

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.325

Селективне вибуття та репрезентативність у тиреоїдному когортному дослідженні: аналіз проходження тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії та хірургічного лікування пацієнтами з вузловими утвореннями щитоподібної залози

Г.А. Замотаєва,
О.В. Лапікура,
І.П. Пастер

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Українсько-Американська тиреоїдна когорта була створена для довготривалого спостереження за наслідками аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) в осіб, які зазнали радіаційного опромінення в дитячому віці. Проспективний когортний підхід дає змогу встановлювати причинно-наслідкові зв'язки між впливом радіюду та розвитком патології щитоподібної залози (ЩЗ). Водночас нерівномірна участь або вибіркоче вибуття учасників когорти у ході спостереження може бути джерелом систематичних похибок і знижувати достовірність епідеміологічних оцінок ризику виникнення та прогресування вузлових і неопластичних уражень ЩЗ. **Метою** дослідження було оцінити участь пацієнтів із вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ у проходженні тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) і хірургічному лікуванні та визначити можливість виникнення селективного зміщення, пов'язаного з їхнім вибуттям під час повторних обстежень. **Матеріал і методи.** У дослідження включено дані другого, третього та четвертого циклів скринінгових обстежень (2001–2008 рр.), під час яких проводився клінічний огляд і ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ. Обстеження

Оригінальні дослідження

виконувалися стаціонарними та виїзними бригадами на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Ко-місаренка НАМН України» та медичних закладів у регіонах. У разі виявлення вузлових утворень розміром ≥ 10 мм або менших із підозрілими сонографічними ознаками учасників направляли на ТАПБ ЩЗ. За наявності цитологічних ознак злоякісності чи клінічних показань призначалося хірургічне втручання. Кінцевими точками спостереження були операція або останнє доступне УЗД ЩЗ із повними даними. Порівнювали частоту проходження ТАПБ ЩЗ та операцій на ЩЗ серед осіб, яким ці процедури були показані, із соціально-демографічними та дозиметричними характеристиками тих, хто не з'явився. Статистичний аналіз проведено з використанням JASP. **Результати.** Протягом трьох скринінгових циклів у 1109 учасників тиреоїдної когорти вперше було виявлено вузлові утворення ЩЗ. З них 871 особі (78,5%) була показана ТАПБ ЩЗ за визначеними критеріями. Серед 806 учасників (92,5%), які прибули на ТАПБ ЩЗ, у 14,8% повторне обстеження засвідчило відсутність показань до виконання процедури. ТАПБ ЩЗ фактично виконали 687 учасникам (78,9% від призначених). У багатьох випадках пацієнти погоджувалися пройти процедуру після повторних звернень або логістичної підтримки. За результатами цитологічного дослідження хірургічне втручання було рекомендовано 187 особам (27,2% від числа тих, хто пройшов ТАПБ ЩЗ). Загальна частка пацієнтів, які дотрималися рекомендації лікаря та з'явилися на призначене хірургічне лікування, становила 90,9%. У частині випадків додаткове обстеження не підтверджувало показань до операції, тоді як інші пацієнти проходили хірургічне лікування в іншому медичному закладі. У підсумку хірургічне лікування отримали 152 особи (81,3% від числа тих, кому було рекомендовано). Аналіз соціально-демографічного профілю учасників, які пройшли ТАПБ ЩЗ або хірургічне втручання на ЩЗ, порівняно з тими, хто не долучився до подальших етапів обстеження, не виявив суттєвих статистичних розбіжностей за віком, статтю чи типом населеного пункту. Виняток становив лише розподіл за місцем проживання на момент аварії на ЧАЕС серед осіб, скерованих на ТАПБ ЩЗ. Доза опромінення ЩЗ не мала впливу на рівень залученості до діагностичних або лікувальних заходів. Це підтверджує відсутність дозозалежного чи соціально зумовленого вибуття з когортного спостереження, що, своєю чергою, гарантує збереження репрезентативності вибірки для оцінки ризиків. **Висновки.** Отримані результати засвідчили високий рівень участі пацієнтів у ТАПБ ЩЗ та хірургічному втручанні на ЩЗ, що відображає ефективну організацію дослідження та довіру з боку учасників. Порівняння базових характеристик осіб, які пройшли рекомендовані діагностичні та лікувальні процедури, із тими, кому вони були показані, не виявило суттєвих відмінностей. Це підтверджує репрезентативність вибірки, свідчить про відсутність вираженого селективного вибуття, що забезпечує високу надійність і достовірність оцінок ризику розвитку вузлових утворень ЩЗ.

Ключові слова: проспективні когортні дослідження, Українсько-Американська тиреоїдна когорта, тонкогіглова аспіраційна пункційна біопсія, хірургічне втручання, рівень участі при повторних обстеженнях, селективне вибуття.

Когортні дослідження є одним із найпотужніших інструментів епідеміології, які дають змогу вивчати етіологію, фактори ризику та природний перебіг будь-яких захворювань, зокрема патології ЩЗ. Їхня головна перевага полягає в проспективному дизайні, що дозволяє чітко визначити часову послідовність між впливом (експозицією) та розвитком патології. Цей аспект є критично важливим для встановлення причинно-наслідкових зв'язків у ендокринології, де латентний період хвороби може тривати роками [1].

На відміну від поперечних досліджень або дизайну «випадок-контроль», когортний підхід забезпечує можливість оцінювати інцидентність і визначати відносний ризик розвитку доброякісних вузлів та злоякісних новоутворень ЩЗ [2].

Патогенез захворювань ЩЗ є поліетіологічним і зумовлений поєднанням генетичних факторів, умов довкілля (зокрема впливом іонізуючого випромінювання), йодного забезпечення, психоемоційних навантажень та дії

ендокринних дизрапторів. Дослідження складної взаємодії цих чинників потребує тривалого систематичного спостереження за великими популяціями, що робить когортний підхід оптимальним інструментом для оцінки ризику тиреоїдної патології [3-5].

Дослідження після аварії на ЧАЕС, яка призвела до масштабного викиду значної кількості радіонуклідів йоду в атмосферу, стали одними із найвідоміших прикладів використання когортного підходу для вивчення наслідків впливу іонізуючого випромінювання на стан ЩЗ. В Україні та Білорусі були створені багатотисячні когорти осіб, які зазнали впливу радіоактивного йоду у віці 0-18 років на момент аварії на ЧАЕС або *in utero* [6, 7]. Дослідження, що тривають майже 30 років, надали унікальні дані щодо взаємозв'язку між опроміненням у дитячому віці та тиреоїдною патологією. Повідомляється про підвищений ризик раку і доброякісних пухлин ЩЗ [8-11]. До

того ж досліджуються автоімунні процеси та порушення функції ЩЗ, у тому числі при низьких дозах опромінення [12-14].

У Японії після аварії на атомній електростанції «Фукусіма» було розгорнуто масштабну програму когортного моніторингу дітей і підлітків [15]. Автори підкреслюють складність диференціації радіаційно індукованих і спорадичних випадків раку ЩЗ, а також значення модифікуючих чинників – йодного статусу, супутніх автоімунних захворювань та особливостей середовища.

Досвід українських, білоруських та японських дослідників свідчить, що довготривалі когортні дослідження є незамінними для глибокого аналізу патогенезу тиреоїдної патології в умовах техногенних катастроф та формування достовірних епідеміологічних висновків.

Для вивчення віддалених наслідків опромінення в дитячому віці за співробітництва ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Інститут, Україна) та Національного інституту раку США (National Cancer Institute, NCI, USA) було започатковано Українсько-Американську програму «Науковий проєкт вивчення раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (далі – Проєкт). Основна когорта, сформована в 1998-2000 рр., включила 13 243 осіб, які на момент аварії були дітьми чи підлітками, і спостерігається вже понад 27 років. Це дослідження забезпечує унікальні можливості для аналізу дозових залежностей, індивідуальної оцінки експозиції та вивчення природного перебігу вузлової патології за даними ультразвукового дослідження (УЗД), цитологічних та патоморфологічних досліджень [9, 11].

Попри численні переваги, когортні дослідження стикаються з методологічними викликами, серед яких – необхідність дотримання протоколу, його поступове «старіння» (оновлення діагностичних методик, зміна класифікацій), скринінгові ефекти, можливість надмірної діагностики, невизначеність дозових реконструкцій та ризик систематичних помилок вимірювання. Одним із найважливіших чинників, що можуть впливати на внутрішню валідність, є неповна або диференційована участь пацієнтів у повторних обстеженнях. Якщо ймовірність участі пов'язана з рівнем експозиції або наяв-

ністю вузлової патології, селективне вибуття (selective attrition) здатне як переоцінювати, так і занижувати реальні ефекти.

