

## ОПТИМІЗАЦІЯ АЛГОРИТМУ ДООПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВУЗЛОВИХ УТВОРЕНЬ ПРИ ХВОРОБІ ГРЕЙВСА\*

Булдигіна Ю. В.<sup>1</sup>, Зелінська А. В.<sup>1</sup>, Терехова Г. М.<sup>1</sup>,  
Кобринська Н. Я.<sup>1</sup>, Шляхтич С. Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»,  
м. Київ, Україна;

<sup>2</sup> Київська міська лікарня № 3, м. Київ, Україна  
[yuliya.buldygina@icloud.com](mailto:yuliya.buldygina@icloud.com)

На сьогодні хвороба Грейвса (ХГ) розглядається як класичне автоімунне захворювання, в якому головну патогенетичну роль відіграють стимулюючі антитіла (АТ) до рецептора тиреотропного гормону (рТТГ), які здатні стимулювати ріст і функцію тиреоцитів [1]. Оскільки більшість вузлів щитоподібної залози (ЩЗ), включно зі злоякісними, зберігають експресію рТТГ [2, 3], існує ймовірність того, що стимулюючий ефект може бути результатом зв'язування АТ з рТТГ вузлових утворень (ВУ). Цей процес може відбуватись у тиреоцитах, що мають соматичні генетичні/епігенетичні зміни, які спричиняють зростання ВУ. Добре відомо, що рТТГ чутливий до структурних модифікацій, які відповідають за конститутивну активацію. Так, спорадичні активуючі мутації гена рТТГ є при-

чиною ряду аденом щитоподібної залози, що функціонують автономно [4, 5].

Незважаючи на те, що не було виявлено жодних мутацій у гені рТТГ при ХГ, втім, багато дослідників вважає, що функціональні властивості мутантних рТТГ можуть пояснити механізми, залучені до зв'язку між ХГ та ВУ ЩЗ, в тому числі, і раку ЩЗ (РЩЗ). Оскільки різні шляхи трансдукції, які пов'язані з G-білком, активуються рТТГ, різні мутації можуть переважно активувати або цАМФ, або шлях Са — фосфатидилінозитол [6], що супроводжується різними біологічними ефектами. Відомо, що рТТГ є гетерогенними і зв'язуються з різними епітопами [7, 8]. Таким чином, різноманітність взаємодій між стимулюючими АТ та рТТГ може відтворювати ефекти різних активуючих мутацій з точки зору конфор-

\* Роботу виконано в рамках НДР ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» «Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною орбітопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування» (№ держреєстрації 0120U100642).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 23.06.2023.

маційних змін рецептора, коли сигнальні шляхи активуються по-різному й призводять до різного впливу на ріст і функцію ЩЗ [9, 10].

Стимулюючи АТ рТТГ можуть також сприяти росту клітин ЩЗ за допомогою непрямих механізмів, одним з яких є активація системи інсуліноподібного фактора росту (ІФР). ТТГ посилює експресію рецепторів ІФР у тиреоцитах людини [11], що може ефективно трансдукувати ефекти ІФР-II [12–14]. Крім того, АТ рТТГ стимулюють ангиогенез за допомогою активізації фактору росту ендотелію судин (VEGF) та його спорідненого рецептора в клітинах ЩЗ [15]. Таким чином, зовнішні стимулюючі чин-

ники (АТ рТТГ) можуть «співпрацювати» з внутрішніми/генетичними компонентами, що сприяє пухлинному процесу та впливає на фенотип раку при ХГ.

Таким чином, актуальність дослідження вузлової патології при ХГ обумовлена тим, що воно може вказувати на наявність коморбідних захворювань, таких як РЩЗ. Ретельна оцінка вузлів ЩЗ та їх характеру є важливим етапом у діагностиці та плануванні лікування пацієнтів з ХГ.

**Мета дослідження:** дослідити морфологічні особливості вузлових утворень щитоподібної залози при хворобі Грейвса на основі ультразвукових, цитологічних і морфологічних методів обстеження.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконувалось в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР). Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів комітету, відповідального за подібні експерименти (що входить до складу установи або національного комітету), основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» №66 від 13.02.2006 р. із змінами за 2006-2008 рр.

Діагноз ХГ встановлено на основі даних клінічного і лабораторного дослідження, яке включало визначення тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), рівнів вільного Т4 (вТ4), вільного Т3 (вТ3) та стимулюючих антитіл до рТТГ (АТ рТТГ). Визначення ТТГ, вТ4, вТ3, АТ рТТГ здійснювали в лабора-

торії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України (ІЕОР) методом хемілюмінесцентного імуноаналіза на аналізаторі Cobas е фірми 411 Roshe Diagnostics GmbH, ФРН.

