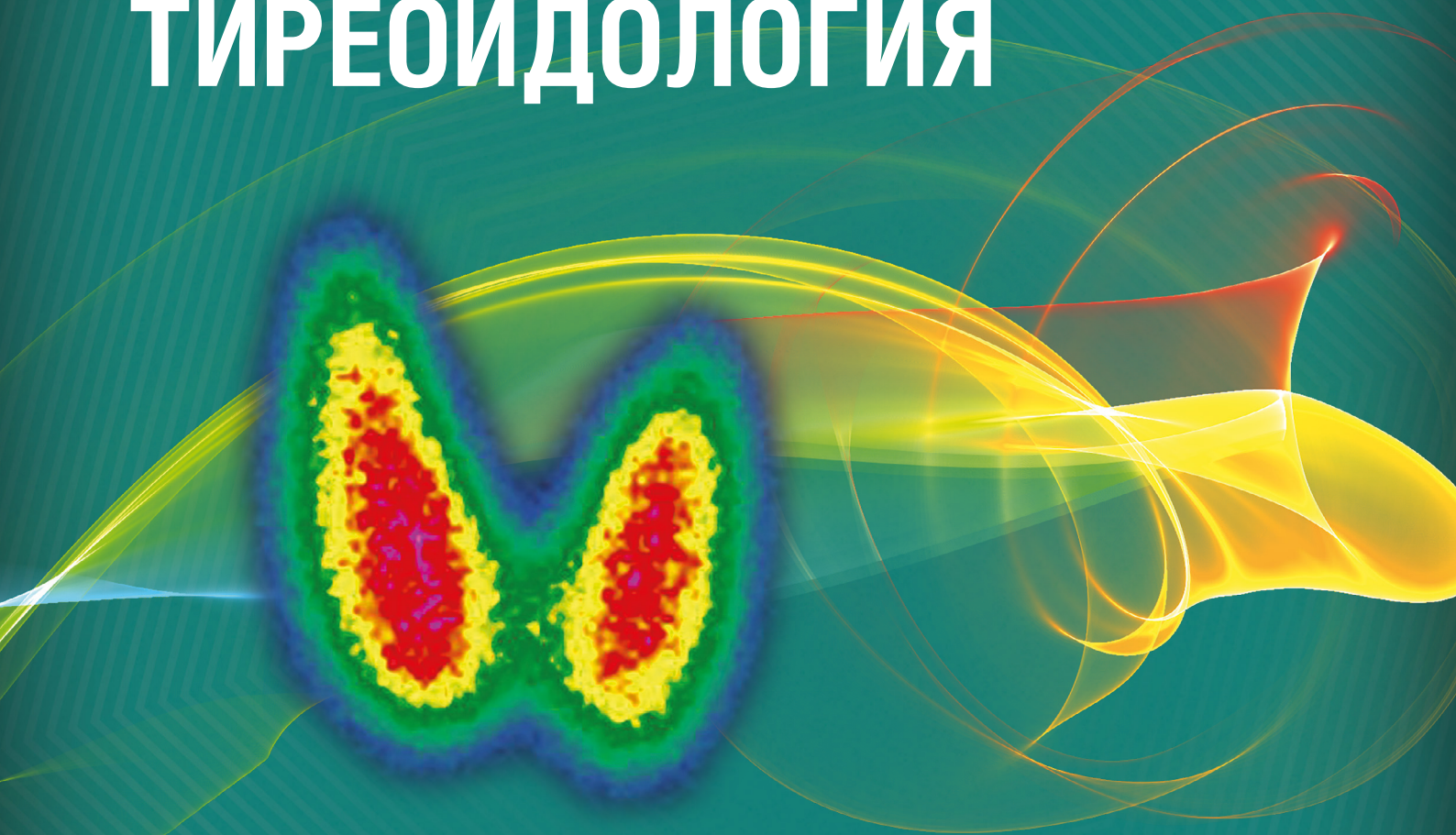


ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Научно-практический медицинский журнал



КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ



Clinical and
experimental
thyroidology

TOM 21
2025
№4



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

**«КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ТИРЕОИДОЛОГИЯ»:**

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Клиническая и экспериментальная тиреология

Том 21, №4**Октябрь-Декабрь****2025**

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК**Импакт-фактор РИНЦ 2024****0,947****КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

Адрес: Россия, 117292, Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: https://www.cet-endojournals.ru/

