о недостаточной изученности влияния и значимости отдельных факторов, что требует систематизации с целью улучшения онкоэпидемиологической ситуации в стране.

Цель исследования: аналитический системный обзор данных литературы относительно известных факторов риска ЗНЩЗ за последние 10 лет.

Материалы и методы. Проведен поиск и обобщение литературных источников по ключевым словам за период с 2007 по 2017 гг. в поисковых системах Google Scholar, PubMed и eLIBRARY.ru. Были проанализированы значения отношения шансов (OR), относительного риска (RR), отношение/коэффициента рисков (HR), стандартизированного соотношения заболеваемости (SIR) и избытка относительного риска (ERR) с соответствующими доверительными интервалами (95% CI), а также значение достоверности (p).

Результаты. Наиболее весомыми факторами риска ЗНЩЗ выступают: ионизирующее облучение (увеличивает заболеваемость в 1,3–5 раз); фоновая патология щитовидной железы (ассоциируется с ЗНЩЗ в 30–94% случаев, чаще зоб, аденома и АИТ – в 29,7%, OR=2,12; RR=1,4) наследственность (наличие ЗНЩЗ у родственников I степени увеличивает шанс возникновения более чем в 4 раза), системные аутоиммунные заболевания (СКВ повышает риск возникновения ЗНЩЗ в 1,8 раз), сахарный диабет (увеличивает риск развития ЗНЩЗ на 18–20%), менструальные и репродуктивные факторы (увеличивают риск в 1,2–2,4 раза), антропометрические факторы (высокий рост – увеличивает риск в 1,2–1,6 раз, ИМТ ≥ 30 кг/м² – в 1,35–1,7 раз, а объем талии >90 см у женщин – в 1,3 раз); доброкачественные заболевания грудной железы (риск развития ЗНЩЗ на 38–56% выше), рак грудной железы (увеличивает риск развития ЗНЩЗ в 1,4–2,3 раза), дефицит витамина D (в 2–6 раз), персистенция вирусов, недостаточное поступление йода, особенности образа жизни – употребление определенных продуктов и физическая активность, антропогенные и профессиональные факторы.

Заключение. Врач первичной медицинской помощи должен учитывать современные представления о факторах риска ЗНЩЗ при наблюдении пациентов, особенно в группах повышенного риска.

Ключевые слова: злокачественные новообразования щитовидной железы, факторы риска, ассоциация, первичная медицинская помощь.

Modern view on the risk factors for malignant tumors of the thyroid gland: a systematic review V.I. Tkachenko, Ya.Yu. Rimar

The morbidity of thyroid carcinoma (TC) tends to annual growth. The results of the multifactorial studies of the development of thyroid carcinogenesis testify the insufficient knowledge about the influence and significance of certain TC factors, which requires systematization in order to improve the oncoepidemic situation in the country.

The objective: of this study was to conduct an analytical systematic review of literature to resume risk factors of TC in the last 10 years.

Materials and methods. The generalization of literary sources, founded by key words in Google Scholar, PubMed and eLIBRARY.ru for 2007 to 2017 was carried out. We analyzed the value of the odds ratio (OR), the relative risk (RR), the hazard ratio (HR), standardized incidence ratio (SIR) and an excess relative risk (ERR) with respective confidence intervals (95% CI), as well as the reliability value (p).

Results. The most significant risk factors for TC are: ionizing radiation (increases the incidence in 1,3–5 times); previous thyroid disease (associated with TC in 30–94% cases, most goiter, adenoma and AIT – in 29,7%, OR=2,12; RR=1,4), heredity (presence of TC in I degree relatives increases the chance of occurrence in > 4-times), systemic autoimmune disease (SLE increases the risk 1,8 times), diabetes (TC risk increases on 18–20%), menstrual and reproductive factors (increased risk in 1,2–2,4 times), anthropometric factors (high height – increases the risk in 1,2–1,6 times, BMI ≥ 30 kg/m² – in 1,35–1,7 times, and the waist >90 cm in women – in 1,3 times); benign breast disease (TC risk is higher on 38–56%), breast cancer (TC risk increases in 1,4–2,3 times), deficiency of vitamin D (TC risk increases 2–6 times), the persistence of virus, insufficient iodine intake, lifestyle – the use of certain products and physical activity, anthropogenic and occupational factors.