Для визначення об'єму і структури ЩЗ проводили ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ. УЗД усіх хворих проводили на ультразвукових апаратах TOSHIBA SSA-550A «NEMIO» та TOSHIBA SSA-580A «NEMIO XG» (Японія) із електронними лінійними датчиками частотою 9–12 МГц та довжиною скануючої поверхні 6 см. За результатами УЗД ЩЗ 205 пацієнтів з ХГ і вузловими утвореннями ЩЗ було направлено на проведення тонкоголкової пункційної аспіраційної біопсії (ТАПБ) з подальшими цитологічними та імуноцитохімічними дослідженнями пунктатів. Отримані пунктати були зафіксовані метанолом та забарвлені за методом Романовського. Результати цитологічного дослідження оцінювали за системою тиреоїдної цитопатології Bethesda (BSRTC) з чіткою систематизацією цитологічних висновків і певним клініко-діагностичним алгоритмом ведення хворих за кожним із них [16]. Для проведення імуноцитохімічних досліджень застосовували непрямий імунопероксидазний метод з використанням моноклональних антитіл миші проти тиреоїдної пероксидази (ТПО) (ТРО-47) та тиреоглобуліну (ТГ) (DakoCytomation, Denmark) та поліоклональні анти-

тіла кролика проти кальцитоніну (Dako-Cytomation, Denmark). В якості вторинних використовували антитіла проти G-глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation).

За допомогою Медичної Інформаційної системи (МІС) «TerDep» з клінічної бази даних ІЕОР було відібрано пацієнтів з ХГ, яких було прооперовано у відділі хірургії ендокринних залоз з 2008 по 2019 роки (1854 пацієнти). Було проведено аналіз гістологічної будови доброякісних та злоякіс-

них вузлових утворень: всю патологічну документацію (макроопис біоптатів, мікроопис препаратів) було перевірено, а також додатково переглянуто та проаналізовано архівні гістологічні препарати (забарвлені гематоксилін-еозином) згідно з рекомендаціями останніх видань Гістологічної класифікації тиреоїдних пухлин ВООЗ [17].

Статистичне опрацювання даних виконано із застосуванням критеріїв Стьюдента та Пірсона. Розрахунки виконані в програмі Statistica 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### Ультразвукові характеристики цитоподібної залози за хвороби Грейвса

При дослідженні структури ЩЗ методом УЗД у 1854 пацієнтів з ХГ, встановле-

но, що дифузний зоб (збільшення об'єму ЩЗ без вузлових утворень) мав місце у 53,07% пацієнтів, багатовузловий зоб — у 25,62% пацієнтів, солітарні (поодинокі) вузли спостерігали у 16,07% пацієнтів,

Таблиця 1

### Основні ультразвукові характеристики вузлових утворень

Характеристика	Багатовузловий зоб n = 475	Солітарні вузли n = 298	p-значення
Розміри:			
5–10 мм	116 (24,42%)	150 (50,33%)	0,0001
11–20 мм	181 (38,10%)	107 (35,90%)	0,589
21–35 мм	100 (21,05%)	26 (8,72%)	0,0001
> 35 мм	78 (16,42%)	15 (5,033%)	0,0001
Форма:			
правильна	463 (97,47%)	292 (97,98%)	0,829
неправильна	12 (2,53%)	6 (2,01%)	0,829
Межі:			
чіткі	392 (82,53%)	269 (90,27%)	0,004
нечіткі	83 (17,47%)	29 (9,73%)	0,004
Ізоехогенні	353 (47,31%)	257 (86,24%)	0,0001
Гіпоехогенні	122 (25,68%)	41 (13,76%)	0,0001
Мікрокальцинати	79 (16,63%)	22 (7,38%)	0,0003

Таблиця 2

### Результати цитологічного дослідження пацієнтів з хворобою Грейвса, оцінені за системою «Бетезда» (BSRTC)

Тип BSRTC	Кількість пацієнтів	%
I	7	3,41
II	132	64,39
III	15	7,32
IV	10	4,88
V	13	6,34
VI	28	13,65
Всього	205	100