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Н.П. Тарасова

Сдано в набор 28.09.2026 г.
Подписано в печать 09.10.2026 г.
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-61848
от 18.05.2015

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий, в которых
должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ

ТРУХИНА Д.А.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва)
БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва)
ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва)
ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., профессор (Нью-Йорк, США)
ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., профессор (С.-Петербург)
ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
КИМ И.В., к.м.н. (Москва)
МАЛИЕВСКИЙ О.А., д.м.н., профессор (Уфа)
МОРГУНОВА Т.Б., к.м.н. (Москва)
ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва)
ПОЛЯКОВ В.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
СВИРИДЕНКО Н.Ю., д.м.н., профессор (Москва)
ТАРАНУШЕНКО Т.Е., д.м.н., профессор (Красноярск)
ТРОШИНА Е.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
ЦОЙ У.А., к.м.н. (С.-Петербург)

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

**«CLINICAL AND EXPERIMENTAL
THYROIDOLOGY»:**
Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION
Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2024

0.947

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ulianova str., 117292,
Moscow, Russia
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: <https://www.cet-endojournals.ru/>

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Clinical and Experimental Thyroidology

Vol. 21 Issue 4 October-December 2025

**QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL
JOURNAL**

EDITOR-IN-CHIEF

MEL'NICHENKO G.A.,
MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

FADEYEV V.V.,
MD, PhD, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

TRUKHINA D.A., MD (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD (Moscow, Russia)
BELTSEVICH D.G., MD, PhD (Moscow, Russia)
VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russia)
GERASIMOV G.A., MD, PhD (New-York, USA)
GRINEVA E.N., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)
DEDOV I.I., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
KIM I.V., MD, PhD (Moscow, Russia)
MALIYEVSKIY O.A., MD, PhD (Ufa, Russia)
MORGUNOVA T.B., MD, PhD (Moscow, Russia)
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
PETUNINA N.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
POLYAKOV V.G., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
SVIRIDENKO N.YU., MD, PhD (Moscow, Russia)
TARANUSHENKO T.E., MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)
TROSHINA E.A., MD, PhD, Corresponding member of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia)
TSOY U.A., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
Б.М. Шифман, Н.М. Платонова, Ф.М. Абдулхабилова, Т.В. Солдатова, Е.В. Бондаренко, Н.В. Пачуашвили, Л.С. Урусова ОНКОЦИТАРНАЯ Фолликулярная НЕОПЛАЗИЯ Щитовидной ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ СЕРИИ НАБЛЮДЕНИЙ	4	Shifman B.M., Platonova N.M., Abdulkhabirova F.M., Soldatova T.V., Bondarenko E.V., Pachuashvili N.V., Urusova L.S. ONCOCYTIC FOLLICULAR NEOPLASM OF THE THYROID: CLINICAL, HISTOLOGICAL, AND ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF A SURGICAL COHORT
Т.Н. Аксенова, Е.В. Бондаренко, А.М. Горбачева, И.О. Бутенко, А.П. Першина-Милюткина, И.Р. Миннихметов, Н.Г. Мокрышева ПРОТЕОМНЫЕ МАРКЕРЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ КАТЕГОРИИ BETHESDA IV	14	Aksenova T.N., Bondarenko E.V., Gorbacheva A.M., Butenko I.O., Pershina-Milyutina A.P., Minniakhmetov I.R., Mokrysheva N.G. PLASMA PROTEOMIC MARKERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BENIGN AND MALIGNANT THYROID NEOPLASMS OF THE BETHESDA CATEGORY IV
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
Л.Г. Эбаноидзе, А.А. Коваль, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Е.А. Старостина, К.В. Орлова, Л.В. Никанкина, Г.С. Колесникова, Н.М. Платонова РЕДКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ФЕНОМЕНА МАКРОТТГ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК У ПАЦИЕНТА С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ	26	Ebanoidze L.G., Koval A.A., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Starostina E.A., Orlova K.V., Nikankina L.V., Kolesnikova G.S., Platonova N.M. A RARE CASE OF MACRO-TSH PHENOMENON DEVELOPMENT DURING TREATMENT WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN A PATIENT WITH UVEAL MELANOMA
НЕКРОЛОГ		OBITUARY
ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ПАОЛО БЕК-ПЕККОЦА (1943–2026)	32	IN MEMORY OF PROFESSOR PAOLO BECK-PECCOZ (1943–2026)