Conclusion. The primary care physician should take into account the current understanding of the risk TC factors in patients, especially in high-risk groups.

Key words: thyroid carcinoma, risk factors, association, primary care.

Сведения об авторах

Ткаченко Виктория Ивановна – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: wtk@ukr.net

Римар Ярослава Юрьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pellegriti G., Frasca F., Regalbuto C., et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. J Cancer Epidemiol. – 2013. – 965212.

2. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. зі співавторів. Рак в Україні, 2016–2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень національного

канцер-реєстру України. – Київ. – 2018. – № 19. – С. 60–61.
3. Новосад С.В., Рогова М.О., Мартиросян Н.С., с соавт. Современные прогностические модели стратификации риска

рака щитовидной железы // Гинекология Эндокринология. – 2016. – № 8 (125) – № 9 (126). – С. 52–56.

4. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. зі співавторів. Рак в Україні,

- 1998-2000. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – Київ. – 2001. – № 2. – С. 91-94.
5. Myung S.K., Lee C.W., Lee J., et al. Risk Factors for Thyroid Cancer: A Hospital-Based Case-Control Study in Korean Adults. *Cancer Res Treat.* – 2017. – 49(1). – P. 70-78.
6. Asif F., Ahmad M.R., Majid A. Risk Factors for Thyroid Cancer in Females Using a Logit Model in Lahore, Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2015. – 16(15). – P. 6243-7.
7. Xhaard C., Ren Y., Clero E., et al. Differentiated thyroid carcinoma risk factors in French Polynesia. *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2014. – 15(6). – 2675-80.
8. Meinhold C.L., Ron E., Schonfeld S.J., et al. Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US Radiologic Technologists Study. *Am J Epidemiol.* – 2010. – 171(2). – P. 242-52.
9. Черенько С.М., Смоляр В.А., Шаповал Н.О. Рак щитоподібної залози серед «Дітей Чорнобилья»: чи актуальна ця проблема через 30 років після аварії на ЧАЕС? // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2017. – № 1 (57). – с. 30-39.
10. Zablotska L.B., Ron E., Rozhko A.V. et al. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chernobyl accident. *Br J Cancer.* – 2011. – 104(1). – P. 181-7.
11. Фузік М.М., Присяжнюк А.Є., Базика Д.А. зі співавторів. Захворюваність на рак щитоподібної залози. Населення України після аварії на ЧАЕС // *Здоров'я та суспільство.* – 2014. – №2. – С. 62-69.
12. Иванов В.К., Кашеев В.В., Чекин С.Ю. с соавт. Рак щитовидной железы: уроки Чернобыля и их применение к ситуации в Фукусиме // *Радиация и риск.* – 2016. – Т. 25. – № 2. – С. 5-19.
13. Кашеев В.В., Чекин С.Ю., Максютов М.А. с соавт. Оценка радиационных рисков и эффекта скрининга рака щитовидной железы среди населения Брянской и Орловской областей Российской Федерации // *Радиация и риск.* – 2015. – Т. 24. – № 1. – С. 8-22.
14. Brenner A.V., Tronko M.D., Hatch M. et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect.* – 2011. – 119(7). – P. 933-9.
15. Присяжнюк А.Є., Базика Д.А., Романенко А.Ю. зі співавторів. Ризик раку у груп населення, яке потерпіло від аварії на Чорнобильській АЕС // *Здоров'я та суспільство.* – 2013. – №3. – С. 34-41.
16. Furukawa K., Preston D., Funamoto S. et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer.* – 2013. – 132(5). – P. 1222-6.
17. Tsuda T., Tokinobu A., Yamamoto E. et al. Thyroid cancer detection by ultrasound among residents ages 18 years and younger in Fukushima, Japan: 2011 to 2014. *Epidemiology.* – 2016. – 27(3). – P. 316-22.
18. Kim J, Bang Y, Lee WJ. Living near nuclear power plants and thyroid cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* – 2016. – 87. – P. 42-8.