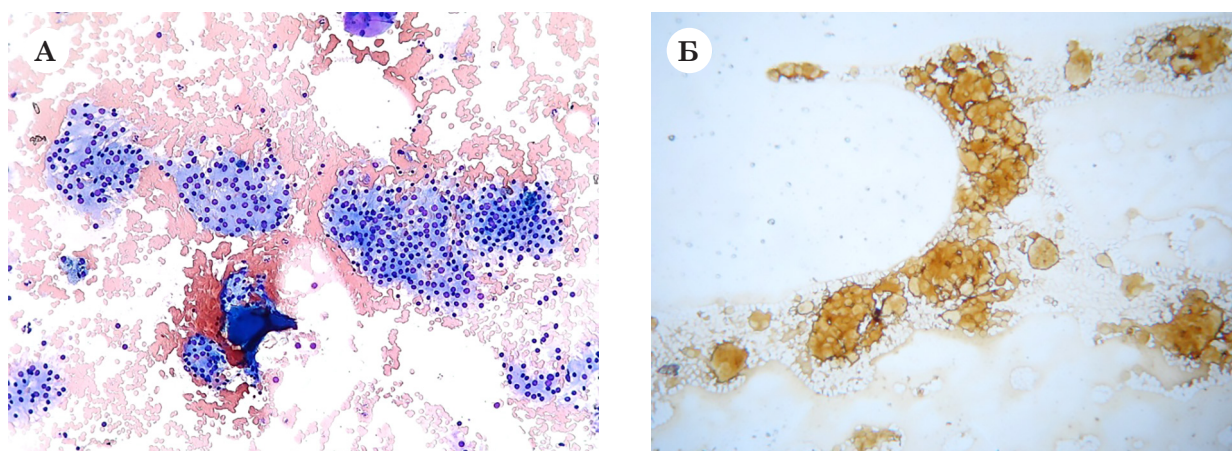


Рис. 1. Цитограма пунктату вузлового зоба:  
 А — епітелій в пунктаті; забарвлення за Романовським;  
 Б — інтенсивна імуноцитохімічна реакція виявлення ТПО; × 200.

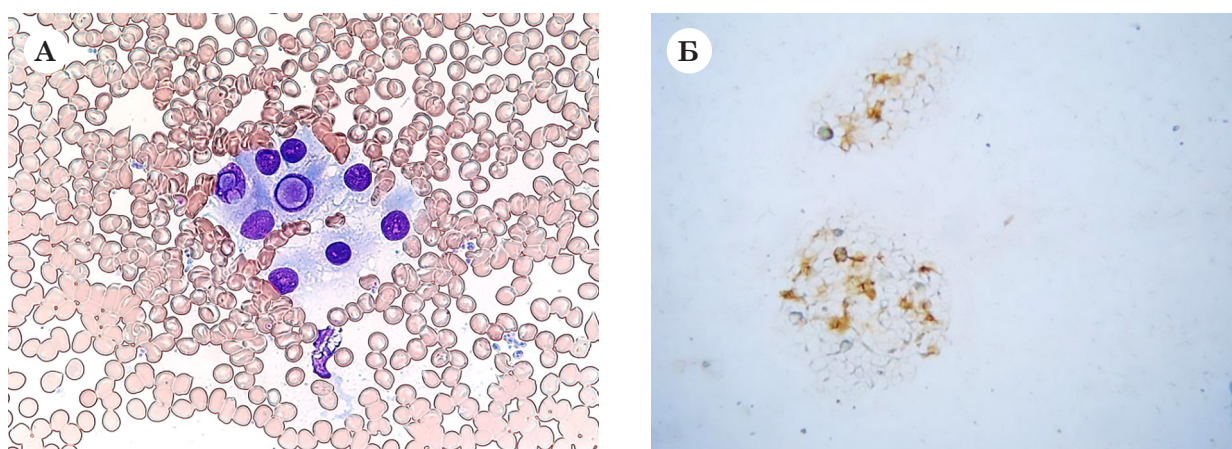


Рис. 2. Цитограма пунктів папілярної карциноми ЩЗ.  
 А — епітелій в пунктаті; забарвлення за Романовським;  
 Б — слабка імуноцитохімічна реакція виявлення ТПО; × 200.

а відсутність зоба — у 5,20% випадків. УЗ-характеристики вузлових утворень пацієнтів з ХГ представлені в таблиці 1.

За результатами УЗД ЩЗ для проведення ТАПБ з цитологічним дослідженням пунктату були направлені 205 пацієнтів з ХГ і вузовими утвореннями ЩЗ (TIRADS III-V).

Результати цитологічного дослідження надані в таблиці 2.

Детальний аналіз цитологічних характеристик досліджуваних випадків продемонстрував, що для вузлових зобів була характерною їхня класична цитологічна картина з наявністю пластів фолікулярного епітелію регулярної структури, без ознак атипії та поліморфізму, наявністю колоїду. Для таких випадків була характерною виражена імуноцитохімічна реакція прак-

тично всіх епітеліальних клітин з антитілами до ТГ та ТПО (рис. 1).