ОНКОЦИТАРНАЯ ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ СЕРИИ НАБЛЮДЕНИЙ



© Б.М. Шифман*, Н.М. Платонова, Ф.М. Абдулхабилова, Т.В. Солдатова, Е.В. Бондаренко, Н.В. Пачуашвили, Л.С. Урусова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Образования щитовидной железы (ЩЖ) с цитологической картиной онкоцитарной фолликулярной неоплазии (ФН) характеризуются умеренным риском злокачественности, составляющим около 30%, и предполагают выбор тактики ведения между диагностической операцией в объеме гемитиреоидэктомии и динамическим наблюдением. Выявление дополнительных предикторов злокачественности могло бы способствовать более точной оценке риска и персонализации тактики ведения.

ЦЕЛЬ. Проанализировать гистологические, клинические и ультразвуковые характеристики случаев онкоцитарной ФН и оценить их связь с риском злокачественности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В рамках наблюдательного исследования проведен сплошной отбор всех случаев онкоцитарной ФН (IV диагностическая категория в классификации Bethesda), прооперированных в НМИЦ эндокринологии за 2-летний период (2021–2022 гг.). Выполнен анализ медицинской документации с оценкой гистологических диагнозов, пола и возраста пациентов, а также ультразвуковых характеристик узлов. В зависимости от гистологического заключения случаи были разделены на группы злокачественных, доброкачественных образований и опухолей низкого риска с целью выявления возможных отличий по клиническим и ультразвуковым признакам.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В итоговую выборку включен 81 случай Bethesda IV онкоцитарного типа: 23 злокачественных, 55 доброкачественных образований, а также 3 случая неинвазивной фолликулярной опухоли с ядрами папиллярного типа. Онкоцитарная карцинома оказалась наиболее частым типом злокачественных образований ($n=11$), однако значительная доля случаев была представлена другими гистологическими диагнозами, в частности папиллярным раком классического и онкоцитарного подтипов, а также фолликулярным раком. Поражение регионарных лимфатических узлов было выявлено только в одном случае — у пациента с классическим подтипом папиллярного рака. Риск злокачественности в итоговой выборке составил 28,4% (95% ДИ 19,7–39,0) и не зависел от пола, возраста, размеров узла, одно- или многоузлового поражения. Ни один из ультразвуковых признаков не продемонстрировал статистически значимых отличий или тенденции к таковым при сравнении доброкачественной и злокачественной групп. Частота выявления ретроспективно реконструированной категории EU-TIRADS 5 также не отличалась между группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование свидетельствует в пользу отсутствия надежных ультразвуковых и клинических предикторов риска злокачественности образований ЩЖ с цитологической картиной онкоцитарной ФН. Результаты дают основание полагать, что для выбора оптимальной тактики при узлах с данным цитологическим паттерном требуется поиск других подходов к уточнению риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; узлы щитовидной железы; тонкоигольная аспирационная биопсия; цитопатология; классификация Бетесда; риск злокачественности; Bethesda IV; фолликулярная неоплазия; фолликулярная неоплазия онкоцитарного типа; ультразвуковое исследование; неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа.

ONCOCYTIC FOLLICULAR NEOPLASM OF THE THYROID: CLINICAL, HISTOLOGICAL, AND ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF A SURGICAL COHORT

© Boris M. Shifman*, Nadezhda M. Platonova, Fatima M. Abdulkhabirova, Tatyana V. Soldatova, Ekaterina V. Bondarenko, Nano V. Pachuashvili, Liliya S. Urusova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Thyroid nodules with a cytological diagnosis of oncocytic follicular neoplasm (FN) are associated with a moderate risk of malignancy of approximately 30%. Management usually involves choosing between diagnostic surgery, typically hemithyroidectomy, and active surveillance. Identification of additional predictors of malignancy could contribute to more accurate risk assessment and personalized management.

AIM: To analyze the histological, clinical, and ultrasound characteristics of oncocytic follicular neoplasms and to assess their association with the risk of malignancy.

MATERIALS AND METHODS: This observational study included a consecutive series of all surgically treated cases of oncocytic FN (diagnostic category IV according to the Bethesda System) at the Endocrinology Research Centre over a 2-year period (2021–2022). A retrospective review of medical records was performed to assess histological tumor types, patient age and sex, and ultrasound features of the nodules. According to the histological diagnosis, cases were divided into malignant, benign, and low-risk neoplasm groups to identify possible differences in clinical and ultrasound characteristics.

