

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

ОМЕЛЯШ Уляна Василівна

УДК: 616.441-089-039-091.8-036.21(477.19)

**ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПАТОМОРФОЗ
ХІРУРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ
В ПРИКАРПАТСЬКОМУ ЕНДЕМІЧНОМУ РЕГІОНІ ЗОБА**

14.03.02 – патологічна анатомія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Поспішіль Юрій Олексійович,
Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри
патологічної анатомії та судової медицини

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Давиденко Ігор Святославович,
Буковинський державний медичний
університет МОЗ України,
завідувач кафедри патологічної анатомії

доктор медичних наук, професор
Романюк Анатолій Миколайович,
Сумський державний університет МОН України,
завідувач кафедри патологічної анатомії

Захист відбудеться «09» квітня 2021 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.03 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 52).

З дисертацією можна ознайомитись у Науковій бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий «04» березня 2021 року.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

С. А. Томашова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Патологія ендокринної системи посідає провідне місце в структурі загальної захворюваності населення як у всьому світі, так і в Україні. Особливо відмічається зростання захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). Абсолютна кількість випадків захворювань ЩЗ в Україні за останні 10 років збільшилася з 689 тис. до 1 млн. 846 тис., а за показниками поширеності з 941 до 4210,4 випадків на 100 тис. населення. Станом на 01.01.2018р. патологія ЩЗ становила 46 % від загальної ендокринологічної захворюваності (Чукур О.О., 2019).

Розвиток захворювань ЩЗ значною мірою зумовлений чинниками довкілля (Клименко І. та ін., 2020; Антоненко А.М. та ін., 2016; Антоненко А.М. та ін. 2017). Після аварії на Чорнобильській АЕС, захворювання ЩЗ стали особливо актуальною проблемою. У літературі є низка робіт присвячених патоморфологічним змінам захворювань ЩЗ до і після аварії на Чорнобильській АЕС та в екологічно забруднених зонах (Богданова Т.І. та ін., 2006; 2014; 2016). Різноманітні фактори зовнішнього середовища можуть зумовлювати розвиток захворювань ЩЗ (Антоненко А.М. та ін. 2016; Антоненко А.М. та ін. 2017). Ризик негативного впливу цих чинників на тканину ЩЗ збільшується при комбінованій їхній дії. У зв'язку з цим зміни соціальних та екологічних умов в конкретному географічному регіоні ведуть до певних кількісних і якісних проявів патоморфозу захворювань ЩЗ. Зокрема, деякі автори вказують на зростання числа захворювань на автоімунний тиреоїдит Хашімото та папілярну карциному ЩЗ в ендемічних регіонах зобу після йодної профілактики (Narach H.R. et al., 2008).

В умовах Прикарпатського ендемічного регіону зоба вивчено прояви патоморфозу хірургічних захворювань ЩЗ у хворих оперованих з приводу тиреоїдної патології за період з 1923 по 1990 рік (Вовк В.І., 1993). Після 1990 року по даний час системного вивчення патоморфологічних особливостей захворювань ЩЗ серед оперованих пацієнтів в регіоні не проводилось. Вивчався патоморфоз автоімунного тиреоїдиту Хашімото, але лише з 1991 року по 2006 рік (Лукавецький О.В., 2001; Якимець Н.С., 2013). Особливості інших захворювань ЩЗ в Прикарпатському ендемічному регіоні зоба за останні три десятиріччя вивчено недостатньо і багато питань, що стосуються патоморфозу та патоморфологічних особливостей саме хірургічної тиреоїдної патології, залишаються відкритими. Зокрема, недостатньо вивченні випадки поєднань декількох захворювань ЩЗ в одного пацієнта, а особливо їх поєднання зі злоякісними пухлинами. Адже певні зміни у тканині ЩЗ при зобі чи тиреоїдиті можуть сприяти розвитку злоякісних пухлин.

У таких умовах важливим і актуальним є вивчення патоморфозу та патоморфологічних особливостей захворювань ЩЗ у Прикарпатському ендемічному регіоні зоба, зокрема за період з 1991 року до сьогодні. Робота присвячена вивченню цих питань значною мірою може посприяти уточненню діагностики захворювань ЩЗ, їх профілактиці та вибору оптимальної лікувальної тактики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького: «Вивчення патоморфологічних, етіологічних та патогенетичних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (номер державної реєстрації 0113U000205, термін виконання 2013-2017 рр.) та «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (номер державної реєстрації 0118U000100, термін виконання 2018-2022 рр.). Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №7 від 15.04.2015 р.).

Мета роботи: покращення патоморфологічної діагностики хірургічної патології щитоподібної залози в Прикарпатському ендемічному регіоні зоба на основі вивчення патоморфологічних особливостей та виявлених проявів патоморфозу.

Завдання роботи:

1. Дослідити прояви патоморфозу хірургічної патології щитоподібної залози в Прикарпатському ендемічному регіоні зоба за 25 років (1991 – 2015 роки).

2. Визначити патоморфологічні особливості та прояви патоморфозу зобу.

3. Встановити патоморфологічні особливості і прояви патоморфозу тиреоїдитів.

4. Дослідити патоморфологічні особливості і прояви патоморфозу пухлин щитоподібної залози.

5. З'ясувати патоморфологічні особливості тиреоїдної патології у випадках поєднання декількох захворювань щитоподібної залози в одного пацієнта.

Об'єкт дослідження: хірургічні захворювання щитоподібної залози.

Предмет дослідження: патоморфоз і патоморфологічні особливості хірургічних захворювань щитоподібної залози у Прикарпатському ендемічному регіоні зоба.

Методи дослідження. Для реалізації поставлених завдань застосовано наступні методи дослідження: ретроспективний аналіз результатів патогістологічних досліджень; проспективний аналіз з патогістологічним дослідженням, що включало макроскопічне та мікроскопічне дослідження післяопераційного матеріалу щитоподібної залози; використання комп'ютерної інформаційно-пошукової системи з доступом до мережі Інтернет; імуногістохімічне дослідження; статистичне опрацювання отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі проведеного дослідження вперше встановлено прояви патоморфозу та патоморфологічні особливості хірургічних захворювань щитоподібної залози в умовах Прикарпатського ендемічного регіону зоба за період з 1991 по 2015 роки. Показано, що за цей період при практично однаковій кількості оперативних втручань з приводу тиреоїдної патології змінилась її структура: збільшилась частка багатовузлового нетоксичного зоба, зменшилась частка тиреоїдитів та доброякісних пухлин. У цих же пацієнтів частка злоякісних пухлин щитоподібної залози практично не змінилась, але змінилось співвідношення різних гістологічних форм

раку, зокрема збільшилась частка папілярної карциноми та зменшилась частка фолікулярної карциноми серед загальної кількості злоякісних неоплазій щитоподібної залози.

Вперше проведено аналіз випадків поєднання декількох хірургічних захворювань щитоподібної залози в одного пацієнта в умовах Прикарпатського ендемічного регіону зоба, визначені особливості морфологічної діагностики операційного матеріалу у цих випадках, а саме: найчастішими виявлено поєднання багатовузлового нетоксичного зобу, фокального тиреоїдиту та папілярної карциноми у різних їх комбінаціях.

Вперше розроблено та реалізовано на комп'ютері з використанням доступу до мережі Інтернет інформаційно-пошукову систему для проведення багатофакторного аналізу всіх результатів патогістологічних досліджень операційного матеріалу щитоподібної залози з використанням сучасних міжнародних морфологічних класифікацій тиреоїдної патології. Такий підхід дозволив провести детальний аналіз великої кількості різних морфологічних характеристик за тими чи іншими вибраними параметрами.

Доповнено наукові дані про те, що у пацієнтів з фокальним тиреоїдитом та автоімунним тиреоїдитом Хашімото аналіз фенотипу інтратиреоїдних лімфоцитів у лімфоїдних фолікулах (CD3+, CD8+, CD20+) дає підставу вважати ці захворювання різними стадіями в розвитку єдиного автоімунного процесу. Встановлено, що у випадках поєднання в одного пацієнта автоімунного тиреоїдиту Хашімото чи фокального тиреоїдиту з папілярною карциномою у пухлині та прилеглий до пухлини тканині щитоподібної залози спостерігається помірно виражена інфільтрація CD3 та CD8 позитивними лімфоцитами, яка є найвірогідніше проявом місцевої імунної відповіді, що має позитивне прогностичне значення.

