

# Ультразвукові та цитологічні характеристики вузлових утворень щитоподібної залози за хвороби Грейвса

Ю.В. Булдігіна<sup>1</sup>,  
Г.В. Зелінська<sup>1</sup>,  
С.Л. Шляхтич<sup>2</sup>,  
Ю.М. Таращенко<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Київський міський центр ендокринної хірургії на базі КМКЛ № 3

**Резюме. Мета** — дослідити ультразвукові та цитологічні характеристики вузлових утворень щитоподібної залози (ЩЗ) за хвороби Грейвса. **Матеріал і методи.** Клінічні, лабораторні, ультразвукові, цитологічні, імуноцитохімічні, цитохімічні дослідження проведено в 59 пацієнтів із вузлами в ЩЗ на тлі хвороби Грейвса. Оцінювали такі клінічні параметри, як вік хворих на момент дебюту хвороби Грейвса, тривалість хвороби, а також лабораторні показники — рівні тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) та антитіл до рецептора ТТГ; ультразвукові характеристики — об'єм ЩЗ, кількість вузлових утворень, ехогенність, ехоструктуру, наявність кістозних змін і гіперехогенних включень. Цитологічні та імуноцитохімічні дослідження проводили на пункційному матеріалі вузлів ЩЗ, забарвленому за Романовським. Використовували непрямий імунопероксидазний метод із моноклональними антитілами до тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну та цитокератину-17. Цитохімічні дослідження проводили на нефіксованих пунктатах. Статистичний аналіз виконано за t-критерієм Стюдента, розрахунки — у програмі Statistica 10.0. **Результати.** За даними клінічного дослідження пацієнти з вузлами в ЩЗ мали вірогідно більший вік на час дебюту хвороби Грейвса, ніж пацієнти з дифузно зміненою залозою без вузлових утворень ( $p < 0,05$ ). Наявність вузлів не була пов'язаною з такими показниками, як тривалість хвороби, рівні ТТГ та антитіл до рецептора ТТГ. У більшості пацієнтів виявлено багатовузловий зоб (88,1%). За даними ультразвукового дослідження всі вузли мали чіткі межі з рівним контуром, більшість — ізоехогенну структуру (87,5%) і кістозні зміни (67,8%). За результатами цитологічного дослідження вузловий зоб (BSRTC-2) виявлено в 15 випадках (25,42%), аденоматозний вузловий зоб (BSRTC-2) — у 32 (54,24%), вузловий зоб із Б-клітин (BSRTC-2) — у 4 (6,78%); 6 випадків (10,17%) були малоінформативними (BSRTC-1), в 1 випадку (1,69%) встановлено папілярну карциному та ще в 1 (1,69%) — підозру на малігнізацію. Імуноцитохімічні та цитохімічні дослідження продемонстрували високу активність тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну в пунктатах вузлових та аденоматозних зобів. Водночас у пунктатах папілярних карцином ЩЗ тиреоїдну пероксидазу ви-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

## Оригінальні дослідження

явлено лише у 18-22% епітеліоцитів, тиреоглобулін — у 69-70% тиреоцитів, цитокератин-17 — у 4,7% клітин, що дозволило встановити цитологічний діагноз. **Висновки.** Вузлові утворення ЩЗ на тлі хвороби Грейвса частіше виявляються у хворих старшого віку на момент дебюту хвороби Грейвса. Серед пацієнтів із хворобою Грейвса кількість хворих із багатовузловим зобом перевищує кількість осіб із поодинокими вузлами в ЩЗ (88,1% проти 11,9%), а переважаючими ехографічними характеристиками останніх є чіткі межі, рівний контур і кістозні зміни. Цитологічні дослідження дозволили встановити більшу частоту випадків аденоматозного вузлового зоба (BSRTC-2) за хвороби Грейвса. Папілярну карциному за результатами цитологічних досліджень пунктів встановлено в 1 випадку, підозру на малігнізацію також в 1 випадку. Встановленню цитологічного діагнозу папілярної карциноми за відсутності чітких цитологічних ознак малігнізації сприяє виявлення високого вмісту цитокератин-17-позитивних клітин і низького вмісту в пунктатах ЩЗ тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, хвороба Грейвса, вузлові утворення, папілярна карцинома, цитологічні дослідження.

Відомо, що структура щитоподібної залози (ЩЗ) за хвороби Грейвса може бути досить різноманітною: у більшості випадків спостерігається дифузне збільшення ЩЗ (дифузний зоб), інколи залоза залишається не збільшеною, а в частини хворих формуються вузли — як поодинокі, так і множинні, у тому числі й папілярний рак ЩЗ [1, 2]. У пацієнтів із хворобою Грейвса вузли спостерігаються в 10-31% випадків [3], а в половини хворих вони з'являються на тлі лікування [4]. У 1,7-2,5% випадків серед пацієнтів із хворобою Грейвса виявляють папілярну карциному ЩЗ, що значно перевищує показник загальної популяції, який становить 0,25% [5]. Одні автори вважають, що перебіг раку ЩЗ на тлі хвороби Грейвса є агресивнішим [6], інші доповідають про менш агресивний перебіг раку ЩЗ за цієї патології [7]. Слід відзначити, що в Україні дослідження характеристик вузлів ЩЗ на тлі хвороби Грейвса є поодинокими, і це питання вимагає глибшого вивчення, що обумовлено насамперед тим, що внаслідок Чорнобильської катастрофи зросла кількість хворих на рак ЩЗ загалом [8-10], і це дозволяє припустити його зростання на тлі хвороби Грейвса зокрема.