19. Adams M.J., Shore R.E., Dozier A., et al. Thyroid cancer risk 40+ years after irradiation for an enlarged thymus: an update of the Hempelmann cohort. *Radiat Res.* – 2010. – 174(6). – P. 753-62.
20. Neta G., Rajaraman P., Berrington de Gonzalez A., et al. A prospective study of medical diagnostic radiography and risk of thyroid cancer. *Am J Epidemiol.* – 2013. – 177(8). – P. 800-9.
21. Memon A., Godward S., Williams D., et al. Dental x-rays and the risk of thyroid cancer: A case-control study. *Acta Oncologica.* – 2010. – 49. – P. 447-453.
22. Zhang Y., Chen Y., Huang H., et al. Diagnostic radiography exposure increases the risk for thyroid microcarcinoma: a population-based case-control study. *Eur J Cancer Prev.* – 2015. – 24(5). – P. 439-46.
23. Гульчій М.В. Рак щитоподібної залози у поєднанні з іншою тиреоїдною патологією: особливості клініки, діагностики та лікування. – Дисертація на здобуття наук. ступеня д.мед.н. за спец. 14.01.14 – ендокринологія та 14.01.03 – хірургія. // *Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України».* – Київ. – 2008. – С. 327.
24. Шевченко С.І., Якимова Т.П., Циганенко О.С. Структурно-морфологічні зміни у тиреоїдній тканині при раку щитоподібної залози // *Вісник наукових досліджень.* – 2013. – № 3. – С. 72-74.
25. Мужичук О.В., Афанасьева Н.І., Мужичук В.В. Рак щитовидної залози та особливості фонові тиреоїдної паренхіми (двадцятьп'ятирічне дослідження) // *Вісник Харківського національного університету.* – 2009. – № 855. – С. 39-46.
26. Шевченко С.П., Карлинская Е.В., Сидоров С.В. с соавт. Фоновая патология щитовидной железы как прогностический фактор заболеваемости раком щитовидной железы // *Бюллетень СО РАМН.* – 2011. – Т. 31. – № 6. – С. 103-107.
27. Білопокий В.В., Ткачук Н.П., Шеремет М.І. зі співавторів. Аналіз оперативних втручань при патології щитоподібної залози в чернівецькій області // *Буковинський медичний вісник.* – 2014. – Т. 18. – № 3 (71). – С. 172-174.
28. Кирьянов Н.А., Ложкин Е.А., Суханов С.А. Патологоанатомическая характеристика злокачественных опухолей щитовидной железы // *Успехи современной науки.* – 2016. – №9. – Т. 3. – С. 66-69.
29. Balasubramaniam S., Ron E., Gridley G., et al. Association between benign thyroid and endocrine disorders and subsequent risk of thyroid cancer among 4.5 million U.S. male veterans. *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – 97(8). – P. 2661-9.
30. Moazzezi Z., Mahmoudi M., Yahyaipour Y., et al. Risk factors of thyroid cancer in Babol, Northern Iran. *Caspian J Intern Med.* – 2011. – 2(1). – P. 171-7.
31. Ahn D., Heo S.J., Park J.H., et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncol.* – 2011. – 50(8). – P. 1228-34.
32. Lun Y., Wu X., Xia Q., et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2013. – 148(3). – P. 396-402.
33. Lai X., Xia Y., Zhang B., et al. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. *Oncotarget.* – 2017. – 8(37). – P. 62414-62424.
34. Resende de Paiva C., Grnh j C., Feldt-Rasmussen U., et al. Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients. *Front Oncol.* – 2017. – 7. – P. 53.
35. Zhang L., Li H., Ji Q.H., et al. The clinical features of papillary thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease. *BMC Cancer.* – 2012. – 12. – P. 610.
36. Golbert L., de Cristo A.P., Faccin C.S., et al. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: Aprospective study. *PLoS One.* – 2017. – 12(11). – P. 1-12.
37. Haymart M.R., Replinger D.J., Levenson G.E., et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – 93(3). – P. 809-14.
38. McLeod D.S., Watters K.F., Carpenter A.D., et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – 97(8). – P. 2682-92.
39. Danilovic DL, Ferraz-de-Souza B, Fabri AW, et al. 25-Hydroxyvitamin D and TSH as Risk Factors or Prognostic Markers in Thyroid Carcinoma. *PLoS One.* – 2016. – 11(10). – P. 1-12.