Практичне значення отриманих результатів. Виявлені морфологічні особливості та прояви патоморфозу хірургічних захворювань щитоподібної залози в Прикарпатському ендемічному регіоні зоба за період з 1991 по 2015 рік дозволили розробити рекомендації для покращення морфологічної діагностики хірургічних захворювань щитоподібної залози. Виявлені особливості складу лімфоцитарного інфільтрату у пухлині та прилеглий до пухлини тканині щитоподібної залози, зокрема CD3 та CD8 позитивними лімфоцитами, у випадках поєднання в одного пацієнта автоімунного тиреоїдиту Хашімото чи фокального тиреоїдиту з папілярною карциномою, можуть бути використані при морфологічному дослідженні з метою уточнення прогнозу захворювання. Визначена особливість лімфоцитарного інфільтрату з наявністю CD8 позитивних лімфоцитів у папілярній карциномі та прилеглий до пухлини тканині щитоподібної залози вказує на можливість розвитку методів імунотерапії цієї пухлини.

Розроблена нами комп'ютерна інформаційно-пошукова система може бути використана при незначній її адаптації для аналізу і вивчення захворювань щитоподібної залози в інших регіонах та лікувальних закладах.

Отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №89444 «Комп'ютерна програма «Інформаційно-пошукова система для аналізу результатів патогістологічних досліджень післяопераційного матеріалу хворих, оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози»» (дата реєстрації 06.06.2019).

Отримані нами дані також можуть бути використані для порівняльного вивчення тиреоїдної патології у різних географічних зонах при співставленні з результатами відповідних досліджень.

Матеріали дисертації впроваджені і використовуються у навчальному процесі профільних кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Харківського національного медичного університету, Дніпропетровської медичної академії, Івано-Франківського національного медичного університету, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Результати досліджень впроваджено у практичну діяльність КЗ ЛОР «Львівське обласне патологоанатомічне бюро», КЗ «Дніпропетровське обласне патологоанатомічне бюро», патологоанатомічне відділення КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», КНП обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради, КП Волинського обласного патологоанатомічного бюро, КП Рівненська обласна клінічна лікарня, патологоанатомічного відділення КНП «Миколаївський обласний центр онкології», КНП Миколаївської міської ради «Міська лікарня №3».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням автора. Спільно з науковим керівником висунуто ідею та сформовано мету дисертаційної роботи, поставлено завдання та визначені методи дослідження. Дисертантом самостійно проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз актуальності та глибини вивчення теми роботи та проведено огляд літератури, визначені напрямки наукового пошуку. Дисертант у співавторстві брала участь у розробці і реалізації інформаційно-пошукової комп'ютерної системи. Дисертантом відібрано та опрацьовано матеріал за досліджуваний період (25 років), представлений у роботі. Проведено макроскопічне та мікроскопічне дослідження післяопераційного матеріалу із застосуванням гістологічної та імуногістохімічної методик. Імуногістохімічне дослідження проведено у лабораторії «CSD» м. Київ. Спільно з керівником проведено аналіз та інтерпретація отриманих результатів. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки, написано автореферат і підготовлено матеріали для впровадження отриманих результатів. У наукових роботах, надрукованих у співавторстві, автору належить фактичний матеріал і участь дисертанта є визначальною. Права співавторів публікацій порушені не були, конфлікти інтересів відсутні. Матеріали даної праці не були використані в інших дисертаціях.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення та результати роботи були оприлюднені на: IX Конгресі патологів України (м. Луганськ, 15-17 травня, 2013); XV конгресі Світової федерації українського лікарського товариства (м. Чернівці, 16-18 жовтня, 2014); XIV з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (м. Одеса, 9-12 вересня, 2015); X конгресі патологів України «Перспективи розвитку сучасної патології» (м. Івано-Франківськ, 27-28 вересня, 2018); другій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро, 10-12 жовтня, 2018); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря» (м. Вінниця, 10-11 квітня, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць: 6 статей у фахових виданнях рекомендованих МОН України (з них 4 у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз); 6 робіт – у матеріалах науково-практичних конференцій та з'їздах; 1 – авторське право на твір.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 208 сторінках машинописного тексту (основний текст роботи становить 123 сторінок) і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та вісім додатків. Список використаної літератури містить 171 джерело, з них 87 – кирилицею та 84 – латиницею. Робота ілюстрована 34 рисунками і 21 таблицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Проведено ретроспективний аналіз результатів патогістологічних досліджень післяопераційного матеріалу хворих, оперованих з приводу захворювань ЩЗ у Комунальному некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (КНП ЛОР ЛОКЛ) за період з 1991 по 2014 роки (12093 випадки) і дослідження поточного післяопераційного матеріалу ЩЗ хворих, оперованих у КНП ЛОР ЛОКЛ та Військово-медичному клінічному центрі Західного регіону з приводу тиреоїдної патології за 2015 рік (643 випадки). Всього 12736 випадків.

Ретроспективний аналіз результатів патогістологічних досліджень передбачав опрацювання архівного матеріалу за період з 1991 по 2014 роки. При роботі з архівним матеріалом враховували таку інформацію про кожного пацієнта: вік, стать хворого, дата і місце проведення оперативного втручання, клінічний діагноз, номер гістологічного дослідження, патогістологічний висновок з врахуванням нозологічних одиниць та загальнопатологічних процесів. В окремих випадках з метою уточнення захворювання проводили перегляд гістологічних препаратів.

Дослідження поточного післяопераційного матеріалу ЩЗ передбачало макроскопічне та мікроскопічне дослідження. При макроскопічному дослідженні післяопераційний матеріал, який був фіксований у 10% нейтральному забуферному розчині формаліну, детально оглядали. Частки ЩЗ спочатку розрізали вздовж, потім перпендикулярно до перших розрізів, кожні 3-5 мм. Перешийок ЩЗ розрізали поперечними розрізами через кожні 3-5 мм. При огляді тканини ЩЗ звертали увагу на наявність вузлових утворів, чіткість їх контурів та співвідношення з оточуючою тканиною, колір та консистенцію. Шматочки для гістологічного дослідження забирали на межі вузлів та оточуючої тканини, із зон розростання біло-сірої чи жовтуватої тканини або рівномірно з обидвох часток та перешийка у випадку дифузного збільшення ЩЗ.

Відібрані для виготовлення гістологічних препаратів шматочки тканин ЩЗ зневоднювали за стандартною загальноприйнятою методикою у спиртах зростаючої концентрації від 70 % до 96 %, ортоксилі і заливали у парафінові блоки. З парафінових блоків виготовляли на мікротомі серійні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, які

далі забарвлювали гематоксиліном та еозином. Гістологічні препарати досліджували за загальноприйнятою методикою.

На підставі виявлених макроскопічних і мікроскопічних змін формували заключний патогістологічний висновок, використовуючи номенклатуру новотворів ЩЗ, розроблену на основі Міжнародної класифікації пухлин ендокринних органів ВООЗ 2017 року та представленими у спеціалізованій літературі рекомендаціями.

Для аналізу результатів патогістологічних досліджень архівного та поточного матеріалу використовували спеціально розроблену нами та реалізовану на персональному комп'ютері інформаційно-пошукову систему з персоналізованим доступом до мережі Інтернет: "Інформаційно-пошукова система для аналізу результатів патогістологічних досліджень післяопераційного матеріалу хворих, оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози". В цю інформаційно-пошукову систему про кожного пацієнта вносились всі дані зі скерування на патогістологічне дослідження, а також вказувався тип скерування операційного матеріалу (первинне чи повторне), при вказанні результату патогістологічного дослідження враховували нозологічні одиниці та загальнопатологічні процеси.