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



RESULTS: The final cohort included 81 cases with oncocytic FN: 23 malignant lesions, 55 benign lesions, and 3 cases of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. Oncocytic carcinoma was the most common malignant type ($n=11$). However, a substantial proportion of malignant cases were represented by other histological diagnoses, including classic and oncocytic subtypes of papillary thyroid carcinoma, as well as follicular thyroid carcinoma. Regional lymph node involvement was detected in only one case of the classic subtype of papillary thyroid carcinoma. The risk of malignancy in the final cohort was 28.4% (95% CI 19.7–39.0) and was not associated with sex, age, nodule size, or solitary versus multinodular thyroid disease. No ultrasound feature differed significantly or showed a trend toward a difference between the benign and malignant groups. The prevalence of the retrospectively assigned EU-TIRADS 5 category also did not differ between the groups.

CONCLUSION: This study suggests the absence of reliable ultrasound and clinical predictors of malignancy risk in thyroid nodules with a cytological pattern of oncocytic FN. These findings indicate that other approaches to risk refinement are needed to guide the choice of optimal management for nodules with this cytological pattern.

KEYWORDS: thyroid; thyroid nodules; fine-needle aspiration biopsy; cytopathology; Bethesda System; risk of malignancy; follicular neoplasm; Bethesda IV; oncocytic follicular neoplasm; ultrasound examination; noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features.

ОБОСНОВАНИЕ

Образования ЩЖ с цитологической картиной онкоцитарной ФН характеризуются умеренным риском злокачественности, составляющим около 30% [1]. Тактика в отношении данных образований предполагает диагностическую операцию (чаще всего в объеме гемитиреоидэктомии) либо динамическое наблюдение с учетом данных УЗИ и при возможности результатов молекулярного тестирования [2].

При гистологическом исследовании такие образования могут соответствовать онкоцитарной карциноме, онкоцитарному подтипу папиллярного рака, папиллярному раку классического подтипа, но чаще оказываются доброкачественными: онкоцитарной аденомой или хроническим лимфоцитарным тиреоидитом [3, 4]. Кроме того, по данным некоторых исследований, цитограмма онкоцитарной ФН может быть получена из образований низкого риска по гистологической классификации ВОЗ [5] (далее условно именуемых как «пограничные») — фолликулярной опухоли неясного потенциала злокачественности [6] и неинвазивной фолликулярной опухоли с ядрами папиллярного типа (НФОЯПТ) [7].

Несмотря на объединение онкоцитарной и неонкоцитарной ФН в одну диагностическую категорию Bethesda IV на основании схожего риска злокачественности [1], эти группы различаются не только цитологической картиной. Так, описано, что онкоцитарная карцинома характеризуется особым спектром генетических изменений в сравнении с другими типами РЩЖ, в частности нарушением плоидности в результате утраты хромосом и мутациями митохондриальной ДНК [8], в то время как мутации и транслокации типа BRAF и RAS наоборот встречаются реже [9]. Кроме того, онкоцитарные образования характеризуются специфическими радиологическими характеристиками, в частности способностью активно накапливать ^{18}F -фтордезоксиглюкозу (^{18}F -ФДГ), продемонстрированной как для онкоцитарных аденом, так и для онкоцитарных карцином, что, по мнению некоторых исследователей, может открыть дополнительные возможности для дифференциальной диагностики [10, 11, 12, 13].

С учетом сравнительно невысокого риска злокачественности узлов с цитологическим заключением

Bethesda IV сохраняется необходимость поиска способов его уточнения для персонализации тактики ведения. Помимо молекулярного тестирования, в качестве потенциальных подходов рассматриваются учет клинических, ультразвуковых и цитологических особенностей случая [14].

Возможность уточнения риска злокачественности онкоцитарной ФН на основании сонографических характеристик остается недостаточно определенной. Проблемой большинства проведенных исследований является анализ узлов Bethesda IV без разделения на подгруппы с онкоцитарной и неонкоцитарной цитологической картиной [15, 16], тогда как предиктивная значимость УЗИ-характеристик в этих группах может различаться. В немногочисленных исследованиях, выполненных на выборках онкоцитарных ФН, эффективность УЗИ-стратификации оценивается противоречиво [17, 18].

