АНОТАЦІЯ

Ткачук Н. П. Профілактика післяопераційних рецидивів у хворих на вузлові форми зоба. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина, 14.01.03 Хірургія (22 – Охорона здоров'я). Буковинський державний медичний університет. Чернівці 2020.

Буковинський державний медичний університет. Чернівці 2021.

У дисертаційній роботі наведено результати комплексного клінічного і лабораторного дослідження хворих на вузловий евтиреоїдний зоб, їх особливостей у прооперованих хворих без рецидиву і з рецидивом зоба, що дозволило створити новий алгоритм лікувальної тактики, заснований на використанні напрацьованої прогностичної шкали, який передбачає обґрунтований вибір обсягу лікування хворих і профілактики рецидиву зоба.

Клінічний матеріал утворили 96 пацієнтів, які проходили обстеження і лікування на базі хірургічного відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні. Для вирішення поставлених завдань дослідження їх було розділено на три основні групи: першу групу сформували 30 пацієнток з післяопераційним рецидивом вузлового (багатовузлового) евтиреоїдного зоба, до другої ввійшли 30 пацієнток із вузловим (багатовузловим) евтиреоїдним зобом, у яких за даними УЗД було зафіксовано швидкий темп росту вузлів (зростання понад 50% об’єму вузла за методом Brunn протягом 1 року), до третьої групи ввійшли 36 пацієнток із вузловим (багатовузловим) зобом, у яких з допомогою УЗД діагностовано повільний темп росту вузлів щитоподібної залози: збільшення об’єму вузла за методом Brunn на менш ніж 50% протягом 1 року. Групу порівняння для дослідження гормональної функції щитоподібної залози утворили 20 жінок без патології щитоподібної залози. Для етапу морфологічних досліджень до порівняльної групи було включено аутопсійний матеріал, отриманий від 20 померлих жінок, які не мали захворювань щитоподібної залози.

За допомогою ретроспективного аналізу клінічно-лабораторних показників нами було встановлено, що у пацієнтів з рецидивним зобом відбувалася активація

гіпоталамо-гіпофізарної системи, що ймовірно спричинило запуск механізмів вузлоутворення у резидуальній тиреоїдній тканині. Про це свідчать статистично істотні вищі показники сироваткового тиреотропного гормону. Серед іншого, на даний процес могло вплинути порушення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, що проявлялось у даних пацієнтів зниженням рівня сироваткового вільного трийодтироніну та зменшення сумарного тиреоїдного індексу. Протягом проведення проспективного етапу дослідження такі ж тенденції спостерігали у всіх обстежуваних пацієнтів основних груп, проте означене було статистично істотно виразнішим у осіб із швидким темпом росту вузлів щитоподібної залози. Титри антитиреоїдних антитіл та концентрація тиреоглобуліну також були істотно вищими в усіх осіб основних груп відносно групи порівняння. Проведений кореляційний аналіз засвідчив наявність патогенетичних зв’язків між дослідженими показниками та дозволив зробити висновок, що показники, які відображають функцію гіпоталамо-гіпофізарної осі, активності периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, титр антитиреоїдних антитіл та рівень тиреоглобуліну в сироватці крові можуть служити прогностичними маркерами щодо рецидиву вузлоутворення в тканині щитоподібної залози.

У 96 хворих проведено морфологічні, цитохімічні, гістохімічні, імуногістохімічні та імуноцитохімічні дослідження тканини вузлів щитоподібної залози, отриманої шляхом пункції та після операції. Аналіз гістопатологічних препаратів засвідчив, що збільшення питомого об’єму паренхіми при вузловому зобі пов’язане як зі збільшенням числа клітин паренхіми так і з зростанням загального об’єму тироцитів, причому збільшення загального об’єму тироцитів пов’язане зі збільшенням об’єму їх цитоплазми при сталих розмірах ядер. В гістопатологічних препаратах і в мазках з пунктатів щитоподібної залози, спостерігається одна й та сама закономірність – ядерно-цитоплазматичне співвідношення поступово зменшується в послідовності: тканина нормальної щитоподібної залози, вузловий зоб з повільним темпом росту, вузловий зоб зі швидким темпом росту, рецидив вузлового зоба.

Встановлено також, що при вузловому зобі зі швидким темпом росту та при рецидиві зоба значно підвищений питомий об'єм фібробластів у стромі в порівнянні з нормальною тканиною щитоподібної залози, а також і в порівнянні із вузловим зобом із повільним темпом росту, але немає статистичної розбіжності за цим показником між нормальною тканиною щитоподібної залози та вузловим зобом з повільним темпом росту.