Проведено імуногістохімічне дослідження (ІГХД) для вивчення складу лімфоцитарних інфільтратів та складу лімфоїдних фолікулів у хворих з автоімунними ураженнями ЩЗ, які фігурували у патогістологічному висновку як самостійне захворювання та у поєднанні з папілярною карциномою. Для цього було відібрано 15 випадків та виділено 3 групи – по 5 випадків у кожній групі. Перша група – пацієнти з автоімунним тиреоїдитом Хашімото, друга – з фокальним тиреоїдитом та третя група – хворі з папілярною карциномою у поєднанні з фокальним тиреоїдитом чи автоімунним тиреоїдитом Хашімото.

Зрізи, призначені для ІГХД, розташовували на адгезивні скельця Histobond +M (Marienfeld, Німеччина). Відновлення антигенності виконували в апараті DAKO PT Module у буфері High pH (DAKO, Данія) або у буфері Low pH (DAKO, Данія). Тривалість відновлення при температурі 98°C – 40 хвилин. Після цього виконували забарвлення. Використовували наступні первинні антитіла: CD3 (DAKO, поліклональні) – для визначення експресії Т-лімфоцитів усієї популяції; CD8 (DAKO, клон C8/144B) – для визначення Т-кілерів; CD20 (DAKO, клон L26) – для визначення В-лімфоцитів; CD138 (DAKO, клон MI15) – для визначення плазматичних клітин.

В якості детект-системи для антитіл використовували систему DAKO FLEX+ фірми DAKO (Данія). Зрізи контрастували гематоксиліном Майєра Biognost. Забарвлені зрізи заключали у покривне середовище Histofluid (Marienfeld, Німеччина).

Усі використані для дослідження антитіла є маркерами мембранних антигенів. Позитивна реакція проявлялася забарвленням клітинної мембрани у коричневий колір.

Для оцінки ступеня вираженості імуногістохімічної реакції використовували напівкількісну шкалу: «+» - мало клітин; «++» - середня кількість клітин; «+++» - велика кількість клітин; «-» - забарвлених клітин не виявлено.

При аналізі результатів патогістологічних досліджень операційного матеріалу пацієнтів оперованих з приводу тиреоїдної патології та випадків поєднань різних

захворювань ЩЗ в одного пацієнта, вираховували відносні величини, які у даних випадках дозволяли оптимально провести аналіз проявів патоморфозу та патоморфологічних особливостей досліджуваних захворювань. Статистичні розрахунки проводили за допомогою спеціальних модулів “Інформаційно-пошукової системи для аналізу результатів патогістологічних досліджень післяопераційного матеріалу хворих, оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози”.

Значення відносної величини (P) з похибкою (m) при $p=0,05$ представляли у вигляді $P=P \pm m$, де m – середня помилка показника, яку вираховували за відповідними формулами (Гланц С., 1998). Достовірність різниці двох відносних величин (P_1 та P_2) визначали при $p=0,05$.

Використані нами матеріали і методи дозволили провести детальний аналіз великого обсягу матеріалу і вирішити поставлені у роботі завдання дослідження.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Проведено аналіз результатів патогістологічних досліджень післяопераційного матеріалу хворих, оперованих з приводу тиреоїдної патології у КНП ЛОР ЛОКЛ та Військово-медичному клінічному центрі Західного регіону за 25 років (з 1991 по 2015 роки) у загальній кількості 12736 випадків. Оскільки, в окремі роки спостерігались незначні коливання кількості оперованих з приводу тиреоїдної патології, для виявлення тенденції цих захворювань до зростання чи, навпаки, зменшення їх кількості, всі випадки згруповано у п’ять п’ятирічних часових проміжків, а саме: з 1991 по 1995 роки, з 1996 по 2000 роки, з 2001 по 2005 роки, з 2006 по 2010 роки та з 2011 по 2015 роки. Кількість оперованих з приводу тиреоїдної патології коливалася в середньому 2550 випадків за кожні п’ять років.

Серед оперованих з приводу захворювань ЩЗ $11 \pm 0,31$ % становили чоловіки та $89 \pm 0,31$ % – жінки. Відповідно, співвідношення чоловіків до жінок становило 1:8, яке з незначними коливаннями по роках в цілому за досліджуваний період не змінилося.

Вік прооперованих пацієнтів коливався в значних межах – від 6 до 87 років. Мінімальний вік пацієнтів жіночої статі становив 6 років, чоловічої статі – 10 років. Операції з приводу тиреоїдної патології пацієнтам дитячого віку були проведені в поодиноких випадках. Максимальний вік як серед жінок, так і серед чоловіків становив – 87 років. За досліджувані 25 років середній вік оперованих чоловіків був незначно нижчий, ніж середній вік жінок та становив, відповідно, $43,4 \pm 3,75$ роки та $46,1 \pm 2,01$ років. Середній вік чоловіків у перше п’ятиріччя був $36,8 \pm 8,13$ років і зріс до $46,6 \pm 1,33$ років у останнє п’ятиріччя. Середній вік жінок у перше п’ятиріччя становив $44,9 \pm 2,21$ років і у п’яте п’ятиріччя незначно зріс до $48,5 \pm 0,74$ років.

При аналізі матеріалу спостерігали такі основні групи захворювань ЩЗ: зоби, тиреоїдити, пухлини доброякісні (аденоми), пухлини з невизначеним потенціалом злоякісності (пограничні), злоякісні пухлини та вади розвитку.

За весь досліджуваний період серед усіх захворювань ЩЗ, з приводу яких робили оперативні втручання, переважали різні форми зоба, загальна кількість яких зросла від $57,9 \pm 0,96$ % випадків у 1991-1995 роках до $70,1 \pm 0,85$ % випадків у 2011-2015 роках (табл.1; рис. 1).

Таблиця 1 – Частка окремих груп захворювань щитоподібної залози серед загального числа оперованих з приводу тиреоїдної патології по п'ятиріччях (абс. та % $P \pm m$)

Захворювання щитоподібної залози	Роки				
	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015
Зоби	1507 (57,9±0,96%)	1651 (60,3±0,93%)	1349 (70,2±1,04%)	1712 (66,1±0,93%)	2024 (70,1±0,85%)*
Тиреоїдити	792 (30,4±0,90%)	738 (27,0±0,85%)	450 (23,4±0,96%)	611 (23,6±0,83%)	594 (20,6±0,75%)*
Доброякісні пухлини	600 (23,1±0,82%)	741 (27,1±0,86%)	364 (18,9±0,89%)	614 (23,7±0,83%)	572 (19,8±0,74%)*
Пограничні пухлини	233 (8,9±0,56%)	220 (8,0±0,52%)	103 (5,4±0,51%)	104 (4,0±0,38%)	102 (3,5±0,34%)*
Злоякісні пухлини	293 (11,3±0,62%)	358 (13,1±0,64%)	245 (12,7±0,76%)	359 (13,9±0,68%)	368 (12,7±0,62%)
Вади розвитку	0 -	3 (0,1±0,06%)	1 (0,05±0,049%)	7 (0,27±0,098%)	3 (0,1±0,06%)
Загальна кількість оперованих**	2601	2737	1922	2589	2887

Примітка: * - різниця частки захворювання у досліджуваній групі у 2011-2015 роках у порівнянні з часткою цього ж захворювання у 1991-1995 роки серед загального числа оперованих пацієнтів є статистично достовірною, $p < 0,05$;

** - у зв'язку з тим, що у частині пацієнтів виявляли одночасно декілька захворювань щитоподібної залози, загальний відсоток усіх захворювань більший 100.

Серед зобів переважав багатовузловий нетоксичний зоб. В основному за рахунок збільшення його частки зростає кількість зобу серед загального числа хворих оперованих з приводу тиреоїдної патології, за досліджуваній проміжок часу. В певній мірі це відображає збільшення числа багатовузлового нетоксичного зобу серед жителів регіону.

Частка дифузного нетоксичного зоба зменшилась у шість разів – з $1,8 \pm 0,26$ % у 1991-1995 роки до $0,3 \pm 0,10$ % у 2010-2015 роки. Оскільки, дифузний нетоксичний зоб не є захворюванням, яке потребує обов'язкового хірургічного втручання, зміни його частки серед всіх форм зоба пов'язані найвірогідніше, з покращенням його клінічної діагностики (табл. 2).

