

CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND ENDOCRINE SURGERY

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ
ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ

The peer-reviewed scientific specialized medical journal
Рецензований науковий спеціалізований медичний журнал

№ 3 (79) 2022

Рівень паратгормону
як прогностичного чинника стійкої
клінічної гіпокальціємії

Травма зовнішньої гілки
верхнього гортанного нерва
в тиреоїдній хірургії

Мультифокальний папілярний рак
щитоподібної залози



Ukraine **NOW** ^{ua}



<http://doi.org/10.30978/CEES-2022-3>
Online version: <http://jcees.endocenter.kiev.ua>

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ЕНДОКРИННОЇ ХІРУРГІЇ,
ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН МОЗ УКРАЇНИ

ЗБЕРЕЖЕМО ЕНДОКРИННЕ ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



КОНСУЛЬТАТИВНА
ПОЛІКЛІНІКА

СТАЦІОНАРНА ДОПОМОГА:

- *Хірургічне відділення*
- *Ендокринологічне відділення*
- *Відділення діабетичної стопи*
- *Відділення інтервенційної кардіології та радіології*



ТЕЛ.: (044) 254-54-62
м. Київ, Кловський узвіз, 13А.
WWW.ENDOCENTER.COM.UA

ФОРКСІГА

(дапагліфозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ



Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНзНФВ

NEW

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, термінальну стадію
ниркової недостатності та знижує загальну смертність
у пацієнтів з ХХН^{1*}



ЦД – цукровий діабет, СНзНФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрій залежного котранспортера глюкози 2 типу.
1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.
* Єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drz.com.ua>, дані на 20.06.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин).^{*} Склад: діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатності цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, - як монотерапії, коли застосування метформи вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу, - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність.** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. Хронічна хвороба нирок Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.*** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в поєднанні з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, таким як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. **Серцева недостатність.** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Хронічна хвороба нирок Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежить від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушеннями функцій печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Особливості застосування.*** Через обмеження досвід не рекомендується починати лікування дапагліфозином пацієнтів з ШОФ <25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШОФ) <45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШОФ <45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гілікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірної зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міокардіальної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міокардіальної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування дапагліфозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечовою може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гангрену Фурнє, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфозину на репродуктивну функцію у людини не вивчено. Діти. Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до <18 років на цей час ще не встановлені. **Уважка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія віруску.** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженої Наказом МОЗ України №1814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018. * Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. **Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення подібної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (записати відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactastamedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибірні мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com «ФОРКСІГА» — торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013-2022**

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca

CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND ENDOCRINE SURGERY

КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ

The peer-reviewed scientific specialized medical journal
Рецензований науковий спеціалізований медичний журнал

3 (79) 2022

Official journal of the Ukrainian Non-governmental
Organization Ukrainian Association of Endocrine Surgeons

Під егідою Всеукраїнської громадської організації
«Українська асоціація ендокринних хірургів»

Established in June 2002
Quarterly

Заснований у червні 2002 року
Виходить 4 рази на рік

Journal indexing | Журнал індексується в міжнародних наукометричних базах та каталогах

CrossRef, Vernadsky National Library of Ukraine, WorldCat®, Google Scholar,
Open AIRE, BASE, Universal Impact Factor, General Impact Factor, ICMJE,
ResearchBib — Academic Resource Index, Citefactor, JOURNAL FACTOR, Directory of Open
Access scholarly Resources, Directory of Research Journals Indexing, The Journals Impact Factor (JIF),
Open Academic Journals Index (OAJI), Scientific Indexing Services (SIS)

Editorial address

Kyiv, 01021, Klovsky uzviz, 13a, phone +380 (44) 044-253-66-26
E-mail: cees@endocenter.com.ua

Адреса редакції

Київ, 01021, Кловський узвіз, 13а, тел. +380 (44) 253-66-26
E-mail: cees@endocenter.com.ua



The journal is printed on acid-free paper
Надруковано на безкислотному папері

© **Ukrainian scientific and practical center of endocrine surgery,**
transplantation of endocrine organs and tissues
MOH of Ukraine

© Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України



UKRAINIAN COUNCIL OF SCIENCE EDITORS
UCSE
РАДА НАУКОВИХ РЕДАКТОРІВ УКРАЇНИ



<http://jcees.endocenter.kiev.ua>

Головний редактор

О. А. Товкай (Київ)

Заступники головного редактора

В. І. Паньків (Київ)

Т. Ю. Юзвенко (Київ)

Редакційна колегія

В. Васько (США), З. Ф. Веселовська (Київ), С. Г. Гичка (Київ),
Є. В. Глоба (Київ), П'єр Джуліанотті (США),
С. М. Завгородній (Запоріжжя), Н. Б. Зелінська (Київ),
С. В. Земсков (Київ), С. В. Зяблицев (Київ),
А. В. Камінський (Київ), Ю. І. Караченцев (Харків),
Є. С. Козачук (Київ), Т. В. Коломійченко (Київ),
Ю. І. Комісаренко (Київ), В. Є. Кондратюк (Київ),
Ю. Л. Кучин (Київ), Б. М. Маньковський (Київ),
Мено Врієнс (Нідерланди), Л. А. Міщенко (Київ),
Муїн Туффаха (Німеччина), О. П. Нечай (Київ),
А. О. Никоненко (Запоріжжя), Є. Павелко (США),
С. І. Панасенко (Полтава), В. О. Паламарчук (Київ),
С. Й. Рибаків (США), Л. М. Семенюк (Київ),
В. О. Сергієнко (Львів), В. Д. Скрипко (Івано-
Франківськ), Л. К. Соколова (Київ), О. М. Сулаєва (Київ),
М. Д. Тронько (Київ), Франческо Марія Біанко (США),
Чандра Хассан (США), О. В. Шідловський (Тернопіль)

Засновник

Український науково-практичний центр
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України

Свідоцтво про державну реєстрацію

KB № 24251-14091ПР від 02.12.2019 р.

Наказом Міністерства освіти і науки України

№ 409 від 17.03.2020 р. журнал внесено
до Переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора
і кандидата наук. Категорія «Б», медичні спеціальності — 222

Рекомендовано Вченою радою Українського науково-
практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України
Протокол № 231 від 22.08.2022 р.

Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Адреса: 03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3
Тел. (44) 298-00-60. E-mail: vitapol3@gmail.com
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4757 від 05.08.2014 р.

Відповідальний секретар О. М. Берник
Комп'ютерна верстка В. С. Мамчич

Підписано до друку 16.09.2022 р. Наклад 500 прим. Ум. др. арк. 11,62
Друк ФОП Гордукова І. Є.
м. Кам'янець-Подільський, вул. Привокзальна, 20
(Код ЄДРПОУ 2228230489)

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець
Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції
та з посиланням на джерело
Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби
для медичних працівників

Chief Editor

O. A. Tovkai (Kyiv)

Deputy Editor-in-Chief

V. I. Pan'kiv (Kyiv)

T. Y. Yuzvenko (Kyiv)

Editorial Board

V. Vasko (USA), Z. F. Veselovska (Kyiv), S. G. Gychka (Kyiv),
E. V. Globa (Kyiv), Pier Giulianotti (USA),
S. M. Zavgorodniy (Zaporizhzhia), N. B. Zelinska (Kyiv),
S. V. Zemskov (Kyiv), S. V. Ziablitshev (Kyiv),
A. V. Kaminsky (Kyiv), Y. Karachentsev (Kharkiv),
Y. S. Kozachuk (Kyiv), T. V. Kolomiichenko (Kyiv),
I. I. Komisarenko (Kyiv), V. E. Kondratiuk (Kyiv),
I. L. Kuchyn (Kyiv), B. M. Mankovsky (Kyiv),
Menno Vriens (Netherlands), L. A. Mishchenko (Kyiv),
Muin Tuffaha (Germany), O. P. Nechay (Kyiv),
A. O. Nikonenko (Zaporizhzhia), Y. Pavelko (USA),
S. I. Panasenko (Poltava), V. O. Palamarchuk (Kyiv),
S. I. Rybakov (USA), L. M. Semeniuk (Kyiv),
V. O. Serhiyenko (Lviv), V. D. Skripko (Ivano-Frankivsk),
L. K. Sokolova (Kyiv), O. M. Sulaieva (Kyiv), M. Tronko (Kyiv),
Francesco Maria Bianco (USA), Chandra Hassan (USA),
O. V. Shidlovskyi (Ternopil)

Founder

Ukrainian scientific and practical center
of endocrine surgery, transplantation of endocrine
organs and tissues MOH of Ukraine

State registration certificate

KB No 24251-14091ПР granted December 02, 2019

The Ministry of Education and Science of Ukraine

order 409 from 17.03.2020 journal is included into
the List of scientific professional editions of Ukraine in which the
dissertations results of the competitors of the scientific degrees
of the doctor and/or the candidate of sciences are published.
Category B. Medicine — 222

Approved for print Scientific Council of Ukrainian scientific
and practical center of endocrine surgery, transplantation
of endocrine organs and tissues of the MOH of Ukraine
Protocol No 231 signed August 22, 2022

Publisher

VIT-A-POL LLC

Address: Office 3, 19a, Academician Yefremov St., Kyiv, 03179
Tel. (44) 298-00-60. E-mail: vitapol3@gmail.com
Certificate of the subject of the publishing
DK No 4757 granted August 5, 2014

Project Manager O. M. Bernyk
Designed V. S. Mamchych

Signed for printing September 16, 2022. Circulation 500 issues
Printed by FOP Hordukova I. E.
20, Pryvokzalna street, Kamyanets-Podilskyi
(USREOU code 2228230489)

Advertisers are responsible for the advertising materials content
For reprints of publications the permission of publisher and citing
of the primary issue is mandatory
The symbol □ denotes information about medicines intended
for healthcare professionals

online version

<http://jcees.endocenter.kiev.ua>



Тіогама®

МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Тіогама®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом¹

Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінейропатії¹



Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА®. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота тіоктова. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α -ліпоєва кислота; склад: 1 таблетка містить α -ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α -ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югація. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають перорально, ковтаючи цілими та запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузії. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкодити всмоктуванню препарату. **Діти.** Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Не має клінічного досвіду застосування лікарського засобу дітям та підліткам. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: дуже рідко: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: дуже рідко: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. **Метаболічні порушення:** оскільки поліпшується утилізація глюкози, знижується рівень цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме: запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: дуже рідко: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Частота невідома: аутоімунний гіпогікемічний стан, а саме: запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. **Категорія відпуску.** За рецептом. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. **Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо.** Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α -ліпоєва кислота; 50 мл розчину містить 1,2% мелітоїну сіль α -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузії. **Фармакологічні властивості.** α -ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α -ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бікового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α -ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогама® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіоктової кислоти у дозі 300–600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

1. M. Reljanovic et al.: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): A two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Free Rad. Res. 31, 171–179, 1999. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yaksho N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samgulin R. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. Diabetes Care. 2006 Nov; 29(11):2365–2370.

Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина. 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua. www.woerwagpharma.ua


wörwag
PHARMA

СОЛІКВА – ШЛЯХ ДО КОНТРОЛЮ НАД ДІАБЕТОМ

Для пацієнтів, не компенсованих на поточній терапії*

СОЛІКВА порівняно з режимами інсулінотерапії базал-болус та премікс^{1,2}:

- ефективніше знижує рівень HbA1c
- рідше викликає епізоди гіпоглікемії, в тому числі нічні
- дозволяє зменшити добову дозу інсуліну
- попереджує набір та сприяє зниженню маси тіла**
- вводиться 1 раз на добу



* Мається на увазі дорослі пацієнти з ІІІ 2 типу, що неконтрольовані на пероральних цукрознижувальних препаратах або базальним інсуліні.
** В дослідженні Tabák, A.G. et al. пацієнти із групи комбінації інсуліну гларгіну та ліксисенатиду знизили вагу в середньому на 0,3 кг до 24 тижня лікування, в той час як пацієнти на базал-болусному режимі набрали 0,4 кг. В дослідженні SoliMix комбінація інсуліну гларгіну та ліксисенатиду знизувала вагу в середньому на 0,7 кг до 24 тижня лікування, а премікс інсуліну збільшував на 1,2 кг.

1. A. Tabák, J. Anderson, P. Aschner, Efficacy and Safety of GlarLix, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared with Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: Propensity Score Matched Analysis, Diabetes Ther. 2020 Jan;11(1):305-318.
2. McCrimmon R, et al. Diabetes Obes Metab 2021;23:1221-31.
Інформація про препарат СОЛІКВА: розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл+50 мкг/мл та 100 Од./мл+33 мкг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інсуліни та їхні аналоги тривалої дії для ін'єкційного введення. Код АТС A10AE54. **Фармакологічні властивості.** Препарат СОЛІКВА – це комбінація двох діючих речовин із взаємодоповнювальними механізмами дії для покращення контролю глікемії, а саме інсуліну гларгіну (аналог інсуліну, головною метою якого є контроль рівня глюкози в плазмі крові натще) та ліксисенатиду (агоніст рецепторів до GLP-1, головною метою якого є контроль пострадіальних рівнів глюкози). **Показання.** Для лікування дорослих пацієнтів із недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу з метою покращення контролю глікемії як доповнення до дієти і вправ на додаток до метформіну з інгібіторами натрій-глюкозного котранспор-

теру 2-го типу або без них. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діапазон дозування становить 10-40 одиниць (шприц-ручка СОЛІКВА 10-40), або 30-60 одиниць (шприц-ручка СОЛІКВА 30-60). Дозування повинні підбиратись індивідуально з урахуванням індивідуальної відповіді хворого, а його типування здійснюється відповідно до потреби пацієнта в інсуліні. Дозування ліксисенатиду піддаються або знижуються разом з дозуванням інсуліну гларгіну. Ін'єкція препарату СОЛІКВА повинна здійснюватись один раз на добу в межах однієї години перед їжею. **Побічні реакції.** Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялось під час лікування препаратом СОЛІКВА, були гіпоглікемія та розлади з боку шлунково-кишкового тракту; Ушкодження. № 3: по 3 мл у картриджі, вмонтованому у одноразову шприц-ручку, по три шприц-ручки у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
† Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату СОЛІКВА (розчин для ін'єкцій, 1 мл розчину містить 100 Од. інсуліну гларгіну та 50 мкг ліксисенатиду, або 100 Од. інсуліну гларгіну та 33 мкг ліксисенатиду) РП в Україні № UA/16775/01/01 та № UA/16774/01/02. Наказ МОЗ України №2732 від 09.12.2021.
Інформація для професійної діяльності медичників та фармацевтичних працівників.
ТОВ «Санofi-Аventis Україна», Київ, 01033, вул. Жителівська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 7 РІВЕНЬ ПАРАТИРЕОЇДНОГО ГОРМОНУ
В РАННІЙ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД
ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ЧИННИК
СТІЙКОЇ КЛІНІЧНОЇ ГІПОКАЛЬЦІЄМІЇ
*О. А. Товкай, В. О. Паламарчук,
Н. В. Смоловик, О. П. Нечай, В. В. Куц*

- 15 ТРАВМА ЗОВНІШНЬОЇ ГІЛКИ
ВЕРХНЬОГО ГОРТАННОГО НЕРВА
В ТИРЕОЇДНІЙ ХІРУРГІЇ
*О. М. Науменко, М. В. Тарасенко,
С. В. Земсков, М. Ю. Болгов*

- 20 ВІТАМІН D У ЛІКУВАННІ
ТРИВОЖНОСТІ У ХВОРИХ
НА АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ
ТА ГІПОТИРЕОЗ У ЗАХІДНОУКРАЇНСЬКІЙ
ПОПУЛЯЦІЇ [АНГЛІЙСЬКОЮ]
І. І. Камишна

- 27 ГІПОАНДРОГЕНІЗМ ЯК ВІЯВ
КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ПОРУШЕННІ
ПРИРОДНОЇ ФЕРТИЛЬНОСТІ
ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ
*Л. М. Семенюк, Т. Ю. Юзвенко,
І. Б. Венцківська, Л. С. Чернуха*

- 32 ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ ВІДСУТНОСТІ
ВІДНОВЛЕННЯ МОТОРИКИ ГОРТАНІ
ПРИ ОДНОБІЧНОМУ УРАЖЕННІ
ПОВОРОТНОГО ГОРТАННОГО НЕРВА
В ХІРУРГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ
*Н. В. Соломеннікова, Ю. В. Дєєва,
В. О. Паламарчук, В. В. Куц*

- 40 СТАН КАПІЛЯРНОЇ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ
З. О. Шаєнко

ORIGINAL RESEARCH

- LEVEL OF PARATHYROID HORMONE
IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD
AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR PERSISTENT
MANIFESTATIONS OF CLINICAL HYPOCALCEMIA
*O. A. Tovkai, V. O. Palamarchuk,
N. V. Smolovyk, O. P. Nechay, V. V. Kuts*

- INJURY OF THE EXTERNAL BRANCH
OF THE SUPERIOR LARYNGEAL NERVE
IN THYROID SURGERY
*O. M. Naumenko, M. V. Tarasenko,
S. V. Zemskov, M. Y. Bolgov*

- VITAMIN D IN THE TREATMENT OF ANXIETY
IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE
THYROIDITIS AND HYPOTHYROIDISM
IN THE WEST-UKRAINIAN POPULATION
[IN ENGLISH]
I. I. Kamyshna

- HYPOANDROGENISM AS A MANIFESTATION
OF COMORBID PATHOLOGY IN THE VIOLATION
OF NATURAL FERTILITY OF WOMEN
OF REPRODUCTIVE AGE
*L. M. Semeniuk, T. Y. Yuzvenko,
I. B. Ventskivska, L. S. Chernukha*

- PROGNOSTIC MODEL
OF THE ABSENCE OF LARYNX MOTILITY RECOVERY
IN UNILATERAL LESIONS
OF THE RECURRENT LARYNGEAL NERVE
IN THYROID SURGERY
*N. V. Solomennikova, J. V. Deeva,
V. O. Palamarchuk, V. V. Kuts*

- THE STATE OF CAPILLARY MICROCIRCULATION
IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS
Z. O. Shaenko

ЛЕКЦІЇ

- 47 МУЛЬТИФОКАЛЬНИЙ ПАПІЛЯРНИЙ РАК
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ І ДОРΟΣЛИХ.
ЛЕКЦІЯ
*О. А. Товкай, В. О. Паламарчук,
К. В. Грищенко, Н. Б. Зелінська,
Т. Ю. Юзвенко, Ю. І. Комісаренко*

LECTURES

- MULTIFOCAL PAPILLARY THYROID
CANCER IN CHILDREN AND ADULTS.
LECTURE
*O. A. Tovkai, V. O. Palamarchuk,
K. V. Hryshchenko, N. B. Zelinska,
T. Y. Yuzvenko, Y. I. Komisarenko*

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

- 68 ПРОФІЛАКТИКА ІНТРАОПЕРАЦІЙНИХ
ТРАВМ НЕРВІВ ГОРТАНІ.
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДАНІ
*О. В. Шідловський, В. О. Шідловський,
М. І. Шеремет, С. І. Дуць*
- 78 ДІАБЕТИЧНИЙ ГАСТРОПАРЕЗ:
СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО ЕПІДЕМІОЛОГІЇ,
ПАТОФІЗІОЛОГІЇ, ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
*С. М. Ткач, В. І. Паньків,
В. Б. Доготар, В. С. Юзвенко*

REVIEWS

- PREVENTION OF INTRAOPERATIVE
INJURIES OF THE LARYNGEAL NERVES.
LITERATURE REVIEW AND OWN DATA
*O. V. Shidlovskiy, V. O. Shidlovskiy,
M. I. Sheremet, S. I. Duts*
- DIABETIC GASTROPARESIS:
CURRENT DATA ON EPIDEMIOLOGY,
PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS
AND TREATMENT. REVIEW
*S. M. Tkach, V. I. Pankiv,
V. B. Dogotar, V. S. Yuzvenko*

ІСТОРІЯ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

- 87 ІСТОРІЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ
НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ В КЛІНІЦІ
С. Й. Рибаків

HISTORY OF ENDOCRINOLOGY

- ADRENAL GLAND TRANSPLANTATION
IN CLINICAL CONDITIONS
S. Rybakov

- 98 ОГОЛОШЕННЯ

ADVERTISEMENT

- 99 УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ
«КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ
ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ»

- SUBMITTING ARTICLES TO THE JOURNAL
«CLINICAL ENDOCRINOLOGY
AND ENDOCRINE SURGERY»

Рівень паратиреоїдного гормону в ранній післяопераційний період як прогностичний чинник стійкої клінічної гіпокальціємії



О. А. Товкай¹, В. О. Паламарчук¹,
Н. В. Смоловик², О. П. Нечай¹, В. В. Куц^{1,3}

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

³ Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, Київ

Післяопераційний гіпопаратиреоз — найчастіше специфічне ускладнення хірургії щитоподібної залози (ЩЗ), яке залежить від обсягу хірургічного втручання і типу нозології. Ускладнення може бути як транзиторним (у 16,5—63,7) % випадків [1—5], так і стійким (0,66—5,18 %) [2, 3, 6, 7]. Найчастішою причиною стійкого гіпопаратиреозу є пошкодження або видалення прищитоподібних залоз під час хірургічного втручання [8].

Гіпопаратиреоз характеризується зниженням рівня паратгормону (ПТГ) та відповідно кальцію в сироватці крові, що супроводжується клінічними виявами. Однак стан 70 % пацієнтів з транзиторним гіпопаратиреозом нормалізується вже через 2 міс після операції [6], тоді як пацієнти зі стійкою формою гіпопаратиреозу потребують тривалого спостереження, постійного прийому препаратів, які усувають вияви гіпокальціємії, та лабораторного контролю біохімічного стану. Проблема ускладнюється через відсутність препаратів ПТГ, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України.

Перед лікарями постає завдання якомога раніше виявити пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку

стійкого гіпопаратиреозу та заздалегідь підготувати їх до можливої тривалої компенсації біохімічних показників. Маркером для раннього виявлення ризику розвитку стійкого гіпопаратиреозу є ПТГ, але відсутня єдина думка щодо його рівня.

Мета роботи — визначити рівень паратиреоїдного гормону в ранній післяопераційний період у хворих, які перенесли операцію на щитоподібній залозі, який дає змогу встановити ризик виникнення стійкого післяопераційного гіпопаратиреозу з клінічними виявами гіпокальціємії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було залучено 303 пацієнти, прооперовані в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин у період із січня 2020 р. до червня 2021 р. з приводу різної тиреоїдної патології. Обсяг операції — тиреоїдектомія з/без лімфодисекції.

Усім хворим зранку наступного дня після операції (через 16—22 год) визначали рівень ПТГ у сироватці крові. Виявлено 147 (48,5 %) пацієнтів з клінічними виявами гіпокальціємії внаслідок зниження рівня ПТГ

Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., проф., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ здоров'я України.

E-mail: director.tovkai@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; Паламарчук Володимир Олександрович, д. мед. н., керівник відділу ендокринної хірургії.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9554-4817>; Смоловик Надія Вікторівна, лікар-інтерн. E-mail: nadiozha@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5001-6014>;

Нечай Олександр Павлович, к. мед. н. E-mail: Allanachay@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5978-4458>; Куц Володимир Васильович, ст. наук. співр. відділу інформаційно-комп'ютерних технологій. E-mail: lanadmin@ifp.kiev.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4434-7298>

(< 15 пг/мл). У подальшому таким хворим визначали рівень ПТГ у сироватці крові через 3 (перший етап дослідження) та 6 міс (другий етап дослідження).

Хворих розподілили на дві групи: перша група — пацієнти, в яких відбулась нормалізація рівня ПТГ, відсутні клінічні вияви гіпокальціємії, не потребували призначення препаратів кальцію (через 3 міс — 126 (85,7 %), через 6 міс — 136 (92,5 %)), друга група — пацієнти зі збереженими клінічними виявами гіпокальціємії, рівнем ПТГ < 15 пг/мл, які потребували призначення препаратів кальцію та вітаміну D (через 3 міс — 21 (14,3 %), через 6 міс — 11 (7,4 %)).

Вміст ПТГ визначали хемілюмінісцентним методом за допомогою автоаналізатора «Access 2» (США, референтні значення — від 15 до 65 пг/мл).

Накопичення та первинну обробку даних здійснювали за допомогою програми MS Excel 2013.

Для оцінки можливості використання рівня ПТГ у ранній післяопераційний період у хворих, які перенесли операцію на ЩЗ, для прогнозування відсутності ризику виникнення стійкого післяопераційного гіпаратиреозу з клінічними виявами гіпокальціємії проведено ROC-аналіз за допомогою пакета програм Epitools (<https://epitools.ausvet.com.au>) та програми MedCalc (MedCalc Software, trial ver.). Площу під кривою (AUC) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ) визначали методом DeLong et al. (1988).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження (через 3 міс) за результатами обстеження встановлено, що у 126 (85,7 %) пацієнтів відбулась нормалізація рівня ПТГ з відсутністю клінічних виявів гіпокальціємії та потреби у призначенні замісної терапії. У решти пацієнтів рівень ПТГ залишався зниженим, що потребувало проведення замісної терапії для запобігання гіпокальціємії. На підставі даних щодо рівня ПТГ після операції та відомих результатів виконано прогнозування нормалізації вмісту ПТГ через 3 міс після оперативного втручання із застосуванням ROC-аналізу (рис. 1, 2).

Визначено, що поріг відсічення становить 2,8 (див. рис. 1, вирішальне правило $X > T$, критерій вибору — найкраще співвідношення чутливості та специфічності), тобто у разі післяопераційного рівня ПТГ > 2,8 пг/мл через 3 міс з великою ймовірністю відбудеться нормалізація вмісту ПТГ. Про це свідчить аналіз ROC-кривої (величина AUC — 0,716 (95 % ДІ 0,611—0,821)), якість моделі може бути інтерпретована як добра [8]. Індекс Юдена (Youden index J) — 0,352.

Установлено, що для порогу відсічення 2,8 пг/мл чутливість тесту щодо нормалізації рівня ПТГ через 3 міс становить 44,7 %, специфічність — 90,5 % (табл. 1).

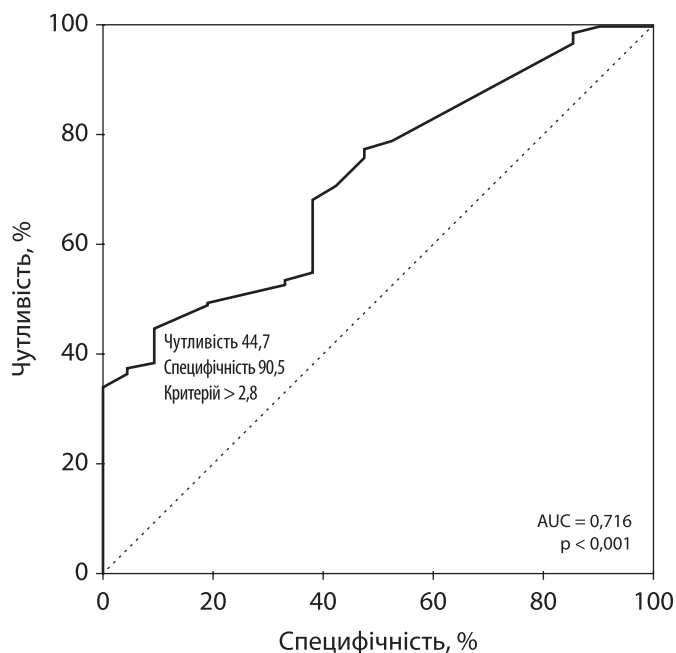


Рис. 1. ROC-крива, яка характеризує зв'язок між післяопераційним рівнем паратгормону та нормалізацією вмісту паратгормону через 3 міс

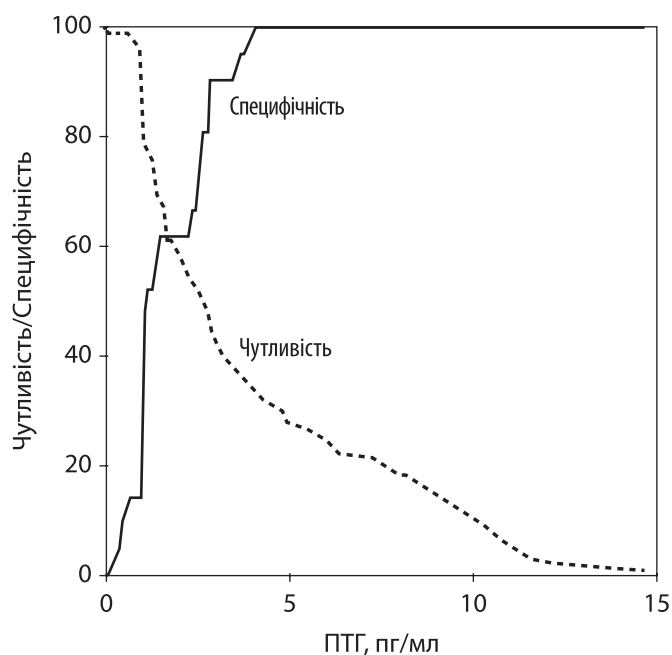


Рис. 2. Графіки чутливості та специфічності тесту прогнозування нормалізації рівня паратгормону через 3 міс

Таблиця 1

Основні характеристики тесту на основі післяопераційного рівня паратгормону щодо прогнозування нормалізації його вмісту через 3 міс

Показник	Значення (95 % ДІ), %
Чутливість	44,7 (35,8—53,9)
Специфічність	90,5 (69,6—98,8)
Прогностична значущість позитивного результату	96,5 (87,9—99,1)
Прогностична значущість негативного результату	21,8 (18,5—25,7)
Діагностична ефективність	51,4 (42,9—59,8)

Специфічність і прогностична значущість позитивного результату мають високі значення, на відміну від прогностичної значущості негативного результату, тобто отримання позитивного результату тесту свідчить на користь сприятливого прогнозу щодо нормалізації показника, натомість негативний результат не дає достатньої інформації.

Згідно з даними розрахункової таблиці, отриманої у програмі MedCalc (табл. 2), якщо вміст ПТГ > 3,8 пг/мл, то специфічність становить 100 %. Це також підтверджує графік на рис. 1.

На другому етапі дослідження (через 6 міс) у 136 (92,5 %) пацієнтів рівень ПТГ був у межах референтних значень (від 15 до 65 пг/мл). Вони не потребували подальшого лікування. В 11 (7,4 %) осіб вміст ПТГ був нижче за 15 пг/мл, тому вони потребували призначення лікарських препаратів для запобігання розвитку гіпокальціємії. Проведено прогнозування нормалізації рівня ПТГ через 6 міс після оперативного втручання (рис. 3, 4).

Визначено, що поріг відсічення становить 1,6 (див. рис. 3 (вирішальне правило $X > T$, критерій вибору — найкраще співвідношення чутливості та специфічності)), тобто у разі вмісту ПТГ > 1,6 пг/мл через 6 міс після операції з високою ймовірністю слід очікувати нормалізацію рівня ПТГ. Про це свідчить аналіз ROC-кривої (AUC 0,743 (95 % ДІ 0,618—0,868)), тобто якість моделі є доброю [8]. Індекс Юдена — 0,442.

Розрахунки засвідчили, що для обраного порогу відсічення (1,6 пг/мл) чутливість тесту щодо нормалізації ПТГ через 6 міс становить 62,4 %, специфічність — 81,8 % (табл. 3).

При значеннях > 3,5 пг/мл специфічність становить 100 % (табл. 4). Це також підтверджує графік на рис. 3.

Таблиця 2

Зміна чутливості та специфічності тесту щодо прогнозування нормалізації вмісту паратгормону через 3 міс при зміні порогу прийняття рішення

Поріг, пг/мл	Чутливість (95 % ДІ)	Специфічність (95 % ДІ)
> 0,4	99,2 (95,6—100,0)	9,52 (1,2—30,4)
> 0,5	98,4 (94,2—99,8)	14,29 (3,0—36,3)
> 0,9	95,9 (90,8—98,7)	14,29 (3,0—36,3)
> 1,0	78,9 (70,6—85,7)	47,62 (25,7—70,2)
> 1,1	77,2 (68,8—84,3)	52,38 (29,8—74,3)
> 1,2	75,6 (67,0—82,9)	52,38 (29,8—74,3)
> 1,3	70,7 (61,9—78,6)	57,14 (34,0—78,2)
> 1,4	68,4 (59,3—76,4)	61,90 (38,4—81,9)
> 2,2	54,5 (45,2—63,5)	61,90 (38,4—81,9)
> 2,3	53,7 (44,4—62,7)	66,67 (43,0—85,4)
> 2,4	52,8 (43,6—61,9)	66,67 (43,0—85,4)
> 2,5	49,6 (40,5—58,8)	80,95 (58,1—94,6)
> 2,7	48,8 (39,7—58,0)	80,95 (58,1—94,6)
> 2,8	44,7 (35,7—53,9)	90,48 (69,6—98,8)
> 3,2	38,2 (29,6—47,4)	90,48 (69,6—98,8)
> 3,5	37,4 (28,8—46,6)	95,24 (76,2—99,9)
> 3,7	36,6 (28,1—45,7)	95,24 (76,2—99,9)
> 3,8	34,2 (25,8—43,2)	100,0 (83,9—100,0)
> 14,6	0,0 (0,0—3,0)	100,0 (83,9—100,0)

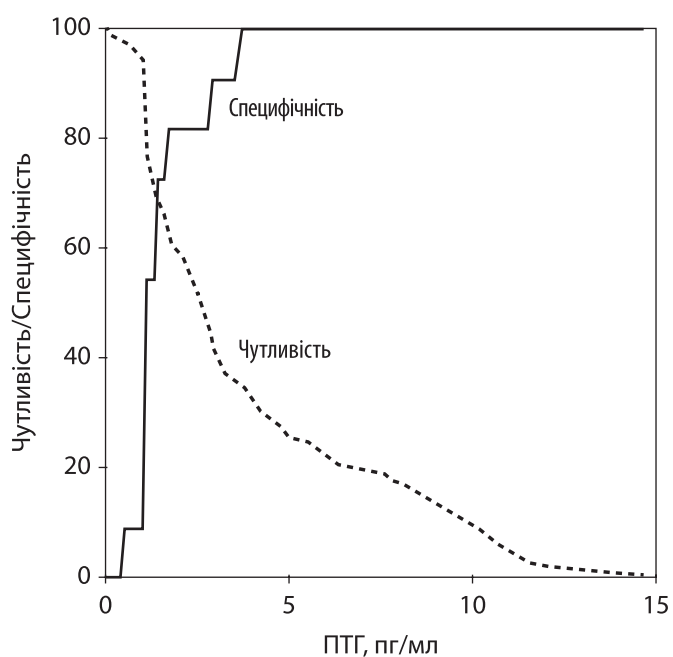


Рис. 3. Графіки чутливості та специфічності тесту прогнозування нормалізації рівня паратгормону через 6 міс

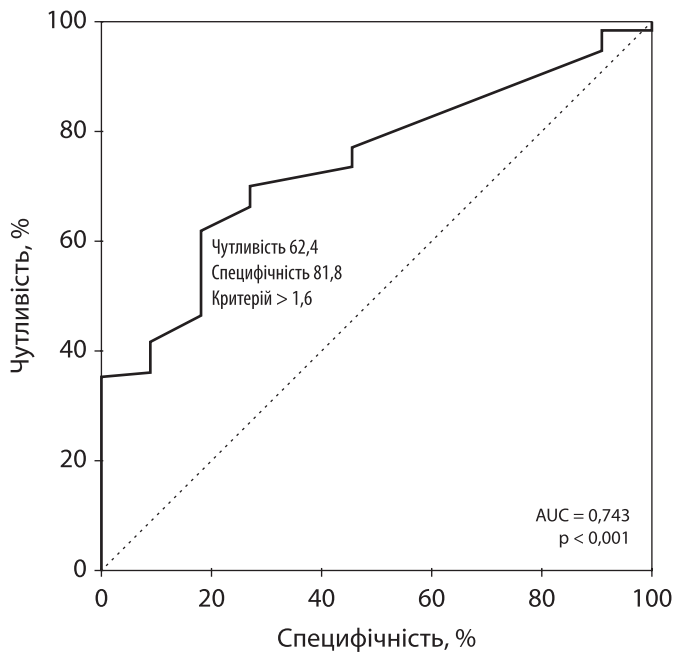


Рис. 4. ROC-крива, яка характеризує зв'язок між післяопераційним рівнем паратгормону та нормалізацією вмісту паратгормону через 6 міс

У нашому дослідженні у 6 (20,6 %) хворих відбулася нормалізація рівня ПТГ через 6 міс, хоча у всіх післяопераційний рівень ПТГ сироватки крові був $\leq 1,6$ пг/мл.

В Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин за період із січня 2020 р. до червня 2021 р. виконано 303 операції у пацієнтів з різною тиреоїдною патологією, з них у 147 (48,5 %) спостерігали клінічні явища гіпокальціємії внаслідок зниженого рівня ПТГ. Отриманий показник такого ускладнення є характерним для транзиторного гіпопаратиреозу (16,5—63,7 %) згідно з даними літератури [1—5]. Як відомо [8], причиною зазначеного ускладнення є пошкодження або видалення прищитоподібних залоз під час хірургічного втручання. Так, за даними датського загальнонаціонального контрольованого дослідження, проведеного в 2013 р., поширеність післяопераційного стійкого гіпопаратиреозу становила 22 на 100 тис. населення [9]. Для порівняння — поширеність нехірургічного гіпопаратиреозу, за даними іншого дослідження, проведеного в Данії в 2015 р., — 2,3 на 100 тис. населення [10].

Серед прооперованих хворих явища гіпопаратиреозу через 3 міс зберігалися у 21 (6,93 %), через 6 міс — в 11 (3,6 %), що також узгоджується з даними літератури (0,66—5,18 %) [2, 3, 6, 7].

Таблиця 3

Основні характеристики тесту на основі післяопераційного рівня паратгормону щодо прогнозування нормалізації його вмісту через 6 міс

Показник	Значення (95 % ДІ), %
Чутливість	62,4 (53,6—70,7)
Специфічність	81,8 (48,2—97,7)
Прогностична значущість позитивного результату	97,7 (92,2—99,3)
Прогностична значущість негативного результату	15,3 (11,2—20,4)
Діагностична ефективність	63,9 (55,5—71,7)

Таблиця 4

Зміна чутливості та специфічності тесту щодо прогнозування нормалізації вмісту паратгормону через 6 міс при зміні порогу прийняття рішення

Поріг, пг/мл	Чутливість (95 % ДІ)	Специфічність (95 % ДІ)
> 0,4	98,5 (94,7—99,8)	9,09 (0,2—41,3)
> 0,9	94,7 (89,5—97,9)	9,09 (0,2—41,3)
> 1,0	77,4 (69,4—84,2)	54,55 (23,4—83,3)
> 1,2	73,78 (65,3—80,9)	54,55 (23,4—83,3)
> 1,3	69,9 (61,4—77,6)	72,73 (39,0—94,0)
> 1,5	66,2 (57,5—74,1)	72,73 (39,0—94,0)
> 1,6	62,4 (53,6—70,7)	81,82 (48,2—97,7)
> 2,7	46,6 (37,9—55,5)	81,82 (48,2—97,7)
> 2,8	42,1 (33,6—51,0)	90,91 (58,7—99,8)
> 3,2	36,1 (27,9—44,9)	90,91 (58,7—99,8)
> 3,5	35,3 (27,3—44,1)	100,00 (71,5—100,0)
> 14,6	0,0 (0,0—2,7)	100,0 (71,5—100,0)

Вміст ПТГ у сироватці крові в ранній післяопераційний період $\geq 2,8$ пг/мл є предиктором відновлення нормального рівня ПТГ через 3 міс. Не виявлено аналога в джерелах літератури, оскільки всі автори визначали цей показник через 6 міс.

Показник ПТГ $\leq 1,6$ пг/мл у ранній післяопераційний період може бути предиктором розвитку стійкого гіпопаратиреозу у хворих через 6 міс після оперативного втручання. Цей показник відповідає результатам дослідження, проведеного у 2021 р. у Туреччині [2]. У 352 пацієнтів після тиреоїдектомії з/без лімфодисекції визначали вміст ПТГ у ранній післяопераційний період, який би асоціювався зі

збільшенням ризику розвитку стійкого гіпопаратиреозу. Показник становив 5,95 пмоль/л (1,62 пг/мл).

Однак автори інших повідомлень наводять показники ПТГ, які не узгоджуються з отриманими нами результатами. Так, у дослідженні G. L. Canu та співавторів (Польща, 2022) [11] за участю 426 пацієнтів з ідентичним за обсягом оперативним втручанням визначили рівень ПТГ як предиктор розвитку стійкого гіпопаратиреозу < 4,6 пг/мл. За даними дослідження, проведеного у 2015 р. у Китаї (438 тиреоїдектомій), таким предиктором є вміст ПТГ ≤ 7 пг/мл [12].

Рівень ПТГ $\leq 1,6$ пг/мл у ранній післяопераційний період необов'язково свідчить про розвиток стійкого гіпопаратиреозу через 6 міс. Нами виявлено 6 (20,6 %) хворих з нормалізацією вмісту ПТГ.

Відмінність результатів турецького та нашого дослідження від результатів дослідників з Польщі та Китаю можна пояснити впливом таких чинників, як різні методи проведення оперативного втручання, можливо, різницею у часі забору біологічного матеріалу (попри те, що всі автори повідомляють про забір у першу добу) і технічним забезпеченням.

ВИСНОВКИ

Рівень ПТГ у сироватці крові у ранній післяопераційний період > 2,8 пг/мл може бути предиктором нормалізації його вмісту через 3 міс після оперативного втручання.

Вміст ПТГ у сироватці крові у ранній післяопераційний період > 1,6 пг/мл є предиктором сприятливого прогнозу через 6 міс, а < 1,6 пг/мл — предиктором стійкого гіпопаратиреозу з ймовірністю реалізації обернено пропорційною рівню ПТГ.

На підставі післяопераційного рівня ПТГ лікарі можуть визначити пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку стійкого гіпопаратиреозу та заздалегідь підготувати їх до можливого тривалого післяопераційного лікування.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — О. А. Товкай; збір та опрацювання матеріалу — В. О. Паламарчук, Н. В. Смоловик, О. П. Нечай, В. В. Куц; написання тексту — В. О. Паламарчук, О. П. Нечай.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mehrvarz S, Mohebbi HA, Kalantar Motamedi MH, et al. Parathyroid hormone measurement in prediction of hypocalcaemia following thyroidectomy. J Coll Physicians Surg Pak. 2014;24(2):82-7. PMID: 24490999.

2. Yazıcıoğlu MÖ, Yılmaz A, Kocaöz S, Özçağlayan R, Parlak Ö. Risks and prediction of postoperative hypoparathyroidism due to thyroid surgery. Sci Rep. 2021;11(1):11876. doi:10.1038/s41598-021-91277-1.
3. Lee JH, Kim S, Kim K, et al. Assessment of Inter-Institutional Post-Operative Hypoparathyroidism Status Using a Common Data Model. J Clin Med. 2021;10(19):4454. doi:10.3390/jcm10194454.
4. Alqahtani SM, Alatawi AS, Alalawi YS. Post-thyroidectomy hypocalcemia: a single-center experience. Cureus. 2021;13(11):e20006. doi: 10.7759/cureus.20006.
5. Nechay OP. Determination of the level of reduction of parathyroid hormone in the early postoperative period as a prognostic factor of clinical hypocalcaemia. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2019;2:23-9 DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2019-2-23> (in Ukrainian).
6. Ritter K, Elfenbein D, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. J Surg Res. 2015;197(2):348-53. doi: 10.1016/j.jss.2015.04.059.
7. Perigli G, Cianchi F, Giudici F, et al. Thyroidectomy for cancer: the surgeon and the parathyroid glands sparing. J Clin Med. 2021;10(19):4323. doi: 10.3390/jcm10194323.
8. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med. 2000;343(25):1863-75. doi: 10.1056/NEJM200012213432508.
9. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. J Bone Miner Res. 2013;28(11):2277-85. doi: 10.1002/jbmr.1979.
10. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. J Bone Miner Res. 2015;30(9):1738-44. doi: 10.1002/jbmr.2501.
11. Canu GL, Medas F, Cappellacci F, Soddu C, Romano G, Erdas E, Calò PG. Intact parathyroid hormone value on the first postoperative day following total thyroidectomy as a predictor of permanent hypoparathyroidism: a retrospective analysis on 426 consecutive patients. Endokrynol Pol. 2022;73(1):48-55. doi: 10.5603/EPa2022.0005.
12. Wang JB, Sun HL, Song CY, Gao L. Association between decreased serum parathyroid hormone after total thyroidectomy and persistent hypoparathyroidism. Med Sci Monit. 2015;21:1223-31. doi:10.12659/MSM.892867.

РЕЗЮМЕ

Мета роботи — визначити рівень паратиреоїдного гормону (ПТГ) у ранній післяопераційний період у хворих, які перенесли операцію на щитоподібній залозі, який дає змогу встановити ризик виникнення стійкого післяопераційного гіпопаратиреозу з клінічними виявами гіпокальціємії.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 303 пацієнти, прооперовані в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин у пері-

од із січня 2020 р. до червня 2021 р. з приводу різної тиреоїдної патології. Обсяг операції — тиреоїдектомія з/без лімфодисекції. Усім хворим зранку наступного дня після операції (через 16—22 год) визначали рівень ПТГ у сироватці крові. Виявлено 147 (48,5 %) пацієнтів з клінічними виявами гіпокальціємії внаслідок гіпопаратиреозу (ПТГ < 15 пг/мл). У подальшому таким хворим визначали рівень ПТГ у сироватці крові через 3 (перший етап дослідження) та 6 міс (другий етап дослідження).

Результати. Через 3 міс у 126 (85,7 %) пацієнтів відзначено нормалізацію рівня ПТГ та відсутність клінічних виявів гіпокальціємії, тоді як у 21 (14,3 %) — зниження рівня ПТГ (< 15 пг/мл) з клінічними виявами гіпокальціємії. Застосування ROC-аналізу для прогнозування нормалізації рівня ПТГ через 3 міс виявило поріг відсічення 2,8 пг/мл. Через 6 міс у 136 (92,5 %) пацієнтів відзначено нормалізацію рівня ПТГ з відсутністю клінічних виявів гіпокальціємії, тоді як у 11 (7,4 %) зберігалися знижений рівень ПТГ та клінічні вияви гіпокальціємії. За результатами прогнозування нормалізації вмісту ПТГ через 6 міс після операції із застосуванням ROC-аналізу, поріг відсічення становив 1,6 пг/мл.

Висновки. Предиктором нормалізації рівня ПТГ у сироватці крові через 3 міс після операції є післяопераційний рівень ПТГ > 2,8 пг/мл, а через 6 міс > 1,6 пг/мл. Вміст ПТГ < 1,6 пг/мл можна вважати предиктором стійкого гіпопаратиреоїдного стану. Він є підставою для виділення пацієнтів з можливим тривалим специфічним лікуванням.

Ключові слова: паратгормон, стійкий гіпопаратиреоз, гіпокальціємія, щитоподібна залоза.

ABSTRACT

Level of parathyroid hormone in the early postoperative period as a prognostic factor for persistent manifestations of clinical hypocalcemia

O. A. Tovkai¹, V. O. Palamarchuk¹,
N. V. Smolovyk², O. P. Nechay¹, V. V. Kuts^{1,3}

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organ and Tissue of the Ministry of health of Ukraine, Kyiv

² Bogomolets National Medical University, Kyiv

³ SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine», Kyiv

Objective — to determine the level of parathyroid hormone (PTH) in the early postoperative period in patients after the thyroid gland surgery, which enables to define the risk of persistent postoperative hypoparathyroidism with clinical manifestations of hypocalcemia.

Materials and methods. The study involved 303 patients who were operated in the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organ and Tissue due to various thyroid pathologies in the period of January, 2020 through June, 2021. The scope of the operation was thyroidectomy with/without lymph node dissection. The PTH level in blood serum was determined for all patients in the morning after the surgery (16—22 hours later). Clinical signs of hypocalcemia due to hypoparathyroidism (PTH level < 15 pg/ml) were revealed in 147 (48.5 %) subjects. Moving forward, such patients were examined for blood serum PTH levels after 3 months (first stage of examinations) and 6 months (second stage of examinations).

Results. After 3 months, normalization of PTH levels and no clinical hypocalcemia manifestations were defined in 126 patients (85.7 %); 21 patients (14.3 %) had low PTH levels (< 15 pg/ml) with clinical manifestations of hypocalcemia. The use of ROC-analysis to predict the normalization of PTH levels after 3 months revealed the cut-off threshold 2.8 pg/ml. After 6 months, normalization of PTH levels and no clinical hypocalcemia manifestations were defined in 136 (92.5 %) patients, whereas 11 (7.4 %) subjects demonstrated the reduced PTH levels and clinical manifestations of hypocalcemia. Results of ROC-analysis prediction of the normalization of PTH levels after 6 months post-surgery, the cut-off threshold 1.6 pg/ml.

Conclusions. Postoperative PTH levels > 2.8 pg/ml after 3 months after surgery and > 1.6 pg/ml after 6 months established to be a predictor of normalization serum PTH levels. A PTH level < 1.6 pg/ml can be considered a predictor of persistent hypoparathyroidism, and allows the physician to recognize patients with possible long-term specific treatment.

Keywords: parathyroid hormone, persistent hypoparathyroidism, thyroid gland.

Дата надходження до редакції 14.06.2022 р.

Дата рецензування 20.07.2022 р.

Дата підписання статті до друку 02.08.2022 р.



Еутирокс

Оригінальний левотироксин

NEW



Удосконалена формула^{1,2,3}



Відповідність сучасним^{1,2,3}
специфікаційним вимогам



Унікальна лінійка
з 6 дозувань⁴



Інноваційна система
захисту від фальсифікації⁵



ЛЕГКО ПРИЗНАЧАТИ – ЗРУЧНО ТИТРУВАТИ!

MERCK

acino

Скорочена інструкція

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; допоміжні речовини: маніт (E421); крохмаль кукурудзяний; желатин; натрію кроскармеллоза; кислота лимонна безводна; магнію стеарат. 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг.
Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози, Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ H03A A01. Фармакологічні властивості. Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Перетворюється на Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах, і як ендогенний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. Показання. Еутирокс 25–200 мкг. Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Суприсивна терапія раку щитоподібною залозою. Еутирокс 25–100 мкг: Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Еутирокс 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надиркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. Комбінована терапія левотироксином та антиаритмічними засобами у період вагітності не призначається. Побічні реакції. Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи; головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор; блювання, діарея, зменшення маси тіла; підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судороги; підвищення температури тіла, розлади менструального циклу. При підвищеній чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, задишку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіоневротичного набряку (набряк Квінке), (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. P.n. UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. Виробник. Мерк Хелскае КГаА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Наменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Аціно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела. 8. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. 1. Concorde D., Gandia P., Montastruc J.L. et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 58, 827–833 (2019). 2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169–174. 3. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. Curr Med Res Opin. 2019 Jan; 35(1):147–150. 4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕУТИРОКС UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 5. Внутрішня інформація компанії Merck.
UA-EUTH-IMI-082021-032

UA-EUT-00008

Тирозол®

Тіамазол



Загаси руйнівний вогонь

- Антитиреоїдний препарат для лікування гіпертиреозу з хорошим профілем безпеки^{1*}
- Дозволений для застосування:¹
 - у період вагітності*
 - у період годування груддю*
 - дітям із 3-річного віку
 - особам похилого віку



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®

Діюча речовина. Thiamazole. Лікарська форма. 1 таблетка містить тіамазолу 5 мг або 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антитиреоїдні засоби. Код АТС Н03ВВ02. Показання. Лікування тиреотоксикозу. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату; гранулоцитопенія; холестаза перед початком лікування; ушкодження кісткового мозку при проведенні раніше терапії тіамазолом або карбімазолом; спільна терапія з тиреоїдними гормонами в період вагітності. Фармакологічні властивості. Антитиреоїдний засіб. Блокує фермент пероксидазу, який бере участь у йодуванні тиреоїдних гормонів щитоподібної залози, що призводить до порушення синтезу тироксину і трийодтироніну. Побічні реакції. Алергічні шкірні реакції помірного ступеня, які зникають при подальшій терапії. Артралгія, яка розвивається поступово. Категорія відпуску. За рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.

Виробник. «Мерк КГаА», Німеччина. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®. Р. п. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.

* Під час вагітності слід призначати після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Під час годування груддю призначати в максимально низьких ефективних дозах (що не перевищують 10 мг/добу).

UA-THYR-IM-052020-007
RUS-CIS/THYR/0520/0004

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

acino

УДК [616.833.191.6:616-001.1]:616.441-089
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-3-15>

Травма зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва в тиреоїдній хірургії



О. М. Науменко¹, М. В. Тарасенко¹,
С. В. Земсков¹, М. Ю. Болгов²

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

Порушення голосу при тиреоїдектомії може виникнути через зовнішню компресію щитоподібної залози (ЩЗ) на гортань, ендотрахеальну інтубацію, розшарування шийних м'язів, гематоми та порушення іннервації гортані, що виявляється у вигляді травми поворотного (ПГН) та верхнього гортанного нерва (ВГН) [1]. Ця проблема є актуальною, незважаючи на вдосконалення діагностичних методів і техніки хірургічного лікування [2]. У ранній післяопераційний період дисфонія розвивається у 90 % хворих і зберігається від 3 до 6 міс у 11—15 % випадків [3]. Поворотний гортанний нерв, а також зовнішня гілка ВГН можуть бути тимчасово або постійно пошкоджені. Прогнозована частота травм ВГН варіює від 0,3 до 13,0 %, травм ПГН — від 5,0 до 10,0 %, вони є тимчасовими у 5 % випадків і постійними — у 0,5—2,0 % [4]. Тісний зв'язок ВГН із судинами верхнього полюса ЩЗ свідчить про ризик ураження його під час дисекції верхнього полюса, перев'язки судин та видалення лімфовузлів у ділянці перснеподібного хряща.

Травму зовнішньої гілки ВГН дуже складно своєчасно виявити на відміну від травми ПГН, частота зареєстрованих хірургічних ушкоджень відрізняється залежно від методів, які використовують для діагностики травми [5]. Зовнішня гілка ВГН іннервує перснещитоподібний м'яз, який забезпечує натягнення голосової складки, що сприяє збільшенню висоти тону, тому при її ураженні мають місце клінічні вияви, пов'язані зі змінною тембральних характеристик голосу, зменшенням діапазону, висоти тону, втому після тривалого голосо-

вого навантаження, також може спостерігатися поперхування при прийомі рідини. Ці скарги значно погіршують якість життя пацієнта, особливо осіб голосомовних професій [5—7]. При огляді гортані порушень аддукції і абдукції голосових складок не відзначають. Найточнішим специфічним методом для діагностики ураження зовнішньої гілки ВГН є електронейроміографія гортані, яка дає змогу виявити повну або часткову денервацію нерва, але ця методика технічно складна у використанні та практично не застосовується у рутинній практиці [8]. У практичній медицині виявити ураження зовнішньої гілки ВГН та проводити динамічне спостереження за відновленням голосу допомагають сукупність специфічних скарг, методи відеоларингоскопії, відеоларингостробоскопії та спектрального аналізу голосу.