Результати імуногістохімічного та імуноцитохімічного дослідження засвідчили, що індекс Кі-67 в тироцитах характерно зростав у порівнянні з нормальною тканиною щитоподібної залози в послідовності: зоб з повільним темпом росту, зоб зі швидким темпом росту, рецидив зоба. Коефіцієнт кореляції між індексом Кі-67 тироцитів в мазках з пунктатів щитоподібної залози та темпом росту вузла склав 0,684 ($n=96$, $p<0,05$). Нами також був обрахований апоптотичний індекс який обраховували у проміле на підставі верифікації апоптотично змінених тироцитів та на підставі наявності апоптотичних тілець. Згідно вказаних показників апоптоз зменшувався при вузловому зобі з повільним темпом росту, а при зобі зі швидким темпом росту – дещо зростав, але при рецидиві був у середньому в межах норми. Іншим показником апоптозу служила імуногістохімічна та імуноцитохімічна позитивність на антиген p53, відповідно до чого обраховували індекс p53 як в гістологічних зрізах так і в мазках з пунктатів щитоподібної залози. Відмітним є те, що у середньому закономірності змін щодо індексу p53 були аналогічні апоптотичному індексу щодо вузлового зоба з повільним темпом росту, та щодо вузлового зоба зі швидким темпом росту, але не щодо рецидиву зоба. Кореляційний аналіз показав залежність індексу p53 в тироцитах із темпом росту вузла 0,692 ($n=96$, $p<0,05$), а з індексом Кі-67 у тироцитах 0,794 ($n=96$, $p<0,05$).

Коефіцієнт R/B в тироцитах, як у гістологічному зрізі так і в мазках із пунктатів щитоподібної залози закономірно збільшувався в послідовності: нормальна щитоподібна залоза, вузловий зоб із повільним темпом росту, вузловий зоб зі швидким темпом росту, рецидив вузлового зоба. У субепітеліальній базальній мембрані ж коефіцієнт R/B зростав у порівнянні з нормальної тканиною

щитоподібної залози тільки при вузловому зобі зі швидким темпом росту та при рецидиві вузлового зоба, причому при цих станах коефіцієнт R/B у субепітеліальній базальній мембрані є приблизно однаковим. Оптична густина в сполучно-тканинних волокнах знижувалася в послідовності: нормальна щитоподібна залоза, вузловий зоб із повільним темпом росту, вузловий зоб зі швидким темпом росту, рецидив вузлового зоба, тоді як в фібробластах спостерігається протилежна тенденція, причому в даному випадку різниці між вузловим зобом зі швидким темпом росту та рецидивом вузлового зоба немає.

Аналіз клінічних і лабораторних показників засвідчив наявність суттєвих відмінностей низки параметрів у хворих на вузловий евтиреоїдний зоб із рецидивним та безрецидивним його перебігом. Тому ми дослідили зв'язок змін таких показників з виникненням рецидиву, що дозволило би відібрати найінформативніші для напрацювання вірогідної прогностичної шкали. Для створення можливості математичної обробки даних відсутності рецидиву зоба надано значення 0, розвитку рецидиву – 1. До аналізу залучені показники віку, індексу маси тіла, темпу росту щитоподібної залози, темпу росту вузла, сироваткового вмісту вільних фракцій трийодтироніну і тироксину, тиреотропного гормону, співвідношення між вільним трийодтироніном і вільним тироксином, тиреоїдного і сумарного тиреоїдного індексів, проліферативного індексу Кі-67, проапоптотичного індексу p53, ядерно-цитоплазматичного співвідношення у цитоплазмі тироцитів, коефіцієнта R/B у цитоплазмі тироцитів, оптичної густини забарвлення на загальний білок у цитоплазмі тироцитів.

Для оцінювання предиктивної здатності комплексу досліджених показників нами проведений дискримінантний аналіз, в якому класифікаційним фактором слугувала наявність чи відсутність рецидиву в обстежених хворих. В результаті встановлено, що сукупний вплив означених показників статистично істотно пояснює розподіл хворих на групи без рецидиву і з рецидивом зоба. Це свідчить, що сукупність застосованих нами показників можна використати для прогнозування. Водночас зазначимо, що розмежування хворих на групи ризику в такий спосіб у практиці є дещо утрудненим через складність розрахунків.