40. Rinaldi S., Plummer M., Biessy C., et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: The EPIC study. *J Natl Cancer Inst.* Oxford University Press. – 2014. – 106(6). – P. 1-9.
41. Zhang M., Li X.M., Wang G.S., et al. Thyroid cancer in systemic lupus erythematosus: a meta analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* – 2014. – 7(9). – P. 6270-3.
42. Cao L., Tong H., Xu G., Liu P., et al. Systemic Lupus Erythematosus and Malignancy Risk: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* – 2015. – 10(4). – P. 1-21.
43. Yun J.S., Bae J.M., Kim K.J., et al. Increased risk of thyroid diseases in patients with systemic lupus erythematosus: A nationwide population-based Study in Korea. *PLoS One.* – 2017. – 12(6). – e0179088. – P. 1-10.
44. Hwang S.H., Kim E.K., Moon H.J., et al. Risk of Thyroid Cancer in Euthyroid Asymptomatic Patients with Thyroid Nodules with an Emphasis on Family History of Thyroid Cancer. *Korean J Radiol.* – 2016. – 17(2). – 255-63.
45. Мужичук А.В., Афанасьева Н.И., Мужичук В.В. Роль наследственности в течении дифференцированного тиреоидного рака // *Международный медицинский журнал.* – 2009. – № 3. – С. 93-97.
46. Patel D., Kitahara C.M., Park Y., et al. Thyroid Cancer and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use: A Pooled Analysis of Patients Older Than 40 Years of Age. *Thyroid.* – 2015. – 25(12). – P. 1355-62.
47. Rahbari R., Zhang L., Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol.* – 2010. – 6(11). – P. 1771-9.
48. Eldien MMS, Abdou A.G., Ragueh T., et al. Immunohistochemical expression of ER- and PR in papillary thyroid carcinoma. *Ecantermedsciences.* – 2017. – 11. – P. 748.
49. Horn-Ross P.L., Canchola A.J., Ma H., et al. Hormonal factors and the risk of papillary thyroid cancer in the California Teachers Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2011. – 20(8). – P. 1751-9.
50. Schonfeld S.J., Ron E., Kitahara C.M., et al. Hormonal and reproductive factors and risk of postmenopausal thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Epidemiol.* – 2011. – 35(6). – P. 85-90.
51. Braganza M.Z., de Gonzalez A.B., Schonfeld S.J., et al. Benign breast and gynecologic conditions, reproductive and hormonal factors, and risk of thyroid cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* – 2014. – 7(4). – P. 418-25.
52. Luo J., Hendryx M., Manson J.E., et al. Hysterectomy, Oophorectomy, and Risk of Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – 101(10). – P. 3812-3819.
53. Zhou Y.Q., Zhou Z., Qian M.F., et al. Association of thyroid carcinoma with pregnancy: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* – 2015. – 3(2). – P. 341-346.
54. Cao Y., Wang Z., Gu J., et al. Reproductive Factors but Not Hormonal Factors Associated with Thyroid Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* – 2015. – 2015: 103515. doi: 10.1155/2015/103515.
55. Zamora-Ros R., Rinaldi S., Biessy C., Tjnneland A. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *Int J Cancer.* – 2015. – 136(5). – P. 1218-27.
56. Jing Z., Hou X., Liu Y., et al. Association between height and thyroid cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer.* – 2015. – 137(6). – P. 1484-90.
57. Kitahara C.M., McCullough M.L., Franceschi S., Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies. *Thyroid.* – 2016. – 26(2). – P. 3306-18.
58. Xu L., Port M., Landi S., et al. Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Thyroid.* – 2014. – 24(6). – P. 966-74.
59. Hwang Y, Lee K.E., Park Y.J., et al. Annual Average Changes in Adult Obesity as a Risk Factor for Papillary Thyroid Cancer: A Large-Scale Case-Control Study. *Medicine (Baltimore).* – 2016. – 95(9). – P. 2893.
60. Ma J., Huang M., Wang L., et al. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Med Sci Monit.* – 2015. – 21. – P. 283-91.
61. Rinaldi S., Lise M., Clavel Chapelon F., et al. Body size and risk of differentiated