Kaplan R.M. та Atkins C.J. (1987) одними з перших емпірично продемонстрували явище вибіркового вибуття та його вплив на оцінку ефективності лікування при цукровому діабеті [16]. Автори встановили, що ймовірність припинення участі була суттєво вищою серед пацієнтів, які не досягли зниження маси тіла відповідно до терапевтичних цілей. Вони дійшли висновку, що систематичне виключення таких учасників з аналізу призводить до завищення оцінки ефективності інтервенції та може суттєво послаблювати внутрішню валідність дослідження.

Натомість у довготривалому когортному дослідженні впливу паління на когнітивний спад було продемонстровано протилежну ситуацію: курці частіше помирали або припиняли участь, і стандартний аналіз недооцінював шкідливий вплив паління [17].

Водночас у клінічному дослідженні ERMIES було продемонстровано, що вибуття з програми серед пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу було пов'язане з чоловічою статтю, проживанням у великому домогосподарстві, низьким рівнем доходу, депресією та наявністю серйозних хвороб в анамнезі (госпіталізації або довгі лікарняні), що підвищує ризик переоцінки ефективності втручання [18].

У популяційному дослідженні у Померанії (Німеччина) було показано, що обмеження аналізу лише «ранніми» респондентами (особами, які погодилися на участь після першого запрошення) суттєво змінює оцінки поширеності зоба, вузлів і автоімунних маркерів ЩЗ; застосування інтенсивніших стратегій запрошення та залучення учасників дозволяло зменшити це зміщення і наблизити оцінки до параметрів вихідної популяції [19].

В іншому проспективному тиреоїдному когортному дослідженні (Isfahan Thyroid Cohort Study) тривале спостереження супроводжувалося значним вибуттям, однак порівняння базових характеристик учасників, які залишилися, із тими, хто вибув, показало відсутність суттєвих відмінностей (за винятком невеликої різниці у віці), що дало авторам підстави вважати, що масштаб систематичного зміщення оцінок ризику є обмеженим [20].

Ці приклади ілюструють, що селективне вибуття може по-різному впливати на результа-

Оригінальні дослідження

ти: в одних випадках – критично спотворювати оцінки ризику, в інших – мати мінімальний ефект за умови ретельного аналізу та контролю. Отже, систематичне вивчення рівня участі пацієнтів у повторних обстеженнях, а також природи і масштабу вибуття є невіддільним складником якісного аналізу даних у когортних дослідженнях.

Мета роботи – оцінити наявність і характер селективного вибуття серед учасників Українсько-Американської тиреоїдної когорти шляхом порівняння соціально-демографічних та дозових характеристик між пацієнтами, які пройшли діагностичні та лікувальні процедури (ТАПБ ЩЗ і/або хірургічне втручання), і тими, хто не взяв участі в них; визначити, чи може таке вибуття призводити до систематичного спотворення оцінок ризику вузлових уражень і розвитку злоякісних новоутворень ЩЗ.

Матеріал і методи

Когорта Проєкту була сформована протягом першого циклу обстеження в 1998-2000 рр., коли медичне обстеження пройшли 13 243 потенційних учасників Проєкту, що становить 65,8% від загальної кількості запрошених.

Згідно з протоколом Проєкту кожні 2-3 роки всі учасники Проєкту проходили обстеження стаціонарною бригадою на базі Інституту та виїзними бригадами співробітників Інституту за місцем проживання (у лікарнях, поліклініках, амбулаторіях або на фельдшерсько-акушерських пунктах).

В аналіз включено результати 3 циклів обстеження: другого (2001-2003 роки), третього (2003-2005 роки) і четвертого (2005-2008 роки), коли було обстежено 12 419, 11 744 і 10 186 учасників Проєкту відповідно. Результати першого циклу обстеження не були включені в аналіз, оскільки нами не були верифіковані причини направлення на поглиблене обстеження або хірургічне лікування і не була задокументована процедура запрошення.

До початку обстеження кожному учаснику Проєкту детально пояснили мету та завдання проєкту, а також процедуру обстеження. Також всі повнолітні учасники Проєкту (або батьки учасників, які на момент першого обстеження не досягли 16-річного віку) дали письмову інфор-

мовану згоду на участь у медичному обстеженні за Проєктом.

Виконання спільного Українсько-Американського тиреоїдного проєкту отримало схвалення Етичним комітетом Національного інституту раку США (Ethical Committee of National Cancer Institute, USA) і Комісії з питань етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Детально процедуру обстеження учасників Проєкту ми описали в попередніх публікаціях [21, 22].

За результатами УЗД ЩЗ та власного огляду лікар-ендокринолог встановлював попередній ендокринологічний висновок, який містив попередній діагноз та рекомендації стосовно можливого подальшого обстеження.

Так, у разі виявлення вузлових утворень ЩЗ розміром ≥ 10 мм у найбільшому вимірі чи вузлових утворень розміром 5-10 мм із підозрілими сонографічними характеристиками (гіпоехогенність, неправильна форма чи нечіткі контури, мікрокальцифікати, проростання через капсулу ЩЗ, інтервальний ріст, патологічна лімфаденопатія) учасника Проєкту направляли на додаткове поглиблене обстеження (зокрема, ТАПБ ЩЗ) у клініці Інституту. У разі неінформативності цитологічного зразка ТАПБ ЩЗ повторювали до трьох спроб протягом 12 місяців.

Було організовано централізоване/колективне привезення учасників Проєкту на ТАПБ ЩЗ в Інституті (зокрема, під час роботи виїзних бригад). Були спроби організувати проведення ТАПБ ЩЗ у медичних закладах за місцем проживання учасників Проєкту, але вони не виправдали сподівання через організаційні проблеми.

За підозрілих чи «злоякісних» результатів цитологічного дослідження ЩЗ, появи симптомів компресії, швидкого росту утворення учасників Проєкту скеровували на хірургічне лікування в клініці Інституту.

Епідеміологічна група з числа співробітників Проєкту в координації з медичними працівниками контрольованих районів сприяла залученню учасників Проєкту на додаткові медичні процедури (зокрема, на ТАПБ ЩЗ і хірургічне втручання на ЩЗ), організувала роботу з суб'єктами, від яких не було отримано відповіді або які відмовлялися від додаткових процедур, збирала інформацію про поточний статус учасників Проєкту тощо.

Кінцевою точкою спостереження були хірургічне втручання на ЩЗ або останнє УЗД ЩЗ за наявності всіх показників, необхідних для аналізу.

При проведенні статистичного аналізу використовували JASP. Для представлення результатів вимірювання кількісних показників розраховували їх середнє арифметичне значення та середню квадратичну похибку середнього арифметичного ($M \pm m$), медіану з квантилями ($Me [Q1; Q3]$), мінімальне та максимальне значення, а також 95% довірчий інтервал для медіани. Для оцінки відмінностей розподілу характеристик учасників когорти застосовувався критерій Пірсона (χ^2), в усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні $p < 0,05$.

Результати

Під час 2–4-го циклів скринінгового обстеження в 1109 членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти було вперше виявлено вузлові утворення ЩЗ (рис.). ТАПБ ЩЗ була призначена 871 із цих пацієнтів (78,5% від загальної кількості). Із них 3,9% відмовилися від процедури, а 3,6% – не з'явилися на пункцію. 806 учасників з'явилися на ТАПБ ЩЗ. У 14,8% тих, хто прибув на пункцію, після повторного обстеження необхідність її проведення була скасована. Отже, біопсію фактично виконано в 687 пацієнтів, що становить 78,9% від числа всіх, кому вона була показана.

За результатами цитологічного дослідження пунктів, 187 учасників (27,2% від тих, кому проведено ТАПБ ЩЗ) отримали направлення на хірургічне лікування. Із них 8,6% пацієнтів не з'явилися на операцію, а 0,5% (1 особа) відмовилася від хірургічного лікування. Серед 170 пацієнтів, які прибули на операцію, у 13,5% після додаткової консультації ендокринолога та хірурга необхідність операції була скасована. Окрім того, 5 пацієнтів із вузловою патологією оперувалися за власним бажанням в інших медичних закладах (вони включені до загальної кількості прооперованих, але не враховані в аналізі відгуку на направлення). Загалом операцію на ЩЗ виконано в 152 членів когорти (147 у базовій установі Проекту і 5 в інших), тобто хірургічного лікування зазнав приблизно кожен восьмий учасник із вперше виявленими вузлами.