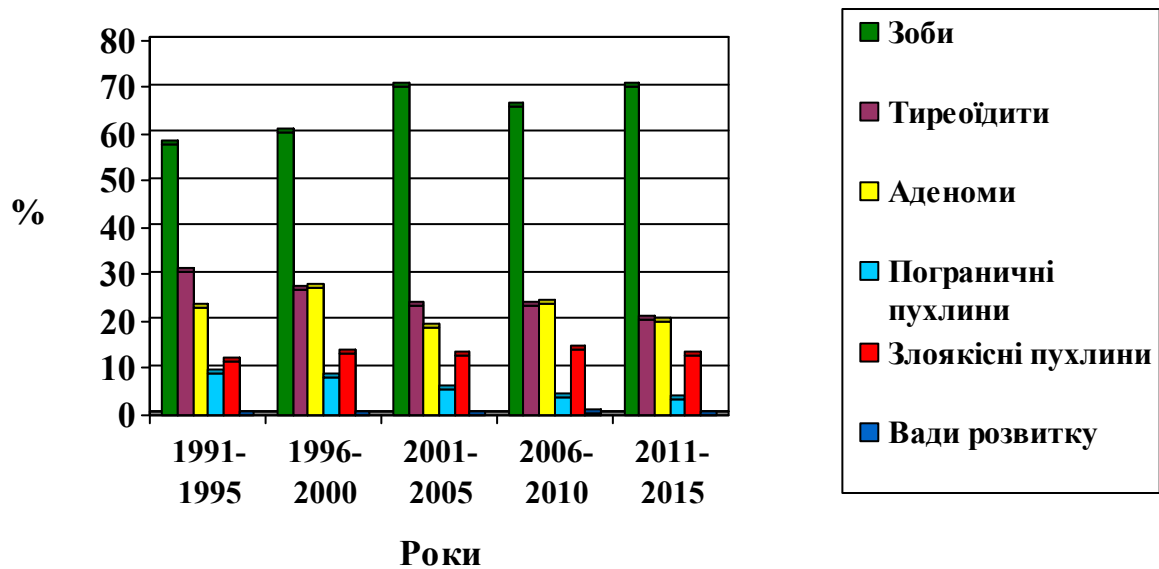


Рисунок 1 – Частка різних груп захворювань щитоподібної залози серед загального числа оперованих з приводу тиреоїдної патології пацієнтів

Така ж тенденція спостерігалась і щодо токсичної аденоми, частка якої зменшилась за досліджуваний період у шість разів: від $1,8 \pm 0,26$ % випадків у 1991-1995 роках до $0,35 \pm 0,113$ % випадків у 2011-2015 роках.

Таблиця 2 – Загальна кількість різних форм зобу серед оперованих з приводу тиреоїдної патології по п'ятиріччях (абс. та % $P \pm m$)

Морфологічні форми зобу	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015
Дифузний нетоксичний зоб	46 ($1,8 \pm 0,26\%$)	39 ($1,4 \pm 0,22\%$)	22 ($1,1 \pm 0,24\%$)	25 ($1,0 \pm 0,19\%$)	9 ($0,3 \pm 0,10\%$)*
Багатовузловий нетоксичний зоб	960 ($36,9 \pm 0,94\%$)	1201 ($43,9 \pm 0,95\%$)	883 ($45,9 \pm 1,13\%$)	1284 ($49,6 \pm 0,98\%$)	1650 ($57,1 \pm 0,92\%$)*
Дифузний токсичний зоб	312 ($12,0 \pm 0,63\%$)	267 ($9,8 \pm 0,56\%$)	208 ($10,8 \pm 0,71\%$)	209 ($8,1 \pm 0,54\%$)	190 ($6,6 \pm 0,46\%$)*
Багатовузловий токсичний зоб	60 ($2,3 \pm 0,29\%$)	58 ($2,1 \pm 0,27\%$)	58 ($3,0 \pm 0,39\%$)	80 ($3,1 \pm 0,34\%$)	91 ($3,1 \pm 0,32\%$)
Токсична аденома	47 ($1,8 \pm 0,26\%$)	26 ($0,9 \pm 0,18\%$)	12 ($0,6 \pm 0,18\%$)	4 ($0,15 \pm 0,069\%$)	10 ($0,35 \pm 0,113\%$)*
Зоб неуточнений	82 ($3,1 \pm 0,34\%$)	60 ($2,2 \pm 0,28\%$)	166 ($8,6 \pm 0,64\%$)	110 ($4,2 \pm 0,39\%$)	74 ($2,6 \pm 0,29\%$)
Загальна кількість всіх форм зоба	1507 ($57,9 \pm 0,96\%$)	1651 ($60,3 \pm 0,93\%$)	1349 ($70,2 \pm 1,04\%$)	1712 ($66,1 \pm 0,93\%$)	2024 ($70,1 \pm 0,85\%$)*
Загальна кількість оперованих	2601	2737	1922	2589	2887

Примітка: * - різниця частки захворювання у досліджуваній групі у 2011-2015 роках у порівнянні з часткою цього ж захворювання у 1991-1995 роки серед загального числа оперованих пацієнтів є статистично достовірною, $p < 0,05$.

Частка дифузного токсичного зоба зменшилась у два рази – з $12,0 \pm 0,63$ % до $6,6 \pm 0,46$ % випадків, що може бути пов'язані з покращенням консервативного лікування дифузного токсичного зобу.

Приблизно у третини пацієнтів діагностували різні форми тиреоїдитів: $30,4 \pm 0,90$ % випадків у 1991-1995 роках, $27,0 \pm 0,85$ % випадків у 1996-2000 роках, $23,4 \pm 0,96$ % випадків у 2001-2005 роках, $23,6 \pm 0,83$ % випадків у 2006-2010 роках та $20,6 \pm 0,75$ % випадків у 2011-2015 роках (табл. 3).

Таблиця 3 – Розподіл різних форм тиреоїдитів по п'ятирічних часових проміжках серед оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози (абс. та % $P \pm m$)

	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015
Гострий тиреоїдит	6 ($0,2 \pm 0,09\%$)	16 ($0,6 \pm 0,14\%$)	5 ($0,3 \pm 0,11\%$)	4 ($0,15 \pm 0,07\%$)	0 -
Тиреоїдит де Кервена	4 ($0,15 \pm 0,069\%$)	5 ($0,2 \pm 0,08\%$)	6 ($0,3 \pm 0,12\%$)	4 ($0,15 \pm 0,069\%$)	17 ($0,6 \pm 0,14\%$)*
Фокальний тиреоїдит	465 ($17,9 \pm 0,75\%$)	445 ($16,3 \pm 0,70\%$)	254 ($13,2 \pm 0,77\%$)	400 ($15,5 \pm 0,71\%$)	309 ($10,7 \pm 0,57\%$)*
Автоімунний тиреоїдит Хашімото	307 ($11,8 \pm 0,63\%$)	267 ($9,8 \pm 0,56\%$)	184 ($9,6 \pm 0,67\%$)	199 ($7,7 \pm 0,52\%$)	265 ($9,2 \pm 0,53\%$)*
Тиреоїдит Ріделя	8 ($0,3 \pm 0,11\%$)	3 ($0,1 \pm 0,06\%$)	0 -	1 ($0,04 \pm 0,038\%$)	2 ($0,07 \pm 0,051\%$)*
Тиреоїдит не уточнений	2 ($0,08 \pm 0,052\%$)	2 ($0,07 \pm 0,051\%$)	1 ($0,05 \pm 0,049\%$)	3 ($0,12 \pm 0,063\%$)	1 ($0,03 \pm 0,033\%$)
Загальна кількість тиреоїдитів	792 ($30,4 \pm 0,90\%$)	738 ($27,0 \pm 0,85\%$)	450 ($23,4 \pm 0,96\%$)	611 ($23,6 \pm 0,83\%$)	594 ($20,6 \pm 0,75\%$)*

Примітка: * - різниця частки захворювання у досліджуваній групі у 2011-2015 роках у порівнянні з часткою цього ж захворювання у 1991-1995 роки серед загального числа оперованих пацієнтів є статистично достовірною, $p < 0,05$.