Для випадків аденоматозних вузлів цитологічна картина характеризувалась наявністю ознак проліферації та поліморфізму частини епітеліальних клітин. Для цих випадків була характерною виражена позитивна імуноцитохімічна реакція більшості клітин з антитілами до ТГ та ТПО, що свідчило на користь доброякісної природи вузлів.

Вузлові зоби з вираженою проліферацією Б-клітин характеризувалися помірною реакцією з антитілами до ТГ в 80–87% епітеліоцитів і помірною реакцією з антитілами до ТПО в 78–85% епітеліоцитів.

Пунктати папілярних карцином містили нерегулярні за архітектурою епітеліальні пласти з наявністю внутрішньоядерних

інвагінацій, що є чіткою цитологічною ознакою злоякісності. ТПО імуноцитохімічно визначалась у незначного відсотка клітин (рис. 2).

Таким чином, проведення комплексних цитологічних та імуноцитохімічних досліджень вогнищевих утворень за ХГ дозволили визначити їхню природу. В жодному випадку в пунктатах вогнищевих утворень не було виявлено цитологічних ознак лімфоїдної інфільтрації, яка спостерігалась у пунктатах тканин за ХГ.

За результатами патоморфологічного дослідження доброякісні новоутворення ЩЗ були підтверджені у 409 (363 жінки та 46 чоловіків) хворих із загальною кількості прооперованих пацієнтів з ХГ. Серед морфологічно підтверджених доброякісних новоутворень за ХГ переважали випадки нодулярної гіперплазії та аденоматозного зобу. Із 1854 пацієнтів, прооперованих з приводу ХГ, рак ЩЗ за даними гістологічного дослідження виявлено у 195 пацієнтів (жінки — 164; чоловіки — 31), а саме у 10,54%. Серед всіх пацієнтів із раком ЩЗ у 178 (91,28%) виявлена папілярна карцинома, у 12 (6,15%) — фолікулярна карцинома, у 5 (2,56%) — медулярна карцинома.

Ретроспективно з'ясовано, що рак ЩЗ найчастіше спостерігався у пацієнтів з ХГ на фоні багатовузлового зобу (46,15%), в 27,18% — у поодиноких вузлах, а на тлі

дифузного зобу (без наявності вузлів) рак ЩЗ спостерігали в 26,67%, і в цих випадках клініцисти не мали підозри на рак ЩЗ. Виконане дослідження дозволило встановити, що хоча поширеність раку ЩЗ при ХГ невелика (10,52%), передопераційна діагностика дозволила чітко встановити діагноз лише у 14,36% із 195 хворих. За результатами УЗД із 195 пацієнтів показання до проведення ТАПБ мали лише 42,05%, оскільки у 26,67% хворих не виявили вогнищевих утворень, а в 31,28% вони не мали ультразвукових ознак малігнізації.

Цитологічне дослідження дозволило встановити атипію неясного генезу в 6,09% випадків, фолікулярну неоплазію у 8,54% випадків, підозру на малігнізацію у 15,85% випадків і підтвердило папілярну та медулярну карциному у 34,15% випадків від усіх проведених цитологічних досліджень. Цитологічний діагноз «медулярна карцинома» був встановлений завдяки виразній позитивній реакції епітелію з антитілами до кальцитоніну.

При перерахунку кількості остаточно підтверджених папілярних (26 випадків — 13,33%) і медулярних (2 випадки — 1,03%) карцином на загальну кількість обстежених хворих (195 пацієнтів), відсоток позитивних результатів становив лише 14,36%. Результати цитологічного дослідження вузлів ЩЗ 82 пацієнтів з ХГ і гістологічно

Таблиця 3

**Результати цитологічного дослідження гістологічно підтверджених карцином щитоподібної залози групи пацієнтів з хворобою Грейвса порівняно з групою пацієнтів без хвороби Грейвса, оцінені за системою «Бетезда» (BSRTC)**

Тип за BSRTC	Кількість пацієнтів з ХГ, n (%)	Кількість пацієнтів без ХГ, n (%)	p-значення
I	1 (1,22)	0 (0)	1,000
II	28 (34,15)*	5 (6,09)	0,000
III	5 (6,09)	3 (3,66)	1,000
IV	7 (8,54)	6 (7,2)	0,963
V	13 (15,85)	19 (23,2)	0,3245
VI	28 (34,15)*	49 (59,76)	0,0018
Всього	82	82	

*Примітка.*

\*  $p < 0,005$  статистично значущі відмінності у групах порівняння за критерієм  $\chi^2$  (з поправкою Йетса на безперервність).

підтвердженими карциномами ЩЗ надані в таблиці 3. Групою контролю в даному дослідженні були хворі з карциномами ЩЗ без наявності ХГ.