Мета роботи — проаналізувати частоту транзиторного та перманентного ураження зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва в хірургії щитоподібної залози на підставі змін ларингоскопічної картини і спектрального аналізу голосу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне одноцентрове дослідження у хірургічному відділенні Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України серед 241 прооперованих хворих з приводу раку ЩЗ, вузлового зобу та дифузного токсичного зобу віком від 15 до 76 років. Діагностику проводив лікар-оториноларинголог за допомогою відеоларингоскопії,

Науменко Олександр Миколайович, д. мед. н., проф., перший проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, член-кореспондент НАМН України. E-mail: naumenko16@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5244-707X>; Тарасенко Максим Васильович, к. мед. н., доцент. E-mail: maksim19t@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4991-9910>; Земсков Сергій Володимирович, д. мед. н., проф., проректор з наукової роботи та інновацій, кафедра загальної хірургії № 1. E-mail: szemskov@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5039-1324>; Болгов Михайло Юрійович, д. мед. н., проф., провідний наук. співр. відділення хірургії ендокринних залоз. E-mail: mikebolgov@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9011-9982>

відеоларингостробоскопії (гнучкий ендоскоп Stortz 1100UD1, жорсткий ендоскоп DCS-103E Pro Dr. Camscope 70 %, ларингостробоскоп Olympus), спектрального аналізу голосу (програма Praat, версія 5.1.12. та конденсаторний мікрофон Behringer C1U із діапазоном 8—22 000 Гц). Оцінювали такі показники голосу: частота основного тону гортані (Гц), частотний діапазон (різниця між максимальним і мінімальним значеннями), час максимальної фонації (с). Із показників ларингоскопічної картини досліджено натягнутість медіанного краю голосової складки, форму голосової щілини при фонації, рівень розташування голосових складок у вертикальній площині, симетричність коливань голосових складок за амплітудою, регулярність коливань голосових складок за частотою.

Огляд пацієнтів лікарем-оториноларингологом проводили до операції, в ранній післяопераційний період і через 6 та 12 міс після операції.

Для оцінки статистичної значущості відмінностей застосовували параметричний (t-критерій Стьюдента) та непараметричний (Т-критерій Вілкоксона) критерії залежно від того, відповідали чи ні нормальному розподілу числові ряди, які вивчали.

Усі проведені процедури відповідали вимогам Гельсінської декларації 1964 р. з поправками.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні ознаки травми зовнішньої гілки ВГН виявлено у 8 (3,3 %) хворих із 241 прооперованих, з них у 3 (37,5 %) чоловіків та 5 (62,5 %) жінок. Середній вік пацієнтів — $(45,6 \pm 5,2)$ року. До операції ці пацієнти не мали патологічних змін ларингоскопічної картини та порушення голосу. У ранній післяопераційний період вони мали слабкий, захриплий, монотонний голос, з неможливістю виконувати завдання з високим тоном та відзначали втому голосу при голосовому навантаженні. При огляді в усіх пацієнтів було відсутнє натягнення медіанного краю однієї голосової складки (рис. 1), голосова щілина мала асиметрично овальну форму (рис. 2), голосові складки розташовувалися на різному рівні у вертикальній площині (рис. 3), під час стробоскопічного огляду відзначено однобічне порушення амплітуди та нерегулярні безсистемні коливання (рис. 4, 5). Усі досліджувані показники спектрального аналізу голосу мали статистично значуще погіршення в ран-

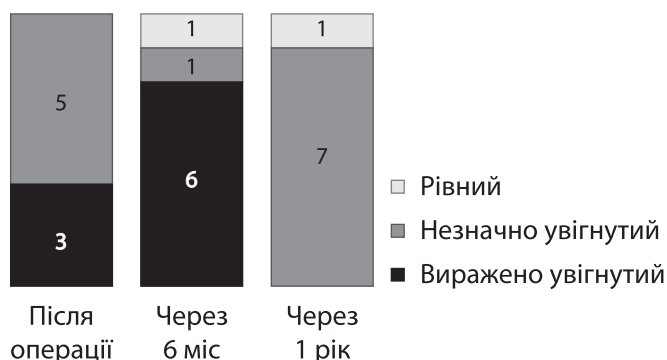


Рис. 1. Натягнутість медіанного краю «нерухомої» голосової складки

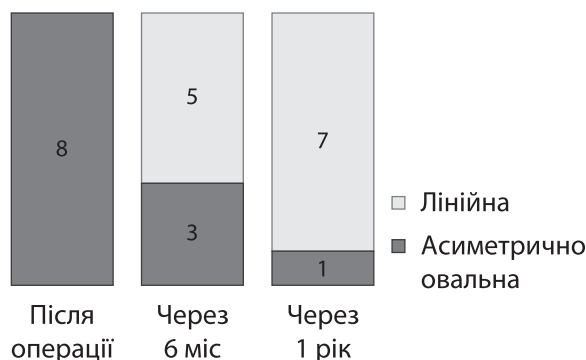


Рис. 2. Форма голосової щілини при фонації

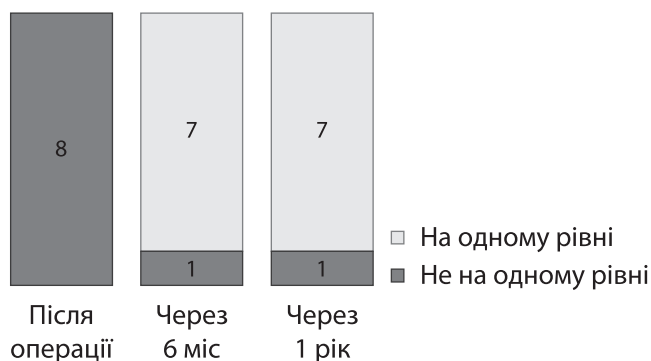


Рис. 3. Рівень розташування голосових складок у вертикальній площині

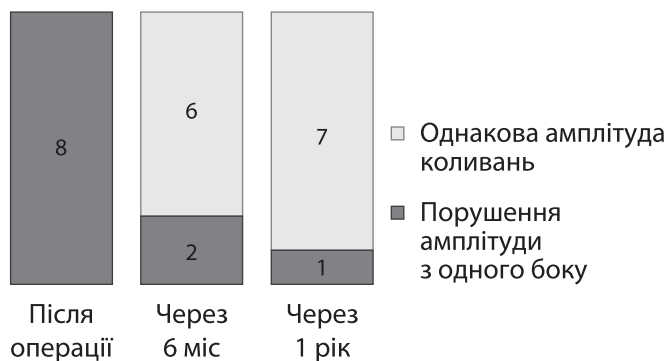


Рис. 4. Синхронність коливань за амплітудою

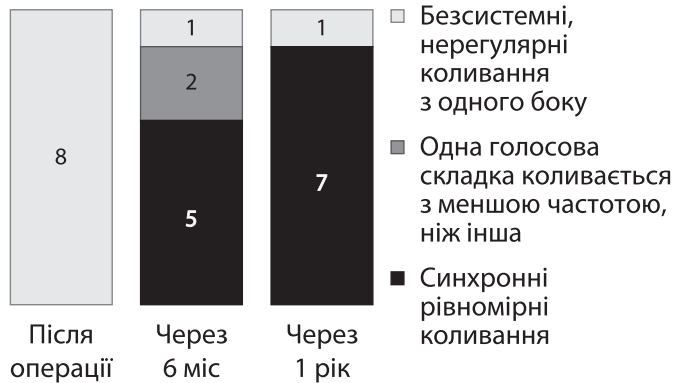


Рис. 5. Регулярність коливань за частотою



Рис. 6. Пацієнт А. з ураженням зовнішньої гілки лівого ВГН. Відеоларингостробоскопія



Рис. 7. Пацієнт А. з ураженням зовнішньої гілки лівого ВГН. Відеоендоскопія (фаза фонації)

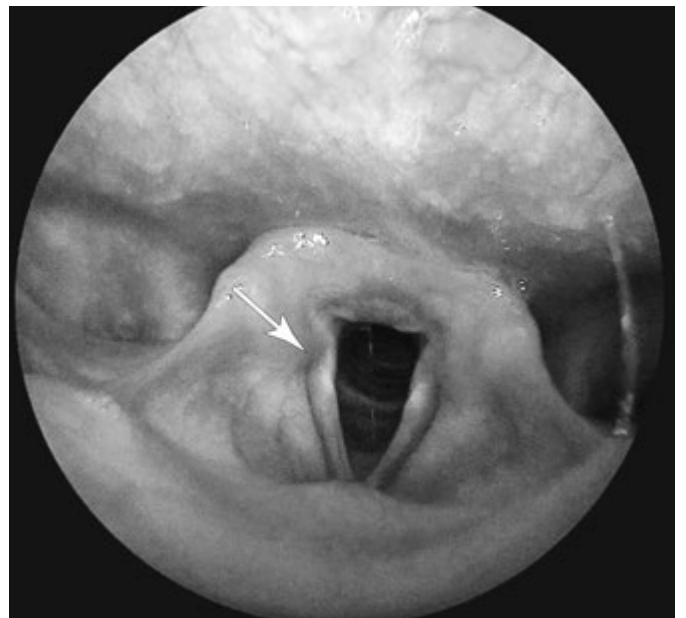


Рис. 8. Пацієнт А. з ураженням зовнішньої гілки лівого ВГН. Відеоендоскопія (фаза дихання)

Таблиця

Динаміка показників спектрального аналізу голосу у пацієнтів з ураженням зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва під час спостереження

Показник	До операції	Після операції	Через 6 міс	Через 12 міс
Час максимальної фонації, с	18,2 ± 3,0	15,4 ± 2,2*	18,0 ± 4,0	18,5 ± 3,5
Максимальна частота, Гц	365,6 ± 82,7	177,9 ± 17,6*	321,7 ± 87,8	335,6 ± 92,0
Мінімальна частота, Гц	159,5 ± 32,3	120,2 ± 19,3*	150,9 ± 29,4	157,2 ± 31,7
Частотний діапазон, Гц	206,0 ± 55,2	57,8 ± 11,3*	170,8 ± 64,6*	178,4 ± 67,8

* Різниця щодо стану до операції статистично значуща ($p < 0,05$).

ній післяопераційний період порівняно з доопераційним станом голосу (таблиця).

Пацієнти отримували курс фонопедії та стимулювальну терапію за відсутності протипоказань.

Через 6 міс після операції зареєстровано значне поліпшення всіх досліджуваних показників голосу, значення яких статистично значущо не відрізнялись від доопераційних, крім частотного діапазону (див. таблицю). Медіанний край голосових складок був рівним у 6 пацієнтів із 8 (див. рис. 1), форма голосової щілини була лінійною у 5 хворих (див. рис. 2), у 7 хворих голосові складки були розташовані на одному рівні у вертикальній площині (див. рис. 3), регулярність коливань за частотою та симетричність за амплітудою відзначено у 5 та 6 хворих відповідно (див. рис. 4, 5).

Через рік після операції відновлення голосу зареєстровано у 7 (87,5 %) пацієнтів, відсутність відновлення голосу — в 1 (0,4 %). Хворий висував скарги на погіршення голосу, неможливість розмовляти та співати на високих частотах, втому голосу при незначному голосовому навантаженні. Дані ларингоскопічної картини (відсутність натягнення медіанного краю голосової складки, різний рівень розташування голосових складок у вертикальній площині, голосова щілина при фонації овальної форми, однобічне порушення амплітуди та частоти коливання (рис. 6—8)) свідчили про перманентний характер ураження зовнішньої гілки ВГН.

ВИСНОВКИ

Травма зовнішньої гілки ВГН після операції на ЩЗ є ускладненням, яке трапляється нечасто (3,3 %) в тиреоїдній хірургії.

Це ускладнення дуже важко виявити через наявність малопомітних симптомів, відсутність специфічності ларингоскопічної картини та особливості методів діагностики.

Не завжди вдається в повному обсязі відновити голос при ураженні зовнішньої гілки ВГН (на частку перманентної травми припадає 0,4 % від загальної кількості операцій на щитоподібній залозі та 85,0 % від загальної кількості пацієнтів з ураженням зовнішньої гілки ВГН), що потребує динамічного контролю за пацієнтами і своєчасного призначення лікування.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — С. В. Земсков, М. Ю. Болгов; збір та опрацювання матеріалу — О. М. Науменко, М. В. Тарасенко, М. Ю. Болгов; написання тексту — О. М. Науменко, М. В. Тарасенко.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mizusaki Iyomas R, Tagliarini JV, Rodrigues SA, Mendes Tavares EL, Garcia Martins RH. Laryngeal and vocal alterations after thyroidectomy. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2019;85(1):3-10. doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.08.015.
2. Войтенко ВВ. Можливості спектрального аналізу голосу для діагностики пошкодження зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва у тиреоїдній хірургії. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2015;(2):6-50. DOI: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(50\).2015.74968](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(50).2015.74968).
3. Santos M, Rajashekhar B. Perceptual and acoustic analysis of voice in individuals with total thyroidectomy: pre-post surgery comparison. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;63:32-39. doi.org/10.1007/s12070-010-0105-6.
4. Holler T, Anderson J. Prevalence of voice and swallowing complaints in pre-operative thyroidectomy patients: a prospective cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43(28). doi.org/10.1186/s40463-014-0028-4.
5. Potenza AS, Araujo Filho VJF, Cernea CR. Injury of the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Gland Surg*. 2017;6(5):552-62. doi:10.21037/gs.2017.06.15.
6. Loch-Wilkinson TJ, et al. Nerve stimulation in thyroid surgery: is it really useful? *J Surg*. 2007;5(77):377-80.
7. Шидловська ТА. Функціональні порушення голосу. К.: Логос; 2011:520.
8. Ravindra D, Poonam R. Superior laryngeal nerve dysfunction following thyroid surgery: assessment of incidence and long-term effect. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020;6(9):1683-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20203573>.

РЕЗЮМЕ

Ураження зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва — це одне із ускладнень в тиреоїдній хірургії, частота якого варіює в дуже широких межах з огляду на складності в діагностиці. Скарги пов'язані зі зміною тембральних характеристик голосу, що значно погіршує якість життя пацієнтів, особливо осіб голосомовних професій. Найточнішим специфічним методом для діагностики є електронеїроміографія гортані, але ця методика технічно складна у використанні та практично не застосовується у рутинній практиці. Для діагностики ураження зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва нами застосовано відеоларингоскопію, відеоларингостробоскопію та спектральний аналіз голосу, що дало змогу виявити частоту виникнення травми нерва і проводити динамічне спостереження за відновленням голосу у пацієнта.

Мета роботи — проаналізувати частоту транзитного та перманентного ураження зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва в хірургії щитоподібної залози на підставі змін ларингоскопічної картини і спектрального аналізу голосу.

Матеріали та методи. Дослідження проведене у хірургічному відділенні Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації

ендокринних органів і тканин МОЗ України серед 241 прооперованого хворого. Діагностику за допомогою відеоларингоскопії, відеоларингостробоскопії та спектрального аналізу голосу здійснював лікар-оториноларинголог до операції, в ранній післяопераційний період і через 6 та 12 міс після операції.

Результати. Клінічні ознаки травми зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва виявлено у 8 (3,3 %) хворих із 241 прооперованого. Пацієнти отримували курс фонопедії та стимулювальної терапії за відсутності протипоказань. Відновлення голосу з часом зафіксували у 7 (87,5 %) пацієнтів, відсутність відновлення голосу — в 1 (0,4 %).

Висновки. Травма зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва після операції на щитоподібній залозі є ускладненням, яке трапляється нечасто (3,3 %) у тиреоїдній хірургії. Це ускладнення дуже важко виявити через наявність малопомітних симптомів, відсутність специфічності ларингоскопічної картини та особливості методів діагностики. Не завжди вдається в повному обсязі відновити голос при ураженні зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва (на частку перманентної травми припадає 0,4 % від загальної кількості операцій на щитоподібній залозі та 85,0 % від загальної кількості пацієнтів з ураженням зовнішньої гілки верхнього гортанного нерва), що потребує динамічного контролю за пацієнтами і своєчасного призначення лікування.

Ключові слова: тиреоїдектомія, щитоподібна залоза, спектральний аналіз голосу, відеоларингостробоскопія, верхній гортанний нерв, поворотний гортанний нерв.

ABSTRACT

Injury of the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroid surgery

O. M. Naumenko ¹, M. V. Tarasenko ¹,
S. V. Zemskov ¹, M. Y. Bolgov ²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv

² SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science», Kyiv

Injury of the external branch of the superior laryngeal nerve is one of the complications in thyroid surgery, the frequency of which varies within very wide limits due to the difficulties in diagnosis. The complaints relate to a change in voice tone, which significantly impairs

the quality of life of patients, especially those with voice profession. The most accurate specific method for diagnosis is electroneuromyography but this technique is very difficult to perform and not used in routine practice. To diagnose the lesion of the external branch of superior laryngeal nerve the authors used laryngoscopy, laryngostroboscopy and spectral analysis of the voice, which revealed the frequency of nerve injury and dynamic monitoring of voice recovery in the patient.

Objective — to examine the frequency of lesions of the external branch of superior laryngeal nerve in thyroid surgery on the basis of changes in the laryngoscopic picture, spectral analysis of the voice and dynamic monitoring of their recovery during treatment

Materials and methods. The study was conducted in the surgical department of the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues MOH of Ukraine with involvement of 241 operated patients. Examination of the larynx and voice examination were performed before surgery, on the 2—3 days and 6 and 12 months after surgery. Diagnosis was performed using methods: videolaryngoscopy, videolaryngostroboscopy, spectral analysis of the voice.

Results. Clinical signs of trauma to the external branch of the superior laryngeal nerve were found in 8 (3.3 %) patients out of 241 operated. Patients received a course of phonopedia and stimulation therapy in the absence of contraindications. Voice recovery over time was recorded in 7 (87.5 %) patients, no voice recovery in 1 (0.4 %).

Conclusions. Injury of the external branch of superior laryngeal nerve after surgery on the thyroid gland is a complication after thyroid surgery which does not happen often (3.3 %). This complication is very difficult to detect, considering inconspicuous symptoms, the lack of specificity of the laryngoscopic picture and the peculiarities of diagnostic methods. It is not always possible to fully restore the voice when the external branch of the superior laryngeal nerve is damaged (permanent injury accounts for 0.4 % of the total number of operations on the thyroid gland and 85.0 % of the total number of patients with damage to the external branch of the superior laryngeal nerve), which requires dynamic monitoring of patients and timely treatment administration.

Keywords: thyroidectomy, thyroid gland, spectral analysis of voice, videolaryngostroboscopy, superior laryngeal nerve, recurrent laryngeal nerve.

Дата надходження до редакції 27.07.2022 р.

Дата рецензування 31.08.2022 р.

Дата підписання статті до друку 02.09.2022 р.

УДК 616.441-008.61:616.391:[577.161.2+546.15]-055.2

DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-3-20>

Vitamin D in the treatment of anxiety in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism in the West-Ukrainian population



I. I. Kamyshna

*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine*

Thyroid diseases are reported as the most common endocrine abnormalities, and autoimmune thyroiditis (AIT) are perhaps among the most prevalent autoimmune diseases [1]. AIT is relatively spread organ-specific autoimmune disorder that induces diseases varying in severity from hypothyroidism to hyperthyroidism [2]. As an immune modulator, vitamin D is implicated in the onset and development of AIT [3].

A recent study has reported notable comorbidity between anxiety disorders and thyroid disorders experienced by patients with hypothyroidism [4]. Further, several studies have reported an association between low serum levels of vitamin D and the risk of anxiety symptoms [5, 6]. Data from recent research has proved that vitamin D deficiency may cause anxiety manifestations in the population generally [7]. People lacking vitamin D are more likely at the risk of experiencing anxiety disorders. Therefore, vitamin D supplementation is endorsed for the prevention and treatment of such conditions. Although preclinical investigations demonstrate limited and poor-quality evidence on the feasible mechanisms based on the favorable effects of vitamin D for the therapy of these disorders, most of the clinical studies prove that vitamin D supplementation enhances the reduction of the prevalence of anxiety symptoms [8].

In a cohort study, N. C. Bozkurt et al. found that insufficient intake of vitamin D deficiency had a notable impact

on the development of AIT [9]. Other studies have demonstrated a significant interaction between vitamin D deficiency and thyroid autoimmunity in all age groups and reduced Thyroid Peroxidase Autoantibodies (anti-TPO) levels after cholecalciferol administration, which is carried out in AIT patients with vitamin D deficiency [10].

The purpose of our work is to evaluate the effects of Vitamin D in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism in the general Western Ukrainian population and approach the problem of predicting the development of disorders leading to anxiety in these patients.

MATERIALS AND METHODS

Our research was conducted in Bukovinian State Medical University, Chernivtsi Regional Endocrinology Center, and I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine. The study included the 56 patients with hypothyroidism caused by AIT. These patients were distributed into two groups. Patients of the first group ($n = 28$) received cholecalciferol at a dose of 4000 IU/day (28,000 IU/week) and L-thyroxine (88.39 ± 12.70 $\mu\text{g/day}$). Patients of the second group ($n = 28$) were prescribed only L-thyroxine (87.50 ± 12.73 $\mu\text{g/day}$). Examinations were performed at the beginning and end of the 12-week treatment.

Ethical approval. The study fully ensured standards described in the 1975 Helsinki Declaration of Human

Камішна Ірина Іванівна, к. мед. н., доцент. E-mail: iryna.bilous2017@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4483-1856>

© 2022 Автор • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND

Rights (amended in 2008). The participants completed and signed a written informed consent before enrolling voluntarily in the research. The Ethics Committee of the HSEU «Bukovinian State Medical University», I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, and Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Ukraine, have approved this study.

To diagnose hypothyroidism, we were guided by recommendations required by the American Association of Clinical Endocrinologists 2012. The corresponding clinical features were considered when verifying AIT, namely the results of a sonogram of the thyroid gland (reduced echogenicity) and circulating antibodies to thyroid antigens, anti-TPO, and anti-thyroglobulin autoantibodies (anti-TG) were detected [11].

Blood samples from patients and controls were taken in the morning (8 to 10 am) after a night fast. Using STAT FAX303/Plus analyzer (Awareness Technology Inc, USA), we determined levels of free thyroxine (fT4, normal range 6.0—13.0 pmol/l for males and 7.0—13.5 pmol/l for females), thyroid-stimulating hormone (TSH, normal range 0.3—4.0 mIU/ml), anti-TPO (normal range 0—30 IU/ml) and anti-TG (normal range 0—65 IU/ml) in each individual who participated in the study.

Study exclusion criteria were the following: less than 18 years of age, malignancy, inflammation resulting from rheumatic diseases or acute/chronic infection, diabetes mellitus, vascular, chronic diseases of liver and kidneys, and pregnancy. Individuals administering drugs that could influence thyroid function were also ruled out from the study.

We identified the severity of anxiety levels using the Hamilton rating scale for anxiety (HAMA), which is reliable for anxiety assessment. Due to the HAMA, each item is scored on a basic numeric scoring of 0 (not present) to 4 (severe) [12].

The optimal HAMA score ranges were: mild anxiety = 8—14; moderate = 15—23; severe ≥ 24 (scores ≤ 7 were considered to represent no/minimal anxiety) [13].

When determining 25-OH Vitamin D levels in the serum of the patients and healthy individuals, we applied the ELISA using the 25-OH Vitamin D Total (Vit D-Direct) Test System ELISA Kit (Monobind Inc., United States, Product Code: 9425—300) on E. I. A. Reader Sirio S (Seac, Italy).

Statistical analysis. Quantitative variables were assessed for normality using the Shapiro-Wilk test (when the number of subjects was less than 50) or the Kolmogorov-Smirnov test (when the number of

subjects was more than 50). Quantitative variables following non normal distribution were described using median (Me) and lower and upper quartiles (Q1 — Q3). Comparisons of three or more groups on a quantitative variable whose distribution differed from normal were made using the Kruskal-Wallis test and Dunn's criterion with Holm correction as a post-hoc method. Comparison of frequencies in the analysis of multifield contingency tables was performed using Pearson's chi-square test (for expected values greater than 10).

RESULTS

When assessing the level of anxiety on the Hamilton scale after treatment in patients of Group 1 who received holecalfiferol with L-thyroxine there was a statistically significant reduction in anxiety by 48.27 %, while after treatment with only L-thyroxine anxiety decreased by 18.25 %. That is, the additional appointment of holecalfiferol significantly reduced the level of anxiety compared with treatment with only L-thyroxine ($p < 0.001$). In accordance with the presented Table and Figure 1, patients in Group 1 after treatment showed a statistically significant reduction in anxiety on the Hamilton scale.

Thus, no symptoms of moderate anxiety were observed in Group 1 patients after treatment. Anxiety disappeared in 42.9 % of Group 1 patients, while Mild anxiety remained in 57.1 %. At the same time, 21.4 % of Group 2 patients had Moderate anxiety and 78.6 % had Mild anxiety on the Hamilton scale (Figure 2). Thus, there was a statistically significant reduction in anxiety on the Hamilton scale in Group 1 patients compared with Group 2 patients after treatment.

DISCUSSION

Since mood and anxiety disorders are observed relatively often and are connected with a notable deterioration in health conditions and the limitations of modern methods of treatment, there is a great demand for new compounds with antidepressant and anxiolytic properties. In this context, vitamin D has been studied as a prospective strategy for treating these disorders.

A meta-analysis identified the impact of vitamin D administration on anxiety. The findings reported positive results of vitamin D for the treatment of anxiety [14].

Although a causal relationship between vitamin D, immunomodulation anxiety symptoms has not yet been established, some of the positive effects of vitamin D on psychiatric symptoms may likely appear due to neuro-immune interactions.

Table

Analysis of Anxiety conditioning on the Hamilton scale

Group		Value
1 (n = 28)	Before treatment	14.5 (12.0—18.0)
	After treatment	7.5 (6.0—10.0)*
2 (n = 28)	Before treatment	16.0 (13.0—17.0)
	After treatment	13.0 (11.0—13.0)***

Note. Data are presented as median and lower and upper quartiles (Me (Q₁ — Q₃)).

The difference to the value before treatment is statistically significant: * p < 0.001; ** p < 0.05

The difference to the indicator value of Group 1 after treatment is statistically significant: # p < 0.001.

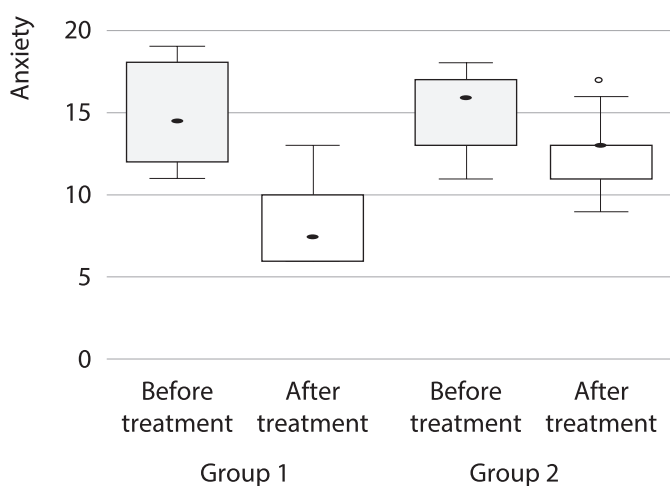


Figure 1. Analysis of Anxiety conditioning on the Hamilton scale

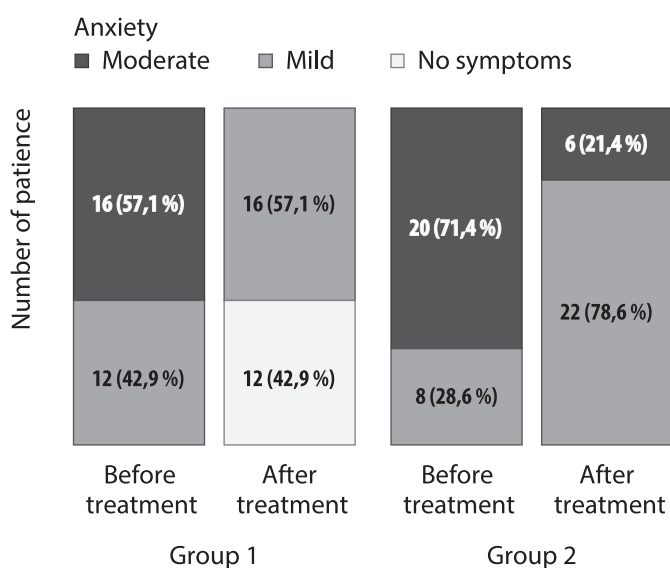


Figure 2. Analysis of Presence of anxiety on the Hamilton scale

The vast majority of research assessing anxiety-related symptoms in different populations provides insight into an interconnection between lack of levels of vitamin D and anxiety [15, 16].

Some studies reported vitamin D supplementation is connected with reduced anxiety symptoms [17]. Meanwhile, others didn't manage to find an interrelation between vitamin D supplementation and a decrease in anxiety symptoms [18, 19].

In our study, patients in Group 1 after treatment with cholecalciferol and L-thyroxine showed a statistically significant reduction in anxiety on the Hamilton scale. Thus, no symptoms of moderate anxiety were observed in Group 1 patients after treatment. Anxiety disappeared in 42.9% of Group 1 patients, while Mild anxiety remained in 57.1%. At the same time, 21.4% of Group 2 patients had Moderate anxiety and 78.6% had Mild anxiety on the Hamilton scale. Thus, there was a statistically significant reduction in anxiety on the Hamilton scale in Group 1 patients compared with Group 2 patients after treatment.

It is necessary to point out that most of the studies were worked out to assess anxiety symptoms related to different clinical conditions. So far, no clinical trials have been performed in patients suffering from anxiety disorders and vitamin D supplementation.

Given the significant reduction in thyroid autoantibodies and the lack of reported adverse events during vitamin D therapy, vitamin D treatment may be the right option for AIT and hypothyroidism, especially in patients with vitamin D deficiency. We expect more appropriate randomized double trials to be performed in the future blinded placebo-controlled studies with longer follow-up to confirm the effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of AIT.

CONCLUSIONS

Considering our results, vitamin D supplementation should be administered in patients suffering from autoimmune thyroiditis and hypothyroidism to correct anxiety disorders in these patients.

Conflicts of interest: none.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367.

2. Flores-Rebollar A, Moreno-Castañeda L, Vega-Servín NS, López-Carrasco G, Ruiz-Juvera A. Prevalence of autoimmune thyroiditis and thyroid dysfunction in healthy adult Mexicans with a slightly excessive iodine intake. *Nutr Hosp.* 2015;32(2):918-24. doi: 10.3305/nh.2015.32.2.9246. PMID: 26268129.
3. Miteva MZ, Nonchev BI, Orbetzova MM, Stoencheva SD. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases — a review. *Folia Med (Plovdiv).* 2020;62(2):223-9. doi: 10.3897/folmed.62.e47794. PMID: 32666762.
4. Fischer S, Ehlert U. Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review. *Depress Anxiety.* 2018;35(1):98-110. doi: 10.1002/da.22692.
5. Han B, Zhu FX, Yu HF, Liu S, Zhou JL. Low serum levels of vitamin D are associated with anxiety in children and adolescents with dialysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):5956. doi: 10.1038/s41598-018-24451-7.
6. Kim SY, Jeon SW, Lim WJ, Oh KS, Shin DW, Cho SJ, Park JH, Shin YC. The Relationship between Serum Vitamin D Levels, C-Reactive Protein, and Anxiety Symptoms. *Psychiatry Investig.* 2020;17(4):312-9. doi: 10.30773/pi.2019.0290.
7. Erensoy H. The association between anxiety and depression with 25(OH) D and thyroid stimulating hormone levels. *Neurosciences (Riyadh).* 2019;24(4):290-5. doi: 10.17712/nsj.2019.4.20190028.
8. Casseb GAS, Kaster MP, Rodrigues ALS. Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. *CNS Drugs.* 2019;33(7):619-37. doi: 10.1007/s40263-019-00640-4. PMID: 31093951.
9. Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, Delibasi T. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract.* 2013;19(3):479-84. doi: 10.4158/EP12376.OR. PMID: 23337162.
10. Chaudhary S, Dutta D, Kumar M, Saha S, Mondal SA, Kumar A, Mukhopadhyay S. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(3):391-8. doi: 10.4103/2230-8210.179997.
11. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, 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. doi: 10.4158/EP12280.GL.
12. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x> 13. Matza LS, Morlock R, Sexton C, Malley K, Feltner D. Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2010;19(4):223-32. doi: 10.1002/mpr.323.
14. Cheng YC, Huang YC, Huang WL. The effect of vitamin D supplement on negative emotions: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2020;37(6):549-64. doi: 10.1002/da.23025.
15. Karonova TL, Andreeva AT, Beljaeva OD, Bazhenova EA, Globa PJ, Vasil'eva EJ, Grineva EN. Anxiety/depressive disorders and vitamin D status. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2015;115(10 Pt 2):55-58. In Russian. doi: 10.17116/jnevro201511510255-58.
16. Bičíková M, Dušková M, Vítků J, Kalvachová B, Řířpová D, Mohr P, Stárka L. Vitamin D in anxiety and affective disorders. *Physiol Res.* 2015;64(Suppl 2):S101-3. doi: 10.33549/physiolres.933082. PMID: 26680471.
17. Tartagni M, Cicinelli MV, Tartagni MV, Alrasheed H, Matteo M, Baldini D, De Salvia M, et al. Vitamin D Supplementation for Premenstrual Syndrome-Related Mood Disorders in Adolescents with Severe Hypovitaminosis D. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(4):357-61. doi: 10.1016/j.jpag.2015.12.006.
18. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, Hahne J, Friedrich M. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain.* 2014;155(2):261-8. doi: 10.1016/j.pain.2013.10.002.
19. Slow S, Florkowski CM, Chambers ST, Priest PC, Stewart AW, Jennings LC, Livesey JH, Camargo CA Jr, Scragg R, Murdoch DR. Effect of monthly vitamin D3 supplementation in healthy adults on adverse effects of earthquakes: randomised controlled trial. *BMJ.* 2014;349:g7260. doi: 10.1136/bmj.g7260.

ABSTRACT

Objective — to study the effects of cholecalciferol on the level of anxiety in patients with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism in the Western Ukrainian population.

Materials and methods. The study included 56 patients with hypothyroidism caused by autoimmune thyroiditis. Hypothyroidism was diagnosed under the guidance of recommendations of the American Association of Clinical Endocrinologists 2012. To verify autoimmune thyroiditis, the following was taken into account: related clinical signs, sonograms of the thyroid gland (reduced echogenicity) and reveal of the circulating antibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin. The patients were divided into two groups. Patients of the first group (n=28) received cholecalciferol in a dose of 4000 IU/24 hours (28 000 IU/week) and L-thyroxine ((88.39 ± 12.70) mkg/24 hours). Patients of the second group (n=28) were administered L-thyroxine only ((87.50 ± 12.73) mkg/24 hours). Presence of anxiety was assessed using the Hamilton rating scale for anxiety (HAMA). Examinations were performed at the baseline and after 12 weeks of treatment.

Results. Assessment of the anxiety level by Hamilton scale after the treatment of patients of the first group demonstrated the significant reduction of anxiety level by 48.27 %, whereas in the second group by 18.25 % (p<0.001). In the patients of the first group after treatment, anxiety disappeared in 42.9 % of subjects, and mild anxiety according to the Hamilton scale

remained in 57.1 %. At the same time, in the second group 21.4 % of patients had moderate anxiety, 78.6 % had mild anxiety. Thus, there was a significant decrease in the anxiety level according to the Hamilton scale after the treatment of patients of the first group compared to the subjects of the second group.

Conclusions. Patients suffering from autoimmune thyroiditis and hypothyroidism should be administered vitamin D supplementation with the purpose of attenuation of anxiety disorders.

Keywords: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, anxiety, vitamin D.

РЕЗЮМЕ

Вітамін D у лікуванні тривожності у хворих на автоімунний тиреоїдит та гіпотиреоз у західноукраїнській популяції

I. I. Камишна

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Мета роботи — вивчити вплив холекальциферолу на рівень тривожності у хворих на автоімунний тиреоїдит та гіпотиреоз у західноукраїнській популяції.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 56 пацієнтів з гіпотиреозом, спричиненим автоімунним тиреоїдитом. Для діагностики гіпотиреозу керувалися рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів 2012 р. Для верифікації автоімунного

тиреоїдиту враховували відповідні клінічні ознаки, результати сонограми щитоподібної залози (знижена ехогенність) та виявлення циркулюючих антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну. Пацієнтів розподілили на дві групи. Пацієнти першої групи ($n=28$) отримували холекальциферол у дозі 4000 МО/добу (28 000 МО/тиж) і L-тироксин ($(88,39 \pm 12,70)$ мкг/добу). Пацієнтам другої групи ($n=28$) призначали лише L-тироксин ($(87,50 \pm 12,73)$ мкг/добу). Наявність тривоги визначали за допомогою шкали тривоги Гамільтона (НАМА). Обстеження проводили на початку та в кінці 12-тижневого лікування.

Результати. При оцінці рівня тривожності за шкалою Гамільтона після лікування у пацієнтів першої групи зареєстровано статистично значуще зниження рівня тривоги на 48,27 %, тоді як у хворих другої групи — на 18,25 % ($p < 0,001$). У пацієнтів першої групи після лікування тривожність зникла у 42,9 % осіб, легка тривожність за шкалою Гамільтона зберігалася у 57,1 %, у другій групі у 21,4 % пацієнтів мала місце помірна тривожність, у 78,6 % — легка, тобто спостерігалось статистично значуще зниження рівня тривожності за шкалою Гамільтона після лікування у пацієнтів першої групи порівняно з хворими другої групи.

Висновки. Пацієнтам, які страждають на автоімунний тиреоїдит та гіпотиреоз, слід призначати холекальциферол з метою зниження тривожних розладів.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, тривога, вітамін D.

Дата надходження до редакції 06.06.2022 р.

Дата рецензування 20.07.2022 р.

Дата підписання статті до друку 01.08.2022 р.



Tosoh-G8 – точне визначення глікованого гемоглобіну в лабораторії Ескулаб

- ✓ Високоякісне відділення стабільного A_{1c} з понад 1568 видів гемоглобіну.
- ✓ Високопродуктивна рідинна хроматографія з іонообмінною системою – не має аналогів у світі.

Чому Tosoh-G8?

Методика еталонної високопродуктивної рідинної хроматографії дозволяє диференціювати не лише фракцію A_{1c} , а й A_{1b} , F, I- A_{1c} , s- A_{1c} , A_0 , H-V0, H-V1, H-V2 та H-V3, чого не беруть до уваги інші тест-системи, які не зважають на присутність різного роду гемоглобінопатій.



Медична лабораторія Ескулаб - високоточна лабораторна діагностика. Відмінний сервіс, технічні інновації та світові лабораторні стандарти дозволили українській компанії досягнути рівня найкращих міжнародних лабораторій.

Допомога заради перемоги

У 2022 році кожен українець особливо відчув та зрозумів цінність здоров'я. Відтак лабораторія Ескулаб почала щомісяця проводити соціальні ініціативи у різних регіонах. **Кожен охочий може безкоштовно здати аналізи на найважливіші показники**, щоб піклуватись про своє здоров'я вчасно.

Лабораторія заснувала благодійний фонд Ескулаб, який готує та передає супи швидкого приготування, енергетичні батончики, а також медикаменти, українським захисникам. Кожного тижня фонд передає 3-4 тонни гуманітарної допомоги.

*Перелік актуальних пропозицій – в розділі "Акції" на сайті esculab.com



30090
DСТУ EN ISO 15189

RIQAS

PREVECAL



0 800 503 680
всі дзвінки безкоштовні

esculab.com



Ліцензія АЕ №571340 19.10.2014 Міністерством Охорони Здоров'я України

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



Джардінс®
(емпагліфлозин)

Сінджарді®
(емпагліфлозин / метформіну гідрохлорид)

При лікуванні цукрового діабету 2 типу¹

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО¹⁻³

ДЖАРДІНС®

- Знижує ризик серцево-судинної смертності на 38%^{4† **}
- Подовжує життя пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ від 1 до 5 років⁵

СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінс® і метформіну в 1 таблетці²

Зображено уявного пацієнта

ЗПА — захворювання периферичних артерій; **ІМ** — інфаркт міокарда; **СС** — серцево-судинний; **ССЗ** — серцево-судинне захворювання; **ЦД** — цукровий діабет; **рШКФ** — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

*На додачу до зниження рівня глюкози, лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги і артеріального тиску; лікарський засіб СІНДЖАРДІ® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. **Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі^{1,2}.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, серпень 2022 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2021 р. 3. Häring H, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1650-1659. 4. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. 5. Claggett et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Forum, 30 November–2 December 2017, Washington DC, USA.

† У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захворюванням³.

‡ Зниження відносного ризику СС смертності на 38% було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсультом в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

Коротка інструкція* для препарату Джардінс®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». Серцева недостатність. ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.*** Дозування. Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м²) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.*** Найбільш частію побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. Р.П. в Україні: № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 10.12.2020. * Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.

Коротка інструкція* для препарату Сінджарді®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду;

допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень: якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінації, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **Спосіб застосування та дози.*** Дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв) Рекомендована доза становить 1 таблетка двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. **Спосіб застосування.** Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватися дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога шорше. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетозацидоз) (див. розділ «Особливості застосування»); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв) (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»); гострі або хронічні захворювання, що можуть спричиняти тканину гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок (див. розділи «Особливості застосування»); печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції.* Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною) та шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея, біль у животі та втрата апетиту). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Берінгер Інгельхайм Еллас А. Е., Греція або ПАТЕОН ФРАНЦІЯ, Франція. Р.П. в Україні: № UA/15722/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 16.12.2021. * Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Сінджарді®.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або моб. +380 98 163 7650, або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingenelheim.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenelheim.com

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3-й поверх; тел.: (044) 494-12-75.

Boehringer Ingelheim

Гіпоандрогенізм як вияв коморбідної патології в порушенні природної фертильності жінок репродуктивного віку



Л. М. Семенюк¹, Т. Ю. Юзвенко¹,
І. Б. Венцківська², Л. С. Чернуха¹

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Репродуктивне здоров'я нації напряму пов'язане із демографічною безпекою країни, адже природний приріст населення України залишається негативним [1]. Збереження репродуктивного потенціалу є важливою складовою національної безпеки України [2]. Нині, коли нація втрачає велику кількість чоловіків і жінок активного фертильного віку, а перенесений стрес негативно впливає на гормональну складову репродуктивного здоров'я жінок, збереження кожної вагітності є актуальним завданням. Занепокоєння викликає прогресуюче та неухильне погіршення репродуктивного здоров'я фертильної частини населення. Ранні втрати вагітності у жінок репродуктивного віку часто виникають внаслідок порушення метаболізму стероїдних гормонів, клінічним маркером якого на догравідарному етапі є порушення менструального циклу [3].

Завчасне визначення особливостей формування дисметаболічних процесів в організмі жінок на етапі планування вагітності та їх повноцінна корекція допоможуть знизити ризик самовільного абортів, адже майже 80 % випадків втрати вагітності відбуваються саме на ранніх етапах гестаційного процесу (I триместр) [4].

Коли йдеться про порушення менструального циклу на тлі зростання рівня андрогенів у жінок, доведеним фактом є наявність метаболічних розла-

дів. Вони супроводжуються інсулінорезистентністю, яка створює ґрунт для виникнення такого ендокринно-обмінного синдрому, як склерополікістоз яєчників (СПКЯ). При цьому хибне коло обмінно-метаболічних розладів у жінок нерідко супроводжується ожирінням. Із пептидних продуктів жирової тканини, які впливають на репродуктивну функцію жінки при СПКЯ, виділяють лептин, адипокін, резистин та фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) [5].

Рівень лептину в організмі залежить від маси жирової тканини. Він впливає на енергетичний метаболізм [6]. Будучи показником нутрієнтного статусу, лептин необхідний для активації гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничової осі та статевого дозрівання. За даними авторів, дотація лептину жінкам із його дефіцитом поліпшує рівень гонадотропінів та естрадіолу, відновлює здатність до вагітності (за рахунок підсилення ефектів гонадотропінів, інсуліну, інсуліноподібного фактора росту-1) [7, 8]. Периферійна секреція цього гормону відбувається в гранульозних, текальних клітинах, яйцєводах і ендометрії [9]. Гіперлептинемія порушує процеси стероїдогенезу в грануляційних клітинах, призводить до ановуляції та безпліддя [10].

Адипонектин — білок, рівень якого при ожирінні знижується, що призводить до інсулінорезистентності. Він впливає на рівень гонадотропних гормо-

Семенюк Людмила Миколаївна, д. мед. н., проф., зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7354-7061>. E-mail: semeniukliudmyla1@gmail.com; Юзвенко Тетяна Юріївна, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; Венцківська Ірина Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри акушерства і гінекології №1; Чернуха Людмила Сергіївна, лікар акушер-гінеколог, мол. наук. співр. відділу репродуктивної медицини та хірургії

нів гіпофіза шляхом інгібування лютеїнізувального гормону (ЛГ) без дії на концентрацію фолікулостимулювального гормону (ФСГ) [11].

Зростання концентрації ФНП- α при ожирінні пов'язане зі збільшенням рівня макрофагів, лімфоцитів і адипоцитів. Яєчникові дисфункції і асоційоване із нею порушення стероїдного метаболізму призводять до підвищення рівня ФНП- α та відповідно до активації прозапальної цитокінової складової імунної системи жінки [12].

Резистин — це поліпептид, місцем синтезу якого є преадипоцити і адипоцити. У період статевого дозрівання зростає його експресія клітинами гіпофіза, а експресія клітинами гіпоталамуса не залежить від віку [13].

Грелін — пептидний гормон, який секретується в шлунку, впливає на нутрієнтну поведінку та енергетичний гомеостаз. Є повідомлення про його вплив на секрецію гормонів гіпоталамуса та гіпофіза: пригнічення секреції гонадотропін-рилізінг гормону та ЛГ, стимуляція ФСГ [14]. Однак немає єдиної думки з цього питання. Дослідники вважають, що грелін відіграє роль системного та паракринного регулятора з огляду на те, що він виявлений в інтерстиціальних клітинах, ооцитах і клітинах жовтого тіла. Саме цей гормон відіграє провідну роль у пригніченні репродуктивної функції при аліментарному голоданні (порушення гравідарної перебудови ендометрію, розвитку морули, здатності до проліферації клітин ембріона) [15].

Таким чином, прослідковується тісний зв'язок між дисметаболічними, дисгормональними розладами та порушеннями центральних механізмів регуляції репродуктивної системи жіночого організму, що клінічно супроводжується аномальними матковими кровотечами, гіперпластичним синдромом, втратою вагітності у ранні терміни, безпліддям.

Якщо гіперандрогенні стани вивчено досить повно, то стани, за яких стероїдогенез організму жінок супроводжується гіпоандрогенізмом, практично не досліджені не лише в Україні, а й у світі.

З огляду на російсько-українську війну, що триває, та пов'язані із цим негативні нутрієнтні аспекти, вважаємо за доцільне проведення дослідження з оптимізації прегравідарної підготовки жінок із гіпоандрогенізмом і ранніми втратами вагітності в анамнезі.

Мета роботи — оптимізувати прегравідарну підготовку жінок із гіпоандрогенізмом та ранніми втратами вагітності в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На прегравідарному етапі обстежено 69 жінок із ранніми втратами вагітності в анамнезі та гіпоандрогенізмом. Контрольну групу утворили 30 здорових жінок. Гормональне дослідження виконане у першу фазу менструального циклу (5—7-й день) за допомогою автоматизованої системи Vitros (Jonson & Jonson, США), а біохімічне — на аналізаторі Hitachi 912 (Японія) з використанням стандартних наборів фірми Roche (Швейцарія).

Статистичну обробку даних проведено із використанням статистичної програми Statistica 8.0 для Windows 7.0 та методів варіаційної статистики для непараметричних показників. Результати наведено у вигляді медіани (Me) і міжквартильного розмаху [Q25; Q75]. Кореляційний аналіз виконано методом Спірмена. Визначення достовірності у незалежних групах проведено за допомогою U-тесту Манна—Уїтні. Відмінності між групами отриманих даних вважали статистично значущими у разі $p \leq 0,05$ і високозначущими — у разі $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Для жінок основної групи порівняно з контрольною групою було характерним зниження рівня естрадіолу (35,03 [29,69; 40,36] та 106,87 [95,4; 118,83] пг/мл, $p < 0,001$), вільного тестостерону (1,08 і 3,38 пкг/мл, $p < 0,05$), дигідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) (47,67 [31,1; 67,4] та 351,92 [281,27; 432,14] мкг/дл, $p < 0,001$).

Концентрація статевих стероїдів статистично значущо прямо пропорційно корелювала з показниками гонадотропних гормонів: ЛГ та естрадіол ($r = 0,67$), ФСГ і естрадіол ($r = 0,64$), ЛГ та ДГЕА-С ($r = 0,33$; $p = 0,02$), ФСГ і ДГЕА-С ($r = 0,27$; $p = 0,03$). Виявлені закономірності вказують на наявність фізіологічного гіпогонадизму у жінок із гіпоандрогенізмом.

Дослідження ліпідного профілю продемонструвало статистично значуще зростання показника холестерину у жінок основної групи порівняно із контрольною групою (5,43 [5,04; 5,82] та 4,04 [3,87; 4,21] ммоль/л відповідно, $p < 0,05$).

Показник тригліцеридів становив 1,41 [1,04; 1,9] та 0,89 [0,72; 1,06] ммоль/л відповідно ($p < 0,05$).

Відзначено тенденцію до зростання рівня ліпопротеїнів низької густини (3,24 ммоль/л [2,9; 3,59] і 2,12 [1,93; 2,32] ммоль/л, $p = 0,15$) та деяке зниження вмісту ліпопротеїнів високої густини (1,42 [1,12; 1,71] і 2,30 [1,70; 2,89] ммоль/л, $p = 0,58$). Таким чином, частота дисліпідемій у жінок із гіпоандрогенізмом була дещо вищою.

Кореляційний аналіз виявив наявність статистично значущих обернено пропорційних зв'язків середньої сили між концентраціями естрадіолу та холестерину ($r = -0,46$; $p < 0,001$), естрадіолу і тригліцеридів ($r = -0,55$; $p < 0,0001$), тестостерону та холестерину ($r = -0,44$; $p < 0,006$).

Проблема ожиріння та інших компонентів метаболічного синдрому у жіночого населення України з огляду на сучасні тенденції до збільшення віку реалізації репродуктивної функції є актуальною [16, 17]. Поширеність метаболічного синдрому серед жінок репродуктивного віку становить 6—35 %, порушення репродуктивної функції діагностують у 30—35 % жінок.

Отже, гіпоандрогенізм і гіпоестрогенія є чинниками ризику формування дисліпідемій у жінок із гіпоандрогенною дисфункцією та ранніми втратами вагітності.

ВИСНОВКИ

У жінок репродуктивного віку із гіпоандрогенізмом та репродуктивними втратами в анамнезі відзначається функціональний гіпогонадізм та схильність до дисліпідемії, що зумовлює багатофакторність проблеми.

Стандартна схема прегравідарної підготовки таких пацієнток має передбачати консультацію гастроентеролога та персоніфіковану терапію виявлених розладів для запобігання дисметаболічним захворюванням при настанні вагітності.

Перспективи подальших досліджень: вважаємо за доцільне визначення кореляційних зв'язків між гіпофізарною дисфункцією жіночого організму, метаболічним і стероїдним профілем та ранніми втратами вагітності в анамнезі на тлі гіпоандрогенізму.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Т. Ю. Юзвенко; обстеження і лікування хворих — Л. С. Чернуха, аналіз даних, написання тексту — Л. М. Семенюк; редагування тексту — І. Б. Венцківська.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Phelan N, Behan LA, Owens L. The impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:642755. doi: 10.3389/fendo.2021.642755. PMID: 33841334; PMCID: PMC8030584.
- Zhilka NY, Mirnyuk IS, Slabkiy GO. Characteristics of the reproductive health of female population in Ukraine. *Wiad Lek*. 2018;71(9):1803-8 (in Ukrainian). PMID: 30737944.
- Aguilar-Aguilar E. Menstrual disorders: what we know about dietary-nutritional therapy. *Nutr Hosp*. 2021;37(Spec No2):52-6 (in Spanish). doi: 10.20960/nh.03358. PMID: 32993311.
- Annual Capri Workshop Group. Early pregnancy loss: the default outcome for fertilized human oocytes. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(5):1057-63. doi: 10.1007/s10815-020-01749-y.
- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-84. doi: 10.1038/nrendo.2018.24.
- Akhmedova ShU, Sadikova DSh. The pathogenetic aspects of menstrual disorders in women with obesity (review of literature). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2016; 8(80):73-9. DOI: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89543 (in Russian).
- Childs GV, Odle AK, MacNicol MC, MacNicol AM. The importance of leptin to reproduction. *Endocrinology*. 2021;162(2):bqaa204. doi: 10.1210/endo/bqaa204. PMID: 33165520; PMCID: PMC7749705.
- Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Maymó J, Dueñas JL, Varone C, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in female reproduction. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(1):15-28. doi: 10.1515/cclm-2014-0387. PMID: 25014521.
- Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887. PMID: 34084149; PMCID: PMC8167040.
- Bouillon-Minois JB, Trousselard M, Thivel D, et al. Leptin as a biomarker of stress: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13(10):3350. doi: 10.3390/nu13103350. PMID: 34684349; PMCID: PMC8541372.
- Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63. doi: 10.1002/cphy.c170046. PMID: 29978896.
- Szabo CE, Man OI, Istrate A, et al. Role of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis and evolution of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11):945. doi: 10.3390/diagnostics10110945.
- Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J*. 2020;287(15):3141-9. doi: 10.1111/febs.15322.
- Angelidis G, Dafopoulos K, Messini CI, Valotassiou V, Georgoulas P, Messinis IE. Ghrelin: new insights into female reproductive system-associated disorders and pregnancy. *Reprod Sci*. 2012;19(9):903-10. doi: 10.1177/1933719112443880.
- Alves MG, Jesus TT, Sousa M, Goldberg E, Silva BM, Oliveira PF. Male fertility and obesity: are ghrelin, leptin and glucagon-like peptide-1 pharmacologically relevant? *Curr Pharm Des*. 2016;22(7):783-91. doi: 10.2174/1381612822666151209151550. PMID: 26648473.
- Urbanovych AM, Suslyk HI. Correlative relationships between adipokines and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and obesity. *Current Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2018;(2):87-93. https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.2.9541 (in Ukrainian).
- Payenok O. Influence of overweight and obesity on the development of reproductive disorders in women. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(7):575-80. doi:10.22141/2224-0721.17.7.2021.244974.