При аналізі отриманих результатів до автоімунного тиреоїдиту Хашімото ми віднесли також його ранню форму – фокальний тиреоїдит. При проведені нами дослідженні складу лімфоїдних фолікулів у ЩЗ при автоімунному тиреоїдиті Хашімото і фокальному тиреоїдиті, виявили, що вони є однаковими за клітинним складом, що є додатковим аргументом на користь того, що ці дві форми тиреоїдитів є різними стадіями в розвитку одного захворювання. Загальна частка цих двох форм тиреоїдитів в структурі всіх хірургічних захворювань ЩЗ – статистично достовірно зменшилась, причому зменшилась частка як фокального тиреоїдиту (з $17,9 \pm 0,75$ % до $10,7 \pm 0,57$ %), так і автоімунного тиреоїдиту Хашімото (з $11,8 \pm 0,63$ % до $9,2 \pm 0,53$ %) (див. табл. 3).

Частка тиреоїдитів серед загальної кількості оперованих з приводу тиреоїдної патології за досліджуваний проміжок часу статистично достовірно зменшилась з $30,4 \pm 0,90$ % до $20,6 \pm 0,75$ %. Проте частка підгострого тиреоїдиту де Кервена за

останні двадцять п'ять років статистично достовірно збільшилась з $0,15 \pm 0,069$ % у першому п'ятиріччі до $0,6 \pm 0,14$ % в останньому п'ятиріччі (див. табл. 3). Зростання частки даної тиреоїдної патології за досліджуваний період, може бути зумовлене збільшенням захворюваності населення регіону на вірусні інфекції, які розглядають як пускові механізми у розвитку тиреоїдиту де Кервена (Alfadda A., et al., 2014; Oláh R., et al., 2014; Fatourechí V., et al. 2003).

За досліджуваний період часу тиреоїдит Ріделя діагностували рідко, причому кількість його зменшувалась. У 1991-1995 роках його частка становила $0,3 \pm 0,11$ % випадків серед усіх оперованих з приводу тиреоїдної патології, а у 2011-2015 роках - $0,07 \pm 0,051$ % випадків. Оскільки, етіологія цього захворювання вивчена недостатньо важко встановити причини такого зниження.

Третьою за частотою хірургічною патологією ЩЗ були доброякісні пухлини, а саме різні форми аденом. Так у 1991-1995 роках загальна кількість аденом серед оперованих становила $23,1 \pm 0,82$ % випадків, у 1996-2000 роках – $27,1 \pm 0,86$ % випадків, у 2001-2005 роках – $18,9 \pm 0,89$ % випадків, у 2006-2010 роках – $23,7 \pm 0,83$ % випадків та $19,8 \pm 0,74$ % випадків у 2011-2015 роках.

Доброякісні пухлини ЩЗ становили приблизно однакову частку серед всіх оперованих з приводу тиреоїдної патології за досліджуваний період, проте їхня частка, порівнюючи перший та останній п'ятирічний проміжок – статистично достовірно зменшилась з $23,1 \pm 0,82$ % до $19,8 \pm 0,74$ % випадків. Серед доброякісних пухлин зустрічались тільки епітеліальні пухлини, а саме: фолікулярна аденома і аденома з онкоцитів (оксифільних клітин Гюртля-Ашкеназі). Найчастіше діагностували фолікулярну аденому, частка якої за досліджуваний період статистично достовірно не змінилася і в різні проміжки часу коливалася в межах від $20,6 \pm 0,79$ % до $18,8 \pm 0,72$ % випадків серед загального числа оперованих хворих. Частка аденом із оксифільних клітин Гюртля-Ашкеназі за досліджуваний проміжок часу зменшилася у 2,5 рази з $2,5 \pm 0,30$ % випадків у 1991-1995 роки до $1,0 \pm 0,18$ % випадків у 2011-2015 роки. Критерії морфологічної діагностики цієї аденоми протягом всього цього часу залишались незмінними, що дає підстави вважати, що зменшення частки аденом із оксифільних клітин найвірогідніше, відображає зменшення числа випадків цієї пухлини у жителів регіону.

Частка пухлин ЩЗ з невизначеним потенціалом злоякісності серед оперованих з приводу тиреоїдної патології статистично достовірно зменшилася за останні 25 років з $8,9 \pm 0,56$ % до $3,5 \pm 0,34$ % випадків. У структурі даної групи пухлин у 3,8 разів статистично достовірно зменшилась частка інкапсульованих пограничних пухлин фолікулярної будови та майже у 2,5 рази збільшилась частка трабекулярної аденоми (табл. 4). На нашу думку, окремо слід зупинитись на аденомі з оксифільних клітин з проростанням аденомою власної капсули. У Міжнародній класифікації пухлин ендокринних органів ВООЗ 2017 року її не виділено як окрему пухлину, а віднесено до доброякісних пухлин з оксифільних клітин. Але проростання аденомою власної капсули ставить під сумнів однозначність такого підходу. В наших дослідження дана пухлина зустрічалась рідко, причому кількість таких діагностованих випадків статистично достовірно зменшилась з $1,2 \pm 0,21$ % у 1991-1995 роки до $0,4 \pm 0,11$ % у 2011-2015 роки серед загальної кількості оперованих з приводу захворювань ЩЗ.

Таблиця 4 – Загальна кількість пухлин з невизначеним потенціалом злоякісності (пограничних) серед оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози по п'ятирічних часових проміжках (абс. та % $P \pm m$)

	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015
Інкапсульовані пухлини ЩЗ фолікулярної будови	188 (7,2±0,50%)	171 (6,2±0,46%)	81 (4,2±0,46%)	53 (2,0±0,28%)	55 (1,9±0,25%)*
Аденома трабекулярна	14 (0,5±0,14%)	16 (0,6±0,14%)	7 (0,4±0,14%)	41 (1,6±0,24%)	35 (1,2±0,20%)*
Аденома з онкоцитів з проростанням власної капсули	31 (1,2±0,21%)	33 (1,2±0,21%)	15 (0,8±0,20%)	9 (0,4±0,11%)	11 (0,4±0,11%)*
Солітарна фіброзна пухлина	0	0	0	1 (0,04±0,038%)	1 (0,03±0,032%)
Загальна кількість пограничних пухлин	233 (8,9±0,56%)	220 (8,0±0,52%)	103 (5,4±0,51%)	104 (4,0±0,38%)	102 (3,5±0,34%)*

Примітка: * - різниця частки захворювання у досліджуваній групі у 2011-2015 роках у порівнянні з часткою цього ж захворювання у 1991-1995 роки серед загального числа оперованих пацієнтів є статистично достовірною, $p < 0,05$.

До групи інкапсульованих пухлин ЩЗ фолікулярної будови згідно з Міжнародною класифікацією пухлин ендокринних органів ВООЗ 2017 року віднесені: аденома фолікулярна з частковим проростанням аденомою власної капсули аденоми, атипова аденома, неінвазивна фолікулярна пухлина ЩЗ з наявністю характерних для папілярного раку ядер. Серед даної групи пограничних пухлин зменшилась частка фолікулярної аденоми з проростанням власної капсули з $71,8 \pm 3,28$ % до $58,2 \pm 6,65$ % та збільшилась частка атипової аденоми з $28,1 \pm 3,28$ % до $41,8 \pm 6,65$ % проте ці зміни статистично недостовірні. Неінвазивна фолікулярна пухлина ЩЗ з наявністю характерних для папілярного раку ядер виявлена лише в одному випадку $0,6 \pm 0,58$ % у структурі пограничних фолікулярних пухлин. Оскільки, неінвазивну фолікулярну пухлину ЩЗ з наявністю характерних для папілярного раку ядер було виділено у Міжнародній класифікації пухлин ендокринних органів ВООЗ лише у 2017 році. При аналізі результатів патогістологічних досліджень за 1991-2015 роки цю пухлину практично не діагностували, її найвірогідніше, було віднесено до атипової аденоми або фолікулярного варіанту папілярної карциноми.

Частка злоякісних пухлин ЩЗ серед загального числа оперованих практично не змінилась, проте нами виявлено зміни гістологічної структури злоякісних пухлин ЩЗ: статистично достовірно зросла частка папілярної карциноми (з $71,7 \pm 2,63$ % до $85,3 \pm 1,84$ %) і зменшилась частка фолікулярної карциноми (з $12,6 \pm 1,94$ % до $4,1 \pm 1,03$ %) (табл. 5).