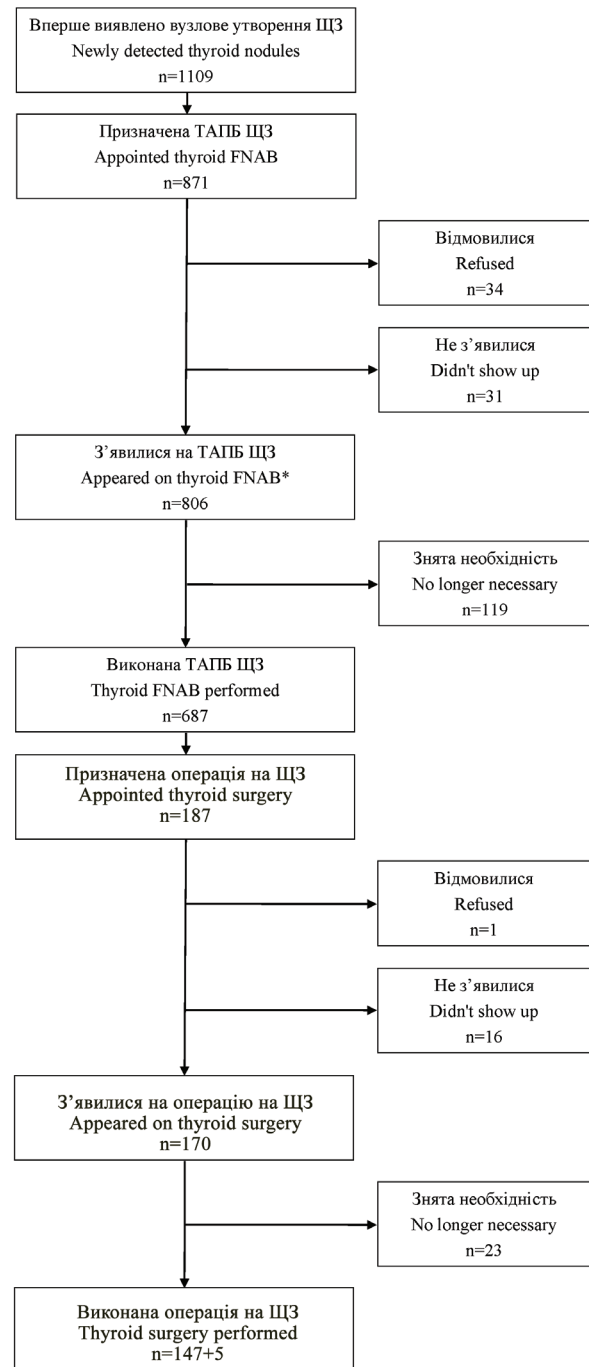


Рис. Блок-схема учасників Проекту з вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ, які пройшли ТАПБ ЩЗ і операцію на ЩЗ.

Fig. Flowchart of Project participants with newly detected thyroid nodules that underwent thyroid FNAB and thyroid surgery.

Note. * FNAB fine-needle aspiration biopsy.

Загальна характеристика учасників Проекту з вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ за даними УЗД наведена в табл. 1.

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Загальна характеристика учасників Проекту з вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ за даними УЗД**Table 1.** General characteristics of Project participants with newly detected thyroid nodules according to ultrasound data

Показники Indicators	Вузлові утворення ЩЗ Thyroid nodules	ТАПБ ЩЗ Thyroid FNAB	Операція на ЩЗ Thyroid surgery
Кількість осіб, n Number of persons, n	1109	687	152
Стать Gender			
Чоловіча Male	358 (32,3%)	204 (29,7%)	50 (32,9%)
Жіноча Female	751 (67,7%)	483 (70,3%)	102 (67,1%)
Вік на момент аварії на ЧАЕС, роки Age at the time of the Chernobyl accident, years			
≤4	309 (27,9%)	193 (28,1%)	49 (32,2%)
5-9	280 (25,2%)	176 (25,6%)	32 (21,1%)
10-14	410 (37,0%)	253 (36,8%)	57 (37,5%)
≥15	110 (9,9%)	65 (9,5%)	14 (9,2%)
M±m (n)	8,36±0,15 (1109)	8,27±0,19 (687)	7,86±0,40 (152)
Me [Q1; Q3]	9 [4; 12]	9 [4; 12]	9 [3; 12]
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	0; 18	0; 18	0; 18
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	8,00-9,00	8,00-10,00	7,00-10,00
Вік на момент виявлення вузла ЩЗ, роки Age at the time of thyroid node detection, years			
15-20	188 (17,0%)	128 (18,6%)	38 (25,0%)
21-25	286 (25,8%)	172 (25,1%)	30 (19,7%)
26-30	371 (33,4%)	239 (34,8%)	50 (32,9%)
31-35	247 (22,3%)	141 (20,5%)	32 (21,1%)
36-38	17 (1,5%)	7 (1,0%)	2 (1,3%)
M±m (n)	26,25±0,15 (1109)	25,93±0,20 (687)	25,57±0,44 (152)
Me [Q1; Q3]	27 [22; 30]	26 [22; 30]	26 [20,5; 30]
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	15; 38	15; 38	15; 36
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	26,00-27,00	26,00-27,00	25,00-28,00
Місце проживання на момент аварії на ЧАЕС Residence place at the time of Chernobyl accident			
Житомирська область Zhytomyr oblast	329 (29,7%)	178 (25,9%)	38 (25,0%)
Київська область Kyiv oblast	167 (15,0%)	116 (16,9%)	29 (19,1%)
Чернігівська область Chernihiv oblast	613 (55,3%)	393 (57,2%)	85 (55,9%)
Тип місця проживання на момент аварії на ЧАЕС Type of residence place at the time of Chernobyl accident			

Продовження таблиці 1

Показники Indicators	Вузлові утворення ЩЗ Thyroid nodules	ТАПБ ЩЗ Thyroid FNAB	Операція на ЩЗ Thyroid surgery
сільський rural	754 (68,0%)	455 (66,2%)	98 (64,5%)
міський urban	355 (32,0%)	232 (33,8%)	54 (35,5%)
Доза опромінення ЩЗ, Гр Thyroid radiation dose, Gy			
<0,3	650 (58,6%)	380 (55,3%)	77 (50,7%)
0,3-1,0	239 (21,6%)	152 (22,1%)	30 (19,7%)
>1,0	220 (19,8%)	155 (22,6%)	45 (29,6%)

Порівняння характеристик учасників залежно від участі в медичних процедурах

ТАПБ ЩЗ. Порівняння соціально-демографічних та дозових характеристик між учасни-

ками, що були направлені на ТАПБ ЩЗ, і тими, хто прийшов на цю процедуру, не виявило статистично значущих відмінностей за більшістю показників (табл. 2).

Таблиця 2. Загальна характеристика учасників Проекту, направлених на ТАПБ ЩЗ

Table 2. General characteristics of Project participants who were referred for thyroid FNAB

Показники Indicators	Направлені Referred	З'явилися* Appeared*	Не з'явилися** Didn't show up**	p-value***
Кількість осіб, n Number of persons, n	871	806 (92,5%)	65 (7,5%)	
Стать Gender				
Чоловіча Male	268 (30,8%)	248 (30,8%)	20 (30,8%)	1,000
Жіноча Female	603 (69,2%)	558 (69,2%)	45 (69,2%)	
Вік на момент аварії на ЧАЕС, роки Age at the time of the Chernobyl accident, years				
≤4	235 (27,0%)	221 (27,4%)	14 (21,5%)	0,572
5-9	227 (26,1%)	210 (26,1%)	17 (26,2%)	
10-14	324 (32,7%)	299 (37,1%)	25 (38,5%)	
≥15	85 (9,8%)	76 (9,4%)	9 (13,8%)	
Місце проживання на момент аварії на ЧАЕС Residence place at the time of Chernobyl accident				
Житомирська область Zhytomyr oblast	253 (29,0%)	225 (27,9%)	28 (43,1%)	0,027
Київська область Kyiv oblast	134 (15,4%)	124 (15,4%)	10 (15,4%)	
Чернігівська область Chernihiv oblast	484 (55,6%)	457 (56,7%)	27 (41,5%)	
Тип місця проживання на момент аварії на ЧАЕС Type of residence place at the time of Chernobyl accident				
сільський rural	591 (67,9%)	544 (67,5%)	47 (72,3%)	0,424

Показники Indicators	Направлені Reffered	З'явилися* Appeared*	Не з'явилися** Didn't show up**	p-value***
міський urban	280 (32,1%)	262 (32,5%)	18 (2,7%)	
Доза опромінення ЩЗ, Гр Thyroid radiation dose, Gy				0,297
<0,3	496 (56,9%)	453 (56,2%)	43 (6,2%)	
0,3-1,0	189 (21,7%)	178 (22,1%)	11 (1,9%)	
>1,0	186 (21,4%)	175 (21,7%)	11 (1,9%)	

Примітка: * – незалежно від факту проведення ТАПБ ЩЗ (проведена чи знята необхідність); ** – відмовився від ТАПБ ЩЗ чи не з'явився; *** – Pearson Chi-Square вважався статистично значимим при значеннях $p < 0,05$.

