

ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ ВУЗЛОВОЇ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ*

Зимня К. О., Завгородній С. М., Рилов А. І., Данилюк М. Б.

*Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна
katiaZ@i.ua*

Підвищений інтерес до аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) зумовлений його проліферативною активністю та частим поєднанням з іншою тиреоїдною патологією. Під час морфологічного дослідження вузлових утворень щитоподібної залози (ЩЗ), фоновий тиреоїдит Хашимото виявляється у третини пацієнтів [1].

Провідним у розвитку даного захворювання є пригнічення процесу апоптозу, що відбувається внаслідок зростання активності пероксидного окиснення одночасно із зниженням антиоксидантного захисту. При АІТ відбувається порушення регуляції клітинного циклу та активація проліферації, що і є одним із механізмів трансформації клітин [2]. Саме зміни структури тканини ЩЗ на фоні АІТ призводять до труднощів у проведенні диференційної діагностики вузлових утворень на етапі обстеження.

Тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) на даний час є провідним методом оцінки структури вузлових уражень щитоподібної залози.

Незважаючи на широке впровадження даного методу для встановлення морфологічного типу вузла на фоні АІТ є певні труднощі, так як при тиреоїдиті наявна лімфоїдна інфільтрація з фолікулярними клітинами різного ступеня зрілості та вираженості атипії, схожі зміни тиреоїдної тканини спостерігаються і при папілярній карциномі, тому диференційна діагностика цих патологій, особливо при їх поєднанні, є досить складною [3, 4].

Мета. Провести аналіз результатів тонкоголкової аспіраційної біопсії та визначити вплив аутоімунного тиреоїдиту на інформативність цитологічного дослідження вузлових утворень щитоподібної залози.

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики Запорізького державного медичного університету «Удосконалення діагностики та лікування високодиференційованого раку щитоподібної залози на фоні аутоімунного тиреоїдиту» (№ держреєстрації 0117U006955).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

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

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 03.02.2022.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 212 історій хвороби пацієнтів, з вузловою патологією щитоподібної залози, яким проведено оперативне лікування в клініці «ВІЗУС» за період з січня 2018 року по грудень 2020 року включно. Всім пацієнтам в передопераційному періоді виконано ультразвукове дослідження, ТАПБ вузлів щитоподібної залози. У хворих було визначено рівень тиреотропного гормону, антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО), також визначено рівень тиреоглобуліну, трийодтироніну, тироксину, кальцитоніну. Діагностично значимим підвищенням АТ-ТПО вважали більше 80 МО/мл [5]. Для оцінки результату ТАПБ вузла щитоподібної залози використовували шкалу Bethesda [6]. У випадку виявлення двох та більше вузлових утворень до уваги брався результат цитологічного дослідження з вищим ступенем злоякісності процесу.

За структурою об'єму оперативного втручання 50 (23,6 %) пацієнтам, які мали вузол/вузли однієї частки щитоподібної залози, виконана гемітиреоїдектомія, із доброякісними вузловими утвореннями обох часток щитоподібної залози проведена тиреоїдектомія — 67 (31,6 %).

Хворим з підозрою на злоякісне новоутворення 48 (22,6 %) об'єм операції — тиреоїдектомія з центральною лімфодисекцією.

Латеральну лімфодисекцією зі сторони ураження щитоподібної залози проведено 44 (20,8 %) пацієнтам з розміром пухлини більше 2 см та у яких інтраопераційно підтверджено експрес біопсією метастатичне ураження лімфовузлів шостої групи та/або югулярного лімфатичного колектора (третьої групи). У 3 (1,4 %) пацієнтів виконано тиреоїдектомію, центральну лімфодисекцію з біопсією лімфатичного вузла третьої групи лімфатичного колектора зі сторони пухлинного процесу.

За результатами патоморфологічного дослідження усіх пацієнтів було розділено на дві групи: до основної групи включено 64 (30,2 %) пацієнтів, в яких виявлено поєднання вузлової тиреоїдної патології з аутоімунним тиреоїдитом. До групи порівняння включено 148 (69,8 %) хворих, у яких діагностовано вузлову патологію щитоподібної залози без аутоімунного тиреоїдиту.