Неоднозначными остаются и данные о возможности стратификации риска онкоцитарной ФН на основании особенностей цитологической картины [19]. В пересмотре классификации Bethesda 2023 года обозначена возможность указания цитологом своих подозрений о злокачественном характере образования с данной цитологической картиной в виде опционального комментария [1]. Однако надежность подобной цитологической стратификации и ее влияние на оценку риска требуют дальнейших исследований.

Вышесказанное обосновывает необходимость поиска уникальных подходов к уточнению риска неонкоцитарной и онкоцитарной ФН и в частности накопления дополнительных сведений о гистологических диагнозах, клинических и ультразвуковых характеристиках узлов с онкоцитарной картиной Bethesda IV. Настоящая работа представляет собой описание хирургической серии таких наблюдений за 2-летний период работы НМИЦ эндокринологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать гистологические, клинические и ультразвуковые характеристики случаев онкоцитарной ФН и оценить их связь с риском злокачественности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Время исследования. Включены пациенты, госпитализированные в отдел хирургии с 01.01.2021 по 31.12.2022 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Критерии включения: 1) возраст старше 18 лет; 2) выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии образования ЩЖ в НМИЦ эндокринологии; 3) цитологическое заключение «Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию» — IV категория по Bethesda с подозрением на онкоцитарную (ранее «Гюртле-клеточную») опухоль. Цитологический диагноз онкоцитарной ФН устанавливался в соответствии с критериями системы Bethesda [1] и требовал, чтобы не менее 75% клеток в препарате были представлены разрозненно и скученно расположенными онкоцитами при отсутствии признаков лимфоцитарного воспаления; 4) тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия по поводу образования ЩЖ в отделе хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Критерии исключения: 1) случаи многоузлового зоба, когда из-за недостаточно подробного описания протокола выполнения ТАБ, УЗИ и/или гистологического исследования невозможно точно соотнести цитологическую картину, полученную из конкретного образования, и окончательный гистологический диагноз.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась сплошным методом.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное, одномоментное, одновыборочное сравнительное исследование.

МЕТОДЫ

Отбор случаев и формирование базы данных

Проведен ретроспективный электронный поиск пациентов по критериям соответствия. По информации из медицинских карт анализировались данные: возраст, цитологическое заключение, гистологическое заключение. По описанию гистологического заключения собиралась информация о характере и типе образования, одно- или многоузловом поражении, размере образования, а в случае злокачественности: о наличии мультицентрического роста, наличии метастазов, периневральной и лимфоваскулярной инвазии, наличии остаточной опухоли по ее присутствию в крае резекции. Соответствие пунктированных узлов и гистологического заключения основывалось на оценке данных УЗИ ЩЖ, протокола пункции, макроскопических и микроскопических описаний хирургических образцов. Случаи, в которых не было уверенности в соответствии, исключались.

Ультразвуковое исследование

Данные об ультразвуковых характеристиках узловых образований собирались в ретроспективной форме по протоколам УЗ-исследований, выполненных накануне оперативного лечения или в течение нескольких месяцев до хирургического лечения. Собиралась следующая информация: одно- или многоузловое поражение, форма (овальная/неовальная), эхогенность (повышенная, средняя, пониженная, значительно сниженная), однородность структуры, четкость и ровность контуров, микрокальцинаты, макрокальцинаты, кровоток при цветном дупплеровском картировании (смешанный/перинодулярный, умеренный/усиленный), диффузные изменения по типу хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ), деформация узлом контуров ЩЖ. Также проводилось сравнение по отнесению узлов к высокорисковому паттерну EU-TIRADS 5, реконструируемому ретроспективно на основании наличия хотя бы одного из четырех соответствующих признаков (значительно сниженная эхогенность, неовальная форма, неровность контура, микрокальцинаты).

Формирование подгрупп в исследуемой популяции

Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от гистологического заключения в соответствии с классификацией ВОЗ 2022 г. [5]: 1) злокачественные; 2) низкого риска; 3) доброкачественные.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Для риска злокачественности в итоговой группе рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ) с помощью онлайн калькулятора GraphPad QuickCalcs Web site: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/confInterval1/> (Доступ — август 2023).

Анализ распределения выполнен с применением критерия Шапиро-Уилка и с помощью онлайн приложения «Statistiy» (<https://statistiy.app/>). Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Описательная статистика количественных переменных представлена медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3]. Для межгрупповых сравнений по количественным признакам применен критерий Mann-Whitney. Сравнение злокачественной и доброкачественной групп по качественным признакам проведено с помощью точного критерия Фишера (двусторонний тест) (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>). Проблема множественных сравнений была учтена и решалась с помощью применения более строгого порога статистической значимости $p < 0,001$ [20].