РЕЗЮМЕ

Мета роботи — оптимізувати прегравідарну підготовку жінок із гіпоандрогенізмом та ранніми втратами вагітності в анамнезі.

Матеріали та методи. На прегравідарному етапі обстежено 69 жінок із ранніми втратами вагітності в анамнезі та гіпоандрогенізмом (основна група). Контрольну групу утворили 30 здорових жінок. Гормональне дослідження виконане у першу фазу менструального циклу (5—7-й день) за допомогою автоматизованої системи Vitros (Jonson & Jonson), біохімічне — на алізаторі Hitachi 912 з використанням стандартних наборів фірми Roche (Швейцарія).

Результати. Для жінок основної групи були характерними ознаки функціонального гіпогонадізму та порушення яєчникового стероїдогенезу, про що свідчило зниження концентрації статевих стероїдів, які статистично значущо прямо пропорційно корелювали з показниками гонадотропних гормонів: лютеїнізувальний гормон та естрадіол ($r = 0,67$), фолікулостимулювальний гормон і естрадіол ($r = 0,64$), лютеїнізувальний гормон та дигідроепіандростерону сульфат ($r = 0,33$; $p = 0,02$), фолікулостимулювальний гормон і дигідроепіандростерону сульфат ($r = 0,27$; $p = 0,03$). У цієї групи жінок відзначено ознаки дисліпідемії — зростання показника холестерину порівняно із контрольною групою (5,43 [5,04; 5,82] і 4,04 [3,87; 4,21] ммоль/л, $p < 0,05$), тенденцію до збільшення рівня ліпопротеїнів низької густини (3,24 [2,9; 3,59] та 2,12 [1,93; 2,32] ммоль/л, $p = 0,15$), зменшення вмісту ліпопротеїнів високої густини (1,42 [1,12; 1,71] і 2,30 [1,70; 2,89] ммоль/л, $p = 0,58$). Виявлено наявність статистично значущих обернено пропорційних зв'язків середньої сили між концентраціями естрадіолу та холестерину ($r = -0,46$; $p < 0,001$), естрадіолу і тригліцеридів ($r = -0,55$; $p < 0,0001$), тестостерону та холестерину ($r = -0,44$; $p < 0,006$).

Висновки. У жінок репродуктивного віку із гіпоандрогенізмом та репродуктивними втратами в анамнезі має місце функціональний гіпогонадізм та схильність до дисліпідемії. Стандартна схема прегравідарної підготовки таких пацієнток має передбачати консультацію гастроентеролога та персоніфіковану терапію виявлених розладів для запобігання дисметаболічним захворюванням при настанні вагітності.

Ключові слова: гіпоандрогенізм, ранні втрати вагітності, дисліпідемія.

ABSTRACT

Hypoandrogenism as a manifestation of comorbid pathology in the violation of natural fertility of women of reproductive age

**L. M. Semeniuk¹, T. Y. Yuzvenko¹,
I. B. Ventskivska², L. S. Chernukha¹**

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² Bogomolets National Medical University, Kyiv

Objective — optimization of pre-gravid preparation of patients with hypoandrogenism and history of early pregnancy losses.

Materials and methods. Examinations at the pre-pregnant stage involved 69 women with a history of early pregnancy loss and hypoandrogenism (group I). The control group consisted of 30 healthy women (group II). Hormonal examination was performed in the first phase of the menstrual cycle (5—7 days) using the Vitros automated system of the Jonson & Jonson company, and biochemical examination was performed on a Hitachi 912 analyzer using standard Roche (Switzerland) kits.

Results. For the women of the main group, the signs of functional hypogonadism and violation of ovarian steroidogenesis were characteristic with the following manifestations: decrease in the sex steroids' level, which directly and significantly correlated with the indicators of gonadotropic hormones: luteinizing hormone (LH) and estradiol $r = 0.67$; follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol $r = 0.64$; LH and dihydroepiandrosterone sulfate (DGEA-C) $r = 0.33$ ($p = 0.02$), FSH and DGEA-C $r = 0.27$ ($p = 0.03$). This group of women showed signs of dyslipidemia — an increase in the cholesterol index compared to the control: 5.43 [5.04; 5.82] versus 4.04 [3.87; 4.21] mmol/l in the control ($p < 0.05$), a tendency towards an increase in the level of low-density lipoproteins 3.24 mmol/l [2.9; 3.59] and, respectively, 2.12 mmol/l [1.93; 2.32] in the control group ($p = 0.15$). There was a decrease in high-density lipoproteins of 1.42 mmol/l [1.12; 1.71] in women of the 1st group in comparison with the indicator of the control group of 2.30 mmol/l [1.70; 2.89] ($p = 0.58$). The presence of inverse significant relationships of average strength between the concentrations of estradiol and cholesterol ($r = -0.46$; $p < 0.001$), estradiol and triglycerides ($r = -0.55$; $p < 0.0001$), testosterone and cholesterol ($r = -0.44$; $p < 0.006$) has been revealed.

Conclusions. Women of reproductive age with a history of hypoandrogynism and reproductive losses have functional hypogonadism and a tendency to dyslipidemia. The standard scheme of pre-gravid preparation of such patients should include

gastroenterologist's consultation and personalized therapy of identified disorders for early prevention of dysmetabolic diseases at the onset of pregnancy.

Keywords: hypoandrogenism, early pregnancy loss, dyslipidemia.

Дата надходження до редакції 04.07.2022 р.

Дата рецензування 09.08.2022 р.

Дата підписання статті до друку 15.08.2022 р.

Прогностична модель відсутності відновлення моторики гортані при однобічному ураженні поворотного гортанного нерва в хірургії щитоподібної залози



Н. В. Соломеннікова^{1,2}, Ю. В. Дєєва²,
В. О. Паламарчук¹, В. В. Куц^{1,3}

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

³ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ

Тиреоїдектомія є однією з найпоширеніших причин ураження поворотних гортанних нервів (ПГН), що може призвести до значного погіршення якості життя пацієнта [1]. Важливим етапом у хірургії щитоподібної залози є прогнозування перебігу захворювання, оскільки це сприяє своєчасному та цілеспрямованому наданню допомоги хворим і визначенню оптимальної тактики лікування [2]. На попередньому етапі нами були виявлені найінформативніші ларингоскопічні ознаки з їхніми градаціями (елементи рухливості паралізованої голосової складки (ГС), флотація «паралізованої» ГС, рухливість черпакуватого хряща, змикання ГС, синхронність коливань ГС, обмеження руху «паралізованої» ГС, рівень розташування ГС у вертикальній площині, натягнутість медіанного краю ГС, положення нерухомої ГС) та ознака, пов'язана з віком (> 45 років), що може бути використано для прогнозування відновлення/відсутності відновлення рухливості гортані при ураженні ПГН у хірургії щитоподібної залози (ЩЗ) [3]. За результатами математичного аналізу, жодна окремо взята ларингоскопічна ознака не може бути використана як самостійний критерій в оцінці прогнозу, що зумовило необхідність створення прогностичної

моделі несприятливого прогнозу відновлення моторики гортані.

Мета роботи — побудувати прогностичну модель відсутності відновлення моторики гортані при однобічному ураженні поворотного гортанного нерва в хірургії щитоподібної залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У 2018—2021 рр. проведено проспективне одноцентрове дослідження в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Обстежено 164 хворих після операції на ЩЗ з ускладненнями у вигляді порушення моторики гортані.

Критерії залучення в дослідження: однобічне порушення моторики гортані після операції на ЩЗ в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Критерії вилучення: парез або параліч гортані, не пов'язані з операцією на ЩЗ, двобічне порушення моторики гортані, проведення реіннервації гортані, функціональна та органічна патологія гортані.

Соломеннікова Наталія Вікторівна, лікар-оториноларинголог консультативної поліклініки, аспірант кафедри оториноларингології. E-mail: solomennikova@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9920-8861>; Паламарчук Володимир Олександрович, д. мед. н., зав. відділу ендокринної хірургії. E-mail: paldoc@i.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9554-4817>; Дєєва Юлія Валеріївна, д. мед. н., проф., зав. кафедри оториноларингології. E-mail: deyeva@bigmir.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0552-1254>; Куц Володимир Васильович, ст. наук. співр. відділу інформаційно-комп'ютерних технологій. E-mail: lanadmin@ifp.kiev.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4434-7298>

Пацієнтів розподілили на дві групи: основну — 33 хворих з однобічним паралічем гортані (середній вік пацієнтів — $(49,7 \pm 11,1)$ року), і контрольну — 131 хворий з однобічним парезом гортані (середній вік пацієнтів — $(43,2 \pm 14,6)$ року).

Для побудови прогностичної моделі використували метод послідовного статистичного аналізу Вальда зі створенням власного шаблону для розрахунків за допомогою програми MS Excel, метод бінарної логістичної регресії та простий у застосуванні прогностичний експрес-тест, якість моделі якого оцінено за площею під ROC-кривою [4—6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Метод послідовного статистичного аналізу Вальда полягав у диференціації двох станів (стан А — параліч гортані наявний, стан В — паралічу гортані немає) та передбачав аналіз найінформативніших ларингоскопічних ознак, визначених у попередньому дослідженні [3]. Послідовну діагностичну процедуру здійснювали покроково і припиняли після досягнення певного діагностичного порогу — позитивний чи негативний. Досягнення позитивного порогу свідчить на користь стану А, негативного — на користь стану В. Якщо не досягнуто жодного з порогів, то процедуру додаткових обстежень продовжували. Якщо жодного порогу досягнуто не було, то діагноз вважали невстановленим.

Усі обрані діагностичні ознаки були якісними (від 2 до 4 градацій) або дихотомічними. Для цих ознак (з урахуванням їхніх градацій) розраховані відношення правдоподібності, які є відношенням імовірностей трапляння діагностичної ознаки за певного стану (параліч гортані наявний/відсутній) та на їхній основі визначено діагностичні коефіцієнти (ДК) та інформаційні міри Кульбака J (табл. 1).

Ознаки, які мали ДК зі знаком «+», у подальшому враховували на користь стану А (параліч наявний), зі знаком «-» — на користь стану В (параліч відсутній). До результуючої діагностичної таблиці ознаки з інформативністю менше 1,0 не включали. Відібрані для прогностичної моделі показники були ранжовані у порядку зменшення інформативності, за винятком показників із градаціями «Синхронність коливань» (2) та «Обмеження руху» (1), які мали невеликі значення ДК і не могли суттєво вплинути на результат тесту. На рис. 1 наведено розроблений спеціальний шаблон за допомогою програми MS Excel для автоматизації діагностичного аналізу.

Алгоритм дії цієї таблиці виглядає так. Після внесення значення відповідного показника у комірку діа-

Таблиця 1
Діагностичний коефіцієнт та інформативність ознаки з її градаціями

Показник	Градація	ДК	J
Елементи рухливості	1 Немає*	-5,6	1,713
	0 Є*	2,8	
Синхронність коливань	0 Незначне відставання руху паралізованої ГС	0,0	11,985
	1 Виразне відставання руху паралізованої ГС	0,0	
	2 Немає руху паралізованої ГС*	1,1	
Обмеження руху	0 Є	0,0	11,985
	1 Немає (ГС нерухома)*	1,1	
Положення «паралізованої» ГС	1 Медіанне*	4,5	1,210
	2 Парамедіанне*	-3,0	
	3 Інтермедіанне*	3,0	
	4 Латеральне	0,0	
Натягнутість медіанного краю	1 Натягнутий*	-4,0	1,187
	2 Незначно натягнутий*	0,4	
	3 Увігнутий*	3,9	
Рівень розташування ГС	0 На одному рівні*	-3,4	1,001
	1 Не на одному рівні*	2,6	
Змикання ГС	1 У повному обсязі	-1,0	0,237
	2 Не в повному обсязі	-1,8	
	3 Незмикання в задній третині ГС	0,0	
	4 Повне незмикання	0,0	
Рухливість черпакуватого хряща	0 Є*	-8,3	5,749
	1 Незначна*	2,3	
	2 Немає рухливості*	15,4	
«Флотація» ГС	0 Немає*	-2,9	2,949
	1 Незначна*	8,0	
	2 Виразна*	13,6	
Вік	0 > 45 років	-3,2	0,830
	1 До 45 років включно	2,3	

Примітка. * Ознаку залучено до остаточного варіанта діагностичної таблиці.

J2		X ✓ f		=ЕСЛИ(ЕПУСТО(B2);"0";ЕСЛИ(B2=0;"-8,3";ЕСЛИ(B2=1;"2,3";ЕСЛИ(B2=2;"15,4";"Помилка")))))																			
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
1	На хворого	Рухливість черепака хрища	"Флотаж" ГС	Елементи рухливості «паралізованої» ГС	Положення "паралізованої" ГС	Напг. медіан. краю "паралізованої" ГС	Рівень розгаш. ГС	Синхронність коливань ГС	Обмеження руху "паралізованої" ГС	Рухливість черепака хрища	"Флотаж" ГС	Елементи рухливості «паралізованої» ГС	Положення "паралізованої" ГС	Напг. медіан. краю "паралізованої" ГС	Рівень розгаш. ГС	Синхронність коливань ГС	Обмеження руху "паралізованої" ГС	Сума	Попіг А	Попіг В	Результат (1 - параліч є; 2 - паралічу немає)		
2										0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	-13	Діагноз не встановлено		
3																							
4																							

Рис. 1. Шаблон для прогнозування парезу/паралічу гортані у програмі MS Excel

пазону стовпчиків В-І (заповнення відбувається зліва направо) у відповідній комірці блоку результатів J-Q (заголовки виділено жовтим кольором) з'являється цифра, яка відповідає значенню ДК обраної градації показника. У комірці R цього самого рядка підраховується сума цифр в усіх комірках діапазону В-І рядка, а у комірці стовпчика U відбувається її порівняння з порогами (А — наявність/В — відсутність паралічу гортані), зазначеними у комірках стовпчиків S і T. Якщо алгебраїчна сума більша або дорівнює значенню порогу А, то у комірці з'явиться цифра «1», що відповідає наявності паралічу, якщо цифра менша або дорівнює порогу В — цифра «0», тобто параліч відсутній. Значення за замовчуванням — «Діагноз не встановлений». Воно продовжує відображатись до досягнення одного з порогів. Прогностична процедура має бути припинена, як тільки діагноз буде встановлено. Якщо при заповненні всіх комірок стовпчиків В-І жоден із порогів не буде досягнутий, діагноз вважається невстановленим.

Розрахунок ДК і показника J здійснено на навчальній вибірці із 164 пацієнтів, у 33 з яких встановлено діагноз «параліч гортані». Перевірку якості моделі проведено на вибірці зі 100 пацієнтів, обраних випадково. Отримано такі результати: у 25 (25%) випадках діагноз не встановлено. При розгляді лише верифікованих випадків:

- чутливість — 93,3 (68,1; 99,8) %;
- специфічність — 78,3 (65,8; 87,9) %;
- діагностична ефективність — 81,3 (70,7; 89,4) %.

При враховуванні загальної кількості випадків діагностична ефективність становила 61,0%. Розгляд варіантів тесту зі зниженням порогів не поліпшив суттєво операційних характеристик тесту із застосуванням іншого статистичного методу, а саме бінарної логістичної регресії. Цей метод допомагає дослідити залежність бінарної вихідної змінної Y (Y = 1 — випадок, тобто параліч гортані наявний, Y = 0 — не випадок, тобто параліч гортані відсутній) за впливом факторних незалежних змінних X_1, X_2 , які можуть мати будь-який вид шкали.

Метод дає змогу розрахувати ймовірність розвитку певної події (p) залежно від значень предикторів, яку для окремого випадку визначають за формулою:

$$p = \frac{1}{1 - e^{-y}},$$

де e — число Ейлера; $y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_k \cdot X_k$ — стандартне рівняння регресії, в якому $X_1, X_2, \dots, X_k$ — значення незалежних змінних, а $b_0, b_1, b_2, \dots, b_k$ — коефіцієнти регресії. Саме їхнє визначення є завданням аналізу.

Подія вважається такою, що відбулася, при значенні $p > 0,5$.

Розрахунок здійснювали на тій самій вибірці із застосуванням програми StatPlus 7.6 у два етапи. На першому вилучено предиктори, рівень достовірності яких перевищував 0,05. Після повторного перерахунку у рівнянні залишилося 3 змінних (табл. 2).

Таблиця 2

Предиктори для тесту прогнозувань
парезу/паралічу гортані, побудованого
бінарної логістичної регресії методом

Показник		b_i	σ	p
Вік > 45 років (1 — так, 0 — ні)	(1)	1,082	0,562	0,054
Рухливість черпакуватого хряща	(2)	1,671	0,366	< 0,05
Флотація «паралізованої» ГС	(3)	2,184	0,504	< 0,05

Y-перетин (intercept): -2,680.

Таблиця 3

Основні операційні характеристики тесту
прогнозувань парезу/паралічу гортані, побудованого
методом бінарної логістичної регресії, %

Показник	Значення (95 % ДІ)
Чутливість	87,9 (71,8; 96,6)
Специфічність	70,5 (61,9; 78,1)
Прогностична цінність позитивного результату	42,7 (35,7; 49,9)
Прогностична цінність негативного результату	95,9 (90,2; 98,3)
Діагностична ефективність	73,9 (66,5; 80,5)

Примітка. ДІ — довірчий інтервал.

Згідно з розрахунками, отримана модель забезпечує значення основних операційних характеристик (табл. 3).

Для забезпечення швидкого і зручного виконання розрахунків у програмі MS Excel було також створено відповідний шаблон (рис. 2).

Алгоритм дії шаблону пояснимо на прикладі (значення незалежних змінних наведено в дужках).

Хвора С., 56 років ($X_1 = 1$), рухливість черпакуватого хряща незначна ($X_2 = 1$), флотація «паралізованої» ГС незначна ($X_3 = 1$). Значення змінних внесено у комірки B2-D2, у комірці F2 розраховується значення функції Y. У комірці G2 відбувається розрахунок значення p. У комірці J2 за допомогою логічної функції «ЕСЛИ» відбувається порівняння отриманого результату з обраним порогом (> 0,5): при позитивному результаті функція приймає значення «1» (параліч наявний), при негативному результаті — «0» (параліч відсутній).

З огляду на те, що такий результат має досить формальний характер, для більшої інформативності у комірці H2 додатково розраховується ймовірність протилежної події, а у комірці I2 — відношення ймовірностей обох подій. Згідно з результатами розрахунків (див. рис. 2), у хворій С. з високою ймовірністю ($p = 0,905$) можна припустити наявність паралічу гортані. Верифікацію моделі проведено на групі зі 100 випадковим чином обраних пацієнтів. Отримано такі результати:

чутливість — 82,4 (56,6; 96,2) %;

специфічність — 68,7 (57,6; 78,4) %;

діагностична ефективність — 71,0 (61,1; 79,6) %.

Розроблений тест потребує певних технічних засобів для використання. Доведено, що високозначущими є лише два параметри: «Рухливість черпакуватого хряща «паралізованої» ГС» та «Флотація «паралізованої» ГС», які мають невелику кількість градацій. Це сприяло створенню простого експрес-

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	№ хворого	Вік > 45 (1 - так, 0 - ні)	Рухливість черпакуватого хряща	Флотація "паралізованої" ГС		Y	p (передбач. ймовірн.)	1-p	odds	Параліч ГС (прогноз)
1										
2	130	1	1	1		2,257	0,905	0,095	9,554	1
3										

Рис. 2. Шаблон для розрахунків прогнозу парезу/паралічу гортані за результатами бінарної логістичної регресії у програмі MS Excel

Таблиця 4

Показники із градаціями та їхнє ранжування залежно від ступеня впливу

Показник	Градація	Ранг
Флотація «паралізованої» ГС	Немає	0
	Незначна	1
	Виразна	2
Рухливість черпакуватого хряща «паралізованої» ГС	Є	0
	Незначна	1
	Немає	2

тесту для швидкого прогнозування паралічу гортані, який може бути використаний у будь-яких умовах лише за наявності непрямой ларингоскопії. Кожний із градацій обраних показників присвоєно ранг від 1 до 3, збільшення якого відповідає посиленню негативного зв'язку із наявністю паралічу гортані (табл. 4).

Таким чином, з урахуванням усіх можливих перестановок, існує загалом 9 варіантів комбінацій поєднання трьох рангів двох показників:

1–1 2–1 3–1
1–2 2–2 3–2
1–3 2–3 3–3.

Розрахунки показали, що значущої різниці у траплянні позитивних (параліч гортані наявний) і негативних (параліч відсутній) випадків на досліджуваній навчальній вибірці для різних комбінацій з однаковою сумою рангів, тобто (1–2 і 2–1, сума рангів — 3), (1–3, 2–2 і 3–1, сума рангів — 4) та (2–3 і 3–2, сума рангів — 5) не виявлено (рис. 3).

Це дало змогу зменшити кількість комбінацій до 6 (тобто сумарний ранг 2, 3, 4, 5 і 6). З огляду на те, що спостереження із сумарним рангом 6 було лише одне, і його результати були ідентичними таким у категорії хворих зі сумарним рангом 5, їх об'єднали в одну категорію — «сумарний ранг ≥ 5 ».

Більш значущою ознакою була сума рангів (сумарний ранг) градацій показників (рис. 4).

Таким чином, у найчисленнішій категорії хворих зі сумарним рангом градацій ознак, який є мінімально можливим і дорівнює 2, параліч гортані трапляється дуже рідко (2,6 % випадків). При сумі рангів 3

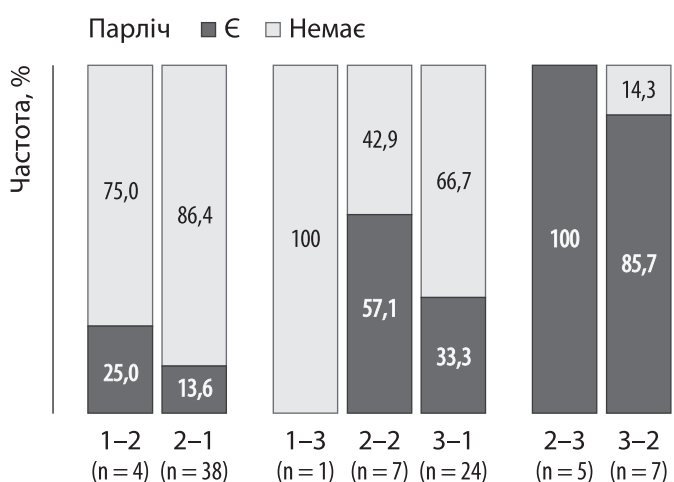
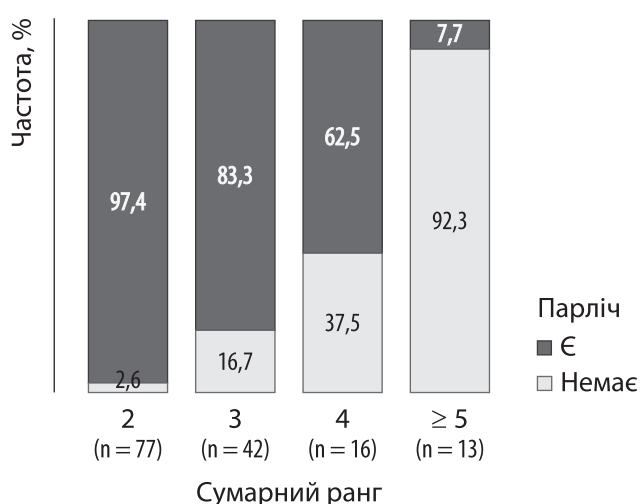


Рис. 3. Порівняння трапляння парезу/паралічу гортані для різних комбінацій з однаковою сумою рангів



Різниця між часткою хворих з паралічем і без паралічу гортані всередині категорії статистично значуща для усіх груп пацієнтів ($p < 0,01$).

Рис. 4. Трапляння парезу/паралічу гортані залежно від суми рангів

Таблиця 5

Основні операційні характеристики прогностичного експрес-тесту «парез/параліч гортані», розраховані на загальній сумі рангів двох предикторів, % (95 % ДІ)

Показник	Поріг відсікання (сумарний ранг)	
	≥ 3	≥ 4
Чутливість	93,9 (79,8; 99,3)	72,7 (54,5; 86,7)
Специфічність	57,3 (48,3; 65,9)	84,0 (76,6; 89,8)
Прогностична цінність позитивного результату	35,6 (30,8; 40,7)	53,4 (42,3; 64,1)
Прогностична цінність негативного результату	97,4 (90,7; 99,3)	92,4 (87,5; 95,5)
Діагностична ефективність	64,6 (56,8; 71,9)	81,7 (74,9; 87,3)

Таблиця 6

Вірогідні характеристики експрес-тесту для різних комбінацій градацій ознак

Сумарний ранг	Флотація «паралізованої» ГС	Рухливість черпакуватого хряща	Імовірність виявлення паралічу (95 % ДІ)	Відносний ризик (95 % ДІ)	p
2	Немає (0)	Є (0)	0,026 (0,007; 0,090)	*	
3	Немає (0)	Незначна (1)	0,167 (0,100; 0,265)	2,198 (1,770; 2,778)	< 0,0001
	Незначна (1)	Немає (0)			
4	Немає (0)	Немає (2)	0,375 (0,275; 0,487)	4,537 (2,910; 7,074)	< 0,0001
	Незначна (1)	Незначна (1)			
	Виразна (2)	Є (0)			
5 і 6	Незначна (1)	Немає (2)	0,923 (0,842; 0,964)	47,636 (6,421; 353,397)	0,0002
	Виразна (2)	Незначна (1)			
	Виразна (2)	Немає (2)			

Примітка. * Значення відносного ризику не наведено через відсутність спостережень у категоріях «хибно негативний результат» та «істинно негативний результат» у відповідній підгрупі хворих.

ризик паралічу гортані зростає до 16,7 %, кількість випадків паралічу гортані при сумі рангів 4 і більше 5 становить 12, в останній категорії їхній результат досягає 92,3 %. З огляду на ці дані, значення суми рангів 4 можна використовувати як точку прийняття рішення щодо обґрунтованої підозри про наявність паралічу гортані.

Якість побудованої моделі оцінено за площею під ROC-кривою (Area under curve (AUC)), яка становила 0,863 (95 % ДІ 0,794; 0,931), тому модель можна вважати дуже доброю. Отримані закономірності дають змогу побудувати простий у застосуванні та швидкий прогностичний тест. При значенні рангової суми ≥ 4 хворих відносять до групи з високим ризиком паралічу гортані, при цьому забезпечується найкраще співвідношення чутливості та специфічності такого тесту. У табл. 5 наведено основні операційні характеристики прогностичного експрес-тесту, побудованого з урахуванням комбінації двох основних предикторів та загальної суми їхніх рангів.

У табл. 6 наведено дані щодо всіх можливих комбінацій градацій розглянутих ознак, результати розрахунків ймовірності виявлення паралічу для кожного сумарного рангу і відповідні відносні ризики виявлення/невиявлення паралічу гортані. Відносний ризик — це коефіцієнт, який дає змогу визначити ризик певних патологічних порушень і розраховується як відношення між ризиком патології в основній та контрольній групах.

Отримані дані дають змогу прийняти виважене рішення та обґрунтовано оцінити відповідні ризики.

Перевірка якості прогностичної моделі на вибірці зі 100 випадковим чином обраних пацієнтів для порогу ≥ 4 дала результати, які узгоджуються з характеристиками, отриманими на навчальній вибірці:

чутливість — 73,9 (51,6; 89,8) %;
специфічність — 88,3 (79,0; 94,5) %;
діагностична ефективність — 85,0 (76,5; 91,4) %.

ВИСНОВКИ

Діагностичний метод, що ґрунтується на послідовному аналізі Вальда, попри непогані показники у разі визначеного результату, дає близько 25 % невизначених результатів і тому потребує вдосконалення на репрезентативнішій вибірці.

Діагностична модель, побудована за допомогою бінарної логістичної регресії, показала гарні результати, але робота з нею потребує наявності персонального комп'ютера і відповідного шаблону для розрахунків у програмі Excel.

Прогностичний експрес-тест, який ґрунтується на врахуванні лише двох предикторів, зручний у застосуванні, не потребує складних розрахунків і забезпечує прийнятний рівень чутливості та специфічності, тому може широко застосовуватися в клінічній практиці лікарів-оториноларингологів першої ланки для своєчасного прийняття рішення щодо подальшого консервативного або хірургічного лікування.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Н. В. Соломеннікова, Ю. В. Дєєва, В. О. Паламарчук; збір та опрацювання матеріалу — Н. В. Соломеннікова, В. В. Куц; написання тексту — Н. В. Соломеннікова; редагування — Ю. В. Дєєва, В. О. Паламарчук.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karamanakis SN, Markou KB, Panagopoulos K, et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2043 procedures. *Hormones (Athens)*. 2010;9(4):318-25. doi: 10.14310/horm.2002.1283.
2. Земляк ТБ. Прогнозування перебігу захворювань, пов'язаних з білатеральними руховими порушеннями гортані на основі даних комплексного обстеження стану голосового апарату та електроміографії: Дис. ... канд. мед. наук. К.; 2019:24.
3. Соломеннікова НВ, Дєєва ЮВ, Паламарчук ВО, Куц ВВ. Прогностичні показники несприятливого прогнозу відновлення функцій гортані при однобічному ураженні поворотного гортанного нерву в хірургії щитоподібної залози. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2021;(4). DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2021-4-21>.
4. Гублер ЕВ, Генкин АА. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина; 1973:144.
5. Мулеса ОЮ, Снитюк ВЕ, Герзанич СО. Метод нечіткої класифікації на основі послідовного аналізу Вальда. *Автоматизація технологічних і бізнес-процесів*. 2019;11(4).
6. Байбуз ОГ, Домащенко ІМ, Ємел'яненко ТГ, Щербиніна МБ, Закревська ОВ. Оцінка якості діагностики при хронічному холециститі за допомогою автоматизованої системи. *Актуальні проблеми автоматизації та інформаційних технологій*. 2011;15:179-86.

РЕЗЮМЕ

Одним із найтяжчих ускладнень в хірургії щитоподібної залози є ураження поворотного гортанного нерва, що може значно погіршити якість життя пацієнта, тому дуже важливим є прогнозування перебігу захворювання, оскільки це сприяє своєчасному та цілеспрямованому наданню допомоги хворим та визначенню оптимальної тактики лікування.

Мета роботи — побудувати прогностичну модель відсутності відновлення моторики гортані при однобічному ураженні поворотного гортанного нерва в хірургії щитоподібної залози.

Матеріали та методи. У 2018—2021 рр. проведено проспективне одноцентрове дослідження в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Обстежено 164 хворих після

операції на ЩЗ з ускладненнями у вигляді порушення моторики гортані. Пацієнтів розподілили на дві групи: основну — 33 хворих з однобічним паралічем гортані (середній вік пацієнтів — $(49,7 \pm 11,1)$ року), і контрольну — 131 хворий з однобічним парезом гортані (середній вік пацієнтів — $(43,2 \pm 14,6)$ року).

Результати. Прогнозування захворювання проводили за допомогою трьох методик: 1) методу статистичного аналізу Вальда з урахуванням найбільш значущих інформативних ларингоскопічних ознак з їхніми градаціями (9 ларингоскопічних ознак та 1 ознака, пов'язана з віком), установлених нами в попередньому прогностичному дослідженні. Визначено діагностичні коефіцієнти та інформаційні міри Кульбака J обраних ознак та розроблено спеціальний шаблон за допомогою програми MS Excel для автоматизації діагностичного аналізу; 2) методу бінарної логістичної регресії, який дав змогу розрахувати залежність бінарної вихідної змінної (параліч наявний/відсутній) за впливом факторних змінних. Досліджували 3 факторних ознаки, які залишились після перерахунку. Для забезпечення швидкого і зручного виконання розрахунків також створено відповідний шаблон у програмі MS Excel; 3) прогностичного експрес-тесту, що дав змогу побудувати простий у застосуванні тест на підставі двох найбільш значущих предикторів та їхніх градацій, які було переведено в ранги. Проведено порівняння трапляння парезу/паралічу гортані для різних сум рангів.

Висновки. Діагностичний метод, що ґрунтується на послідовному аналізі Вальда, попри неоптимальні показники у разі визначеного результату, дає близько 25 % невизначених результатів і тому потребує вдосконалення на репрезентативнішій вибірці. Діагностична модель, побудована за допомогою бінарної логістичної регресії, показала гарні результати, але робота з нею потребує наявності персонального комп'ютера і відповідного шаблону для розрахунків у програмі Excel. Прогностичний експрес-тест, який ґрунтується на врахуванні лише двох предикторів, зручний у застосуванні, не потребує складних розрахунків і забезпечує прийнятний рівень чутливості та специфічності, тому може широко застосовуватися в клінічній практиці лікарів-оториноларингологів першої ланки для своєчасного прийняття рішення щодо подальшого консервативного або хірургічного лікування.

Ключові слова: поворотний гортанний нерв, тиреоїдектомія, предиктори, послідовний аналіз Вальда, бінарна логістична регресія, ROC-аналіз, діагностичний коефіцієнт.

ABSTRACT

Prognostic model of the absence of larynx motility recovery in unilateral lesions of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery**N. V. Solomennikova^{1,2}, J. V. Deeva²,
V. O. Palamarchuk¹, V. V. Kuts^{1,3}**¹ *Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery,
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the
Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*² *Bogomolets National Medical University, Kyiv*³ *National Institute of Phthisiology
and F. G. Pulmonology Yanovsky
National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv*

One of the most serious complications in thyroid surgery is damage to the recurrent laryngeal nerve, which can significantly worsen the patient's quality of life, so predicting the course of the disease is very important, as it contributes to timely and targeted aid to patients and the determination of optimal treatment tactics.

Objective — construction of the prognostic model of the absence of larynx motility recovery in unilateral lesions of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery

Materials and methods. In the years 2018—2021, a prospective single-center study was conducted at the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine. Investigation involved 164 patients after thyroidectomy with unilateral motility disorder of the larynx. The investigated patients are divided into two groups: the main group ($n=33$) included patients with unilateral paralysis of larynx (the mean age 49.7 ± 11.1 years), and control group consisted of 131 patients with unilateral paresis of larynx (the mean age 43.2 ± 14.6 years).

Results. Prognostication of disease was conducted by means of three methodologies. The method of statistical analysis of Wald was conducted taking into

account the most meaningful informing laryngoscopy signs with their gradations (9 laryngoscopy signs and 1 sign that is related to age), that were distinguished by us in previous prognostic research. Diagnostic coefficients and information measures of Kullback J of selected features were determined and a special template was developed using the MS Excel program to automate diagnostic analysis. Method of binary logistic regression allows the expectation of dependence of binary initial variable (present/absent paralysis) after influence of factor variables. Three factor signs that remained after recalculation have been investigated. To ensure quick and convenient execution of calculations, a corresponding template has also been created in the MS Excel program. The prognostic express test, which enabled us to build an easy-to-use test based on the most significant two predictors and their gradations, which were converted into ranks. A comparison of the occurrence of paresis/paralysis of the larynx was made for different sums of ranks.

Conclusions. The diagnostic method based on the sequential Wald analysis, despite good performance in the case of a definite result, gave about 25 % indeterminate results and therefore needs further improvement based on a more representative sample. The diagnostic model built using binary logistic regression led to good results, but working with it requires a personal computer and an appropriate template for calculations in the Excel program. The prognostic express test, which is based on the consideration of only two predictors, is convenient, does not require complex calculations and provides an acceptable level of sensitivity and specificity, which can be widely used in the clinical practice of first-line otorhinolaryngologists for a timely decision on further conservative or surgical treatment.

Keywords: recurrent laryngeal nerve, thyroidectomy, predictors, analysis of Wald, binary logistic regression, ROC- analysis, diagnostic coefficient.

Дата надходження до редакції 19.07.2022 р.

Дата рецензування 29.08.2022 р.

Дата підписання статті до друку 02.09.2022 р.

Стан капілярної мікроциркуляції у хворих на цукровий діабет



З. О. Шаєнко

Полтавський державний медичний університет

Цукровий діабет (ЦД) визнано експертами ВООЗ епідемією неінфекційного характеру на підставі даних про постійне збільшення поширеності та захворюваності на цю нозологію [1]. Значущість проблеми ЦД зумовлена, окрім зростання захворюваності, тяжкими наслідками, що призводять до інвалідності, та високою летальністю, особливо серед працездатного населення. Цукровий діабет разом з атеросклерозом та онкологічними захворюваннями віднесено до хвороб, які є найчастішою причиною інвалідизації і смертності [2].

Найнебезпечнішим для життя ускладненням ЦД є ураження судин. У 80—100 % хворих розвивається діабетична ангіопатія судин нижніх кінцівок (ДАСНК) [3]. Розвиток ДАСНК спричинений порушенням обміну речовин унаслідок гормонального дисбалансу, розладів системи гемостазу, порушення ліпідного обміну і активації перекисного окиснення ліпідів [4]. Якщо за 90 років смертність від діабетичної коми зменшилась із 47,7 до 2,2 %, то смертність від судинних ускладнень зросла з 21,2 до 77,0 % [5]. Поширеність як мікроангіопатій, так і макроангіопатій збільшується з віком хворих і тривалістю діабету, зростає смертність від судинних ускладнень [6].

Більшість сучасних діагностичних методів дослідження судин (ангіографія, ультразвукове доплерівське дослідження) дають змогу визначити стан кровообігу лише в середніх та великих магістральних судинах, зміни в яких свідчать про настання такої стадії хвороби, за якої профілактика вже неможлива.

Ендотелій — найбільший орган в організмі людини, зокрема найбільший ендокринний орган, маса якого становить 2 кг, що в 5 разів перевищує масу серця. Саме периферичні судини вважають ключовою ланкою кровообігу, адже відомо, що саме на рівні капілярів відбувається обмін речовин між кров'ю та навколишніми тканинами [7].

Капіляроскопія — інформативний метод для вивчення функції ендотелію, але як метод дослідження судинних порушень її застосовують лише в окремих випадках [8, 9]. Пояснити таку недооцінку корисної та об'єктивної методики можна лише тим, що більшість дослідників мало знайомі з перевагами капіляроскопії. Методика обстеження не дуже складна, але для опанування нею потрібна наполегливість [10].

Система мікроциркуляції — одна з важливих систем, стан якої дає змогу виявляти хвороби на ранніх стадіях. За даними Міжнародної діабетичної федерації, проблема ранньої діагностики і моніторингу ефективності лікування ускладнень ЦД є однією з пріоритетних [11].

Вивченню патології мікроциркуляторного русла, зокрема у пацієнтів із ЦД, присвячені роботи багатьох дослідників [12—14], але немає єдиної думки про морфогенез мікроангіопатії, чинники патогенезу, можливості прогнозування, раннього контролю розвитку процесу та його профілактики. Тому капіляроскопія набуває важливого значення як метод неінвазивного обстеження зазначеної категорії

пацієнтів [15]. Такі дослідження є актуальними для оптимізації підходів до раннього комплексного обстеження та оцінки ефективності менеджменту ЦД.

Мета роботи — вивчити зміни стану ендотелію на рівні мікроциркуляторної ланки системи кровообігу у хворих на цукровий діабет за допомогою капіляроскопії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клінічне обстеження 37 хворих на ЦД 1 та 2 типу віком від 21 до 65 років, які перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні міської клінічної лікарні № 2 м. Полтави та Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського з різними виявами і тяжкістю захворювання. Хворих розподілили на дві групи. Першу (контрольну) групу утворили 12 хворих без ЦД, другу (основну) — 37 хворих на ЦД 1 (6 (16,2 %)) та 2 (31 (83,7 %)) типу.

У дослідження залучали хворих на ЦД у стані субкомпенсації середньої тяжкості та тяжкої форми. Дані щодо тривалості ЦД наведено у табл. 1. У більшості пацієнтів тривалий перебіг ЦД супроводжувався розвитком супутніх захворювань та органних ускладнень, які часто поєднувалися. Найчастіше реєстрували наявність атеросклеротичного ураження церебральних судин, коронарних артерій і судин кінцівок, артеріальної гіпертензії, діабетичної нефропатії, нейропатії та ретинопатії.

Аналізували особливості клінічного перебігу захворювання, показники вуглеводного обміну, ступінь тяжкості нейропатії та показник загального стану хворого.

Усім пацієнтам визначали чутливість у нижніх кінцівках. Тактильну чутливість оцінювали за допомогою монофіламенту із силою дії 10 г (рис. 1), температурну чутливість — за допомогою спеціального приладу Tip Therm (GmbH, Німеччина) (див. рис. 1), больову чутливість — за допомогою атраumaticної голки шляхом нанесення легких поколювань шкіри стоп у типових місцях (див. рис. 1), вібраційну чутливість — шляхом оцінки порогу вібраційної чутливості за допомогою градуйованого камертона з частотою коливальних 128 Гц (див. рис. 1).

Оцінку артеріального кровообігу нижніх кінцівок проводили за допомогою доплерометрії (апарат Multi Dopplex CF 245 HN, США). За величиною кістково-плечового індексу визначали ступінь ішемії.

Стан мікроциркуляторного русла нижніх кінцівок оцінювали за допомогою капіляроскопії з використанням капіляроскопа Dino-Lite MEDL4N5 Pro (Нідерланди)

Таблиця 1
Розподіл пацієнтів
за тривалістю цукрового діабету (n = 37)

Тривалість захворювання, роки	Кількість випадків
До 3	4 (10,8 %)
Від 3 до 5	8 (21,6 %)
Від 5 до 10	25 (67,6 %)

ди) та вивчали капіляроскопічну картину білянігтьового валика з другого по п'ятий палець обох верхніх кінцівок та першого пальця стопи. За 2—3 хв до дослідження на поверхню білянігтьового валика наносили 1—2 краплі олії для просвітлення епідермісу і розміщували палець під об'єктив мікроскопа. Визначали:

1) функціональні зміни капілярного кровообігу — тло, наявність перикапілярного набряку;

2) структурні зміни капілярів — розташування, довжину, форму та кількість капілярних петель, ширину просвіту капілярних браншів, внутрішньокапілярний рух формених елементів крові.

Результати капіляроскопії у хворих порівнювали з такими контрольної групи.

Отримані результати обробляли методом варіаційного аналізу з використанням t-критерію Стьюдента. Якісні показники оцінювали за методикою оцінки непараметричних критеріїв.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Рівень глікованого гемоглобіну у крові хворих був збільшеним та становив у середньому $(9,10 \pm 0,56) \%$, що свідчить про відсутність компенсації вуглеводного обміну.

Більшість хворих (33) відзначали скарги, характерні для діабетичної полінейропатії (оніміння або «відчуття німих ніг», відчуття печії в ногах, судоми, парестезії, біль у ногах в спокої та нічний час).

У 7 (18,91 %) хворих основної групи зафіксовано нормальну тактильну чутливість, у 19 (51,35 %) — знижену, в 11 (29,73 %) — відсутність тактильної чутливості. Нормальну больову чутливість зареєстровано у 12 (32,43 %) хворих, знижену — у 22 (59,46 %), відсутність больової чутливості — у 3 (8,1 %).

Нормальну температурну чутливість у хворих на ЦД відзначено у 6 (16,21 %) випадках, знижену — у 15 (43,24 %), її відсутність — у 15 (40,54 %). Вібраційна чутливість становила у середньому $(3,80 \pm 0,63)$ бала.

За результатами оцінки артеріального кровообігу нижніх кінцівок у 15 (40,54 %) хворих ішемії не вияв-

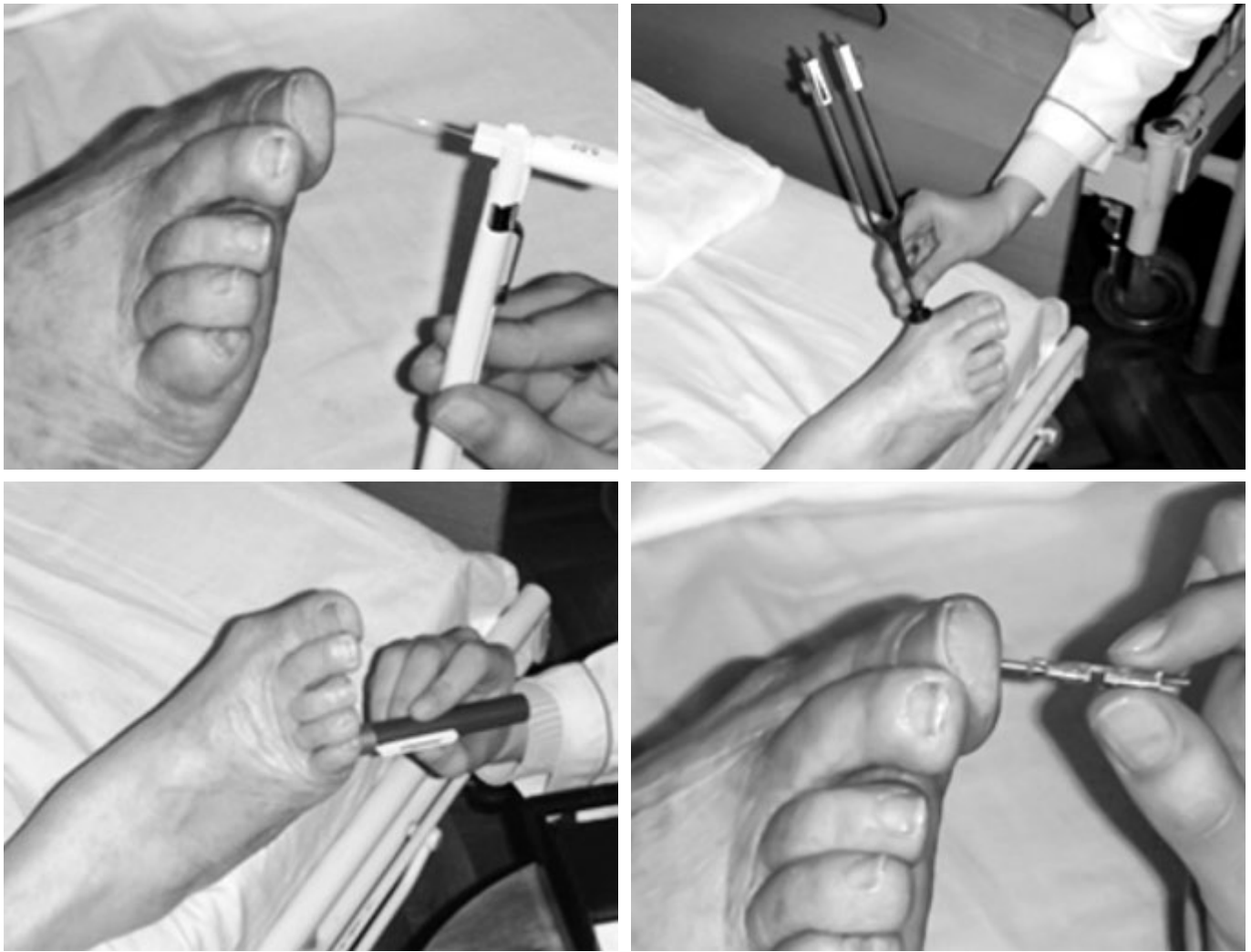


Рис. 1. Визначення чутливості нижніх кінцівок

лено, у 13 (35,13 %) — діагностовано I ступінь ішемії, у 8 (21,62 %) — II ступінь, в 1 (2,7 %) — III ступінь.

Капіляроскопічна картина в осіб контрольної групи свідчила про відсутність структурних і функціональних змін капілярного кровообігу та характеризувалася прозорим блідо-рожевим тлом, сосочкова лінія була фестончастою, перикапілярний набряк відсутній. Капілярні петлі (3—4 ряди) розташовувалися вертикально або дещо косо до поверхні та формою нагадували дамську головну шпильку або вісімку, артеріальна бранша капілярів була вужчою та коротшою за венозну, внутрішньокапілярний кровоток — рівномірним та безперервним. Кількість капілярів становила 8—12/мм (рис. 2).

Аналіз показників шкірної мікроциркуляції показав, що у хворих на ЦД мали місце як кількісні, так і якісні зміни шкірної мікроциркуляції порівняно з контрольною групою (рис. 3, табл. 2). Колір тла змінювався

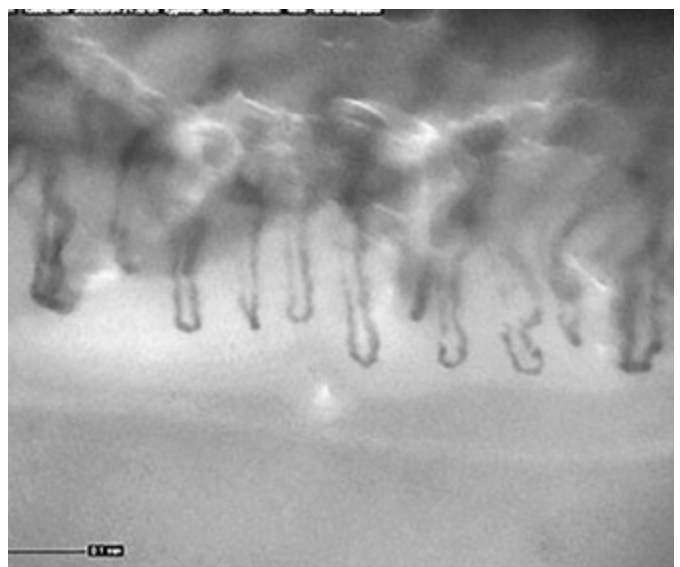


Рис. 2. Вигляд капілярних петель пацієнта без цукрового діабету. 36. 500

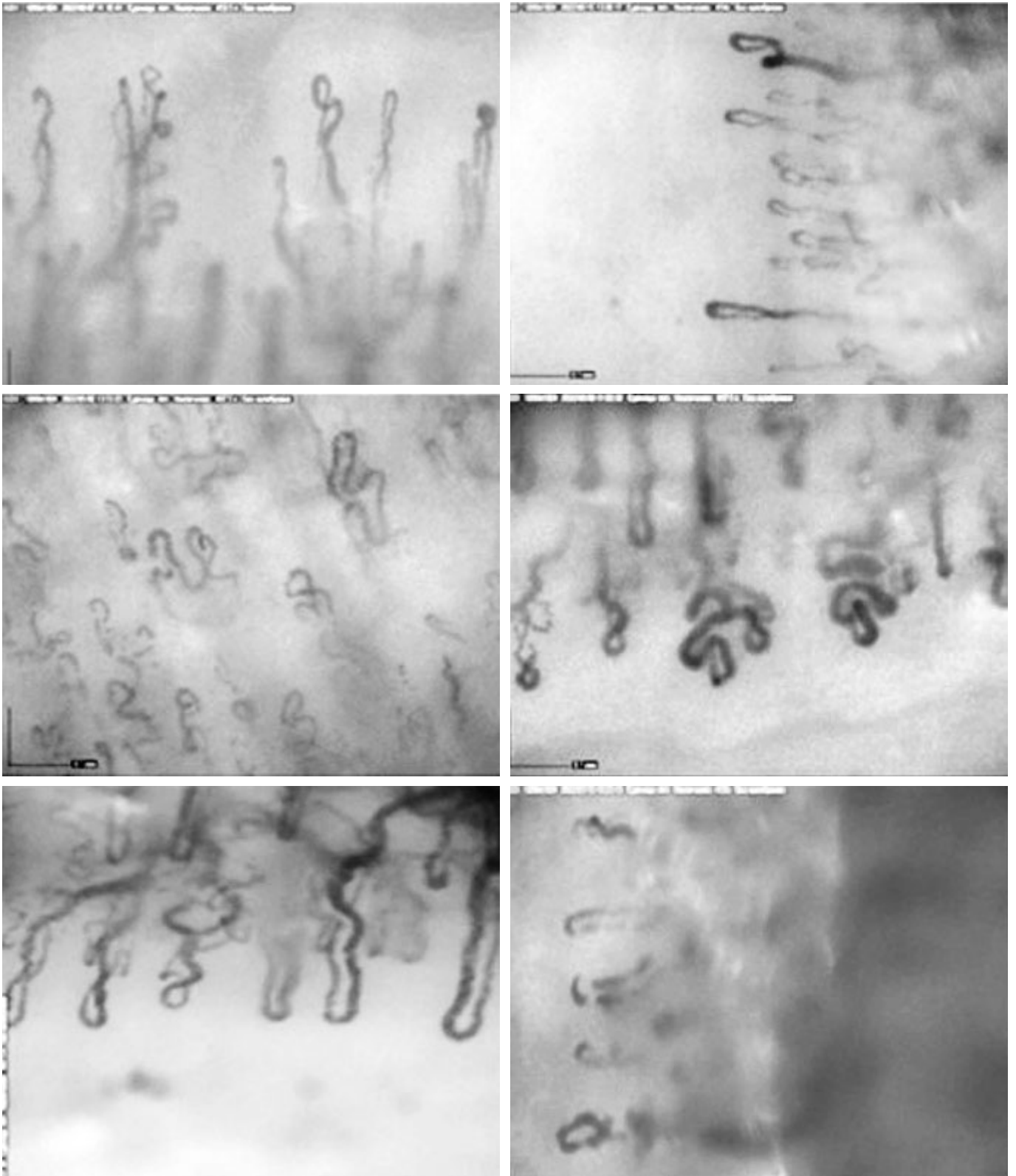


Рис. 3. Кількісні та якісні зміни шкірної мікроциркуляції у хворих на цукровий діабет. 3б. 500

Таблиця 2

Показники капіляроскопічного дослідження у хворих на цукровий діабет (n = 37)

Показник	Кількість пацієнтів
Колір тла	
Яскраво-рожеве	2 (5,41 %)
Рожеве	8 (21,62 %)
Бліде	27 (72,97 %)
Мутність тла	
Мутне	21 (56,75 %)
Ясне	16 (43,24 %)
Кількість капілярів на 1 мм	4,30 ± 0,99
Форма бранш	
Нормальна	11 (29,73 %)
Деформована	26 (70,27 %)
Перехідний відділ	
Нормальний	12 (32,43 %)
Застійний	26 (70,27 %)

від блідо-рожевого до насичено-червоного, при тяжкій формі мав сіруватий відтінок. Зафіксовано зміни розмірів і форми капілярів та капілярних петель, які свідчать про процеси деструкції капілярів і неоангіогенезу. Найбільші структурні зміни капілярів виявляли у разі клінічно виразних симптомів. Найчастіше траплялися такі зміни: спіралеподібно закручені капіляри, які розгалужуються («кущові» капіляри). Малюнок венозної сітки був виражений сильніше. Спастичні змінені та вкорочені артеріальні коліна поєднувалися з розширеними і звивистими венозними, часто спостерігали аневризматичні розширення і артеріовенозні анастомози. Капіляроскопічне обстеження дає змогу спостерігати зменшення кількості капілярів різного ступеня виразності аж до формування так званих безсудинних полів. Кровотік зернистий, уривчастий, швидкість його уповільнена (див. рис. 3).