Note: * – regardless of the fact of thyroid FNAB (performed or removed); ** – refused thyroid FNAB or did not appear; *** – Pearson Chi-Square was considered statistically significant at values $p < 0.05$.

Зокрема:

- **Стать:** частка чоловіків і жінок була повністю однакова серед тих, хто з'явився на пункцію, і тих, хто не з'явився. Іншими словами, жінки і чоловіки брали участь у процедурі пропорційно до їх представлення в когорті.
- **Вік:** розподіл віку на момент аварії на ЧАЕС практично не відрізнявся між групами. Наприклад, частка наймолодших учасників (≤ 4 роки в 1986 р.) становила 27,0% серед тих, хто був направлений на ТАПБ ЩЗ, проти 27,4% серед тих, хто з'явився на неї ($p=0,572$). Аналогічно, середні та старші вікові категорії були представлені подібно.
- **Тип місця проживання:** місце проживання на час аварії (місто чи село) не мало істотного впливу на явку. Частка сільських жителів серед направлених на біопсію (67,9%), була схожою до неї серед учасників, що з'явилися (67,5%, $p=0,424$).
- **Область проживання:** єдина помітна різниця стосувалася регіону. Серед учасників, які не з'явилися на призначену пункцію, було більше мешканців Житомирської області (43,1% проти 28% у групі, що з'явилась) та менше – із Чернігівської (41,5% проти 56%). Найімовірніше, ця географічна диспропорція відображає логістичні труднощі (віддаленість проживання від інституту, де проводилось обстеження, тощо). І хоча вона є статистично значущою ($p=0,027$), вона не супроводжувалась відмінностями в інших характеристиках запрошених на ТАПБ учасників і, що важливо, за рахунок високого рівня відгуку регіональне представництво тих, хто відгукнувся

на запрошення на біопсію, виявилось подібним до початкового розподілу запрошених – 56,7% проти 55,6% для Житомирської області та 27,9% проти 29,0% для Чернігівської.

- **Доза опромінення:** рівень отриманої дози радіації на ЩЗ не впливав на участь у явці на обстеження. Розподіл доз серед тих, хто не пройшов ТАПБ ЩЗ, практично збігався з рештою ($p=0,297$).

Варто зазначити, що в рамках Проєкту було вжито додаткових заходів для заохочення участі: організували централізоване транспортування учасників до клініки для проведення ТАПБ ЩЗ та повторно запрошували тих, хто спочатку не відгукнувся або відмовився. Це сприяло високому рівню відгуку на діагностичному етапі (понад 90% запланованих біопсій проведено).

Приблизно 10–15% учасників Проєкту проходили ТАПБ ЩЗ у день виявлення вузлового утворення (табл. 3). Усі такі пацієнти були обстежені стаціонарною бригадою на базі Інституту, причому рішення щодо необхідності проведення ТАПБ ЩЗ ухвалював лікар-ендокринолог безпосередньо під час обстеження. Відносно високий відсоток проведення ТАПБ ЩЗ протягом перших семи днів після виявлення вузлових утворень пояснюється практикою централізованого перевезення пацієнтів до Інституту для пункції, якої дотримувалися під час виїзних обстежень учасників Проєкту в регіонах. Схожа тенденція спостерігалася і щодо інтервалу часу від моменту направлення на ТАПБ ЩЗ до виконання процедури, оскільки в переважній більшості випадків ендокринологи направляли пацієнтів на пункцію в день виявлення вузлових утворень.

Таблиця 3. Розподіл учасників Проєкту з вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ за даними УЗД і проведеною ТАПБ ЩЗ за циклами обстеження**Table 3.** Distribution of Project participants with newly detected thyroid nodules according to ultrasound data and thyroid FNAB by examination cycles

Показники Indicators	Показники Indicators			Всього Total
	2	3	4	
Кількість осіб із вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ, n Number of persons with newly detected thyroid nodules, n	328	394	387	1109
Кількість осіб із проведеною ТАПБ ЩЗ, n Number of persons with thyroid FNAB, n	232	251	204	687
Стать Gender				
Чоловіча Male	72 (31,0%)	75 (29,9%)	57 (27,9%)	204 (29,7%)
Жіноча Female	160 (69,0%)	176 (70,1%)	147 (72,1%)	483 (70,3%)
Вік на момент проведення ТАПБ ЩЗ, роки Age at the time of thyroid FNAB, years				
15-20	58 (25,0%)	34 (13,5%)	5 (2,5%)	97 (14,1%)
21-25	50 (21,6%)	54 (21,5%)	32 (15,7%)	136 (19,8%)
26-30	75 (32,3%)	73 (29,1%)	46 (22,5%)	194 (28,3%)
31-35	36 (15,5%)	69 (27,5%)	58 (28,4%)	163 (23,7%)
36-40	6 (2,6%)	12 (4,8%)	41 (20,1%)	59 (8,6%)
>40	7 (3,0%)	9 (3,6%)	22 (10,8%)	38 (5,5%)
M±m (n)	25,62±0,41 (232)	27,95±0,38 (251)	32,13±0,45 (204)	28,40±0,26 (687)
Me [Q1; Q3]	26 [20,5; 30]	28 [23; 32]	32 [27; 37]	28 [23; 32]
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	16; 45	17; 45	19; 47	16; 47
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	25,00-27,00	27,00-29,00	31,00-33,00	28,00-29,00
Доза опромінення ЩЗ, Гр Thyroid radiation dose, Gy				
<0,3	121 (52,2%)	139 (55,4%)	120 (58,8%)	380 (55,3%)
0,3-1,0	49 (21,1%)	54 (21,5%)	49 (24,0%)	152 (22,1%)
>1,0	62 (26,7%)	58 (23,1%)	35 (17,2%)	155 (22,6%)
Час після виявлення вузлових утворень ЩЗ Time after thyroid nodules detection				
у день виявлення 1-7 днів / 1-7 days	24 (10,3%)	39 (15,5%)	26 (12,7%)	89 (13,0%)
8-31 день / 8-31 day	58 (25,0%)	71 (28,3%)	30 (14,7%)	159 (23,2%)
1-12 місяців / 1-12 months	37 (16,0%)	25 (10,0%)	8 (3,9%)	70 (10,2%)
1-2 роки / 1-2 years	42 (18,1%)	50 (19,9%)	25 (12,3%)	117 (17,0%)
1-2 роки / 1-2 years	10 (4,3%)	7 (2,8%)	5 (2,5%)	22 (3,2%)
3-4 роки / 3-4 years	33 (14,2%)	16 (6,4%)	33 (16,2%)	82 (11,9%)
≥5 років / ≥5 years	28 (12,1%)	43 (17,1%)	77 (37,7%)	148 (21,5%)
M±m (n) *	19,82±2,77 (232)	24,35±3,12 (251)	49,58±3,91 (204)	30,31±1,93 (687)
Me [Q1; Q3] *	0 [0; 24]	0 [0; 22,5]	38,5 [0; 88]	1 [0; 39]
Мінімальне і максимальне значення * Minimum and maximum value *	0; 221	0; 198	0; 173	0; 221
95% довірчий інтервал Me * 95% confidence interval Me *	0,00-2,00	0,00-1,00	10,00-42,00	1,00-2,00