Таблиця 5 – Структура всіх злоякісних пухлин щитоподібної залози (абс. та % $P \pm m$)

Злоякісні пухлини ЩЗ	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015
Папілярна карцинома	210 (71,7 $\pm$ 2,63%)	280 (78,2 $\pm$ 2,18%)	205 (83,7 $\pm$ 2,36%)	317 (88,3 $\pm$ 1,69%)	314 (85,3 $\pm$ 1,84%)*
Фолікулярна карцинома	37 (12,6 $\pm$ 1,94%)	29 (8,1 $\pm$ 1,44%)	20 (8,2 $\pm$ 1,74%)	10 (2,8 $\pm$ 0,87%)	15 (4,1 $\pm$ 1,03%)*
Помірно-диференційована карцинома	1 (0,3 $\pm$ 0,34%)	0 -	2 (0,8 $\pm$ 0,57%)	3 (0,8 $\pm$ 0,48%)	6 (1,6 $\pm$ 0,66%)
Недиференційована карцинома	9 (3,1 $\pm$ 1,01%)	12 (3,4 $\pm$ 0,95%)	3 (1,2 $\pm$ 0,70%)	5 (1,4 $\pm$ 0,62%)	8 (2,2 $\pm$ 0,76%)
Карцинома з онкоцитів фолікулярна	3 (1,0 $\pm$ 0,58%)	4 (1,1 $\pm$ 0,55%)	2 (0,8 $\pm$ 0,57%)	1 (0,3 $\pm$ 0,28%)	1 (0,3 $\pm$ 0,27%)
Медулярна карцинома	19 (6,5 $\pm$ 1,44%)	19 (5,3 $\pm$ 1,18%)	8 (3,3 $\pm$ 1,13%)	17 (4,7 $\pm$ 1,12%)	14 (3,8 $\pm$ 0,99%)
Лімфоми	10 (3,4 $\pm$ 1,06%)	9 (2,5 $\pm$ 0,82%)	4 (1,6 $\pm$ 0,81%)	6 (1,7 $\pm$ 0,67%)	8 (2,2 $\pm$ 0,76%)
Інші	3 (1,0 $\pm$ 0,58%)	0 -	0 -	0 -	1 (0,3 $\pm$ 0,27%)
Вторинні злоякісні пухлини	1 (0,3 $\pm$ 0,34%)	5 (1,4 $\pm$ 0,62%)	1 (0,4 $\pm$ 0,40%)	2 (0,6 $\pm$ 0,39%)	1 (0,3 $\pm$ 0,27%)
Загальна кількість всіх злоякісних пухлин ЩЗ	293	358	245	359	368

Примітка: * - різниця частки захворювання у досліджуваній групі у 2011-2015 роках у порівнянні з часткою цього ж захворювання у 1991-1995 роки серед загального числа оперованих пацієнтів є статистично достовірною, $p < 0,05$.

Серед гістологічних варіантів папілярної карциноми дещо зросла частка папілярної мікрокарциноми: з 15,7 $\pm$ 2,12 % у 1991-1995 роки до 18,2 $\pm$ 2,01 % випадків у 2011-2015 роки, проте ця різниця статистично недостовірною.

За досліджуваний період часу частка інших злоякісних пухлин ЩЗ змінювалась статистично недостовірно. Серед вторинних пухлин у ЩЗ в поодиноких випадках виявляли метастази світлоклітинного раку нирки, раку легень, меланоми та пухлин невідомої первинної локалізації.

Вади розвитку ЩЗ виявлено лише в окремих випадках серед загального числа оперованих з приводу тиреоїдної патології. За досліджуваний нами період часу діагностували такі вроджені вади ЩЗ: солідні епітеліальні острівці у 0,06 $\pm$ 0,02 %, незрощення щито-язикової протоки – 0,02 $\pm$ 0,01 % та ектопію тканини ЩЗ в ділянці шиї – 0,02 $\pm$ 0,01 % пацієнтів. Всі вроджені вади розвитку ЩЗ були знахідкою при патогістологічному дослідженні, тобто в жодному випадку не були виявлені клінічно. При патогістологічному дослідженні вади розвитку ЩЗ були діагностовані як самостійна нозологічна одиниця або у поєднанні з іншою тиреоїдною патологією.

В оперованих пацієнтів у третині випадків після патологоанатомічного дослідження операційного матеріалу виявлялись такі патоморфологічні особливості,

як поєднання декількох захворювань ЩЗ у одного пацієнта. Причому, часто поєднувалися одночасно як дві, так і три нозологічні форми тиреоїдної патології. Два захворювання ЩЗ виявили у $87,4 \pm 1,24$ % випадків ($n=618$), а одночасно три захворювання ЩЗ – у $12,6 \pm 1,24$ % випадків ($n=89$) серед поєднаної тиреоїдної патології.

Найчастішими серед поєднань були різноманітні поєднання багатовузлового нетоксичного зобу з іншими захворюваннями ЩЗ, особливо з фокальним тиреоїдитом ($22,6 \pm 1,57$ % серед усіх поєднаних випадків тиреоїдної патології у одного пацієнта) та папілярною карциномою ($11,2 \pm 1,18$ % серед усіх поєднань).

Папілярна карцинома найчастіше поєднувалася з фокальним тиреоїдитом ($10,0 \pm 1,13$ % випадків серед усіх поєднань) і з автоімунним тиреоїдитом Хашімото ($3,5 \pm 0,69$ % серед усіх поєднань). Такі поєднання можуть бути обумовлені різними причинами, зокрема наявністю спільних факторів ризику у розвитку цих захворювань (Haugen B.R, et al., 2016; Peng G.L, et al., 2019; Staniforth JUL, et al., 2015). За результатами наукових досліджень виявлено зростання частоти папілярної карциноми та автоімунного тиреоїдиту Хашімото у жителів ендемічних регіонів зоба після проведеної йодної профілактики (Harach H.R., et al., 2008).

У випадках поєднання папілярної карциноми з фокальним тиреоїдитом та з автоімунним тиреоїдитом Хашімото найчастіше діагностували папілярну карциному типової гістологічної структури та її фолікулярний варіант.

У хворих, в яких було діагностовано фокальний тиреоїдит, папілярна карцинома з усіма її гістологічними варіантами діагностувалася частіше, ніж в загальній групі хворих, оперованих з приводу тиреоїдної патології. Подібно у групі хворих з папілярною карциномою фокальний тиреоїдит виявляли частіше, ніж в загальній групі хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ.

У пацієнтів з папілярною карциномою у пухлині та в прилеглих до неї тканинах ЩЗ при ІГХД виявляли помірно виражену інфільтрацію CD3 та CD8 позитивними лімфоцитами та виражену інфільтрацію CD20 позитивними лімфоцитами. Наявність інфільтрації CD8 позитивними лімфоцитами у пухлині при папілярній карциномі є проявом місцевої імунної відповіді і має важливе клінічне і прогностичне значення (Graceffa G., et al., 2019; Laugel B, et al., 2011; Ma H, et al., 2014).

Визначені нами прояви патоморфозу хірургічних захворювань ЩЗ в умовах Прикарпатського ендемічного регіону зоба можуть бути зумовлені різними причинами, зокрема впливом факторів зовнішнього середовища, удосконалення методів діагностики, лікування і профілактики тиреоїдної патології.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене теоретичне обґрунтування та удосконалено вирішення актуального науково-практичного завдання патологічної анатомії – покращення морфологічної діагностики хірургічних захворювань щитоподібної залози у хворих, оперованих з приводу тиреоїдної патології в Прикарпатському ендемічному регіоні зоба.

1. На підставі аналізу 12736 випадків оперованих пацієнтів з приводу захворювань щитоподібної залози у Прикарпатському ендемічному регіоні зоба за 25 років (1991-2015 роки), встановлено, що практично не змінився середній вік серед жінок, який у перше п'ятиріччя становив $44,9 \pm 2,21$ роки, а у останнє п'ятиріччя – $48,5 \pm 0,74$ років, середній вік чоловіків зріс за досліджуваний період на 10 років – з $36,8 \pm 8,13$ до $46,6 \pm 1,33$ років. Співвідношення чоловіків до числа жінок за досліджуваний період не змінилося і дорівнювало 1:8.