У хворих на ЦД знижується кількість функціонуючих капілярів на одиницю площі: якщо у віці 18—29 років у здорових людей у 1 мм² поля зору в середньому 12 капілярів, то у здорових осіб віком понад 60 років — 7, у хворих на ЦД — 6. Виявляються зони, позбавлені капілярних петель («поля плішивості»), що пов'язано з повною облітерацією просвіту капілярів. Також збільшується відстань між капілярними петлями.

У 66 % хворих на ЦД кровотік мав гомогенно-зернистий характер, у 20 % — зернистий, його швид-

кість уповільнювалась, інколи з розвитком стазу, наявністю сладж-феномену.

Імовірність розвитку діабетичної мікроангіопатії (ДМА) у хворих на ЦД у перші 5 років захворювання становить 65 % [16], за тривалості ЦД 6—10 років — 94,1 % [17], за тривалості понад 10 років — 100 % (різного ступеня тяжкості). Статистичний аналіз отриманих даних показав, що виразність ДМА майже однакова в усіх вікових групах, а незначні відмінності мають випадковий характер ($p > 0,05$).

Досягнення стійкої компенсації вуглеводного обміну є необхідною умовою як профілактики, так і комплексного лікування всіх ускладнень ЦД. Тривалий перебіг ЦД навіть на тлі стійкої компенсації захворювання призводить до розвитку та прогресування нейропатичних і судинних ускладнень [18, 19]. У хворих на ЦД спостерігаються зміни в системі мікроциркуляторної ланки, що слід урахувати при розробці комплексних терапевтичних заходів для цієї категорії хворих. Мікроциркуляторні порушення, які спостерігаються при ЦД, відіграють провідну роль у розвитку його пізніх ускладнень [20, 21].

Таким чином, отримані показники дають підставу лікарю запідозрити можливі зміни капілярів у хворих на ЦД у різні терміни захворювання і з огляду на генералізований характер ДМА оцінити стан усього мікроциркуляторного русла. При правильному використанні методики капіляроскопії практикуючий лікар отримує багато додаткових корисних клініко-фізіологічних відомостей.

Складність діагностики мікроангіопатій на ранніх стадіях ЦД зумовлена відсутністю патогномонічних для цих стадій клінічних, лабораторних та інструментальних ознак ускладнень.

Виявлені за допомогою капіляроскопії зміни мікроциркуляторного русла є складовою загального патологічного процесу, корелюють з клінічними та лабораторними характеристиками хвороби.

ВИСНОВКИ

Аналіз показників шкірної мікроциркуляції показав, що у хворих на ЦД мали місце як кількісні, так і якісні зміни порівняно з контрольною групою.

Виразність ДМА прямо пропорційно залежить від тривалості захворювання.

Використання показників шкірної мікроциркуляції дає змогу прогнозувати ймовірність розвитку ДМА та ступінь її виразності у різні терміни захворювання.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Lin X, Xu Y, Pan X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2020;10(1):14790. doi: 10.1038/s41598-020-71908-9.
3. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):546-51. doi: 10.4103/2230-8210.183480.
4. Etienne I, Magalhães LVB, Cardoso SA, et al. Oxidative stress markers in cognitively intact patients with diabetic neuropathy. *Brain Res Bull.* 2019;150:196-200. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.06.001.
5. Zafir B, Jaffe R, Rubinshtein R, Karkabi B, Flugelman MY, Halon DA. Impact of Diabetes Mellitus on Long-Term Mortality in Patients Presenting for Coronary Angiography. *Am J Cardiol.* 2017;119(8):1141-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.004.
6. Deseive S, Straub R, Kupke M, et al. Impact of diabetes on coronary artery plaque volume by coronary CT angiography and subsequent adverse cardiac events. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2019;13(1):31-7. doi: 10.1016/j.jcct.2018.09.008.
7. Love KM, Barrett EJ, Malin SK, Reusch JEB, Regensteiner JG, Liu Z. Diabetes pathogenesis and management: the endothelium comes of age. *J Mol Cell Biol.* 2021;13(7):500-12. doi: 10.1093/jmcb/mjab024.
8. Maldonado G, Guerrero R, Paredes C, Ríos C. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus. *Microvasc Res.* 2017;112:41-6. doi: 10.1016/j.mvr.2017.03.001.
9. Maldonado G, Guerrero R, Paredes C, Ríos C. Nailfold capillaroscopy in diabetes mellitus. *Microvasc Res.* 2017;112:41-6. doi: 10.1016/j.mvr.2017.03.001.
10. Bakirci S, Celik E, Acikgoz SB, et al. The evaluation of nailfold videocapillaroscopy findings in patients with type 2 diabetes with and without diabetic retinopathy. *North Clin Istanbul.* 2018;6(2):146-50. doi: 10.14744/nci.2018.02222.
11. Duke L. IDF's strategy to tackle eye complications in people with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;147:174-5. doi: 10.1016/j.diabres.2019.01.013.
12. Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):57. doi: 10.1186/s12933-018-0703-2.
13. Klonizakis M, Manning G, Lingam K, Donnelly R, Yeung JM. Effect of diabetes on the cutaneous microcirculation of the feet in patients with intermittent claudication. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;61(3):439-44. doi: 10.3233/CH-141907.
14. Verma N, Liu M, Ly H, et al. Diabetic microcirculatory disturbances and pathologic erythropoiesis are provoked by deposition of amyloid-forming amylin in red blood cells and capillaries. *Kidney Int.* 2020;97(1):143-55. doi: 10.1016/j.kint.2019.07.028.
15. Kayser C, Bredemeier M, Caleiro MT, et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):5. doi: 10.1186/s42358-018-0046-4.
16. Coppo C, Bonfanti D, Bo S, et al. Risk of microangiopathy in type 2 diabetes mellitus patients with or without chronic hepatitis C: Results of a retrospective long-term controlled cohort study. *Dig Liver Dis.* 2015;47(5):405-10. doi: 10.1016/j.dld.2015.01.157.
17. Raman R, Gupta A, Krishna S, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. *Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27).* *J Diabetes Complications.* 2012;26(2):123-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.02.001.
18. Barchetta I, Riccieri V, Vasile M, et al. High prevalence of capillary abnormalities in patients with diabetes and association with retinopathy. *Diabet Med.* 2011;28(9):1039-44. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03325.x.
19. Shaienko ZO. Laser doppler flowmetry as the advanced non-invasive method of evaluation of microcirculation status in patients with diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2021;4(76):44-50. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2021-4-44> (in Ukrainian).
20. Uyar S, Balkarli A, Erol MK, et al. Assessment of the relationship between diabetic retinopathy and nailfold capillaries in type 2 diabetics with a noninvasive method: nailfold videocapillaroscopy. *J Diabetes Res.* 2016;2016:7592402. doi: 10.1155/2016/7592402.
21. Kuryliszyn-Moskal A, Dubicki A, Zarzycki W, Zonnenberg A, Górka M. Microvascular abnormalities in capillaroscopy correlate with higher serum IL-18 and sE-selectin levels in patients with type 1 diabetes complicated by microangiopathy. *Folia Histochem Cytobiol.* 2011;49(1):104-10. doi: 10.5603/fhc.2011.0015.

РЕЗЮМЕ

Мета роботи — вивчити зміни стану ендотелію на рівні мікроциркуляторної ланки системи кровообігу у хворих на цукровий діабет (ЦД) за допомогою капіляроскопії.

Матеріали та методи. Проведено клінічне обстеження 37 хворих на ЦД 1 та 2 типу віком від 21 до 65 років з різними виявами і тяжкістю захворювання. Хворих розподілили на дві групи. Першу (контрольну) групу утворили 12 хворих без ЦД, другу (основу) — 37 хворих на ЦД 1 (6 (16,2 %)) та 2 (31 (83,7 %)) типу. Оцінку стану мікроциркуляторного русла нижніх кінцівок визначали за допомогою капіляроскопії з використанням капіляроскопа Dino-Lite MEDL4N5 Pro (Нідерланди).

Результати. Аналіз показників шкірної мікроциркуляції показав, що у хворих на ЦД мали місце як кількісні, так і якісні зміни порівняно з контрольною групою. Колір тла варіював від блідо-рожевого до насичено-червоного, при тяжкій формі мав сіруватий відтінок. Зафіксовано зміни розмірів і форми капілярів та капілярних петель які свідчать про процеси деструкції капілярів і неоангіогенезу. Найбільші структурні зміни капілярів виявляли у разі клінічно

виразних симптомів. Малюнок венозної сітки був виражений сильніше, спастичні змінені та укорочені артеріальні коліна поєднувалися з розширеними та звивистими венозними, часто зустрічалися аневризматичні розширення та артеріо-венозні анастомози. Крім того, капіляроскопічне обстеження дає змогу спостерігати зменшення кількості капілярів. Кровоток зернистий, уривчастий, швидкість його уповільнена.

Висновки. Виразність діабетичної мікроангіопатії прямо пропорційно залежить від тривалості захворювання. Використання показників шкірної мікроциркуляції дає змогу прогнозувати ймовірність розвитку діабетичної мікроангіопатії та ступінь її виразності у різні терміни захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет, мікроциркуляція, капіляроскопія, мікроангіопатія, неінвазивна діагностика.

ABSTRACT

The state of capillary microcirculation in patients with diabetes mellitus

Z. O. Shaienko

Poltava State Medical University, Poltava

Objective — to study endothelial alterations at the level of the microcirculatory section of the blood circulation system in patients with diabetes mellitus by using capillaroscopy in the comprehensive examination.

Materials and methods. The clinical examination was performed with the involvement of 37 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, aged 21 to 65 years, with various manifestations and severity of the disease. The patients have been assigned into two groups. The first group (control) consisted of 12 patients without diabetes, the second group (study group) included

37 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. The state of the microcirculatory bed of the lower extremities was estimated using capillaroscopy by the Dino-Lite MEDL4N5 Pro capillaroscope (Netherlands).

Results. The analysis of indicators of skin microcirculation showed that both quantitative and qualitative changes in skin microcirculation were observed in patients with diabetes mellitus compared to the control group. The color of the background changed from pale pink to deep red, and with a severe form it even had a grayish tint. Various changes in the size and shape of capillaries and capillary loops have been registered, indicating the processes of capillary destruction and neoangiogenesis. The structural changes of the capillaries were especially prominent with clinically pronounced symptoms. The most frequent changes detected were the spiral-twisted capillaries. The pattern of the venous network was more pronounced; the spastic altered and shortened arterial genua were conjoined with dilated and tortuous venous ones; aneurysmal dilatations and arterio-venous anastomoses were common. In addition, the capillaroscopic examination makes it possible to observe a decrease in the number of capillaries, which is expressed in varying degrees, up to the formation of so-called avascular areas. Blood flow is granular, intermittent, its velocity is slowed down.

Conclusions. The severity of diabetic microangiopathy is directly proportional to the duration of the disease. The use of indicators of skin microcirculation makes it possible to predict the probability of the development of diabetic microangiopathy and the degree of its expressiveness in different periods of the disease.

Keywords: diabetes mellitus, microcirculation, capillaroscopy, microangiopathy, non-invasive diagnostics.

Дата надходження до редакції 23.06.2022 р.

Дата рецензування 29.07.2022 р.

Дата підписання статті до друку 08.08.2022 р.

Мультифокальний папілярний рак щитоподібної залози у дітей і дорослих.

Лекція



**О. А. Товкай¹, В. О. Паламарчук¹, К. В. Грищенко¹,
Н. Б. Зелінська¹, Т. Ю. Юзвенко¹, Ю. І. Комісаренко²**

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) посідає 9-те місце в світі за рівнем захворюваності. Так, у 2020 р. у світі зареєстровано 586 тис. випадків РЩЗ. Рівень захворюваності серед жінок становить 10,1 на 100 тис. населення, а серед чоловіків — 3,1 на 100 тис. населення [114]. В Україні у 2019 р. стандартизований показник захворюваності на РЩЗ (світовий стандарт) становив 6,9 на 100 тис. населення (2,8 — серед чоловіків, 10,5 — серед жінок). У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення РЩЗ посідає перше місце серед жінок віком 18—29 років (19,9%), четверте місце — серед чоловіків віком 18—29 років (8,3%), а також серед жінок віком 30—54 роки (8,1 %) [1].

Останні 40 років у більшості країн спостерігається зростання рівня захворюваності на РЩЗ (зокрема на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ)), що пояснюють різними чинниками, наприклад, надмірною діагностикою, зміною поширеності модифікованих чинників ризику [59]. В Україні за період з 1989 до 2012 р. рівень захворюваності на РЩЗ серед чоловіків зріс на 115 %, серед жінок — на 137 %, щорічний приріст захворюваності на РЩЗ для чоловіків і жінок становив 5 та 6 % відповідно [9].

Популяційне дослідження [120] показало, що стандартизовані за віком показники захворюваності на РЩЗ у дітей та підлітків (0—19 років) становили

від 0,4 до 13,4 випадку раку на 1 млн людино-років у 2008—2012 рр. За даними бази даних SEER, рівень захворюваності дітей на РЩЗ зріс з 3,8 на 1 млн населення у 1975 р. до 11,5 у 2016 р. [136]. В Україні через 10 років після аварії на Чорнобильській АЕС (1996) середні показники захворюваності дітей різного віку на РЩЗ поступово знижувалися, але з 2010—2011 рр. спостерігалось відновлення негативної тенденції до зростання кількості нових випадків патології, особливо серед дітей віком до 14 років [3]. У 2011 р. показник захворюваності на РЩЗ дітей віком 0—17 років становив 0,3 на 100 тис. дитячого населення, але у 2012 р. він зріс до 0,54 і утримувався на цьому рівні без тенденції до зниження у наступні роки (у 2018 р. — 0,55) [10]. Станом на 2019 р. РЩЗ посідав п'яте місце (5,2 %) серед дівчат віком до 18 років [1].

На частку ПРЩЗ припадає 80—94,9 % від усіх випадків диференційованого РЩЗ (ДРЩЗ) у дитячому віці [10, 30, 94], він часто є мультифокальним (МФ) та двобічним [5, 14, 39, 94], метастазує у регіонарні лімфатичні вузли (ЛВ) шиї у більшості дітей [30, 39, 58], але має кращі показники виживаності хворих на відміну від дорослих [27, 94, 108].

При дитячому ПРЩЗ більш поширені перебудови генів і менша частота точкових мутацій у протоон-

Товкай Олександр Андрійович, д. мед. н., проф., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

E-mail: director.tovkai@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>; **Паламарчук Володимир Олександрович**, д. мед. н., керівник відділу ендокринної хірургії.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9554-4817>; **Грищенко Катерина Володимирівна**, лікар-ендокринолог дитячої вищої категорії; **Зелінська Наталія Борисівна**, д. мед. н., проф.,

ст. наук. співр., зав. відділу дитячої ендокринології. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9000-8940>; **Юзвенко Тетяна Юріївна**, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; **Комісаренко Юлія Ігорівна**, д. мед. н., проф., зав. кафедри ендокринології. E-mail: julia.komissarenko@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

когенах, залучених у ПРЩЗ. Молекулярні відмінності можуть бути однією з причин кращої відповіді на терапію радіоїодом (РІТ) у дітей з ПРЩЗ і частково пояснюють їх низьку смертність і рідкісне прогресування до менш диференційованих пухлин [39]. Водночас є дані, що злиття генів при ПРЩЗ у дітей пов'язане з агресивнішим захворюванням [96].

У настановах Американської тиреоїдної асоціації (АТА) 2015 р. [39] для більшості дітей з ПРЩЗ як початковий хірургічний підхід рекомендується тотальна тиреоїдектомія (ТТЕ) з огляду на підвищену частоту двобічного ураження та МФ, а також вищі показники рецидивів при менших об'ємах операції, але для пацієнтів з невеликою однобічною пухлиною, обмеженою щитоподібною залозою (ЩЗ), альтернативою є майже ТТЕ, оскільки двобічна лобарна резекція порівняно з лобектомією (ЛЕ) знижує ризик персистенції та рецидиву захворювання.

З огляду на відомі ускладнення ТТЕ і подальшого лікування (РІТ, супресивна терапія лівотироксином) у дітей та підлітків одним із напрямів вирішення цієї проблеми є обґрунтування менш радикального лікування без підвищення ризиків рецидиву у пацієнтів з мінімальними виявами захворювання. З урахуванням даних, отриманих у дорослих із ДРЩЗ низького ризику, у яких використовують ЛЕ, триває вивчення можливості отримання подібних результатів досліджень у хворих дитячого віку.

За час, що минув після опублікування настанов АТА, проведено кілька досліджень, які показали перспективність органощадних втручань у дітей з ДРЩЗ/ПРЩЗ. Так, дослідники [113] дійшли висновку, що у дітей з ДРЩЗ низького ризику може бути достатньо ЛЕ як початкового хірургічного підходу. За чинниками, які тісно пов'язані із безрецидивною виживаністю (БРВ) (сN1, грубе екстратиреоїдне поширення (ЕТП) та кількість метастатичних ЛВ ≥ 10 , зокрема мікроскопічні метастази у ЛВ), дослідники розподілили обстежуваних на три категорії: низький ризик (без чинників ризику), проміжний ризик (1 чинник ризику) та високий ризик (≥ 2 чинників ризику). Десятирічні показники БРВ у групах низького, середнього і високого ризику становили 96, 83 та 48 % відповідно, лише 12 % пацієнтів з низьким ризиком перенесли ТТЕ.

Нещодавно опубліковані результати дослідження, яке виявило, що обсяг тиреоїдектомії не впливає на виживаність пацієнтів дитячого віку із ранньою стадією ПРЩЗ і що ЛЕ може бути адекватною для цієї групи пацієнтів [76]. Автори когортного дослідження [112] припускають, що у пацієнтів з уніфокаль-

ним ПРЩЗ Т1а без клінічно виразного ураження ЛВ за даними доопераційного ультразвукового дослідження (УЗД) можна розглянути ЛЕ ЩЗ та центральну дисекцію ший. Якщо немає доказів однобічної МФ або якщо менше ніж 4 уражених ЛВ за даними післяопераційного дослідження, то можна розглянути ретельне спостереження. Серед пацієнтів без патологічних ознак метастазування в ЛВ (N0) однобічний ПРЩЗ зареєстровано у 95 % випадків.

Таким чином, поступово накопичуються дані, які в майбутньому можуть стати підґрунтям для змін обсягу оперативного лікування педіатричних пацієнтів з низьким ризиком ПРЩЗ. Сукупність цих знань про ознаки пухлини мають велике значення, особливо на етапі планування оперативного лікування.

Одним з важливих аспектів, який потребує уваги, є те, що при виявленні одного вогнища ПРЩЗ не виключено існування додаткового контралатерального або іпсилатерального прихованого вогнища в ЩЗ, що утруднює визначення обсягу операції [21, 93]. Вирішення цього питання цікавить багатьох фахівців, однак висновки досліджень не завжди однозначні, тому потрібно провести додаткові дослідження.

Мультифокальність — одна із ознак, притаманних ПРЩЗ, що визначається наявністю двох пухлинних вогнищ у ЩЗ або більше [34, 57]. У разі ПРЩЗ МФ може бути результатом справжньої мультицентричності (існування множинних незалежних пухлин) або метастазування у ЩЗ з одного злоякісного вогнища, ймовірно, через лімфатичні судини ЩЗ [49, 60]. Залежно від локалізації вогнищ ПРЩЗ виділяють МФ-однобічні та МФ-двобічні пухлини [56, 98]. У дослідженні J.W. Feng та співавт. [36] у пацієнтів з доопераційним солітарним ПРЩЗ розрізняли контралатеральну та іпсилатеральну приховану карциному. С.Е. Cherella та співавт. [22] визначали МФ як множинність вогнищ пухлини в первинній частці, при цьому наявність або відсутність пухлини в контралатеральній частці не враховували для оцінки зв'язку між вогнищевістю в первинній частці (яку можна оцінити в зразку для ЛЕ) та наявністю контралатерального захворювання (що може бути показанням для завершальної тиреоїдектомії).

Найчастіше трапляється МФ ПРЩЗ у вигляді 2 вогнищ (63,8 %) [34], рідше — папілярні мікрокарциноми з 2 вогнищами (21,3 %) [110].

Поширеність МФ ПРЩЗ становить від 18,6 до 45,0 % [22, 23, 43, 61, 86, 87, 104, 10, 115]. За даними кількох досліджень, частота МФ папілярної мікрокарциноми становила 26,9—54,9 % [35, 98, 100].

За даними метааналізу [139], частота однобічного МФ ПРЩЗ становить 10—36 %. Виявлення контралатерального прихованого вогнища (частота двобічності) у пацієнтів з ПРЩЗ варіює від 13,2 до 30,0 % [9, 23, 24, 48, 61]. Метааналіз [137] показав, що поширеність контралатерального прихованого ПРЩЗ у пацієнтів з доопераційним солітарним ПРЩЗ становила 26,6 %. У дослідженні [121] при однобічному ПРЩЗ з наявністю контралатеральних «доброякісних» вузлів за даними УЗД приховану карциному в протилежній частці виявлено у 43,3 % пацієнтів.

Частота виявлення двобічності при однобічних папілярних мікрокарциномах, за даними досліджень, становить 15,6—22,7 % [51, 110], а за даними метааналізу [124], сукупна поширеність карцином у контралатеральних вузлах у пацієнтів з унілатеральними папілярними мікрокарциномами становила 23,0 %. У разі наявності 2 вогнищ пухлини в домінантній частці частота синхронних вогнищ пухлини в контралатеральній частці становила 30,2 % [110]. У дослідженні [36] приховану контралатеральну карциному виявлено у 15,5 % пацієнтів з доопераційним солітарним ПРЩЗ, приховану іпсилатеральну — у 3,7 %.

У дітей поширеність МФ ПРЩЗ є вищою, ніж у дорослих, і варіює від 46 до 65 % [16, 27, 32], двобічності — від 19,6 до 38,4 % [4, 5, 32, 112].

Таким чином, МФ при ПРЩЗ є характерною ознакою, і набагато частіше трапляється у дітей, ніж у дорослих, однак кількість таких досліджень у дітей незначна на відміну від досліджень у дорослих.

ДІАГНОСТИКА МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТІ

Мультифокальність ПРЩЗ може бути виявлена доопераційно за допомогою УЗД і тонкоголкової аспіраційної біопсії (ТГАБ), інтраопераційно (заморожений зріз), а також після операції за допомогою остаточного патогістологічного дослідження [81].

Безумовно, встановлення факту МФ пухлини до операції, зокрема визначення розташування та кількість вогнищ, має важливе значення для хірургічної тактики [81]. Однак чутливість УЗД щодо виявлення МФ становить близько 60 %, а позитивне прогностичне значення — 44—68 % [118], хоча є дані, що сонографія здатна виявляти 75,9 % пацієнтів з МФ і 83,3 % — з двобічним раком [90].

Обмеження УЗД щодо прогнозування двобічності та однобічності ДРЩЗ показано у дослідженні А. Bahat Dinur та співавт. [15], в якому УЗД асоціювалося із 39 % хибно негативних і 69 % хибно позитивних результатів. Не виявлено жодної кореляції між

даними сонографії в контралатеральній частці та злоякісним новоутворенням на цьому боці.

За даними [110], при мікрокарциномах чутливість і специфічність доопераційного УЗД для МФ пухлин становили 42,7 та 92,2 % відповідно, для двобічних пухлин — 49,0 і 93,5 %. У дослідженні [100] із 103 МФ папілярних мікрокарцином 61 (59,2 %) були не випадковими. Пухлини виявлено під час доопераційного УЗД, а 42 (40,8 %) — діагностовано випадково при патологоанатомічному дослідженні. Середній розмір додаткових пухлин становив $(0,23 \pm 0,12)$ см для випадкових МФ мікрокарцином та $(0,41 \pm 0,17)$ см — для не випадкових.

При використанні картування всієї ЩЗ для дослідження післяопераційного матеріалу показано, що 45,1 % пацієнтів, у яких до операції діагностовано солітарний ПРЩЗ, мали приховані МФ пухлини, більшість з них мали розмір ≤ 3 мм [93]. У цьому дослідженні приховані вогнища ПРЩЗ виявлено в іпсилатеральній частці у 14,6 % пацієнтів, у контралатеральній частці — у 20,7 %, в обох частках — у 9,8 %, а дані УЗД (розмір, ЕТП індексної пухлини та метастази у ЛВ) не мали прогностичної цінності для МФ.

Доопераційно виявити МФ вдається не завжди, оскільки додаткові фокуси можуть бути за межами роздільної здатності апаратів УЗД або з інших причин, наприклад, через наявність фонових захворювань, які значно знижують цінність УЗД для диференціації вузлів [91], або можуть залежати від кваліфікації фахівця, класу апарата УЗД.

У метааналізі [124], присвяченому вивченню поширеності та предикторам злоякісності контралатеральних вузлів при унілатеральних мікрокарциномах, зазначено, що МФ, яку виявлено під час доопераційного УЗД, не слід використовувати для прогнозу злоякісності, а остаточна хірургічна стратегія має ґрунтуватися на патологічних результатах, таких як заморожений зріз.

За даними систематичного огляду та метааналізу кількісної оцінки ризику раку кожної клінічної та ультразвукової підозрілої ознаки вузлів ЩЗ [19], вищий ризик злоякісності виявлено для таких ознак (наведено у порядку зниження цінності ознаки): висота вузла перевищує ширину, відсутність ореола Гало, мікрокальцифікати, нерівність контурів, гіпоехогенність, солідна структура вузлів, внутрішньовузлова васкуляризація, сімейний анамнез РЩЗ, розмір вузла ≥ 4 см, поодинокий вузол, опромінення голови/шиї в анамнезі та чоловіча стать. У дослідженні [95] УЗ-ознаки (відсутність ореола, гіпоехо-

генність та мікрокальцифікати вузлів) мали чутливість щодо злоякісності відповідно 56, 44 та 56 %, специфічність — 80, 83 та 94 %. У разі комбінованої оцінки гіпоехогенності або мікрокальцифікатів, або відсутності ореола чутливість УЗ-ознак поліпшилася до 81 % з прийнятною специфічністю 70 %. У роботі А. Рейті [8] множинні мікрокальцинати по периферії вогнища та збільшені (> 5 мм) округлі регіонарні ЛВ, структура яких візуально подібна до такої пухлини, були єдиними патогномонічними УЗ-ознаками, що дали змогу майже 100 % диференціювати дрібні доброякісні та злоякісні вогнища ЩЗ.

Таким чином, при виявленні злоякісності вузлів ЩЗ більше значення має оцінка сукупності ознак, з яких наявність мікрокальцифікатів — найбільш постійна (частіше — провідна) ознака.

Щодо конкретних УЗ-ознак для виявлення МФ дані обмежені та суперечливі. Як зазначено у роботі [118], допомогти в діагностиці МФ може наявність численних підозрілих вузлів або дифузних точкових кальцифікатів. За даними LM Yang та співавт. [132], із УЗ-ознак однобічного РЩЗ незалежними предикторами виникнення прихованої карциноми в контралатеральних вузлах були лише нечіткі межі та МФ в іпсилатеральній частці. При однобічних папілярних мікрокарциномах, за даними YC Lee та співавт. [63], лише відсутність чітко визначеного краю та наявність, імовірно, доброякісного вузла в контралатеральній частці на доопераційних знімках УЗД були незалежними прогностичними чинниками для двобічності.

У дітей УЗД у діагностиці РЩЗ має обмежене значення. У систематичному огляді та метааналізі [1] показано, що УЗ-ознаки є недостатньо точними предикторами доброякісності або злоякісності вузлів ЩЗ у дітей. Із 12 УЗ-характеристик лише наявність внутрішніх кальцифікатів та збільшення шийних ЛВ мали найвищі співвідношення вірогідності РЩЗ. За іншими даними [37], у дітей, крім анормальних ЛВ та мікрокальцифікатів вузла, предиктором злоякісності був розмір вузла > 3,5 см (специфічність щодо прогнозування злоякісності 95 %, але чутливість — 25 %). Найсильнішим предиктором злоякісності зі специфічністю 90 % і чутливістю 70 % була наявність мікрокальцифікатів: у разі їх виявлення вузли у 19 разів частіше були злоякісними. Анормальні ЛВ у 9 разів частіше супроводжувалися злоякісними вузлами. Однак нерівні краї, гіпоехогенність вузла та васкуляризація не були статистично значущими предикторами злоякісності (в 11 % випадків доброякісні вузли мали мікрокальцифікати, у 12 % — виявлено анормальні ЛВ, у 26 % — нерівні межі). У дослідженні

D. Janus та співавт. [51] показано, що відсутність посиленої васкуляризації, мікрокальцифікатів та наявність «ореола» у вузлах не заперечує злоякісності.

Порівняння УЗ-систем стратифікації ризику ATA (American Thyroid Association classification system) із системою звітів і даних з візуалізації ЩЗ Американського коледжу радіології (Thyroid Imaging Reporting and Data System by American College of Radiology, ACR-TI-RADS) у дітей показало, що тестові характеристики обох методів подібні до таких у дорослих, однак жоден окремо не є достатнім для визначення ймовірності злоякісності вузлів. При використанні системи ATA експерти не змогли класифікувати 5,8 % злоякісних і 2,8 % доброякісних вузлів. ACR-TI-RADS продемонструвала більшу відтворюваність. Таким чином, вона могла б бути більш прийнятною для дітей, як об'єктивніша [75], але в дослідженні L. Scarpatto та співавт. [108] виявлено високий рівень пропущених злоякісних новоутворень (~50 %) при використанні систем стратифікації ризику ACR-TI-RADS, EU-TIRADS (Європейської), K-TIRADS (Корейської) і ATA. D. M. Richman та співавт. [105] також вважають, що використання критеріїв ACR-TI-RADS у дітей з вузлами ЩЗ не є адекватним, оскільки велика частка (22,1 %) випадків раку може бути пропущена під час первинного відвідування пацієнта.

У пілотному дослідженні [20] вивчено клінічну користь модифікованого для дітей та підлітків McGill Thyroid Nodule Score (MTNS, оцінка вузлів ЩЗ за Макгіллом для доопераційного прогнозування ризику розвитку ДРЩЗ з урахуванням конкретного вузла у дорослих). Гіпоехогенність, мікрокальцифікати і анормальні ЛВ були пов'язані з підвищеним ризиком злоякісності, але підвищена васкуляризація, форма «вище, ніж ширше», макрокальцифікати та більші розміри не були пов'язані зі злоякісними вузлами. У вузлах з невизначеною цитологією (Bethesda III та IV) MTNS, модифікована для дітей та підлітків, продемонструвала добру диференціацію між доброякісними та злоякісними захворюваннями. Автори дослідження припускають, що комплексна система оцінки MTNS може бути корисним доопераційним інструментом для оцінки ризику злоякісності новоутворень ЩЗ у дітей та підлітків, зокрема для диференціювання вузлів з невизначеною цитологією на категорії вищого і нижчого ризику. Однак дослідження А. Крео та співавт. [27] показало, що модифікована MTNS прогнозує злоякісність у молодших пацієнтів менш точно.

Під час оцінювання вогнищевої патології при сонографії слід пам'ятати про особливості УЗ-картини ЩЗ

у дитячому віці [75]: притаманну дифузно склерозуючому варіанту (ДСВ) ПРЩЗ дифузну інфільтрацію частки або всієї залози гіперехогенними вогнищами, що являють собою точкові кальцифікати, які часто не мають вогнищевого ураження і асоціюються з метастатичною шийною лімфаденопатією; часті ознаки ектопічних залишків тимуса всередині ЩЗ, що слід диференціювати із карциномою; більшу поширеність злоякісних новоутворень серед сонографічно проміжних вузлів; меншу поширеність форми вузлів «вище, ніж ширше»; метастази у шийні ЛВ слід відрізняти від виразних реактивно змінених шийних ЛВ, характерних для дитячого віку.

УЗД у дітей з МФ. Майже кожна четверта дитина мала приховане двобічне захворювання (із 172 залучених у дослідження пацієнтів 38,4 % мали двобічне захворювання, у 23,0 % його діагностовано після операції) [17]. Є дані, що доопераційна візуалізація у дітей з ПРЩЗ точніше виявляла двобічну МФ (у 48 із 73 дітей, 66 %), ніж однобічну (у 9 із 25 дітей, 36 %) [16]. У дітей сонографічні ознаки (солідна паренхіма, кальцифікати, нерівність контурів і аномальні ЛВ) лише при однофакторному аналізі мали асоціації з двобічним захворюванням [22]. Як установили Н. Baumgarten та співавт. [17], доопераційними предикторами двобічного захворювання були МФ за даними УЗД, широка інвазивність ПРЩЗ за даними УЗД та наявність лімфаденопатії.

Таким чином, попри високу роздільну здатність сучасних апаратів УЗД, у виявленні МФ цей метод має обмежене значення, хоча чутливість УЗД щодо виявлення двобічності іноді може бути кращою, ніж щодо виявлення однобічної МФ. За даними досліджень, у дітей найбільш вірогідні УЗ-ознаки злоякісності не всі і не завжди мають самостійне значення у виявленні двобічного захворювання.

ЗНАЧЕННЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТІ

Мультифокальність при ПРЩЗ пов'язана з поширеним захворюванням і традиційно вважається несприятливим прогностичним чинником, але в літературі тривають дискусії щодо незалежного значення МФ у розвитку рецидиву, прогресування та смертності при ПРЩЗ [10, 53, 110]. Неоднозначні висновки деяких досліджень щодо МФ як прогностичного чинника при ПРЩЗ можуть бути пов'язані з дизайном або умовами дослідження, наприклад, МФ ПРЩЗ часто не виявляється, оскільки при оцінці патології досліджують лише репрезентативні ділянки, а не всю залозу [93].

Порівняно з монофокальним ураженням мультифокальним високодиференційованим тиреоїдним карциномам притаманний агресивніший перебіг: при МФ частіше траплялися вищі категорії T і N за TNM-класифікацією, випадки неінкапсульованості, були характерними більша кількість повторних втручань, курсів РІТ і частіші метастази у ЛВ ший та легенях [135]. У роботі Б. Гуда [2] встановлено, що хворі з МФ ПРЩЗ порівняно з пацієнтами з уніфокальними папілярними карциномами частіше потребували проведення 3 курсів РІТ і більше, мали гірший післяопераційний прогноз за системою MACIS (distant Metastasis, patient Age, Completeness of resection, local Invasion, and tumor Size (віддалені метастази, вік пацієнта, повнота резекції, місцева інвазія та розмір пухлини)), а також вищу смертність. Метааналіз [53] показав, що МФ при ПРЩЗ є значущим чинником ризику прогресування захворювання та підвищує ризик рецидиву захворювання, маючи сильний зв'язок із відомими чинниками прогресування захворювання (метастазами в ЛВ, ЕТП, розміром пухлини > 1 см). За результатами дослідження В. Гуда та співавт. [43], МФ разом з іншими ознаками пухлини є незалежним і важливим чинником, що визначає прогноз виживання пацієнтів з ДРЩЗ. При ПРЩЗ МФ пухлини є незалежним чинником ризику рецидиву [24, 23, 115], пов'язана з агресивнішим перебігом і гіршим прогнозом [41].

Метааналіз 15 досліджень (9665 пацієнтів), присвячений вивченню відмінностей між однобічним уніфокальним ПРЩЗ та однобічним МФ ПРЩЗ [139], показав, що пацієнти з МФ однобічним ПРЩЗ частіше мали метастази у центральні лімфатичні вузли (ЦЛВ), лівобічні лімфатичні вузли (ЛЛВ), вищу стадію за TNM і рецидиви/персистенцію захворювання, ніж пацієнти з уніфокальним однобічним ПРЩЗ. Кількість вогнищ первинної пухлини та інші доопераційні сонографічні особливості (розмір і тиреоїдит Хашимото (ТХ)) були незалежними прогностичними чинниками для метастазування у шийні ЛВ у пацієнтів з ПРЩЗ [129]. Окрім того, метааналіз [34] показав, що наявність навіть 2 пухлинних вогнищ при ПРЩЗ слід розглядати як чинник метастазування у ЦЛВ, прогностична роль зростає при кількості вогнищ 3 та більше.

При папілярних мікрокарциномах МФ значною мірою пов'язана з ризиком метастазів у ЛВ, що показано в метааналізах публікацій і власних даних дослідників [100, 140]. Однобічна МФ була одним з незалежних предикторів у моделі прогнозування ризику метастазування при мікрокарциномах [47].

Систематичний огляд та метааналіз [126] показали, що при CN0 папілярній мікрокарциномі МФ підвищувала ризик розвитку метастазів у ЦЛВ у 1,88 разу і була одним з надійних клінічних предикторів метастазування у ЦЛВ. Мультифокальність пухлини була змінною з високою прогностичною цінністю в дослідженнях, присвячених побудові прогностичних номограм виникнення метастазів у ЦЛВ [17, 118].

Взаємозв'язки між метастазуванням у ЛВ, МФ та локалізацією вогнища у частці ЩЗ продемонстровано в деяких публікаціях. Так, у систематичному огляді та метааналізі [74] показано, що у пацієнтів з ПРЩЗ МФ і локалізація пухлини у верхній третині частки ЩЗ належали до значущих чинників ризику метастазування в ЛВ. У пацієнтів з неінвазивним та клінічно негативним (cN0) ПРЩЗ на стадії T1-T2 МФ і локалізація пухлини в нижньому полюсі були незалежними предикторами метастазування у ЦЛВ поряд з іншими важливими чинниками [144]. Однак для метастазування у ЛЛВ локалізація вогнища у верхньому полюсі ЩЗ була одним з незалежних чинників ризику на відміну від МФ, яка мала зв'язок з метастазами у ЛЛВ лише в однофакторному аналізі [101].

Систематичний огляд і метааналіз [55] 26 досліджень із загальною кількістю 33 976 пацієнтів показали, що МФ значною мірою пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву у пацієнтів із ПРЩЗ, тоді як виживаність, специфічна для раку, не відрізнялася (була порівнянною) у групах. *Рецидив при МФ був пов'язаний з розміром первинної пухлини, кількістю вогнищ пухлини і віком пацієнта (відношення ризиків для дітей та дорослих пацієнтів становив 3,19 та 1,89 відповідно).*

Б.Б. Гуда [2] вважає, що важливими для прогнозу виживання хворих як з папілярними, так і з фолікулярними карциномами, є низка чинників, але найважливішим є розмір пухлини, з яким пов'язані інші чинники, — метастазування, МФ, ріст, інтратиреоїдна та екстратиреоїдна інвазія, виникнення рецидиву, зокрема розмір пухлини є більш суттєвим, ніж кількість пухлинних локусів для несприятливого прогнозу.

У дослідженні J. Manso та співавт. [73] МФ та двобічність самі по собі не мали прогностичного впливу на персистенцію/рецидив ПРЩЗ або смертність, а незалежним предиктором персистенції/рецидиву або смерті при МФ ПРЩЗ була сума діаметрів поодиноких вогнищ (sum of the diameters of single foci (SDSF)), яка, на думку дослідників, краще відображує пухлинне навантаження, ніж розмір найбільшого вогнища, а значення SDSF < 40 мм давало змогу ідентифікувати пацієнтів з дуже низьким ризиком

персистенції/рецидиву МФ ПРЩЗ, оскільки БРВ була значно меншою при SDSF $\geq$ 40 мм.

Значення загального діаметра пухлин у прогнозуванні поведінки МФ ПРЩЗ, зокрема мікрокарцином, вивчали також в інших дослідженнях. Q. Zhao та співавт. [140] виявили, що МФ папілярні мікрокарциноми із загальним діаметром пухлини > 1 см мають ризик розвитку метастазів у ЛВ, порівнянний з таким клінічного папілярного раку, а частота метастазів у ЛВ була значно вищою, ніж при уніфокальних пухлинах діаметром $\leq$ 1 см. Значні відмінності за ЕТП, локальною інфільтрацією, метастазуванням у ЦЛВ та прогнозом виявили С. Liu та співавт. [68]: уніфокальні пухлини діаметром $\leq$ 1 см значно відрізнялися від МФ мікрокарцином із загальним діаметром пухлини > 1 см, а мультифокальні — між собою при загальному діаметрі пухлини $\leq$ 1 або > 1 см. У дослідженні L. Hiti та співавт. [47] при мікрокарциномах загальний діаметр пухлини > 10 мм і односторонній МФ використано для побудови моделі прогнозування ризику метастазування, яка мала чутливість 60,98 % і специфічність 75,61 %. Однак В. Zhou та співавт. [142] вважають, що при МФ мікрокарциномах обчислення загального діаметра пухлини для оцінки несприятливої біологічної поведінки є недостатнім і обмеженим, необхідно провести додаткові дослідження. У дослідженні А. А. Там і співавт. [117] виявлено, що у пацієнтів з МФ папілярними мікрокарциномами та ПРЩЗ зниження величини співвідношення найбільшого діаметра пухлини до загального діаметра пухлини пов'язане з капсулярною інвазією, ЕТП і метастазами у ЛВ. Автори дослідження вважають, що використання цього показника може бути особливо корисним для виявлення агресивної поведінки при МФ папілярних мікрокарциномах. На думку J. S. Руо [99], загальна площа поверхні пухлин може бути корисною для диференціювання агресивних МФ папілярних карцином від сприятливіших випадків. У цьому дослідженні МФ пухлини були тісно пов'язані з ЕТП, метастазуванням у ЛВ та вищою стадією пухлини. Мультифокальні папілярні карциноми із загальною площею поверхні > 3,14 см² демонстрували агресивнішу поведінку, ніж уніфокальні та МФ мікрокарциноми з меншою загальною площею поверхні ($\leq$ 3,14 см²).

У публікації W. Wang [125] двобічність (білатеральність) розглядається як особливий тип МФ, оскільки тісніше пов'язана з агресивними клініко-патологічними характеристиками ПРЩЗ, а пацієнти з двобічним захворюванням мають меншу БРВ порівняно з пацієнтами як з уніфокальним ПРЩЗ, так і з одно-

бічним МФ ПРЩЗ. Білатеральні пухлини більшого розміру частіше мають ЕТП і метастазування в ЛВ, на момент діагностики — більш запущену стадію. Є дані, що двобічна МФ є незалежним чинником ризику не лише рецидиву, а й віддалених метастазів та смертності [103]. Дослідниками [36] виявлено, що серед пацієнтів із солітарним доопераційним ПРЩЗ двобічність (прихована карцинома в контралатеральній частці) є незалежним предиктором рецидиву. Вони розробили 10-бальну модель прогнозування груп високого ризику прихованої карциноми.

Однак є повідомлення, що білатеральність на відміну від МФ не пов'язана з рецидивом або персистенцією ПРЩЗ [56]. У систематичному огляді та метааналізі [74] не виявлено її суттєвої кореляції із метастазуванням у ЛВ, а у пацієнтів з неінвазивним і клінічно негативним (cN0) ПРЩЗ на стадії T1-T2 білатеральність була пов'язана з метастазуванням у ЦЛВ лише в однофакторному аналізі [144]. За даними П.О. Ліщинського та співавт. [5], контралатеральне ураження ЩЗ і багатофокусність ураження не можуть бути надійними прогностичними чинниками підвищеного ризику локорегіонарного метастазування ПРЩЗ. Крім того, встановлено, що двобічні та однібічні МФ карциноми мали однакову частоту локорегіонарних і віддалених рецидивів, білатеральність при багатовогнищевому ПРЩЗ не пов'язана з гіршим прогнозом, а більшість випадкових контралатеральних пухлин є мікрокарциномами і не змінюють категорії ризику рецидиву та виживання [98]. Наявність однібічної МФ у пацієнтів після ЛЕ не мала суттєвого впливу на регіонарний рецидив [33, 40, 128] чи вірогідність контралатерального ПРЩЗ та виживаність хворих [45]. Відсутність самостійного прогностичного впливу МФ на клінічні результати продемонстрували результати кількох досліджень [42, 53, 110].

Таким чином, більшість, але не всі дослідження показали, що МФ при ПРЩЗ є незалежним чинником прогресування, рецидиву, зокрема метастазування у ЛВ.

ЗНАЧЕННЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТІ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

За даними ретроспективного аналізу великої когорти дітей із РЩЗ, виявлено, що у дітей з МФ ПРЩЗ частота рецидивів вище, ніж у дорослих пацієнтів, а також, що у молодших пацієнтів МФ, а не вік на момент встановлення діагнозу прогнозує рецидив. У групі дітей більшість МФ пухлин були макроскопічними (93,8%) на відміну від дорослих (65,5%), чим автори пояснювали вищу частоту рецидивів у дітей

з МФ ПРЩЗ порівняно із дорослими [62]. У метааналізі [102] МФ визнано чинником ризику рецидиву захворювання при ДРЩЗ у молодих пацієнтів (до 21 року). Однак велике корейське дослідження [92] не виявило жодного зв'язку між рецидивом у дітей з ДРЩЗ з такими чинниками, як вік, стать, екстракапсулярна інвазія, білатеральність, МФ, тиреоїдит, метастази у ЦЛВ, ЛЛВ, тип операції та РЙТ. У дослідженні J.C. Rubinstein та співавт. [107] МФ поряд з іншими ознаками була предиктором рецидиву лише при однофакторному аналізі, тоді як багатофакторний аналіз залишив лише расу (не європейську) незалежним предиктором рецидиву ПРЩЗ.

Серед 740 пацієнтів із РЩЗ (94,9% ПРЩЗ) віком до 15 років на момент операції МФ карциноми була одним з незалежних параметрів, які мали суттєвий зв'язок з ризиком рецидиву у ЛВ [30]. Зв'язок між збільшенням кількості пухлин та метастазами у ЛВ показано у дослідженні С. Paik та співавт. [89]. Мультифокальність була незалежним чинником метастазування у центральні ЛВ поряд з іншими показниками у дітей та підлітків з ПРЩЗ [71, 111].

Виявлено, що МФ була незалежним чинником ризику для кількості метастазів у ЦЛВ і ЛЛВ [44], а дослідження D. Q. Ngo та співавт. [82] показало, що у дітей з ПРЩЗ МФ, максимальний діаметр пухлини, ЕТП і метастази у ЦЛВ були незалежними чинниками ризику метастазування у ЛЛВ. У дослідженні W. Liang [67] виведено формулу розрахунку комбінованого предиктора для латерального метастазування у ЛВ при дитячому ПРЩЗ (Кількість метастазів + 0,31 · Розмір пухлини + 0,115 · Кількість метастазів у ЦЛВ), яка показала добру точність ($\geq 2,2744$). Прогностична цінність цих чинників для метастазування у ЛЛВ у порядку важливості така: комбінований предиктор, кількість метастатичних ЦЛВ, розмір пухлини та МФ. Крім того, МФ враховано при побудові номограми прогнозування регіонального метастазування у ЛВ у пацієнтів підліткового віку з ДРЩЗ, що також показала добрі результати щодо прогнозування [79]. Ці дослідники провели ретроспективний аналіз клінічно-патологічних характеристик 1930 пацієнтів віком від 10 до 24 років з ДРЩЗ та визначили 6 прогностичних чинників регіонального метастазування у ЛВ (вік, раса, гістологія, МФ, екстратиреоїдна інвазія та розмір пухлини), які були використані для побудови прогностичної номограми. Віддалені метастази раку ЩЗ були пов'язані з кількістю вогнищ пухлини лише при однофакторному аналізі, а при багатофакторному аналізі це не мало істотного впливу [69].

Таким чином, більшість досліджень показали, що у дітей МФ при ПРЩЗ впливає на ризик рецидиву та є незалежним предиктором метастазування у ЛВ (ЦЛВ, ЛЛВ).

ПРЕДИКТОРИ МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТІ

Опромінення

Іонізуювальне опромінення є найважливішим з відомих чинників ризику розвитку РЩЗ, особливо, ПРЩЗ, який найчастіше діагностують після опромінення [50, 144]. Ризик розвитку ДРЩЗ підвищений після опромінення внаслідок техногенних аварій, а також діагностичного опромінення та променевої терапії злоякісних пухлин (найчастіше це лімфома Ходжкіна, пухлини центральної нервової системи) [27, 94]. Ризик РЩЗ може виникати при дозах $< 0,2$ і $< 0,1$ Гр [70], а у дітей молодшого віку — при дозах 0,05—0,1 Гр [50].

В осіб, які були віком до 18 років під час опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС, тенденція до збільшення захворюваності на РЩЗ зберігається протягом останніх 30 років [11]. «Діти Чорнобиля» мають підвищений ризик розвитку РЩЗ, оскільки латентний період радіаційно-індукованого РЩЗ триває, ймовірно, набагато довше, ніж 30 років [12]. У дослідженні Н. Yamamoto [131] рівень виявлення РЩЗ і потужність дози радіації показали статистично значущі зв'язки доза-реакція, що підтвердило, що радіаційне забруднення внаслідок аварії на АЕС у м. Фукусіма пов'язане з частотою виявлення РЩЗ у дітей та підлітків, хоча в одному з попередніх досліджень [84] регіональні відмінності в дозах опромінення не були пов'язані з підвищенням ризику РЩЗ серед дітей у м. Фукусіма протягом 4—6 років після аварії на АЕС.

В опроміненіх після Чорнобильської аварії дорослих та дітей РЩЗ мав агресивніші характеристики [23, 144]. Частота МФ була значно вищою серед опромінених пацієнтів (33 % проти 24 %, $p < 0,05$), а серед працівників, зайнятих на відновних роботах, становила 41 % [23]. За даними дослідження Т.І. Bogdanova та співавт. [18], інтегративний «показник інвазивності», який ґрунтується на п'яти характеристиках раку, є вищим при радіогенному ПРЩЗ, особливо у дітей. Однак у роботі Н.Я. Кобринської [135] зв'язок між збільшенням частки папілярних МФ карцином та впливом радіаційного чинника не підтверджено.

Аналіз злоякісної патології ЩЗ у когорті дітей та підлітків з Білорусі, які зазнали впливу радіоїоду після аварії на ЧАЕС, показав, що високі дози опромінення ЩЗ були пов'язані з більшою ймовірністю МФ раку та множинної вузлової патології [134].

У дослідженні віддалених результатів лікування пост-Чорнобильського ПРЩЗ у білоруських дітей та підлітків показано, що МФ ріст пухлини та вік до 15 років на момент виявлення були основними чинниками ризику для локорегіонарних рецидивів у разі неТТЕ [40]. У міру дорослішання пацієнтів виявлено значне зниження частки ПРЩЗ з М1, фіброзом, судинною та лімфатичною інвазією і збільшення кількості випадків МФ росту та фонові патології (більшість — автоімунний тиреоїдит) [40]. Дослідження, проведене у дітей з ДРЩЗ (90 % — ПРЩЗ) [22] показало, що радіаційне опромінення в анамнезі пов'язане з майже 7-разовим підвищенням ризику двобічного захворювання, і мало граничне статистичне значення, при цьому позитивна прогностична цінність становила 71 %, а у підгрупі пацієнтів (сN0) опромінення та МФ первинної частки були незалежно пов'язані з двобічним захворюванням.

Таким чином, опромінення в анамнезі підвищує ризик розвитку РЩЗ, особливо у дитячому віці, сприяючи агресивніші, зокрема МФ пухлини.

Стать і вік

У роботі Н.Я. Кобринської [135] найуразливішою віковою групою щодо МФ росту високодиференційованих тиреоїдних карцином були пацієнти віком понад 34 роки, статистично значущих відмінностей за статтю не виявлено. У дослідженні В. Guda та співавт. [43] статистично значущу різницю між уніфокальним і МФ ПРЩЗ відзначено лише у пацієнтів літнього віку (> 60 років), гендерної відмінності за частотою МФ ПРЩЗ не виявлено: 18,8 % (750/3982) та 17,7 % (172/974) у жінок та чоловіків відповідно. З молодшим віком пацієнтів пов'язане частіше виявлення прихованого раку контралатеральної частки при одnobічному ПРЩЗ з контралатеральними «доброякісними» за даними УЗД вузлами [121].

У дослідженні S.Y. Park [93] лише чоловіча стать була незалежним предиктором МФ ПРЩЗ. Ризик МФ ПРЩЗ був приблизно втричі вищим у чоловіків порівняно із жінками (вік і сімейний анамнез не мали прогностичного значення). Чоловіча стать поряд з іншими чинниками підвищувала ризик іпсилатеральної прихованої карциноми у пацієнтів з клінічно солітарним ПРЩЗ [36]. Однак у метааналізі [53] чоловіча стать не сприяла значному підвищенню частоти МФ так само, як і вік > 45 років. Не виявлено сильного зв'язку між віком і статтю в метааналізах при одnobічному уніфокальному та МФ ПРЩЗ [139], а також при двобічних карциномах [137].

Дитячий вік

Багатоцентрове ретроспективне когортне дослідження поширеності та чинників ризику МФ захворювання у дітей з ПРЩЗ [16] показало, що вік (≤ 10 років) є предиктором МФ та двобічного МФ захворювання. У дослідженні Y. Gui та співавт. [44] показано, що вогнища раку у віковій групі < 14 років були агресивнішими та переважно МФ порівняно з групою 14—18 років. Дослідження S. Park [92] показало, що вікова група < 15 років мала агресивніші чинники, зокрема білатеральність і МФ. У дітей з ПРЩЗ молодший вік на момент встановлення діагнозу був пов'язаний з більшою часткою МФ [62]. Однак дослідження C. E. Cherella [22] не виявило незалежного зв'язку між ризиком двобічного захворювання та будь-якими доопераційними характеристиками пацієнтів за винятком граничного зв'язку з опроміненням.

Таким чином, у дорослих значення віку та статі як предикторів МФ є суперечливими, а у дітей, за даними більшості досліджень, молодший вік асоціюється з МФ.