Наразі ультразвукове дослідження (УЗД) в поєднанні з тонкоголковою аспіраційною пункційною біопсією (ТАПБ) із цитологічним дослідженням пунктату є золотим стандартом передопераційної діагностики вузлів ЩЗ. УЗД є чутливішим методом виявлення пато-

логічних новоутворень порівняно з клінічними методами — чутливість складає відповідно 96,8% і 73,3% [11]. За допомогою УЗД фахівець може чітко оцінити морфологію лімфатичного вузла та васкуляризацію, оцінюючи кольорове зображення кровотоку. Ехографічно визначають розмір, форму та внутрішню ехоструктуру новоутворень ЩЗ [12]. Використання доплерографії допомагає оцінити судинний малюнок утворень і виявити патологічні зміни [13]. Процедура ТАПБ не зберігає структуру тканин новоутворення, тому методологія такої діагностики відрізняється від гістологічної та спирається головним чином на визначення певних цитологічних або імуноцитохімічних маркерів у клітинах фолікулярного епітелію [14-16]. Поєднання цих методик дозволяє диференціювати істинні осередки ЩЗ від «псевдоосередків», які часто мають місце на тлі хвороби Грейвса, визначити форму, будову, ехографічну структуру та васкуляризацію вузлів, а також їх клітинний склад.

**Мета роботи** — дослідити ультразвукові та цитологічні характеристики вузлових утворень щитоподібної залози на тлі хвороби Грейвса.

### Матеріал і методи

Дослідження виконано в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України» та в Київському

міському центрі ендокринної хірургії на базі КМКЛ № 3.

В усіх пацієнтів із хворобою Грейвса визначали вміст тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) і стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ (АТ рТТГ) і проводили УЗД ЩЗ і ТАПБ вузлів ЩЗ із цитологічним дослідженням пунктату.

Визначення ТТГ здійснювали в лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas e 411 (Roshe Diagnostics GmbH, Німеччина). Референтні значення для ТТГ склали 0,27-4,20 мкОд/мл. Дослідження АТ рТТГ виконували в Медичній лабораторії ДІЛА методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Siemens Architect 2000. Референтні значення для АТ рТТГ становили для позитивного результату  $>0,55$  Од/л, для негативного —  $<0,55$  Од/л.

Для визначення об'єму та структури ЩЗ проводили ультразвукове дослідження ЩЗ, ТАПБ із цитологічним дослідженням пунктату, цитохімічні та імуноцитохімічні дослідження.

Ультразвукове обстеження хворих проводили на ультразвукових апаратах TOSHIBA SSA-550A «NEMIO» та TOSHIBA SSA-580A «NEMIO XG» (Японія) з електронними лінійними датчиками частотою 9-12 МГц і довжиною скануючої поверхні 6 см.

Цитологічні дослідження виконували на пунктатах, отриманих шляхом ТАПБ. Проводили щонайменше три пункції з різних ділянок одного й того ж новоутворення з метою отримання об'єктивної інформації щодо клітинного складу вузла, який може різнитися в різних його ділянках. Інформативність нативних препаратів контролювали за допомогою мікроскопу з опущеним конденсором у ході виконання ТАПБ. Інформативними вважали препарати, на яких виявляли щонайменше 6-9 груп тиреоїдних клітин на кожному склі. Пунктати висушували на повітрі та фіксували метанолом впродовж 5 хвилин, забарвлювали впродовж 30 хвилин за методом Романовського. Результати цитологічного дослідження оцінювали за «Бетездівською системою тиреоїдної цитопатології (BSRTC)» із чіткою систематизацією цитологічних висновків і певним клініко-

діагностичним алгоритмом ведення хворих за кожним із них [17].

Імуноцитохімічні дослідження проводили на пунктатах, фіксованих метанолом і забарвлених за Романовським, за допомогою методу відновлення активності антигенних детермінант [18]. Застосовували непрямий імунопероксидазний метод із використанням моноклональних антитіл миші проти тиреоїдної пероксидази (ТРО-47, DakoCytomation, Данія, розведення 1:50), тиреоглобуліну (DAK-Tg6, Dako, Данія, 1:100) і цитокератину-17 (Е 3, DakoCytomation, Данія, розведення 1:50). Як вторинні використовували антитіла проти g-глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після імуноцитохімічної реакції ядра клітин додатково забарвлювали розчином гематоксиліну. Підраховували щонайменше 1000 антиген-позитивних епітеліоцитів у пунктаті.

Цитохімічне виявлення активності тиреоїдної пероксидази в епітелії пункційного матеріалу новоутворень ЩЗ проводили за допомогою модифікованого нами бензидинового методу, який здійснювали на нефіксованих і незабарвлених пунктатах [19].

Статистичне опрацювання даних робили за критерієм Стьюдента. Розрахунки виконано в програмі Statistica 10.0.

## Результати та обговорення

Загалом обстежено 310 пацієнтів із хворобою Грейвса — 285 (91,94%) жінок і 25 (8,06%) чоловіків. Вік пацієнтів складав від 19 до 70 років, у середньому  $41,25 \pm 1,19$  року, тривалість захворювання — від 1 місяця до 15 років, у середньому  $25,09 \pm 2,76$  місяця. Усі пацієнти отримували антитиреоїдну терапію, яка включала застосування тіонамідів (мерказоліл або тирозол), за необхідності — бета-блокатори та седативні препарати.

За результатами аналізу даних УЗД ЩЗ 310 хворих частка пацієнтів із дифузним зобом склала 78,39% (243 пацієнти), із вузловими утвореннями — 19,03% (59 пацієнтів), без збільшення об'єму ЩЗ — 2,58% (8 пацієнтів). Досліджено основні клінічні характеристики 59 хворих із вузлами ЩЗ, які порівнювали з аналогічними показниками хворих на дифузний зоб (60 осіб). Результати наведено в таблиці 1.