Задля спрощення прогнозування і визначення ступеня впливу окремих показників на ймовірність виникнення рецидиву зоба ми провели однофакторний дисперсійний аналіз розподілу параметрів рецидиву, в залежності від означених критеріїв. За результатами аналізу нами напрацьована прогностична шкала, в якій кожному з вміщених критеріїв надана певна кількість пунктів. Дисперсійний аналіз залежності розподілу параметрів рецидиву від суми пунктів, визначеної за напрацьованою шкалою засвідчив, що показник суми статистично істотно пояснює розподіл параметрів рецидиву (f=18,46, p=0,0000). За даними аналізу, розмежувальним критерієм, за яким слід прогнозувати розвиток рецидиву є сума пунктів 11. Чутливість шкали, визначена на навчальній вибірці, яку утворили 96 досліджених нами хворих, становила 93,02%, а специфічність – 96,36%. Отже, напрацьована нами шкала є інформативним засобом прогнозування рецидивів зоба.

На підставі проведеного аналізу нами розроблений діагностично-лікувальний алгоритм. Його основою стали рекомендації, наведені в сучасних настановах, поєднані з результатами проведених нами досліджень і нашим клінічним досвідом. Основою вибору заходів з профілактики рецидиву зоба стала напрацьована прогностична шкала.

Обстеження пацієнтів розпочинаємо із УЗД щитоподібної залози та оцінювання її гормональної активності та функційної активності гіпофіза. Якщо протягом обстеження виявлено злоякісне утворення, такого пацієнта слід скерувати на консультацію до онколога для вибору наступної тактики його лікування. Якщо за даними УЗД було встановлено наявність вузлового утворення в тканині залози розміром до 10 мм і зміни класифіковані як TIRADS 2, 3 то, загалом, такі пацієнти підлягають динамічному спостереженню із сонографічним контролем щитоподібної залози та моніторингом тиреотропного гормону 1 раз на 6 місяців. Таким пацієнтам рекомендуємо дотримуватися цільового рівня тиреотропного гормону до 2,5 мкМО/мл для запобігання ймовірного стимулювального впливу гіпофіза на тканину щитоподібної залози. У випадках, коли протягом чергового УЗД щитоподібної залози діагностовано збільшення

розмірів вузлових утворень, вважаємо за потрібне проведення тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії із наступним дослідженням пунктату для визначення ризику рецидиву.

У разі виявлення в щитоподібній залозі вузла розміром понад 10 мм та класифікації TIRADS 2, 3, пацієнтам показано проведення тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії. Лікуванню згідно з розробленим алгоритмом підлягають хворі з доброякісними вузловими утвореннями, тобто з II-IV класами за Bethesda.

За відсутності показань до хірургічного лікування хворим рекомендоване динамічне спостереження. Основними показаннями до операції, згідно з настановами, вважаємо косметичний дефект, компресію органів шиї із порушенням їх функції.

Якщо встановлено низький ризик рецидиву, вважаємо за доцільне виконувати резекційні операції, в залежності від клінічної ситуації, оскільки збереження здорової функціонально спроможної тиреоїдної паренхіми мінімізує необхідність призначення замісної гормональної терапії. У разі її необхідності, в післяопераційний період пацієнтам призначаємо препарати левотироксину у індивідуальній дозі, яка розраховується за загальноприйнятими методиками, виходячи із належної маси тіла. Цільовим рівнем тиреотропного гормону за таких умов можна вважати 4,2 мкМО/мл, оскільки немає застережень щодо необхідності виключення стимулювального впливу останнього на резидуальну тканину ЩЗ.

За визначеного високого ризику рецидиву операцією вибору, за умови однобічної локалізації вузлових утворень, повинна бути гемітиреоїдектомія. Післяопераційна гормональна терапія в таких випадках повинна бути призначена із дотриманням цільового рівня тиреотропного гормону до 2,5 мкМО/мл.

У разі двобічної локалізації вузлів у щитоподібній залозі, рекомендуємо операційне втручання в обсязі тиреоїдектомії, оскільки не має сенсу залишити потенційно схильну до рецидиву тиреоїдну тканину, яка, швидше за все, буде не здатною забезпечувати евтиреоз без гормональної підтримки. Рівень

тиреотропного гормону у післяопераційному періоді варто утримувати в референтних межах (до 4,2 мкМО/мл) для належного функціонування організму.

З використанням напрацьованого алгоритму нами проліковано 150 хворих, середній вік становив 41,32±9,36 років. Серед них 55 (37%) пацієнтів із вузловим та 95 (63%) пацієнтів із багатовузловим евтиреоїдним зобом. Групою порівняння були 65 хворих, середній вік – 40,66±10,25 років. Серед них 21 (32%) із вузловим та 44 (68%) з багатовузловим евтиреоїдним зобом (χ^2=0,377, p>0,1). Отже, групи були зіставні.