Этическая экспертиза

Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проект исследования был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 13.09.2023 г. (протокол №16).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговую выборку вошел 81 случай онкоцитарной Bethesda IV: 23 злокачественных, 55 доброкачественных, а также 3 случая образований низкого риска. Риск злокачественности в итоговой выборке составил 28,4% (95% ДИ 19,7; 39,0).

Подробное описание числа различных гистологических диагнозов в соответствии с классификацией ВОЗ 2022 г. [5] в подгруппах злокачественных, пограничных и доброкачественных образований, а также дополнительные гистологические характеристики злокачественных опухолей по классификации TNM [21] в итоговой выборке ФН с онкоцитарной цитологической картиной представлены на рисунке 1. Количество случаев с мультицентрическим ростом, метастазами, периневральной и лимфоваскулярной инвазией и наличием остаточной опухоли аналогичным образом представлено в форме абсолютных значений и в виде долей от суммарного числа случаев в злокачественной подгруппе. Подгруппа пограничных опухолей оказалась представлена всего тремя случаями НФОЯПТ, в связи с чем ее сравнение со злокачественными и доброкачественными подгруппами не проводилось.

Результаты оценки клинических данных

В группе онкоцитарных ФН распределение показателя размера образования при гистологическом исследовании в подгруппах злокачественных и доброкачественных образований не соответствовало закону нормального распределения, как и распределение возраста в подгруппе доброкачественных образований при использовании критерия Shapiro-Wilk (рис. 2), что определило применение в дальнейшем для сравнения подгрупп по этим показателям непараметрических статистических методов.

Сравнение злокачественной и доброкачественной подгрупп не выявило статистически значимых различий ни по одному из клинических признаков — описательная статистика и результаты представлены в таблице 1.

Три случая онкоцитарного подтипа НФОЯПТ, не представленные в таблице, были выявлены у женщин. Размер образований составлял 1,3–2,0 см. Во всех трех случаях поражение было одноузловым. Возраст пациенток составил 42, 43 и 53 года.

Результаты оценки ультразвуковых характеристик

Результаты сравнения гистологических групп онкоцитарной ФН по ультразвуковым характеристикам представлены в таблице 2. Ни статистически значимых отличий, ни статистически значимых тенденций не было выявлено ни по одному из УЗИ-признаков между подгруппами злокачественных и доброкачественных образований.

Среди выявленных трех случаев онкоцитарной НФОЯПТ два характеризовались средней эхогенностью и один умеренно пониженной. Два случая характеризовались неоднородной структурой и признаками тиреоидита. Другие ультразвуковые признаки не определялись.

ОБСУЖДЕНИЕ

Доля злокачественных образований в сформированной выборке ФН составила 28,4%, что соответствует литературным данным о риске злокачественности при Bethesda IV на уровне 30% (23–34) [1]. Онкоцитарная карцинома оказалась самой частой злокачественной опухолью, на долю которой пришлось почти половина злокачественных случаев. Тем не менее большая часть злокачественных образований пришлось на другие диагнозы: папиллярный рак классического и онкоцитарного



Рисунок 1. Гистологические диагнозы при узлах с цитологической картиной онкоцитарной фолликулярной неоплазии.

Примечание. ОКЩЖ — онкоцитарная карцинома щитовидной железы; ПРЩЖ — папиллярный рак щитовидной железы; ПРЩЖ онкоц. — онкоцитарный подтип папиллярного рака щитовидной железы; ФРЩЖ — фолликулярный рак щитовидной железы; НФОЯПТ — неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа (онкоцитарный подтип); ОА — онкоцитарная аденома; ХАИТ — хронический аутоиммунный тиреоидит; ФА — фолликулярная аденома; N1 — метастазы в регионарные лимфатические узлы; R1 — микроскопически опухоль выявлена в крае резекции; LV1 — лимфоваскулярная инвазия; Pn1 — периневральная инвазия; m — мультифокальный рост.

