

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА  
ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ імені О. О. ШАЛІМОВА»**

**КОБРИНСЬКА НАТАЛІЯ ЯРЕМІВНА**

УДК 616.441-006.6-071-089:611.018.72

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНИХ  
ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ТИРЕОЇДНИХ КАРЦИНОМ**

14.01.03 «Хірургія»

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» Національної академії медичних наук України

**Науковий керівник**

доктор медичних наук  
**Болгов Михайло Юрійович,**  
Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України,  
провідний науковий співробітник відділення хірургії ендокринних залоз

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**Шідловський Віктор Олександрович,**  
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
професор кафедри хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені професора Л. Я. Ковальчука

доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник  
**Хазієв Вадим Віталійович,**  
Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського» НАМН України,  
завідувач відділення ендокринної хірургії та гінекології

Захист відбудеться «22» січня 2021 року о 13<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 у Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30.

Автореферат розісланий «15» грудня 2020 року

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук



О. С. Тивончук

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Багато аспектів хірургічного лікування високодиференційованих тиреоїдних карцином при мультифокальному характері ураження залишаються актуальними та привертають увагу дослідників до цього часу (Iacobone M. et al., 2014; Giovanni Conzo et al., 2016; Harries V. et al., 2020). Особливої значущості ця проблема набула внаслідок Чорнобильської катастрофи (Tronko M. et al., 2012; Tronko N. et al., 2014, Тронько М. Д. и соавт., 2010). З плином часу після аварії на Чорнобильській атомній електростанції науковий інтерес до проблеми раку щитоподібної залози не зменшується, а тільки поглиблюється з виникненням нових питань щодо патогістологічних особливостей, своєчасної діагностики та ефективного лікування.

Різноманіття дискусійних питань щодо високодиференційованих тиреоїдних карцином є досить широким, починаючи від можливості лише активного епідагляду за раком щитоподібної залози низького ризику (Roman V. R. et al., 2017; Carling T., Udelsman R., 2014), до відмінностей окремих морфологічних підтипів карцином (Bogdanova T., Zurnadzhy L., Masiuk S. et al., 2019). Водночас серед усього цього різноманіття принципово виділяється мультифокальність.

По-перше, вона може зустрічатись при всіх розмірах пухлин, гістологічних типах та ознаках розповсюдженості процесу. По-друге, вона, безперечно, є важливим фактором, який повинен бути врахованим на всіх етапах від первинної діагностики до післяопераційної тактики. По-третє, вона вкрай важко діагностується до операції, бо майже цілком залежить від ретельності морфологічних досліджень.

Крім того, існують дані щодо збільшення частки мультифокального типу ураження, зокрема, повідомляється, що відсоток мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином збільшився в 6,1 раза за період з 1977 до 1990 року та в 1,9 раза – за період між 2006 і 2010 роками (Sheng-Fong K., 2013). Усі ці аспекти надають актуальності та значущості проблемі мультифокальності, пояснюють тривалі до цього часу дискусії навколо запропонованих схем діагностики та лікування.

Треба зауважити, що мультифокальність при високодиференційованих тиреоїдних карциномах часто розглядається як самостійний фактор прогнозу. Зрозуміло, що мультифокальні пухлини здебільшого логічно пов'язують із підвищеним ризиком рецидивуючого перебігу захворювання та метастазуванням у лімфатичні вузли ший (Lee K. J., Cho Y. J. et al., 2013; Choi W. R. et al., 2019; Wang W. et al., 2016; Feng J. et al., 2018). У той же час існують дослідження, у яких не знайдено будь-якого зв'язку між підвищеним ризиком і мультифокальністю (Jeon YW, et al., 2019). Подібні дані отримано в дослідженні італійських учених, які на тлі 77 % мультифокального типу пухлин у дослідженій групі не зазначили її як прогностичний фактор (Sciuto R., Romano L. et al., 2009).

Інші дослідники вважають, що пацієнти з папілярними мультифокальними макрокарциномами за відсутності широкого ураження чи широкого екстратиреоїдного розповсюдження мають низький ризик рецидиву за умови виконання тиреоїдектомії та радіойодотерапії (La Greca A. et al., 2017).

Безперечним доказом невирішеності проблеми мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином, як прогностичного фактору, є публікації останніх років, які заперечують статистично значиму різницю в перебігу монофокальних та мультифокальних карцином як у дітей, так і в дорослих (Chen J. et al., 2019; Harries V. et al., 2020).

Отже, наявність багатьох невирішених питань щодо хірургічного лікування та подальшого ведення мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином визначає актуальність проведення даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт відділу хірургії ендокринних залоз Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України на тему: «Розробка методів хірургічного лікування пухлин залоз внутрішньої секреції» (номер державної реєстрації 0114U002149) і «Розробка індивідуальних алгоритмів хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози, надниркових залоз, первинного та вторинного гіперпаратиреозу» (номер державної реєстрації 0117U000475).

**Мета та завдання дослідження.** Мета дисертаційної роботи – удосконалити тактику хірургічного лікування пацієнтів з високодиференційованими мультифокальними карциномами щитоподібної залози задля зменшення частоти рецидивів у післяопераційному періоді.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. За даними госпітального реєстру відокремити групи хворих з високодиференційованими тиреоїдними карциномами за результатами діагностики, хірургічного лікування та його ефективності для проведення ретроспективного аналізу поширеності та особливостей моно- та мультифокального ураження щитоподібної залози.

2. Провести порівняльний аналіз моно- та мультифокальних тиреоїдних карцином за клініко-морфологічними характеристиками, визначити особливості мультифокального характеру ураження.

3. Дослідити вплив радіаційного фактору на виникнення мультифокального характеру ураження при високодиференційованих тиреоїдних карциномах.

4. Провести порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування та післяопераційного ведення пацієнтів з моно- та мультифокальними тиреоїдними карциномами.

5. Визначити шляхи покращення віддалених результатів лікування пацієнтів з мультифокальними високодиференційованими тиреоїдними карциномами.

6. Довести ефективність запропонованих підходів щодо хірургічного лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином.

*Об'єкт дослідження* – високодиференційована карцинома щитоподібної залози.

*Предмет дослідження* – клініко-морфологічні характеристики, методи хірургічного лікування та післяопераційне ведення пацієнтів з мультифокальними високодиференційованими тиреоїдними карциномами.

**Методи дослідження:** загальноклінічне обстеження: огляд хірурга, ендокринолога; інструментальні методи дослідження: ультразвукове дослідження, тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія; біохімічні; патоморфологічні; радіологічні; автоматизований аналіз даних електронного реєстру Інституту за допомогою медичної інформаційної системи TherDep5; методи математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше проведено детальний порівняльний клініко-морфологічний аналіз груп пацієнтів з моно- та мультифокальними високодиференційованими тиреоїдними карциномами за даними госпітального реєстру пацієнтів Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України.

Уперше на основі аналізу даних госпітального реєстру Інституту засвідчено більш агресивний перебіг мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином за низкою показників, який не має зв'язку з впливом радіаційного фактору.

Уперше на основі даних електронного реєстру Інституту проведено порівняльний аналіз довготривалого спостереження за пацієнтами з моно- та мультифокальними високодиференційованими тиреоїдними карциномами, визначено особливості останніх.

Удосконалено та науково обґрунтовано тактику хірургічного лікування пацієнтів з високодиференційованими мультифокальними тиреоїдними карциномами, що дало можливість підвищити відсоток безрецидивного перебігу при довготривалому спостереженні.

**Практичне значення одержаних результатів.** Головним практичним здобутком проведеного дослідження є розроблена методика хірургічного лікування пацієнтів з високодиференційованими мультифокальними тиреоїдними карциномами, яка ґрунтується на докладному ретроспективному аналізі клініко-морфологічних особливостей, хірургічного лікування та післяопераційного ведення хворих з досліджуваною патологією. Використання запропонованої методики в клініці дозволить здійснювати хірургічне лікування цих пацієнтів з мінімальними ризиками рецидиву, а саме меншим відсотком повторних втручань, виявлення метастазів у лімфовузлах ший, меншими значеннями рівню тиреоглобуліну.