Серед хворих, пролікованих з використанням запропонованого алгоритму, рецидив виник у 6 (4%) хворих. Серед хворих порівняльної групи рецидив виник у 14 (21%) хворих (χ^2=15,533, p<0,01).

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що в клінічних умовах вперше здійснена комплексна порівняльна оцінка клінічних даних, критеріїв тиреоїдного статусу, даних морфологічних, гістохімічних, цитохімічних, імуногістохімічних та імуноцитохімічних досліджень у хворих на вузловий евтиреоїдний зоб і на рецидивний зоб. Згідно морфологічних характеристик відзначено, що у тканині вузлового зоба при різних його варіантах у порівнянні з щитоподібною залозою без патологічних змін статистично вірогідно (p<0,05) змінюється співвідношення між паренхіматозним та стромальним компонентами зобної тканини за рахунок збільшення питомого об’єму паренхіми. За імуногістохімічними та імуноцитохімічними даними встановлено високу активність процесів утворення нової тканини в тканині вузлового зоба, що найбільш істотно виражено при рецидивному зобі. Це підтверджується результатами досліджень щодо змін індексу білка Ki-67 (p<0,05) у тироцитах, що свідчить про підвищену інтенсивність клітинної проліферації. Разом з цим, в цих клітинах змінюються властивості білків, що проявляється змінами співвідношення між аміногрупами та карбоксильними групами на користь останніх (p<0,05).

Уточнені наукові дані щодо зв’язку між швидкістю росту вузлів, процесом рецидивування і змінами тиреоїдного гомеостазу, встановлено, що темп росту

вузлів виявляє негативну кореляційну залежність від рівня сироваткового вільного трийодтироніну, коефіцієнту співвідношення вільного трийодтироніну до вільного тироксину, сумарного тиреоїдного індексу ($p<0,05$); позитивну – від рівня тиреотропного гормону, співвідношення тиреотропний гормон/ вільний трийодтиронін, тиреотропний гормон/вільний тироксин, рівнем тиреоглобуліну і титром антитиреоїдних антитіл ($p<0,05$). Вперше запропонований спосіб прогнозування ймовірності розвитку рецидиву зобу після операції, шляхом комплексного оцінювання клінічних даних, лабораторних показників, результатів морфологічних, цитохімічних та імуноцитохімічних досліджень пунктатів щитоподібної залози, який дозволяє обґрунтовано виділяти групи низького і високого ризику розвитку рецидивного зоба. Вперше запропонований алгоритм лікувальної тактики у хворих на вузлові форми евтиреоїдного зоба, заснований на застосуванні розробленої прогностичної шкали.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що отримані дані стали підґрунтям для напрацювання науково обґрунтованої комплексної лікувальної тактики у хворих на вузловий евтиреоїдний зоб, яка передбачає диференційований вибір обсягу заходів на всіх етапах лікування, з урахуванням виділення груп низького і високого ризику виникнення рецидиву зоба. У результаті наукових досліджень створено та запроваджено в практичну діяльність закладів охорони здоров’я: нову шкалу для оцінювання ймовірності розвитку рецидиву зобу після операції, що передбачає виділення груп низького і високого ризику його виникнення; новий алгоритм лікувальної тактики у хворих на вузлові форми евтиреоїдного зоба; уточнений цільовий рівень тиреотропного гормону (до 2,5 мкМО/мл), якого слід дотримуватися для запобігання ймовірного стимулювального впливу гіпофіза на тканину щитоподібної залози; запропоновано для визначення ризику рецидиву зоба проводити цитохімічні та імуноцитохімічні дослідження пунктату вузла щитоподібної залози; уточнені показання до застосування різних методів хірургічного лікування, з урахуванням загрози розвитку рецидиву зоба. Науково обґрунтована лікувальна тактика

дозволила на 17% знизити частоту розвитку післяопераційних рецидивів у хворих на вузлові форми евтиреоїдного зоба.