2. У пацієнтів, оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози у 1991-2015 роки, найчастіше діагностували різні форми зоба, загальна частка яких за вказаний період часу зросла на 12,2 % випадків. Серед загального числа випадків зоба у 1,5 рази збільшилась частка багатовузлового нетоксичного зоба та у два рази зменшилась частка дифузного токсичного зоба.

3. За досліджуваний період часу в пацієнтів оперованих з приводу тиреоїдної патології, у чотири рази зросла частка випадків тиреоїдиту де Кервена з $0,15 \pm 0,069\%$ у 1991-1995 роки до $0,6 \pm 0,14\%$ випадків у 2011-2015 роках. Серед всіх оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози зменшилась у 1,5 рази частка фокального тиреоїдиту та автоімунного тиреоїдиту Хашімото. Результати імуногістохімічного дослідження показали, що клітинний склад лімфоїдних фолікулів, який представлений CD3, CD8, CD20 позитивними лімфоцитами, є однаковим при фокальному тиреоїдиті та автоімунному тиреоїдиті Хашімото, що підтверджує гіпотезу, що ці два захворювання є різними стадіями одного автоімунного процесу.

4. Серед загального числа пацієнтів, оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози, загальна частка аденом зменшилась, особливо аденом із оксифільних клітин Гюртля-Ашкеназі, частка яких за досліджуваний проміжок часу зменшилась у 2,5 рази. Загальна частка пухлин з невизначеним потенціалом злоякісності серед загального числа оперованих з приводу тиреоїдної патології зменшилась у 2,5 рази, хоча частка трабекулярної аденоми, яка належить до цієї ж групи пухлин – зросла у два рази серед загальної кількості оперованих. За досліджуваний період часу змінилась гістологічна структура злоякісних пухлин щитоподібної залози, зокрема збільшилась на 15 % частка папілярної карциноми і зменшилась у три рази частка фолікулярної карциноми. Частка медулярної карциноми зменшилась у два рази.

5. Серед загального числа оперованих з приводу тиреоїдної патології майже у третині випадків в одного пацієнта діагностували одночасно два або три захворювання щитоподібної залози. Серед випадків поєднань двох захворювань в одного пацієнта найчастіше спостерігалось поєднання багатовузлового нетоксичного зобу з фокальним тиреоїдитом чи папілярною карциномою, а також папілярної карциноми з фокальним тиреоїдитом. Серед випадків поєднання в одного пацієнта трьох захворювань найчастіше виявляли поєднання папілярної карциноми, багатовузлового нетоксичного зобу та фокального тиреоїдиту, а також поєднання папілярної карциноми з фолікулярною аденомою та фокальним тиреоїдитом.

6. Поєднання папілярної карциноми з фокальним тиреоїдитом і наявність у пухлині та прилеглій до пухлини тканині щитоподібної залози інфільтрації CD8+ лімфоцитами є проявом місцевої імунної відповіді, що має позитивне прогностичне

значення і може бути вагомою підставою для розробки і впровадження методів імунотерапії в комплексному лікуванні папілярної карциноми щитоподібної залози.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Поспішіль ЮО, Вовк ВІ, Омеляш УВ. Патоморфоз непухлинних захворювань щитоподібної залози у Прикарпатському ендемічному зобному регіоні за 2000-2002 і 2010-2012 роки. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015;1(49):24-29. *(Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом із співавторами провела аналіз результатів досліджень, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

2. Поспішіль ЮО, Вовк ВІ, Омеляш УВ. Патоморфоз пухлин щитоподібної залози в Прикарпатському ендемічному регіоні зоба за 2000-2002 та 2010-2012 роки. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2018;3(63):64-71. *(Дисертант провела аналіз літератури, збір матеріалу, разом із співавторами провела аналіз результатів досліджень, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

3. Омеляш УВ. Підгострий тиреоїдит де Кервена: клініко-патоморфологічні особливості у оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози. Морфологія.* 2018;12(3):99-104. *(Дисертант провела аналіз літературних джерел, самотійно збрала матеріал, провела аналіз результатів, сформулювала узагальнення та висновки, підготувала статтю до друку).*

4. Вовк ВІ, Омеляш УВ. Папілярний рак та автоімунний тиреоїдит Хашімото у хворих, оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози в умовах Прикарпатського ендемічного регіону зоба. Морфологія.* 2019;13(3):22-25. *(Дисертант провела аналіз літератури, самотійно збрала матеріал та провела його патоморфологічне дослідження, разом з співавтором провела аналіз результатів досліджень, сформулювала узагальнення та висновки, підготувала статтю до друку).*

5. Вовк ВІ, Курьянович ОВ, Омеляш УВ. Інформаційно-пошукова система для аналізу результатів патогістологічних досліджень післяопераційного матеріалу хворих, оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози. Acta medica Leopoliensia.* 2019;25(4):36-38. DOI:<https://doi.org/10.25040/aml2019.04>. *(Дисертант провела аналіз літератури, підготувала статтю до друку).*

6. Вовк В, Омеляш У. Лімфоцитарні інфільтрати у щитоподібній залозі у хворих оперованих з приводу тироїдної патології. Праці наукового товариства ім.Шевченка. Медичні науки. 2019;57(2):59-65. *(Дисертант провела аналіз літератури, самотійно збрала і провела патоморфологічне дослідження матеріалу, провела перегляд препаратів проведеного імуногістохімічного дослідження, разом з співавтором підготувала статтю до друку).*

* Позначені видання, включені до міжнародних наукометричних баз

7. Поспішіль ЮО., Вовк ВІ., Омеляш УВ. Структура хірургічних захворювань щитоподібної залози у жителів Прикарпатського ендемічного зобного регіону за 2010-2012 роки. IX Конгрес патологів України, Луганськ, 15-17 травня, 2013. “Актуальні проблеми патології”, Український медичний альманах, 16(3);2013:207. *(Дисертант провела аналіз літературних джерел, зби́рала матеріал, разом з співавтором провела аналіз результатів досліджень, підготувала роботу до друку).*

8. Поспішіль ЮО., Омеляш УВ. Частота хірургічних захворювань щитоподібної залози за 2010-2012 роки у Прикарпатському ендемічному регіоні зобу. XV конгрес СФУЛТ. Чернівці, 16-18 жовтня;2014:434. *(Дисертант провела аналіз літературних джерел, са́мостійно зби́рала матеріал, разом з співавтором провела аналіз результатів досліджень, підготувала роботу до друку).*

9. Омеляш УВ, Вовк ВІ, Поспішіль ЮО. Поєднання декількох захворювань щитоподібної залози у хворих, оперованих з приводу тироїдної патології. XIV з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства. Одеса, 9-12 вересня;2015:416-417. *(Дисертант провела аналіз літературних джерел, са́мостійно зби́рала матеріал, разом з співавтором провела аналіз результатів досліджень, сформулювала узагальнення та висновки, підготувала роботу до друку).*

10. Омеляш У. В. Тиреоїдит Ріделя: клініко-морфологічні особливості. Перспективи розвитку сучасної патології. Матеріали X конгресу патологів України. Івано-Франківськ, 27-28 вересня;2018:148-149. *(Дисертант провела аналіз літературних джерел, зби́рала матеріал, провела аналіз результатів досліджень, сформулювала висновки, підготувала роботу до друку).*

11. Омеляш УВ. Підгострий тиреоїдит де Кервена: клініко-патоморфологічні особливості у оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози. Друга Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». Дніпро, 10-12 жовтня;2018:117.