Порівняння результативності цитологічної діагностики злоякісних новоутворень ЩЗ у пацієнтів з ХГ з групою пацієнтів без ХГ показало, що в останній групі карциноми виявляли статистично частіше. При цьому хибно-негативний результат був отриманий за ХГ статистично імовірно частіше, ніж за її відсутності. Тобто, наявність ХГ значно ускладнює цитологічну діагностику карцином ЩЗ, підвищуючи кількість хибно-негативних результатів у 5 разів, а результативність виявлення карцином зменшує у 1,7 рази. За даними літератури для хвороби Грейвса є характерними поліморфізм та виражена атипія епітелію, а ядерні характеристики навіть мімікують під ознаки папілярної карциноми [18, 19]. Проблеми цитологічної діагностики полягають в тому, що епітелій пунктів

при ХГ може мати ознаки виразної атипії, яка здатна призвести до хибно-позитивних цитологічних заключень, але виконані нами дослідження демонструють, навпаки, деяку хибно-негативну діагностику. Оскільки цитологічні характеристики епітелію можуть слабо відрізнятися у високо диференційованих папілярних і фолікулярних карциномах та аденомах, цитологічне заключення може бути «фолікулярна неоплазія» (BSRTC-IV) або «атипія неясного генезу» (BSRTC-III), що ми і спостерігаємо в даному дослідженні. В деяких випадках наявності мікрокарцином злоякісний клітинний матеріал може не потрапити до пунктів при проведенні ТАПБ. На основі отриманих результатів і їхнього аналізу було розроблено новий алгоритм передопераційної діагностики вузлових новоутворень при ХГ, який наведено на рис. 3.

Алгоритм передбачає проведення ТАПБ при всіх вузлових утвореннях за ХГ, навіть якщо вони не мають ехографічних ознак