Ключові слова: вузловий зоб, профілактика рецидиву зоба, шкала прогнозування ризику рецидиву зоба, діагностично-лікувальний алгоритм.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації

1. Ткачук НП. Зміни тиреоїдного гомеостазу як причина рецидиву доброякісної вогнищевої патології щитоподібної залози. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(2):71-7. doi: https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.2.72.2020.10
2. Tkachuk NP. Thyroid and Pseudothyroid Dysfunction as a Cause That is Promoting the Relapse of Benign Focal Thyroid Pathology. J Med Life. 2020;13(3):426-30. doi: 10.25122/jml-2020-0130
3. Ткачук НП, Давиденко ІС. Деякі особливості паренхіматозно-стромальних співвідношень у щитоподібній залозі при вузлових формах зоба з рецидивним та безрецидивним його перебігом. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2020;19(1):53-60. (Дисертантка приймала участь у проведенні дослідження, проаналізувала результати, підготувала статтю до друку).
4. Ткачук НП, Давиденко ІС. Ядерно-цитоплазматичні співвідношення в тироцитах при вузлових формах зоба з рецидивним та безрецидивним перебігом. Буковинський медичний вісник. 2020;24(3):120-7. doi: https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.82 (Дисертантка приймала участь у проведенні дослідження, проаналізувала результати, підготувала статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Ткачук НП. Порівняння морфологічної структури післяопераційного рецидивного зоба при первинних та повторних операціях на щитоподібній залозі. BIMCO Journal. 2018;2018:446.

2. Tkachuk NP. Prediction of relapse in patients with nodular goiter forms. В: Бойчук ТМ, Іващук ІО, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 99-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 Лют 12, 14, 19; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2018, с. 131-2.

3. Ткачук НП, Гирла ЯВ. Вираженість йододефіциту у хворих на вузловий евтиреоїдний та післяопераційний рецидивний зоб. В: Матеріали XXIV з'їзду хірургів України; 2018 Вер 26-28; Київ. Київ; 2018, с. 533.

4. Tkachuk NP. Expression of iodine deficiency in patients with nodular euthyroid goiter and postoperative goiter relapse. В: Бойчук ТМ, Іващук ІО, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 203.

5. Ткачук НП. Ступінь важкості йододефіциту у хворих на післяопераційний рецидивний вузловий евтиреоїдний зоб. BIMCO Journal. 2019;2019:458.

6. Tkachuk NP. Markers of proliferation and apoptosis in patients with postoperative recurrent goiter. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 176-7.

7. Sheremet MI, Tkachuk NP. New markers of prognostication of post-operative recurrent goiter. In: Abstracts of the 3th International Scientific and Practical Conference Man and environment, trends and prospects; 2020 Feb 10-11; Tokyo, Japan. Tokyo; 2020, p. 279-81.

Наукові праці, які додатково засвідчують результати дисертації

1. Ткачук НП, Білоокий ВВ, Гирла ЯВ. Деякі аспекти профілактики післяопераційного рецидиву у хворих на вузлові форми зоба. Міжнародний

ендокринологічний журнал. 2017;13(8):45-49. doi: http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.13.8.2017.119266 (Дисертантка провела клінічні дослідження, узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку).

2. Ткачук НП, Білоокий ВВ, Гирла ЯВ, Шеремет МІ. Прогнозування рецидиву вузлових форм зоба. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;14(4):163-5. (Дисертантка провела клінічні дослідження, узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку).

3. Tkachuk NP, Bilookyi VV, Gyrla YV, Sheremet MI. Monitoring of the patients operated on nodular goiter and features of the operated thyroid gland functional state depending on the surgical intervention extent. European Science Review. 2015;1-2:37-8. (Дисертантка провела клінічні дослідження, узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку).

4. Tkachuk NP, Bilookyi VV, Gyrla YV, Sheremet MI. Evaluating the efficiency of the scale for prediction of post-operational relapce in patients with nodular goiters. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herold. 2017;4:20-3. doi: 10.19221/201746 (Дисертантка провела клінічні дослідження, узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку).

5. Tkachuk N, Bilookyi V, Gyrla Y. Prediction of reccurence of goiter nodular forms. Norwegian Journal of Development of the International Science. 2017;1(6):59-61. (Дисертантка провела клінічні дослідження, узагальнила отримані результати, підготувала статтю до друку).

ANNOTATION

Tkachuk N. P. Prevention of postoperative relapses in patients with nodular forms of goiter. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis to obtain Doctor of Philosophy (Ph.D) academic degree on specialty 222 – «Medicine», 14.01.03 – Surgery (22 – Health Care). Bukovinian State Medical University. Chernivtsi, 2020.

Bukovinian State Medical University. Chernivtsi, 2021.

The thesis presents the results of a comprehensive clinical and laboratory investigation of patients suffering from nodular euthyroid goiter, their peculiarities in patients being operated on without relapse and with goiter relapse, which enabled to develop a new algorithm of therapeutic tactics based on the use of the gained prognostication scale assuming a substantiated choice concerning the volume of treatments of patients and prevention of goiter relapse.