Показники Indicators	Показники Indicators			Всього Total
	2	3	4	
Час після направлення на ТАПБ ЩЗ Time after referral for thyroid FNAB				
у день направлення / on the day of referral	42 (18,1%)	57 (22,7%)	66 (32,4%)	165 (24,0%)
1-7 днів / 1-7 days	68 (29,3%)	79 (31,5%)	45 (22,1%)	192 (28,0%)
8-31 день / 8-31 day	40 (17,2%)	33 (13,1%)	20 (9,8%)	93 (13,5%)
1-12 місяців / 1-12 months	48 (20,7%)	53 (21,1%)	40 (19,6%)	141 (20,5%)
1-2 роки / 1-2 years	8 (3,5%)	5 (2,0%)	17 (8,3%)	30 (4,4%)
3-4 роки / 3-4 years	14 (6,0%)	8 (3,2%)	6 (2,9%)	28 (4,1%)
≥5 років / ≥5 years	12 (5,2%)	16 (6,4%)	10 (4,9%)	38 (5,5%)
M±m (n) *	9,36±2,01 (232)	10,81±2,22 (251)	8,09±1,64 (204)	9,51±1,17 (687)
Me [Q1; Q3] *	0 [0; 2,5]	0 [0; 2]	0 [0; 3]	0 [0; 2]
Мінімальне і максимальне значення *	0; 221	0; 192	0; 170	0; 221
Minimum and maximum value *				
95% довірчий інтервал Me *	0,00-0,00	0,00-0,00	0,00-0,00	0,00-0,00
95% confidence interval Me *				

Примітка. * – показники вказані в місяцях.

Note. * – indicators are given in months.

Окрема частка учасників Проєкту з різних причин не з'явилася на призначену ТАПБ ЩЗ або відмовилася від процедури. У таких випадках списки цих осіб передавалися епідеміологічній групі Проєкту, яка відповідала за подальше запрошення пацієнтів для проведення ТАПБ ЩЗ. Для залучення таких учасників застосовувалися кілька методів:

- письмові запрошення поштою – надсилалися офіційні листи із проханням з'явитися для проведення ТАПБ ЩЗ;
- телефонні нагадування – здійснювалися телефонні дзвінки (часто повторно) аж до отримання від пацієнта згоди на процедуру або категоричної відмови;
- залучення місцевих медичних працівників – медичні працівники за місцем проживання учасників проєкту інформували та запрошували їх пройти ТАПБ ЩЗ особисто.

Такий комплексний підхід дозволяв підвищити охоплення учасників Проєкту проведенням ТАПБ ЩЗ навіть у випадках первинної неяви чи початкової відмови від маніпуляції.

Хірургічне втручання на ЩЗ. Серед 187 пацієнтів, яким за результатами обстеження в рамках Проєкту було рекомендовано хірургічне лікування, 170 (90,9%) з'явилися на операцію, тоді як 17 (9,1%) не взяли участі в цьому етапі (**табл. 4**).

Порівняння соціально-демографічних та дозових характеристик між цими двома групами не виявило статистично значущих відмінностей. Зокрема, частка чоловіків у групі, яка була направлена на операцію, становила 32,6%, тоді як серед тих, хто з'явився на неї, – 33,5%, що не є статистично значущою різницею ($p=0,402$). Вікові групи були представлені пропорційно, як і тип населеного пункту проживання. Розподіл за областю проживання та за категорією дози опромінення також не демонстрував суттєвих міжгрупових відмінностей. Відсутність помітних розбіжностей свідчить про однорідність груп і, зважаючи на малу кількість учасників, які вибули на цьому етапі (усього 17 на всю когорту), є очікуваною.

Зведені характеристики учасників Проєкту, які пройшли хірургічне втручання на ЩЗ у різні цикли обстеження, подано в **табл. 5**.

Обговорення

Отримані результати демонструють високий рівень участі членів когорти в діагностичних і лікувальних процедурах (понад 90% для ТАПБ ЩЗ і хірургічних втручань на ЩЗ), що є вагомим показником якості виконання довготривалого когортного дослідження. Такий рівень відгуку свідчить про ефективну організацію скринінгу, належну комунікацію з учасниками

Таблиця 4. Загальна характеристика учасників Проекту, направлених на операцію на ЩЗ**Table 4.** General characteristics of Project participants who were referred for thyroid surgery

Показники Indicators	Направлені Sent	З'явилися* Appeared*	Не з'явилися** Didn't show up**	p-value***
Кількість осіб, n Number of persons, n	187	170 (90,9%)	17 (9,1%)	
Стать Sex				
Чоловіча Male	61 (32,6%)	57 (33,5%)	4 (23,5%)	0,402
Жіноча Female	126 (67,4%)	113 (66,5%)	13 (76,5%)	
Вік на момент аварії на ЧАЕС, роки Age at the time of the Chernobyl accident, years				
≤4	60 (32,1%)	53 (31,2%)	7 (41,2%)	0,806
5-9	41 (21,9%)	37 (21,8%)	4 (23,5%)	
10-14	70 (37,4%)	65 (38,2%)	5 (29,4%)	
≥15	16 (8,6%)	15 (8,8%)	1 (5,9%)	
Місце проживання на момент аварії на ЧАЕС Place of residence at the time of Chernobyl accident				
Житомирська область Zhytomyr oblast	50 (26,7%)	45 (26,5%)	5 (29,4%)	0,821
Київська область Kyiv oblast	36 (19,3%)	32 (18,8%)	4 (23,5%)	
Чернігівська область Chernihiv oblast	101 (54,0%)	93 (54,7%)	8 (47,1%)	
Тип місця проживання на момент аварії на ЧАЕС Type of residence place at the time of Chernobyl accident				
сільський rural	115 (61,5%)	105 (61,8%)	10 (58,8%)	0,812
міський urban	72 (38,5%)	65 (38,2%)	7 (41,2%)	
Доза опромінення ЩЗ, Гр Thyroid radiation dose, Gy				
<0,3	93 (49,7%)	87 (51,2%)	6 (35,3%)	0,192
0,3-1,0	36 (19,3%)	30 (17,6%)	6 (35,3%)	
>1,0	58 (31,0%)	53 (31,2%)	5 (29,4%)	

Примітка. * – незалежно від факту проведення операції на ЩЗ (проведена чи знята необхідність); ** – відмовився від операції на ЩЗ чи не з'явився; *** – Pearson Chi-Square вважався статистично значимим при значеннях $p < 0,05$.

Note. * – regardless of the fact of thyroid surgery (performed or removed); ** – refused the thyroid or did not appear; *** – Pearson Chi-Square was considered statistically significant at values $p < 0.05$.

та їх довіру до установи-організатора з української сторони – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Висока залученість учасників підсилює вірогідність клініко-епідеміологічних висновків та знижує ризик селективного вибуття,

яке є однією з головних причин систематичних похибок у довготривалих спостереженнях.

У ході аналізу не виявлено вірогідних відмінностей між учасниками, для яких була виявлена необхідність ТАПБ ЩЗ чи операції на ЩЗ, і тими, хто з'явився на них, за більшістю

Оригінальні дослідження

Таблиця 5. Розподіл учасників Проекту з вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ за даними УЗД і хірургічним втручанням на ЩЗ за циклами обстеження

Table 5. Distribution of Project participants with newly detected thyroid nodules according to ultrasound data and thyroid surgery by examination cycles