Результати наукових досліджень упроваджені в клініці Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України, клінічній лікарні «Феофанія» і Київській міській клінічній лікарні № 3.

**Особистий внесок здобувача.** Усі результати отримано здобувачкою особисто або за безпосередньої її участі. Здобувачкою під керівництвом наукового керівника обґрунтовано концепцію роботи, здійснено інформаційно-

патентний пошук та аналіз літературних джерел, розроблено методичні підходи. Авторка самостійно визначила актуальність проблеми, сформулювала мету і завдання роботи, запропонувала методи та алгоритм досліджень. Дисертантка здійснила аналіз та статистичну обробку отриманих результатів. Самостійно написані всі розділи дисертації і сформульовані її висновки. Участь співробітників у виконанні роботи відображено в спільних публікаціях.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати та положення дисертації було представлено на: Науково-практичній конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії» (м. Київ, 2018 р.), XIII Науково-практичній конференції «Зварювання та термічна обробка живих тканин. Теорія. Практика. Перспективи» (м. Київ, 2018 р.), щорічних звітах відділу хірургії ендокринних залоз Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України (2016–2019 рр.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з яких 1 стаття у фаховому науковому виданні України, 5 статей у наукових фахових виданнях України, що включені до міжнародних наукометричних баз даних, 2 тези наукових доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 179 сторінках і складається з анотації, вступу, п'яти розділів, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Основний текст містить 45 таблиць та 23 рисунки. Список цитованої літератури включає 229 джерел (з них 202 латиницею).

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

### **СУЧАСНИЙ СТАН ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИМИ МУЛЬТИФОКАЛЬНИМИ ТИРЕОЇДНИМИ КАРЦИНОМАМИ (огляд літератури)**

Проблема вибору лікувальної тактики та післяопераційного ведення пацієнтів з високодиференційованими формами раку щитоподібної залози з мультифокальним характером росту є предметом широкої дискусії в науковій літературі. Існують принципові відмінності в поглядах на важливість параметра багатофокусності як фактора прогнозу ризику рецидивуючого перебігу та метастазування. Актуальним залишається питання впливу радіаційного чинника на зростання частки мультифокальних карцином щитоподібної залози та можливого впливу на потенціал їх злоякісності з плином часу після аварії на Чорнобильській АЕС. Предметом обговорення залишається необхідність виконання профілактичної серединної дисекції шиї при мультифокальній карциномі щитоподібної залози з урахуванням даних до- та інтраопераційної діагностики. Відсутність загальноприйнятих поглядів на вирішення питань диференційованого підходу до лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином зумовлена недостатністю багатофакторних досліджень, які базуються на аналізі достатньо великої кількості випадків захворювання протягом тривалого часу, відсутності єдності

методичних підходів до вибору й аналізу параметрів, недостатнім урахуванням соціальних, географічних та організаційних регіональних особливостей. Таким чином, проблема обґрунтування вибору та вдосконалення методики хірургічного лікування пацієнтів з мультифокальними тиреоїдними карциномами потребує подальшого поглибленого вивчення.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Головним джерелом інформації щодо хворих у дисертаційному дослідженні став електронний реєстр, що працює в клініці Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України в режимі реального часу з першого січня 1996 р.

Об'єктом досліджень були хворі на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному. Дослідження носили ретроспективний характер на основі медичної карти стаціонарного хворого (статформа №003/О) з протоколами операцій та патогістологічних досліджень. Досліджувались також дані перед- та післяопераційних ультразвукових досліджень, пункційних біопсій, аналізів, консультацій, результатів сканування після радіойододіагностики та радіойодотерапії.

Для виконання дослідження було сформовано групу, до якої включено всіх наявних в електронному реєстрі пацієнтів, оперованих з приводу високодиференційованої тиреоїдної карциноми за період 2000–2019 рр. за умови наявності даних післяопераційного спостереження, перш за все ультразвукових досліджень. Сформована за такими умовами група склала 4387 пацієнтів. Усі етапи дослідження було проведено в межах цієї групи.

**Перший етап**, а саме порівняння кількості випадків моно- та мультифокальних високодиференційованих карцином проведено за всіма пацієнтами відібраної групи. З них випадків монофокальних пухлин було 3450, мультифокальних карцином за даними остаточного гістологічного дослідження – 937. Треба зауважити, що в проведеному дослідженні багатофокусність характеру росту встановлювалась лише за гістологічним дослідженням.

Патоморфологічні дослідження були проведені в лабораторії морфології ендокринної системи та в патологоанатомічному відділенні клініки CSD. Загальний патоморфологічний аналіз тиреоїдної тканини проводився за допомогою мікроскопів Leica, Zeiss (Німеччина). Для цього використовувались мікроскопічні зрізи тканини, забарвлені гематоксиліном та еозином. Морфологічну верифікацію діагнозу проводили згідно з Міжнародною гістологічною класифікацією пухлин BOO3 (DeLellis R. A. et al, 2004; Lloyd R.V. et al, 2017).

Оскільки папілярна та фолікулярна карциноми мають відмінності в низці аспектів будови, перебігу та метастазування, було здійснено розподіл за головними гістологічними типами, який наведено на рисунку 1. Слід зауважити, що відсоток ФК виявився невеликим – лише 4,3 %, що дещо поступається даним літератури, згідно з якими він коливається від 10 до 20 %.

Важливо зазначити, що в 14 пацієнтів дослідженої групи за патогістологічним висновком було зафіксовано наявність як папілярної, так і

фолікулярної карцином. Ці випадки, у зв'язку з їх малочисельністю, розглядалися окремо від розподілу папілярних та фолікулярних високодиференційованих карцином, але враховувалися при наведенні розподілів за всіма моно- та мультифокальними карциномами.

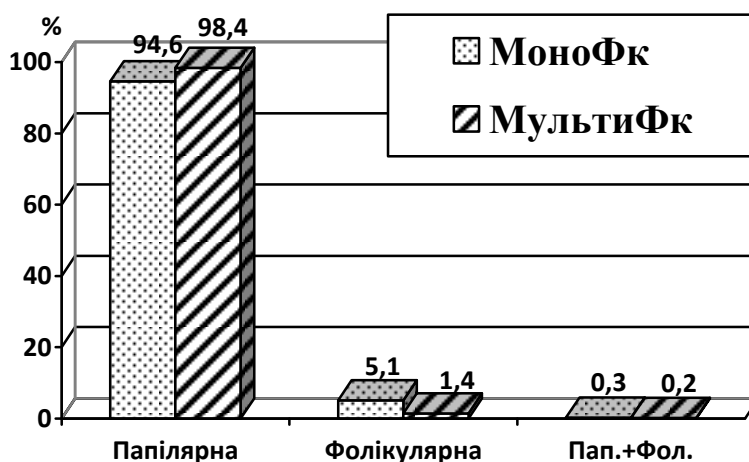


Рис. 1. Розподіл пацієнтів відібраної групи за головними гістологічними типами та наявністю мультифокальності.

**Другий етап** досліджень, а саме визначення ефективності виконання профілактичної дисекції шиї, було проведено наступним чином. Спочатку в межах відібраної групи було відокремлено пацієнтів без метастатичного ураження за передопераційним ультразвуковим дослідженням. Таких виявилось 284. Серед них були пацієнти, яким виконувалась тиреоїдектомія з профілактичною центральною дисекцією лімфовузлів шиї (основна група цього етапу, 65 пацієнтів) та такі, яким виконувалось тільки видалення щитоподібної залози (порівняльна група цього етапу, 219 пацієнтів). Дизайн цього етапу наведено на рисунку 2.