96 patients were involved as a clinical material. They were examined and treated at the Surgical Department of Chernivtsi Regional Clinical Hospital. To solve the assigned tasks of the study the patients were divided into three main groups: the first group included 30 female patients with postoperative relapse of nodular (multinodal) euthyroid goiter, the second one included 30 female patients with nodular (multinodal) euthyroid goiter demonstrating a rapid growth of nodes found by means of USD (over 50% increase of a node volume according to Brunn's method during 1 year), the third group included 36 female patients with nodular (multinodal) goiter and slow growth of thyroid nodes diagnosed by means of USD: less than 50% increase of a node volume according to Brunn's method during 1 year. The group of comparison to examine the thyroid hormonal function consisted of 20 women without thyroid pathology. Autopsy material obtained from 20 deceased women without thyroid diseases was used in the group of comparison for morphological examinations.

Retrospective analysis of clinical-laboratory findings determined that in patients with goiter relapse the hypothalamic-pituitary system was activated, which might trigger the mechanisms promoting formation of nodes in the residual thyroid tissue. It was evidenced by statistically higher indices of the thyroid-stimulating hormone in the blood serum. In addition to other factors, this process could be affected by disorders of the peripheral conversion of the thyroid hormones which was manifested among those patients by a decreased level of serum free triiodothyronine and reduced total thyroid index. During prospective stage of the study similar tendencies were observed among all the examined patients of the main groups, though this phenomenon was statistically more significant among individuals with a rapid growth of thyroid nodes. Titers of anti-thyroid antibodies and concentration of thyroglobulin were considerably higher as well

among all the individuals of the main groups concerning the group of comparison. The correlation analysis conducted was indicative of available pathogenic relations between the examined parameters, and it enabled to conclude that the parameters reflecting the function of the hypothalamic-pituitary axis, peripheral conversion activity of thyroid hormones, the titer of anti-thyroid antibodies and thyroglobulin level in the blood serum can serve as prognostic markers concerning relapse of node formation in the thyroid tissue.

Morphological, histochemical, cytochemical, immunohistochemical and immunocytochemical examinations of the nodular tissue of the thyroid gland obtained by means of puncture and after surgery were carried out in 96 patients. Analysis of histopathological specimens indicated that increase of the parenchymal specific volume with nodular goiter is associated with both an increased number of parenchymal cells and increase of the total volume of the thyroid cells, and the increase of the total volume of the thyroid cells is associated with an increased volume of their cytoplasm with a stable size of nuclei. Both histopathological specimens and smears from thyroid puncture are characterized by one and the same regularity – the nuclear-cytoplasmic ratio gradually decreases in the following succession: the tissue of the normal thyroid gland, nodular goiter with a slow growth, nodular goiter with a rapid growth, and relapse of nodular goiter.

In case of nodular goiter with a rapid growth and goiter relapse the specific volume of fibroblasts in the stroma was found to be considerably increased in comparison with the normal thyroid tissue and nodular goiter with a slow growth. Though, this index does not differ statistically between the normal thyroid tissue and nodular goiter with a slow growth.

Results of immunohistochemical and immunocytochemical examination indicated that Ki-67 index in the thyroid cells typically increased in comparison with the normal tissue of the thyroid gland in the following succession: goiter with a slow growth, goiter with a rapid growth, and goiter relapse. Correlation coefficient between Ki-67 index of the thyroid cells in smears from thyroid puncture and the rate of node growth was 0,684 ($n=96$, $p<0,05$). We have calculated apoptotic index on the basis of verification of

apoptotically altered thyrocytes and on the basis of the presence of apoptotic cells. According to the indicated parameters apoptosis decreased in case of nodular goiter with a slow growth, and in case of goiter with a rapid growth it increased inconsiderably, but it was on an average within normal limits with relapse. Correlation analysis showed dependence of p53 index in the thyroid cells with the rate of node growth 0,692 (n=96, p<0,05), and with Ki-67 index in the thyroid cells 0,794 (n=96, p<0,05). Another parameter indicative of apoptosis was immunohistochemical and immunocytochemical positive response to antigen p53, according to which p53 index was calculated both on histological sections and smears taken from thyroid puncture. It should be noted that on an average regularities of changes concerning p53 index were similar to apoptotic index for nodular goiter with a slow growth, nodular goiter with a rapid growth, but not goiter relapse.