- thyroid carcinomas: Findings from the EPIC study. *Int. J. Cancer.* – 2012. – 131 (6). – E1004–E1014.
62. Yeo Y., Ma S.H., Hwang Y., et al. Diabetes mellitus and risk of thyroid cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* – 2014. – 9(6). – e98135. – P. 1-11.
63. Li H., Qian J. Association of diabetes mellitus with thyroid cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore).* – 2017. – 96(47). – e8230. – P. 1-7.
64. Paulus Y.M., Riedel E.R., Sabra M.M., et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with newly evaluated papillary thyroid cancer. *Thyroid Research.* – 2014. – 7 (7). – P. 1-5.
65. Seo Y.-G., Choi H.-C., An A.R., et al. The Association between Type 2 Diabetes Mellitus and Thyroid Cancer. *Journal of Diabetes Research.* – 2017: 5850879. – P. 2-8.
66. Tseng C.H. Thyroid cancer risk is not increased in diabetic patients. *PLoS One.* – 2012. – 7 (12). – e53096. – P. 1-6.
67. Luo J., Hendryx M., Nassir R., et al. Benign breast disease and risk of thyroid cancer. *Cancer Causes Control.* – 2017. – 28(9). – P. 913-920.
68. Nielsen S.M., White M.G., Hong S., et al. The Breast-Thyroid Cancer Link: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2016. – 25(2). – P. 231-8.
69. Joseph K.R., Edirimanne S., Slick G.D., et al. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* – 2015. – 152. – P. 173–181.
70. Lee K.D., Chen S.C., Chan C.H., et al. Increased risk for second primary malignancies in women with breast cancer diagnosed at young age: a population-based study in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. – 17(10). – P. 2647-55.
71. Jung H.K., Park S., Kim N.W., et al. Development of second primary cancer in Korean breast cancer survivors. *Annals of Surgical Treatment and Research.* – 2017. – 93(6). – p. 287-292.
72. Ngeow J., Stanuch K., Mester J.L., et al. Second Malignant Neoplasms in Patients With Cowden Syndrome With Underlying Germline PTEN Mutations. *Journal of Clinical Oncology.* – 2014. – 32(17). – P. 1818-1824.
73. Ngeow J., Mester J., Rybicki L.A., et al. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in prospective series of individuals with Cowden and Cowden-like syndrome characterized by germline PTEN, SDH, or KLLN alterations. *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – 96(12). – P. 2063-71.
74. Wolinski K., Czarnywojtek A., Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly: meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* – 2014. – 9(2). – e88787. – P. 1-7.
75. Wang X., Cheng W., Li J., et al. A meta-analysis of alcohol consumption and thyroid cancer risk. *Oncotarget.* – 2016 Aug. – 7(34). – P. 55912-55923.
76. Булдигіна Ю.В., Терехова Г.М., Болгов М.Ю. зі співавт. Патологія щитоподібної залози у пацієнтів з акромегалією: огляд літератури та власні дослідження // *Клінічна та експериментальна тиреологія.* – 2017. – Т. 13. – № 4. – С. 267-270.
77. Князева О.В., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я. Частота выявляемости новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалією // *Клінічна та експериментальна тиреологія.* – 2015. – Т. 11. – № 3. – С. 34-38.
78. Древалъ А.В., Чих И.Д., Тригослова И.В. с соавт. Распространенность новообразований при акромегалією в Московской области // *Альманах клинической медицины.* – 2017. – 45 (4). – С. 326–332.
79. Sen A., Tsilidis K.K., Allen N.E., et al. Baseline and lifetime alcohol consumption and risk of differentiated thyroid carcinoma in the EPIC study. *Br J Cancer.* – 2015. – 113(5). – P. 840-7.
80. Hwang Y., Lee K.E., Weiderpass E., et al. Acute High-Dose and Chronic Lifetime Exposure to Alcohol Consumption and Differentiated Thyroid Cancer: T-CALOS Korea. *PLoS One.* – 2016. – 11(3). – e0151562. – P. 1-13.