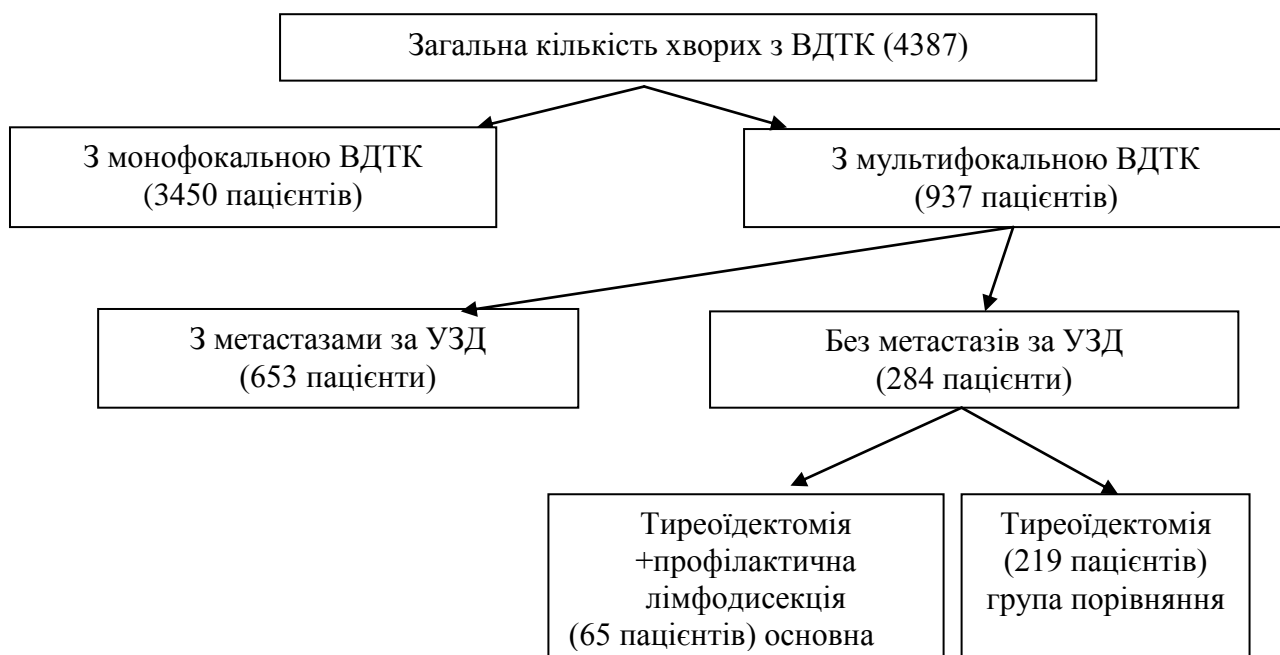


Рис. 2. Дизайн дослідження ефективності профілактичної дисекції шиї.



Середній вік хворих основної групи склав  $37,7 \pm 3,2$ , порівняльної –  $43,7 \pm 1,6$ . Їх розподіл за статтю наведено на рисунку 3.

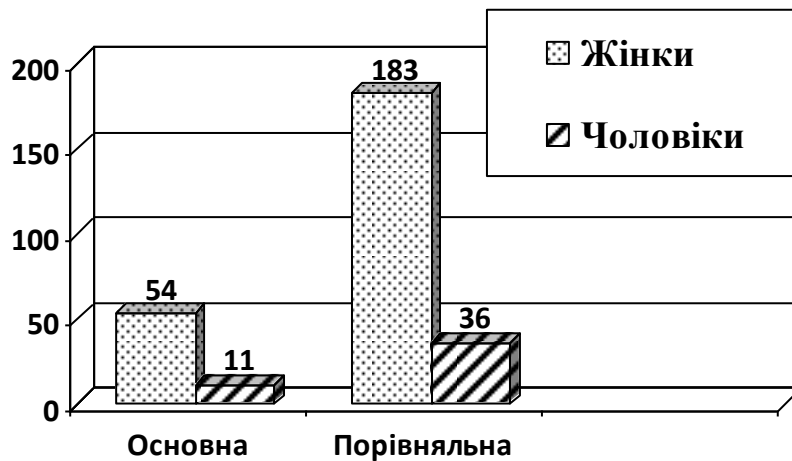


Рис. 3. Розподіл пацієнтів групи дослідження ефективності профілактичної дисекції шиї за статтю.

**Третій етап** дослідження присвячено аналізу ефективності удосконалених методів хірургічного лікування хворих з високодиференційованою тиреоїдною карциномою. Аналіз було проведено за пацієнтами з мультифокальними пухлинами (також у межах відібраної групи), яких оперували протягом 2013–2019 рр. з використанням запропонованої нами методики (основна група, 165 пацієнтів) та за традиційною методикою (порівняльна група, 183 пацієнта). Групу порівняння було сформовано з пацієнтів яких було прооперовано впродовж 5 років, що передували впровадженню розробленої методики хірургічного лікування; такий проміжок часу був обраний з метою отримання співставної за кількістю осіб групи пацієнтів. Дизайн цього етапу дослідження наведено на рисунку 4.

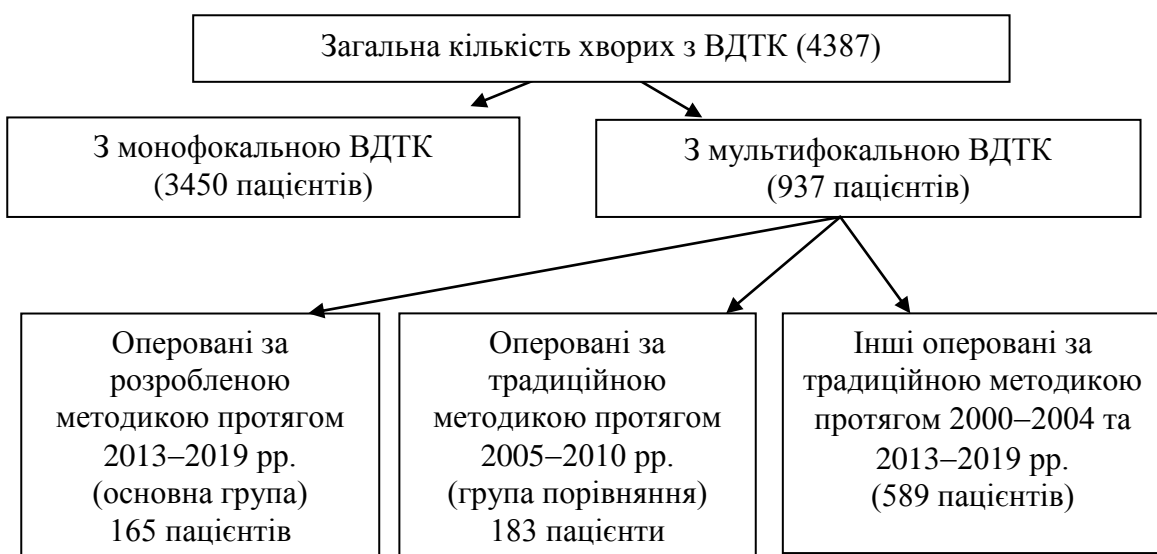


Рис. 4. Дизайн дослідження ефективності розробленої методики.

Треба зауважити, що пацієнтів із важкою супутньою патологією не включали до цього етапу дослідження. Розподіл пацієнтів групи за статтю наведено на рисунку 5.

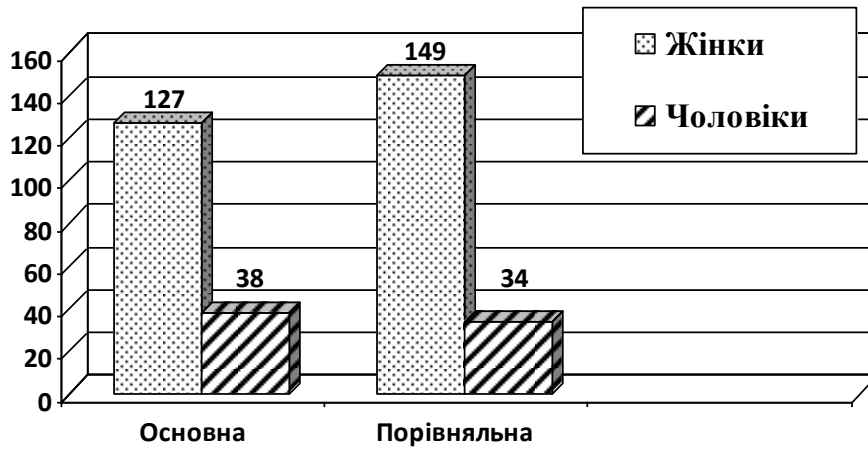


Рис. 5. Розподіл пацієнтів групи дослідження ефективності запропонованої методики оперативного втручання за статтю.