Ожиріння

Останнім часом ожирінню (ОЖ) приділяється багато уваги щодо наявності зв'язків між ОЖ та розвитком пухлин. Ожиріння пов'язане з хронічним запаленням, що характеризується неспецифічною активацією імунної системи, збільшенням чинників запалення та виробленням цитокінів і адипокінів, прямо або опосередковано визначає проліферацію клітин та спричиняє пухлиноутворення в різних тканинах, зокрема в ЩЗ [38]. Метааналіз [109] виявив статистичне значущє збільшення ризику РЩЗ в осіб із надлишковою масою тіла на 25 % порівняно з однолітками з нормальною масою тіла, в осіб з ОЖ — на 55 %. Збільшення індексу маси тіла (ІМТ) на 5 од., маси тіла на 5 кг, обводу талії або стегон на 5 см і величини співвідношення обводу талії та стегон на 0,1 було пов'язане з підвищенням раку ЩЗ, відповідно на 30, 5, 5 і 14 %. Ожиріння було сильно пов'язане з папілярним, фолікулярним і анапластичним РЩЗ, але обернено пропорційно корелювало з медулярним РЩЗ. За даними іншого метааналізу [71], ОЖ було пов'язане з підвищеним ризиком РЩЗ, за винятком медулярного РЩЗ.

За даними C. Trésallet і співавт. [119], пацієнти з надмірною масою тіла або ОЖ не мали вищого ризику ПРЩЗ порівняно з особами з нормальною масою тіла, хоча в цьому дослідженні пацієнти з ПРЩЗ і ОЖ мали підвищений ризик персистування захворювання. M. Rotondi та співавт. [106] не під-

твердили зв'язку між ОЖ та ДРЩЗ. У дослідженні О. П. Нечая та співавт. [7] не встановлено причинно-наслідкового зв'язку між надлишковою масою тіла і ризиком розвитку РЩЗ, а високий ІМТ (> 25 кг/м²) не може бути його надійним предиктором. Автори не виключають, що відсутність взаємозв'язку між ОЖ і РЩЗ у дослідженні пов'язана з іншими чинниками. У пацієнтів з результатами тонкоголкової аспіраційної біопсії невизначеної значущості вищий ІМТ корелював з нижчими показниками злоякісності ЩЗ у всіх пацієнтів, крім жінок віком понад 45 років [78].

Зв'язок між ОЖ та надмірною масою тіла і МФ та іншими показниками агресивності ПРЩЗ встановлено у багатьох публікаціях [16, 33, 42, 52, 74]. Так, у систематичному огляді та метааналізі [33] показано зв'язок між вищим ІМТ і МФ, розміром пухлини та ЕТП, при цьому підвищений ІМТ асоціювався з МФ у пацієнтів як із надлишковою масою тіла, так і з ОЖ. У метааналізі [84] виявлено, що ОЖ асоціювалося не лише з МФ, більшим розміром пухлини, ЕТП, а й з ураженням ЛВ. Асоціації були виразнішими у міру збільшення ІМТ, але не встановлено зв'язку між ІМТ та білатеральністю, судинною інвазією чи поширенням метастазів. Метааналіз [28] виявив вищий рівень МФ при ПРЩЗ у групі з ОЖ порівняно із пацієнтами з нормальною масою тіла. Окрім того, ОЖ було пов'язане зі старшим віком, чоловічою статтю, розміром пухлини ≥ 1 см, ЕТП, вищою стадією за TNM, але доопераційний рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові, судинна інвазія, метастази у ЛВ, віддалені метастази та рецидив не були пов'язані з ОЖ. У дослідженні S. Zhao та співавт. [141] ОЖ було незалежним предиктором для пухлин розміром > 1 см (при кожному 5-бальному підвищенні ІМТ підвищувався ризик розміру пухлини > 1 см на 13,7 %, а МФ — на 25,3 %), але не виявлено різниці за метастазуванням у шийні ЛВ. Однак у дослідженні J. E. Paes [88] ОЖ, хоча й було пов'язане зі збільшенням захворюваності на РЩЗ, але вищий ІМТ не був пов'язаний з агресивнішими ознаками пухлини та більшою ймовірністю рецидиву/персистенції.

Значно вищий ризик білатеральності, МФ ПРЩЗ, мінімального ЕТП мали пацієнти із надлишковою масою тіла та ОЖ порівняно із особами з нормальною масою тіла [54]. В іншому повідомленні [64] зазначено, що ОЖ підвищувало ризик кальцифікації пухлинної тканини, при цьому звапнення прямо пропорційно корелювало з МФ, Т-розміром, ЕТП, просунутою Т- та N+-стадіями і більшою кількістю метастазів у ЛВ. Пацієнти з ОЖ та кальцифікацією пухлинної

тканини мали вищий ризик ЕТП і N+стадії порівняно з особами з нормальною масою тіла.

За даними систематичного огляду та метааналізу зв'язків між ОЖ та 8 видами раку в молодому віці, збільшення ІМТ на кожні 5 кг/м² прямо пропорційно пов'язане з РЩЗ та іншими типами раку [46]. У дітей перехресне дослідження виявило, що підвищені рівні загального або абдомінального ОЖ, виміряні за допомогою ІМТ, площі поверхні тіла та співвідношення обводу талії та стегон, були пов'язані зі значним підвищенням ризику розвитку вузлів ЩЗ, особливо множинних вузлів у дівчаток і поодиноких вузлів у хлопчиків [123]. Серед пацієнтів віком до 21 року виявлено значущу різницю за медіаною показника ІМТ з при доброякісних та злоякісних вузлах, а збільшення ІМТ з було суттєво та незалежно пов'язане з ймовірністю злоякісних новоутворень у вузлах [87]. Автори цього дослідження вважають, що показник ІМТ з слід розглядати як клінічний чинник ризику при прийнятті рішення про операцію з приводу вузла ЩЗ у пацієнтів молодшого віку. Проспективне дослідження із 300 473 учасниками віком до 18 років у м. Фукусіма виявило, що ОЖ було пов'язане із захворюваністю на РЩЗ (ризик РЩЗ, скоригований за різними параметрами, становив 2,23 (1,01, 4,90) для осіб з ОЖ порівняно з особами без нього), при цьому регіональні відмінності за дозою опромінення не були пов'язані з підвищенням ризику РЩЗ [84].

Більшість досліджень демонструють, що ОЖ призводить до агресивнішого РЩЗ, зокрема МФ у дорослих. У дітей ОЖ може спричинити вузлоутворення та РЩЗ, однак ці дані потребують уточнення. Важливість встановлення зв'язків МФ при РЩЗ та ОЖ полягає в тому, що цей чинник належить до модифікованих чинників ризику, що має значення для профілактики захворювань, а також у тому, що він може бути врахований разом з іншими чинниками при індивідуальній доопераційній оцінці ризику.

Автоімунний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимото)

У дорослих ТХ частіше спостерігається при ПРЩЗ, ніж при доброякісних захворюваннях ЩЗ та інших карциномах [61], є чинником ризику РЩЗ і ПРЩЗ [130]. Є дослідження, в яких показано, що ТХ може бути захисним чинником при прогресуванні ПРЩЗ [61, 68, 118]. У дорослих ПРЩЗ у поєднанні з ТХ частіше буває МФ [31, 49, 66, 68, 118]. Частота випадків багатофокусного росту папілярних карцином була вдвічі вища за наявності в залозі разом із карциномою хронічного тиреоїдиту [2].

У дорослих ТХ, вік і МФ були тісно пов'язані з метастазами у центральні ЛВ [66], крім того частота метастазів у центральні ЛВ серед пацієнтів з ТХ з рівнем антитіл до тиреопероксидази (АТПО) > 1300 МО/мл була значно вищою за наявності МФ порівняно із однофокусним ПРЩЗ [32], але Y. Zhou та співавт. [143] не виявили суттєвих відмінностей за МФ, розміром пухлини та частотою метастазів у центральні або бічні ЛВ шиї між групами з позитивними АТПО, антитілами до тиреоглобуліну (АТТГ) і контрольною групою, зокрема позитивність АТПО та/або АТТГ не були ідентифіковані як чинники ризику або чинники захисту від метастазів у ЛВ при РЩЗ (переважно ПРЩЗ).

За даними метааналізу [137], ТХ був слабо пов'язаний з контралатеральним прихованим ПРЩЗ, але при папілярних мікрокарциномах з контралатеральними клінічно негативними вузлами, за даними систематичного огляду та метааналізу [124], ТХ був одним із чинників ризику злоякісного новоутворення на протилежному боці.

S. Dong та співавт. [31] виявили, що високий рівень АТПО (> 1300 МО/мл) є остаточним індикатором МФ ПРЩЗ у дорослих пацієнтів із ТХ. У подальшому ця дослідницька група [32] виявила, що маркерами МФ ПРЩЗ при ТХ є не лише рівень АТПО > 1300 МО/мл, а й підвищений рівень ТТГ (однак лише разом із АТПО > 1300 МО/мл), підвищена експресія СК-19, а також наявність мутації *BRAF* та перебудов *RET/PTC*.

У дитячому віці ТХ асоціюється з підвищеною частотою ПРЩЗ [115, 135]. Однак при оцінці зв'язку між агресивністю ДРЩЗ у дітей з ТХ та без нього не виявлено статистично значущих відмінностей між групами як за частотою МФ, так і за демографічними даними, ЕТП, лімфоваскулярною інвазією, метастазами у ЛВ чи легені, рецидивом захворювання або РЙТ, але пацієнти з ТХ та ДРЩЗ частіше мали МФ, менші пухлини та мікрокальцифікати [133]. Дослідження у дітей з ДРЩЗ не виявило різниці за МФ пухлин, розміром пухлини, ЕТП, метастазуванням у ЛВ, рівнем ТТГ, БРВ між групами з ТХ або без нього [104]. Дослідники припускають, що у дітей та підлітків з ПРЩЗ ТХ не впливає на метастази у ЛВ або віддалені метастази [135].

У дорослих ПРЩЗ при поєднанні з ТХ частіше буває МФ, однак роль ТХ як самостійного чинника ризику МФ суперечлива. У дітей ТХ асоціюється з ПРЩЗ/ДРЩЗ, але впливу на МФ не доведено.

Тиреотропний гормон

У дорослих ТТГ був одним із незалежних чинників ризику білатеральності при МФ ПРЩЗ [98]. На

думку авторів, ТТГ можна вважати доопераційним індикатором, здатним прогнозувати МФ. Як зазначено вище, підвищений вміст ТТГ лише разом із титром антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТРО-Ab) > 1300 МО/мл був маркером МФ ПРЩЗ при ТХ [31].

Деякі генетичні маркери

За даними метааналізів, у дорослих мутація *BRAF* була пов'язана з МФ та іншими клініко-патологічними чинниками при ПРЩЗ [138], зокрема при мікрокарциномах [72], але метааналіз [137] показав, що мутація *BRAF* була слабо пов'язана з контралатеральним прихованим ПРЩЗ.

У дітей з ДРЩЗ злиття генів є частішими генетичними змінами [2, 96]. Показано, що у дітей з ДРЩЗ гени злиття траплялися майже на 50 % частіше, ніж одноточкові мутації, але не виявлено чіткого зв'язку між основними генетичними змінами та гістопатологічними ознаками (зокрема з кількістю метастазів) і клінічним статусом пацієнтів під час останнього спостереження [14]. При ПРЩЗ гени злиття виявлено у 55,9 % дітей (частіше траплялися злиття *RET*, *NTRK3*). Крім того, виявлено, що вони пов'язані з агресивнішим захворюванням [96]. Гени злиття *NTRK* при ПРЩЗ виявлено у 16,3 % дітей та 5,7 % дорослих, причому *NTRK1*-карциноми були асоційовані з більшою частотою МФ пухлини та віддалених метастазів, інвазивнішими, ніж карциноми, що містять злиття *NTRK3*. Крім того, в жодному зразку доброякісної тканини (доброякісні пухлини, хронічний лімфоцитарний тиреоїдит) не виявлено злиття гена *NTRK* [97]. Автори дослідження вважають, що доопераційне виявлення онкогенного гена злиття *NTRK* у вузлі ЩЗ асоціюється із високим ризиком МФ та 100 % імовірністю злоякісності. Крім того, вони наполягають на необхідності тестування всіх вузлів у разі МФ ПРЩЗ через можливість виявлення різних мутацій, які можуть вплинути на лікування пацієнта, оскільки при МФ можуть співіснувати різні варіанти генетичних змін (в одного пацієнта з МФ ПРЩЗ ген злиття *NTRK* виявлено в одному вузлі ЩЗ, а мутацію *BRAF V600E* — в іншому).

За даними S. Onder та співавт. [86], при дитячому ПРЩЗ класична архітектура з мультицентричністю та локальним рецидивом корелювала з мутацією *BRAF* (V600E), але в дослідженні M. I. Cordioli та співавт. [25] у дітей мутація *BRAF* (V600E) була пов'язана із старшим віком та більшим розміром пухлини, а *RET/PTC3* — з більшим розміром пухлини і МФ.

У дорослих мутація *BRAF* має зв'язок з МФ, дані у дітей суперечливіші. Гени злиття *RET* і *NTRK* у дітей

трапляються частіше, ніж у дорослих, мають асоціацію з більшою агресивністю, зокрема МФ пухлини.

Метастази в лімфатичні вузли

У роботі Б. Б. Гуда [2] МФ у пацієнтів з ДРЩЗ (ПРЩЗ — 89,7 %) мала асоціації з метастазуванням у ЛВ. У дорослих виявлення метастазів у ЛВ було одним із незалежних прогностичних чинників контралатерального прихованого ПРЩЗ [21, 24]. У метааналізі [137] показано, що одним із значущих чинників ризику контралатерального прихованого вогнища ПРЩЗ було метастазування у ЦЛВ. Однак є дані, що метастази у ЛВ (за даними УЗД та патогістологічно) не продемонстрували прогностичної цінності для МФ у пацієнтів із солітарним ПРЩЗ [93].

У дітей показано, що наявність лімфаденопатії було одним із доопераційних предикторів двобічного захворювання, а діти з двобічним захворюванням частіше мали ураження ЦЛВ [17]. Однак у дослідженні С. Е. Cherella та співавт. [22] клінічно очевидне ураження ЛВ (cN1) не мало незалежного зв'язку з двобічним захворюванням (білатеральність лише при однофакторному аналізі мала асоціації з аномальними ЛВ за УЗД). У дітей із cN0 імовірність двобічного захворювання зростала при гістопатологічному виявленні ураження ЛВ і обернено пропорційно залежала від розміру пухлини, але ці асоціації не були статистично значущими. За даними G. L. Banik та співавт. [16], стадія N1b була предиктором МФ та двобічного МФ захворювання, а у дослідженні С. К. Sudoko та співавт. [112] показано, що двобічне захворювання було пов'язане з ураженням ЛВ N1a та кількістю уражених ЛВ ≥ 4 .

Більшість даних указують на те, що ураження ЛВ у дітей та дорослих є чинником ризику МФ та двобічності.

Контралатеральний доброякісний вузол

У дорослих прихований ПРЩЗ часто (43,3 %) виявлявся в контралатеральних «доброякісних» за даними УЗД вузлах [121]. Наявність контралатерального доброякісного вузла була незалежним прогностичним чинником прихованого ПРЩЗ протилежної частки [21, 125]. При папілярних мікрокарциномах вузлова гіперплазія була єдиним значущим чинником для МФ пухлин [110], а за даними Y. C. Lee та співавт. [63], наявність контралатерального вузла (імовірно доброякісного за даними УЗД) була одним із незалежних предикторів прихованої карциноми в протилежній частці. Згідно з метааналізом [124] у таких пацієнтів ризик злоякісного новоутворення

на протилежному боці ЩЗ підвищувався за наявності МФ первинної карциноми, капсулярної інвазії та ТХ. Дослідження показало, що наявність доброякісного вузла, поряд з іншими чинниками, була незалежним предиктором контралатеральної окультної карциноми у пацієнтів з клінічно солітарним ПРЩЗ, крім того, вона підвищувала ризик іпсилатеральної прихованої карциноми [36].

У дослідженні серед дітей з ДРЩЗ (90 % ПРЩЗ) виявлення за даними УЗД додаткових вузлів ЩЗ розміром ≥ 5 мм (іпсилатерально або контралатерально від первинної пухлини) не було пов'язане з двобічним захворюванням. Крім того, додаткові іпсилатеральні вузли ЩЗ за даними УЗД не були пов'язані з МФ пухлини у первинній частці [22].

Більшість даних вказує на те, що наявність контралатерального доброякісного вузла у дорослих може мати незалежний вплив щодо двобічності на відміну від дітей (дані обмежені).

Мультифокальність первинної карциноми

У дорослих МФ первинної карциноми була одним із незалежних чинників ризику виявлення контралатерального прихованого вогнища ПРЩЗ [21, 86, 125]. Пацієнти з іпсилатеральними МФ пухлинами у 5,6 разу частіше мали контралатеральні приховані вогнища ПРЩЗ, ніж особи без неї [137]. Білатеральність частіше виявляли у пацієнтів з принаймні однією МФ часткою: серед пацієнтів з двобічним ПРЩЗ 43,2 % мали мультивогнища принаймні в одній частці порівняно із 6,4 % серед осіб із небілатеральними [48]. Мультифокальність в іпсилатеральній частці була пов'язана з прихованим ПРЩЗ у протилежній частці ЩЗ у пацієнтів, які за даними УЗД мали однобічний ПРЩЗ та «доброякісні» вузли у контралатеральній частці [121]. У дорослих з папілярними мікрокарциномами однобічні МФ пухлини при кількості однобічних вогнищ пухлини ≥ 2 мали більш ніж 30 % імовірність двобічних папілярних мікрокарцином, а за наявності трьох вогнищ і більше в домінантній частці — 46,2 % [110]. За даними метааналізу МФ первинних карцином була одним із чинників ризику злоякісного новоутворення на протилежному боці у пацієнтів з папілярними мікрокарциномами, що мали контралатеральні клінічно негативні вузли [124]. Хоча в дослідженні S. Y. Park і співавт. [93] ризик виникнення прихованих контралатеральних вузлів у пацієнтів з наявним або відсутнім іпсилатеральним мультифокальним ПРЩЗ суттєво не відрізнявся.

У дітей однобічна МФ була пов'язана з двобічним захворюванням [5, 10, 112]. Мультифокальність первинної частки була пов'язана з майже 8-разовим збільшенням шансів двобічного захворювання і мала позитивне прогностичне значення 65 % щодо наявності захворювання в контралатеральній частці. Двобічне захворювання було наявне у 45 % дітей із МФ у первинній частці з клінічно низьким ризиком ПРЩЗ cN0 та лише у 16 % без МФ [22]. Мультифокальність та широка інвазивність за даними УЗД були доопераційними предикторами двобічного захворювання у дітей з ПРЩЗ [17].

Мультифокальність первинної частки є важливим предиктором двобічності захворювання як у дорослих, так і у дітей.

Розмір пухлини

У роботі Б. Гуда [2] показано, що збільшення розміру папілярних карцином супроводжувалося підвищенням поширеності метастазуючих, інвазійних та МФ пухлин. Зі збільшенням розміру папілярної карциноми від 10 до 20 мм зростала частка хворих з карциномами категорії N1a, N1b, N1ab, M1, з МФ-ростом, інтратиреоїдною чи екстратиреоїдною інвазією, пухлинами, які після операції дають рецидиви, а з подальшим збільшенням розміру папілярної карциноми зростала частка пацієнтів з агресивними, зокрема МФ пухлинами (але не категорії N1b). У пацієнтів різної статі була відсутня залежність між розміром папілярної карциноми і наявністю багатофокусності однак, остання частіше траплялася при великих пухлинах у дівчат, а також у чоловіків віком понад 40 років. У роботі Н. Кобринської [135] при МФ високодиференційованих карцином випадки з розміром максимального вогнища < 32 мм траплялися частіше (85,3 %), ніж при монофокальних (81,1 %).

У пацієнтів з доопераційним солітарним ПРЩЗ розмір пухлини (за даними УЗД і патології) не показав прогностичної цінності для МФ [93]. За даними метааналізу [139], у пацієнтів з однобічними уніфокальними та однобічними МФ ПРЩЗ суттєвих відмінностей за розміром пухлини не було.

Розмір пухлини > 1 см був предиктором виявлення прихованої контралатеральної карциноми [21, 24, 125], хоча в дослідженні S. B. Polat і співавт. [98] білатеральність була статистично значущо пов'язана з розміром пухлини лише при однофакторному аналізі. У дослідженні E. Hwang [48] двобічний ПРЩЗ виявлено у 12,6 % пацієнтів з первинною пухлиною роз-

міром ≤ 2 см і у 13,5 % з пухлиною розміром > 2 см, значної кореляції між білатеральністю та розміром пухлини не встановлено. При папілярних мікрокарциномах у дорослих не було значущого зв'язку між розміром первинної пухлини та наявністю контралатеральних пухлин (середній розмір найбільшої первинної пухлини становив $(0,6 \pm 0,2)$ см) [110].

У дітей розмір вузла > 2 см за даними УЗД асоціювався з підвищенням ризиком післяопераційного двобічного захворювання (дифузно-склерозувальний варіант ПРЩЗ також асоціювався з двобічним захворюванням) [17]. Результати дослідження С. Е. Cherella [22] показали, що розмір пухлини не був пов'язаний з двобічним захворюванням у повній когорті досліджуваних, але при вторинному аналізі у дітей cN0 пухлини розміром ≥ 20 мм рідше були двобічними, ніж менші пухлини, при цьому *Post hoc* аналіз дітей із cN1 показав, що пухлини розміром ≥ 20 мм частіше були двобічними, ніж менші пухлини.

Значення розміру пухлини як самостійного чинника у прогнозуванні МФ та двобічності за даними досліджень у дорослих та обмеженої кількості досліджень у дітей є суперечливими. Однією з причин цього може бути те, що пухлини різного гістологічного підтипу можуть мати відмінності у біологічній поведінці.

TNM

У дорослих МФ ДРЩЗ частіше мали високі категорії T і N за TNM-класифікацією [4], за даними Б. Гуда [2], МФ асоціювалася з пухлинами категорії T2-T4 і метастазуванням у ЛВ. Двобічність ПРЩЗ частіше виявляли у пацієнтів з прогресуючою стадією T: у 8,7 % пухлин pT1, 9,2 % pT2, 23,0 % pT3 та 12,5 % pT4, але значної кореляції між двобічністю і розміром пухлини не встановлено [48]. Незалежними предикторами МФ ПРЩЗ визнано вищий клас T і N+—стадію [41]. Багатоцентрове когортне дослідження [16] показало, що у дітей із ПРЩЗ стадії пухлини T3 і N1b були предикторами МФ та двобічного МФ захворювання.

Таким чином, пухлини з вищим класом за стадіями T і N частіше траплялися при МФ та білатеральності. За даними обмеженої кількості досліджень, вищі T і N+ стадії пухлин можуть бути предиктором МФ у дорослих, а у дітей — МФ та білатеральності.

Капсулярна інвазія

За високодиференційованої тиреоїдної карциноми МФ асоціювалася з капсулярною інвазією [2], неінкапсульованість при МФ траплялася у 47,6 % випадків (за монофокальної карциноми — у 35,0 %) [135].

У дорослих капсулярна інвазія є одним із незалежних предикторів МФ ПРЩЗ. [41]. За даними метааналізу [137], капсулярна інвазія мала слабкий зв'язок з контралатеральним прихованим ПРЩЗ. Поряд з цим, при однобічних папілярних мікрокарциномах з наявними контралатеральними клінічно негативними вузлами капсулярна інвазія була одним із чинників ризику зловиясного новоутворення на протилежному боці згідно з метааналізом [124]. Показано, що діти з двобічним захворюванням частіше мали екстранодальне поширення [5].

Таким чином, капсулярна інвазія частіше виявляється при МФ, але самостійне значення для МФ показано не в усіх дослідженнях. Вплив на двобічність є незначним у дорослих, але при папілярних мікрокарциномах може мати значення за наявності контралатеральних вузлів. Доказів щодо прогностичної цінності цієї ознаки у дітей немає у зв'язку з обмеженістю даних.

Екстратиреоїдне поширення

При МФ ПРЩЗ частота ЕТП та інвазії судин була вищою, ніж при солітарному ПРЩЗ. Збільшення кількості пухлин було пов'язане з підвищенням ризиком ЕТП і судинної інвазії: вони траплялися частіше у пацієнтів з трьома вогнищами пухлини і більше порівняно з особами з 2 вогнищами пухлини та однопухлинним ураженням [35]. Наявність ЕТП, виявленої патогістологічно, корелювала з МФ, однак ЕТП індексної пухлини за даними УЗД не мало прогностичної цінності для МФ [93]. За даними метааналізу [139], у пацієнтів з однобічним уніфокальним та однобічним МФ ПРЩЗ суттєвих відмінностей за ЕТП не було.

У дослідженні Е. Hwang та співавт. [48] двобічність частіше виявляли у пацієнтів з ЕТП: 23,6 % пухлин з ЕТП продемонстрували двобічність порівняно з 9,7 % без неї. Дослідження показало, що ЕТП поряд з іншими чинниками була незалежним предиктором контралатеральної окультної карциноми у пацієнтів з клінічно солітарним ПРЩЗ [36]. Однак значущих кореляцій між контралатеральним ПРЩЗ та ЕТП не виявлено [21]. За даними метааналізу, ЕТП було слабо пов'язане з контралатеральним прихованим ПРЩЗ [137].

Діти з двобічним захворюванням частіше мали ЕТП [17], але двобічність лише при однофакторному аналізі мало асоціації з ЕТП [22].

Таким чином, ЕТП частіше трапляється при двобічності. Дані досліджень щодо прогностичної цінності суперечливі, дані у дітей обмежені.

СТВОРЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ РИЗИКУ МУЛЬТИФОКАЛЬНОСТІ

Індивідуальна оцінка ризику МФ або двобічності на підставі створення прогностичних моделей видається перспективною з огляду на зручність у використанні в клінічній практиці, однак літературні дані щодо створення таких моделей обмежені. У дослідженні J.W. Feng та співавт. [36] розроблено 10-бальну модель оцінки ризику контралатеральної прихованої карциноми у дорослих пацієнтів з клінічно поодиноким ПРЩЗ після того, як показано, що розмір пухлини > 1 см, наявність доброякісного вузла, ЕТП, метастази у ЦЛВ і ЛЛВ були незалежними предикторами білатеральності, яка була незалежним предиктором рецидиву у цих пацієнтів. Середня частота контралатеральної прихованої карциноми у пацієнтів з ПРЩЗ з балом ≥ 4 (високий ризик) була значно вищою, ніж у пацієнтів з балом ≤ 3 (низький ризик) (58,3 і 3,5 %, $p < 0,001$). Автори вважають, що пацієнтам з доопераційним солітарним ПРЩЗ, які мають показник ≥ 4 бала, необхідне ретельне доопераційне обстеження, щоб заперечити контралатеральну приховану карциному, а якщо вона не виявлена до операції, то рекомендувати ТТЕ.

Таким чином, створення прогностичних моделей оцінки ризику багатоголищового ПРЩЗ є складним, але можливим завданням, що дасть змогу спростити тактику лікування пацієнтів із ПРЩЗ.

Отже, МФ при ПРЩЗ є характерною ознакою, набагато частіше трапляється в дитячому віці, але кількість досліджень у дітей менша, ніж у дорослих. Мультифокальність при ПРЩЗ у більшості, але не в усіх дослідженнях у дорослих є незалежним чинником прогресування, рецидиву, зокрема метастазування у ЛВ, а у дітей МФ впливає на ризик рецидиву і є незалежним предиктором метастазування у ЦЛВ та ЛЛВ. Незважаючи на розвиток УЗ-діагностики, щодо виявлення МФ метод має обмеження, особливо у дітей, хоча чутливість УЗД щодо виявлення двобічності іноді може бути кращою, ніж щодо виявлення однієї МФ. За даними досліджень, у дітей найбільш вірогідні УЗ-ознаки злоякісності не всі та незавжди мають самостійне значення у виявленні двобічного захворювання.

За даними більшості досліджень, опромінення в анамнезі підвищує ризик розвитку РЩЗ, особливо у дитячому віці, спричиняючи агресивніші, зокрема МФ пухлини, і може бути чинником ризику МФ. Значення віку та статі у дорослих як предикторів МФ суперечливе, а у дітей молодший вік асоціюється з МФ.

Більшість досліджень демонструють, що ОЖ сприяє агресивнішій РЩЗ, зокрема МФ у дорослих, а у дітей ОЖ може призвести до вузлуотворення та РЩЗ, однак ці дані потребують уточнення.

У дорослих ПРЩЗ при поєднанні з ТХ частіше буває МФ, однак роль ТХ як самостійного чинника ризику МФ суперечлива. У дітей ТХ асоціюється з ПРЩЗ/ДРЩЗ, але впливу на МФ не доведено.

Мутація *BRAF* у дорослих може мати зв'язок з МФ, дані у дітей суперечливі. Гени злиття *RET*, *NTRK* у дітей трапляються частіше, ніж у дорослих, мають асоціації з більшою агресивністю, зокрема з МФ пухлини.

Більшість даних вказують на те, що у дітей та дорослих ураження ЛВ є чинником ризику виявлення МФ та двобічності. Наявність контралатерального доброякісного вузла у дорослих може мати незалежний вплив щодо двобічності на відміну від дітей (дані обмежені). Значення розміру пухлини як самостійного чинника у прогнозуванні МФ і двобічності за даними досліджень у дорослих та обмеженої кількості досліджень у дітей суперечливі.

Пухлини з вищими T і N стадіями частіше траплялися при МФ і двобічності. За даними обмеженої кількості досліджень, просунуті T і N+ стадії пухлин можуть бути предиктором МФ, а у дітей — МФ і двобічності.

Капсулярна інвазія частіше виявляється при МФ, але її самостійне значення для МФ показане не в усіх дослідженнях. Вплив її на двобічність незначний у дорослих, але при папілярних мікрокарциномах може мати значення за наявності контралатеральних вузлів. Доказів щодо прогностичної цінності цієї ознаки у дітей немає у зв'язку з обмеженістю даних.

Екстратиреоїдне поширення частіше трапляється при двобічності. У поодиноких дослідженнях мало слабкий зв'язок з двобічністю, але дані досліджень щодо прогностичної цінності суперечливі, дані у дітей — обмежені.

Створення моделей прогнозування багатоголищового ПРЩЗ дасть змогу полегшити тактику лікування пацієнтів з ПРЩЗ, але це потребує проведення додаткових досліджень.

ВИСНОВКИ

Мультифокальність при ПРЩЗ є характерною ознакою, що набагато частіше трапляється в дитячому віці, ніж у дорослих, але кількість досліджень у дітей обмежена, що пов'язують з меншою поширеністю захворювання у дітей.

Дані досліджень щодо чинників прогнозування МФ та її ролі у впливі на рецидив, персистенцію та

виживаність пацієнтів з ПРЩЗ суперечливі як у дорослих, так і у дітей.

Серед чинників ризику МФ менша кількість суперечок стосується зв'язків метастазування у ЛВ, опромінення в анамнезі, дитячого віку, а для двобічності — МФ первинної частки та наявності контралатеральних доброякісних вузлів (у дорослих). Інші чинники як предиктори МФ мають суперечливе значення та варті уваги у подальших дослідженнях.

Визначення надійних предикторів МФ, особливо за допомогою аналізу доопераційних даних, а також стратифікація ризику МФ дадуть змогу полегшити складний процес прийняття рішень для правильної тактики лікування дітей і дорослих з ПРЩЗ.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. А. Товкай, Ю. І. Комісаренко; збір та опрацювання матеріалу — В. О. Паламарчук, К. В. Грищенко, Т. Ю. Юзвенко; написання тексту — В. О. Паламарчук, К. В. Грищенко, Н. Б. Зелінська, Ю. І. Комісаренко; редагування — О. А. Товкай, Т. Ю. Юзвенко.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 22 Рак в Україні 2019-2020.
2. Гуда Б. Б. Високодиференційований рак щитоподібної залози: молекулярно-біологічні та клінічні аспекти, оптимізація хірургічного лікування та післяопераційної реабілітації пацієнтів : автореф. дис.... д-ра мед. наук : 14.01.14. К.; 2019.
3. Зелінська НБ, Ларін ОС. Патологія щитоподібної залози у дитячого населення України. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;(3):76-81.
4. Кобринська Н. Я. Клініко-морфологічна характеристика та хірургічне лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.03. К.; 2020. 23 р.
5. Ліщинський ПО, Паламарчук ВО, Земсков СВ, Товкай ОА. Клініко-морфологічні чинники, які підвищують ризик локорегіонарного метастазування папілярного раку щитоподібної залози Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2021;(3). DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-7>.
6. Нечай О, Квітка Д, Ліщинський П, Січинава Р. Міжнародний журнал ендокринології. 2021; (3):272-7. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205278>.
7. Нечай ОП, Квітка ДМ, Ліщинський ПО та ін. Вплив ожиріння на розвиток тиреоїдного раку: результати власних досліджень. Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;(4):39-49. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-39>.
8. Рейті АО. Особливості діагностики та лікування дрібновогнищевої патології щитоподібної залози: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.03. К.; 2015:18.
9. Сидоренко ОМ, Сидоренко МО, Тимошев М П. Епідеміологія раку щитовидної залози наприкінці XX та на початку XXI століття в Україні та Запорізькій області. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2018;11(3):322-5.
10. Статистично-аналітичний довідник дитячого ендокринолога за 2017 рік. К.; 2018. 102 р.
11. Тридцять п'ять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки, стратегії захисту та відродження : Національна доповідь України. К.; 2021. 283 р. ISBN 978-966-7656-10-2.
12. Черенько СМ, Смоляр ВА, Шаповал НО. Рак щитоподібної залози серед «дітей Чорнобиля»: чи актуальна ця проблема через 30 років після аварії на ЧАЕС?. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2017;(1):30-9.
13. Al Nofal A, Gionfriddo MR, Javed A, et al. Accuracy of thyroid nodule sonography for the detection of thyroid cancer in children: systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Mar;84(3):423-30. doi: 10.1111/cen.12786. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25845503.
14. Alzahrani AS, Alswailem M, Alswailem AA, et al. Genetic alterations in pediatric thyroid cancer using a Comprehensive Childhood Cancer Gene Panel. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Oct 1;105(10):dgaa389. doi: 10.1210/clinem/dgaa389. PMID: 32556222.
15. Bahat Dinur A, Quint E, Lupo L, Fraenkel M, El-Saied S, Joshua BZ. Limitations of ultrasound in predicting bilaterality vs unilaterality of well-differentiated carcinoma of the thyroid. Am J Otolaryngol. 2020 Jul-Aug;41(4):102543. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102543. Epub 2020 May 8. PMID: 32474327.
16. Banik GL, Shindo ML, Kraimer KL, et al. Prevalence and risk factors for multifocality in pediatric thyroid cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 Dec 1;147(12):1100-6. doi: 10.1001/jamaoto.2021.3077. PMID: 34734994; PMCID: PMC8569596.
17. Baumgarten H, Jenks CM, Isaza A, et al. Bilateral papillary thyroid cancer in children: Risk factors and frequency of postoperative diagnosis. J Pediatr Surg. 2020 Jun;55(6):1117-22. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.040. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32171533.
18. Bogdanova TI, Saenko VA, Hashimoto Y, et al. Papillary thyroid carcinoma in Ukraine after Chernobyl and in Japan after Fukushima: different histopathological scenarios. Thyroid. 2021 Sep;31(9):1322-34. doi: 10.1089/thy.2020.0308. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33143557.
19. Campanella P, Ianni F, Rota CA, Corsello SM, Pontecorvi A. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2014 Apr 10;170(5):R203-11. doi: 10.1530/EJE-13-0995. PMID: 24536085.
20. Canfarotta M, Moote D, Finck C, et al. McGill Thyroid Nodule Score in differentiating benign and malignant pediatric thyroid nodules: a pilot study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 Oct;157(4):589-95. doi: 10.1177/0194599817715629. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28653562.
21. Chen X, Zhong Z, Song M, et al. Predictive factors of contralateral occult carcinoma in patients with papillary thyroid carcinoma: a retrospective study. Gland Surg. 2020 Aug;9(4):872-8. doi: 10.21037/gs-19-157. PMID: 32953595; PMCID: PMC7475348.

22. Cherella CE, Richman DM, Liu E, et al. Predictors of bilateral disease in pediatric differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(10):e4242-e4250. doi:10.1210/clinem/dgab210.
23. Cherenko SM, Larin OS, Gorobeyko MB, Sichynava RM. Clinical analysis of thyroid cancer in adult patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl nuclear accident: 5-year comparative investigations based on the results of surgical treatment. *World J Surg.* 2004 Nov;28(11):1071-4. doi: 10.1007/s00268-004-7561-7. PMID: 15490064.
24. Choi WR, Roh JL, Gong G, et al. Multifocality of papillary thyroid carcinoma as a risk factor for disease recurrence. *Oral Oncol.* 2019 Jul;94:106-10. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.05.023. Epub 2019 May 29. PMID: 31178204.
25. Cordioli MI, Moraes L, Bastos AU, et al. Fusion oncogenes are the main genetic events found in the sporadic papillary thyroid carcinomas from children. *Thyroid.* 2017;27:182-8.
26. Cordioli MI, Moraes L, Cury AN, Cerutti JM. Are we really at the dawn of understanding sporadic pediatric thyroid carcinoma? *Endocr Relat Cancer.* 2015 Dec;22(6):R311-24. doi: 10.1530/ERC-15-0381. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26307021.
27. Creo A, Alahdab F, Al Nofal A, Thomas K, Kolbe A, Pittock S. Diagnostic accuracy of the McGill thyroid nodule score in paediatric patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Jan;90(1):200-7. doi: 10.1111/cen.13878. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30326152.
28. Cui N, Sun Q, Chen L. A meta-analysis of the influence of body mass index on the clinicopathologic progression of papillary thyroid carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2021 Aug 13;100(32):e26882. doi: 10.1097/MD.00000000000026882. PMID: 34397906; PMCID: PMC8360437.
29. Dai Q, Liu D, Tao Y, et al. Nomograms based on preoperative multimodal ultrasound of papillary thyroid carcinoma for predicting central lymph node metastasis. *Eur Radiol.* 2022 Feb 28. doi: 10.1007/s00330-022-08565-1. Epub ahead of print. PMID: 35226156.
30. Demidchik YE, Demidchik EP, Reiners C, et al. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus. *Ann Surg.* 2006;243(4):525-32. doi:10.1097/01.sla.0000205977.74806.0b.
31. Dong S, Xia Q, Wu YJ. High TPOAb levels (> 1300 IU/mL) indicate multifocal PTC in Hashimoto's thyroiditis patients and support total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Jul;153(1):20-6. doi: 10.1177/0194599815581831. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25917667.
32. Dong S, Xie XJ, Xia Q, Wu YJ. Indicators of multifocality in papillary thyroid carcinoma concurrent with Hashimoto's thyroiditis. *Am J Cancer Res.* 2019 Aug 1;9(8):1786-95. PMID: 31497359; PMCID: PMC6726987.
33. Economides A, Giannakou K, Mamais I, Economides PA, Papageorgis P. Association between aggressive clinicopathologic features of papillary thyroid carcinoma and body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 30;12:692879. doi: 10.3389/fendo.2021.692879. PMID: 34276564; PMCID: PMC8279812.
34. Feng J, Gan X, Shen F, Cai W, Xu B. The role of two tumor foci for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2018 Apr;52:166-70. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.029. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29481991.
35. Feng JW, Qu Z, Qin AC, Pan H, Ye J, Jiang Y. Significance of multifocality in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Oct;46(10 Pt A):1820-8. doi: 10.1016/j.ejso.2020.06.015. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32732090.
36. Feng JW, Ye J, Wu WX, et al. Management of Clinically Solitary Papillary Thyroid Carcinoma Patients According to Risk-Scoring Model for Contralateral Occult Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 8;11:553577. doi: 10.3389/fendo.2020.553577. PMID: 33133013; PMCID: PMC7578423.
37. Fornwalt B, Melachuri M, Kubina M, McDaniel J, Jeyakumar A. Pediatric thyroid nodules: ultrasound characteristics as indicators of malignancy. *OTO Open.* 2022 Mar 8;6(1):2473974X211073702. doi: 10.1177/2473974X211073702. PMID: 35282593; PMCID: PMC8908396.
38. Franchini F, Palatucci G, Colao A, Ungaro P, Macchia PE, Nettore IC. Obesity and thyroid cancer risk: an update. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jan 20;19(3):1116. doi: 10.3390/ijerph19031116. PMID: 35162142; PMCID: PMC8834607.
39. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2015 Jul;25(7):716-59. doi: 10.1089/thy.2014.0460. PMID: 25900731; PMCID: PMC4854274.
40. Fridman M, Savva N, Krasko O, et al. Initial presentation and late results of treatment of post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):2932-41. doi: 10.1210/jc.2013-3131. Epub 2014 May 13. PMID: 24823453.
41. Genpeng L, Jianyong L, Jiaying Y, et al. Independent predictors and lymph node metastasis characteristics of multifocal papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb;97(5):e9619. doi: 10.1097/MD.00000000000009619.
42. Geron Y, Benbassat C, Shteinshneider M, et al. Multifocality is not an independent prognostic factor in papillary thyroid cancer: a propensity score-matching analysis. *Thyroid.* 2019 Apr;29(4):513-22. doi: 10.1089/thy.2018.0547. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30799769.
43. Guda B, Kovalenko A, Bolgov M, Pushkarev V, Tronko M. Multifocal differentiated thyroid cancer. *Onkologia.* 2019;21(2):125-9.
44. Gui Y, Huang D, Hou Y, Wei X, Zhang J, Wang J. Predictive factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Front Oncol.* 2022 Feb 24;12:833775. doi: 10.3389/fonc.2022.833775. PMID: 35280803; PMCID: PMC8909140.
45. Harries V, Wang LY, McGill M, et al. Should multifocality be an indication for completion thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma? *Surgery.* 2020;167(1):10-17. doi:10.1016/j.surg.2019.03.031.
46. Hidayat K, Du X, Shi BM. Body fatness at a young age and risks of eight types of cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev.* 2018 Oct;19(10):1385-94. doi: 10.1111/obr.12705. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30047231.
47. Hîtu L, Stefan PA, Piciu D. Total tumor diameter and unilateral multifocality as independent predictor factors for metastatic papillary thyroid microcarcinoma. *J Clin Med.* 2021 Aug 20;10(16):3707. doi: 10.3390/jcm10163707. PMID: 34442001; PMCID: PMC8396836.
48. Hwang E, Pakdaman MN, Tamilia M, et al. Bilateral papillary thyroid cancer and associated histopathologic findings. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Jun;39(3):284-7. PMID: 20470673.

49. Iacobone M, Jansson S, Barczyński M, Goretzki P. Multifocal papillary thyroid carcinoma—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2014 Feb;399(2):141–54. doi: 10.1007/s00423-013-1145-7. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24263684.
50. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Mar-Apr;61(2):180–7. doi: 10.1590/2359-3997000000257. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28225863.
51. Janus D, Wojcik M, Kalicka-Kasperczyk A, et al. Novel insights in ultrasound evaluation of thyroid gland in children with papillary thyroid carcinoma. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017 Oct;38(5):367–74. PMID: 29106792.
52. Jeon YW, Gwak HG, Lim ST, Schneider J, Suh YJ. Long-term prognosis of unilateral and multifocal papillary thyroid microcarcinoma after unilateral lobectomy versus total thyroidectomy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Sep;26(9):2952–8. doi: 10.1245/s10434-019-07482-w. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31264119.
53. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Feb;50:121–5. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.12.035. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29337178.
54. Kaliszewski K, Diakowska D, Rzeszutko M, Rudnicki J. Obesity and overweight are associated with minimal extrathyroidal extension, multifocality and bilaterality of papillary thyroid cancer. *J Clin Med*. 2021 Mar 2;10(5):970. doi: 10.3390/jcm10050970. PMID: 33801171; PMCID: PMC7957777.
55. Kim H, Kwon H, Moon BI. Association of multifocality with prognosis of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Oct 1;147(10):847–54. doi: 10.1001/jamaoto.2021.1976. PMID: 34410321; PMCID: PMC8377609.
56. Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2013 Feb;37(2):376–84. doi: 10.1007/s00268-012-1835-2. PMID: 23135422.
57. Kim JM. The clinical importance of multifocality on tumor recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg*. 2021;10(1):273–8. doi:10.21037/gs-20-603.
58. Kim K, Lee CR, Kang SW, et al. Clinical assessment of pediatric patients with differentiated thyroid carcinoma: a 30-year experience at a single institution. *World J Surg*. 2020;44:338–92. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05598-9>.
59. Kitahara CM, Sosa JA. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Nov;16(11):617–8. doi: 10.1038/s41574-020-00414-9. PMID: 32895503; PMCID: PMC7476643.
60. Kuhn E, Teller L, Piana S, Rosai J, Merino MJ. Different clonal origin of bilateral papillary thyroid carcinoma, with a review of the literature. *Endocr Pathol*. 2012;23(2):101–7. doi:10.1007/s12022-012-9202-2.
61. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013 Feb 15;168(3):343–9. doi: 10.1530/EJE-12-0903. PMID: 23211578.
62. Lee YA, Jung HW, Kim HY, et al. Pediatric patients with multifocal papillary thyroid cancer have higher recurrence rates than adult patients: a retrospective analysis of a large pediatric thyroid cancer cohort over 33 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1619–29. doi: 10.1210/jc.2014-3647. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25632969.
63. Lee YC, Eun YG, Sohn YM, et al. Predictive factors for occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma by preoperative ultrasonographic and pathological features. *World J Surg*. 2015 Jul;39(7):1736–41. doi: 10.1007/s00268-015-3024-6. PMID: 25743485.
64. Li C, Zhou L, Dionigi G, Li F, Zhao Y, Sun H. The association between tumor tissue calcification, obesity, and thyroid cancer invasiveness in a cohort study. *Endocr Pract*. 2020 Aug;26(8):830–9. doi: 10.4158/EP-2020-0057. PMID: 33471674.
65. Li LQ, Hey SY, Andreeva D, et al. A UK based two-centre review of multifocality and its role in the treatment of papillary thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2022 Jan;48(1):14–20. doi: 10.1016/j.ejso.2021.06.033. Epub 2021 Jun 29.
66. Liang J, Zeng W, Fang F, et al. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017 Oct;37(5):393–400. doi: 10.14639/0392-100X-1709. PMID: 29165434; PMCID: PMC5720867.
67. Liang W, Sheng L, Zhou L, et al. Risk factors and prediction model for lateral lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Cancer Manag Res*. 2021 Feb 16;13:1551–8. doi: 10.2147/CMAR.S295420. PMID: 33623434; PMCID: PMC7896733.
68. Liu C, Wang S, Zeng W, Guo Y, Liu Z, Huang T. Total tumour diameter is superior to unifocal diameter as a predictor of papillary thyroid microcarcinoma prognosis. *Sci Rep*. 2017 May 12;7(1):1846. doi: 10.1038/s41598-017-02165-6. PMID: 28500312; PMCID: PMC5431972.
69. Liu Z, Hu D, Huang Y, et al. Factors associated with distant metastasis in pediatric thyroid cancer: evaluation of the SEER database. *Endocr Connect*. 2019 Feb 1;8(2):78–85. doi: 10.1530/EC-18-0441. PMID: 30620713.
70. Lubin JH, Adams MJ, Shore R, et al. Thyroid cancer following childhood low-dose radiation exposure: a pooled analysis of nine cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1;102(7):2575–83. doi: 10.1210/jc.2016-3529. PMID: 28323979; PMCID: PMC5505197.
71. Ma J, Huang M, Wang L, Ye W, Tong Y, Wang H. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Med Sci Monit*. 2015 Jan 22;21:283–91. doi: 10.12659/MSM.892035. PMID: 25612155; PMCID: PMC4315628.
72. Ma YJ, Deng XL, Li HQ. BRAF(V⁶⁰⁰E) mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2015 Aug;35(4):591–99. doi: 10.1007/s11596-015-1476-4. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26223933.
73. Manso J, Censi S, Roberti A, et al. Prognostic significance of the sum of the diameters of single foci in multifocal papillary thyroid cancer: the concept of new-old tumor burden. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 Oct 12;11:2042018820964326. doi: 10.1177/2042018820964326. PMID: 33110488; PMCID: PMC7557686.
74. Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 15;11:265. doi: 10.3389/fendo.2020.00265. PMID: 32477264; PMCID: PMC7242632.

75. Martinez-Rios C, Daneman A, Bajno L, van der Kaay DCM, Moineddin R, Wasserman JD. Utility of adult-based ultrasound malignancy risk stratifications in pediatric thyroid nodules. *Pediatr Radiol*. 2018 Jan;48(1):74-84. doi: 10.1007/s00247-017-3974-y. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983667.
76. Memeh K, Ruhle B, Alsafran S, et al. Total thyroidectomy vs thyroid lobectomy for localized papillary thyroid cancer in children: a propensity-matched survival analysis. *J Am Coll Surg*. 2021 Jul;233(1):39-49. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.025. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33887483.
77. Mihailovic J, Nikoletic K, Srbovan D. Recurrent disease in juvenile differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors, treatments, and outcomes. *J Nucl Med*. 2014 May;55(5):710-7. doi: 10.2967/jnumed.113.130450. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24722527.
78. Mijović T, How J, Pakdaman M, et al. Body mass index in the evaluation of thyroid cancer risk. *Thyroid*. 2009 May;19(5):467-72. doi: 10.1089/thy.2008.0386. PMID: 19415996.
79. Min Y, Xiang K, Feng Y, Chen H, Chen J, Wei X, Yin G. Development and validation of a population-based model for predicting the regional lymph node metastasis in adolescent differentiated thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2021 Oct;121:105507. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105507. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34450454.
80. Moon S, Chung HS, Yu JM, Yoo HJ, Park JH, Kim DS, Park YJ. Associations between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid cancer: a meta-analysis of observational studies. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018 Dec;33(4):473-84. doi: 10.3803/EnM.2018.33.4.473. PMID: 30513562; PMCID: PMC6279904.
81. Ng SC, Kuo SF, Chen ST, Hsueh C, Huang BY, Lin JD. Therapeutic outcomes of patients with multifocal papillary thyroid microcarcinomas and larger tumors. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:4208178. doi: 10.1155/2017/4208178. Epub 2017 May 31. PMID: 28642790; PMCID: PMC5470030.
82. Ngo DQ, Le DT, Ngo QX, Van Le Q. Risk factors for lateral lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in children. *J Pediatr Surg*. 2022 Jan 22:S0022-3468(22)00080-X. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.01.017. Epub ahead of print. PMID: 35168812.
83. Ngo DQ, Ngo QX, Van Le Q. Pediatric thyroid cancer: Risk factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary carcinoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Jun;133:110000. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110000. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32200312.
84. O'Neill RJ, Abd Elwahab S, Kerin MJ, Lowery AJ. Association of BMI with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2021 Sep;45(9):2805-15. doi: 10.1007/s00268-021-06193-2. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34136926.
85. Ohira T, Ohtsuru A, Midorikawa S, et al.; Fukushima Health Management Survey group. External Radiation Dose, Obesity, and Risk of Childhood Thyroid Cancer After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. *Epidemiology*. 2019 Nov;30(6):853-60. doi: 10.1097/EDE.0000000000001058. PMID: 31259849.
86. Onder S, Ozturk Sari S, Yegen G, et al. Classic architecture with multicentricity and local recurrence, and absence of TERT promoter mutations are correlates of BRAF (V600E) harboring pediatric papillary thyroid carcinomas. *Endocr Pathol*. 2016 Jun;27(2):153-61. doi: 10.1007/s12022-016-9420-0. PMID: 26951110.
87. Ortega CA, Gallant J, Chen S, et al. Evaluation of thyroid nodule malignant neoplasms and obesity among children and young adults. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2116369. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.16369.
88. Paes JE, Hua K, Nagy R, Kloos RT, Jarjoura D, Ringel MD. The relationship between body mass index and thyroid cancer pathology features and outcomes: a clinicopathological cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4244-50. doi: 10.1210/jc.2010-0440. Epub 2010 Jun 2. PMID: 20519347; PMCID: PMC2936072.
89. Paik C, Osterbauer B, Sahyouni G, et al. Thyroid tumor ratio: Improving the assessment of the impact of size in pediatric thyroid cancer. *Head Neck*. 2022 Jun;44(6):1342-8. doi: 10.1002/hed.27029. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322489.
90. Park JS, Son KR, Na DG, Kim E, Kim S. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jan;192(1):66-72. doi: 10.2214/AJR.07.3731. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Mar;192(3):560. PMID: 19098181.
91. Park M, Park SH, Kim EK, et al. Heterogeneous echogenicity of the underlying thyroid parenchyma: how does this affect the analysis of a thyroid nodule? *BMC Cancer*. 2013 Nov 16;13:550. doi: 10.1186/1471-2407-13-550. PMID: 24237991; PMCID: PMC3832886.
92. Park S, Jeong JS, Ryu HR, et al. Differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents: 27-year experience in the yonsei university health system. *J Korean Med Sci*. 2013 May;28(5):693-9. doi: 10.3346/jkms.2013.28.5.693. Epub 2013 May 2. PMID: 23678260; PMCID: PMC3653081.
93. Park SY, Jung YS, Ryu CH, et al. Identification of occult tumors by whole-specimen mapping in solitary papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Aug;22(4):679-86. doi: 10.1530/ERC-15-0152. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26113610.
94. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population. *Genes (Basel)*. 2019 Sep 18;10(9):723. doi: 10.3390/genes10090723. PMID: 31540418; PMCID: PMC6771006.
95. Peccin S, de Castros JA, Furlanetto TW, Furtado AP, Brasil BA, Czepielewski MA. Ultrasonography: is it useful in the diagnosis of cancer in thyroid nodules? *J Endocrinol Invest*. 2002 Jan;25(1):39-43. doi: 10.1007/BF03343959. PMID: 11885575.
96. Pekova B, Sykora V, Dvorakova S, et al. RET, NTRK, ALK, BRAF, and MET fusions in a large cohort of pediatric papillary thyroid carcinomas. *Thyroid*. 2020 Dec;30(12):1771-80. doi: 10.1089/thy.2019.0802. Epub 2020 Jul 1.
97. Pekova B, Sykora V, Mastnikova K, et al. NTRK fusion genes in thyroid carcinomas: clinicopathological characteristics and their impacts on prognosis. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 16;13(8):1932. doi: 10.3390/cancers13081932. PMID: 33923728; PMCID: PMC8073383.
98. Polat SB, Cakir B, Evranos B, et al. Preoperative predictors and prognosis of bilateral multifocal papillary thyroid carcinomas. *Surg Oncol*. 2019 Mar;28:145-9. doi: 10.1016/j.suronc.2018.12.004. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30851890.
99. Pyo JS, Sohn JH, Kang G, Kim DH, Yun J. Total surface area is useful for differentiating between aggressive and favorable multifocal papillary thyroid carcinomas. *Yonsei Med J*. 2015 Mar;56(2):355-61. doi: 10.3349/ymj.2015.56.2.355. PMID: 25683981; PMCID: PMC4329344.

100. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Detection of tumor multifocality is important for prediction of tumor recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study and meta-analysis. *J Pathol Transl Med*. 2016 Jul;50(4):278-86. doi: 10.4132/jptm.2016.03.29. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27271109; PMCID: PMC4963970.
101. Qi ZJ, Liu LF, Cheng L, et al. [Risk factors analyses for lateral neck lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 Jul;33(7):603-6. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.07.007. PMID: 31327195.
102. Qu N, Zhang L, Lu ZW, et al. Predictive factors for recurrence of differentiated thyroid cancer in patients under 21 years of age and a meta-analysis of the current literature. *Tumour Biol*. 2016 Jun;37(6):7797-808. doi: 10.1007/s13277-015-4532-6. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26695148.
103. Qu N, Zhang L, Wu WL, et al. Bilaterality weighs more than unilateral multifocality in predicting prognosis in papillary thyroid cancer. *Tumour Biol*. 2016 Jul;37(7):8783-9. doi: 10.1007/s13277-015-4533-5. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26743781.
104. Ren PY, Liu J, Xue S, Chen G. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: The clinicopathological features and the coexistence of Hashimoto's thyroiditis. *Asian J Surg*. 2019 Jan;42(1):112-9. doi: 10.1016/j.asjsur.2017.10.006. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29254871.
105. Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, et al. Assessment of American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) for Pediatric Thyroid Nodules. *Radiology*. 2020 Feb;294(2):415-20. doi: 10.1148/radiol.2019191326. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31821121.
106. Rotondi M, Castagna MG, Cappelli C, et al. Does not modify the risk of differentiated thyroid cancer in a cytological series of thyroid nodules. *Eur Thyroid J*. 2016 Jul;5(2):125-31. doi: 10.1159/000445054. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27493887; PMCID: PMC4949374.
107. Rubinstein JC, Herrick-Reynolds K, Dinauer C, et al. Recurrence and complications in pediatric and adolescent papillary thyroid cancer in a high-volume practice. *J Surg Res*. 2020 May;249:58-66. doi: 10.1016/j.jss.2019.12.002. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31923715.
108. Scappaticcio L, Maiorino MI, Iorio S, et al. Exploring the performance of ultrasound risk stratification systems in thyroid nodules of pediatric patients. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 22;13(21):5304. doi: 10.3390/cancers13215304. PMID: 34771467; PMCID: PMC8582568.
109. Schmid D, Ricci C, Behrens G, Leitzmann MF. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015 Dec;16(12):1042-54. doi: 10.1111/obr.12321. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26365757.
110. So YK, Kim MW, Son YI. Multifocality and bilaterality of papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015;8(2):174-8. doi: 10.3342/ceo.2015.8.2.174.
111. Spinelli C, Tognetti F, Strambi S, Morganti R, Massimino M, Collini P. Cervical lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma, in the central and lateral compartments, in children and adolescents: predictive factors. *World J Surg*. 2018 Aug;42(8):2444-53. doi: 10.1007/s00268-018-4487-z. PMID: 29383423.
112. Sudoko CK, Jenks CM, Bauer AJ, et al. Thyroid lobectomy for t1 papillary thyroid carcinoma in pediatric patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Nov 1;147(11):943-50. doi: 10.1001/jamaoto.2021.2359. PMID: 34554217; PMCID: PMC8461547.
113. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer: is total thyroidectomy necessary for patients at any risk? *Thyroid*. 2020 Apr;30(4):548-56. doi: 10.1089/thy.2019.0231. Epub 2020 Mar 11. PMID: 31910105.
114. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
115. Sur ML, Gaga R, Lazăr C, Lazea C, Aldea C, Sur D. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis — a review of the literature between 2000 and 2020. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Nov 12;33(12):1511-7. doi: 10.1515/jpem-2020-0383. PMID: 33180046.
116. Tam AA, Özdemir D, Çuhacı N, et al. Association of multifocality, tumor number, and total tumor diameter with clinicopathological features in papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2016 Sep;53(3):774-83. doi: 10.1007/s12020-016-0955-0. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27090526.
117. Tam AA, Özdemir D, Çuhacı N, et al. Can ratio of the biggest tumor diameter to total tumor diameter be a new parameter in the differential diagnosis of aggressive and favorable multifocal papillary thyroid microcarcinoma? *Oral Oncol*. 2017 Feb;65:1-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.12.004. Epub 2016 Dec 18. PMID: 28109462.
118. Thompson AM, Turner RM, Hayen A, et al. A preoperative nomogram for the prediction of ipsilateral central compartment lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24(4):675-82. doi: 10.1089/thy.2013.0224.
119. Trésallet C, Seman M, Tissier F, et al. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indices. *Surgery*. 2014 Nov;156(5):1145-52. doi: 10.1016/j.surg.2014.04.020. Epub 2014 May 27. PMID: 24878452.
120. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Colombet M, Davies L, Stiller CA, Schüz J, Togawa K, Bray F, Franceschi S, Dal Maso L, Steliarova-Foucher E; IICC-3 contributors. Global patterns and trends in incidence and mortality of thyroid cancer in children and adolescents: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Mar;9(3):144-52. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30401-0. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33482107.
121. Wan H, Zhang B, Yan D, Xu Z. [Prediction of occult carcinoma in contralateral nodules for unilateral papillary thyroid carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2014 Nov;49(11):881-4. Chinese. PMID: 25598363.
122. Wang F, Yu X, Shen X, et al. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Sep 1;102(9):3241-50. doi: 10.1210/jc.2017-00277. PMID: 28582521; PMCID: PMC5587077.
123. Wang N, Fang H, Fu C, et al. Associations of adiposity measurements with thyroid nodules in Chinese children living in iodine-sufficient areas: an observational study. *BMJ Open*. 2017 Oct 30;7(10):e016706. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016706. PMID: 29084792; PMCID: PMC5665290.
124. Wang W, Kong L, Guo H, Chen X. Prevalence and predictor for malignancy of contralateral thyroid nodules in patients with unilateral PTMC: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect*. 2021 Jun 21;10(6):656-66. doi: 10.1530/EC-21-0164. PMID: 34010153; PMCID: PMC8240708.

125. Wang W, Su X, He K, et al. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal papillary thyroid cancer: An updated study with more than 2000 consecutive patients. *Cancer*. 2016 Jan 15;122(2):198-206. doi: 10.1002/cncr.29689. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26506214.
126. Wen X, Jin Q, Cen X, Qiu M, Wu Z. Clinicopathologic predictors of central lymph node metastases in clinical node-negative papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2022 Apr 1;20(1):106. doi: 10.1186/s12957-022-02573-7. PMID: 35365171; PMCID: PMC8976349.
127. Woo J, Kim H, Kwon H. Impact of multifocality on the recurrence of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Med*. 2021 Nov 2;10(21):5144. doi: 10.3390/jcm10215144. PMID: 34768664; PMCID: PMC8584384.
128. Woo J, Woo J, Kwon H. Optimal surgical extent in patients with unilateral multifocal papillary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 15;14(2):432. doi: 10.3390/cancers14020432. PMID: 35053595; PMCID: PMC8773701.
129. Wu Q, Li Y, Wang Y, Hu B. Sonographic features of primary tumor as independent predictive factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2015 Oct;17(10):830-4. doi: 10.1007/s12094-015-1313-z. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26041723.
130. Xu J, Ding K, Mu L, et al. Hashimoto's thyroiditis: a «double-edged sword» in thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 24;13:801925. doi: 10.3389/fendo.2022.801925. PMID: 35282434; PMCID: PMC8907134.
131. Yamamoto H, Hayashi K, Scherb H. Association between the detection rate of thyroid cancer and the external radiation dose-rate after the nuclear power plant accidents in Fukushima, Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep;98(37):e17165. doi: 10.1097/MD.00000000000017165. PMID: 31517868; PMCID: PMC6750239.
132. Yang LM, Li Q, Zhao BW, et al. [Prediction of occult carcinoma in contralateral nodules based on the ultrasonic features of unilateral papillary thyroid carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017 Apr 7;52(4):259-62. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.04.004. PMID: 28441801.
133. Yeker RM, Shaffer AD, Viswanathan P, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis and aggressiveness of pediatric differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2021 Oct 23;10.1002/lary.29908. doi: 10.1002/lary.29908. Epub ahead of print. PMID: 34687456; PMCID: PMC9033882.
134. Zablotska LB, Nadyrov EA, Rozhko AV, et al. Analysis of thyroid malignant pathologic findings identified during 3 rounds of screening (1997-2008) of a cohort of children and adolescents from Belarus exposed to radioiodines after the Chernobyl accident. *Cancer*. 2015 Feb 1;121(3):457-66. doi: 10.1002/cncr.29073. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25351557; PMCID: PMC4433039.
135. Zeng R, Zhao M, Niu H, et al. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Nov;22(22):7778-87. doi: 10.26355/eur-rev_201811_16401. PMID: 30536322.
136. Zhang B, Wu W, Shang X, Huang D, Liu M, Zong L. Incidence and prognosis of thyroid cancer in children: based on the SEER database. *Pediatr Surg Int*. 2022 Mar;38(3):445-56. doi: 10.1007/s00383-022-05069-3. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35091762; PMCID: PMC8831364.
137. Zhang F, Zheng B, Yu X, Wang X, Wang S, Teng W. Risk factors for contralateral occult carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid carcinoma: a retrospective study and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 12;12:675643. doi: 10.3389/fendo.2021.675643. PMID: 34322091; PMCID: PMC8310921.
138. Zhang Q, Liu SZ, Zhang Q, Guan YX, Chen QJ, Zhu QY. Meta-analyses of association between BRAF(V600E) mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(2):763-76. doi: 10.1159/000443032. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26871894.
139. Zhang T, He L, Wang Z, et al. The differences between multifocal and unifocal papillary thyroid carcinoma in unilateral lobe: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2021 Sep 16;11:657237. doi: 10.3389/fonc.2021.657237. PMID: 34604025; PMCID: PMC8483575.
140. Zhao Q, Ming J, Liu C, et al. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 Mar;20(3):746-52. doi: 10.1245/s10434-012-2654-2. Epub 2012 Sep 13. PMID: 22972508.
141. Zhao S, Jia X, Fan X, et al. Association of obesity with the clinicopathological features of thyroid cancer in a large, operative population: A retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Dec;98(50):e18213. doi: 10.1097/MD.00000000000018213. PMID: 31852078; PMCID: PMC6922396.
142. Zhou B, Wei L, Qin J. Does multifocal papillary thyroid microcarcinoma with a total tumor diameter > 1 cm indicate poor biological behavior? The evidence is insufficient. *Endocr Pract*. 2021 Feb;27(2):131-6. doi: 10.4158/EP-2020-0460. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33547013.
143. Zhou Y, Sun Z, Zhou Y, et al. Thyroid antibody status exerts insignificant effect on lymph node metastasis of thyroid cancer. *Transl Cancer Res*. 2020 Oct;9(10):6423-30. doi: 10.21037/tcr-20-1941. PMID: 35117250; PMCID: PMC8799275.
144. Zhu J, Zheng J, Li L, et al. Application of machine learning algorithms to predict central lymph node metastasis in T1-T2, non-invasive, and clinically node negative papillary thyroid carcinoma. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 9;8:635771. doi: 10.3389/fmed.2021.635771. PMID: 33768105; PMCID: PMC7986413.

РЕЗЮМЕ

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) посідає 9-те місце в світі за рівнем захворюваності. У 2020 р. у світі зареєстровано 586 тис. випадків РЩЗ. Рівень захворюваності серед жінок становить 10,1 на 100 тис. населення, серед чоловіків — 3,1 на 100 тис. населення. В Україні у 2019 р. стандартизований показник захворюваності на РЩЗ (світовий стандарт) становив 6,9 на 100 тис. населення (2,8 — серед чоловіків, 10,5 — серед жінок). У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення РЩЗ посідає перше місце серед жінок віком 18—29 років (19,9%), четверте місце — серед чоловіків віком 18—29 років (8,3 %), а також серед жінок віком 30—54 роки (8,1 %). Останніх 40 років у більшості країн спостерігається зростання рівня захворюваності на РЩЗ (зокрема на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ)), що пояснюють різни-

ми чинниками, наприклад, надмірною діагностикою, зміною поширеності модифікованих чинників ризику. В Україні за період з 1989 до 2012 р. рівень захворюваності на РЩЗ серед чоловіків зріс на 115 %, серед жінок — на 137 %, щорічний приріст захворюваності на РЩЗ для чоловіків і жінок становив 5 та 6 % відповідно. Мультифокальність при ПРЩЗ є характерною ознакою, що набагато частіше трапляється в дитячому віці, ніж у дорослих, але кількість досліджень у дітей обмежена, що пов'язують з меншою поширеністю захворювання у дітей. Дані досліджень щодо чинників прогнозування мультифокальності та її ролі у впливі на рецидив, персистенцію і виживаність пацієнтів з ПРЩЗ суперечливі як у дорослих, так і у дітей. Серед чинників ризику мультифокальності менша кількість суперечок стосується зв'язків з метастазуванням у лімфатичні вузли, опроміненням в анамнезі, дитячим віком, а для двобічності — з мультифокальністю первинної частки та наявністю контралатеральних доброякісних вузлів (у дорослих). Інші чинники як предиктори мультифокальності мають суперечливе значення та варті уваги у подальших дослідженнях. Визначення надійних предикторів мультифокальності, особливо за допомогою аналізу доопераційних даних, а також стратифікація ризику мультифокальності дадуть змогу полегшити складний процес прийняття рішень для правильної тактики лікування дітей і дорослих з ПРЩЗ.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози, предиктори, мультифокальність.

ABSTRACT

Multifocal papillary thyroid cancer in children and adults. Lecture

**O. A. Tovkai¹, V. O. Palamarchuk¹,
K. V. Hryshchenko¹, N. B. Zelinska¹,
T. Y. Yuzvenko¹, Y. I. Komisarenko²**

¹ *Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

² *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

Thyroid cancer is the 9th most common cancer in the world. Thus, in the year 2020, 586.000 cases of thyroid

cancer were registered worldwide. The incidence rate among women is 10.1 per 100 thousand population, and among men — 3.1 per 100 thousand population. In Ukraine, in 2019, the standardized rate of incidence of thyroid cancer (world standard) was 6.9 per 100.000 population (2.8 among men, 10.5 among women). In the structure of the incidence of malignant neoplasms of the cervical spine, thyroid cancer ranks first place among women aged 18—29 (19.9 %), fourth among both men aged 18—29 (8.3 %, and women aged 30—54 (8.1 %). Over the past 40 years, increased incidence of thyroid cancer (in particular, papillary thyroid cancer) is observed in most countries, which can be explained by various factors, for example, overdiagnosis, a change in the prevalence of modified risk factors. In Ukraine, in the period from 1989 to 2012, the rate of incidence of papillary thyroid cancer among men increased by 115 %, among women — by 137 %, the annual increase in incidence of papillary thyroid cancer for men and women was 5 and 6 %, respectively. Multifocality in papillary thyroid cancer is a characteristic feature that is much more common in pediatric patients than in adults, but the number of studies in children is limited, which is associated with a lower prevalence of the disease in children. The results of investigations on the multifocality predictors and its role in influencing relapse, persistence, and survival in patients with papillary thyroid cancer are conflicting in both adults and pediatric population. Among the risk factors of multifocality, a smaller number of controversies concerns the links of metastasis in the lymphatic nodes, radiation in the anamnesis, childhood age, and for bilaterality — multifocality of the primary lobe and the presence of contralateral benign nodes (in adults). Other factors as predictors of multifocality have controversial significance and deserve attention in further research. The identification of reliable predictors of multifocality, especially with the help of preoperative data analysis, as well as multifocality risk stratification will facilitate the complex decision-making process for the correct treatment tactics of children and adults with papillary thyroid cancer.

Keywords: papillary thyroid cancer, predictors, multifocality.

Дата надходження до редакції 01.08.2022 р.

Дата рецензування 16.08.2022 р.

Дата підписання статті до друку 20.08.2022 р.

УДК 616.441-089-06:616.833.191.6-001-084
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-3-68>

Профілактика інтраопераційних травм нервів гортані. Огляд літератури і власні дані



О. В. Шідловський¹, В. О. Шідловський¹,
М. І. Шеремет², С. І. Дуць¹

¹ Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Інтраопераційні травми нервів гортані залишаються не вирішеною актуальною проблемою хірургії щитоподібної і меншою мірою — прищитоподібних залоз. Ще в 1938 р. F. H. Lahey наголосив на тому, що кількість травм поворотних нервів гортані (ПНГ) можна знизити з 1,6 до 0,3 % за рахунок їх ретельної візуальної ідентифікації та дисекції в зоні операції [1]. Згідно з даними статистики, частота травм ПНГ варіює від 0,1 до 3,0 % і більше та не має тенденції до зниження. Не менш важливими є наслідки травм зовнішньої гілки верхнього нерва гортані (ЗГВНГ). Дані щодо їхньої частоти (від 10 до 45 %) суперечливі та з різних причин далекі від фактичних, оскільки травма лише цього нерва клінічно малопомітна і виявляють її здебільшого в осіб голосомовних професій. Наслідки поєднаної травми ПНГ та ЗГВНГ клінічно є тяжкими, нерідко призводять до інвалідності та суттєво погіршують якість життя [2, 3].

Для зниження частоти травм ПНГ впроваджено в практику метод інтраопераційного нейромоніторингу (ІОНМ) нервів гортані [4, 5]. Однак, за даними одних авторів, застосування цього методу не зменшує кількості парезів гортані внаслідок травм нервів [6, 7], інші наголошують на обов'язковому проведенні інтраопераційної візуалізації нервів гортані, а після цієї процедури — їх ІОНМ, що дає змогу

уберегти нерви від травми [8, 9]. Дані літератури свідчать, що застосування ІОНМ не замінює інтраопераційної візуалізації і дисекції нервів з навколишніх тканин. У технології ІОНМ не передбачено опції використання для пошуку нерва серед тканин операційної рани. Інтраопераційний нейромоніторинг дає змогу з'ясувати, чи є нервом виділена моніторована тканина, і якщо це нерв, то цілий він чи травмований. З огляду на результати аналізу літератури та власний досвід щодо застосування і цінності ІОНМ, вважаємо, що метод є важливим допоміжним компонентом профілактики травм нервів гортані, але він не може замінити ретельної прецизійної техніки виконання операції хірургом. Інтраопераційний нейромоніторинг допомагає перевірити функціональну цілісність ПНГ до завершення хірургічної операції [10, 11].

Мета роботи — проаналізувати причини травм нервів гортані та методи їхньої профілактики при операціях на щитоподібній залозі.

АНАЛІЗ ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ

На наше переконання, суть питання щодо травм нервів гортані полягає не стільки в технічному забезпеченні операції, хоча це надзвичайно важливо, скільки в теоретичній і практичній підготовленості

Шідловський Олександр Вікторович, проф. кафедри загальної хірургії. E-mail: shidlovskyow@tdmu.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5049-7404>; Шідловський Віктор Олександрович, проф. кафедри хірургії № 1 з урологією, малоінвазивною хірургією ім. професора Л. Я. Ковальчука. E-mail: shidlovskyvo@tdmu.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8869-5780>; Шеремет Михайло Іванович, доцент кафедри хірургії № 1. E-mail: Mihayl71@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3320-2421>; Дуць Сергій Іванович, асистент кафедри хірургії № 1 з урологією. E-mail: dci11275@gmail.com

хірурга до виконання операцій на щитоподібній залозі (ЩЗ), адже інтраопераційні травми нервів гортані залежать лише від правильності дій хірурга. Підготовленість хірурга до проведення операцій на ЩЗ передбачає знання топографічної і хірургічної анатомії шиї, щитоподібної та прищитоподібних залоз, їхнього кровопостачання, іннервації гортані, варіантів топографо-анатомічних взаємозв'язків між залозами, судинами, нервами, м'язами передньої ділянки шиї за різних клінічних форм зоба і його ускладнень. Важливим, на нашу думку, є розуміння значення терміна «візуальна ідентифікація та дисекція ПНГ». Це означає ідентифікацію нерва серед тканин операційної рани, його виокремлення та етапність виконання операції за допомогою певного підходу [4, 12].

Поворотні нерви гортані можна ідентифікувати за допомогою чотирьох різних доступів: латерального, нижнього, верхнього і медіального. Їхнє виконання ґрунтується на знанні хірургічної анатомії та клінічному і практичному досвіді хірурга [13]. Крім того, слід дотримуватись обов'язкових правил проведення операційних втручань на ЩЗ, які сприяють безпечному виділенню ПНГ. Хірургічне поле має бути належним чином розкрито і без труднощів візуально доступне для виконання операції. Якщо груднинно-ключично-соскоподібні, груднинно-під'язикові чи груднинно-щитоподібні м'язи при великих розмірах зоба утруднюють мобілізацію ЩЗ, то їх доцільно пересікти [4].

Під час ідентифікації та візуалізації ПНГ надзвичайно важливо працювати у безкровному хірургічному полі. Кровотеча може виникнути внаслідок травмування судин через надмірну тракцію ЩЗ, особливо в ділянці зв'язки Беррі. Якщо при цьому виділений нерв перебуває на безпечній відстані від судин, що кровоточать, то їх доцільно взяти затискачем і перев'язати або коагулювати шляхом біполярного припікання. Такі маніпуляції не слід проводити наосліп, а незначні кровотечі необхідно зупиняти, притискаючи марлевий тампон [4]. Дуже важливо в ділянці зв'язки Беррі не розрізати будь-яку тканину у вигляді тяжа без дисекції ПНГ. Після виділення нерва для мобілізації залози зв'язку Беррі слід обережно пересікти з медіального боку від ПНГ. Використання лупи і достатня кількість світла сприяють проведенню цієї маніпуляції [14].

Латеральний доступ

Цю техніку використовують при великому шийному зобі. Особливість її полягає в тому, що передні м'язи шиї пересікають. Драбинчасті м'язи та сонну

артерію відводять латерально, а ЩЗ — передньомедіально, щоб оголити паратрахеальну ділянку. В ній розташований ПНГ. Шляхом обережної дисекції в зоні нижньої щитоподібної артерії на рівні середини частки залози його можна візуалізувати (рис. 1) [3, 15]. Слід пам'ятати про можливе позагортанне розгалуження ПНГ на відстані 2 см до входу нерва в гортань. Такий доступ може бути складним у разі великого зоба або зоба з великим горбиком Цукеркандля. Під час повторних операцій пошук нерва в цій ділянці може асоціюватися з ризиками, зумовленими злукровим процесом. Крім того, за наявності неповоротного нерва латеральний доступ буває ризикованим.

Нижній доступ

Ця техніка спрямована на виділення ПНГ від входу в ділянку шиї [16]. Оскільки вхід нерва в ділянку ЩЗ різний, то з правого боку його шукають ближче до грудного входу, тоді як з лівого — ближче до паратрахеальної ділянки. Як справа, так і зліва ПНГ виявляють як єдиний стовбур. При цьому доступі існує ризик деваскуляризації нижньої прищитоподібної залози, оскільки її судина проходить з латерального в медіальному напрямку [4, 17].

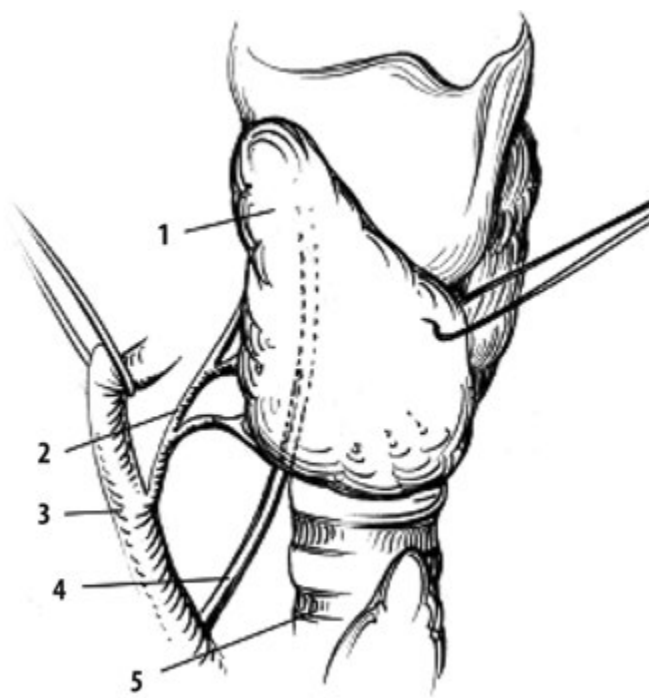


Рис. 1. Латеральний доступ (справа) до поворотного нерва гортані: 1 — права частка щитоподібної залози; 2 — гілки нижньої щитоподібної артерії; 3 — загальна сонна артерія; 4 — поворотний нерв; 5 — трахея

Верхній доступ

Цю техніку також називають медіальним верхнім доступом. Її можна рекомендувати для пацієнтів з великим зобом або великим загруднинним зобом, оскільки звільнення частки за допомогою нижнього чи латерального доступу може ускладнити пошук ПНГ. Операцію починають з роз'єднання перешийка. Найважливішою анатомічною ознакою цього доступу є нижня межа перснеглоткового м'яза, під яким нерв входить у гортань. У всіх випадках таке положення ПНГ є фіксованим і незмінним (рис. 2).

Верхній полюс ЩЗ після звільнення відтягують уперед і вбік. При ретельній дисекції досягають нижньої частини перснеглоткового м'яза, щоб виявити вхід нерва в гортань. Згодом зв'язку Беррі пересікають медіально від ПНГ, а частку обережно відтягують латерально та відокремлюють від проксимального відділу ПНГ і трахеї. Шийний сегмент залози можна пере-



Рис. 2. Нерви гортані: 1 — верхній нерв гортані; 2 — внутрішня гілка верхнього нерва гортані; 3 — зовнішня гілка верхнього нерва гортані; 4 — нижній звужувач глотки; 5 — перстнещитоподібний м'яз; 6 — перстнеглотковий м'яз; 7 — поворотний нерв

міщати вліво та вправо разом зі збільшеним нижнім полюсом без надмірного розтягнення нерва (рис. 3).

Маніпуляції слід проводити обережно, бо навіть незначна кровотеча, яка може виникнути під час дисекції нерва в ділянці зв'язки Беррі, суттєво утруднить виконання цього етапу операції [17]. Поворотний нерв гортані також може входити в гортань не стовбуром, а кількома гілками (рис. 4), які буває складно розрізнити, особливо у разі мокрого операційного поля. Слід пам'ятати про високий ризик нейропраксичної травми, пов'язаної з натягом нерва, оскільки він у цій ділянці досить фіксований [4].

Медіальний доступ

Ця техніка є кращою для пацієнтів із загруднинною або заглотковою локалізацією зоба [18]. Спочатку розділяють перешийок, потім мобілізують медіальну частину частки від трахеї в напрямку до передньолатеральної поверхні трахеї (див. рис. 3). Зв'язки між трахеєю і ЩЗ, а також волокна зв'язки Беррі поступово розділяють у краніальному напрямку, починаючи з нижньої частини другого кільця трахеї [3]. Якщо ПНГ розміщується ззаду від трахеї, то його можна не виявити при використанні

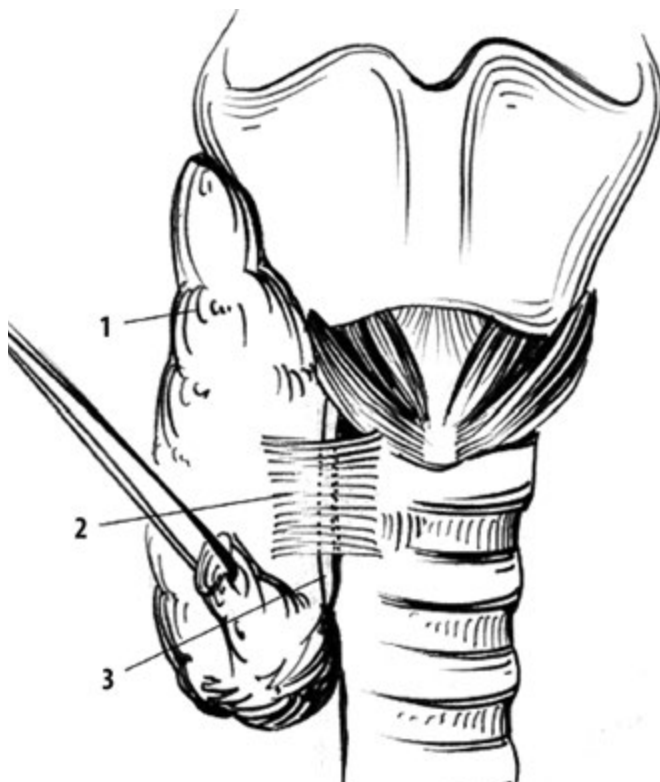


Рис. 3. Верхній (медіальний) доступ до поворотного нерва гортані: 1 — права частка щитоподібної залози; 2 — зв'язка Беррі; 3 — поворотний нерв

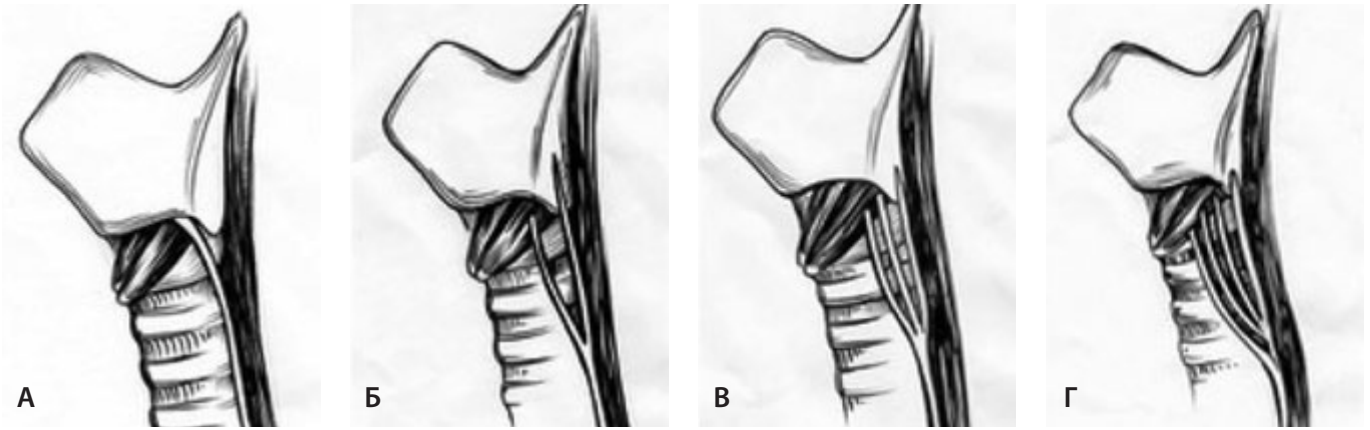


Рис. 4. Типи позагортанних розгалужень поворотного нерва гортані:

А — без розгалужень; Б — біфуркація; В — трифуркація; Г — множинні розгалуження

цього підходу. У разі підозри щодо такого варіанта слід мобілізувати верхній полюс, відтягнути його в латеральному напрямку і під перснеглотковим м'язом, де нерв входить у трахею, візуалізувати його (див. рис. 1) [18]. Решту з'єднань зв'язки Беррі розрізають після того, як нерв ідентифіковано в цій точці. Закінчують операцію за звичною технологією.

Застосування інтраопераційного нейромоніторингу для ідентифікації поворотних нервів гортані

Деякі автори відзначають, що із впровадженням ІОНМ частота виявлення ПНГ зросла до 91 %, а травм ПНГ — зменшилася з 6,81 до 2,65 % [9, 19, 20]. Важливе значення має ІОНМ для визначення позагортанних розгалужень ПНГ при вході в гортань. Ці розгалуження є анатомічним варіантом, що збільшує ризик травмування ПНГ [21—23].

Неповоротний нерв

Неповоротний нерв гортані справа є вродженою аномалією, яка підвищує ризик травмування нерва. Її частота становить < 0,51 %. Вважають, що застосування ІОНМ сприяє виявленню неповоротного нерва та захисту його від травмування [24].

Особливості збереження поворотних нервів гортані при повторних операціях з приводу рецидивного зоба

Рецидиви зоба і злуковий процес спричиняють зміну ділянки проходження ПНГ та його розташування. У такому випадку нерв може розташовуватись у рубцевій тканині, а його візуалізація та ідентифікація серед тканин операційної рани будуть утруднені. Навіть у спеціалізованих центрах під час повторних

втручань частота візуалізації ПНГ не перевищує 44 %. У цьому випадку ІОНМ дає змогу відрізнити рубцеву тканину у вигляді тяжа від нерва [9].

Позагортанні розгалуження поворотного нерва гортані

Поворотні нерви іннервують внутрішні м'язи гортані за винятком перснещитоподібного м'яза, який іннервує гілка верхнього нерва [25]. Однак нещодавно встановлено, що ПНГ за рахунок позагортанних розгалужень може брати участь в іннервації цього м'яза [26]. Тому під час операції надзвичайно важливо ретельно виділити та ідентифікувати ПНГ і його позагортанні розгалуження. Недостатнє знання можливих типів розгалужень та їх топографо-анатомічних особливостей або неможливість ідентифікувати ці нервові структури може спричинити збільшення частоти ятрогенних ушкоджень нервів. Розгалуження ПНГ відбувається на відстані 1—2 см до входу в гортань і локалізується в ділянці зв'язки Беррі вище за нижню щитоподібну артерію (див. рис. 4) [27].

Хірургу важливо знати, що поширеність позагортанних розгалужень ПНГ становить близько 60,0 %, у 36,5 % випадків вони бувають симетричними. Найпоширенішим типом є роздвоєння, яке спостерігають у 51,1 % випадків, рідше реєструють ПНГ без розгалуження (в 42,0 %). Трифуркація та множинні розгалуження є менш поширеними і трапляються з частотою 4,7 та 2,2 % відповідно [28].

Методи збереження зовнішньої гілки верхнього нерва гортані

Зовнішня гілка верхнього нерва гортані може ушкодитись під час тиреоїдектомії через його тісний зв'язок із судинами верхнього полюса. Для візуалі-

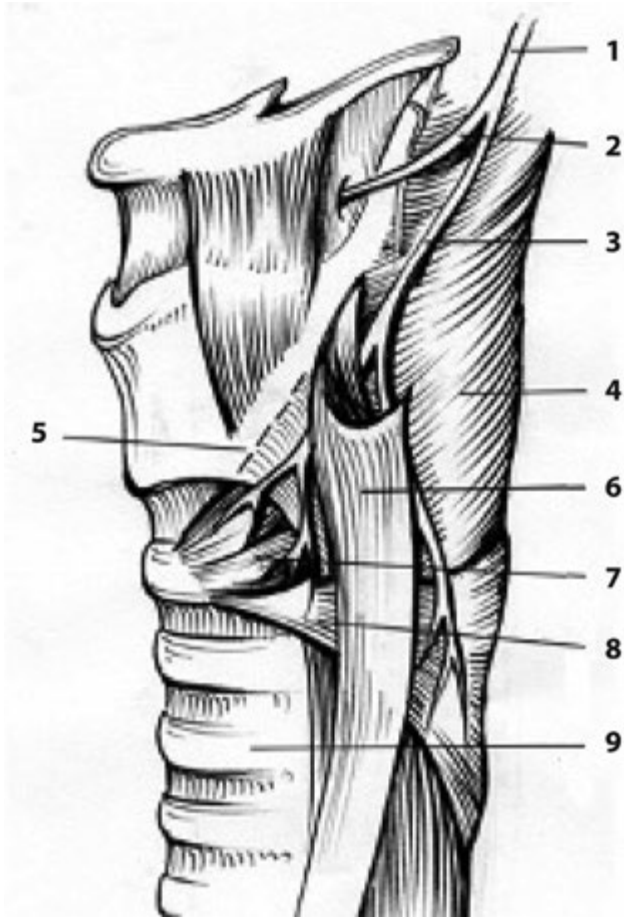


Рис. 5. Доступ до зовнішньої гілки верхнього нерва гортані: 1 — верхній нерв гортані; 2 — внутрішня гілка верхнього нерва гортані; 3 — зовнішня гілка верхнього нерва гортані; 4 — нижній звужувач глотки; 5 — лінія відсікання груднинно-щитоподібного м'яза від щитоподібного хряща; 6 — груднинно-щитоподібний м'яз; 7 — перснещитоподібний м'яз; 8 — перснеглотковий м'яз; 9 — трахея

зації ділянок розміщення і ходу ЗГВНГ слід груднинно-щитоподібний м'яз відсікти від щитоподібного хряща у медіальному напрямку розрізом завдовжки 2—3 мм і відвести його латерально (рис. 5).

У пацієнтів з великим зобом або короткою шиєю розріз можна збільшити до третини довжини ділянки прикріплення груднинно-щитоподібного м'яза. Верхній полюс ЩЗ відводять у нижньолатеральному напрямку, розсікають аваскулярну сполучну тканину між верхнім полюсом залози і нижнім скорочувачем глотки. Якщо пірамідна частка залози заважає візуальній ідентифікації перснещитоподібного м'яза, то її слід звільнити, не пошкодивши при цьому його волокон. Структуру, яку сприймають як ЗГВНГ, ідентифікують за допомогою ІОНМ, оцінюють реакцію перснещитопо-

дібного м'яза на електростимуляцію [9]. Зокрема видно його скорочення свідчить, що стимулюється ЗГВНГ. У разі відсутності скорочення перснещитоподібного м'яза можна вважати, що ця структура не є ЗГВНГ. Якщо ЗГВНГ за допомогою ІОНМ не знайдено, то досліджують ділянку, розташовану на 1—2 мм нижче за місце фіксації груднинно-щитоподібного м'яза до щитоподібного хряща, або на нижньому звужувачі глотки. Якщо не вдається ідентифікувати ЗГВНГ у зазначених ділянках, слід електродом продовжити її пошук серед судин верхнього полюса ЩЗ. Після ідентифікації нерва судини верхнього полюса перев'язують окремо на капсулі залози і пересікають.

Існують три методи збереження ЗГВНГ під час звільнення верхнього полюса ЩЗ:

1. Захист від травми ЗГВНГ без візуальної ідентифікації. Це метод поетапного і роздільного перев'язування верхньої щитоподібної артерії та її гілок на капсулі ЩЗ [29].

2. Візуальна ідентифікація ЗГВНГ. Візуально ідентифікувати та відрізнити ЗГВНГ від фібрилярних структур, що нагадують нерви, складно навіть досвідченим хірургам [30]. Місце прикріплення груднинно-щитоподібного м'яза до щитоподібного хряща є орієнтиром для виділення ЗГВНГ серед тканин, оскільки він проходить на 1—2 мм безпосередньо ззаду від хряща. При ідентифікації ЗГВНГ обов'язково слід урахувувати варіанти ходу нерва відповідно до класифікацій С. R. Cernea та M. Friedman [31, 32].

3. Ідентифікація ЗГВНГ за допомогою ІОНМ. Цей метод ґрунтується на функціональному оцінюванні нерва, коли при його електростимуляції виявляють скорочення перснещитоподібного м'яза.

У літературі звертається увага на те, що співвідношення між судинами верхнього полюса ЩЗ та ЗГВНГ змінюється залежно від розміру зоба. Щодо запобігання травми ЗГВНГ під час мобілізації верхнього полюса залози слід пам'ятати, що анатомічний варіант ходу нерва типу 2b належить до групи високого ризику, а типу 2a — до потенційної групи ризику [31]. Майже у 25 % випадків ЗГВНГ не можна ідентифікувати навіть за допомогою ІОНМ, оскільки вона проходить під нижнім звужувачем глотки (третій варіант за M. Friedman) [30]. Рандомізовані дослідження показали, що ІОНМ дає змогу знизити ризик травмування ЗГВНГ з 12—25 до 0—1,5 % [7, 33, 34].

Аналіз власного матеріалу

Проведено порівняльну оцінку кількості парезів гортані та зумовлених ними порушень фонації після

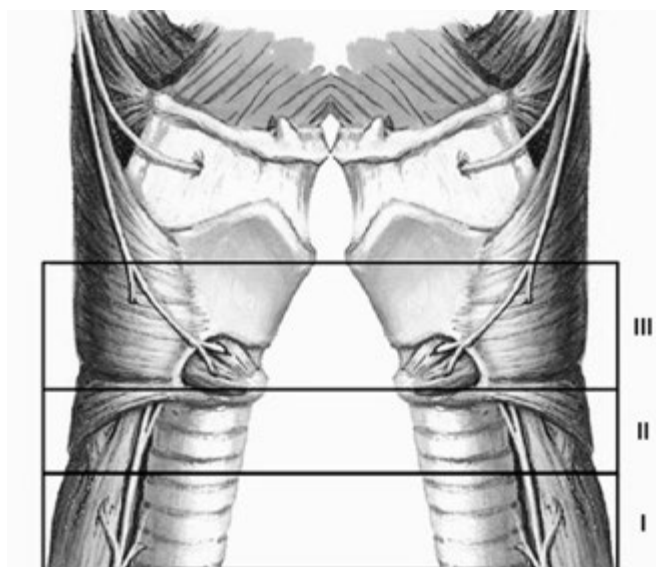


Рис. 6. Ділянки інтраопераційного нейромоніторингу нервів гортані: I — нижніх полюсів щитоподібної залози; II — зв'язки Беррі та входження поворотного нерва в гортань; III — верхніх полюсів щитоподібної залози, зовнішньої гілки верхнього нерва гортані

хірургічного лікування хворих на зоб у двох групах. У першу групу залучено 208 жінок віком від 28 до 73 років, у яких під час операції на ЩЗ лише візуально ідентифікували ПНГ. Для профілактики травм ЗГВНГ застосовували методику поетапного і роздільного перев'язування верхньої щитоподібної артерії та її гілок на капсулі ЩЗ без візуальної ідентифікації нерва.

У другу групу залучено 201 хвору віком від 23 до 68 років, яким виконували операційні втручання з використанням ІОНМ ПНГ і ЗГВНГ авторським методом. Ідентифікацію нервів гортані проводили у виділених анатомічних ділянках (рис. 6) [35].

Нерви вважали ідентифікованими тоді, коли ІОНМ виявляв електростимуляцію нерва або його місцезнаходження серед тканин операційної рани [35]. За відсутності реакції м'язів гортані на електростимуляцію нерви вважали неідентифікованими. Вивчали також частоту позагортанних розгалужень ПНГ та його варіантів і можливість їх ідентифікації за допомогою ІОНМ.

В обох групах хворих через півроку після операції за даними клінічних обстежень та непрямой ларингоскопії оцінювали розлади фонації, які в цей період, на нашу думку, можуть бути зумовлені лише інтраопераційними травмами нервів гортані.

У першій групі 7 (3,4 %) пацієнток скаржилися на постійну охриплість голосу, яка виникла відразу

після операції тиреоїдектомії. Ще 15 (7,2 %) хворих турбувала неможливість відтворення звуків високого діапазону. За допомогою непрямой ларингоскопії в пацієнток з охриплістю голосу виявили парез однієї зі зв'язок гортані. Отже, загалом розлади фонації в пацієнток першої групи виникли у 22 (10,6 %) випадках. Двобічних травм поворотних нервів та поєднання їх із травмами ЗГВНГ не спостерігали. Аналіз показав, що травми нервів гортані не залежать від конкретної патології ЩЗ, із приводу якої проводили хірургічне лікування.

У другій групі зіставляли клінічні вияви травм нервів гортані та порушень фонації і результати ІОНМ (табл. 1). У 3 (1,5 %) хворих діагностували розлади фонації, спричинені травмою ПНГ і парезом однієї з голосових зв'язок. В одному з цих випадків ПНГ був ідентифікований, у решті — ні. Чому при ідентифікованому ПНГ клінічно на цьому боці виявлено парез голосової складки? На нашу думку, це можливо тоді, коли при травмованому (перерваному) нерві стимуляції піддається його проксимальний відрізок. Неідентифіковано ПНГ у 5 випадках, у 3 із них не спостерігали розладів фонації. Це дає підставу стверджувати, що основною причиною неідентифікації ПНГ є індивідуальні особливості топографії органів ший. Іншою причиною є травма ПНГ до проведення ІОНМ.

У 6 (3,0 %) випадках із 201 пацієнтки скаржилися на неможливість відтворення звуків високого діапазону. При зіставленні з даними ІОНМ установлено, що в усіх цих випадках ЗГВНГ не була ідентифікована (можливо, травмована). Загалом із 350 ЗГВНГ неідентифіковано 28 (8,0 %) нервів (табл. 2). Причиною неідентифікації вважаємо анатомічне розташування ЗГВНГ, зокрема повне її проходження під нижнім скорочувачем глотки (третій варіант за М. Friedman) та особливості топографії органів ший при різних клінічних формах зоба, які можуть створювати суттєві труднощі з їх знаходженням. У другій групі виявлено 3 (1,5 %) випадки травм ПНГ і 6 (3,0 %) — ЗГВНГ.

Аналіз кількості травм нервів гортані в обох групах показав, що в групі з використанням ІОНМ їх було майже у 2,5 разу менше порівняно з групою пацієнток, яким операції виконували з візуальною ідентифікацією нервів. Отже, застосування ІОНМ дає змогу збільшити кількість ідентифікованих нервів гортані та зменшити частоту їх інтраопераційних травм, парезів гортані і розладів фонації. Наголошуємо на тому, що ІОНМ не замінює візуальної ідентифікації нервів гортані, а доповнює її. У складних

Таблиця 1

Результати інтраопераційного нейромоніторингу поворотних нервів гортані

Клінічна форма зоба	Кількість хворих	Кількість нервів	Ідентифіковані нерви	
			I ділянка	II ділянка
Вузловий одnobічний	52	52	51 (99,0 %)	52 (100,0 %)
Вузловий двобічний	62	124	112 (90,3 %)	123 (99,0 %)
Рак щитоподібної залози	34	68	65 (95,6 %)	67 (99,0 %)
Змішаний токсичний	27	54	54 (100,0 %)	53 (98,1 %)
Дифузний токсичний	19	38	38 (100,0 %)	38 (100,0 %)
Рецидивний двобічний	7	14	9 (64,3 %)	12 (85,8 %)
Усього	201	350	331 (94,6 %)	345 (98,6 %)

Таблиця 2

Результати інтраопераційного нейромоніторингу зовнішньої гілки верхнього нерва гортані

Клінічна форма зоба	Кількість хворих	Кількість нервів	Ідентифіковані нерви
Вузловий одnobічний	52	52	49 (94, 2 %)
Вузловий двобічний	62	124	113(99,2 %)
Рак щитоподібної залози	34	68	64 (91, 2 %)
Змішаний токсичний	27	54	49 (90,7 %)
Дифузний токсичний	19	38	35 (92,1 %)
Рецидивний двобічний	7	14	12 (85, 7 %)
Усього	201	350	322 (92,0 %)

випадках результати ІОНМ є визначальними для прийняття технічного рішення під час операції.

Як свідчать результати ІОНМ ПНГ, у 259 (74,0 %) випадках вони входили у гортань стовбуром, у 91 (26,0 %) — за розгалуженим типом. Стовбур ПНГ ділився на гілки на відстані від 4 до 18 мм до входу в гортань. Кількість гілок розгалуження була різною — від 2 до 5. Дві гілки спостерігали в 65 (18,6 %) випадках, три — у 21 (6,0 %), більше трьох — у 5 (1,4 %).

Проведені дослідження показали, що при нерозгалуженому вході в гортань сигнали-відповіді на електростимуляцію ПНГ у I та II ділянках були ідентичними за амплітудою. У разі розгалуженого входу сигнал-відповідь на електростимуляцію кожної з окремих гілок завжди був нижчим порівняно із сигналом-відповіддю в I ділянці, тобто менші показники сигналу-відповіді на електростимуляцію ПНГ у II ділянці порівняно із сигналом-відповіддю в I ділянці вказують на розсипний тип входу нерва в гортань. Така інтраопераційна ситуація зобов'язує хірурга встановити вид розгалуження (біфуркація

чи трифуркація), а, можливо, і множинних гілок та запобігти їх травмуванню.

Щодо доцільності застосування ІОНМ, яку стримано оцінюють деякі автори [6, 7], вважаємо, що він має бути обов'язковим компонентом операції з приводу зоба. Нейромоніторинг дає змогу ідентифікувати нерви гортані серед виділених тканин операційної рани, оцінити їх функціональну здатність і цілісність, зменшити кількість парезів гортані. У деяких випадках негативні результати ІОНМ можуть бути зумовлені двома причинами: індивідуальними особливостями анатомії нервів гортані (неповоротний нерв, розміщення ЗГВНГ під нижнім звужувачем глотки) і травмою нерва. Метод ІОНМ не заміняє візуальної ідентифікації нервів гортані, а є допоміжним методом їх верифікації, оцінки цілісності та функціональної спроможності.

При різних клінічних формах зоба топографо-анатомічні співвідношення органів передньої ділянки шиї змінені порівняно з нормальною анатомією. Такі клінічні ситуації створюють умови для інтраопера-

ційних травм нервів гортані. Для їх запобігання слід дотримуватись таких важливих вимог до хірурга і технології виконання операції з приводу зоба:

1. Знання анатомії передньої і бічних ділянок шиї, гортані, верхнього переднього та заднього середостінь. Особливо наголошуємо на знанні анатомії і топографічної анатомії нервів гортані.

2. Володіння елементами технології і послідовності (поетапності) проведення операції на щитоподібній залозі залежно від клінічної ситуації (зокрема шийний, загруднинний, рецидивний зоб, компресійний синдром).

3. Сухе операційне поле і спокійне, без поспіху, виконання операції при адекватному освітленні. В складних ситуаціях диференціації тканин — використання оптики.

4. Застосування інтраопераційного переривчастого чи постійного нейромоніторингу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту, редагування — О. В. Шідловський; збір та опрацювання матеріалу — В. О. Шідловський, М. І. Шеремет, С. І. Дуць.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lahey FH. Routine dissection and demonstration of the recurrent laryngeal nerve in subtotal thyroidectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1938;66:775-7.
- Babu RD, Paul D. Laryngeal Nerves and Voice Change in Thyroid Surgery. *Indian J Surg Oncol.* 2022;13(1):99-108. doi: 10.1007/s13193-021-01318-4.
- Fundakowski CE, Hales NW, Agrawal N, et al. Surgical management of the recurrent laryngeal nerve in thyroidectomy: American Head and Neck Society Consensus Statement. *Head Neck.* 2018;40(4):663-75. doi: 10.1002/hed.24928.
- Vural V, Comcali B, Saylam B, Coskun F. Identification of the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy can affect the complication rate. *Ann Ital Chir.* 2021;92:217-26. PMID: 33617481.
- Bai B, Chen W. Protective Effects of Intraoperative Nerve Monitoring (IONM) for recurrent laryngeal nerve injury in thyroidectomy: Meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8:7761. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26219-5>.
- Vasileiadis I, Karatzas T, Charitoudis G, Karakostas E, Tseleni-Balafouta S, Kouraklis G. Association of intraoperative neuromonitoring with reduced recurrent laryngeal nerve injury in patients undergoing total thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(10):994-1001. doi: 10.1001/jamaoto.2016.1954. PMID: 27490310.
- Filippo C, Valeria M, Valeria P, et al. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in unconventional thyroid surgery. *Clin Case Rep.* 2022;10(7):e6137. doi: 10.1002/ccr3.6137.
- Shidlovskiy OV, Sheremet MI, Shidlovskiy VO, et al. Electrophysiological identification of nerves of the larynx among the tissues of operative wound in goiter surgeries. *Arch. Balkan Med. Union.* 2017;52(4):408-13.
- Gibson MM, Chen AY. Intermittent Neuromonitoring of the Recurrent Laryngeal and Vagus Nerves: the Ins and Outs. *Current Otorhinolaryngol. Reports.* 2021;9:316-25. DOI: 10.1007/s40136-021-00351-9.
- Barczyński M, Konturek A, Pragacz K, et al. Intraoperative nerve monitoring can reduce prevalence of recurrent laryngeal nerve injury in thyroid reoperations: results of a retrospective cohort study. *World J. Surg.* 2013;38(3):599-606. DOI: 10.1007/s00268-013-2260-x.
- Uludağ M, Tanal M, İşgör A. A Review of Methods for the Preservation of laryngeal nerves during thyroidectomy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2018;52(2):79-91. DOI: 10.14744/SEMB.2018.37928.
- Scharpf J, Liu JC, Sinclair C, et al. Critical Review and Consensus Statement for Neural Monitoring in Otolaryngologic Head, Neck, and Endocrine Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;166(2):233-48. doi: 10.1177/01945998211011062.
- Sapalidis K, Papanastasiou A, Fyntanidou V, et al. Comparison between magnification techniques and direct vision in thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(11):725. doi: 10.3390/medicina55110725.
- Singaporewalla RM, Tan BC, Rao AD. The lateral «backdoor» approach to open thyroid surgery: A comparative study. *Asian J Surg.* 2018;41(4):384-88. doi: 10.1016/j.asjsur.2017.05.003.
- Chen JY, Shen Q. A New technique for identifying the recurrent laryngeal nerve: our experience in 71 patients. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(7):871-2. doi: 10.4103/0366-6999.228241.
- Liddy W, Wu CW, Dionigi G, et al. Varied recurrent laryngeal nerve course is associated with increased risk of nerve dysfunction during thyroidectomy: results of the surgical anatomy of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery study, an international multicenter prospective anatomic and electrophysiologic study of 1000 monitored nerves at risk from the International Neural Monitoring Study Group. *Thyroid.* 2021;31(11):1730-40. doi: 10.1089/thy.2021.0155. PMID: 34541890.
- Ching HH, Kahane JB, Foggia MJ, Barber AE, Wang RC. Medial Approach for the Resection of Goiters with Suprahoid, Retropharyngeal, or Substernal Extension. *World J Surg.* 2018;42(5):1415-23. doi: 10.1007/s00268-018-4576-z.
- Wojtczak B, Sutkowski K, Kaliszewski K, Głód M, Barczyński M. Experience with intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve improves surgical skills and outcomes of non-monitored thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(4):709-17. doi: 10.1007/s00423-016-1449-5.
- Pei M, Zhu S, Zhang C, Wang G, Hu M. The value of intraoperative nerve monitoring against recurrent laryngeal nerve injury in thyroid reoperations. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(51):e28233. doi: 10.1097/MD.00000000000028233.
- Heikkinen M, Mäkinen K, Penttilä E, et al. Incidence, risk factors, and natural outcome of vocal fold paresis in 920 thyroid operations with routine pre- and postoperative laryngoscopic evaluation. *World J Surg.* 2019;43(9):2228-34. doi: 10.1007/s00268-019-05021-y. PMID: 31065775.
- Thomas AM, Fahim DK, Gemechu JM. Anatomical variations of the recurrent laryngeal nerve and implications for injury prevention during surgical procedures of the neck. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(9):670. doi: 10.3390/diagnostics10090670.