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 1.** Основні клінічні характеристики обстежених

Показник	Хворі з вузлами ЩЗ, n=59	Хворі без вузлів ЩЗ, n=60	p
Стать, Ч/Ж	2/57	5/56	
Вік на час встановлення діагнозу ХГ	46,6±2,4	35,3±4,3	<0,05
Тривалість хвороби, роки	5,5±0,91	4,1±1,23	>0,05
Загальний об'єм ЩЗ, см <sup>3</sup>	41,85±6,67	39,52±5,83	>0,05
Кількість хворих із БВЗ	52 (88,1%)	-	
Кількість пацієнтів із поодинокими вузлами	7 (11,9%)	-	
ТТГ	0,31±0,15	0,43±0,17	>0,05
АТ рТТГ	11,43±2,54	14,33±4,22	>0,05

Примітка: p — вірогідність різниці показників за критерієм Стьюдента; БВЗ — багатовузловий зоб.

**Таблиця 2.** Ехографічні характеристики вузлів щитоподібної залози на тлі хвороби Грейвса

Характеристика	Кількість випадків
Чіткі межі, рівний контур	59 (100%)
Ізоехогенність	52 (88,1%)
Гіпоехогенність	7 (11,9%)
Гіперехогенність	0
Кістозні зміни	40 (67,8%)
Гіперехогенні включення	0

Як видно з таблиці 1, між пацієнтами з вузлами ЩЗ і дифузно збільшеною залозою не виявлено різниці за такими показниками, як вік на момент обстеження, тривалість захворювання, рівні ТТГ та АТ рТТГ. Вірогідну різницю виявлено для віку, в якому діагностовано хворобу Грейвса. Так, пацієнти з вузлами ЩЗ мали вірогідно більший вік під час дебюту хвороби Грейвса, ніж пацієнти з дифузно зміненою залозою.

Розмір вузлів ЩЗ складав від 5 до 70 мм, їх ехографічні характеристики наведено в **таблиці 2**.

Як видно з таблиці 2, усі вузли ЩЗ мали чіткі межі з рівним контуром, більшість із них — ізоехогенну структуру (87,5%) і кістозні зміни (67,8%).

За результатами цитологічних досліджень пунктатів вузлів ЩЗ на тлі хвороби Грейвса вузловий зоб (BSRTC-2) встановлено в 15 випадках (25,42%), аденоматозний вузловий зоб (BSRTC-2) — у 32 випадках (54,24%), вузловий зоб із Б-клітин (BSRTC-2) — у 4 випадках (6,78%), 6 випадків (10,17%) були малоінформативними (BSRTC-1), в 1 випадку

(1,69%) виявлено папілярну карциному, ще в 1 (1,69%) — підозру на малігнізацію.

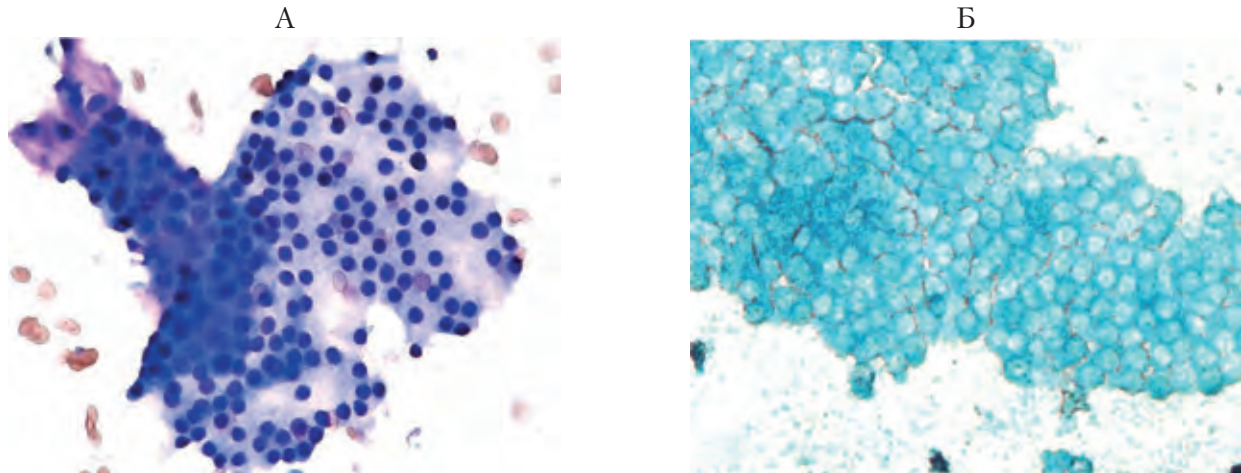
Детальний аналіз цитологічних характеристик досліджуваних випадків продемонстрував, що для вузлових зобів була характерною їх класична цитологічна картина з наявністю пластів фолікулярного епітелію регулярної структури, без ознак атипії та поліморфізму, із наявністю колоїду. Для таких випадків була характерною виражена імунцитохімічна реакція практично всіх епітеліальних клітин з антитілами до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази. Цитохімічно виявлено високу активність тиреоїдної пероксидази в епітелії (**рис. 1**).

Для випадків аденоматозних вузлів цитологічна картина відрізнялась більшим розмаїттям — мали місце ознаки проліферації, поліморфізму частини епітеліальних клітин. Для цих випадків була характерною виражена позитивна імунцитохімічна реакція більшості клітин з антитілами до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази, що свідчить на користь доброякісної природи вузлів (**рис. 2**). Але слід відзначити більш гетерогенну антигенну реакцію — частина клітин реагували з антитілами менш яскраво, виявлялися поодинокі епітеліальні клітини зі слабкою експресією тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази. Цитохімічно виявлено також дуже виражену експресію тиреоїдної пероксидази в більшості епітеліальних клітин, яка була яскравішою за подібну в пунктатах вузлових зобів.