Середній вік хворих основної групи склав  $44,1 \pm 1,9$ , порівняльної –  $38,8 \pm 2,0$ . Пацієнтів групи порівняння було прооперовано за традиційною методикою. Пацієнтів основної групи було прооперовано за запропонованою методикою, суть якої полягає в застосуванні ряду технічних прийомів з використанням апарату Патонмед ЕКВЗ-300 за допомогою спеціального інструментарію.

Для аналізу й обробки вихідних даних та результатів клінічних досліджень, одержаних у процесі виконання дисертаційної роботи, використовували статистичні методи. Зокрема, для аналізу й обробки кількісних показників, що були підпорядковані закону нормального розподілу, визначалися основні статистичні характеристики описової статистики: середнє значення, похибка середнього значення, стандартне відхилення тощо.

Перевірку нормальності характеру розподілу статистичних даних в усіх вибірках проводили за критеріями Колмогорова-Смирнова/Ліліфорса, Колмогорова-Смирнова/Стіфенса, Шапіро-Уїлка, д'Агостіно за допомогою програми BioStat (5.9.9/Core v.6.7.3).

Для обробки даних, які не підлягали закону нормального розподілу, були застосовані непараметричні статистичні методи, зокрема критерій  $\chi^2$  Пірсона та точний критерій Фішера.

Аналіз й обробка статистичних даних, проведених клінічних досліджень здійснювались за допомогою вбудованих можливостей медичної інформаційної системи TherDep5 та із використанням пакета прикладних програм STATISTICA, SPSS та MS Excel 2010.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### ОСОБЛИВОСТІ МУЛЬТИФОКАЛЬНОЇ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТИРЕОЇДНОЇ КАРЦИНОМИ

За даними госпітального реєстру клініки Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України в останні 19 років абсолютна кількість хворих на високодиференційовану загальною та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному, зокрема, постійно збільшується. Так, абсолютна кількість випадків мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми (папілярної та фолікулярної) за цей період зросла з 25 до 193 на рік (2000–2019 рр.), і це зростання є здебільшого поступовим. При наявності зростання загальної кількості випадків усіх високодиференційованих тиреоїдних карцином та відповідного зростання абсолютної кількості випадків мультифокального росту частка останніх хоча і має тенденцію до збільшення, але не зазнає статистично значимих змін, коливаючись у межах 15–30 %.

Порівняння клініко-морфологічних характеристик моно- та мультифокальних високодиференційованих карцином щитоподібної залози було проведено за основною групою, яка складалась з 3450 пацієнтів з монофокальними карциномами та 937 з мультифокальними, оперованих у нашій клініці протягом 2000–2019 рр. Розподіл пацієнтів з високодиференційованими пухлинами за статтю не виявив статистично значимих розбіжностей між моно- та мультифокальним ураженням. Цей висновок співпадає з даними Kim H. J. et al. та Joseph K. R. зі співавторами (Kim H. J., Sohn S. Y. et al., 2013; Joseph K. R. et al., 2018).

Аналіз вікових груп пацієнтів з моно- та мультифокальними раками показав, що середній вік у цих групах має статистично значиму розбіжність. Так, середній вік у пацієнтів з монофокальними карциномами склав  $39,8 \pm 0,5$ , тоді як при багатофокусному характері росту –  $41,9 \pm 0,9$  (при розрахунку за F-тестом Фішера  $p < 0,05$ , за t-тест  $p < 0,001$ ). Результати окремо за папілярною тиреоїдною карциномою були майже ідентичні: середній вік при монофокальній карциномі склав  $39,9 \pm 0,5$  та при мультифокальній –  $41,84 \pm 0,9$  років (статистична значимість аналогічна). При фолікулярній карциномі зміщення мало той самий напрямок та таку ж статистичну значимість, але середні арифметичні дещо інші:  $36,6 \pm 2,4$  – при монофокальній та  $54,9 \pm 7,6$  років – при мультифокальній карциномі. Таким чином, можна стверджувати, що за нашими даними обидва типи мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином частіше зустрічаються в більш старшому віці. З метою визначення найбільш вагомої вікової межі цих розбіжностей ми провели порівняння за різними групами та виявили, що найбільші розбіжності в дослідженій групі виникають при розподілі пацієнтів на вік до 35 років та старших. З вірогідністю 99,9 % впливає, що багатофокусна тиреоїдна карцинома виявляється частіше в пацієнтів, які старші за 34 роки, тобто це частіше зустрічається в працездатному віці. Отримані дані підтверджують думку багатьох авторів. Так, за даними Park S. Y. зі

співавторами, мультифокальна папілярна карцинома асоційована з більшим віком, ніж солітарна (Park S. Y., Park Y. J., et al., 2006). До такої ж думки схиляється Lin X. зі співавторами, який виявив зв'язок старшого віку з більш високою частотою мультифокальності (Lin X. et al., 2008) та Kim H. J. зі співавторами (Lin J. D., Chao T. C., et al., 2009). Нашим внеском у ці дослідження є визначення чіткої вікової межі.

Окремий внесок у віковий розподіл можна було очікувати від групи хворих, що були дітьми та підлітками на час Чорнобильської катастрофи в 1986 році. Нами проведено порівняння моно- та мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином у пацієнтів 1968–1986 років народження (тобто тих, кому було до 18 років на час Чорнобильської трагедії) та інших. Отримані дані переконливо свідчать, що серед цієї вікової групи частина мультифокальних карцином не зазнала статистично значимих змін ( $p > 0,05$ ). Ураховуючи відомий факт про переважну більшість радіогенних саме папілярних карцином, ми провели розрахунки окремо за папілярними та фолікулярними карциномами. Результати за папілярними виявились аналогічними ( $p > 0,05$ ). За фолікулярними карциномами коректне порівняння провести виявилось неможливо, бо серед народжених у 1968–1986 рр. був усього один випадок мультифокальної карциноми.

Проведено також порівняння моно- та мультифокальних карцином за регіонами мешкання, ураховуючи те, що до найбільш постраждалих унаслідок Чорнобильської катастрофи відносяться Чернігівська, Житомирська, Рівненська, Черкаська, Київська області та місто Київ. За всіма високодиференційованими карциномами щитоподібної залози та окремо за папілярними статистично значимих розбіжностей виявлено не було ( $p > 0,05$ ). За фолікулярними карциномами кількість даних виявилась недостатньою для коректних розрахунків за  $\chi^2$  (всього 1 випадок мультифокальності серед нестраждалих регіонів, але це складає 7,69 проти 92,31 % – 12 випадків у групі мешканців найбільш постраждалих регіонів). Загалом ці результати (за всіма типами високодиференційованих карцином щитоподібної залози) дозволяють зробити висновок про відсутність статистично значимого зв'язку опромінення унаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції з мультифокальним типом карцином, щонайменше з папілярними.

Порівняння головних гістологічних типів високодиференційованих тиреоїдних карцином (папілярних та фолікулярних) переконливо свідчить, що саме перший з них статистично значимо частіше супроводжується багатофокусним ураженням. Подібні результати наводять й інші автори. Так, за даними Буторіна А. С. зі співавторами, багатофокусний пухлинний ріст при папілярних карциномах щитоподібної залози виявлено в 75,8 % хворих, тоді як пацієнтів з мультифокальною фолікулярною карциномою було 21,7 % (Буторин А. С. та ін., 2004).