Показники Indicators	Цикли обстеження Examination cycles			Всього Total
	2	3	4	
Кількість осіб із вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ, n Number of persons with newly detected thyroid nodules, n	328	394	387	1109
Кількість осіб з хірургічним втручанням на ЩЗ, n Number of persons with thyroid surgery, n	56	47	49	152
Стать Gender				
Чоловіча Male	18 (32,1%)	17 (36,2%)	15 (30,6%)	50 (32,9%)
Жіноча Female	38 (67,9%)	30 (63,8%)	34 (69,4%)	102 (67,1%)
Вік на момент хірургічного втручання на ЩЗ, роки Age at the time of thyroid surgery, years				
15-20	11 (19,6%)	6 (12,8%)	1 (2,0%)	18 (11,8%)
21-25	10 (17,9%)	5 (10,6%)	3 (6,1%)	18 (11,8%)
26-30	11 (19,6%)	10 (21,3%)	10 (20,4%)	31 (20,4%)
31-35	17 (30,4%)	11 (23,4%)	16 (32,7%)	44 (29,0%)
36-40	4 (7,1%)	11 (23,4%)	13 (26,5%)	28 (18,4%)
>40	3 (5,4%)	4 (8,5%)	6 (12,3%)	13 (8,6%)
M±m (n)	28,02±0,96 (56)	31,19±1,07 (47)	33,53±0,88 (49)	30,78±0,59 (152)
Me [Q1; Q3]	29 [22; 32]	31 [27,5; 37]	33 [30; 38]	31 [27; 36]
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	16; 48	19; 45	20; 46	16; 48
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	27,00-31,00	29,00-35,00	32,00-36,00	30,00-32,00
Доза опромінення ЩЗ, Гр Thyroid radiation dose, Gy				
<0,3	21 (37,5%)	23 (48,9%)	33 (67,3%)	77 (50,7%)
0,3-1,0	12 (21,4%)	13 (27,7%)	5 (10,2%)	30 (19,7%)
>1,0	23 (41,1%)	11 (23,4%)	11 (22,5%)	45 (29,6%)
Час після виявлення вузлових утворень ЩЗ Time after thyroid nodules detection				
≤3 місяців / ≤3 months	12 (21,4%)	6 (12,8%)	5 (10,2%)	23 (15,1%)
4-6 місяців / 4-6 months	6 (10,7%)	3 (6,4%)	5 (10,2%)	14 (9,2%)
7-9 місяців / 7-9 months	5 (8,9%)	3 (6,4%)	1 (2,0%)	9 (5,9%)
10-12 місяців / 10-12 months	0 (0,0%)	2 (4,2%)	1 (2,0%)	3 (2,0%)
1-2 роки / 1-2 years	4 (7,2%)	3 (6,4%)	3 (6,1%)	10 (6,6%)
3-4 роки / 3-4 years	7 (12,5%)	7 (14,9%)	6 (12,3%)	20 (13,2%)
≥5 років / ≥5 years	22 (39,3%)	23 (48,9%)	28 (57,2%)	73 (48,0%)
M±m (n) *	59,14±9,00 (56)	69,85±9,09 (47)	60,59±6,94 (49)	62,92±4,87 (152)
Me [Q1; Q3] *	33,5 [4; 101,5]	46 [8; 124]	49 [18; 96]	45 [6; 113,5]
Мінімальне і максимальне значення * Minimum and maximum value *	0; 219	0; 189	0; 168	0; 219
95% довірчий інтервал Me * 95% confidence interval Me *	7,00-59,00	23,00-108,00	43,00-74,00	29,00-65,00

Продовження таблиці 5

Показники Indicators	Цикли обстеження Examination cycles			Всього Total
	2	3	4	
Час після направлення на операцію на ЩЗ Time after referral for thyroid surgery				
≤3 місяців / ≤3 months	37 (69,8%)	25 (53,2%)	33 (70,2%)	95 (64,6%)
4-6 місяців / 4-6 months	7 (13,2%)	4 (8,5%)	5 (10,7%)	16 (10,9%)
7-9 місяців / 7-9 months	4 (7,5%)	2 (4,2%)	3 (6,4%)	9 (6,1%)
10-12 місяців / 10-12 months	0 (0,0%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	2 (1,4%)
1-2 роки / 1-2 years	2 (3,8%)	6 (12,8%)	3 (6,4%)	11 (7,5%)
3-4 роки / 3-4 years	1 (1,9%)	3 (6,4%)	1 (2,1%)	5 (3,4%)
≥5 років / ≥5 years	2 (3,8%)	6 (12,8%)	1 (2,1%)	9 (6,1%)
M±m (n) *	5,85±2,31 (53)	17,36±4,72 (47)	4,34±1,51 (47)	9,05±1,84 (147)
Me [Q1; Q3] *	1 [0; 3]	2 [1; 16]	0 [0; 3]	1 [0; 5]
Мінімальне і максимальне значення * Minimum and maximum value *	0; 87	0; 126	0; 61	0; 126
95% довірчий інтервал Me * 95% confidence interval Me *	1,00-2,00	1,00-7,00	0,00-1,50	1,00-2,00

Примітка. * - показники вказані в місяцях.

Note. * - indicators are given in months.

демографічних характеристик, включно зі статтю, віком і дозою опромінення. Це свідчить про відсутність селективності вибуття за основними показниками, а отже – про стабільність та репрезентативність когорти.

Єдина статистично значуща різниця зафіксована щодо області проживання учасників Проєкту на момент аварії на ЧАЕС, однак цей чинник не має клінічного чи дозового підтексту і, найімовірніше, відображає організаційні чи транспортні відмінності в доступі до спеціалізованих процедур.

Узгодженість вікових, дозових і територіальних характеристик групи пацієнтів, які були направлені на лікувально-діагностичні процедури, із групою тих, хто з'явився на них, забезпечує надійність оцінки залежності «доза-ефект» для вузлової патології та злоякісних новоутворень ЩЗ. Це має особливе значення для аналізу ризику раку ЩЗ у віддалений післяаварійний період, коли навіть мінімальні відхилення в структурі вибірки можуть зумовлювати спотворення кінцевих оцінок відносного ризику.

Загалом результати не вказують на систематичне селективне вибуття учасників за соціально-демографічними чи радіаційними факторами. Інакше кажучи, розподіл пацієнтів, які пройшли діагностичні та лікувальні етапи, не

мав суттєвих відмінностей від тих, хто був на них запрошений, за віком, статтю, місцем проживання чи дозою опромінення. Виявлена регіональна різниця (дещо нижча явка учасників з Житомирщини) радше має організаційне підґрунтя і не корелює з основними епідеміологічними змінними, тож навряд чи здатна спотворити оцінки ризику. Селективний недовідгук є серйозним ризиком у довготривалих когортних дослідженнях, оскільки у випадку, коли ймовірність участі пов'язана і з рівнем експозиції, і з частотою захворювання, можуть виникати систематичні похибки в оцінках ризику. У нашому аналізі таких упереджень не виявлено. Навпаки, вибірки учасників, що пройшли ТАПБ ЩЗ та операцію на ЩЗ, можна вважати репрезентативними для всієї групи когортних пацієнтів із вперше виявленими вузловими утвореннями та тієї частки, що була направлена на ці процедури. Відповідно, селективне вибуття в цьому Проєкті мінімальне і не має значущого впливу на оцінку ризиків вузлових уражень чи раку ЩЗ у межах дослідження.

Із практичної точки зору, ефективність залучення учасників до діагностичних процедур визначалась поєднанням багатьох чинників: високою довірою до Інституту як провідного наукового центру, інформаційною підтримкою на

Оригінальні дослідження

місцях, допомогою місцевих медичних працівників, організацією перевезення, компенсацією витрат і низкою інших.

Підтверджено, що поєднання централізованих і локальних стратегій запрошення – зокрема, повторних телефонних і письмових контактів – забезпечує найвищий рівень респондентності, що узгоджується з результатами міжнародних метааналізів [23-25].

Аналіз численних досліджень свідчить про ефективність комплексного підходу до залучення учасників у скринінгові програми.

Так, одним із найрезультативніших методів визнано надсилання персоналізованих листів-запрошень. Згідно з метааналізом 38 рандомізованих контрольованих досліджень такий формат суттєво підвищує рівень участі в скринінгах, особливо в умовах, де відсутні систематизовані програми охоплення населення [23]. При порівнянні ефективності різних форматів комунікації було встановлено, що паперові листи мають перевагу над телефонними дзвінками чи SMS: саме вони забезпечували найвищий рівень відгуку серед запрошених [25].

Принципово важливим є також застосування багатоетапного підходу до рекрутингу. За результатами дослідження попереднє обстеження потенційних учасників або декілька етапів взаємодії до моменту основного запрошення збільшували ймовірність позитивної відповіді [24]. Такі стратегічні заходи дозволяють зменшити рівень вибування і формують стійке відчуття залученості з боку респондентів.

Не менш значущим чинником виявилася система попередніх повідомлень та нагадувань. Так, попереднє інформування учасників про майбутню участь у дослідженні (prenotification), як і подальші нагадування (через повторні контакти), достовірно збільшували показники явки [26]. Повторне надсилання запрошення особам, які не відповіли на перше, також забезпечувало зростання загального охоплення [27].

Однак варто враховувати деякі демографічні відмінності: нижчий рівень відповідей спостерігався серед молодших респондентів, а також серед чоловіків, що було зафіксовано в скринінгових програмах для вразливих категорій населення [28].

Крім технічних та логістичних факторів, критичне значення має формування довіри до дослідження. Огляд 28 клінічних досліджень за-

свідчив, що рішення пацієнтів про участь залежить від їхнього розуміння мети дослідження і пов'язаних процедур, уміння зважити ризики та переваги запропонованих втручань, а також від наявності довіри до команди дослідників і установи в цілому [29]. Таким чином, ключовими передумовами ефективного запрошення є прозора комунікація, соціальна підтримка і чітко сформована репутація дослідницького проєкту.