22. Aygun T, Demircioglu MK, Demircioglu ZG, et al. Influence of Recurrent Laryngeal Nerve Variations on Vocal Cord Paralysis. *Erciyes Med. J.* 2022; 44(2):156-60. DOI: 10.14744/etd.2021.92972.
23. Kandil E, Anwar MA, Bamford J, Aslam R, Randolph GW. Electrophysiological identification of nonrecurrent laryngeal nerves. *Laryngoscope.* 2017;127(9):2189-93. doi: 10.1002/lary.26407.
24. Parson SH. Clinically Oriented Anatomy. 6th ed. *J Anat.* 2009;215(4):474. doi: 10.1111/j.1469-7580.2009.01136.x.
25. Miyauchi A, Masuoka H, Nakayama A, Higashiyama T. Innervation of the cricothyroid muscle by extralaryngeal branches of the recurrent laryngeal nerve. *Laryngoscope.* 2016;126(5):1157-62. doi: 10.1002/lary.25691.
26. Makay O, Icoz G, Yilmaz M, et al. The recurrent laryngeal nerve and the inferior thyroid artery — anatomical variations during surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393:681-5 <https://doi.org/10.1007/s00423-008-0320-8>.
27. Henry BM, Vikse J, Graves MJ, et al. Extralaryngeal branching of the recurrent laryngeal nerve: a meta-analysis of 28,387 nerves. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(7):913-23. doi: 10.1007/s00423-016-1455-7.
28. Samdani SK, Meena RK. Study of extra laryngeal branching of recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *JMSCR.* 2019;7(5):409-16. DOI: 10.18535/jmscr/v7i5.67.
29. Cirocchi R, Arezzo A, D'Andrea V, et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;1(1):CD012483. DOI: 10.1002/14651858.cd012483.
30. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, et al. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck.* 1992;14(5):380-3. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05440.x.
31. Friedman M, Wilson MN, Ibrahim H. Superior laryngeal nerve identification and preservation in thyroidectomy. *Operative Techniques Otolaryngology — Head and Neck Surgery.* 2009;20(2):145-51. DOI: 10.1016/j.otot.2009.02.010.
32. Gurleyik E, Gurleyik G. Intraoperative monitoring of external branch of the superior laryngeal nerve: functional identification, motor integrity, and its role on vocal cord function. *J. Investig. Surg.* 2017;31(6):509-14. DOI: 10.1080/08941939.2017.1362489.
33. Aygün N, Uludağ M, Işgör A. Contribution of intraoperative neuromonitoring to the identification of the external branch of superior laryngeal nerve. *Turk. J. Surg.* 2017;33(3):169-74. DOI: 10.5152/turkjsurg.2017.3645.
34. Uludag M, Aygun N, Kartal K, et al. Contribution of intraoperative neural monitoring to preservation of the external branch of the superior laryngeal nerve: a randomized prospective clinical trial. *Langenbecks Arch. Surg.* 2017;402(6):965-66. DOI: 10.1007/s00423-016-1544-7.
35. Shidlovskiy VO, Shidlovskiy OV, Dyvak MP. Electrophysiological identification and monitoring of laryngeal nerves during operations on the thyroid and parathyroid glands. *Ternopil: TNMU, 2019:64 p (in Ukrainian).*

РЕЗЮМЕ

Проаналізовано сучасні дані літератури щодо причин травмування нервів гортані та методів їх профі-

лактики при операціях на щитоподібній залозі. Дані літератури вказують на те, що впродовж останніх 20 років частота травм нервів гортані є стабільною — від 0,1 до 3,0 % і більше. Вона не має тенденції до зниження, незважаючи на впровадження нейромоніторингу. Наведено особливості проведення моніторингу поворотних нервів і зовнішньої гілки верхнього нерва гортані та варіанти оцінювання його результатів.

На власному клінічному матеріалі проведено порівняльну оцінку кількості та характеру травм нервів гортані та спричинених ними розладів фонації після хірургічного лікування хворих на зоб. Першу групу утворено із 208 пацієнток, у яких під час операції на щитоподібній залозі здійснювали лише візуальну ідентифікацію поворотних нервів гортані. Для профілактики травм зовнішньої гілки верхнього нерва гортані застосовували методику поетапного і роздільного перев'язування верхньої щитоподібної артерії та її гілок на капсулі щитоподібної залози. До другої групи залучено 201 хвору, яким проводили операційні втручання з використанням інтраопераційного нейромоніторингу поворотного нерва гортані та зовнішньої гілки верхнього нерва гортані авторським методом.

Аналіз кількості травм з використанням власного клінічного матеріалу показав, що в групі хворих, в якій використовували інтраопераційний нейромоніторинг, їх було майже у 2,5 разу менше порівняно з групою пацієнток, яких оперували з візуальною ідентифікацією нервів. Установлено, що застосування інтраопераційного нейромоніторингу дає змогу збільшити кількість ідентифікованих нервів гортані та зменшити частоту їх травм, парезів гортані та розладів фонації. Наголошено на тому, що інтраопераційний нейромоніторинг не замінює візуальної ідентифікації нервів гортані, а доповнює її. У складних випадках його результати є визначальними для прийняття технічного рішення в процесі операції.

Змінні топографо-анатомічні співвідношення органів передньої ділянки шиї при різних клінічних формах зоба створюють умови для інтраопераційних травм нервів гортані. Можливість їх виникнення і кількість залежать лише від правильності дій хірурга і адекватності їх клінічній ситуації. Для запобігання цим травмам важливими вимогами до хірурга і технології виконання операції з приводу зоба вважаємо такі: знання анатомії передньої та бічних ділянок шиї, гортані, верхнього переднього і заднього середостінь; володіння елементами технології та послідовності проведення операції на щитоподібній

залозі залежно від клінічної ситуації (зокрема шийний, загруднинний, рецидивний зоб, компресійний синдром); сухе операційне поле і спокійне, без поспіху, виконання операції при адекватному освітленні, в складних ситуаціях диференціації тканин — використання оптики; застосування інтраопераційного переривчастого чи постійного нейромоніторингу.

Ключові слова: хірургія зоба, травми нервів гортані, профілактика.

ABSTRACT

Prevention of intraoperative injuries of the laryngeal nerves.

Literature review and own data

**O. V. Shidlovskiy¹, V. O. Shidlovskiy¹,
M. I. Sheremet², S. I. Duts¹**

¹ Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Based on the recent literature data, the analysis has been performed for the causes of the laryngeal nerve injuries and methods of their prevention during thyroid surgery. Literature data demonstrate that over the past 20 years the incidence of the laryngeal nerve injuries remained stable, from 0.1 to 3.0 % and more. It does not tend to decrease despite the introduction of neuromonitoring. The authors presented the peculiarities of monitoring the recurrent nerves and the external branch of the superior laryngeal nerve and options for evaluating its results.

Based on own clinical material, the authors performed the comparative assessment of the number and nature of the laryngeal nerve injuries and resulted phonation disorders after surgical treatment of patients with goiter. The first group consisted of 208 patients who underwent only visual identification of recurrent nerves of the larynx during thyroid surgery. To prevent injuries of the external branch of the superior laryngeal nerve, the method of gradual and separate ligation of the superior thyroid artery and its branches on the

thyroid capsule was used. The second group involved 201 patients who underwent surgery using intraoperative neuromonitoring of the recurrent and external branches of the superior laryngeal nerve by the author's method.

Analysis of the number of injuries from our own clinical material showed that in the group using intraoperative neuromonitoring they were almost 2.5 times less than in the group of patients who underwent surgeries with visual identification of nerves. It was established that the use of intraoperative neuromonitoring enabled an increase of the number of the identified laryngeal nerves and reduction in the rate of their trauma, laryngeal paresis and phonation disorders. It has been emphasized that intraoperative neuromonitoring does not replace the visual identification of laryngeal nerves, but complements it. In complex cases, its results are crucial for making a technical decision during the surgery.

The amended topographic and anatomical proportions of the organs of the anterior part of the neck in different clinical forms of goiter create conditions for intraoperative injuries of the laryngeal nerves. The possibility of their occurrence and their number depend only on the correctness of the surgeon's actions and their adequacy to the clinical situation. In order to prevent these injuries, the following important requirements for the surgeon and the technology of performing goiter surgery should be considered: knowledge of the anatomy of the anterior, lateral parts of the neck, larynx, superior anterior and posterior mediastinum; possession of elements of technology and sequence of surgery on the thyroid depending on the clinical situation, in particular cervical, thoracic, recurrent goiter, compression syndrome; dry operating field and calm, without haste of performance of operation at adequate lighting. In the complicated situations of tissue differentiation optics should be used as well as an intraoperative intermittent or continuous neuromonitoring.

Keywords: goiter surgery; laryngeal nerve injuries; prevention.

Дата надходження до редакції 07.06.2022 р.

Дата рецензування 21.07.2022 р.

Дата підписання статті до друку 01.08.2022 р.

Діабетичний гастропарез: сучасні дані щодо епідеміології, патофізіології, діагностики та лікування. Огляд літератури



С. М. Ткач, В. І. Паньків, В. Б. Доготар, В. С. Юзвенко

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Термін «гастропарез» вперше ввів Р. Kassander у 1958 р., коли описав 21 хворого на цукровий діабет (ЦД), в яких під час рентгенологічного дослідження барій не виходив зі шлунка понад 24 год [1]. Тоді ж автор вперше застосував термін «діабетичний гастропарез» (ДГ, *gastroparesis diabetorum*), під яким він розумів затримку шлункового спорожнення, пов'язану із симптомами (переважно нудотою та блювотою) за відсутності механічних перешкод. У 2019 р. у США гастропарез діагностовано у 5 млн осіб. Таке швидке зростання поширеності, ймовірно, пов'язане з тим, що нині набагато легше вимірювати спорожнення шлунка та розглядати його симптоми без обов'язкової детальної диференціації. Кількість хворих на гастропарез збільшується набагато швидше, ніж кількість пацієнтів із нудотою та блювотою іншого генезу, гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, гастритом або виразками гастродуоденальної зони, яка залишається відносно статичною. Таким чином, гастропарез є серйозним тягарем для охорони здоров'я [2].

Найчастішою причиною гастропарезу є ЦД 1 та 2 типу. Окрім того, гастропарез може бути ідіопатичним або виникати внаслідок ушкодження блукаючого нерва (після таких операцій, як розширена резекція шлунка або гастроектомія, езофагоектомія, баріатричні операції на шлунку, ваготомія, фундо-

плікація) або прийому деяких лікарських препаратів [1—3].

Згідно із сучасними уявленнями під гастропарезом розуміють порушення моторики, що характеризується сповільненим спорожненням шлунка від твердої їжі без механічних перешкод [1—3]. Пацієнти із гастропарезом відчувають хронічні симптоми з епізодами загострення (відчуття переповнення після їди, нудоту, блювоту та біль у верхній частині живота). Через спільні симптоми гастропарезу з такими станами, як функціональна диспепсія, особливо у пацієнтів третинного рівня догляду, діагностика гастропарезу може виявитися складною [1—3]. У багатьох осіб можуть виявлятися симптоми, схожі на гастропарез, без затримки спорожнення шлунка, що ще більше ускладнює ідентифікацію пацієнтів із цим захворюванням. Діагноз гастропарезу встановлювали у середньому через 4 роки після появи перших симптомів, а протягом наступних 3 міс лише 49,4 % пацієнтів отримували принаймні один фармакологічний препарат для лікування гастропарезу [4]. Ці дані свідчать про недостатню обізнаність лікарів з цим захворюванням.

Дослідження, проведене J. Chang та співавт. [5], не виявило зв'язку між затримкою спорожнення шлунка та збільшенням смертності протягом 25-річного періоду. Хоча доказів того, що ДГ істотно підвищує смертність немає, це ускладнення погіршує всі

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., гол. наук. співр. E-mail: tkachsergio@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>; Паньків Володимир Іванович, д. мед. н., проф., зав. відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>; Доготар Валерій Борисович, к. мед. н., ст. наук. співр.; Юзвенко Віолета Сергіївна, лікар-інтерн. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5562-4406>

аспекти життя. Гастропарез пов'язаний із значним навантаженням на пацієнтів. Установлено обернено пропорційну залежність між тяжкістю симптомів і якістю життя. Хвороба також має значний негативний вплив на систему охорони здоров'я, зокрема через збільшення кількості госпіталізацій та пов'язані з цим прямі та непрямі економічні наслідки [1—4].

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Попри значне навантаження гастропарезу на пацієнтів та систему охорони здоров'я, епідеміологічні дані є рідкісними і обмеженими, отриманими у нечисленних дослідженнях, проведених переважно в США та Великій Британії [4].

Уперше епідеміологію гастропарезу детально вивчено в окрузі Олмстед, штат Міннесота, у межах Рочестерського епідеміологічного проекту (РЕП), в якому досліджували стаціонарні й амбулаторні медичні карти місцевих жителів у середньому впродовж більш ніж 12 років спостереження [6].

У популяційному епідеміологічному дослідженні гастропарезу у рамках РЕП стандартизовану поширеність встановленого гастропарезу оцінено як 24,2 випадку на 100 тис. населення. Когорту мешканців, до складу якої входило 537 хворих на ЦД і 689 хворих без діабету, також використовували для визначення відносного ризику розвитку гастропарезу у пацієнтів із ЦД порівняно з недіабетичними контрольними групами: кумулятивні пропорції осіб, у яких розвивався гастропарез за 10-річний період, становили 5,2 % у хворих на ЦД 1 типу, 1,0 % у пацієнтів з ЦД 2 типу і 0,2 % в осіб без ЦД. При використанні класичного методу діагностики гастропарезу (4-годинне скінтиграфічне дослідження) наявність затримки спорожнення шлунка виявлено у 1,8 % популяції округу Олмстед.

За межами округу Олмстед масштабні дослідження епідеміології гастропарезу були поодинокими [7]. Технологічний прогрес та оцифровка медичної документації дали змогу створити величезну кількість вторинних даних, пов'язаних зі здоров'ям, у формі адміністративних баз даних та електронних медичних карт (EMR). Це дало змогу дослідникам ефективніше планувати і проводити дослідження, щоб отримати відповіді на запитання, що раніше було неможливо [8]. У дослідженні, проведеному з використанням національної бази даних EMR США у 2020 р., A. R. Syed та співавт. виявили, що із 43 827 910 медичних записів 0,16 % мали підтверджений діагноз гастропарезу. Серед хворих на

ЦД 1 або 2 типу задокументований гастропарез мали 4,6 і 1,3 % відповідно. У решті EMR з діагнозом гастропарез припускали ідіопатичну етіологію. У 28,3 % осіб з документованим гастропарезом етіологія була невідомою, 55,3 % мали ЦД 2 типу, 16,4 % — ЦД 1 типу [9]. Це було першим національним популяційним дослідженням гастропарезу в США. Однак результати дослідження слід інтерпретувати з обережністю, оскільки дані з цієї вибірки не були стандартизовані за такими демографічними показниками, як вік, стать і географічний регіон, які дають змогу порівняти їх з аналогічними показниками в інших групах.

У Європі перше популяційне дослідження епідеміології та наслідків гастропарезу проведене з використанням бази даних UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD), яка надала велику вибірку з понад 4 млн активних пацієнтів, що представляють загальне населення Великої Британії [10]. На основі даних CPRD оцінено поширеність діагностованого гастропарезу — 13,8 випадку на 100 тис. населення. Доступна на даний момент література з епідеміології гастропарезу свідчить про необхідність проведення додаткових досліджень із суворою, чітко задокументованою методологією, що усуває обмеження вторинних досліджень баз даних і забезпечує результати з поліпшеною узагальненістю для широких груп населення.

Нещодавно у США проведено ще одне велике популяційне дослідження поширеності гастропарезу. Стандартизована загальна поширеність гастропарезу становила 267,7 випадку на 100 тис. населення, поширеність діагностованого гастропарезу — 25,1 випадку на 100 тис. населення, що значно перевищує показники, отримані у проекті РЕП [11]. У хворих з гастропарезом найчастішою етіологією був ЦД (57,4 %) (1 типу (5,7 %) або 2 (51,7 %) типу), рідше діагностували післяопераційний (15,0 %), медикаментозний (11,8 %) та ідіопатичний (11,3 %) гастропарез. Цікаво, що частка пацієнтів із ДГ була значно більшою (57,4 %), а пацієнтів із ідіопатичним гастропарезом — значно меншою (11,3 %) за показники, наведені в літературі, зокрема отримані у дослідженні CPRD. Відзначено, що багато пацієнтів мали тривалі супутні захворювання, такі як хронічні захворювання легень (46,4 %), периферичні судинні захворювання (30,4 %), цереброваскулярні захворювання (27,8 %), захворювання нирок (26,7 %) і застійну серцеву недостатність (25,4 %). Це серйозний коморбідний тягар, взаємозв'язок якого з гастропарезом потребує подальшого дослідження.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Хоча патофізіологія ДГ остаточно не з'ясована, припускають роль таких чинників, як поганий глікемічний контроль, симпатична вагусна нейропатія, аномалії інтерстиціальних клітин Cajal та втрата нейрональної синтази оксиду азоту (nNOS) [12, 13].

Установлено, що втрата інтерстиціальних клітин Cajal, які є електричними водіями ритму шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що беруть участь у стимуляції моторної функції та нейротрансмісії в шлунку, може призвести до розвитку ДГ. На моделях тварин показано, що зв'язування продуктів глікації з мієнергічними нейронами згодом пригнічує експресію nNOS. Хоча інгібована експресія nNOS пов'язана з ДГ, не відомо, чи є затримка спорожнення шлунка наслідком втрати експресії nNOS [6]. Окрім того, на тваринних моделях із ЦД, індукованим стрептозотоцином спостерігали розвиток вагусної нейропатії. У розвитку симптоматики велике значення мають такі дисмоторні порушення, як зниження частоти хвиль антрального тиску, відсутність антральної рухової активності та підвищення частоти хвиль пілоричного тиску [12].

Оксидаційний стрес також був пов'язаний із патогенезом ДГ. Дослідження показали, що підвищення регуляції ферменту гемоксигенази-1 (HO-1) у шлункових макрофагах захищає від оксидативного стресу в шлунку. У хворих на ЦД втрата HO-1 призводить до подальшої втрати експресії рецептора тирозинкінази, яка необхідна для підтримки функціонування шлунка, що частково пояснює затримку спорожнення шлунка в окремих осіб із ДГ [14].

Третя теорія, що пояснює патогенез цього стану, фокусується на гіперглікемії. У низці досліджень показано, що різке збільшення концентрації глюкози в сироватці крові, особливо у пацієнтів з ЦД 1 типу, може бути пов'язане із відстроченим спорожненням шлунка через зниження його моторики [13]. Це явище може відбуватися із залученням різних механізмів, зокрема через апоптоз ентеральних нейронів під час гіперглікемічних станів (хоча це спостерігали лише у гризунів), і призводить до подальшої затримки спорожнення шлунка та прискорення кишкового транзиту [12].

КЛІНІЧНІ ВИЯВИ

Симптоми ДГ можуть варіювати від легких до тяжких, що призводять до недієздатності. Діагностика ДГ не є простою через велику різноманітність симптоматики, у частини пацієнтів він може пере-

бігати безсимптомно, особливо в початковій фазі захворювання. Клінічна картина ДГ: раннє насичення, анорексія, біль у животі, здуття живота, нудота та блювання. Хоча у багатьох пацієнтів біль не є значущим, 72 % пацієнтів з гастропарезом повідомляли про біль у животі [14].

У дослідженні, проведеному Y. R. Wang та співавт., вивчали тенденції гастропарезу з 1995 до 2004 р. Ризик госпіталізацій, пов'язаних із ДГ, підвищився на 53 %. Наявність захворювання також може вказувати на вищий ризик інших ускладнень, пов'язаних із ЦД. Наприклад, у пацієнтів із ЦД, які також відчували симптоми гастропарезу, порівняно з тими, у кого не було таких симптомів, був вищим розвиток серцево-судинних захворювань (19,2 і 6,4 %, $p = 0,05$), артеріальної гіпертензії (63,0 та 43,0 %, $p < 0,005$) і ретинопатії (33,0 і 11,7 %, $p = 0,001$) [15].

Деякі пацієнти із ЦД можуть не усвідомлювати, що вони мають затримку із випорожненням шлунка та виявляти непередбачувані реакції на прийом інсуліну під час їди. Це може бути результатом невідповідності між поглинанням їжі (що є сповільненим) та всмоктуванням інсуліну (яке не сповільнюється). Невдовзі це явище може виявитися тяжкою гіпоглікемією після їди, залишаючи під сумнівом адекватний постпрандіальний контроль глікемії у таких пацієнтів.

Інші пацієнти не знають, що у них є ДГ, доки їм не призначають агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), такі як ліраглутид, дулаглутид, семаглутид, ліксисенатид або ексенатид, для контролю вмісту глюкози в крові. Цей клас препаратів може посилювати симптоми ДГ. Агоністи рецепторів ГПП-1 діють, імітуючи гормон ГПП-1, який зменшує спорожнення шлунка, апетит і споживання їжі, збільшуючи глюкозозалежну секрецію інсуліну [16]. Таким чином, терапія агоністами рецепторів ГПП-1 не рекомендована для пацієнтів із ЦД, які відчують симптоми гастропарезу.

ДІАГНОСТИКА

Типовою скаргою, пов'язаною із гастропарезом, є відчуття надмірної ситості після їди, яке може тривати години або навіть протягом ночі. Крім того, пацієнти можуть повідомляти про відчуття ситості раніше, ніж очікувалося. Коли симптоми прогресують, деякі пацієнти можуть блювати неперетравленою їжею протягом кількох годин після їди. Хоча функціональну диспепсію (постпрандіальний дистрес-синдром) можна помилково прийняти за гастропарез, при ній зазвичай менш помітні симпто-

ми гастропарезу, ніж почуття здуття живота і відчуття повноти. Симптоми можуть виникати після будь-якого прийому їжі незалежно від типу споживаної їжі та часу доби. Більшість пацієнтів із ДГ мають різні мікросудинні ускладнення ЦД [1—4].

Під час діагностики в осіб із симптомами гастропарезу слід заперечити інші можливі причини, такі як побічний вплив препаратів або наявність інших захворювань [3, 4]. Під час огляду пацієнтів слід з'ясувати, чи була в анамнезі абдомінальна операція, чи є тривалий закреп, чи приймає пацієнт препарати, які уповільнюють моторику ШКТ (агоністи рецепторів ГПП-1 або аналог аміліну прамлінтид).

Фізикальне обстеження хворих з ДГ лише іноді корисно, оскільки такі пацієнти можуть мати нормальний або роздутий живіт. Хворі з тривалим гастропарезом можуть видаватися занадто худими або демонструвати недостатнє харчування. Тому діагностичний процес можна полегшити, з'ясувавши, чи наявні у пацієнта інші ускладнення ЦД та яким є стан його харчування.

Після вивчення історії хвороби пацієнта та проведення медичного огляду слід заперечити будь-які механічні перешкоди. Цей етап зазвичай передбачає або верхню ендоскопію, або радіологічні дослідження, такі як комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна ентерографія [17]. Наявність їжі в шлунку після періоду голодування з високою ймовірністю свідчить про гастропарез. Барієве дослідження шлунка є альтернативним методом дослідження будь-якого пошкодження слизової оболонки або встановлення механічної перешкоди, але цей метод не такий чутливий, як ендоскопія.

Після того, як механічні перешкоди заперечено, оцінюють моторику шлунка. За даними Американської гастроентерологічної асоціації, золотим стандартом у діагностиці гастропарезу є скінтиграфічне дослідження швидкості випорожнення шлунка [18]. За 48—72 год до проведення процедури усі препарати, що змінюють моторику (наприклад, антихолінергічні засоби, опіати або прокінетики), слід відмінити, щоб гарантувати точні результати тесту. Крім того, припиняють прийом антидіабетичних агентів з відомим впливом на затримку спорожнення шлунка, таких як агоністи рецепторів ГПП-1 і прамлінтид. Будь-яких інших чинників, які можуть потенційно сповільнювати випорожнення шлунка, наприклад тютюнопаління і вживання алкоголю, слід уникати напередодні та в день тестування [19]. Оскільки гіперглікемія також може затримати спо-

роження шлунка, перед виконанням тесту слід досягти стабільного рівня глюкози 270 мг/дл [18]. Як тестовий сніданок використовують стандартний нежирний бутерброд з яєчним білком, а скінтиграфічні зображення отримують через 0, 1, 2 та 4 год [19]. Легкий ступінь затримки шлункового спорожнення характеризується 10—15 % затримкою, помірний — 16—35 % затримкою, тяжкий > 35 % затримкою через 4 год після прийому їжі. Гастропарез діагностують у разі тяжкого ступеня затримки їжі у шлунку, тобто, якщо у шлунку через 4 год після прийому їжі залишається > 35 % стандартної їжі з низьким вмістом жиру [19].

Іншим валідизованим методом діагностики затримки спорожнення шлунка є ^{13}C -дихальний тест із октаноєвою кислотою. Нормальна швидкість спорожнення шлунка — якщо коефіцієнт спорожнення шлунка (КСШ) > 3,1, а час напіввиведення < 75 хв, сповільнена — якщо КСШ — 2,5—3,1, час напіввиведення — 75—120 хв, значно сповільнена — якщо КСШ < 2,5, час напіввиведення > 120 хв. Чутливість та специфічність цього тесту оцінюють як 89 та 80 % відповідно, тому цей метод розглядають як другий золотий стандарт діагностики гастропарезу [19, 20].

До нових методів діагностики ДГ належить використання безпровідної капсули WMC, яка вимірює тиск, температуру і рН. Вона також схвалена FDA для оцінки спорожнення шлунка та часу проходження хімусу крізь товсту кишку. Час спорожнення шлунка визначають у разі підвищення рН від вихідного рівня у шлунку до > 4,0 у дванадцятипалій кишці. Оцінка часу спорожнення шлунка при застосуванні WMC не така точна, як при використанні скінтиграфії або ^{13}C -октаноєвого дихального тесту. Застосування капсули протипоказано у дітей та осіб із звуженням стравоходу в анамнезі або можливою кишковою непрохідністю.

У пацієнтів із серйозними симптомами гастропарезу в спеціалізованих центрах можливе застосування антропілородуоденальної манометрії, що дає змогу оцінити тиск у шлунку і тонкій кишці.

ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ Нефармакологічні підходи

Лікування ДГ першої лінії передбачає модифікацію дієти, контроль глікемії та відновлення рідини та електролітів [20, 21].

У пацієнтів з легким гастропарезом модифікацію дієти розглядають як початковий підхід [20]. Слід уникати гострої, кислої та жирної їжі, оскільки вона може

погіршити симптоми. Аналогічний вплив газованих напоїв може погіршити роботу шлунка та спричинити його розтягнення. Тютюнопаління та вживання алкоголю можуть гальмувати моторику шлунка, тому їх також слід уникати. Пацієнтам радять їсти менше і частіше (наприклад, чотири-п'ять разів на день), до складу раціону мають входити продукти з низьким вмістом жиру та розчинною клітковиною. Слід уникати прийому цілюзернових і бобових, оскільки вони мають високий вміст нерозчинної клітковини [21].

У тяжких випадках необхідно доповнювати харчування. Для пацієнтів, які не можуть їсти твердої їжі, гомогенізовані або рідкі страви є альтернативою. Якщо має місце втрата маси тіла від такого харчування, то також можливе ентеральне та парентеральне харчування. У пацієнтів з гастропарезом можуть виникати електролітні аномалії та дефіцит поживних речовин і вітамінів, для усунення яких необхідне додаткове введення рідини та використання харчових добавок [22].

Пацієнти з ДГ мають прагнути до оптимізації глікемічного контролю, але це може стати суттєвою проблемою, оскільки поглинання їжі може не відповідати ендогенній секреції інсуліну або екзогенному його введенню. Для пацієнтів, які приймають інсулін швидко або короткої дії під час їди, може знадобитися його введення після їди, а не перед їдою. У пацієнтів при ДГ унаслідок затримки спорожнення шлунка сповільнюється підвищення рівня глюкози в крові після прийому їжі, тому введення прандіального інсуліну після прийому їжі, а не до нього, може краще відповідати часу визначення постпрандіального рівня глюкози. У деяких випадках пацієнти можуть навіть робити ін'єкції прандіального інсуліну через кілька годин після їди. Хоча досягнення глікемічного контролю знижує ризик розвитку мікросудинних ускладнень, є обмежені дані, що демонструють переваги тривалого контролю глікемії для поліпшення симптомів гастропарезу [20, 21].

У пацієнтів із ДГ доцільно встановити інсулінову помпу. Нещодавнє дослідження J. Calles-Escandón та співавт. показало, що парна безперервна підшкірна інфузія інсуліну та постійний моніторинг рівня глюкози у пацієнтів з ДГ допомогли мінімізувати епізоди гіпоглікемії, поліпшити контроль глікемії, толерантність прийому їжі та якість життя [23].

На жаль, модифікації харчування рідко буває достатньо для контролю симптомів гастропарезу в міру прогресування захворювання. Тому багатьом пацієнтам також знадобляться фармацевтичні препарати чи хірургічні методи.

Фармакологічні підходи

Фармакологічну терапію слід розглянути для тих, хто пережив рецидив симптоматики, попри модифікацію дієти і контроль глікемії [20, 21].

Прокінетики як клас препаратів, що прискорюють спорожнення шлунка, рекомендовані Американським коледжем гастроентерології для поліпшення спорожнення шлунка та зменшення симптомів гастропарезу [24, 25]. Метоклопрамід, прокінетик з антагоністичними властивостями до рецепторів дофаміну-2 і рецепторів 5-HT₃, є терапією першої лінії. Це єдиний препарат, схвалений FDA для лікування гастропарезу протягом максимум 12 тиж і лише у тяжких випадках. Метоклопрамід рекомендовано призначати у найнижчій ефективній дозі (не більше 40 мг/добу у 4 прийоми) і бажано у вигляді рідкої пероральної форми для максимального поглинання. Інструкція до використання препарату містить застереження щодо так званої тардивної дискінезії ($\leq 0,1\%$), найчастішим побічним наслідком якої є гостра дистонія [24]. У спостережному дослідженні 479 випадків екстрапірамідної симптоматики найчастіше гостру дистонію відчували молодші дорослі та жінки, тоді як у літніх осіб частіше відзначали побічні ефекти у вигляді паркінсонізму [25]. Пацієнти мають бути поінформовані щодо цих побічних ефектів, а клініцисти мають припинити призначення метоклопраміду, якщо пацієнт відчуває мимовільні рухи або будь-які подібні побічні ефекти.

Домперидон, антагоніст дофамінових рецепторів II типу, щодо полегшення симптомів гастропарезу має ефективність, подібну до такої метоклопраміду, але без екстрапірамідних побічних ефектів, що дає підставу розглядати його як варіант лікування гастропарезу. На жаль, показано, що цей препарат асоціюється з підвищеним ризиком серцевих аритмій [24]. Тому Американський коледж гастроентерології рекомендує робити електрокардіограму до початку і під час лікування домперидоном [20]. Моніторинг електрокардіограми рекомендовано провести через 1 тиж після початку терапії в осіб із високим ризиком подовження інтервалу QT. Домперидон слід припинити, якщо відкоригований інтервал QT становить 0,45 мс у чоловіків або 0,47 мс у жінок [25].

Еритроміцин, макролідний антибіотик і агоніст мотиліну, є ще одним варіантом лікування для поліпшення симптомів гастропарезу і спорожнення шлунка. Якщо цей прокінетичний засіб обрано для госпіталізованих пацієнтів, то рекомендується його внутрішньовенне введення. Пероральний прийом еритромі-

цину розглядають у пацієнтів, які не дали відповіді на лікування метоклопрамідом та домперидоном [25]. Хоча пероральне лікування еритроміцином показало ефективність щодо поліпшення спорожнення шлунка, тривалість лікування не має перевищувати 4 тиж через потенційну тахіфілаксію [20]. Через зниження клінічної відповіді з часом і побічні ефекти на ШКТ, такі як діарея або запор, цей засіб у лікуванні гастропарезу має обмежене застосування. Іншим макролідним антибіотиком, який досліджували для лікування гастропарезу, є азитроміцин.

Протиблювотні препарати можна розглядати у пацієнтів із гастропарезом, які відчувають симптоми нудоти та блювоти, однак ці засоби не поліпшують спорожнення шлунка і використовуються лише для лікування симптомів [20]. Найпоширенішими є фенотіазини (зокрема прохлорперазин), антигістамінні препарати (зокрема прометазин), селективні антагоністи 5-HT₃-рецепторів (зокрема ондасетрон).

Пацієнтам з рефрактерною нудотою та блюванням іноді призначають трициклічні антидепресанти (ТЦА). Відкриті дослідження показали ефективність ТЦА щодо зменшення нудоти і блювання у тих, хто страждає на ДГ [26]. Однак, оскільки деякі ТЦА, наприклад, амітриптилін, мають антихолінергічні властивості, вони можуть погіршити спорожнення шлунка. Таким чином, уникати призначення цих агентів у пацієнтів з гастропарезом або приймати їх у найнижчих ефективних дозах було б найкращою клінічною практикою [20].

До новітніх досліджуваних препаратів належать агоністи греліну, які у фармакологічних дозах сприяють моториці шлунка у здорових осіб. Зокрема реламорелін знижував частоту блювання на 60 % (значно більше порівняно з плацебо), а також зменшував період напіввиведення твердої їжі на 23 %. Тривають дослідження ефективності цього препарату [27, 28].

Раніше встановлено, що цизаприд, який є агоністом серотонінових рецепторів, поліпшує симптоми гастропарезу. Однак його відкликали з фармацевтичного ринку через занепокоєння щодо несподіваних серцевих подій. Нещодавно повідомлено, що прукалоприд, який використовують для лікування рефрактерних запорів, також поліпшує симптоми гастропарезу. Схожі дані отримано при призначенні велусетрагу. Дослідження цих препаратів триває [27, 29].

Ендоскопічні методи

Ін'єкції ботокса в пілоричний відділ шлунка використовували для лікування гастропарезу, але дані клі-

нічних випробувань не підтвердили ефективності його використання за цим показанням [30]. Триває вивчення ефективності транспілоричного стентування та ендоскопічної міотомії пілоричного відділу шлунка.

Хірургічні підходи

Випробувано кілька хірургічних підходів для лікування ДГ: хірургічну модифікацію шлунка, встановлення шлункового електростимулятора і шунтування шлунка за Roux-en-Y. Хоча деякі тяжкі випадки гастропарезу лікували за допомогою пілоропластики і гастроеюностомії, необхідно провести додаткові дослідження для підтвердження їх ефективності як варіантів хірургічного лікування [20]. Як допоміжні засоби для годування та полегшення симптомів у тяжких випадках можна застосовувати гастростомію та єюностомію. У найтяжчих рефрактерних випадках можна розглянути повну гастректомію [20].

У 2000 р. FDA схвалила електричну стимуляцію шлунка пристроєм, який подає високочастотний електричний струм із низьким споживанням енергії. Цей метод слід використовувати у рефрактерних випадках [31]. Метааналіз показав користь такої електричної стимуляції шлунка, хоча його точні механізми щодо ефективного лікування гастропарезу невідомі. Як можливі методи запропоновано вплив на механізми, за допомогою яких контролюються нудота і блювання, посилення вагусного функціонування та зниження чутливості до розтягування шлунка [31, 32].

КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ

Діабетичний гастропарез має широкий спектр виявів — від безсимптомних до тяжких симптомів, які можуть призвести до зневоднення та харчових ускладнень, якщо їх не лікувати. Раннє виявлення, нормалізація та зменшення варіабельності рівня глюкози в крові можуть обмежити ці наслідки. На жаль, ДГ може спричинити значні труднощі з контролем коливання рівня глюкози після їди, оскільки поглинання їжі у цих пацієнтів може бути непередбачуваним. Через часту зміну кількості та норми їжі, що проходить крізь шлунок, рівень глюкози в крові може постійно змінюватися, ускладнюючи контроль глікемії [13]. До ускладнень гастропарезу належать також зневоднення і особливо недоїдання через втрату вітамінів та поживних речовин у пацієнтів із блювотою. З часом це може призвести до недоїдання і спричинити утворення безоарів, що підвищує ризик кишкової непрохідності [33]. Сучасні варіанти лікування безоарів передбачають введення

целюлази, ацетилцистеїну та Coca-Cola крізь назо-гастральний зонд [33]. Пацієнти із ДГ можуть мати низьку якість життя через необхідність постійної боротьби із загостреннями, симптомами, які заважають повсякденному життю, неможливість приймати тверду їжу та часті госпіталізації [3].

ВИСНОВКИ

Таким чином, ДГ є тяжким ускладненням ЦД, що призводить до його поганого контролю, погіршує якість життя, збільшує частоту супутніх захворювань та смертність. Це ускладнення характеризується здуттям живота, нудотою, блювотою, втратою маси тіла і раннім насиченням, але має бути підтверджене/діагностоване за допомогою сцинтиграфії або ¹³C-октаноевого дихального тесту. Початкове лікування передбачає модифікацію дієти, відновлення вмісту рідини та електrolітів, а також контроль рівня глікемії. Особам зі стійкими симптомами, може знадобитися фармакологічне або навіть хірургічне лікування. Розуміння патогенезу та основних механізмів розвитку ДГ сприяє дослідженню цього стану для вдосконалення профілактики та лікування ДГ і зменшення його клінічних наслідків.

Конфлікту інтересів немає.

Роботу виконано в рамках НДР «Оптимізація профілактики, діагностики і лікування цукрового діабету на тлі коморбідної патології із врахуванням впливу дефіциту йоду та вітаміну D». Номер державної реєстрації: 0120U000218.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — С.М. Ткач; збір та опрацювання матеріалу — С.М. Ткач, В.І. Паньків, В.Б. Доготар, В.С. Юзвенко; редагування — В.І. Паньків, В.Б. Доготар.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bharucha A, Kudva Y, Prichard D. Diabetic gastroparesis. *Endocrine Reviews*. 2019; 40:1318-52 <https://doi.org/10.1210/er.2018-00161>.
- Young CF, Moussa M, Shubrook JH. Diabetic gastroparesis: a review. *Diabetes Spectr*. 2020;33(3):290-7. doi: 10.2337/ds19-0062.
- Tack J, Carbone F, Rotondo A. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(6):499-505. doi: 10.1097/MOG.0000000000000220.
- Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;9(1):5-12; quiz e7. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.022.
- Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Prognosis of diabetic gastroparesis — a 25-year evaluation. *Diabet Med*. 2013;30(5):e185-8. doi: 10.1111/dme.12147.
- Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minne-

- sota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1225-33. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.047.
- Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(1):82-8. doi: 10.1038/ajg.2011.310.
- Moshiree B, Potter M, Talley NJ. Epidemiology and pathophysiology of gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019;29(1):1-14. doi: 10.1016/j.giec.2018.08.010. PMID: 30396519.
- Syed AR, Wolfe MM, Calles-Escandon J. J. Epidemiology and diagnosis of gastroparesis in the United States: A population-based study. *Clin Gastroenterol*. 2020 Jan;54(1):50-4. doi: 10.1097/MCG.0000000000001231.
- Maleki D, Locke GR 3rd, Camilleri M, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2808-16. doi: 10.1001/archinte.160.18.2808. PMID: 11025791.
- Ye Y, Yin Yu, Huh S, et al. Epidemiology, etiology, and treatment of gastroparesis: real-world evidence from a large US National Claims Database. *Gastroenterology*. 2022;162(1):109-21. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.064.
- Vittal H, Farrugia G, Gomez G, Pasricha PJ. Mechanisms of disease: the pathological basis of gastroparesis — a review of experimental and clinical studies. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4(6):336-46. doi: 10.1038/ncpgasthep0838. PMID: 17541447.
- Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *J Clin Invest*. 2006;116(2):299-302. doi: 10.1172/JCI27758.
- Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med*. 2007;356(8):820-9. doi: 10.1056/NEJMc062614.
- Wang YR, Fisher RS, Parkman HP. Gastroparesis-related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes, 1995-2004. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(2):313-22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01658.x.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5. PMID: 17098089.
- Shin AS, Camilleri M. Diagnostic assessment of diabetic gastroparesis. *Diabetes*. 2013;62(8):2667-73. doi: 10.2337/db12-1706.
- Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1592-622. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.055.
- Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al.; American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol*. 2008;36(1):44-54. doi: 10.2967/jnmt.107.048116.
- Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):18-37; quiz 38. doi: 10.1038/ajg.2012.373.
- Krishnasamy S, Abell TL. Diabetic gastroparesis: principles and current trends in management. *Diabetes Ther*. 2018;9(Suppl 1):1-42. doi: 10.1007/s13300-018-0454-9.

22. Schol J, Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, Enck P, Tack J; ESNM Gastroparesis Consensus Group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):287-306. doi: 10.1002/ueg2.12060.
23. Calles-Escandón J, Koch KL, Hasler WL, Van Natta ML, Pasricha PJ, Tonascia J, Parkman HP, et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Glucose sensor-augmented continuous subcutaneous insulin infusion in patients with diabetic gastroparesis: An open-label pilot prospective study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194759. doi: 10.1371/journal.pone.0194759.
24. Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, Mandawat A, Erwin PJ, Murad MH. Effects of promotility agents on gastric emptying and symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1650-60. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.249.
25. Tack J, Goelen N, Carbone F, et al. Prokinetic effects and symptom relief in the pharmacotherapy of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1841-2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.049.
26. Lacy BE, Tack J, Gyawali CP. AGA Clinical practice update on management of medically refractory gastroparesis: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):491-500. doi: 10.1016/j.cgh.2021.10.038.
27. Tack J, Camilleri M. New developments in the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:111-7. doi: 10.1016/j.coph.2018.08.015.
28. Camilleri M, McCallum RW, Tack J, Spence SC, Gottesdiener K, Fiedorek FT. Efficacy and safety of relamorelin in diabetics with symptoms of gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1240-50.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.035.
29. Andrews CN, Woo M, Buresi M, et al. Prucalopride in diabetic and connective tissue disease-related gastroparesis: Randomized placebo-controlled crossover pilot trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(1):e13958. doi: 10.1111/nmo.13958.
30. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P, et al. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(9):1251-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03467.x. PMID: 17944739.
31. O'Grady G, Egbuji JU, Du P, Cheng LK, Pullan AJ, Windsor JA. High-frequency gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis: a meta-analysis. *World J Surg*. 2009;33(8):1693-701. doi: 10.1007/s00268-009-0096-1.
32. Reddymasu SC, Sarosiek I, McCallum RW. Severe gastroparesis: medical therapy or gastric electrical stimulation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2):117-24. doi: 10.1016/j.cgh.2009.09.010.
33. Eng K, Kay M. Gastrointestinal bezoars: history and current treatment paradigms. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2012;8(11):776-8. PMID: 24672418; PMCID: PMC3966178.

РЕЗЮМЕ

Проаналізовано сучасні дані щодо епідеміології, патофізіології, діагностики та лікування діабетичного гастропарезу. Пошук проводили у базах PubMed та Medline. Використано такі ключові слова, як «diabetic

gastroparesis», «complications of diabetes» «risk factors». Залучено статті, опубліковані в рецензованих виданнях.

Діабетичний гастропарез є тяжким ускладненням цукрового діабету, що призводить до його поганого контролю, погіршує якість життя, збільшує частоту супутніх захворювань та смертність. Це ускладнення характеризується здуттям живота, нудотою, блювотою, втратою маси тіла і раннім насиченням, але має бути підтверджено/діагностовано за допомогою скінтиграфії або ¹³C-октанового дихального тесту. Хоча доказів того, що діабетичний гастропарез істотно підвищує смертність немає, це ускладнення погіршує всі аспекти життя. Гастропарез асоціюється зі значним навантаженням на пацієнта. Установлено обернено пропорційну кореляцію між тяжкістю симптомів та якістю життя. Хвороба також має значний негативний вплив на систему охорони здоров'я, зокрема через збільшення кількості госпіталізацій та пов'язані з цим прямі та непрямі економічні наслідки. Лікування діабетичного гастропарезу першої лінії передбачає модифікацію дієти, контроль глікемії і відновлення вмісту рідини та електролітів. Пацієнтам зі стійкими симптомами може знадобитися фармакологічне або навіть хірургічне лікування. Із фармакопрепаратів найчастіше застосовують прокінетики, зокрема метоклопрамід, домперідон або еритроміцин. Для зменшення симптоматики також призначають протиблювотні засоби, зокрема фенотіазини і антигістамінні препарати. До новітніх досліджуваних препаратів належать агоністи греліну (реламорелін), а також агоністи серотонінових рецепторів, зокрема пруклоприд і велусетраг. У рефрактерних випадках рекомендують варіанти хірургічного лікування або електричну стимуляцію шлунка.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетичний гастропарез, чинники ризику, діагностика, лікування.

ABSTRACT

Diabetic gastroparesis: current data on epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Review

**S. M. Tkach, V. I. Pankiv,
V. B. Dogotar, V. S. Yuzvenko**

*Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery,
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the
Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

The analysis has been performed for the current data on the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of diabetic gastroparesis.

The search was conducted in PubMed and Medline databases. The following keywords were used: «diabetic gastroparesis», «complications of diabetes», «risk factors». Articles published in peer-reviewed publications were taken into account.

Diabetic gastroparesis is a serious complication of diabetes, which leads to its poor control, worsens the quality of life, increases frequency of comorbidities and mortality. This complication is characterized by abdominal distension, nausea, vomiting, weight loss and early satiety, but should be confirmed/diagnosed by scintigraphy or ¹³C-octanoic breath test. Though there is no evidence that diabetic gastroparesis significantly increases mortality, this complication impairs all aspects of life. Gastroparesis carries a significant burden on patients, with a negative correlation between the severity of symptoms and their quality of life; the disease also has a significant negative impact on the health care

system, in particular, due to increase in the number of hospitalizations and associated direct and indirect economic consequences. First-line treatment for diabetic gastroparesis includes dietary modification, glycemic control, and fluid and electrolyte replacement. Those patients who have persistent symptoms may require pharmacological or even surgical treatment. Among pharmaceuticals, prokinetics are most often used, in particular metoclopramide, domperidone or erythromycin. Antiemetics, in particular phenothiazines and antihistamines, are also prescribed to reduce symptoms. Newer drugs under investigation include ghrelin agonists such as relamorelin, as well as serotonin receptor agonists such as prucalopride and velusetrag. In refractory cases, various options for surgical treatment or electrical stimulation of the stomach are recommended.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic gastroparesis, risk factors, diagnosis, treatment.

Дата надходження до редакції 02.06.2022 р.

Дата рецензування 18.07.2022 р.

Дата підписання статті до друку 09.08.2022 р.

Історія трансплантації надниркових залоз в клініці

С. Й. Рибаків

Хронічна недостатність кіркової речовини надниркових залоз (НЗ), або гіпокортицизм, донедавна належала до рідкісних форм ендокринної патології. До них відносили нечисленні випадки хвороби Аддісона туберкульозної етіології, порівняно невелику кількість хворих після двобічної адреналектомії з приводу хвороби Кушинга, видалення двобічних, іноді — однобічних гормонально активних пухлин кори та мозкової речовини НЗ. Двобічну адреналектомію практикують також за деяких видів гормонально залежних пухлин молочних залоз, яєчників, передміхурової залози, у разі злякисної гіпертензії.

Еволюція уявлень про патофізіологію НЗ спричинила значне збільшення контингенту хворих, які страждають на гіпокортицизм. Зниження захворюваності на туберкульоз сприяло зменшенню кількості хворих з класичною хворобою Аддісона. Однак нині виявляють дедалі більше хворих на гіпокортицизм аутоімунного, генетично зумовленого та іншого генезу. Удосконалення методів діагностики сприяє збільшенню кількості операцій з приводу пухлин НЗ і відповідно кількості випадків постадреналектомічного гіпокортицизму. Операції на гіпофізі з приводу різних видів пухлин, кількість яких неухильно зростає, також призводять до зростання кількості випадків недостатності НЗ.

Широке і тривале застосування препаратів глюкокортикоїдних гормонів для лікування низки захворювань (бронхіальна астма, поліартрит, хвороби крові тощо) часто спричиняє розвиток своєрідної форми вторинної надниркової недостатності на ґрунті порушень механізмів зворотного зв'язку в системі гіпоталамус — гіпофіз — кора НЗ. У результаті у таких хворих пригнічується функція власних

НЗ, виникає атрофія кіркової речовини різного ступеня та знижується продукція кортикостероїдів. Ці процеси супроводжуються розвитком гормонорезистентності, гормонозалежності та нерідко екзогенного синдрому Кушинга. У хворих на хронічний гіпокортицизм клінічна картина маскується доти, доки вони приймають гормональні препарати. Після їх відміни розвивається декомпенсація гіпокортицизму аж до гострого кризу надниркової недостатності. З огляду на кількість хворих, які страждають на зазначені захворювання та отримують гормональну терапію, поширеність гіпокортицизму постійно зростає. До проблем, пов'язаних з тривалим лікуванням кортикостероїдами, слід віднести частий розвиток ускладнень гормональної терапії, які унеможливають її продовження (підвищення артеріального тиску, остеопороз, порушення вуглеводного і мінерального обміну, імунітету тощо).

Збільшення контингенту хворих і недоліки традиційної пероральної гормональної терапії спонукають до пошуку альтернативних методів лікування хронічної надниркової недостатності, наприклад, методики створення в організмі хворого ендогенних джерел глюкокортикоїдів у вигляді трансплантованих життєздатних фрагментів адренокортикальної тканини або цільних залоз, що володіють гормоносекретувальною функцією. Вирішення цих питань належить до галузі трансплантології. На сучасному етапі вирішити зазначену проблему можна трьома основними способами: перший — це автотрансплантація, алотрансплантація та ксенотрансплантація ділянок (фрагментів) тканини кори НЗ або цільних залоз людини і тварин, другий — трансплантація життєздатних культур клітин кори НЗ,

які мають секреторну активність протягом певного часу, третій — створення технічних пристроїв (імплантованих, переносних, стаціонарних), які забезпечують дозоване надходження глюкокортикоїдів до організму хворого відповідно до заданої програми.

Реалізація першого способу пов'язана із технічними складнощами пересадки такої тонкоорганізованої залози, як надниркова, невирішеними питаннями тканинної сумісності, необхідністю постійної імуносупресивної терапії та обмеженням обсягом аутогенних і алогенних матеріалів для трансплантації. Використання будь-яких пристроїв для забезпечення глюкокортикоїдами хворого на гіпокортицизм становить вкрай складну технічну проблему. Нині її частково вирішують за допомогою апарата «Біостатор» для введення інсуліну хворим на цукровий діабет (ЦД). З технічних пристроїв слід відзначити спеціальні імплантовані напівпроникні камери з культурами секреторних клітин кори НЗ та інших залоз. Розробка і впровадження методів культивування секреторних клітин та тканин ендокринних залоз, зокрема НЗ, відкриває нові перспективи лікування гіпокортицизму.

Історія трансплантації НЗ порівняно коротка. Її початок припадає на першу половину минулого століття. Спробам клінічного застосування методу трансплантації НЗ для лікування гіпокортицизму передували численні експериментальні дослідження, які не припинялися під час впровадження та клінічного опанування методом. Вивчали виживання та морфологічну структуру пересадженої тканини кори НЗ, її гормональну активність на етапах дослідження, процеси приживлення та відторгнення пересадженої тканини, можливості забезпечення гормонального балансу в організмі за допомогою цього методу тощо. Велику увагу приділяли диференційованій оцінці результатів трансплантації залежно від донора пересадки, цілісності залоз, фрагментів, суспензії клітин, тканинних і клітинних культур. Вивчали питання техніки трансплантації, визначали оптимальні режими цієї процедури, розробляли заходи для убезпечення та життєздатності трансплантата.

Перші спроби застосування трансплантаційного методу лікування хронічної недостатності кори НЗ здійснено задовго до впровадження традиційного методу терапії цього захворювання за допомогою синтетичних глюкокортикоїдних препаратів. Як вихідний матеріал використовували НЗ плоду людини, дорослих осіб (трупи або видалені під час операції), деяких тварин (свиня, коза, велика рога-

та худоба). Очевидно, перша спроба пересадки НЗ у людини була зроблена Р. Canalis у 1867 р. Він підсадив невеликий шматочок НЗ у нирку, але безуспішно. Трансплантат незабаром розсмоктався [1]. Подібні повідомлення з'являлися, починаючи з 1920-х. У них висвітлено переважно випадки лікування хвороби Аддісона цим методом. Результати були відносно скромними. З огляду на рідкість цієї патології, описано окремі випадки трансплантації НЗ [2—9].

В одній із перших праць видатний хірург В. А. Оппель [10] описав результати лікування двох пацієнтів із хворобою Аддісона, яким він пересадив фрагменти НЗ, видалених в осіб, які страждали на «вірилізм». Протягом кількох місяців в одного пацієнта відзначено поліпшення загального стану, тоді як у другого ефекту не було. В огляді D'Abreu [5], присвяченому лікуванню хвороби Аддісона, наведено лише один випадок успішної алотрансплантації фрагментів НЗ. Відносно кращі результати отримали Е. Beer і В. Oppenheimer [6], які двом пацієнтам із хворобою Аддісона пересадили нормальну тканину кори НЗ, отриману від хворих під час нефректомії. В обох випадках трансплантат був звільнений від мозкової речовини та поділений на дрібні фрагменти (в одному випадку — на 24, в іншому — на 64), які були підсажені у прямий м'яз живота. В одного хворого поліпшився перебіг основного захворювання, хоча зберігалася гіпотонія та пігментація шкіри. Через 6 міс він осліп. Другий хворий помер за 14 днів від інфекції. Під час автопсії у нього виявлено частини життєздатних трансплантатів. L. Broster і Н. Hardner-Hill [11] здійснили трансплантацію НЗ, видаленої у хворі із вірилізмом, з відновленням судинних зв'язків трансплантата. В результаті настала ремісія захворювання тривалістю до 2,5 року. Подібну операцію автори виконали ще у двох осіб із хворобою Аддісона. Один помер від наркозу під час операції, у другого відзначено поліпшення.

Варта уваги одна з ранніх оглядових праць А. Goldziecher і S. Barishav [12]. Автори, поряд із детальним описом результатів трансплантації НЗ в експерименті, навели докладні відомості про 14 пацієнтів із хворобою Аддісона (1 власний випадок), яких лікували трансплантаційним методом. Результати лікування оцінювали за трьома категоріями: 1 — невдалі, 2 — клінічно успішні, але долю трансплантата не простежено, 3 — клінічно успішні, при яких простежено долю трансплантата. Як трансплантаційний матеріал використовували НЗ кролика, собак та людини. Показниками ефекту трансплантації були поліпшен-

ня загального стану, нормалізація артеріального тиску, збільшення маси тіла, часткове відновлення працездатності, нормалізація менструального циклу у жінок, корекція медикаментозної терапії. Відповідно до розроблених критеріїв перша група пацієнтів складалася із семи осіб, друга — із чотирьох, третя — із трьох. Зроблено висновки щодо методологічних питань трансплантації НЗ, зокрема щодо вибору донора, способу підготовки трансплантата, визначення оптимального місця пересадки.