За класифікацією pTNM у хворих на мультифокальну карциному значно частіше реєструвалися пухлини щитоподібної залози з більшими категоріями «Т», ніж у хворих на монофокальну карциному. Так, якщо у хворих на монофокальну карциному пухлини стадії «Т2» – «Т4» виявились у 37,34 % осіб,

то у хворих з мультифокальною карциною – 42,05 %, статистична значимість  $p < 0,01$  (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному («Т1» та «Т2-Т4» за класифікацією pTNM)**

Рубрика «Т» за pTNM	ВДТК				Критерій $\chi^2$	Р
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Т1	2161	62,66	543	57,95	$\chi^2 - 6,90$	<0,01
Т2, Т3, Т4	1288	37,34	394	42,05		
Усього	3449	100	937	100	–	–

Примітки: ВДТК – високодиференційована тиреоїдна карцинома, МоноФк – монофокальна, МультиФк – мультифокальна.

Подібний розподіл за стадіями «Т» спостерігався окремо за папілярними високодиференційованими тиреоїдними карциномами. У хворих на монофокальну папілярну високодиференційовану тиреоїдну карциному пухлини стадії «Т2»–«Т4» виявились у 35,84 % осіб, а у хворих з мультифокальною папілярною високодиференційованою тиреоїдною карциною – 41,97 %, статистична значимість  $p < 0,01$ . За фолікулярними високодиференційованими тиреоїдними карциномами статистично значимої різниці не виявилось.

За категорією «N» мультифокальні високодиференційовані тиреоїдні карциноми демонстрували суттєву перевагу в наявності метастатичного ураження зі статистичною значимістю  $p < 0,001$  (табл. 2).

Таблиця 2

**Розподіл хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному за рубриками «N» класифікації pTNM**

Рубрика «N» за pTNM	ВДТК				Критерій $\chi^2$	Р
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
N0	2667	77,3	635	67,77	$\chi^2 - 35,99$	<0,001
N1	783	22,7	302	32,23		
Усього	3450	100	937	100	–	–

Аналогічна картина також спостерігалася при розрахунку окремо тільки папілярних карцином. Статистичні розрахунки за категорією «N» при фолікулярних карциномах виявились неможливими у зв'язку з недостатньою кількістю випадків. Так, мультифокальних пухлин з категорією «N1» було всього дві, а монофокальних – один випадок.

Порівняльні дані про інкапсульованість пухлин у щитоподібній залозі хворих дослідженої групи з моно- та мультифокальним характером росту представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

**Розподіл хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному за інкапсульованістю пухлин у щитоподібній залозі**

Інкапсульованість	ВДТК				Критерій $\chi^2$	Р
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Зазначено	2244	65,04	491	52,4	$\chi^2 - 50,17$	<0,001
Відсутня	1206	34,96	446	47,6		
Усього	3450	100	937	100	–	–

Представлені дані свідчать про те, що групи хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану карциному щитоподібної залози статистично значимо ( $p < 0,001$ ) розрізняються між собою за інкапсульованістю: у хворих з монофокальною карциномою інкапсульовані пухлини реєструвались у 65,04 % осіб, тоді як у хворих з мультифокальною карциномою частіше реєструвались неінкапсульовані – 47,6 % осіб. Дані щодо папілярних карцином свідчили про аналогічну статистично значиму перевагу неінкапсульованих пухлин за наявності багатофокусного росту (табл. 4).

Таблиця 4

**Розподіл хворих на моно- та мультифокальну папілярну тиреоїдну карциному за інкапсульованістю пухлин у щитоподібній залозі**

Інкапсульованість	Папілярна тиреоїдна карцинома				Критерій $\chi^2$	Р
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Зазначено	2062	63,21	482	52,28	$\chi^2 - 36,06$	<0,001
Відсутня	1200	36,79	440	47,72		
Усього	3262	100	922	100	–	–

Статистичні розрахунки розподілу за інкапсульованістю фолікулярних карцином не наводяться, зважаючи на недостатні кількісні показники (вони не є надійними в таких випадках).

При лікуванні значної кількості пацієнтів з високодиференційованими тиреоїдними карциномами застосовувалася радіойодотерапія. Особливості застосування радіойодотерапії в пацієнтів різних груп наведено в таблиці 5. У всіх за кількістю групах переважали пацієнти з мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциномою з надійністю 95 %.

Порівняння результатів за ознакою наявності накопичення радіофармпрепарату в лімфовузлах ший та в легенях при скануванні після радіойодотерапії показало статистично значиму перевагу таких випадків у пацієнтів з мультифокальним ростом ( $p < 0,05$ ). Було проведено також дослідження максимального рівня післяопераційного тиреоглобуліну за наявними в реєстрі даними. Усього пацієнтів дослідженої групи з наявністю таких даних у післяопераційному періоді було 2361. Результати порівняння

засвідчили, що максимальний рівень тиреоглобуліну більше 10 нг/мл був статистично значимо частіше серед пацієнтів з мультифокальною карциномою (18,6 %) проти 14,5 % – при монофокальному характері ураження ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5

**Розподіл хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному за кількістю курсів радіюодотерапії**

Кількість курсів радіюодотерапії	ВДТК				Критерій $\chi^2$	P
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
Не проводився	1399	40,55	329	35,11	$\chi^2 - 12,64$	<0,05
1	1712	49,62	491	52,4		
2–3	296	8,58	99	10,57		
4–5	27	0,78	10	1,07		
>5	16	0,47	8	0,85		
Усього	3450	100	937	100	–	–

Головне питання щодо прогностичної значимості мультифокальності при високодиференційованих тиреоїдних карциномах, безперечно, полягає в результатах післяопераційного спостереження. До ознак рецидиву відносяться повторні хірургічні втручання (з приводу рецидивів та метастазів), накопичення за даними радіюодотерапії (крім ділянки ложа щитоподібної залози), підвищений рівень тиреоглобуліну, підозрілі на метастатичне ураження лімфовузли чи утворення в залишковій тканині залози за даними ультразвукового дослідження.

Таким чином, пацієнти, у яких відсутні всі ці ознаки, можуть бути віднесені до групи «безрецидивного перебігу». Отримані дані (табл. 6) свідчать, що з вірогідністю 99 % високодиференційовані тиреоїдні карциноми з багатофокусним ростом мають менший відсоток випадків «чистого» (безрецидивного) перебігу (45 проти 50 % при монофокальному характері).

Таблиця 6

**Загальні результати післяопераційного спостереження та лікування хворих на моно- та мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному**

Ознаки рецидиву	ВДТК				Критерій $\chi^2$	P
	МоноФк		МультиФк			
	абс.	%	абс.	%		
0	1728	50,09	422	45,04	$\chi^2 - 7,52$	<0,01
$\geq 1$	1722	49,91	515	54,96		
Усього	3450	100	937	100	–	–

Ці результати свідчать, що наявність мультифокального ураження можна розглядати як підтвердження більш агресивного перебігу високодиференційованих карцином щитоподібної залози. Дослідження Kim H. J. зі співавторами також підтвердило кореляцію між мультифокальними

папілярними карциномами та властивостями, пов'язаними з агресивністю пухлини (старший вік, наявність метастазів у лімфатичних вузлах ший та більш пізня стадія захворювання на час первинної операції) (Kim H. J., Sohn S. Y., et al., 2013).

Із представлених вище даних можна зробити висновок про те, що за багатьма ознаками моно- та мультифокальні високодиференційовані тиреоїдні карциноми суттєво відрізняються між собою. Так, хворі з багатофокусним характером росту пухлин статистично значимо є старшими за пацієнтів з монофокальним, у них частіше виявляють вищу категорію «Т» за класифікацією pTNM та частіше фіксують метастатичне ураження лімфатичних вузлів, підвищений рівень тиреоглобуліну в післяопераційному періоді, у них частіше виявляються ознаки рецидиву.