12. Поспішіль ЮО., Вовк ВІ., Омеляш УВ. Випадки поєднання декількох захворювань щитоподібної залози в одного пацієнта: співставлення морфологічних змін з рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну у крові. Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Вінниця, 10-11 квітня;2019:91-92. *(Дисертант провела аналіз літературних джерел, са́мостійно зби́рала матеріал, разом з співавтором провела аналіз результатів досліджень, сформулювала узагальнення та висновки, підготувала роботу до друку).*

13. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №89444. Комп'ютерна програма “Інформаційно-пошукова система для аналізу результатів патогістологічних досліджень післяопераційного матеріалу хворих, оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози”. Вовк В. І., Курьянович О. В., Омеляш У. В., Шип Т. В., Кузьмич М. Б., Поспішіль Ю. О. Дата реєстрації 06.06.2019. Державна служба інтелектуальної власності. *(Дисертант провела аналіз літературних джерел даного профілю, разом з співавторами брала участь у розробці системи та заповнення бази даних, са́мостійно підготувала супровідні документи).*

АНОТАЦІЯ

Омеляш У.В. Патоморфологічні особливості та патоморфоз хірургічних захворювань щитоподібної залози в Прикарпатському ендемічному регіоні зоба. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України. – Львів, 2021.

Проведено аналіз результатів патогістологічних досліджень післяопераційного матеріалу хворих, оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози за 25 років (з 1991 по 2015 роки) у загальній кількості 12736 випадків. Серед оперованих найчастіше діагностували різні форми зоба. Частка злоякісних пухлин щитоподібної залози за досліджуваний період серед оперованих не змінилася, проте змінилася їхня гістологічна структура. Серед оперованих пацієнтів у третині випадків після патогістологічного дослідження операційного матеріалу було виявлено одночасно два або три захворювання щитоподібної залози в одного пацієнта. Визначені нами прояви патоморфозу хірургічних захворювань щитоподібної залози в умовах Прикарпатського ендемічного регіону зоба можуть бути зумовлені різними причинами, зокрема впливом факторів зовнішнього середовища, удосконалення методів діагностики, лікування і профілактики тиреоїдної патології.

Ключові слова: щитоподібна залоза, хірургічні захворювання, патоморфологічні особливості, патоморфоз, Прикарпатський ендемічний регіон зобу.

АННОТАЦИЯ

Омеляш У.В. Патоморфологические особенности и патоморфоз хирургических заболеваний щитовидной железы в Прикарпатском эндемическом регионе зоба. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия. – Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, МЗ Украины. – Львов, 2021.

Проведен анализ результатов патогистологических исследований послеоперационного материала больных, оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы за 25 лет (с 1991 по 2015 годы) в общем количестве 12736 случаев. Среди оперированных чаще диагностировали различные формы зоба. Доля злокачественных опухолей щитовидной железы за исследуемый период среди оперированных не изменилась, однако изменилась их гистологическая структура. Среди оперированных пациентов в трети случаев после патогистологического исследования операционного материала было выявлено одновременно два или три заболевания щитовидной железы у одного пациента. Определенные нами проявления патоморфоза хирургических заболеваний щитовидной железы в условиях Прикарпатского эндемического региона зоба могут быть обусловлены различными причинами, в частности, влиянием факторов внешней среды, совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики тиреоидной патологии.

Ключевые слова: щитовидная железа, хирургические заболевания, патоморфологические особенности, патоморфоз, Прикарпатский эндемический регион зоба.

ANNOTATION

Omeliash U. V. Pathomorphological features and pathomorphosis of surgical diseases of a thyroid gland in Precarpathian endemic goiter region. – On the rights of a manuscript.

The dissertation is written to acquire a scientific degree of a medical sciences candidate, specialty 14.03.02 – pathological anatomy. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University Ukrainian Ministry of Health. – Lviv, 2021.

The dissertation is dedicated to improvement of pathomorphological diagnostics of surgical diseases of a thyroid gland in Precarpathian endemic goiter region based on research of pathomorphological features and identified signs of pathomorphosis.

Analysis of results of pathohistological research of postoperative material of the patients operated on thyroid gland diseases within 25 years (1991-2015) was conducted. The total number of operated patients was 12736. Different forms of goiter, the general part of which has increased 12,2 % within the mentioned period of time, were diagnosed the most often among the operated patients. Multinodular non-toxic goiter prevailed over other forms of goiter. The second most frequent forms were different forms of thyroiditis, the part of which among the patients operated on thyroiditis pathology has decreased from $30,4 \pm 0,90$ % to $20,6 \pm 0,75$ % within the researched period of time. The part of focal thyroiditis and autoimmune Hashimoto's thyroiditis has 1,5 times decreased in particular. A considerable increase of subacute thyroiditis de Kerven is contrasted sharply in comparison with the forms of thyroiditis mentioned above. The part of subacute thyroiditis de Kerven has four times increased within the last 25 years (from $0,15 \pm 0,07$ % in the first five years to $0,6 \pm 0,14$ % in the last five years); it can be explained by increase of virus diseases among the locals which are considered to be triggers for the development of thyroiditis de Kerven.

We have carried out immunohistochemical research to specify the composition of lymphocytic infiltrate and lymphoid follicles in focal thyroiditis and autoimmune Hashimoto's thyroiditis. The results of the research showed that cell composition of lymphoid follicles, which is represented by CD3, CD8, CD20 positive lymphocytes, is the same in focal thyroiditis and autoimmune Hashimoto's thyroiditis which proves the hypothesis that these two diseases are different stages of one autoimmune process.

The third most frequent forms among the patients operated on thyroid gland diseases were benign tumors namely different forms adenoma. Follicular adenoma prevailed over other forms of adenoma; in different periods of time its part ranged from $20,6 \pm 0,79$ % to $18,8 \pm 0,72$ % among general number of operated patients. The part of adenomas from oxyphilic cells of Gurtle-Ashkanazi has 2,5 times decreased within the researched period of time from $2,5 \pm 0,30$ % of cases in 1991-1995 to $1,0 \pm 0,18$ % of cases in 2011-2015.

The part of thyroid gland tumors with uncertain potential for malignancy among operated patients has decreased within the last 25 years from $8,9 \pm 0,56$ % to $3,5 \pm 0,34$ % of cases. The part of encapsulated borderline tumors of follicular constitution has 3.8 times

decreased, the part of oncocyte adenoma with the germination of its own capsule has 3 times decreased, and the part of trabecular adenoma, on the contrary, has 2,5 times increased in the structure of this group.

The part of thyroid gland malignant tumors has not changed among the operated patients within the researched period of time, but their histological structure has changed, in particular, the part of papillary carcinoma has increased 15 % and the part of follicular carcinoma has three times decreased.

Such pathomorphological features as combination of several thyroid gland diseases in one patient were discovered among operated patients in one third of cases after pathological examination of operating material. Very often two and even three nosological forms of thyroid pathology were combined at the same time. Two thyroid gland diseases were discovered in $87,4 \pm 1,24$ % of cases ($n=618$) and three thyroid gland diseases simultaneously were discovered in $12,6 \pm 1,24$ % of cases ($n=89$) among combined thyroid pathologies. Different combinations of multinodular non-toxic goiter with other thyroid gland diseases, especially with focal thyroiditis ($22,6 \pm 1,57$ % among all combined cases of several thyroid gland diseases in one patient) and papillary carcinoma ($11,2 \pm 1,18$ % among all combinations). The most frequently papillary carcinoma combined with focal thyroiditis ($10,0 \pm 1,13$ % among all combined cases of thyroid pathology) and with Hashimoto's autoimmune thyroiditis ($3,5 \pm 0,69$ % among all combinations). Moderately marked infiltration of CD3 and CD8 positive lymphocytes and marked infiltration of CD20 positive lymphocytes were discovered in the tumor and in the thyroid gland tissues adjacent to the tumor in patients with papillary carcinoma during immunohistochemical examination. The presence of infiltration of CD8 positive lymphocytes in the tumor in papillary carcinoma is probably a sign of the local immune reaction and has an important clinical and prognostic value.

Identified signs of pathomorphosis of surgical thyroid gland diseases in conditions of Precarpathian endemic goiter region can be caused by different reasons, for example, the influence of the environmental factors, improvement of methods of diagnostics, treatment and prevention of thyroid pathology.

Keywords: thyroid gland, surgical diseases, pathomorphological features, pathomorphosis, Precarpathian endemic goiter region.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ІГХД	– імуногістохімічне дослідження
КНП ЛОР ЛОКЛ	– Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня»
ЩЗ	– щитоподібна залоза