R/B coefficient in the thyroid cells both in the histological section and smears from thyroid puncture typically increase in the following succession: normal thyroid goiter, nodular goiter with a slow growth, nodular goiter with a rapid growth, and goiter relapse. R/B coefficient in the sub-epithelial basal membrane increased in comparison with the normal tissue of the thyroid gland in case of nodular goiter with a rapid growth and goiter relapse only, and R/B coefficient in the sub-epithelial basal membrane is approximately equal under these conditions. Optic density in the connective tissue fibers decreased in the following succession: normal thyroid gland, nodular goiter with a slow growth, nodular goiter with a rapid growth, and goiter relapse. An opposite tendency is observed in the fibroblasts, and in this case there is no difference between nodular goiter with a rapid growth and goiter relapse.

Analysis of clinical and laboratory findings indicated considerable difference available in a number of parameters in patients with nodular euthyroid goiter with relapse and without it. We have examined relations of changes of these parameters with relapse occurrence, which would enable to choose the most reliable ones in order to develop a reliable prognostication scale. To make the mathematical processing of data possible, absence of goiter relapse was estimated as 0, development of relapse – 1. The analysis involved the parameters of age, body mass index, rate of the thyroid gland

growth, rate of node growth, serum content of triiodothyronine and thyroxin free fractions, thyroid-stimulating hormone, the ratio between free triiodothyronine and free thyroxin, thyroid and total thyroid indices, proliferative index Ki-67, pro-apoptotic index p53, nuclear-cytoplasmic ratio in the cytoplasm of the thyroid cells, R/B coefficient in the cytoplasm of the thyroid cells, optic density of staining to the whole protein in the cytoplasm of the thyroid cells.

To assess a predictive ability of a complex of the parameters examined, discriminant analysis was carried out. A classification factor in it was availability or lack of relapse in the examined patients. As a result, it was found that the total effect of the mentioned indices statistically explains distribution of patients into groups without and with goiter relapse. It confirms that the total sum of the applied indices can be used for prognostication. At the same time, it should be noted that distribution of patients into risk groups in such a way is a little difficult in practice due to complicated calculations.

To simplify prognosis and determine the degree of effect of certain indices on the probability of goiter relapse occurrence single-factor dispersive analysis was carried out of distribution of relapse parameters depending on the criteria indicated. The prognostication scale was developed according to the results of analysis. Every criterion in the scale is estimated by a certain number of points. Dispersive analysis of dependence of relapse parameters distribution on the sum of points determined by the developed scale indicated that the index of the sum statistically explains distribution of relapse parameters (f=18,46, p=0,0000). According to the data of the analysis a distributing criterion to prognosticate development of relapse is the sum total of 11 points. Sensitivity of the scale determined on the educational sampling formed by 96 patients examined by us was 93,02%, and its specificity – 96,36%. Thus, the scale developed is a reliable information instrument to prognosticate goiter relapse.

The diagnostic-therapeutic algorithm was developed on the basis of the analysis conducted. The recommendations contained in modern guides in combination with the results of our studies and our clinical experience made its foundation. The developed

prognostication scale has become a basis to choose measures for prevention of goiter relapse.

Examination of patients begins with USD of the thyroid gland, assessment of its hormonal activity and functional ability of the pituitary gland. In case a malignant formation is found during examination, a patient should be referred to an oncologist to choose the following tactics of her treatment. If USD found nodular formation in the thyroid tissue smaller than 10 mm in size and changes classified as TIRADS 2, 3, in general, such patients should be dynamically observed with graphic control of the thyroid gland and thyroid-stimulating hormone monitoring once per 6 months. These patients are recommended to keep to a target level of thyroid-stimulating hormone till 2,5 mcIU/ml in order to prevent probable stimulating effect of the pituitary gland on the thyroid tissue. In case the next USD of the thyroid gland finds nodular formations enlarged in size, fine needle aspiration biopsy should be reasonable followed by examination of the tissue withdrawn (aspirated) to determine the risk of relapse.

In case a node larger than 10 mm and TIRADS 2, 3 classifications were found, fine needle aspiration biopsy is indicated for patients. Patients with benign nodular formations, that is, with Bethesda II-IV classes, should be treated according to the developed algorithm.

In case there are no indications for surgical treatment, dynamic observation is recommended for such patients. According to the recommendations, the main indications for surgery are considered those associated with cosmetic defect, compression of the organs in the neck with their functional disorders.

If a low risk of relapse is determined, resection is considered to be reasonable depending on a clinical situation, since retention of healthy functionally able thyroid parenchyma minimizes the necessity to indicate substitution hormonal therapy. In case it is essential, levothyroxine is indicated in individual doses during post-operative period. The dose is calculated according to the common methods depending on the body weight. Under such conditions a target level of the thyroid-stimulating hormone can be considered the dose of 4,2 mcIU/ml, since there are no warnings concerning the

necessity to exclude a stimulating effect of the latter on the residual tissue of the thyroid gland.