При розробленні оптимальних хірургічних підходів до лікування пацієнтів з мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциною постає важливе питання про доцільність профілактичної дисекції ший. У літературі є протилежні точки зору на це питання.

Ми провели аналіз за власними даними. Було відібрано всіх пацієнтів, яким виконувалась тиреоїдектомія та тиреоїдектомія з центральною дисекцією. З них було залишено тільки тих, у кого на доопераційному ультразвуковому дослідженні не зазначено наявності підозрілих на метастатичне ураження лімфовузлів.

Таким чином, у сформованій групі (284 пацієнти) залишились тільки випадки, коли центральна дисекція, якщо виконувалась, то була тільки профілактичною. За описаною вище методикою відокремлено пацієнтів з «чистим» післяопераційним періодом.

Отже, стало можливим порівняння віддалених результатів виконання профілактичної центральної дисекції ший з випадками виконання тільки тиреоїдектомії. Результати наведено в таблиці 7. Ці дані свідчать, що статистично значимої розбіжності в групах немає, що ставить під сумнів доцільність виконання профілактичної дисекції (зокрема, центральної).

Таблиця 7

**Порівняння загальних результатів післяопераційного спостереження хворих з мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциною за ознакою виконання профілактичної центральної дисекції ший**

Ознаки рецидиву	ВДТК				Критерій $\chi^2$ з поправками	P
	ТЕ		ТЕ+ЦДис*			
	абс.	%	абс.	%		
0	154	70,32	44	67,69	$\chi^2 - 0,16$	>0,05
$\geq 1$	65	29,68	21	32,31		
Усього	219	100	65	100	—	—

Примітка. \*ТЕ+ЦДис – тиреоїдектомія із центральною дисекцією лімфовузлів ший.



## **ЗАПРОПОНОВАНІ ПІДХОДИ ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНИХ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ТИРЕОЇДНИХ КАРЦИНОМ ТА ЇХ ОБГРУНТУВАННЯ**

Головним у лікуванні пацієнтів з мультифокальною високодиференційованою карциномою щитоподібної залози, безперечно, є виконання операції. З 2012 року в клініці почалось упровадження апарату вітчизняної розробки Патонмед ЕКВЗ-300. Із 2013 року нами почато постійне використання цього апарату при операціях на щитоподібних залозах за безлігатурною методикою, головні аспекти якої складають основу впровадженого нами підходу. Ураховуючи те, що мультифокальність незавжди може бути визначена доопераційно, усі операції на щитоподібних залозах виконувались нами за розробленою методикою. Отже, стало можливим провести порівняльний аналіз використання розробленої методики при мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карциномах до розроблення методу та після його впровадження.

Ключові особливості розробленої нами методики полягають у декількох принципах, головним з яких є майже повна відмова від використання лігатур. Ми пропонуємо роботу з апаратом Патонмед ЕКВЗ-300 за допомогою інструмента, ззовні схожого на затискач типу «москіт». Цей невеличкий інструмент з тонкими (декілька міліметрів товщиною) браншами, що звужуються до кінця, дозволяє виконувати коагуляцію мінімальних судин з чітким контролем термічного ефекту, який напряму залежить від кількості тканини між браншами. Тобто, якщо обробляється маленька судина, то електричний ефект, що виникає, не призводить до сильного нагрівання, а дозволяє провести ефективну коагуляцію цієї судини. Саме тому всі етапи виділення щитоподібної залози, починаючи з розкриття передтиреоїдних м'язів, виконувались за допомогою Патонмед ЕКВЗ-300.

Іншою складовою розробленої методики є поєднання так званого латерального підходу (коли щитоподібна залоза виділяється одним блоком) та методики, яка веде свій початок від Ніколаєва О. В. та передбачає спочатку розсічення перешийку, а лише потім виділення часток. Ми вважаємо за доцільне поєднувати ці підходи та використовувати переваги кожного залежно від конкретної інтраопераційної картини. Так, зокрема, коли перешийок містить вогнищеве утворення (тим більше злоякісну пухлину) або просто має значну товщину, то слід використовувати латеральний підхід (виділення спочатку окремо кожної частки, візуалізацію прищитоподібних залоз та зворотніх гортанних нервів) та завершувати перешийком, який тоді стає доступним для повноцінної анатомічної оцінки та максимально ефективних хірургічних дій. Коли, навпаки, перешийок слабо виражений, то його пересічення на початку операції дозволяє мати більшу мобільність часток, прискорити їхнє виділення та, головне, покращити анатомічну орієнтацію хірурга при роботі в найбільш критичних ділянках. Таким чином, на відміну від прихильників виключно тиреоїдектомії одним блоком та хірургів, які пропонують завжди починати з розсічення перешийку, ми вважаємо найбільш адекватним володіння обома підходами та застосування їх залежно від конкретної ситуації.

Наступна складова запропонованого підходу базується на факті відсутності статистично значимої різниці у випадках виконання та невиконання профілактичної дисекції шиї з точки зору віддалених результатів лікування. На цій підставі ми вважаємо недоцільним її виконання. Хоча проведений аналіз стосувався лише центральної дисекції, зрозуміло, що подальше збільшення «профілактичного» обсягу операції є невиправданим. Слід зауважити, що це не стосується необхідності ревізії регіонарних лімфатичних колекторів (зокрема, і, у першу чергу, центрального відділу шиї, який класифікується як VI). Ревізію ми вважаємо обов'язковою в усіх випадках операцій з приводу тиреоїдних карцином, так само, як і видалення всіх макроскопічно підозрілих лімфовузлів у межах групи.

Загалом усі зазначені особливості складають запропоновану нами методику операції на щитоподібній залозі. З одного боку, така методика не має виключного значення в лікуванні саме мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми, з іншого, саме на прикладі цих пухлин, більша агресивність яких нами доведена, можуть бути отримані найбільш вагомні підтвердження її ефективності. З метою її визначення було проведено порівняння віддалених результатів лікування тиреоїдних карцином з багатофокусним ростом у пацієнтів, які оперовані за розробленою методикою, з такими, що оперувались ще до її впровадження (група порівняння).

У таблиці 8 наведено загальне порівняння віддалених результатів, оперованих за розробленою методикою, та контрольної групи. За отриманими даними виявлено статистично значущу різницю між результатами в групі оперованих за розробленою методикою та порівняльною групою ( $p < 0,001$ ), що відповідає вірогідності 99,9 %. Ці дані доводять, що використання розробленої методики призводить до покращення результатів лікування.

Таблиця 8

**Порівняння віддалених результатів хірургічного лікування пацієнтів з мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциномою (оперовані за розробленою методикою та контрольна група)**

Ознаки рецидиву	Методика операції				Критерій $\chi^2$	P
	Контроль		Розроблена			
	абс.	%	абс.	%		
Нема жодних	114	62,3	132	80	$\chi^2 - 13,12$	<0,001
$\geq 1$	69	37,7	33	20		
Усього	183	100	165	100	–	–

Крім загального аналізу віддалених результатів, було проведено розрахунки за окремими показниками (рис. 6). Так, за кількістю повторних втручань (з приводу рецидивів та метастазів) також отримано статистично значиму різницю ( $p < 0,01$ ), яка свідчить про більшу ефективність розробленої методики. Одно- та двобічний точний критерій Фішера склав 0,001 та 0,0013, відповідно. Проведено також порівняння результатів за наявністю підозрілих на метастатичне ураження лімфовузлів чи вогнищевих утворень. Ефективність розробленої методики за цим показником має аналогічну статистичну

значимість на рівні 99 % ( $p < 0,01$ ). Порівняння результатів окремо за ознакою наявності накопичення радіофармпрепарату в лімфовузлах шії при скануванні після радіойодотерапії та за різницею в кількості пацієнтів з максимальним рівнем тиреоглобуліну більше 10 нг/мл у післяопераційному періоді статистично значимої різниці не виявило, але наявна відсоткова перевага була також на користь розробленої методики.