Результати дослідження опрацьовані за допомогою пакетів прикладних комп'ютерних програм STATISTICA 13.0, TIBCO Software inc. (Ліцензія JPZ804I382130ARCN10-J) і MICROSOFT EXCEL 2013 (Ліцензія 00331-10000-00001-AA404). Для порівняння основної групи та групи порівняння використовували критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважалися результати, якщо рівень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В гендерній структурі основної та групи порівняння переважали жінки. Основна група складалась з 61 (95,3 %) жінки та 3 (4,7 %) чоловіків. До групи порівняння увійшли 126 (85,1 %) жінок та 22 (14,9 %) чоловіка. Середній вік пацієнтів основної групи $51,7 \pm 12,9$ років, групи порівняння $52,9 \pm 13,2$ років.

В структурі захворювань щитоподібної залози серед пацієнтів обох груп у основній маси пацієнтів діагностовано папілярний рак та вузловий зоб (табл. 1).

Суттєвої різниці між середніми рівнями тиреотропного гормону та тироксину у пацієнтів обох груп нема. В основній групі для тиреотропного гормону цей показник складає $2,51 \pm 0,84$ мОд/л, в групі порів-

няння — $1,54 \pm 0,36$ мОд/л. Середній рівень тироксину в основній групі — $14,6 \pm 2,61$ пмоль/л та $11,22 \pm 2,9$ пмоль/л у групі порівняння.

У стані гіпотиреозу знаходилось 6 (9,3 %) пацієнтів основної групи з діагнозом папілярна карцинома щитоподібної залози. Серед групи порівняння гіпотиреоз виявлено у 2 (1,4 %) хворих, $U = 4356,00$; $p = 0,3547$, один з діагнозом вузловий зоб і один з фолікулярною аденомою. Серед групи порівняння 10 пацієнтів (7,0 %) мали гіпертиреоз, у 8 (5,4 %) з яких встановлено діагноз токсичний вузловий зоб, у 1 (0,7 %) папілярна карцинома та у 1 (0,7 %) фолікулярна аденома. В основній групі осіб з гіпертиреозом не було, $U = 4416,00$; $p = 0,4359$.

Структура захворювань досліджуваних груп

Захворювання	Основна група		Група порівняння		p
	n	%	n	%	
Папілярна карцинома	43	67,2	67	45,3	0,0113
Вузловий зоб	14	21,8	45	30,4	0,3251
Фолікулярна аденома	5	7,8	16	10,8	0,7300
Токсичний вузловий зоб	–	-	10	6,7	0,4359
Фолікулярна неоплазія з рисами папілярної карциноми	1	1,6	–	–	0,8577
Онкоцитарна аденома	1	1,6	4	2,7	0,8962
Фолікулярна карцинома	–	-	2	1,4	0,8769
Медулярний рак	–	-	4	2,7	0,7558

У стані еутиреозу знаходилось 58 хворих (90,6 %) основної групи та 134 (90,5 %) групи порівняння, $U = 4732,00$; $p = 0,9932$.

Середній рівень АТ-ТПО у пацієнтів основної групи був значно вищим і становив $388,74 \pm 98,27$ МО/мл, у групі порівняння — $17,44 \pm 5,19$ МО/мл.

Діагностично значуще підвищення рівня АТ-ТПО виявлено у 31 (48,4 %) основної групи, підвищення даного показника серед групи порівняння виявлено у 11 (7,3 %) пацієнтів, $U = 2794,00$; $p < 0,0001$.

Підвищення рівнів тиреоглобуліну та кальцитоніну серед пацієнтів обох груп не виявлено.

За результатами ультразвукового дослідження ознаки змін паренхіми щитоподібної залози характерні для аутоімунного тиреоїдиту виявлено у 36 (56,3 %) пацієнтів основної групи та у 64 (43,2%) хворих групи порівняння, $U = 4120,00$; $p = 0,1333$.

В основній групі два та більше вузла щитоподібної залози, що утворювали конгломерат виявлено у 51 (79,7 %) пацієнта.