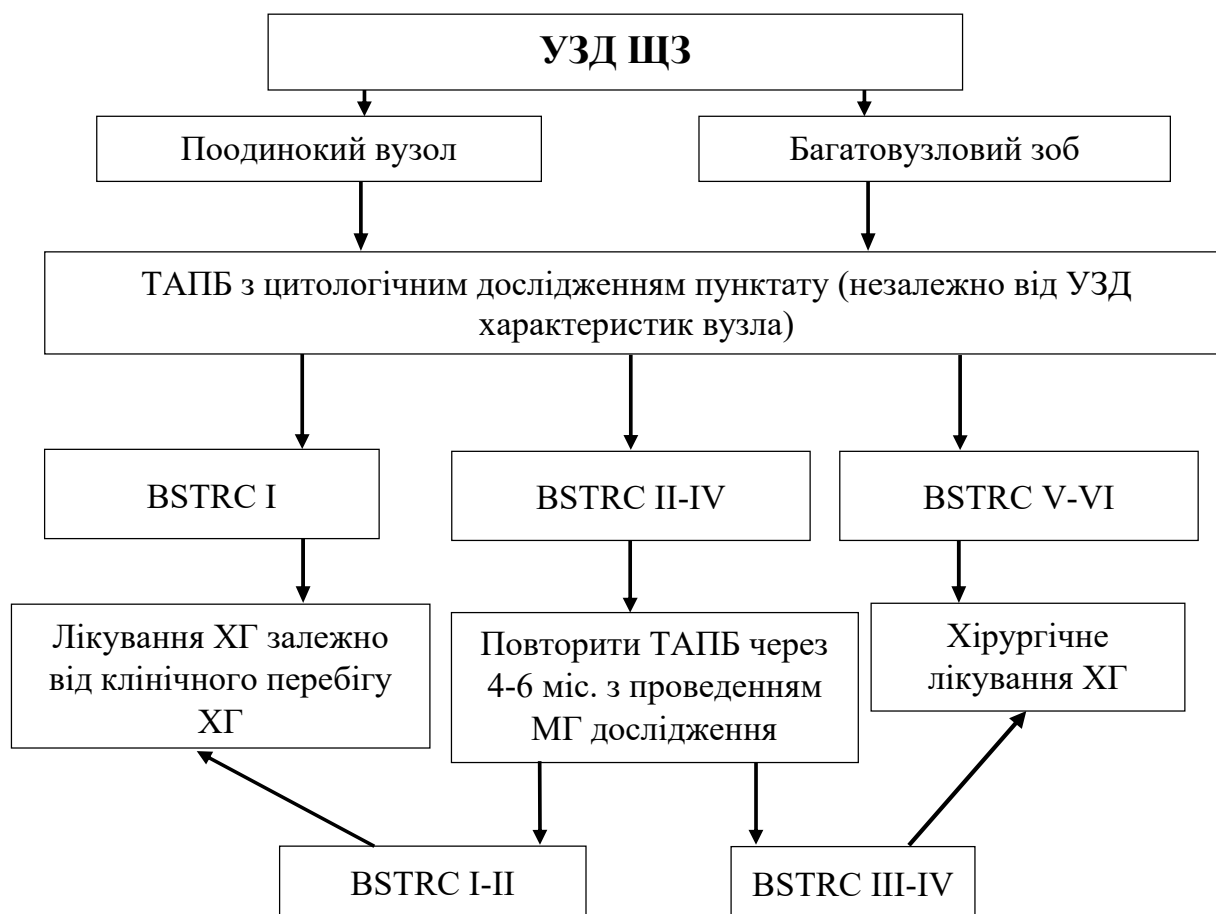


Рис. 3. Алгоритм ультразвукової та цитологічної діагностики вузлових утворень при хворобі Грейвса.

малігнізації. При результатах категорії BSTRC I рекомендовано продовжувати лікування ХГ згідно із запланованим раніше; при результатах категорії BSTRC II–IV рекомендовано повторити ТАПБ через 4–6 міс. з проведенням молекулярно-генетичного (МГ) дослідження. Якщо повторно отримано результати BSTRC I-II — медикаментозне лікування можна продовжувати, а при результаті BSTRC III-IV — необхідне хірургічне лікування ХГ через високий ризик РЩЗ. За результатів ТАПБ, які відповідають категорії BSTRC V-VI, одразу рекомендується хірургічне лікування, як і у випадках відсутності ХГ.

Таким чином, результати проведеного дослідження засвідчили проблеми доопе-

раційної діагностики раку ЩЗ при хворобі Грейвса. Складність цитологічної діагностики ВУ ЩЗ при ХГ можна частково подолати проведенням більшої кількості пункцій різних ділянок вузла та більшої кількості вузлів, навіть тих, які не мають підозрілих ехографічних характеристик. Хоча це є певним протиріччям загальноприйнятій тактиці діагностики ВУ, але великий відсоток хибно-негативних результатів ТАПТ саме за ХГ спонукають дотримуватись такого новітнього підходу. На основі отриманих результатів та їхнього аналізу було розроблено новий алгоритм передопераційної діагностики вогнищевих утворень при ХГ, який дозволяє оптимізувати результати останньої.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідження структури щитоподібної залози за даними ультразвукового дослідження у 1854 пацієнтів з хворобою Грейвса дозволило встановити, що дифузний зоб мав місце у 53,33% пацієнтів, багатовузловий зоб — у 25,48% пацієнтів, солітарні (поодинокі) вузли — у 15,99% пацієнтів, а відсутність зоба — у 5,20% випадків.
2. За даними гістологічного дослідження поширеність раку щитоподібної залози при хворобі Грейвса становила 10,52%. Папілярну карциному виявлено у 91,28% пацієнтів з хворобою Грейвса, фолікулярну карциному — у 6,15%, медулярну карциному — у 2,56%.
3. Складність ультразвукової верифікації злоякісних утворень щитоподібної залози при хворобі Грейвса обумовлена тим, що у 26,67% хворих відсутні вогнищеві утворення, а в 31,28% вони не мають ультразвукових ознак малігнізації.
4. Цитологічні дослідження дозволили встановити атипію неясного генезу і фолікулярну неоплазію в 14,63% випадків, підозру на малігнізацію або карциному в 50% випадків. Хибно-негативні результати були отримані в 34,15% випадків.
5. На основі проведених досліджень було розроблено новий алгоритм передопераційної (ультразвукової та цитологічної) діагностики вузлових новоутворень при хворобі Грейвса. Оскільки цитологічні характеристики епітелію можуть відрізнятися у високо диференційованих папілярних і фолікулярних карциномах та аденомах, цитологічне заключення може бути «фолікулярна неоплазія» (BSTRC-IV) або «атипія неясного генезу» (BSTRC-III), що і спостерігалось в даному дослідженні.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Davies TF, Andersen S, Latif R, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1): 52. doi: 10.1038/s41572-020-0184-y.
2. Whitmer D, Phay JE, Holt S, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;22(13): 1073592. doi: 10.3389/fendo.2022.1073592.
3. Eszlinger M, Jaeschke H, Paschke R. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(5): 393-397. doi: 10.1097/MED.0b013e3282ef5f96.
4. Eszlinger M, Krohn K, Frenzel R, et al. *Oncogene* 2004; 23(3): 795-804. doi: 10.1038/sj.onc.1207186.
5. Celano M, Sponziello M, Tallini G, et al. *Endocrine* 2013;43(1): 147-53. doi: 10.1007/s12020-012-9747-3.
6. Duan J, Xu P, Luan X, et al. *Nature* 2022;609(7928): 854-859. doi: 10.1038/s41586-022-05173-3.
7. Latif R, Mezei M, Morshed SA, et al. *Endocrinology* 2019;1;160(5): 1008-1020. doi: 10.1210/en.2018-01048.
8. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;12(13): 944715. doi: 10.3389/fendo.2022.944715.