У препаратах вузлових зобів із вираженою проліферацією Б-клітин спостерігали помірну реакцію з антитілами до тиреоглобуліну у 80-87% епітеліоцитів і помірну реакцію з антитілами до тиреоїдної пероксидази в 78-85% епітеліоцитів. Цитохімічну реакцію виявлення тиреоїдної пероксидази не проводили.

У пунктаті папілярної тиреоїдної карциноми виявлено характерні епітеліальні пласти, в основному нерегулярної архітектури, які склалися із клітин неправильної форми, із чіткими межами, наявністю внутрішньоядерних включень, пилоподібного хроматину, мікроядер (в 1,1% епітеліоцитів). Що стосується імунцитохімічних досліджень, то реакція з антитілами до тиреоглобуліну була мозаїчною, імунопозитивними виявилися 69% епітеліоцитів. Водночас експресію тиреоїдної





**Рис. 1.** Цитограма пунктату вузлового зоба: А — епітелій, забарвлення за Романовським; Б — інтенсивна цитохімічна реакція виявлення тиреоїдної пероксидази;  $\times 200$ .

пероксидази спостерігали лише у 22% тиреоцитів, цитохімічно активність ферменту виявлялась лише в поодиноких клітинах (рис. 3).

У випадку підозри на папілярну карциному було недостатньо цитологічних ознак для встановлення впевненого діагнозу папілярного тиреоїдного раку, оскільки епітеліальні пласти мали переважно регулярну архітектуру, такі цитологічні характеристики малігнізації, як внутрішньоядерні інвагінації та мікроядра, були відсутні. Як нами показано раніше, цитохімічне визначення активності тиреоїдної пероксидази допомагає в диференційній передопераційній діагностиці новоутворень ЩЗ у складних випадках [19]. На користь цитологічного встановлення малігнізації в даному випадку була присутність тиреоїдної пероксидази лише в поодиноких тиреоцитах. Крім того, у пунктаті було виявлено 4,7% епітеліоцитів, що містили цитокератин-17, який є цитологічним маркером малігнізації [20], що було підтверджено гістологічно (рис. 4). Слід відзначити мозаїчну реакцію з антитілами до тиреоглобуліну — лише 70% епітеліоцитів пунктату.

Результати цитологічних, імуноцитохімічних і цитохімічних досліджень пунктатів вузлів ЩЗ у пацієнтів із хворобою Грейвса наведено в таблиці 3.

Отже, проведення комплексних цитологічних, імуноцитохімічних і цитохімічних досліджень вузлів ЩЗ у пацієнтів із хворобою Грейвса дозволило визначити їх природу. Цікаво, що в жодному випадку в пунктатах утворень не виявлено цитологічних ознак лімфоїд-

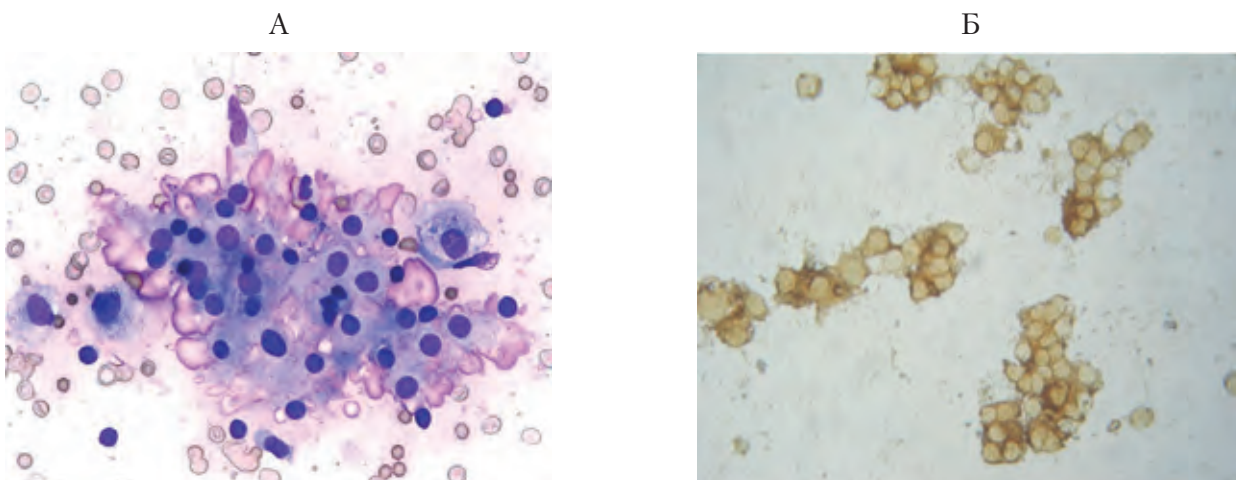
ної інфільтрації, яку спостерігали в пунктатах тканини ЩЗ.