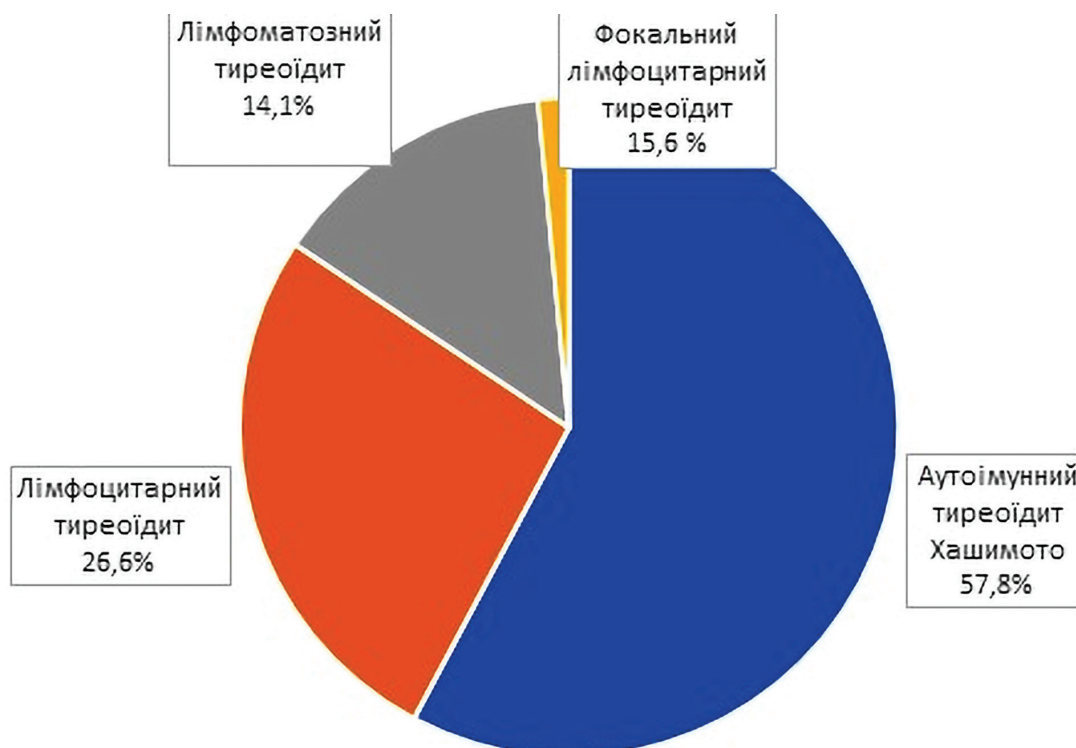


Рис. 1. Морфологічні типи аутоімунного тиреоїдиту.

Серед хворих групи порівняння даний показник становив 75 (50,7 %); $U = 3362,00$; $p = 0,0008$.

Середній розмір вузлових утворень у пацієнтів обох груп істотно не відрізнявся, $1,8 \pm 0,2$ см в основній групі та $1,9 \pm 0,3$ см в групі порівняння. Кістозні зміни вузлів зустрічались однаково часто у пацієнтів обох груп 24 (37,5 %) та 50 (33,8 %) відповідно; $U = 4560$; $p = 0,6686$.

В структурі морфологічних типів АІТ переважає тиреоїдит Хашимото – 57,8 % та значну частину займає лімфоцитарний тиреоїдит — 26,6 %. Морфологічні типи АІТ, що виявлені в основній групі представлені на рисунку 1.

При проведенні цитологічного дослідження пунктату вузлів щитоподібної залози, згідно системи стратифікації ризику Bethesda (В), неінформативний результат (В I) — отримано у 6 (9,4 %) пацієнтів групи порівняння, в основній групі таких результатів не було, $U = 4544,00$; $p = 0,6405$. Як доброякісне, вузлове утворення (В II) — оцінено у 10 (15,6 %) осіб з АІТ та у 49 (33,1 %) без нього, $U = 4354,00$; $p = 0,0436$.

Атипія невизначеного генезу (В III) виявлена у 5 (7,8 %) пацієнтів з основної групи та у 7 (4,7 %) осіб групи порівняння, $U = 4590,00$; $p = 0,7227$.

Фолікулярна неоплазія (В IV) — у 22 (34,4 %) осіб основної групи та у 5 (16,9 %) — групи порівняння, $U = 3908,00$; $p = 0,0436$.

Серед пацієнтів основної групи новоутворення з підозрою на злоякісність процесу (В V) виявлено у 15 (23,4 %), в групі порівняння – у 48 (32,4 %), $p = 0,2994$. Рак (В VI) виявлено у 6 (9,4 %) осіб основної групи та у 19 (12,8 %) групи порівняння, $p = 0,6901$ (рис. 2).