Водночас наше дослідження виявило і чинники, що стримували участь певної частини цільової когорти. Однією з головних причин була безсимптомність перебігу вузлової патології ЩЗ, що сприяло дещо зневажливому ставленню до необхідності обстеження. Значна частина потенційних учасників також виявляла побоювання щодо проведення медичних процедур, зокрема біопсії та операції, що впливало на їхню готовність до участі.

Окрему проблему становили часові та логістичні обмеження. Для мешканців віддалених регіонів складність приїзду до Інституту, а також брак вільного часу могли бути вагомими бар'єрами. Додатково, матеріальні труднощі, навіть попри наявну компенсацію витрат, залишалися чинником, що знижував рівень залучення до Проєкту серед економічно вразливих категорій населення.

У перспективі це вимагає адаптації програм спостереження з урахуванням соціально-економічних особливостей популяції – зокрема, впровадження дистанційного інформування, гнучкого графіка обстежень, та активної участі первинної ланки медицини.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що Українсько-Американська тиреоїдна когорта є прикладом високоякісного епідеміологічного проєкту, в якому вдалося забезпечити не лише системність спостережень, але й утримання вибірки протягом тривалого часу. Високий рівень відгуку на ТАПБ ЩЗ і хірургічне лікування підтверджує ефективність організаційних механізмів та довіру учасників когорти до проєкту. Це, зі свого боку, зменшує ризик систематичних помилок, пов'язаних із селективним вибуттям, і забезпечує валідність оцінок ризику вузлових уражень і тиреоїдного раку в залежності від дози опромінення. Дані цього дослідження можуть бути використані для вдосконалення методології когортних спостережень у пострадіаційних популяціях, зокрема для розробки

адаптивних стратегій рекрутингу та утримання учасників, що особливо важливо в умовах тривалого латентного періоду розвитку ендокринних порушень.

Висновки

1. Високі показники участі у проведенні тонкоголовкової аспіраційної пункційної біопсії щитоподібної залози (92,5%) та хірургічного втручання на цій залозі (90,9%) засвідчують ефективну організацію дослідження та належний рівень залучення учасників до повторних клінічних обстежень.

2. Порівняння характеристик учасників, яким було показано тонкоголовкову аспіраційну пункційну біопсію або хірургічне втручання, з особами, які фактично пройшли ці процедури, не виявило статистично значущих відмінностей за основними соціально-демографічними показниками (за винятком місця проживання в групі, направлений на пункцію). Отримані результати не демонструють наявності селективного вибуття і підтверджують репрезентативність вибірки на обох етапах дослідження.

3. Підтримання високої якості когорти впродовж тривалого часу – зокрема, стабільності складу учасників, достатнього рівня участі в повторних клінічних обстеженнях забезпечує репрезентативність даних, що підвищує достовірність аналізу «доза-ефект» і надійність оцінок ризику в довготривалому спостереженні.

Список використаної літератури

- Lash TL, VanderWeele TJ, Haneuse S, Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW)/Wolters Kluwer; 2021. 1250 p.
- Porta M. (ed.). *A Dictionary of Epidemiology*. 7th ed. Oxford University Press; 2023.
- Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Apr;3(4):286-95. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.
- Pasqual E, O'Brien K, Rinaldi S, Sandler DP, Kitahara CM. Obesity, obesity-related metabolic conditions, and risk of thyroid cancer in women: results from a prospective cohort study (Sister Study). *Lancet Reg Health Am*. 2023 Jun 14;23:100537. doi: 10.1016/j.lana.2023.100537.
- Tang Møllehave L, Knudsen N, Linneberg A, Bülow Pedersen I, Ravn-Haren G, Madsen AL, et al. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease (DanThyr): history and implications. *Eur Thyroid J*. 2024 May 20;13(3):e230230. doi: 10.1530/ETJ-23-0230.
- Stezhko VA, Buglova EE, Danilova LI, Drozd VM, Krysenko NA, Lesnikova NR, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: objectives, design and methods. *Radiat Res*. 2004 Apr;161(4):481-92. doi: 10.1667/3148.
- Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jul 5;98(13):897-903. doi: 10.1093/jnci/djj244.
- Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynyk VA, Lubin JH, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect*. 2011 Jul;119(7):933-9. doi: 10.1289/ehp.1002674.
- Tronko M, Brenner AV, Bogdanova T, Shpak V, Oliynyk V, Cahoon EK, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int J Cancer*. 2017 Oct 15;141(8):1585-1588. doi: 10.1002/ijc.30857.
- Hatch M, Brenner AV, Cahoon EK, Drozdovitch V, Little MP, Bogdanova T, et al. Thyroid Cancer and Benign Nodules After Exposure In Utero to Fallout From Chernobyl. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jan 1;104(1):41-48. doi: 10.1210/jc.2018-00847.
- Cahoon EK, Grimm E, Mabuchi K, Mai JZ, Zhang R, Drozdovitch V, et al. Prevalence of thyroid nodules in residents of Ukraine exposed as children or adolescents to iodine-131 from the Chernobyl accident. *Thyroid*. 2024 Jul;34(7):890-8. doi: 10.1089/thy.2023.0654.
- Tronko MD, Brenner AV, Oliynyk VA, Robbins J, McConnell RJ, et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000). *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4344-51. doi: 10.1210/jc.2006-0498.
- Ostroumova E, Brenner A, Oliynyk V, McConnell R, Robbins J, Terekhova G, et al. Subclinical hypothyroidism after radioiodine exposure: Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident (1998-2000). *Environ Health Perspect*. 2009 May;117(5):745-50. doi:10.1289/ehp.0800184.
- Hatch M, Furukawa K, Brenner A, Olinyk V, Ron E, Zablotska L, et al. Prevalence of hyperthyroidism after exposure during childhood or adolescence to radioiodines from the chornobyl nuclear accident: dose-response results from the Ukrainian-American Cohort Study. *Radiat Res*. 2010 Dec;174(6):763-72. doi: 10.1667/RR2003.1.
- Suzuki S, Suzuki S, Fukushima T, Midorikawa S, Shimura H, Matsuzuka T, et al. Comprehensive survey results of childhood thyroid ultrasound examinations in Fukushima in the first four years after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident. *Thyroid*. 2016 Jun;26(6):843-51. doi: 10.1089/thy.2015.0564.
- Kaplan RM, Atkins CJ. Selective attrition causes overestimates of treatment effects in studies of weight loss. *Addict Behav*. 1987;12(3):297-302. doi: 10.1016/0306-4603(87)90044-x.
- Weuve J, Tchetgen Tchetgen EJ, Glymour MM, Beck TL, Aggarwal NT, Wilson RS, et al. Accounting for bias due to selective attrition: the example of smoking and cognitive decline. *Epidemiology*. 2012 Jan;23(1):119-28. doi: 10.1097/EDE.0b013e318230e861.
- Flaus-Furmaniuk A, Fianu A, Lenclume V, Chirpaz E, Balcou-Debussche M, Debussche X, et al. Attrition and social vulnerability during 2-year-long structured care in type 2 diabetes, the ERMIES randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord*. 2022 Dec 13;22(1):314. doi: 10.1186/s12902-022-01211-3.
- Völzke H, Haring R, Schmidt CO, Alte D, Kramer A, Hoffmann W, et al. Does response bias influence population studies of thyroid disorders? *Thyroid*. 2008 Aug;18(8):873-8. doi: 10.1089/thy.2007.0401.
- Shahrokh Esfahani S, Tabatabaee A, Aminorroaya A, Amini M, Feizi A, Janghorbani M, et al. Isfahan Thyroid Cohort Study (ITCS). *Arch Iran Med*. 2021 Nov 1;24(11):788-95. doi: 10.34172/aim.2021.118.
- Тронько МД, Терещенко ВП, Пастер ІП, Дерев'янка АА, Чайковська ЛВ, Шпак ВМ, та інші. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проєкт. І. Епідеміологічна характеристика процедури формування когорти та запрошення учасників проєкту на перше скринінгове обстеження. *Междун Журн Радиц Мед*. 2005;7(1-4):116-35 (Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Derevyanko AA, Chaikovska LV, Shpak VM, et al. Joint scientific Ukraine-USA thyroid project. I. Epidemiological characteristic of the procedure of cohort formation and invitation of study subjects to the first screening examina-