Проведене дослідження дозволило встановити, що наявність вузлів ЩЗ на тлі хвороби Грейвса не пов'язано з такими показниками, як тривалість хвороби, рівні ТТГ та АТ рТТГ. Вірогідну різницю виявлено лише для віку,

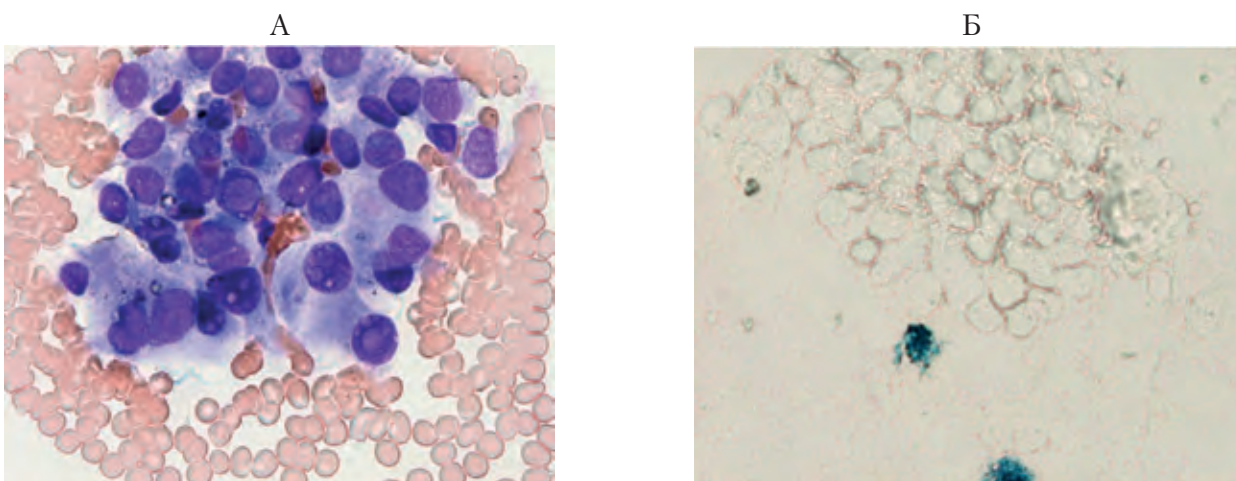
**Таблиця 3.** Цитологічні характеристики осередкових утворень за хвороби Грейвса (n=59)

Кількість випадків	Цитологічні характеристики	Імуноцитохімічні характеристики (% тиреоцитів у пунктаті)		
		тиреоглобулін	ТПО (імуноцитохімія)	ТПО (цитохімія)
Вузловий зоб (25,42%)	Пласти регулярної структури, колоїд	90-98	92-97	Всі
Аденоматозний вузол (54,24%)	Проліферація, інколи поліморфізм епітелію	82-95	85-92	Більша частина, яскраво
Вузловий зоб із Б-клітин (6,78%)	Виражена проліферація Б-епітелію на тлі незначної кількості фолікулярного епітелію	80-87	78-85	-
Папілярна карцинома (1,69%)	Пласти нерегулярної структури, внутрішньоядерні інвагінації, мікроядра	69	22	Поодинокі
Підозра на малігнізацію (1,69%)	Ознаки атипії, інколи пласти нерегулярної структури	70	18	Поодинокі

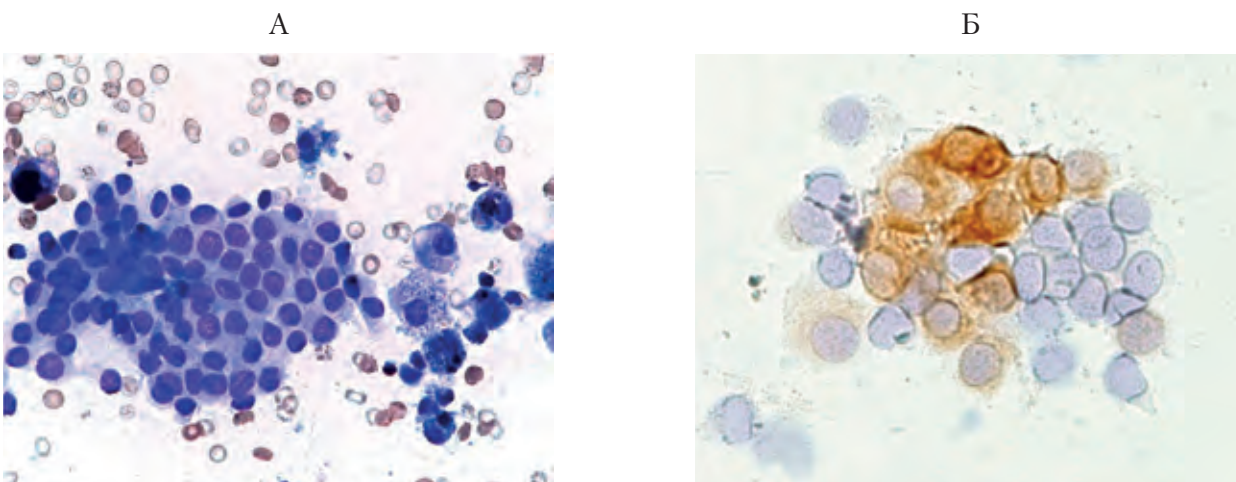
Оригінальні дослідження



**Рис. 2.** Цитограма пунктату аденоматозного вузла: А — епітелій, забарвлення за Романовським; Б — виражена імуноцитохімічна реакція з антитілами до тиреоїдної пероксидази:  $\times 200$ .



**Рис. 3.** Цитограма пунктату папілярного раку ЩЗ: А — пласт фолікулярного епітелію нерегулярної структури, із наявністю внутрішньоядерних інвагінацій, забарвлення за Романовським; Б — цитохімічна реакція виявлення тиреоїдної пероксидази, відсутність реакції епітелію, забарвленими виявилися лише гемосидерофаги;  $\times 400$ .