9. Kleinau G, Vassart G, Feingold KR, et al. TSH Receptor Mutations and Diseases In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2017 Jul 24.
10. Soares MN, Borges-Canha M, Neves C, Neves JS, Carvalho D. *Eur Thyroid J* 2023;12(4): e230055. doi: 10.1530/ETJ-23-0055.
11. Morshed SA, Ma R, Latif R, Davies TF. *Thyroid* 2022; 32(4): 429-439. doi: 10.1089/thy.2021.0176.
12. Smith TJ. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;4(12): 653627. doi: 10.3389/fendo.2021.653627.
13. Müller K, Führer D, Mittag J. *Mol Endocrinol* 2011; 25(11): 1867-1879. doi: 10.1210/me.2011-0065.
14. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1): 132-135. doi: 10.1210/jc.2002-021349.
15. Anand B, Ramdas A, Ambroise MM, Kumar NP. *J Thyroid Res* 2020;16: 8095378. doi: 10.1155/2020/8095378.
16. Sarradin V, Siegfried A, Uro-Coste E, Delord JP. *Bull Cancer* 2018;105(6): 596-602. doi: 10.1016/j.bulcan.2018.04.004.
17. Anderson SR, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK, Baloch ZW. *Diagn Cytopathol* 2004;31(1):64-7. doi: 10.1002/dc.20075.
18. Hang JF, Lilo MT, Bishop JA, Ali SZ. *Acta Cytol* 2017; 61(2): 117-124. doi: 10.1159/000464094.

## ОПТИМІЗАЦІЯ АЛГОРИТМУ ДООПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВУЗЛОВИХ УТВОРЕНЬ ПРИ ХВОРОБІ ГРЕЙВСА

Булдигіна Ю. В.<sup>1</sup>, Зелінська А. В.<sup>1</sup>, Терехова Г. М.<sup>1</sup>,  
Кобринська Н. Я.<sup>1</sup>, Шляхтич С. Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Кошісаренка НАМН України»,  
м. Київ, Україна;

<sup>2</sup> Київська міська лікарня №3, м. Київ, Україна  
yuliya.buldygina@icloud.com

**Мета роботи:** дослідити морфологічні особливості вузлових утворень щитоподібної залози при хворобі Грейвса на основі ультразвукових, цитологічних і морфологічних методів обстеження.

**Матеріали і методи:** проаналізовано результати ультразвукового, цитологічного і патоморфологічного досліджень вузлових утворень у 1854 пацієнтів з хворобою Грейвса. Результати цитологічного дослідження оцінювалися за системою тиреоїдної цитопатології Bethesda (BSRTC). Для проведення імунцитохімічних досліджень використовували непрямий імунопероксидазний метод з використанням моноклональних антитіл миші проти тиреоїдної пероксидази (ТПО) (ТРО-47) та тиреоглобуліну (ТГ) (DakoCytomation, Denmark). В якості вторинних використовували антитіла проти G-глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation).

Проведено аналіз гістологічної будови доброякісних та злоякісних вузлових утворень: всю патологічну документацію (макроопис біоптатів, мікроопис препаратів) було перевірено, а також додатково переглянуто та проаналізовано архівні гістологічні препарати (забарвлені гематоксилін-еозин) згідно з рекомендаціями останніх видань Гістологічної класифікації тиреоїдних пухлин ВООЗ. Статистичне опрацювання даних робили за критерієм Стьюдента. Розрахунки виконані в програмі Statistica 10.0.

**Результати.** При дослідженні структури ЩЗ методом УЗД у 1854 пацієнтів з ХГ, встановлено, що дифузний зоб мав місце у 53,07% пацієнтів, багатовузловий зоб — у 25,62% пацієнтів, солітарні (поодинокі) вузли спостерігали у 16,07% пацієнтів, а відсутність зоба — у 5,20% випадків. За результатами патоморфологічного дослідження доброякісні новоутворення ЩЗ були підтверджені у 409 (363 жінки та 46 чоловіків) хворих із загальної кількості прооперованих пацієнтів з ХГ. Серед морфологічно підтверджених доброякісних новоутворень за ХГ переважали випадки нодулярної гіперплазії та аденоматозного зобу. Рак ЩЗ за даними гістологічного дослідження виявлено у 195 пацієнтів (жінки — 164; чоловіки — 31), що склало 10,54%. Серед всіх пацієнтів із раком ЩЗ у 178 (91,28%) виявлена папілярна карцинома, у 12 (6,15%) — фолікулярна карцинома, у 5 (2,56%) — медулярна карцинома. Порівняння результативності цитологічної діагностики злоякісних новоутворень ЩЗ у пацієнтів з ХГ з групою пацієнтів без ХГ показало, що в останній групі карциноми виявляли статистично частіше.