На основі отриманих даних зроблено висновок, що запропонована методика оперативного втручання при лікуванні пацієнтів з мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциномою є ефективною, що доведено аналізом віддалених результатів лікування.

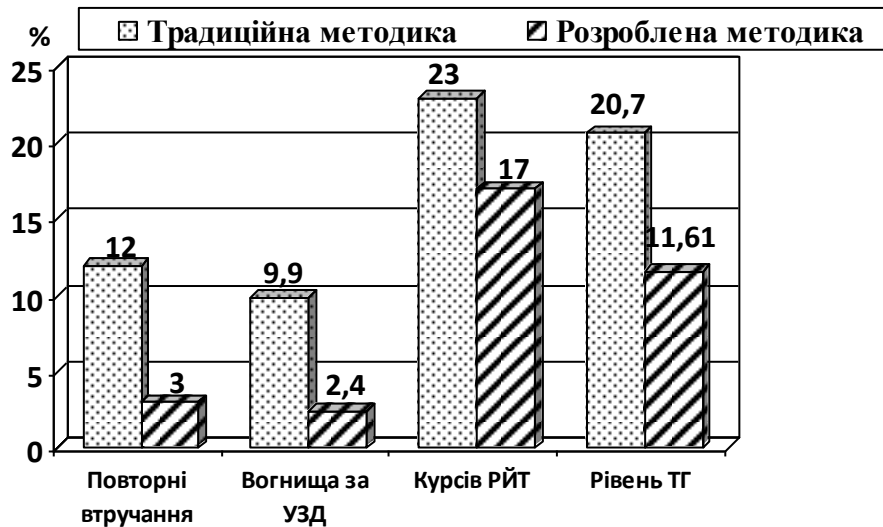


Рис. 6. Порівняння віддалених результатів оперативних втручань за традиційною та розробленою методиками.

Підсумовуючи всі отримані результати, треба зазначити, що існуючі в деяких міжнародних рекомендаціях дані щодо «безпеки» мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми (Gemsenjager E. W., Heitz P. U., et al., 2005; Cooper D. S., Doherty G. M., et al., 2006; Pacini F., Schlumberger M. et al., 2006) не знайшли підтвердження за нашими даними. Отримані в дисертаційному дослідженні результати свідчать на користь того, що мультифокальна карцинома характеризується більш агресивним перебігом та вимагає більш активної та радикальної тактики, ніж монофокальна, що співпадає з висновками багатьох авторів (Sheng-Fong Kuo et al., 2013; Drucker W. D., Robbins R. J., 2005; Park, Y. J., et al., 2006; Jung-Soo Pyo et al., 2016; Leel Y. A., 2015).

Головним практичним результатом проведеної роботи стало розроблення методики операції при мультифокальній високодиференційованій тиреоїдній карциномі, ефективність якої доведено шляхом співставлення з групою порівняння за ознаками безрецидивного перебігу.

## ВИСНОВКИ

У дослідженні шляхом проведення ретроспективного аналізу особливостей клінічного перебігу та хірургічного лікування хворих на мультифокальні тиреоїдні карциноми за даними госпітального реєстру хворих з хірургічною ендокринною патологією Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України вирішено нову ендокринологічну задачу. Установлено, що мультифокальні високодиференційовані тиреоїдні карциноми характеризуються більш агресивним клінічним перебігом, який вимагає вдосконалення технології виконання хірургічного втручання та спостереження за пацієнтами у віддаленому післяопераційному періоді.

1. За даними госпітального реєстру Інституту ендокринології в період з 2000 по 2019 рр. (на тлі зростання загальної кількості високодиференційованих тиреоїдних карцином та, зокрема, мультифокальних) не виявляється статистично значимого підвищення частоти мультифокальності, хоча і має місце тенденція до її збільшення.

2. Найбільш вразливою віковою групою щодо наявності мультифокального росту високодиференційованих тиреоїдних карцином є пацієнти, старші 34 років (вірогідність 99,9 %). При цьому статистично значимих розбіжностей за статтю не виявлено.

3. Мультифокальним високодиференційованим тиреоїдним карциномам притаманний більш агресивний перебіг у порівнянні з монофокальним ураженням. За високими категоріями T та N за TNM-класифікацією, випадками неінкапсульованості (47,6 % – при мультифокальній тиреоїдній карциномі, проти 35 % – при монофокальній тиреоїдній карциномі), частотою та кількістю повторних втручань, курсами радіоїодотерапії та виявленням метастазів у лімфовузлах ший і легнях. Випадки з розміром максимального вогнища менше 32 мм трапляються частіше при мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карциномах (85,3 %), ніж при монофокальних (81,1 %) з вірогідністю 99 %.

4. Зв'язок збільшення частки папілярних мультифокальних карцином із впливом радіаційного фактора не знаходить підтвердження за даними госпітального реєстру Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка» НАМН України.

5. Виконання профілактичної центральної дисекції ший не покращує віддалені результати лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином (безрецидивний перебіг виявляється в 67,7 % випадків за умови виконання профілактичної дисекції ший та в 70,3 % – без неї).

6. Використання розробленої методики хірургічного втручання при мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карциномах значно поліпшує віддалені результати лікування, зокрема частота безрецидивного перебігу впродовж року збільшується з 62,3 до 80 %, кількість випадків післяопераційного підвищення тиреоглобуліну більше 10 зменшується з 20,1 до

11,6 % та кількість випадків накопичення радіофармпрепарату після радіоїодотерапії відповідно зменшуються з 23 до 17 %.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Більш агресивний перебіг мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином вимагає обов'язкового виконання тиреоїдектомії та планування радіоїодотерапії. У випадках установлення мультифокальності лише за гістологічним дослідженням та первинно виконаної органозберігаючої операції обов'язковим є виконання остаточної тиреоїдектомії.

2. Вікова група до 18 років на час Чорнобильської катастрофи та регіон мешкання не збільшують частку виявлення мультифокального росту високодиференційованих тиреоїдних карцином, тобто не мають розглядатись як фактори ризику мультифокальності.

3. Наявність чи підозра на мультифокальну високодиференційовану тиреоїдну карциному не вимагає виконання профілактичної серединної дисекції шиї, але завжди потребує якісного передопераційного ультразвукового дослідження шиї та регіонарних колекторів лімфовідтоку.

4. Тиреоїдектомію при мультифокальній високодиференційованій тиреоїдній карциномі бажано виконувати за розробленою методикою (з використанням Патонмеду).

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

#### **Стаття в науковому фаховому виданні України:**

1. Кобринська Н. Я. Клініко-епідеміологічні особливості мультифокального високодиференційованого раку щитоподібної залози в Україні. Архів клінічної медицини. 2016. Т. 22. №2. С. 22–25.

#### **Статті в наукових фахових виданнях України,**

#### **включених до міжнародних наукометричних баз даних:**

2. Кобринська Н. Я. Роль та особливості проведення ультразвукової діагностики у пацієнтів з високодиференційованою тиреоїдною карциномою у післяопераційному періоді. Вісник проблем біології і медицини. 2016. Т. 2(134). №4. С. 71–73.

3. Кобринська Н. Я. Клінічні особливості перебігу хвороби у пацієнтів із мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциномою. Вісник наукових досліджень. 2016. Т. 84. №3. С. 51–53.

4. Кобринська Н. Я. Особливості лікування мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми. Шпитальна хірургія. 2016. Т. 75. №3. С. 35–39.

5. Кобринська Н. Я. Оцінка прогнозу мультифокальної високодиференційованої тиреоїдної карциноми за системою TNM. Медична інформатика на інженерія. 2016. Т. 35. №3. С. 91–95.

6. Кобринська Н. Я. Динаміка мультифокальних карцином щитоподібної залози мешканців України після Чорнобильської катастрофи. Ендокринологія. 2017. Т. 22. №1. С. 81–82.