In case a high risk of relapse is determined, hemithyroidectomy should be performed as an operation of choice if nodular formations are unilaterally localized. In such cases post-operative hormonal therapy should be indicated keeping to a target level of the thyroid-stimulating hormone in the dose to 2,5 mcIU/ml.

If nodes are localized in both lobes of the thyroid gland, thyroidectomy is recommended as an operation of choice. In this case there is no sense to retain the thyroid tissue potentially prone to relapse which most likely will be not able to provide euthyroidism without hormonal support. Thyroid stimulating hormone level during post-operative period should be kept within reference limits (up to 4,2 mcIU/ml) for proper functioning of the organism.

150 patients were treated with the use of the developed algorithm. Their average age was 41,32±9,36 years including 55 (37%) patients with nodular and 95 (63%) patients with multi-nodular euthyroid goiter. 65 patients aged 40,66±10,25, constituted the group of comparison, including 21 (32%) patients with nodular and 44 (68%) patients with multi-nodular euthyroid goiter (χ^2=0,377, p>0,1). Thus, the groups were comparable.

Relapse occurred in 6 (4%) of patients treated according to the suggested algorithm. It occurred in 14 (21%) patients (χ^2=15,533, p<0,01) from the group of comparison.

Scientific novelty of the obtained results is that for the first time under clinical conditions a comprehensive comparative assessment of clinical data, thyroid status criteria, the findings of morphological, histochemical, cytochemical, immunohistochemical and immunocytochemical examinations was made in patients suffering from nodular euthyroid goiter and recurrent goiter. Concerning morphological characteristics, it was admitted that in the tissue of nodular goiter in its different variants in comparison with the thyroid gland without pathological changes the ratio between the parenchymal and stromal components of the goiter tissue changes statistically reliably (p<0,05) at the expense of the parenchymal specific volume. According to the

immunohistochemical and immunocytochemical data a high activity of the new tissue formation processes in the tissue of nodular goiter was found which is most considerably marked with recurrent goiter. It is confirmed by the results of the studies concerning changes of Ki-67 protein index ($p<0,05$) in the thyroid cells which is indicative of an increased intensity of cellular proliferation. At the same time, the properties of proteins in these cells change which is manifested by the changes in the ratio between the amino groups and carboxyl groups in favor of the latter ($p<0,05$). Scientific data concerning relations between the rate of growth of nodes, the process of relapse and changes of the thyroid homeostasis are specified. The rate of growth of nodes was found to possess a negative correlation dependence on the level of free triiodothyronine in the blood serum, ratio coefficient of free triiodothyronine to free thyroxin, total thyroid index ($p<0,05$). It demonstrates a positive correlation dependence on the level of thyroid-stimulating hormone, thyroid-stimulating hormone/ free triiodothyronine ratio, thyroid-stimulating hormone/ free thyroxin ratio, thyroglobulin level and titer of anti-thyroid antibodies ($p<0,05$). For the first time a method to predict probability of recurrent goiter development after surgery is suggested by means of a comprehensive assessment of clinical data, laboratory findings, results of morphological, cytochemical and immunocytochemical examinations of thyroid gland biopsy, which enable to substantially differentiate the groups of a low and high risk of recurrent goiter development. For the first time the algorithm of therapeutic tactics for patients with nodular forms of euthyroid goiter is suggested based on the application of the developed prognostication scale.

Practical value of the results received is that the data obtained have formed the basis for the development of scientifically substantiated comprehensive therapeutic tactics in patients with nodular euthyroid goiter, which assumes a differential choice of measures during all the stages of treatment considering the groups of a low and high risk promoting recurrent goiter occurrence. As a result of the scientific studies, a new assessment scale of probable recurrent goiter development after surgery was designed and introduced into the practical work of public health institutions. It assumes differentiation of groups with a low and high risk of its development. The new

algorithm of therapeutic tactics in patients with nodular forms of euthyroid goiter is suggested; a target level of thyroid-stimulating hormone is specified (up to 2,5 mcIU/ml), which should be kept to in order to prevent probable stimulation of the pituitary effect produced on the thyroid tissue; cytochemical and immunocytochemical examinations of biopsy from the thyroid node is suggested in order to determine the risk of goiter relapse; indications for application of different methods of surgical treatment are specified considering the danger of recurrent goiter development. The scientifically substantiated therapeutic tactics enabled to decrease occurrence of post-operative relapse development in patients with nodular forms of euthyroid goiter by 17%.

Key words: nodular goiter, prevention of goiter relapse, prognostication scale of recurrent goiter risk, diagnostic-therapeutic algorithm.