За даними проведеного дослідження при папілярній карциномі найчастіше як фонове захворювання зустрічається аутоімунний тиреоїдит — у 43 (39,1 %) пацієнтів, що підтверджує дані літератури [7]. Питання причинно-наслідкового зв'язку даних захворювань залишається відкритим. Деякі автори вважають, що це дві незалежно перебігаючі патології [8, 9]. Існують прибічники теорії, що лімфоїдна інфільтрація тканини щитоподібної залози викликана розвитком злоякісного процесу

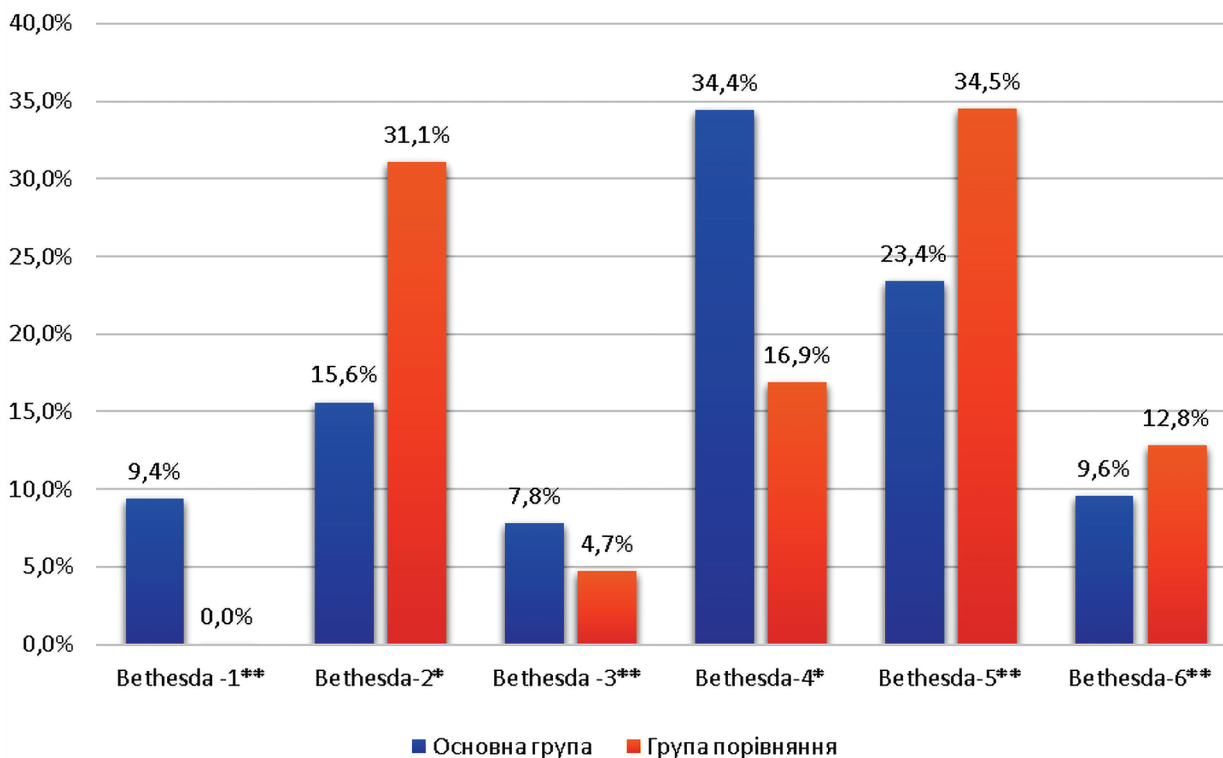


Рис. 2. Результати цитологічного дослідження згідно системи стратифікації ризику Bethesda (* — $p \leq 0,05$; ** — $p \geq 0,05$).

[10]. Частина досліджень вказує на те, що АІТ сприяє розвитку папілярного раку щитоподібної залози [11, 12].

Більшість пацієнтів основної групи 58 (90,6 %) знаходились в стані еутиреозу, лише у 6 (9,3%) хворих цієї ж групи виявлено гіпотиреоз. Отримані результати підтверджують стадійність розвитку АІТ Хашимото [13]. Незважаючи на наявність структурних змін паренхіми щитоподібної залози пацієнти продовжують знаходитись у стані еутиреозу, що подовжує термін діагностики даного захворювання.