#### **Тези наукових доповідей:**

7. Кобринська Н. Я. Особливості перебігу поопераційного періоду у хворих із мультифокальними тиреоїдними карциномами. Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії: Науково-практичної конференція, м. Київ, 20 жовтня 2018 року: тези доповіді. Київ, 2018. С. 20.

8. Болгов М. Ю., Таращенко Ю. Н., Янчий И. Р., Комиссаренко И. И., Кобринская Н. Я. Применение аппарата Патонмед ЕКВЗ-300 при операциях на щитовидной и паращитовидной железе. Зварювання та термічна обробка живих тканин. Теорія. Практика. Перспективи: XIII Науково-практична конференція, м. Київ, 30 листопада – 1 грудня 2018 року: тези доповіді. Київ, 2018. С. 13–16. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

#### **АНОТАЦІЯ**

**Кобринська Н. Я. Клініко-морфологічна характеристика та хірургічне лікування мультифокальних високодиференційованих тиреоїдних карцином.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.03 «Хірургія». – Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2020.

Робота присвячена вдосконаленню сучасної тактики хірургічного лікування хворих з високодиференційованими мультифокальними карциномами щитоподібної залози задля підвищення якості життя пацієнтів. Проведено докладний порівняльний клініко-морфологічний аналіз груп пацієнтів з моно- та мультифокальними тиреоїдними карциномами за даними госпітального реєстру пацієнтів клініки Інституту (було відібрано 4387 пацієнтів, з яких 937 були мультифокальними). Отримані дані свідчать, що за низкою ознак моно- та мультифокальні карциноми суттєво відрізняються між собою. Так, хворі з мультифокальною високодиференційованою тиреоїдною карциномою статистично значимо є старшими за пацієнтів з монофокальними карциномами, у них частіше виявляють вищу категорію «Т» за класифікацією pTNM та частіше фіксують метастатичне ураження лімфатичних вузлів, підвищення рівня тиреоглобуліну в післяопераційному періоді. Кількість повторних хірургічних втручань та інші дані післяопераційного спостереження свідчать про те, що мультифокальні високодиференційовані тиреоїдні карциноми мають агресивніший перебіг та потребують більш ефективних підходів до діагностики та лікування. Отримані дані доводять відсутність статистично значимої різниці у випадках виконання профілактичної серединної дисекції ший перед її відсутністю. Розроблено власну методику хірургічного

лікування пацієнтів з мультифокальною високодиференційованою карциномою щитоподібної залози та доведено її ефективність за даними довготривалого післяопераційного спостереження.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, високодиференційовані мультифокальні тиреоїдні карциноми, хірургічне втручання.

## АННОТАЦІЯ

**Кобринская Н. Я. Клинико-морфологическая характеристика и хирургическое лечение мультифокальных высококодифференцированных тиреоидных карцином. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 «Хирургия». – Государственное учреждение «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, Киев, 2020.

Работа посвящена совершенствованию современной тактики хирургического лечения пациентов с высококодифференцированными мультифокальными карциномами щитовидной железы для повышения качества жизни пациента. Проведен подробный сравнительный клинико-морфологический анализ групп пациентов с моно- и мультифокальными тиреоидными карциномами по данным госпитального регистра пациентов клиники Института (было отобрано 4387 пациентов, из которых 937 были мультифокальными). Полученные данные свидетельствуют, что по ряду признаков моно- и мультифокальные карциномы существенно отличаются между собой. Так, больные с мультифокальной высококодифференцированной тиреоидной карциномой статистически значимо старше пациентов с монофокальными карциномами, у них чаще выявляют более высокую категорию «Т» по классификации pTNM и чаще фиксируют метастатическое поражение лимфатических узлов, повышение уровня тиреоглобулина в послеоперационном периоде. Количество повторных хирургических вмешательств и другие данные послеоперационного наблюдения свидетельствуют о том, что мультифокальные высококодифференцированные тиреоидные карциномы имеют более агрессивное течение и требуют более эффективных подходов к диагностике и лечению. Однако, полученные данные доказывают отсутствие статистически значимой разницы в случаях выполнения профилактической центральной диссекции шеи и без её проведения, а также свидетельствуют, что мультифокальные высококодифференцированные тиреоидные карциномы статистически значимо чаще имеют максимальный размер очагового образования 31 мм и меньше. Анализ результатов послеоперационного наблюдения доказывает, что, согласно данным ультразвукового исследования (наличие подозрительных на метастатическое поражение лимфоузлов и очагов) мультифокальная карцинома является более агрессивной. При этом существенно чаще выполняются более объемные хирургические вмешательства, однако, реже встречаются случаи выполнения окончательных тиреоидэктомий. Количество повторных хирургических вмешательств и другие данные послеоперационного наблюдения также

свидетельствуют о том, что мультифокальные высококодифференцированные тиреоидные карциномы имеют особенности и, как следствие, требуют их учета на этапах диагностики и лечения.

Полученные данные свидетельствуют, что с вероятностью 99 % мультифокальные высококодифференцированные тиреоидные карциномы имеют меньший процент случаев «чистого» безрецидивного течения (45 против 50 % при монофокальной карциноме). Все это позволяет заключить, что наличие мультифокального поражения является фактором риска, который приводит к более агрессивному протеканию тиреоидных карцином.

Суммируя все полученные результаты, надо отметить, что существующие в международных рекомендациях данные по значительной степени безопасности мультифокальных тиреоидных карцином не нашли подтверждения по данным нашего госпитального регистра. В то же время, проведенное нами исследование охватывает значительное количество больных (всего 4387) и достаточно длительный период наблюдения (всего 19 лет). То есть полученные выводы заслуживают внимания как обоснованные и репрезентативные.

Разработана собственная методика хирургического лечения пациентов с мультифокальной высококодифференцированной карциномой щитовидной железы и доказана ее эффективность по данным длительного послеоперационного наблюдения.

Использование аппарата Патонмед ЕКВЗ-300 согласно нашим подходам значительно повышает ориентацию хирурга в ране. В свою очередь, это является залогом более полного удаления ткани щитовидной железы, что уже является фактором, который влияет на эффективность радиойодтерапии и онкологическую радикальность операции. Когда операция выполняется на «сухом поле», то обнаружение всех участков ткани щитовидной железы, поиск, идентификация и удаление патологически измененных лимфоузлов становятся значительно эффективнее при том же опыте и уровне операционной техники хирурга.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, высококодифференцированные мультифокальные тиреоидные карциномы, хирургическое вмешательство.

## ANNOTATION

**Kobrynska N. Y. Clinical and morphological characteristics and surgical treatment of multifocal highly differentiated thyroid carcinoma, improvement of modern surgical equipment.** – The Manuscript.

Dissertation for a candidate degree in medical sciences in specialty 14.01.03 «Surgery». – State Institution «O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2020.

The work is devoted to improving the modern tactics of surgical treatment of patients with highly differentiated multifocal thyroid carcinomas to improve the patient's quality of life. A detailed comparative clinical and morphological analysis had done of groups of patients with mono- and multifocal thyroid carcinomas was



carried out according to the data of the hospital register of patients of the Institute's clinic (4387 patients were researched, of which 937 were multifocal). The data obtained indicate that in a number of features, mono- and multifocal carcinomas differ significantly from each other. Thus, patients with multifocal highly differentiated thyroid carcinoma are statistically significantly older than patients with monofocal carcinomas, they are more likely to have a higher category "T" according to the pTNM classification and more often record metastatic lesions of lymph nodes, an increase in the level of thyroglobulin in the postoperative period. The number of repeated surgical interventions and other data of postoperative follow-up indicate that multifocal highly differentiated thyroid carcinomas have a more aggressive course and require more effective approaches to diagnosis and treatment. However, the obtained data prove that there is no statistically significant difference in the cases of performing prophylactic median neck dissection before its absence. A proprietary technique for the surgical treatment of patients with multifocal highly differentiated thyroid carcinoma has been developed and its effectiveness has been proven based on data from long-term postoperative observation.

**Key words:** thyroid gland, highly differentiated multifocal thyroid carcinomas, surgical intervention.