81. Przybylik-Mazurek E., Pach D., Ku niarz-Rymarz S., et al. Positive family history of thyroid disease as a risk factor for differentiated thyroid carcinoma. *Pol Arch Med Wewn.* – 2011. – 121(12). – P. 441-6.
82. Xu L., Li G., Wei Q., et al. Family history of cancer and risk of sporadic differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* – 2012. – 118(5). – P. 1228-35.
83. Gomes E.M., Vaisman F., Vidal A.P., et al. Frequency of thyroid carcinoma and thyroid autoimmunity in first-degree relatives of patients with papillary thyroid carcinoma: a single center experience. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* – 2011. – 55(5). – P. 326-30.
84. Roskies M., Dolev Y., Caglar D., et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2012. – 41(3). – P. 160-3.
85. Heidari Z., Nikbakht M., Mashhadi M.A., et al. Vitamin D Deficiency Associated with Differentiated Thyroid Carcinoma: A Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2017. – 18(12). – P. 3419-3422.
86. Stepień T., Krupinski R., Sopinski J., et al. Decreased 1-25 dihydroxyvitamin D3 concentration in peripheral blood serum of patients with thyroid cancer. *Arch Med Res.* – 2010. – 41(3). – P. 190-4.
87. Penna-Martinez M., Ramos-Lopez E., Stern J., et al. Impaired vitamin D activation and association with CYP24A1 haplotypes in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* – 2012. – 22(7). – P. 709-16.
88. Jonklaas J., Danielsen M., Wang H. A pilot study of serum selenium, vitamin D, and thyrotropin concentrations in patients with thyroid cancer. *Thyroid.* – 2013. – 23(9). – P. 1079-86.
89. Нагиева С.В. К вопросу о роли селена в развитии онкологических заболеваний // *Казанский медицинский журнал.* – 2012. – Т. 93. – № 6. – С. 883 – 887.
90. O'Grady T.J., Kitahara C.M., DiRienzo A.G., Gates M.A. The association between selenium and other micronutrients and thyroid cancer incidence in the NIH-AARP Diet and Health Study. *PLoS One.* – 2014. – 9(10). – e110886.
91. Dong W., Zhang H., Zhang P., et al. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization. *Med Sci Monit.* – 2013. – 19. – P. 49-53.
92. Kim H.J., Park H.K., Byun D.W., et al. Iodine intake as a risk factor for BRAF mutations in papillary thyroid cancer patients from an iodine-replete area. *Eur J Nutr.* – 2018. – 57(2). – P. 809-815.
93. Cao L.Z., Peng X.D., Xie J.P., et al. The relationship between iodine intake and the risk of thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* – 2017. – 96(20). – e6734.
94. Kim H.J., Kim N.K., Park H.K., et al. Strong association of relatively low and extremely excessive iodine intakes with thyroid cancer in an iodine-replete area. *Eur J Nutr.* – 2017. – 56(3). – P. 965-971.
95. Zhou Z., Zhang J., Jiang F., et al. Higher urinary bisphenol A concentration and excessive iodine intake are associated with nodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *Biosci Rep.* – 2017. – 37(4). – pii: BSR20170678.
96. Ward M.H., Kilfoy B.A., Weyer P.J., et al. Nitrate intake and the risk of thyroid cancer and thyroid disease. *Epidemiology.* – 2010. – 21(3). – P. 389-95.
97. Kilfoy B.A., Zhang Y., Park Y., et al. Dietary nitrate and nitrite and the risk of thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer.* – 2011. – 129(1). – P. 160-72.
98. Aschebrook-Kilfoy B., Shu X.O., Gao Y.T., et al. Thyroid cancer risk and dietary nitrate and nitrite intake in the Shanghai women's health study. *Int J Cancer.* – 2013. – 132(4). – P. 897-904.
99. Zeng F., Lerro C., Lavou J., et al. Occupational exposure to pesticides and other biocides and risk of thyroid cancer. *Occup Environ Med.* – 2017. – 74(7). – P. 502-510.