Оригінальні дослідження

- tion. *Int J Radiat Med.* 2005;7(1-4):116-35. Ukrainian).
22. Тронько МД, Терещенко ВП, Пастер ІП, Шпак ВМ, Дерев'янка ГА, Чайковська ЛВ, та інші. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проект. II. Епідеміологічна характеристика процедури першого скринінгового обстеження учасників проекту. *Ендокринологія.* 2009;14(2):166-87 (Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Shpak VM, Derevyanko AA, Chaikovska LV, et al. The joint scientific Ukraine-USA thyroid project. II. Epidemiological characteristic of the procedure of first screening examination of study subjects. *Endokrynologia.* 2009;14(2):166-87. Ukrainian).
 23. Everett T, Bryant A, Griffin MF, Martin-Hirsch PP, Forbes CA, Jepson RG. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;2011(5):CD002834. doi: 10.1002/14651858.CD002834.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Sep 6;9:CD002834. doi: 10.1002/14651858.CD002834.pub3.
 24. Khunti K, Mani H, Achana F, Cooper N, Gray LJ, Davies MJ. Systematic review and meta-analysis of response rates and diagnostic yield of screening for type 2 diabetes and those at high risk of diabetes. *PLoS One.* 2015 Sep 1;10(9):e0135702. doi: 10.1371/journal.pone.0135702.
 25. Rajabzadeh R, Janani L, Motevalian SA. Effects of different invitation strategies on participation in a cohort study of Iranian public sector employees: a cluster randomized trial. *BMC Med Res Methodol.* 2021 Oct 9;21(1):206. doi: 10.1186/s12874-021-01405-8.
 26. Koitsalu M, Eklund M, Adolfsson J, Grönberg H, Brandberg Y. Effects of pre-notification, invitation length, questionnaire length and reminder on participation rate: a quasi-randomised controlled trial. *BMC Med Res Methodol.* 2018 Jan 5;18(1):3. doi: 10.1186/s12874-017-0467-5.
 27. Steele RJ, Kostourou I, McClements P, Watling C, Libby G, Weller D, et al. Effect of repeated invitations on uptake of colorectal cancer screening using faecal occult blood testing: analysis of prevalence and incidence screening. *BMJ.* 2010 Oct 27;341:c5531. doi: 10.1136/bmj.c5531.
 28. Goodley P, Balata H, Alonso A, Brockelsby C, Conroy M, Cooper-Moss N, et al. Invitation strategies and participation in a community-based lung cancer screening programme located in areas of high socioeconomic deprivation. *Thorax.* 2023 Dec 15;79(1):58-67. doi: 10.1136/thorax-2023-220001.
 29. Phelps EE, Tutton E, Griffin X, Baird J. A mixed-methods systematic review of patients' experience of being invited to participate in surgical randomised controlled trials. *Soc Sci Med.* 2020 May;253:112961. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.112961.

Список скорочень

Інститут – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Проект – Українсько-Американський проект «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС»

ТАПБ – тонкогolkova аспіраційна пункційна біопсія

УЗД – ультразвукова діагностика

ЩЗ – щитоподібна залоза

FNAB – fine-needle aspiration biopsy

Selective attrition and representativeness in the thyroid cohort study: analysis of fine-needle aspiration biopsy and surgical treatment among patients with thyroid nodules

H.A. Zamotayeva, O.V. Lapikura, I.P. Pasteur

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The Ukrainian-American Thyroid Cohort was established for long-term follow-up of individuals exposed to ionizing radiation in childhood as a result of the Chernobyl nuclear accident. A prospective cohort approach allows us to establish causal relationships between radioiodine exposure and the development of thyroid pathology. At the same time, uneven participation or selective attrition of cohort participants during follow-up may be a source of systematic bias, thereby reducing the validity of risk epidemiological estimates for occurrence and progression of nodular and neoplastic thyroid lesions. **This study aimed** to assess participation of individuals with newly detected thyroid nodules in undergoing fine-needle aspiration biopsy (FNAB) and surgical treatment, and to determine the possibility of selective bias associated with their attrition during repeat examinations. **Material and methods.** The study included data from the second, third, and fourth screening cycles (2001–2008), during which clinical and ultrasound examinations of the thyroid gland were performed by inpatient and outpatient mobile teams based at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» and regional medical facilities. Participants with thyroid nodules ≥ 10 mm or smaller with suspicious ultrasound features were referred for FNAB. If there were cytological signs of malignancy or clinical indications, surgical intervention was recommended. Study endpoints included either thyroid surgery or the last available ultrasound examination with complete data. Participation rates for FNAB and surgery among individuals who were shown these procedures was compared with the sociodemographic and dosimetric characteristics of those who did not show up. Statistical analyses were performed using JASP. **Results.** Across the three screening cycles, newly diagnosed thyroid nodules were found in 1109 participants of thyroid cohort; TABP was shown in 871 individual (78.5%) according to the specified criteria. Among them, 806 participants (92.5%) arrived for FNAB, repeat assessment demonstrated the absence of indications for the procedure in 14.8% of cases. FNAB was actually performed in 687 individuals (78.9% of those recommended). Many participants agreed to the procedure following repeated contact or logistical support. Based on cytological findings, thyroid surgery was recommended for 187 individuals (27.2% of those who underwent FNAB). The overall proportion of participants who adhered to the medical recommendation and presented for surgery was 90.9%. In some cases, indications for surgery were not confirmed upon additional examination, while other participants underwent surgical treatment at different institutions. In total, 152 individuals (81.3% of those recommended) received surgical treatment. Sociodemographic analysis revealed no significant differences in age, sex, or type of settlement between those who underwent FNAB or surgical intervention and those who did not; the only exception was the distribution by place of residence at the time of the Chernobyl accident among individuals referred for FNAB. Thyroid radiation dose was not associated with participation in FNAB or surgery. These findings confirm the absence of

dose-related or socially caused attrition and support the continued representativeness of the cohort for risk estimation. **Conclusions.** The obtained data demonstrated a high level of patient participation in both FNAB and surgical treatment, reflecting the effective organization of the study and strong participant trust. A comparison of baseline characteristics between individuals who underwent the recommended diagnostic and therapeutic procedures and those for whom these procedures were indicated revealed no substantial differences. This confirms the representativeness of the sample and indicates the absence of pronounced selective attrition, thereby ensuring the high reliability and validity of risk estimates for thyroid nodular disease development.

Keywords: prospective cohort study; Ukrainian-American Thyroid Cohort; fine-needle aspiration biopsy; thyroid surgery; follow-up participation rate; selective attrition.

Для цитування: Замотаєва ГА, Лапікура ОВ, Пастер ІП. Селективне вибуття та репрезентативність в тиреоїдному когортному дослідженні: аналіз проходження тонкогोलкової аспіраційної пункційної біопсії та хірургічного лікування пацієнтами з вузловими утвореннями щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2025;30(4):325-341. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.325.

Адреса для листування: Замотаєва Галина Анатоліївна; gzamotaeva@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Замотаєва Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Лапікура Олександр Валерійович – керівник Центру обробки даних, ORCID: 0000-0001-7629-2933; Пастер Ігор Петрович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Особистий внесок: Замотаєва Г.А. – ідея публікації, підбір і аналіз літератури, аналіз даних, підготовка статті; Лапікура О.В. –

робота з базою даних, підготовка даних, статистичний аналіз даних; Пастер І.П. – участь у підготовці статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 30.10.2025 р.; перероблена 24.11.2025 р.; прийнята до друку 25.11.2025 р.; надрукована 30.12.2025 р.

For citation: Zamotayeva HA, Lapikura OV, Pasteur IP. Selective attrition and representativeness in the thyroid cohort study: analysis of fine-needle aspiration biopsy and surgical treatment among participants with thyroid nodules. *Endokrynologia*. 2025;30(4):325-341. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.325.

Correspondence address: Zamotayeva Halyna Anatoliyivna; gzamotaeva@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Zamotayeva Halyna Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Lapikura Oles'Valeriyovych, Head of Data Processing Center, ORCID: 0000-0001-7629-2933; Pasteur Ihor Petrovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Personal contribution: Zamotayeva H.A. – publication idea, literature selection and analysis, data analysis, article preparation; Lapikura O.V. – working with the database, data preparation, statistical data analysis; Pasteur I.P. – participation in article preparation.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received October 30, 2025; revised November 24, 2025; accepted November 25, 2025; published December 30, 2025.