**Рис. 4.** Цитограма папілярної карциноми ЩЗ: А — цитологічна картина, забарвлення за Романовським; Б — високий вміст цитокератин-17-позитивних тиреоцитів у пунктаті, імуноцитохімічна реакція;  $\times 400$ .

в якому діагностовано хворобу Грейвса — пацієнти з вузлами ЩЗ мали вірогідно більший вік на час дебюту хвороби Грейвса, ніж пацієнти з дифузно зміненою залозою. Отримані дані збігаються з даними інших дослідників щодо більшої частоти розвитку вузлів ЩЗ у пацієнтів старшого віку [1, 21]. Виявлено, що кількість хворих із багатовузловим зобом значно перевищувала кількість пацієнтів із поодинокими вузлами (88,1% проти 11,9%), а переважаючими ехографічними характеристиками вузлів були чіткі межі, рівний контур і кістозні зміни.

Частота випадків папілярної карциноми за результатами цитологічного дослідження співпадає з даними літератури, за якими вона коливається в межах від 0,4% до 9,8% (3, 22, 23).

Проведене дослідження виявило типову для вузлових або аденоматозних вузлів цитологічну картину у 86,44% випадків вузлів ЩЗ на тлі хвороби Грейвса. Імуноцитохімічні дослідження та висока активність тиреоїдної пероксидази підтвердили їх доброякісну природу. Для аденоматозних вузлів характерними були ознаки вираженої проліферації та деякого поліморфізму епітелію, висока імуноцитохімічна та цитохімічна активність тиреоїдної пероксидази в більшості тиреоцитів, характерною була наявність тиреоглобуліну в більшості, але не в усіх епітеліоцитах пунктату. Встановленню цитологічного діагнозу папілярної карциноми за відсутності чітких цитологічних ознак малігнізації сприяло виявлення високого вмісту цитокератин-17-позитивних клітин і низького вмісту в пунктатах тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну.

Використання додаткових імуноцитохімічних методів дослідження для підвищення точності цитологічної діагностики є сучасним світовим трендом [14-16]. Водночас імуноцитохімічне визначення цитокератину-17 і цитохімічне визначення активності тиреоїдної пероксидази в цитологічній діагностиці вузлів ЩЗ у пацієнтів із хворобою Грейвса запропоновано нами вперше [19, 20]. Це дуже важливо для цитологічної діагностики подібних утворень, оскільки саме для хвороби Грейвса є характерними поліморфізм і виражена атипія епітелію, а ядерні характеристики навіть мімікують папілярну карциному [24-26]. Тому необхідно мати можливість диференціювати

цитологічні зміни, характерні для хвороби Грейвса, від злоякісної патології.

## Висновки

1. Вузлові утворення ЩЗ на тлі хвороби Грейвса частіше виявляються у хворих старшого віку на момент дебюту хвороби.
2. Серед пацієнтів із хворобою Грейвса кількість хворих із багатовузловим зобом перевищує кількість осіб із поодинокими вузлами ЩЗ (88,1% проти 11,9%), а переважаючими ехографічними характеристиками останніх є чіткі межі, рівний контур і кістозні зміни.
3. Цитологічні дослідження дозволили встановити більшу частоту випадків аденоматозного вузлового зоба (BSRTC-2) — 54,24% на тлі хвороби Грейвса.
4. Папілярну карциному за результатами цитологічних досліджень пунктатів ЩЗ встановлено в 1 випадку (1,69%), підозру на малігнізацію — також в 1 випадку (1,69%).
5. Встановленню цитологічного діагнозу папілярної карциноми за відсутності чітких цитологічних ознак малігнізації сприяє виявлення високого вмісту цитокератин-17-позитивних клітин і низького вмісту в пунктатах тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну.

## Список використаної літератури

1. Priscila Carnerio Moreira Lima, Arnaldo Moura Neto, Marcos Antonio Tambascia. Risk factors associated with benign and malignant nodules in autoimmune thyroid disease. *ISRN Endocrinol.* 2013;673146.
2. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clinical Endocrinology.* 2001;55(6):711-718.
3. Pacini F, Elisei R, Di Coscio G., Anelli S, Macchia E, Concetti R, Miccoli P, Arganini M, Pinchera A. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *The Journal of Endocrinological investigation.* 1988;11(2):107-112.
4. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in graves disease and the risk of thyroid carcinoma. *Archives of Internal Medicine.* 1999;159(15):1705-1708.
5. Yu GP, Li JCL, Branovan D, McCormick S, Schantz SP. Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. *Thyroid.* 2010;20(5):465-473.
6. Pazaitou-Panayiotou K, Michalakis K, Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. *Hormone and Metabolic Research.* 2012;44(4):255-262.
7. Дінець АВ, Фомін ПД, Гульчій МВ, Олійник ОБ. Клініко-морфологічні особливості папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози на фоні хвороби Грейвса. *Український медичний часопис.* 2012;3:136-138. (Dinets' AV, Fomin PD, Hul'chiy MV, Oliynyk OB. Clinical and morphological features of papillary