Із впровадженням у клінічну практику методів лікування хвороби Аддісона синтетичними кортикостероїдами та з огляду на рідкість цієї патології, починаючи з 1950-х років, інтерес до трансплантації НЗ з терапевтичною метою зменшився. Проте розвиток хірургії НЗ і поява нових форм постадреналектомічного гіпокортицизму знову привернули увагу до цієї проблеми. Тотальна адреналектомія з приводу хвороби Кушинга, гормонозалежних пухлин молочної залози та видалення деяких гормонально активних пухлин кори НЗ потребували постійної замісної терапії кортикостероїдами. Низка недоліків та ускладнень останньої змусили шукати альтернативні методи компенсації хронічного гіпокортицизму. Нарис, присвячений пересадкам НЗ, міститься у монографії Л. Соффер, Р. Дорфман, Л. Гебрилав «Надниркові залози людини» [13].

У літературі почали з'являтися повідомлення про автотрансплантацію фрагментів тканин кори НЗ, яку проводили пацієнтам із хворобою Кушинга на другому етапі тотальної адреналектомії [14—21]. Такі хворі мали змогу зменшити обсяг замісної пероральної терапії кортикостероїдами або повністю припинити її при збереженні клінічної компенсації хронічної надниркової недостатності в терміни від 6—12 міс до 6—8 років. Паралельно у них зберігалися нормальні або помірно знижені рівні гормонів кори НЗ у крові та сечі. З'явилося кілька повідомлень про пересадку при хворобі Кушинга НЗ плода людини або взятих у трупів. Результати були задовільними [22—24].

Увага до трансплантації НЗ природно спричинила низку методологічних питань до практично кожної публікації з цієї проблеми. Крім показань для трансплантації, обговоренню і аналізу підлягали питання щодо вибору донорів, визначення обсягу трансплантованої тканини НЗ, способу і місця трансплантації тощо. Вибір донорів для трансплантації НЗ спочатку був порівняно обмеженим. Використовували залози людини, взяті у трупів або видалені під час операцій з приводу інших захворювань,

наприклад, нирок, або залози, вилучені у тварин (биків, свиней, собак). Проведені операції класифікували як алотрансплантації у першому випадку або ксенотрансплантації — у другому.

З появою випадків постадреналектомічного гіпокортицизму після тотальної адреналектомії з приводу хвороби Кушинга та деяких пухлин НЗ поширення набули методики автотрансплантації тканини власних НЗ, яку виконують на другому етапі хірургічного лікування (видалення другої залози). Методика виявилася досить успішною, але через обмежений обсяг вихідного матеріалу (тканина власної НЗ) ефект зберігався нетривало. Кроком вперед стала розробка методів отримання життєздатних, гормоносекретувальних культур тканин та клітин кори НЗ людини і тварин, які після експериментальної апробації пересаджували хворим на гіпокортицизм. Вони забезпечували компенсацію останнього протягом певного часу. Якщо кількість вихідного матеріалу для отримання аутокультур була обмеженою, то можливості отримання алокультур і особливо ксенокультур були ширшими.

Трансплантацію НЗ виконують за принципами пересадки цілого органа в капсулі як єдиної анатомічної структури або фрагментів тканини, коли пересаджують частину залози, або у вигляді суспензії чи культури тканини або клітин. Залежно від передумов НЗ пересаджують кількома способами. Здійснюють трансплантацію всієї залози або її фрагментів на кшталт «вільної пересадки» без відновлення судинних зв'язків. Іншим варіантом є пересадка залози з відновленням судинних зв'язків у кількох модифікаціях: накладання артеріальних і венозних анастомозів, лише артеріальних або лише венозних анастомозів. Подібні операції стали можливими упродовж кількох останніх десятиліть, коли з'явилися мікрохірургічні технології відновлення судин малого діаметра (до 1—2 мм) [15—17, 25—34]. Природно, що оптимальним способом пересадки органа є методика, що відновлює судинні зв'язки і гарантує збереження його життєздатності та функції. Однак для НЗ це не завжди здійснено через наявність розсипного типу кровопостачання залози (до 20—25 артеріальних гілок малого калібру). Варіантом «вільної пересадки» ендокринної тканини, зокрема НЗ, є трансплантація фрагментів тканини залози або суспензії клітин у спеціальних міліпорових камерах, які в стерильних умовах імплантують у різні місця організму (підшкірна жирова клітковина, м'яз, сальник). У таких умовах

трансплантат захищений від імунологічної агресії організму, а гормони, що продукуються, вільно надходять у внутрішнє середовище реципієнта. Недоліком методики є формування з часом фіброзної капсули навколо камери, що перешкоджає виходу секретованих гормонів із камери [35, 36].

Установлено, що на функцію пересадженого органа істотно впливає вибір місця пересадки. Ідеальним варіантом є ортотопічна пересадка, що для НЗ важко здійснити і не завжди раціонально. Гетеротопічну пересадку НЗ проводять під капсулу нирки, селезінки, в брижу кишечника, сальник, м'яз, підшкірну жирову клітковину. Зазначено, що найпридатнішими місцями є сальник і підшкірна жирова клітковина, тобто тканини, які у природних умовах оточують НЗ. У деяких випадках це можуть бути м'язи передньої черевної стінки [17, 20, 37—40].

Як зазначено вище, вільна трансплантація цілої залози зазвичай закінчується невдачею через загибель трансплантата. У низці експериментальних досліджень та клінічних спостережень установлено, що найкраще приживаються і тривало функціонують фрагменти тканини кори НЗ розміром близько 8—10 × 5—7 мм, які імплантують у підшкірну жирову клітковину бічної поверхні грудної клітки, передньої черевної стінки, великий сальник. Важливе значення має ретельна підготовка трансплантата. Він має бути максимально очищений від мозкової тканини НЗ. Остання містить велику кількість адреналіну, який спричиняє вазоспазм і розвиток некрозу трансплантата. Виявлено також, що трансплантація за наявності гормонального дефіциту («гормональний голод») у реципієнта супроводжується кращими результатами.

Більшість трансплантацій НЗ, описаних у літературі, проведено в режимі автотрансплантації, тому питання тканинної сумісності не мають значення. У разі більш рідкісних алотрансплантацій проблема профілактики відторгнення трансплантата за допомогою імунодепресантів та опромінення є актуальною. Вважають, що наявність більшої кількості кортикостероїдів, які є імунодепресантами, у пересаженій тканині залози запобігає відторгненню. Тому імуносупресія може бути рекомендована при алотрансплантаціях.

Незважаючи на здавалося б обґрунтовані принципи, показання і методики трансплантації НЗ, подібні втручання виконують в обмеженій кількості клінік та у невеликій кількості хворих, що перешкоджає отриманню переконливих даних про ефективність

методу. Тому інтерес становить досвід деяких клінік, які цілеспрямовано займаються цією проблемою.

Групою дослідників представлений великий досвід використання методу автотрансплантації кори НЗ при лікуванні хвороби Кушинга на другому етапі тотальної адреналектомії. Метою втручання було створення в організмі хворих «депо» природних глюкокортикоїдів для профілактики післяопераційного гіпокортицизму. Метод застосовано при лікуванні понад 100 пацієнтів із хворобою Кушинга. Трансплантація забезпечувала компенсацію хронічної надниркової недостатності у 70 % пацієнтів протягом 12—18 міс на тлі мінімальних доз замісної пероральної терапії кортикостероїдами. Частина хворих навіть робила перерви у прийомі гормонів до 6—14 діб. Рівень екскреції 17-ОКС та 17-КС зберігався в межах нормальних величин. Швидкість секреції кортизолу була знижена в 2,5—3,0 рази порівняно з нормальною. Реакція на кортикотропін мала парадоксальний характер або була відсутня. При біопсії трансплантата у різні терміни після пересадки виявляли життєздатну адренокортикальну тканину. При інкубації її з міченим прогестероном установлено включення мітки в кортизол і кортикостерон, які синтезуються трансплантатом. Таким чином було доведено, що пересаджена тканина НЗ зберігає функціональну активність та морфологічну структуру протягом певного часу [15, 17, 37, 41, 42].

Вивченням зазначеної проблеми протягом багатьох років успішно займалася хірургічна клініка Інституту ендокринології та обміну речовин у Києві. Зведені дані про результати 75 подібних автотрансплантацій кори НЗ під час лікування хвороби Кушинга підтвердили ефективність методу компенсації післяопераційного гіпокортицизму. Результати лікування були порівнянні із наведеними вище: стабілізація перебігу гіпокортицизму, зниження доз замісної терапії, збереження достатнього рівня гормонів у крові та сечі, тривалість ефекту до 1,5 року. При радіоізотопному скануванні спостерігали включення «мітки» до трансплантата, що свідчило про його гормональну активність [16, 27, 28].

Опублікований приблизно в цей період досвід кількох американських клінік містив відомості про 36 хворих, яким була проведена вільна автотрансплантація фрагментів кори НЗ масою до 1,5 г. В одному випадку частина залози була пересаджена з накладанням анастомозу між центральною веною НЗ та великою підшкірною веною стегна реципієнта. Життєздатність цього трансплантата підтвердже-

но через 2 міс за допомогою біопсії. У всіх хворих спостерігали клінічну та гормональну компенсацію гіпокортицизму тривалістю від 18—20 міс до 6 років. Замісну терапію було зведено до мінімального обсягу і періодично взагалі відмінено. У частини хворих відзначено позитивну реакцію на кортикотропін. В одному випадку після трансплантації спостерігали розвиток рецидиву синдрому Кушинга [20, 21, 39, 43—45].

У міру накопичення досвіду трансплантаційного лікування постадреналектомічного гіпокортицизму було узагальнено та проаналізовано різні аспекти цього методу. Зокрема ретельно вивчено морфологічні та функціональні характеристики трансплантата. Шляхом біопсії пересадженої коркової тканини НЗ або після видалення всього трансплантата в низці випадків встановлено наявність клітин кори, що нормально функціонують, збереження зональної структури кіркової речовини і навіть наявність ознак гіперплазії в окремих спостереженнях [31, 32, 46—49].

Дослідження гормональної забезпеченості хворих після трансплантації свідчило про збереження у більшості з них рівнів глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів, близьких до фізіологічних, у багатьох випадках відзначено позитивну реакцію на введення кортикотропіну. Однак трансплантація не завжди забезпечувала настання стану еуортицизму. Вміст гормонів, особливо альдостерону, залишався низьким. Хворі потребували певних доз екзогенних кортикостероїдів [30, 50—53]. Підтвердженням збереження активної секреторної активності трансплантата були результати сканування з ¹¹³¹I-йодхолестеролом, який вибірково накопичується у адренокортикальній тканині, що функціонує, і залучається в цикл синтезу кортикостероїдів. У різні терміни після трансплантації (до 5—8 міс) у хворих спостерігали виразне накопичення радіофармпрепарату у зоні трансплантації [33, 48, 51, 54—56]. Найбільш вагомими доказами функціонування пересадженої тканини НЗ стали випадки рецидивів хвороби Кушинга, які виникали в окремих хворих у різні терміни (аж до 7 років) після тотальної адреналектомії і автотрансплантації адреналової тканини. У цих випадках доводилося вдаватися до часткового або повного висічення трансплантата. Іноді спостерігали повторні рецидиви [39, 51, 56, 57]. Ще одним позитивним моментом трансплантаційного методу лікування постадреналектомічного гіпокортицизму був порівняно рідкісний розвиток у хворих синдрому Нельсона [48,

49]. Загалом перебіг гіпокортицизму у хворих після трансплантації кори НЗ порівняно зі стандартною пероральною замісною терапією глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами характеризувався більшою стабільністю, рідкісним розвитком кризів надниркової недостатності, позитивним психоемоційним і активним фізичним статусом, а також зниженням ризику та частоти розвитку ускладнень, пов'язаних із постійним прийомом кортикостероїдів. Тривалість функціонування трансплантатів становила 6—8 років і більше, причому частина хворих не потребувала замісної терапії.

Тотальну адреналектомію з трансплантацією фрагментів кори НЗ, окрім хвороби Кушинга, використовували ще за низки захворювань (злоякісні форми есенціальної гіпертензії, облітеруючий ендартеріїт, рак молочної та передміхурової залоз, яєчників, ідіопатичний гіперальдостеронізм, деякі форми асцити). Встановлено, що у патогенезі частини цих захворювань певну роль відіграє підвищення функції кори НЗ. Наприклад, доведено значення підвищення мінералокортикоїдної функції кори НЗ та збільшення продукції альдостерону у розвитку гіпертонічної хвороби. Тотальна адреналектомія із трансплантацією фрагментів кори НЗ у значної частини таких хворих у результаті «вимкнення» наднирничкового компонента захворювання сприяла настанню ремісії різної тривалості. Паралельно компенсація гіпокортицизму у них мала стабільний характер і не супроводжувалася побічними ефектами традиційної замісної терапії [58—63].

Розроблено варіанти автотрансплантації лівої НЗ з відновленням судинних зв'язків, що перемикаються в систему нижньої порожнистої вени (порталізація наднирничкового кровотоку). Мета операції полягає в тому, що в печінці відбувається метаболізація значної частини кортикостероїдів і на периферію надходить їх зменшена кількість. Праву НЗ видаляють оперативним шляхом. Ця методика передбачає зниження функції кори НЗ, необхідне для лікування зазначених захворювань. Фактично таку операцію можна розглядати як гетеротопічну автотрансплантацію власної НЗ. Результати операцій були порівнянні певною мірою з такими вільної трансплантації, але відрізнялися високою складністю виконання [64, 65].

Для лікування деяких інших захворювань (бронхіальна астма, певні форми поліартритів, хвороби крові) необхідний тривалий прийом глюкокортикоїдів, іноді — у значних дозах, що нерідко супроводжується ускладненнями у вигляді розвитку

«кушингоїдної» симптоматики. Як свідчить досвід, алотрансплантація фрагментів кори НЗ, видалених при лікуванні хвороби Кушинга і деяких захворювань нирок, дає змогу створити в організмі хворих «депо» додаткового постачання кортикостероїдів без ризику розвитку ускладнень [16, 28].

В Інституті проблем кріобіології та кріомедицини (м. Харків) протягом кількох років успішно розроблялися питання кріоконсервації тканин ендокринних залоз та використання їх для лікування певних форм ендокринної недостатності (гіпотиреоз, гіпокортицизм). Доведено, що нативна тканина відповідних залоз, яка зазнала кріоконсервації за певних режимів, зберігає морфологічну структуру та здатність до гормоноутворення протягом різного часу. Ця тканина при пересадці хворим з відповідною формою ендокринної недостатності дає змогу забезпечити певною мірою клінічну та гормональну компенсацію. Використання цієї методики дає змогу створити банки автотканин, алотканин та ксеротканин і використовувати їх за потреби [66—68].

У праці О. Clark [69] містяться відомості про 105 хворих, яким проведено пересадку неваскюляризованих фрагментів кори НЗ (66 осіб) або трансплантацію з відновленням судинних зв'язків (39 осіб). Автор огляду, використовуючи вкрай жорсткі критерії визначення ефективності трансплантації, констатував добрі та задовільні результати після вільної трансплантації НЗ у 6 та 29 % хворих відповідно, після пересадок НЗ з відновленням судинних зв'язків — у 3 та 61 %. Рецидив гіперкортицизму виник у 12 та 5 % хворих у строки до 10 та 2,5 року після трансплантації. Синдром Нельсона зафіксовано у 5 % хворих першої групи. За інших однакових умов результати трансплантації виявилися кращими у жінок порівняно із чоловіками (50 і 10 % відповідно).

Інтегральна оцінка успішності методу вільної автотрансплантації кори НЗ для профілактики та лікування постадреналектомічного гіпокортицизму свідчить, що він ефективний у частини хворих, обмежений певним часовим інтервалом, практично невідтворюваний, а у низці випадків є невдалим у зв'язку із загибеллю або відторгненням. Пересадка НЗ з відновленням судинних зв'язків, хоч і є кроком вперед, але не позбавлена зазначених недоліків. Її ефективність не перевищує 35—50 %. Можливості лікування різних форм адренокортикальної недостатності за допомогою алотрансплантації НЗ обмежені низкою невирішених проблем (труднощі та обмежена можливість отримання вихідного

донорського матеріалу, висока частота випадків відторгнення трансплантата у зв'язку із тканинною несумісністю, необхідність проведення спеціальної тривалої імуносупресивної терапії.

У середині 1970-х років виник новий напрям у лікуванні різних форм ендокринної недостатності методом трансплантації культур клітин і тканин ендокринних залоз. Порушення функцій ендокринних залоз видаються особливо придатними для трансплантаційного методу лікування, оскільки очікується, що жива та функціонально активна донорська ендокринна тканина, трансплантована хворому з ендокринною недостатністю, виділятиме гормони і забезпечуватиме фізіологічні потреби організму та клінічну компенсацію недостатності. Такі експериментальні дослідження проводили ще на початку ХХ ст. Детально розроблено методи отримання культур клітин і тканин різних ендокринних органів, вивчено питання їх життєздатності, морфологічні та гормональні характеристики, можливості компенсації певних форм ендокринної недостатності.

Перші клінічні результати застосування культур клітин і тканин отримано при лікуванні ЦД шляхом пересадки життєздатних гормонально активних культур клітин та тканини острівців підшлункової залози. Отримано обнадійливі результати у вигляді клінічної та лабораторної компенсації ЦД протягом певного часу, поліпшення метаболічних показників, зменшення кількості ускладнень.

Піонером розробки та впровадження цього напрямку в нашій країні став, починаючи із 1970-х, Інститут ендокринології та обміну речовин у Києві. Окрім вивчення та вдосконалення методу лікування ЦД шляхом трансплантації культур клітин і тканини острівців підшлункової залози, під керівництвом академіка В. П. Комісаренка та завідувача лабораторії клітинних і тканинних культур професора І. С. Турчина проведено масштабні дослідження, що мали на меті розробку та впровадження у клінічну практику трансплантаційних методів лікування різних форм ендокринної недостатності щитоподібної, прищитоподібних, надниркових і статевих залоз.

В експерименті розроблено методики отримання гормонально активних культур усіх видів ендокринних залоз, вивчено їх ефективність, морфологічні характеристики, процеси гормоноутворення, імунногенність, нешкідливість тощо. Отримано життєздатні клітинні та тканинні культури ендокринних залоз плода людини, дорослих осіб із хворобою Кушинга, новонароджених поросят і дорослих сви-

ней. Експериментальна апробація показала їхню ефективність та можливість компенсації відповідної форми недостатності. Метод було впроваджено у хірургічному, діабетологічному і дитячому відділеннях, де протягом кількох років вивчали результати його застосування [70—78].

У хірургічному відділенні Інституту ендокринології та обміну речовин виконано 1625 трансплантацій клітинних і тканинних культур при різних формах ендокринної недостатності. Установлено, що найефективнішою є трансплантація культур кори НЗ плода людини та новонароджених поросят.

Аналіз результатів лікування хронічної надниркової недостатності показав, що трансплантація клітинної або органної культури кори НЗ плода людини і новонароджених поросят забезпечує стійку клінічну компенсацію гіпокортицизму протягом 6—9 міс, у частини хворих — до 12 міс. Процес перебігав на тлі суттєвого зниження доз замісної терапії глюкокортикоїдами при збереженні нормальних або субнормальних величин забезпеченості організму глюкокортикоїдами. Метод практично позбавлений ускладнень. Трансплантація може бути повторена багаторазово. Ознак імунної несумісності тканин культур і хворого не спостерігали. Відмінності за клінічною ефективністю пересадки культур із плода людини та новонароджених поросят практично відсутні. Культури від новонароджених поросят є переважними у зв'язку з необмеженою можливістю отримання вихідного матеріалу та практичною відсутністю антигенних властивостей [79—85]. Метод трансплантації органних та клітинних культур кори НЗ плода людини та новонароджених поросят, як і пересадки фрагментів адренокортикальної тканини, знайшов застосування при лікуванні таких гормонозалежних захворювань, як бронхіальна астма та поліартрит [86, 87].

Учені харківського Інституту кріобіології та кріомедицини, продовжуючи вивчення методу лікування гіпокортицизму за допомогою трансплантації кріозамороженої адреналової тканини, паралельно розробили та застосували з добрими результатами клітинні та тканинні культури кори НЗ новонароджених поросят після попередньої низькотемпературної обробки [66, 88—90].

Розроблені в Інституті ендокринології та обміну речовин методи лікування хронічної недостатності ендокринних залоз методом трансплантації органних і клітинних культур відповідних залоз набули широкого поширення у багатьох клініках колиш-

нього СРСР. Отримані результати здебільшого були ідентичними. Запропоновано деякі вдосконалення методик отримання культур, режимів проведення терапії, оцінки результатів тощо [91—96].

Численними дослідженнями останніх років виявлено та інтенсивно вивчаються процеси перепрограмування клітин, коли певний тип диференційованих клітин організму під певними впливами перетворюється на спеціалізовані клітини іншого типу. Подібне явище виявлено англійським ученим J. Gordon та японським дослідником S. Yamanaka, які були удостоєні Нобелівської премії у 2012 р. На підставі цих та інших робіт робляться численні спроби отримання клітин, які мають стероїдогенну функцію [97—100]. В огляді G. Ruiz-Babot та співавт. [99] наведено відомості про 12 груп дослідників, які протягом 2006—2012 рр. з різними результатами вивчали процеси перепрограмування стовбурових клітин, клітин кісткового мозку, жирової тканини, пупкової крові в клітини, що мають стероїдогенні властивості. Ці дослідження не вийшли за межі експерименту, але результати свідчать про перспективність. Можливість отримання нативних секреторно-активних адренокортикальних клітин із клітин організму хворого, який страждає на гіпокортицизм, відкриває можливість «фізіологічного» лікування, коли пацієнт буде забезпечений власними адренокортикальними клітинами і відповідно гормонами в потрібному обсязі. Однак це, як стверджували брати Стругацькі, вже зовсім інша історія.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Goldzieher M. The adrenal glands in health and disease. Philadelphia: F. A. Davis Co Publishers; 1940:739.
2. Гальперин СС, Аркушенко ВС. К клинике аддисонизма. Русская клиника. 1927;8(42):522-529.
3. Ауслендер ЕМ. Непосредственные и отдаленные результаты лечения 14 случаев аддисоновой болезни пересадкой коры надпочечников. Новый хирургический архив. 1938;42(4):375-80.
4. Hurst A. Addison disease with severe anemia treated by suprarenal grafting. J. Roy. Soc. Med. 1922;15:19-20.
5. D'Abreu F. Transplantation of suprarenal glands in Addison disease. Lancet. 1933;225:11-4.
6. Beer E, Oppenheimer B. Transplantation of adrenal cortex for Addison disease. Annals Surgery. 1934;100:689-703.
7. Bailey H, Kenneth D, Keebe D. Addison's disease treated by adrenal grafting. Proc. Roy. Soc. Med. 1939;32(11):1384-5.
8. Simpson S. Addison's disease and pregnancy. Proc. Roy. Soc. Med. 1946;39(9):511-2.

9. Eliot A, Broster O. Addison's disease treated by adrenal grafting. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1949;42:4.
10. Оппель В. А. Хирургическая патология и терапия. Л.: Практическая медицина, 1929:432.
11. Broster M, Hardner-Hill Y. Addison disease treated by graft. *Brit. J. Med.* 1946;2(4476):570-81.
12. Goldzieher M, Barishaw S. Transplantation of adrenal tissue in Addison's disease. *Endocrinology.* 1937;121(3):394-400.
13. Соффер Л, Дорфман Р, Гебрилав Л. Надпочечные железы человека. М.: Медицина; 1966. 499 с.
14. Зеленеvски Г. Аутоотрансплантация коры надпочечников при синдроме Кушинга. Современные вопросы эндокринологии. М.; 1969:128-30.
15. Вейнберг ЭГ. Аутоотрансплантация коры надпочечника при болезни Иценко-Кушинга у детей и подростков. *Хирургия.* 1970;7:19-24.
16. Комиссаренко ИВ. Трансплантация надпочечников. Физиология, биохимия и патология эндокринной системы. К.; 1973:173-6.
17. Ильина ОИ. Отдаленные результаты и реабилитация больных после двусторонней тотальной адреналэктомии по поводу болезни Иценко-Кушинга. Автореф. дис.... канд. мед. наук. М.; 1977:21.
18. Frankson C, Birke G, Plantin Z. Adrenal autotransplantation for Cushing's syndrome. *Acta. Chir. Scand.* 1953;1175:409-15.
19. Ibertson H, O'Brien R. Adrenal autografts in treatment of Cushing's disease. *Brit. Med. J.* 1962;5306:703-6.
20. Hardy J. Autotransplantation of adrenal remnant to thigh in Cushing's disease: preserving residual cortical activity while avoiding laparotomy. *JAMA.* 1963;185(1):134-6.
21. Hardy J. Surgical management of Cushing's syndrome with emphasis on adrenal transplantation. *Ann. Surgery.* 1978;188(3):290-307.
22. Kochlenberg R, Sheridan J, Steiner M, et al. Fetal adrenal transplantation attempt in juvenile Addison's disease. 1963;31(6):936-45.
23. Woodruff M. Transplantation tissue and organs. Illinois; 1963:478.
24. Patino J, Fenn J. A successful transplant of embryonic tissue in a patient with Addison's disease *Yale J. Biol. Med.* 1993;66(1):3-10.
25. Богораз НА. Восстановительная хирургия, т. 2. М.: Медгиз; 1949:282.
26. Гнилырыбов ТБ, Гришин ИМ, Семенов ВС. Пересадка надпочечника на сосудистой ножке при аддисоновой болезни. *Здравоохранение Белорусии.* 1964;2:63-5.
27. Комиссаренко ИВ. Лечение болезни и синдрома Иценко-Кушинга хирургическим методом и с применением ингибитора функции коры надпочечных желез хлоридана. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1976:346.
28. Sprague R. Cushing's syndrome with special reference to bilateral adrenalectomy. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1953;46(12):1070-7.
29. Dixit S, Coppola E. A new technique of adrenal transplantation by vascular anastomosis. *J. Ser. Res.* 1969;9(1):42-8.
30. Mao Y. Long-term results in 22 cases of adrenal autotransplantation with arteriovenous anastomosis. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chin.* 1989;27(10):614-6.
31. Yu X. Homotransplantation of the adrenal gland by microsurgical technique. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chin.* 1990;28(5):268-71.
32. Yu X, Yu TI, et al. Homotransplantation of adrenal gland. *Chin. Med. J.* 1991;104(6):487-90.
33. Miao Y, Zgao G, Yang T, et al. Adrenal autotransplantation with A — V anastomosis for treatment of Cushing's disease. A follow up study of 31 cases. *Clin. Med. J.* 1991;104(7):539-42.
34. Zhao S, Lin D, Yan L. The vascular adrenal transplantation and its usage in the treatment of Cushing's disease. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chin.* 1997;35(10):626-9.
35. Brooks J, Hill J. Current status of endocrine homografts using millipore diffusion chambers technique. *Am. J. Surgery.* 1960;99(4):588-91.
36. Wang P, Zhang G, Yang T. Autotransplantation of fetal capsules for treatment steroid deficiency. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chin.* 1996;34(12):723-5.
37. Керумян ВИ, Николаев ОВ, Перепелова-Керумян ОИ. К вопросу о аутоотрансплантации коры надпочечника в сочетании с двусторонней адреналэктомией при болезни Иценко-Кушинга. Проблемы эндокринологии. 1971;5:22-5.
38. Хлыстова ЗС. Закономерности превращения тканей в условиях их трансплантации. *Бюл. экспер. биол. и мед.* 1994;4:341-50.
39. Hardy J, Moore D, Langford H. Cushing's disease today: Late follow up of 17 adrenalectomy patients with emphasis on eight with adrenal transplantation. *Ann. Surgery.* 1985;201(6):595-9.
40. Urban M, Lee P, Danish P. Treatment of Cushing's disease with bilateral adrenalectomy and autotransplantation. *Horm. Res.* 1980;13(2):81-9.
41. Гончарова АН, Керцман ВИ, Ильина ОИ. О функциональной активности аутоотрансплантата коры надпочечника при болезни Иценко-Кушинга после двусторонней тотальной адреналэктомии. *Пробл. эндокринол.* 1973;6:35-9.
42. Казеев КН, Куратов ЛВ, Базарова ЭН и др. Узловые вопросы хирургического лечения болезни Иценко-Кушинга. *Хирургия надпочечника. Материалы 1 Всероссийского симпозиума.* СПб.; 1992:19-22.
43. Avruskin T, Tang S, Juan S, et al. Cushing's syndrome in infancy: difficulties in diagnosis and adrenal autotransplantation after therapeutic adrenalectomy. *Am. J. Med. Scs.* 1980;280(2):101-8.
44. Artega E. Adrenalectomy and autotransplantation in Cushing's disease. *Medicina.* 1982;42(1):56-8.
45. Klempa J, Menzel J, Baca J. Subtotal adrenalectomy versus transplantation of adrenal cortex — an alternative procedure in bilateral adrenalectomy in MEN-2. *Chirurgia.* 1989;60(4):266-71.
46. Bayer J, Kracht J, Bethge I. Cushing's syndrome recidivation caused by autotransplantation of adrenal cortex tissue after bilateral total adrenalectomy. *Acta Endocrinology (Copenh).* 1971;152:94.
47. Cook D, Kendall J, Jordan R. Cushing's syndrome current concepts of diagnosis and treatment. *West. J. Med.* 1980;132(2):111-22.
48. Erdogan J, Kologlu S, Kamel N. Adrenal autotransplantation after total adrenalectomy delayed determined function. *Endocr. J.* 1991;41(1):45-8.
49. Imai T, Funahashi H, Tanaka Y, et al. Adrenalectomy treatment of Cushing's syndrome: Results of 122 patients and long term follow-up studies. *World J. Surgery.* 1996;20(7):781-7.
50. Prinz P, Brooks M, Lawrence A. Cushing's disease. Role of adrenalectomy and autotransplantation. *Surg. Clin. North Am.* 1979;59(1):159-66.
51. Demetz J, Delong S, Brooks M. A long term results of adrenal autotransplantation in Cushing's disease. *Surgery.* 1990;6:1117-11-22.

52. Lucon A, Mendoca B, Domenice S. Adrenal autografts following bilateral adrenalectomy. *J. Urology*. 1993;49(5):977-9.
53. O'Riordan D, Farley D, Young D. Long term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery*. 1994;116(6):1088-93.
54. Blair R, Beirwaltes W, Lieberman J. Radiolabeled cholesterol as adrenal scanning agent. *J. Nucl. Med.* 1971;12(4):176-82.
55. Barzilai D, Dicrstein J, Kanter Y, et al. Complete remission of Cushing's disease by total bilateral adrenalectomy and autotransplantation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980;50(5):853-6.
56. Grabner P, Hauer-Jensen M, Flatmark A. Long-term results of treatment of Cushing's disease by adrenalectomy. *Eur. J. Surgery*. 1991;57:461-4.
57. De Oliveira R, Coronko V, Fernandez A, et al. Tratamento de recidiva da doença de Cushing após: suprenalectomia total bilateral e autotransplante de uma suprenal. *Rev. Assoc. Med.* 1976;22(2):223-8.
58. Александров НН, Пантюшенко ТА. Операции на надпочечниках у больных далеко зашедшим раком молочной железы. Минск: Беларусь; 1971:143.
59. Фергюссон ДМ. Основы эндокринной терапии рака предстательной железы. Эндокринная терапия злокачественных опухолей. М.; 1976:262-301.
60. Путинцев АМ. Метаболические операции у больных с артериальной гипертензией различного генеза с целью подавления гиперальдостеронизма. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы 8 Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. М.; 1999:259-61.
61. Huggins C, Bergenstal D. Inhibition of human mammary and prostatic cancer by adrenalectomy. *Cancer Res.* 1952;12:134-41.
62. Bernstein D, Bickind G, Brown A. Autotransplantation of adrenal cortex to the mesentery combined with adrenalectomy and oophorectomy in the treatment of metastatic carcinoma of the breast. *Am. J. Surgery*. 1966;92(1):174-88.
63. Bocci A. Ablative endocrine treatment of advanced and metastizing breast cancer. *Minerva Chir.* 1976;32(22):1371-6.
64. Коган АС, Гончар АМ, Ткач ГЛ. Удаление и аутоотрансплантация надпочечников в портальную систему. Новосибирск: Наука; 1982:153.
65. Коган АС, Гончар АМ, Куликов ЛК. Гиперфункция надпочечников: принципы и методы коррекции. Новосибирск: Наука; 1988:203.
66. Грищенко ВИ, Чуйко ВА, Пушкарь НС. Криоконсервация тканей и клеток эндокринных органов. К.: Наукова думка; 1993:242.
67. Бондаренко ТП, Легач ЕИ. Секретирующая способность адренокортикальной ткани новорожденных поросят и половозрелых свиней при действии низких температур. Проблемы криобиологии. 1998;3:50-4.
68. Легач ЕИ. Опыт клинического использования криоконсервированной адренокортикальной ткани. Проблемы криобиологии. 2000;3:85-90.
69. Clark O, Duc Q. Textbook of endocrine surgery. New York; 1997:521.
70. Комиссаренко ВП, Онищенко ДС, Турчин ИС. Цитологические и функциональные изменения в клеточной культуре собак под влиянием АКТГ. Проблемы эндокринологии. 1974;6:77-81.
71. Комиссаренко ВП, Турчин ИС, Комиссаренко ИВ и др. Трансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека и животных как метод лечения сахарного диабета. Врачебное дело. 1983;4:52-7.
72. Комиссаренко ВП, Турчин ИС. Новые методы лечения эндокринопатий. Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. К.; 1987:183.
73. Турчин ИС. Изучение структуры и функции эндокринных желез методом культуры тканей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К.; 1975:45.
74. Турчин ИС, Комиссаренко ИВ. Развитие и перспективы трансплантации эндокринных органов, тканей и клеток. Сучасні проблеми клінічної та експериментальної ендокринології. К.; 1995:181-3.
75. Турчин ИС. Проблемы трансплантации культур клеток и тканей залоз внутрішньої секреції хворим з різними формами ендокринопатій. Ендокринологія. 1996;2:6-13.
76. Турчин ИС, Дроздович ИН, Потиха ОП. Морфофункциональная характеристика культивированных клеток и тканей эндокринных желез. Цитология. 1999;3-4:220.
77. Турчин ИС, Дроздович ИН, Бугаев ВН. Достижения и перспективы ксенотрансплантации клеток и тканей эндокринных органов. Цитология. 2001;9:847-9.
78. Тронько НД, Богданова ТИ, Турчин ИС. Ультраструктурная характеристика органных культур надпочечников новорожденных поросят. Проблемы эндокринологии. 1988;5:65-9.
79. Комиссаренко ИВ, Тронько НД, Чебан АК, Рыбаков СИ. Алло- и ксенотрансплантация культур клеток коры надпочечников больным гипокортицизмом. XXXI Всесоюзный съезд хирургов. Тезисы докладов и сообщений. Ташкент. М.: Медицина; 1986:273-4.
80. Комиссаренко ИВ, Тронько НД, Рыбаков СИ и др. Алло- и ксенотрансплантация культур клеток коры надпочечников больным с гипокортицизмом. Трансплантация органов. Тезисы докладов 11 Всесоюзной научной конференции. Львов; 1990:56-7.
81. Комиссаренко ИВ, Рыбаков СИ, Лысенко АГ. Трансплантация культур клеток эндокринных желез — новое направление в клинической эндокринологии. Эндокринология. Республиканский межведомственный сборник. К.: Здоров'я; 1991;21:71-8.
82. Ким Джон Сан. Лечение некоторых форм гипокортицизма при помощи трансплантации органных культур клеток коры надпочечников новорожденных поросят. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К.; 1986:24.
83. Тронько НД, Комиссаренко ИВ, Турчин ИС и др. Лечение хронического гипокортицизма методом трансплантации культуры клеток надпочечных желез. К.; 1990:23.
84. Марков ВВ. Радіонуклідні методи оцінки функції трансплантатів культур клітин надниркових залоз. Сучасні проблеми клінічної та експериментальної трансплантології. К.; 1995:117-8.
85. Рыбаков СИ, Сичинава РМ. Трансплантационные методы лечения недостаточности коры надпочечников. Харьков: Права людини; 2017:183.
86. Яшина ЛА. Эффективность трансплантации органных культур клеток коры надпочечников в комплексном лечении больных бронхиальной астмой, хроническим бронхитом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К.; 1990:37.
87. Коптюх ОП, Шидловський ВО, Дейкало ШМ. Лікування хворих на бронхіальну астму трансплантацією культур клітин надниркових залоз. Сучасні проблеми клінічної та експериментальної ендокринології. К.; 1993:203-4.
88. Грищенко ВІ, Бондаренко ТП, Божок ГА та ін. Заготівля, криоконсервування та клінічне застосування органної культури наднирників

- новонароджених поросят в лікуванні недостаточності наднирників. Методичні рекомендації. Харків; 2000:14.
89. Бондаренко ТП, Божок ГА, Легач ЄІ. Трансплантація кріоконсервованої культури клітин адренкортикальної тканини новонароджених поросят. Трансплантологія. 2000;1(1):177-8.
 90. Бондаренко ТП, Бондаренко АВ, Геращенко АВ. Функциональная характеристика органной культуры надпочечников новорожденных поросят после криоконсервации. Проблемы эндокринологии. 2001;2:108-9.
 91. Поташов ЛВ, Галибин ОВ, Сулов ДН. Коррекция хронического гипокортицизма у детей методом трансплантации культуры клеток коры надпочечника. Хирургия надпочечников. Материалы 1 Всероссийского симпозиума. СПб; 1992:53-4.
 92. Егоров ВИ. Опыт лечения заболеваний надпочечникового генеза трансплантацией культуры ткани надпочечников новорожденных поросят. Бюл. Экспер. Биол. и мед. 1994;4:389-91.
 93. Вавилов АГ. Коррекция хронической надпочечниковой недостаточности в отдаленные сроки после оперативного устранения эндогенного гиперкортицизма. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Липецк; 1998:43-5.
 94. Галибин ОВ, Прокопук СИ, Вавилов АГ. Опыт использования культур клеток эндокринных желез для коррекции некоторых эндокринопатий. Материалы 8 Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. М.; 1999:101-5.
 95. Хирургия надпочечников. Руководство для врачей / Под ред. АП Калинина, НА Майстренко. М.: Медицина; 2000:214.
 96. Хирургическая эндокринология. Руководство / Под ред. АП Калинина, НА Майстренко, ПС Ветшева. М.; СПб: Питер; 2004:941.
 97. Yazawa T, Mizutani T, Yamada K, et al. Differentiation of adult stem cells derived from bone marrow stroma into Leydig or adrenocortical cells. *Endocrinology*. 2006 Sep;147(9):4104-11. doi: 10.1210/en.2006-0162. Epub 2006 May 25. PMID: 16728492.
 98. Gondo S, Okabe T, Tanaka T, et al. Adipose tissue-derived and bone marrow-derived mesenchymal cells develop into different lineage of steroidogenic cells by forced expression of steroidogenic factor 1. *Endocrinology*. 2008 Sep;149(9):4717-25. doi: 10.1210/en.2007-1808.
 99. Ruiz-Babot G, Hadjdemetriou I, King PJ, Guasti L. New directions for the treatment of adrenal insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:70. doi: 10.3389/fendo.2015.00070. PMID: 25999916; PMCID: PMC4422080.
 100. Bornstein SR, Malyukov M, Heller C, et al. New Horizons: Novel Adrenal Regenerative Therapies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):3103-7. doi: 10.1210/clinem/dgaa438. PMID: 32629476; PMCID: PMC7398608.

РЕЗЮМЕ

Хронічна недостатність кіркової речовини надниркових залоз (НЗ), або гіпокортицизм, донедавна належала до рідкісних форм ендокринної патології. До них відносили нечисленні випадки хвороби Аддісона туберкульозної етіології, порівняно невели-

лику кількість хворих після двобічної адреналектомії з приводу хвороби Кушинга, видалення двобічних, іноді — однобічних, гормонально активних пухлин кори та мозкової речовини НЗ. Двобічну адреналектомію практикують також за деяких видів гормонально залежних пухлин молочних залоз, яєчників, передміхурової залози, у разі злоякісної гіпертензії. Еволюція уявлень про патофізіологію НЗ сприяла значному збільшенню контингенту хворих, які страждають на гіпокортицизм. Зниження захворюваності на туберкульоз спричинило зменшення кількості хворих з класичною хворобою Аддісона. Однак нині виявляють дедалі більше хворих на гіпокортицизм автоімунного, генетично зумовленого та іншого генезу. Удосконалення методів діагностики сприяє збільшенню кількості операцій з приводу пухлин НЗ і відповідно кількості випадків постадреналектомічного гіпокортицизму. Операції на гіпофізі з приводу різних видів пухлин, кількість яких неухильно зростає, також призводять до зростання числа випадків недостатності НЗ. У середині 1970-х років оформився новий напрям у лікуванні різних форм ендокринної недостатності методом трансплантації культур клітин і тканин ендокринних залоз. Порушення функцій ендокринних залоз видаються особливо придатними для трансплантаційного методу лікування, оскільки очікується, що жива та функціонально активна донорська ендокринна тканина, трансплантована хворому з ендокринною недостатністю, виділятиме гормони і забезпечуватиме фізіологічні потреби організму та клінічну компенсацію недостатності. Подібні експериментальні дослідження проводили ще на початку ХХ ст. Детально розроблено методи отримання культур клітин і тканин різних ендокринних органів, вивчено питання їхньої життєздатності, морфологічні та гормональні характеристики, можливості компенсації певних форм ендокринної недостатності.

Ключові слова: надниркові залози, трансплантація, хронічна надниркова недостатність.

ABSTRACT

Adrenal gland transplantation in clinical conditions

S. Rybakov

Chronic insufficiency of the cortical substance of the adrenal glands or hypocorticism until recently belonged to rare forms of endocrine pathology. This included a few cases of Addison's disease of tuberculous etiology,

a relatively small number of patients after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease, removal of bilateral, sometimes unilateral, hormonally active tumors of the cortex and medulla of the adrenal glands. Bilateral adrenalectomy is also practiced for some types of hormone-dependent tumors of the mammary glands, ovaries, prostate, and malignant hypertension. The evolution of ideas about the pathophysiology of adrenal glands contributed to a significant expansion and increase in the number of patients suffering from hypocorticism. A decrease in the incidence of tuberculosis contributed to a decrease in the number of patients with classic Addison's disease. However, an increasing number of patients with hypocorticism of autoimmune, genetically determined and other genesis are currently being discovered. The improvement of diagnostic methods contributes to the increase in the number of operations for adrenal glands tumors and, accordingly, the number of cases of post-adrenalectomy hypocorticism. Operations on the pituitary gland for various types of tumors, the number of which is steadily increasing,

also contribute to the increase in the number of cases of hypothyroidism. In the mid-70s of the XX century, a new direction in the treatment of various forms of endocrine insufficiency by the method of transplanting cultures of cells and tissues of endocrine glands took shape. Disorders of the endocrine glands seem to be particularly suitable for the transplantation method of treatment, since it is expected that living and functionally active donor endocrine tissue, transplanted into a patient with endocrine insufficiency, will secrete hormones and provide the body's physiological needs and clinical compensation of the insufficiency. Similar experimental studies have been conducted since the beginning of the 20th century. The methods of obtaining cultures of cells and tissues of various endocrine organs were developed in detail, the issue of their viability, morphological and hormonal characteristics, and the possibility of compensation of certain forms of endocrine insufficiency were studied.

Keywords: adrenal glands, transplantation, chronic adrenal insufficiency.

Дата надходження до редакції 05.07.2022 р.

Дата рецензування 08.08.2022 р.

Дата підписання статті до друку 15.08.2022 р.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України оголошує конкурс на заміщення вакантної посади — **завідувача відділу нейроендокринології та загальної ендокринології** — 1,0 ставка.

Вимоги до претендентів на посаду:

- вища медична освіта;
- науковий ступінь — доктор філософії, кандидат медичних наук, доктор медичних наук;
- спеціальність — ендокринологія.

Для участі у конкурсі необхідно подати такі документи:

- 1) письмову заяву на ім'я керівника про участь у конкурсі, написану власноруч, — 1 примірник;
- 2) копію документа, що посвідчує особу, — 1 примірник;
- 3) заповнену особову картку (встановленого зразка) — 1 примірник;
- 4) автобіографію — 1 примірник;
- 5) копію трудової книжки (за наявності) — 1 примірник;
- 6) копії документів про вищу освіту, підвищення кваліфікації, присудження наукового ступеня, присвоєння вченого звання, військового квитка (для військовослужбовців або військовозобов'язаних) — 1 примірник;
- 7) перелік наукових праць кандидата, опублікованих упродовж останніх п'яти років у вітчизняних та/або іноземних (міжнародних) рецензованих фахових виданнях (далі — наукові праці), зокрема опублікованих:
 - у наукових виданнях, включених до Переліку наукових фахових видань України, який затверджується центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері науки, наукової, науково-технічної та інноваційної діяльності (з посиланнями на інформаційні ресурси і вебсайти);
 - у наукових виданнях інших країн (з посиланнями на інформаційні ресурси та вебсайти);
 - в іноземних (міжнародних) виданнях, проіндексованих у міжнародних наукометричних базах (з посиланнями на інформаційні ресурси та вебсайти).
 - додаткова інформація, що відображує результати наукової діяльності: патенти на винахід, що пройшли кваліфікаційну експертизу, монографії (розділи у колективних монографіях), посилання на наукові онлайн-профілі;
- 8) письмову згоду на обробку персональних даних — 1 примірник.

Кандидати, які виявили бажання взяти участь у конкурсі, можуть подавати додаткову інформацію про освіту, досвід роботи, професійний рівень і репутацію (характеристики, рекомендації, копії наукових публікацій, реферати тощо), а також своє бачення розвитку досліджень і розробок у галузі нейроендокринології та загальної ендокринології.

Документи надсилати вченому секретарю на адресу:

01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13А

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Документи слід надати впродовж 30 днів від дати публікації оголошення.

Контактна інформація для довідок:

E-mail: kozachuk@endocenter.com.ua

Тел. (44) 254-53-18

УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ «КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ ТА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ»

Журнал є науковим рецензованим українським (за міжнародною участю) виданням, спрямованим на просування передових медичних знань в галузі ендокринології, ендокринної хірургії та вдосконалення допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями або їх профілактики. Журнал публікує матеріали у семи рубриках: «Огляди» «Оригінальні дослідження», «Клінічний випадок», «Дайджест наукової періодики», «Новини та актуальна інформація» «Коментар та дискусія», «Лист до редакції». Матеріали публікуються українською та англійською мовами, залежно від подання авторами.

Рукопис для публікації повинен містити індекс УДК та три структурованих резюме (українською та англійською мовами), правила оформлення яких зазначено нижче для кожного виду матеріалів. У резюме кожною з мов включаються повний заголовок статті, прізвища та ініціали авторів, 3—7 ключових слів чи словосполучень. Резюме не повинно включати посилання на список літератури.

Окрім тексту публікації, подається інформація про авторів: прізвище, ім'я, по батькові повністю, місце роботи та посада або назва навчального закладу (для студентів), робоча адреса, робочий телефон, e-mail усіх авторів. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно зносками 1, 2, 3 персоніфікувати їх. Інформація про авторів подається двома мовами (українською, англійською). Два резюме повинні бути аналогічними. Обсяг резюме не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Для транслітерації власних імен слід користуватися Постановою Кабінету Міністрів № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Також необхідно надіслати фото першого за списком автора, якщо в статті двоє авторів, надсилаються дві фотокартки. Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів (електронні підписи).

Стаття надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Автори надсилають в редакцію заповнений бланк ліцензійних умов використання статті, який розміщений на сайті журналу.

Авторський оригінал статті подається за допомогою електронної системи доставки рукописів через сайт журналу, або разом із екземпляром, роздрукованим на папері (у такому разі електронна та друкована версії мають бути аналогічними).

Текст набирають у редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 x 297 мм (формат A4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками — півтора, друкують великими літерами, жирним шрифтом. Аббревіатури слід розшифровувати у дужках за місцем їхнього першого застосування у статті. Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, з ним в одному файлі. Фотографії додатково дублюються в окремих оригінальних файлах з відповідною нумерацією. Таблиці слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер. Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діа-

грами, графіки тощо) позначаються як «Рис.», обов'язково підписуються та нумеруються за порядком їхнього згадування в статті. Діаграми та графіки виконуються у форматах MS Excel чи MS Graph. Для зручності верстки до них в електронному варіанті додають вихідні дані, що використовувалися для їх побудови. Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому підписи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Фотографії, ехограми подаються в електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Знімки, отримані при МРТ, КТ, УЗ та інших візуалізаційних дослідженнях, потребують розширеного підпису з інтерпретацією зображення (локалізація, поширеність, особливості накопичення контрасту і т. п.). Фотографії авторів мають бути максимальних розмірів і не менш ніж 3 x 4 см. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди та (за можливості) у такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, Табл. 1, Рис. 2. Математичні формули повинні бути ретельно вивірені та пронумеровані. Номер ставиться справа від формули в круглих дужках. Якщо формула займає кілька рядків, то її номер наводиться в останньому рядку.

Увага! У зв'язку з переходом до міжнародного стандарту цитування вводяться нові вимоги до оформлення списку літературних джерел. В своїй роботі редакція послуговується рекомендаціями Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (ICMJE). Бібліографічний опис першоджерел подається у форматі Medline. Якщо першоджерело опубліковане не латиницею, то воно подається у двох формах: мовою оригіналу (для паперової версії журналу) та в транслітерованій (для сайту). Правила оформлення посилань за стандартом Medline, в тому числі на джерела, опубліковані російською/українською мовами, можна знайти у спеціальному посібнику за посиланням: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. При створенні посилань у стандарті Medline для транслітерації власних імен авторів та інших частин посилання (назв журналів, видавництва) з **української** мови на латиницю слід користуватися Постановою Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Для транслітерації власних імен авторів та інших частин посилання (назв журналів, видавництва) з російської мови на латиницю редакція рекомендує користуватися стандартом Департаменту США <https://russian.moscow.usembassy.gov/translit.html>. Нумерувати джерела за алфавітом чи у послідовності їх згадування в тексті. Обмеження кількості джерел у списку: для огляду до 50 посилань, для оригінального дослідження — до 40 посилань. Кількість посилань, датованих понад 10 років, має становити не більше 10 % від загальної кількості посилань.

Наприкінці статті вказуємо:

1. Подяки (за потреби). Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.

2. Джерела фінансування. Вкажіть джерела фінансування дослідження. Вказати, на що були витрачені кошти: збір даних, їхній аналіз, дизайн випробувань, набір пацієнтів тощо. Чи було дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № гранту). Напишіть, якщо Ви отримували гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.

3. Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів включає зв'язки із будь-якою незазначеною в статті організацією чи юридичною особою, наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у якості спікерів, членство, робота, консультації, акціонерна власність, експертні висновки чи патентно-ліцензійні угоди, особисті або професійні відносини.

Будь ласка, вкажіть характер конфлікту інтересів для кожного автора.

4. Внесок кожного автора. Якщо авторів кілька, вкажіть внесок кожного співавтора до рукопису, наприклад, пошук літератури, дизайн дослідження, збір, статистичне опрацювання, аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті тощо.

5. Етичні аспекти. Вкажіть, чи всі процедури, які виконуються в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками. Чи пройшло дослідження розгляд Комітетом з етики та вказати номер схвалення.

Чи батьки або опікуни пацієнтів підписували форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури, згоди на публікування фотографій та результатів дослідження в спеціалізованих виданнях.

(Підписані форми згоди повинні бути збережені авторами. Направляти їх у редакцію не потрібно).

У разі експериментальних досліджень на тваринах обов'язково надаються відомості про етичні умови утримання тварин, проведення на них експериментів та їх евтаназії згідно з Директивою 2010/63/ЄС із захисту тварин Європейського Парламенту або за принципами Гельсінської декларації.

Структура основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Актуальність», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу

дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

Резюме до статті, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета», «Матеріали та методи», «Результати», «Висновки». Обсяг резюме не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Інші статті («Огляди», «Клінічний випадок», «Дайджест наукової періодики», «Новини і актуальна інформація» «Коментар та дискусія», «Лист до редакції») можуть оформлятися інакше. Вимоги до оформлення дивитись в інформації для авторів на сайті журналу за посиланням: <http://jcees.endocenter.kiev.ua/about/submissions#authorGuidelines>.

Рукописи статей та оглядів, які надійшли в редакцію, проходять обов'язкову процедуру незалежного рецензування двома експертами. Редакція забезпечує режим подвійного сліпого рецензування, на власний розсуд узгоджує позиції рецензентів щодо прийняття або відхилення рукописів. Рукописи, відправлені авторам на доопрацювання, після повторного подання у редакцію, проходять процедуру повторного рецензування. Остаточне рішення про публікацію статей приймає Вчена рада УНПЦЕХ, ТЕОІТ МОЗ України. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті, а також надавати коментарі по її суті. За потреби стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання. Коректура авторам не надсилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються. Неприпустимий плагіат, фальсифікація матеріалів. Перевага надається статтям з максимальним ступенем доказовості наукових та медичних результатів. Усі автори рукописів, представлених для публікації в журналі, повинні підтвердити, що ні рукопис, ні будь-яка його частина, незалежно від мови, якою він був спочатку написаний або опублікований, не були опубліковані або не знаходяться на розгляді для публікації в інших виданнях. Передрук статей можливий лише за письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Редакція декларує свою відповідність нормам COPE (Committee on Publication Ethics) та інших видавничих асоціацій та рекомендацій World Association of Medical Editors (WAME).

Статті надсилати на сайт журналу <http://jcees.endocenter.kiev.ua> чи на електронну адресу: cees@endocenter.com.ua.

У разі подання матеріалів для друку на паперовому носії — адреса для надсилання: 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, редакція журналу «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія».

Статті, які не відповідають цим вимогам, не публікуються, рукописи матеріалів авторам не повертаються. Відповідальність за правильність, достовірність і точність поданої інформації несе автор.

Детальніше з редакційною політикою та умовами публікації в журналі можна ознайомитися на сайті <http://jcees.endocenter.kiev.ua> в розділі «Про журнал».

Контактний телефон редакції: (044) 253-66-26.