У 11 (7,3 %) пацієнтів без АІТ виявлено підвищення рівня АТ-ТПО, разом з тим у 33 (51,6 %) хворих основної групи даний показник в межах нормальних значень, $U = 2794,00$; $p < 0,0001$. Отриманий результат підтверджує діагностичну цінність даного аналізу, але водночас ми спостерігаємо серонегативний АІТ майже у половини пацієнтів основної групи — 48,4 %, що знижує його результативність та специфічність як основного методу діагностики даного захворювання.

Під час ультрасонографічного дослідження у 64 (43,2 %) пацієнтів групи порівняння виявлено неоднорідність та гіпоехо-

генність паренхіми щитоподібної залози, що розцінено як тиреоїдит, коли в основній групі цей показник становив 56,3 %, $p = 0,1333$. Отримані дані свідчать про неспецифічність даного методу, а отже дозволяють лише запідозрити у пацієнта АІТ.

Кінцевим результатом аутоімунного тиреоїдиту є розвиток склерозу. По мірі розвитку захворювання в тканині щитоподібної залози починають переважати процеси фіброзу, що сприяє появі вузлових утворень [14]. Це підтверджується отриманими результатами — в основній групі на 29,0 % частіше виявлено два та більше вузлових утворення або їх конгломерат, $p = 0,0008$.

На даний час активно проводиться обговорення інформативності діагностичних методів у пацієнтів з АІТ при визначенні ступеня злоякісності вузла, що в подальшому впливає на оцінку онкологічного ризику та вибір об'єму оперативного втручання [10, 12]. Дана теорія підтверджується отриманими результатами. У хворих основної групи при цитологічному дослідженні частіше виявлено 4 категорію системи Bethesda 22 (34,4 %) в порівнянні з пацієнтами групи порівняння 25 (16,9 %), $U = 3908,00$; $p = 0,0436$.

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз показав, що у пацієнтів з фоновим аутоімунним тиреоїдитом цитологічні ознаки фолікулярної неоплазії (Bethesda IV) виявляються значно частіше, ніж без нього (34,4 % та 16,9 % відповідно, $p = 0,0436$), що створює певні проблеми при подальшій інтерпретації цитологічного дослідження у цієї категорії хворих.
2. Морфологічний діагноз папілярної карциноми при цитологічній картині категорії Bethesda 3 та 4 частіше мав місце у хворих з аутоімунним тиреоїдитом

- (67,2 % в основній та 45,3 % в групі порівняння, $p = 0,0113$), що демонструє складнощі цитологічної оцінки ядерної структури клітин при фоновому АІТ задля виключення чи підтвердження злоякісного процесу.
3. Доброякісна вузлова патологія щитоподібної залози значно частіше виявлена у групі порівняння, ніж при фоновому аутоімунному тиреоїдиті (33,1 % та 15,6 % відповідно, $p = 0,0436$), що вказує на необхідність врахування фонового АІТ при виборі тактики оперативного лікування.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Berezkina IS, Saprina TV, Zima AP, et al. *Clin Experim Thyroidol* 2016;1(12): 38-45.
2. Sheremet MI. Optyimizaciya diagnostyky, hirurgichnoho likuvannya ta prognozuvannya perebigu vuzlovoho endemichnoho zoba na tli avtoimunnoho tyreoidytu z urahuvannyam molekulyzrno-henetychnyh produktiv, *Ternopil*, 2018: 276 p.
3. Weetman AP, Braverman LE, Cooper D, Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 10th edition, *Philadelphia*, 2013: 526 p.
4. Boi F, Pani F, Mariotti S. *Eur Thyroid J* 2017;6(4): 178-186. <https://doi.org/10.1159/000468928>
5. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR, et al. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5): 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>
6. Safa A, Zainab H, Eman A, et al. *Cytojournal* 2018;15: 4.
7. Lee JH, Kim Y, Choi JW, et al. *Eur J Endocrinol* 2013;168(3): 343-349. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0903>
8. Del RP, Montana MC, Cozzani F, et al. *Endocrine* 2019; 66: 538-541. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01935-8>
9. De Alcântara-Jones DM, de Alcântara-Nunes TF, Rocha B, et al. *Radiologia Brasileira* 2015;48(3): 148-153. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2014.0072>
10. Bojana J, Karen TL, Jerome MH. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2): 474-482. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2978>
11. Noureldine SI, Tufano RP. *Curr Opin Oncol* 2015; 27(1): 21-25. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000150>
12. Silva de MN, Stuart J, Guan H. *J Endocrine Soc* 2019; 3(4): 791-800. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00427>
13. Muravl'ova OV. *Svit Meducyny ta Biologii`* 2014;4(47): 50-52, available at: <https://womab.com.ua/ua/smb-2014-04-2/4647>
14. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(6): 1013-1067. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>

ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ ВУЗЛОВОЇ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

Зимня К. О., Завгородній С. М., Рилов А. І., Данилюк М. Б.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна
katiaZ@i.ua

Актуальність. Підвищений інтерес до автоімунного тиреоїдиту (АІТ) зумовлений його проліферативною активністю та частим поєднанням з іншою тиреоїдною патологією. При АІТ відбувається порушення регуляції клітинного циклу та активація проліферації, що і є одним із механізмів трансформації клітин і призводить до складнощів на діагностичному етапі.

Мета. Провести аналіз результатів тонкогілкової аспіраційної біопсії та визначити вплив автоімунного тиреоїдиту на інформативність цитологічного дослідження вузлових утворень щитоподібної залози.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз 212 історій хвороб пацієнтів, з вузловою патологією щитоподібної залози, яким проведено оперативне лікування в клініці «ВІЗУС» за період з січня 2018 по грудень 2020 року включно. Всім пацієнтам в передопераційному періоді виконано лабораторні та інструментальні дослідження.

За результатами патоморфологічного дослідження до основної групи включено 64 (30,2 %) пацієнтів в яких виявлено поєднання вузлової тиреоїдної патології з АІТ. До групи порівняння включено 148 (69,8 %) хворих у яких діагностовано вузлову патологію щитоподібної залози без АІТ.

Для статистичного порівняння груп використовували критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважалися результати, якщо рівень $p < 0,05$.

Результати. Основна група складалась з 61 (95,3 %) жінки та 3 (4,7 %) чоловіків. До групи порівняння увійшли 126 (85,1 %) жінок та 22 (14,9 %) чоловіка.

За даними проведеного дослідження при папілярній карциномі найчастіше як фонове захворювання зустрічається АІТ — у 43 (39,1 %) пацієнтів.

При цитологічному дослідженні частіше виявлено 4 категорію системи Bethesda у пацієнтів основної групи 22 (34,4 %) в порівнянні з 25 (16,9 %) пацієнтами групи порівняння, $U = 3908,00$; $p = 0,0436$.

Висновки. У пацієнтів з фоновим автоімунним тиреоїдитом цитологічні ознаки фолікулярної неоплазії виявляються частіше, ніж без нього, що створює певні проблеми при інтерпретації цитологічного дослідження у цієї категорії хворих.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит, папілярна карцинома щитоподібної залози, тонкогілкова аспіраційна пункційна біопсія.

**DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSTIC
OF THYROID NODULAR PATHOLOGY
ON THE BACKGROUND OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS**

K. O. Zymnia, S. M. Zavgorodnyi, A. I. Rylov, M. B. Danylyuk

*Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine
katiaZ@i.ua*

Aim. To analyze the results of fine-needle puncture biopsy and determine the effect of autoimmune thyroiditis on the informativeness of cytological examination of thyroid nodules.

Materials and methods. A retrospective analysis of 212 case histories with nodular thyroid pathology, which underwent surgical treatment at the VIZUS clinic in the period from January 2018 to December 2020, was performed. All patients underwent laboratory and instrumental studies in the preoperative period.

According to the results of the pathomorphological exam in the main group included 64 (30.2 %) patients who had a combination of nodular thyroid pathology with autoimmune thyroiditis. The comparison group included 148 (69.8 %) patients who were diagnosed with nodular thyroid pathology without autoimmune thyroiditis.

The Mann–Whitney test was used for statistical comparison of groups. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The main group consisted of 61 (95.3 %) women and 3 (4.7 %) men. The comparison group included 126 (85.1 %) women and 22 (14.9 %) men.

According to the study, autoimmune thyroiditis occurs most often as a background disease in papillary carcinoma — in 43 (39.1 %) patients.

Cytological examination revealed the fourth category of the Bethesda system more often in patients of the main group 22 (34.4 %) and in 25 (16.9 %) patients of the comparison group, $U = 3908.00$; $p = 0.0436$.

Conclusion. The analysis showed that the patients with background autoimmune thyroiditis, cytological signs of follicular neoplasia are detected more often than without it, which creates some difficulties in interpreting this exam in this category of patients.

Key words: autoimmune thyroiditis, papillary thyroid carcinoma, fine needle aspiration puncture biopsy.