## Оригінальні дослідження

- microcarcinoma of the thyroid gland on the background of Graves' disease. *Ukrayins'kyi medychnyy chasopys*. 2012;3:136-8).
8. Tronko M, Bogdanova T, Shpak V. Thyroid cancer in Ukraine during 1986-2014. Health effects of Chernobyl accident. Thirty years aftermath. Kyiv: DIA. 2016;Ж: 85-103.
  9. Bogdanova T, Saenko V, Shpak V. Long-term Analysis of the Incidence and Histopathology of Thyroid Cancer in Ukraine in adult patients who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident. In: Yamashita S, Thomas G, eds. *Thyroid cancer and Nuclear accidents — long term after effects of Chernobyl and Fukushima*. Amsterdam: Elsevier. 2017:67-76.
  10. Bogdanova T, Zurnadzhy L, Nikiforov Y, Rebecca J, Leeman-Neill, Tronko M, Chanock S, Mabuchi K, Likhtarov I, Kovgan L, Drozdovitch V, Little M, Hatch M, Zablotska L, Shpak V, McConnell R, Brenner A. Histopathological features of papillary thyroid carcinomas detected during four screening examinations of a Ukrainian-American cohort. *Br J Cancer*. 2015;113:1556-1564.
  11. Ahuja AT, Ying M, Ho SY. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 2008;8:48-56.
  12. Ying M, Ahuja A. Sonography of Neck Lymph Nodes. Part I: Normal Lymph Nodes. *Clinical Radiology*. 2003;58:351-8.
  13. Robson C.D. Imaging of head and neck neoplasms in children. *Pediatr Radiol*. 2010;40(4):499-509
  14. Nguyen Q, Lee E, Huang M. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(1):30-40.
  15. Kini S. *Guides to clinical aspiration biopsy*. Thyroid. 1st ed. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers Inc.—1987.
  16. Clark D, Faquin W. *Thyroid cytopathology. Essentials in cytopathology*. New York: Springer, 2005.
  17. Cibas ES, Ali SZ.; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol*. 2009; 132(5):658-665.
  18. Bozhok Y, Tavokina L, Epstein E. The new things in diagnostic of thyroid cancer. Optimal combination of morphological and immunocytochemistry research methods of punctious materials. *Med Announcer*. 1996;138:40-43.
  19. Зелінська ГВ. Цитохімічне та імунітохімічне дослідження експресії тиреоїдної пероксидази в передопераційній діагностиці папілярного раку щитоподібної залози та його радіоїодрезистентних метастазів. *Онкологія*. 2019; 21 (3): 1-6. (Zelins'ka HV. Cytochemical and immunocytochemical study of papillary peroxidase expression in preoperative diagnosis of papillary thyroid cancer and its radioiodine-resistant metastases. *Onkologiya*. 2019; 21 (3): 1-6).
  20. Зелінська ГВ. Цитокератин № 17 і тиреоїдна пероксидаза в якості імунітохімічних маркерів доопераційного прогнозування радіоїодрезистентності та ефективності радіоїодтерапії папілярного раку щитоподібної залози. *Онкологія*. 2019; 21(1):31-5. (Zelinska HV. Cytokeratin № 17 and thyroid peroxidase as immunocytochemical markers of preoperative prediction of radioiodine resistance and efficacy of radioiodine therapy for papillary thyroid cancer. *Onkologiya*. 2019; 21(1):31-5).
  21. Kim WB, Han SM, Kim TY, et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Grave's disease. *Clinical Endocrinology*. 2004; 60(6):719-725.
  22. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy. Follow up study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1974;38(6):976-998.
  23. Filetti S, Belfiore A, Amir SM, et al. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1988;318(12):753-759.
  24. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidgraves.html>
  25. Scott R, Anderson M.D, Susan Mandel M.D., M.P.H, Virginia A. LiVolsi M.D, Prabodh K. Gupta M.D, Zubair W. Baloch M.D. Can cytology differentiate between benign nodules and tumors arising in Graves' disease? *Diagnostic cytopathology*. 2004;31(1):64-67.
  26. Hang J, Lilo M, Bishop J, Ali S. Diagnostic accuracy of Fine Needle Aspiration in thyroid nodules arising in patients with Graves disease. *Acta Cytologia*. 2017;61:117-27.

(Надійшла до редакції 22.05.2020 р.)

## Ультразвуковые и цитологические характеристики узловых образований щитовидной железы при болезни Грейвса

Ю.В. Булдыгина<sup>1</sup>, А.В. Зелинская<sup>1</sup>, С.Л. Шляхтыч<sup>2</sup>, Ю.Н. Тарашенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

<sup>2</sup>Киевский городской центр эндокринной хирургии на базе КГКБ № 3

**Резюме. Цель** — исследовать ультразвуковые и цитологические характеристики узловых образований щитовидной железы при болезни Грейвса. **Материал и методы.** Клинические, лабораторные, ультразвуковые, цитологические, иммуноцитохимические исследования проведены у 59 пациентов с узлами в щитовидной железе (ЩЖ) при болезни Грейвса. Оценивали такие клинические параметры, как возраст больных на момент дебюта болезни Грейвса, длительность заболевания, а также лабораторные показатели — уровни тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и антител к рецептору ТТГ; ультразвуковые характеристики — объем ЩЖ, количество узловых образований, экзогенность, экзоструктуру, наличие кистозных изменений и гиперэкзогенных включений. Цитологические и иммуноцитохимические исследования проводили на пункционном материале данных узлов, окрашенном по Романовскому. Использовали непрямой иммунопероксидазный метод с моноклональными антителами к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину и цитокератину-17. Цитохимические исследования проводили на нефиксированных пунктатах. Статистический анализ проводили с использованием t-критерия Стьюдента, расчеты выполнены в программе Statistica 10.0. **Результаты.** По данным клинического исследования, пациенты с узлами в ЩЖ имели достоверно больший возраст во время дебюта болезни Грейвса, чем пациенты с диффузно увеличенной железой ( $p < 0,05$ ). Наличие узлов ЩЖ не было связано с такими показателями, как длительность болезни, уровни ТТГ и антител к рецептору ТТГ. У большинства пациентов имел место многоузловой зоб (88,1%). Согласно данным ультразвукового исследования все узлы ЩЖ имели четкие границы с ровным контуром, большинство из них — изоэхогенную структуру (87,5%) и кистозные изменения (67,8%). Цитологически узловой зоб (BSRTC-2) установлен в 15 случаях (25,42%), аденоматозный узловой зоб (BSRTC-2) — в 32 случаях (54,24%), узловой зоб из Б-клеток (BSRTC-2) — в 4 случаях (6,78%); 6 случаев (10,17%) были малоинформативными (BSRTC-1), в 1 случае (1,69%) выявлена папиллярная карцинома, и еще в 1 (1,69%) — подозрение на малигнизацию. Иммуноцитохимические и цитохимические исследования продемонстрировали высокую активность тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина в пунктатах узловых и аденоматозных зобов. В то же время в пунктатах папиллярных карцином тиреоидная пероксидаза была выявлена лишь в 18-22% эпителиоцитов, тиреоглобулин — в 69-70% тиреоцитов, цитокератин-17 — в 4,7% клеток, что позволило уста-