100. Truong T., Baron-Dubourdieu D., Rougier Y., Gu nel P. Role of dietary iodine and cruciferous vegetables in thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Cancer Causes & Control.* – 2010. – 21(8). – P. 1183-1192.
101. Bandurska-Stankiewicz E., Aksamit-Bia oszewska E., Rutkowska J., et al. The effect of nutritional habits and addictions on the incidence of thyroid carcinoma in the Olsztyn province of Poland. *Endokrynol Pol.* – 2011. – 62(2). – P. 145-50.
102. Przybylik-Mazurek E., Hubalewska-Dydejczyk A., Ku niarz-Rymarz S., et al. Dietary patterns as risk factors of differentiated thyroid carcinoma. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* – 2012. – 66. – P. 11-5.
103. Braganza M.Z., Potischman N., Park Y., et al. Adolescent and mid-life diet and subsequent risk of thyroid cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Int J Cancer.* – 2015. – 137(10). – P. 2413-23.
104. Xiao Q., Park Y., Hollenbeck A.R., Kitahara C.M. Dietary flavonoid intake and thyroid cancer risk in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2014. – 23(6). – P. 1102-8.
105. Ba Y., Huang H., Lerro C.C., et al. Occupation and Thyroid Cancer: A Population-Based, Case-Control Study in Connecticut. *J Occup Environ Med.* – 2016. – 58(3). – P. 299-305.
106. Chen T.Y., Hsu C.C., Feng I.J., et al. Higher risk for thyroid diseases in physicians than in the general population: a Taiwan nationwide population-based secondary analysis study. *QJM.* – 2017. – 110(3). – P. 163-168.
107. Aschebrook-Kilfoy B., Ward M.H., Della Valle C.T., Friesen M.C. Occupation and thyroid cancer. *Occup Environ Med.* – 2014. – 71(5). – P. 366-80.
108. Kitahara C.M., Platz E.A., Beane Freeman L.E., et al. Physical activity, diabetes, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Causes Control.* – 2012. – 23(3). – P. 463-471.
109. Cash S.W., Ma H., Horn-Ross P.L., et al. Recreational physical activity and risk of papillary thyroid cancer among women in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol.* – 2013. – 37(1). – P. 46-53.
110. Xhaard C., Lence-Anta J.J., Ren Y., et al. Recreational Physical Activity and Differentiated Thyroid Cancer Risk: A Pooled Analysis of Two Case-Control Studies. *Eur Thyroid J.* – 2016. – 5(2). – P. 132-8.
111. Gu F., Xiao Q., Chu L.W., et al. Sleep Duration and Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *PLoS One.* – 2016. – 11(9). – e0161561.
112. Avanzi S., Alvisi G., Ripalti A. How virus persistence can initiate the tumorigenesis process. *World J Virol.* – 2013. – 2(2). – P. 102-9.
113. Wang J.H., Zhang W.P., Liu H.X., et al. Detection of human parvovirus B19 in papillary thyroid carcinoma. *British Journal of Cancer.* – 2008. – 98(3). – P. 611-618.
114. Etemadi A., Mostafaei S., Yari K., et al. Detection and a possible link between parvovirus B19 and thyroid cancer. *Tumour Biol.* – 2017. – 39(6). – 1010428317703634.
115. Adamson L.A., Fowler L.J., Claresalzar M.J., Hobbs J.A. Parvovirus B19 infection in Hashimoto's thyroiditis, papillary thyroid carcinoma, and anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid.* – 2011. – 21(4). – P. 411-7.
116. Ларін О.С., Хоперія В.Г., Васью В.В. Вірус простого герпесу в доброякісних та злоякісних пухлинах щитоподібної залози // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2012. – Т. 11. – № 2 (40). – С. 81-85.
117. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid.* – 2007. – 17(5). – P. 447-51.
118. Lee M.H., Yang H.L., Lu S.N., et al. R.E.V.E.A.L.-HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis.* – 2012. – 206(4). – P. 469-77.
119. Wang P., Jing Z., Liu C., et al. Hepatitis C virus infection and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Arab J Gastroenterol.* – 2017. – 18 (1). – P. 1–5.