**Висновки.** Складність ультразвукової верифікації злоякісних утворень щитоподібної залози при хворобі Грейвса обумовлена тим, що у значної частини хворих відсутні вогнищеві утворення, а в третини вони не мають ультразвукових ознак малігнізації. Оскільки цитологічні характеристики епітелію можуть відрізнятися у високо диференційованих папілярних і фолікулярних карциномах та аденомах, цитологічне заключення може бути «фолікулярна неоплазія» (BSRTC-IV) або «атипія неясного генезу» (BSRTC-III). На основі проведених досліджень було розроблено новий алгоритм передопераційної (ультразвукової та цитологічної) діагностики вузлових новоутворень при хворобі Грейвса.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, вузлові утворення, хвороба Грейвса, рак щитоподібної залози, цитологічні дослідження.

OPTIMIZATION OF THE ALGORITHM FOR PREOPERATIVE DIAGNOSTICS  
OF NODAL FORMATIONS IN GRAVES' DISEASE

Yu. V. Buldygina<sup>1</sup>, H. V. Zelinska<sup>1</sup>, H. M. Terekhova<sup>1</sup>,  
N. Ya. Kobrynska<sup>1</sup>, S. L. Shlyakhtych<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism  
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine;*

<sup>2</sup> *Kyiv City Hospital No. 3, Kyiv, Ukraine  
yuliya.buldygina@icloud.com*

**The purpose of the study:** to investigate the morphological features of thyroid nodules in Graves' disease (GD) based on ultrasound, cytological and morphological methods of examination.

**Materials and methods:** the results of ultrasound, cytological and pathomorphological studies of nodular formations in 1854 patients with GD were analyzed. Cytological examination results were evaluated according to Bethesda Thyroid Cytopathology System (BSRTC). For conducting immunocytochemical studies, an indirect immunoperoxidase method using mouse monoclonal antibodies against thyroid peroxidase (TPO) (TPO-47) and thyroglobulin (TG) (DakoCytomation, Denmark) was used. Antibodies against mouse g-globulins labeled with horseradish peroxidase (DakoCytomation) were used as secondary antibodies.

An analysis of the histological structure of benign and malignant nodules was carried out: all pathological documentation (macrodescription of biopsies, microdescription of preparations) was checked, and archived histological preparations (stained with hematoxylin-eosin) were additionally reviewed and analyzed in accordance with the recommendations of the latest editions of the WHO Histological Classification of Thyroid Tumors. Statistical processing of the data was done according to the Student's criterion. Calculations were performed in the Statistica 10.0 program.

**Results.** When studying the structure of the thyroid gland by ultrasound in 1854 patients with GD, it was established that diffuse goiter occurred in 53.07% of patients, multinodular goiter in 25.62% of patients, solitary (single) nodes were observed in 16.07% of patients, and absence of goiter — in 5.20% of cases. According to the results of the pathomorphological examination, benign neoplasms of the thyroid gland were confirmed in 409 (363 women and 46 men) patients from the total number of operated patients with GD. Cases of nodular hyperplasia and adenomatous goiter predominated among the morphologically confirmed benign neoplasms. According to histological examination, thyroid cancer was detected in 195 patients (women — 164; men — 31), which was 10.54%. Among all patients with thyroid cancer, papillary carcinoma was detected in 178 (91.28%), follicular carcinoma in 12 (6.15%), and medullary carcinoma in 5 (2.56%).

A comparison of the effectiveness of thyroid malignancies cytological diagnosis in patients with GD relatively patients without GD showed that in the latter group, carcinomas were detected statistically more often.

**Conclusions.** The complexity of ultrasound verification of malignant formations of the thyroid gland in Graves' disease is due to the fact that a significant part of patients does not have focal formations, and in a third of them they do not have ultrasound signs of malignancy. As the cytological characteristics of the epithelium may differ in highly differentiated papillary and follicular carcinomas and adenomas, the cytological conclusion may be "follicular neoplasia" (BSRTC-IV) or «atypia of unclear origin» (BSRTC-III). On the basis of the conducted research, a new algorithm for preoperative (ultrasound and cytological) diagnosis of nodular neoplasms in Graves' disease was developed.

**Key words:** thyroid gland, nodular formations, Graves' disease, thyroid cancer, cytological studies.