новить цитологический диагноз. **Выводы.** Узловые образования при болезни Грейвса чаще выявляются у больных старшего возраста на момент дебюта заболевания. При болезни Грейвса количество больных с многоузловым зобом превышает количество пациентов с одиночными узлами ЩЖ (88,1% против 11,9%), а преобладающими эхографическими характеристиками последних являются четкие границы, ровный контур и кистозные изменения. Цитологические исследования позволили установить большую частоту случаев аденоматозного узлового зоба (BSRTC-2) — 54,24% при болезни Грейвса. Папиллярная карцинома по результатам цитологических исследований пунктатов выявлена в 1 случае (1,69%), подозрение на малигнизацию — также в 1-м случае (1,69%). Установлению цитологического диагноза папиллярной карциномы при отсутствии четких цитологических признаков малигнизации способствует выявление высокого содержания цитокератин-17-позитивных клеток и низкого содержания в пунктатах тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, болезнь Грейвса, узловые образования, папиллярная карцинома, цитологические исследования.

## Ultra-sound and cytological characteristics of the thyroid nodules in Graves' disease

Yu.V. Buldygina<sup>1</sup>, G.V. Zelinskaya<sup>1</sup>, S.L. Shlyakhtich<sup>2</sup>,  
Yu.M. Tarashchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Endocrinology and Metabolism of V.P. Komisarenko NAMS of Ukraine»

<sup>2</sup>Kyiv City Center for Endocrine Surgery on the basis of KCKH № 3

**Abstract. The aim** is to investigate the ultrasound and cytological characteristics of the thyroid nodules in Graves' disease. **Material and methods.** Clinical, laboratory, ultrasound, cytological, immunocytochemical, cytochemical studies were performed in 59 patients with thyroid nodules in Graves' disease. Clinical parameters such as age of patients at the time of Graves' disease debut, disease duration, and laboratory parameters were evaluated: thyroid-stimulating pituitary hormone levels and antibodies to the TSH receptor; ultrasonic characteristics — volume of thyroid gland, number of foci, echogenicity, echostructure, cystic changes and hyperechogenic inclusions. Cytological and immunocytochemical studies were performed on the FNA smears of foci, stained ac-

ording to Romanovsky. Indirect immunoperoxidase method with monoclonal antibodies to thyroid peroxidase, thyroglobulin and cytokeratin-17 was used. Cytochemical studies were performed on non-fixed smears. Statistical analysis was performed by t — criterion of Student. Calculations are made in the program Statistica 10.0. **Results.** According to clinical study, patients with focal lesions were likely to have older age at the debut of Graves' disease than patients with diffusely altered gland without lesions ( $p < 0,05$ ). Existence of focal formations were not related with such indicators as the duration of the disease, level of TSH and TSH receptor antibodies. Most patients had multisite goiter (88.1%). According to ultrasound examination all thyroid nodules had clear boundaries with a flat contour (100%), isoechogenic structure (87.5%) and cystic changes (67.8%). Cytological examination demonstrated that nodular goiter (BSRTC-2) was detected in 15 cases (25.42%), adenomatous nodular goiter (BSRTC-2) — in 32 cases (54,24%), nodular goiter with B-cells (BSRTC-2) — in 4 cases (6.78%); 6 cases (10.17%) were uninformative (BSRTC -1), in 1 case (1.69%) papillary carcinoma was detected, and in 1 — (1.69%) there was a suspicion of malignancy. Immunocytochemical and cytochemical examinations demonstrated high activity of thyroid peroxidase and thyroglobulin in FNA smears of nodular and adenomatous goiter. At the same time, thyroid peroxidase was detected only for 18-22% of epithelial cells, Tg — in 69-70% of thyrocytes, cytokeratin-17 for 4.7% of cells in FNA smears of papillary carcinoma which allowed to reveal cytological diagnosis.

**Conclusions.** Focal lesions of the thyroid gland for Graves' disease are more commonly found in patients of older age at the time of the debut of Graves' disease. For Graves disease the number of patients with multinodular goiter exceeds the number of patients with single focal entities (88.1% vs. 11.9%) and predominated features are clear boundaries, smooth contours and cystic changes. Cytological studies have shown a higher incidence of adenomatous nodular goiter (BSRTC -2) — 54.24% for Graves' disease. Papillary carcinoma, according to the results of cytological examinations of FNA smears, was found in 1 case (1.69%), suspected malignancy also in 1 case (1.69%). Detection of cytological diagnosis of papillary carcinoma in the absence of clear cytological signs of malignancy, contributes to detection of high levels of cytokeratin-17-positive cells and low content in the thyrocytes of thyroid peroxidase and thyroglobulin.

**Keywords:** thyroid, Graves disease, thyroid nodules, papillary carcinoma, cytological studies.