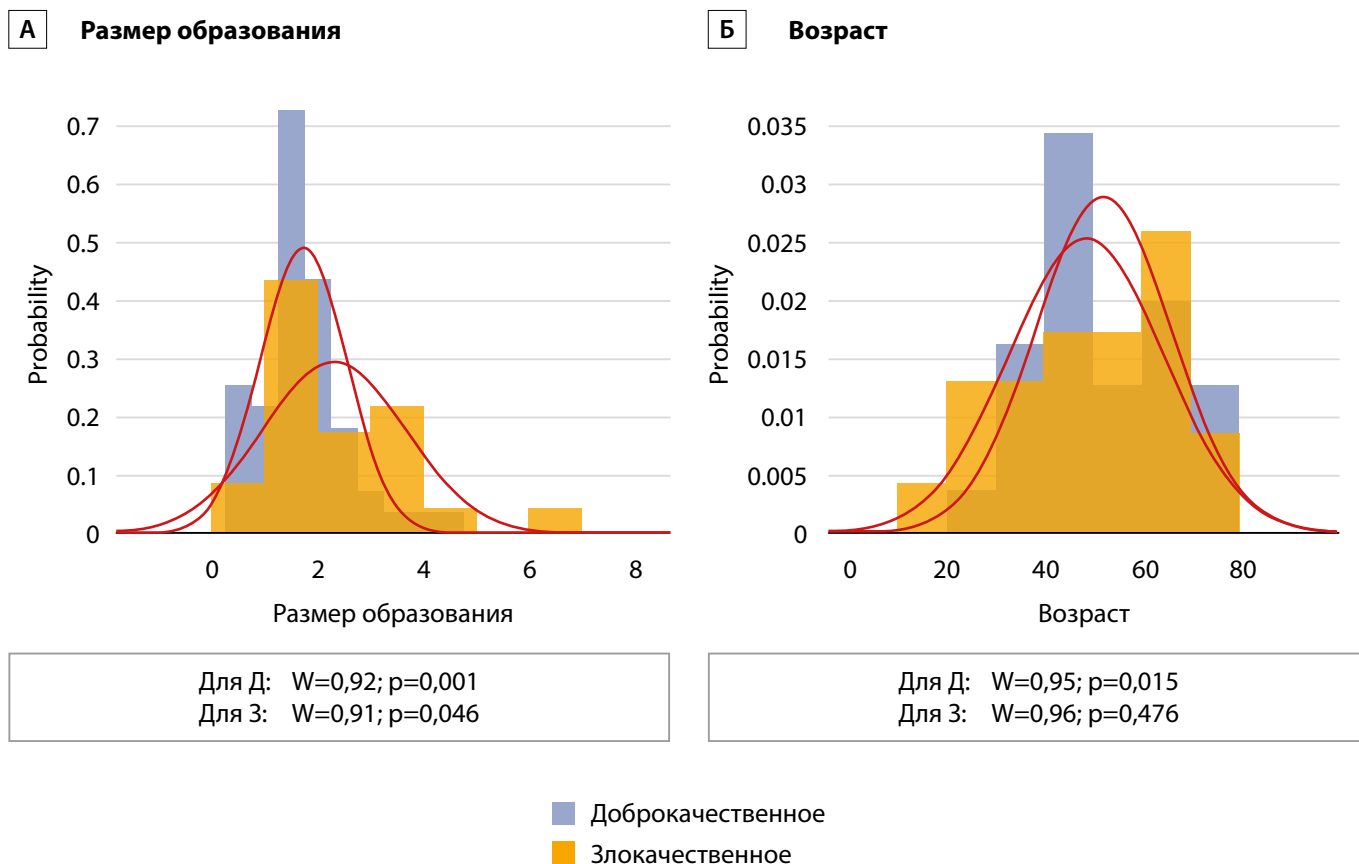


Рисунок 2 (А, Б). Проверка нормальности распределения параметров «размер образования» и «возраст» в подгруппах злокачественных и доброкачественных образований с цитологической картиной онкоцитарной ФН (n=78).

Примечание. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Shapiro-Wilk. Описательная статистика представлена в таблице 1. Д — доброкачественные. З — злокачественные. Probability — плотность вероятности.

Таблица 1. Клинические характеристики в гистологических группах

Признак	Частота встречаемости признака, n (%)		p^1
	Злокачественные (n=23)	Доброкачественные (n=55)	
Пол			
Жен (n=68)	19 (83%)	49 (89%)	0,470
Муж (n=10)	4 (17%)	6 (11%)	
Число узлов			
Один (n=25)	9 (39%)	16 (29%)	0,431
Два и более (n=53)	14 (61%)	39 (71%)	
Размер образования			
≤1,0 (n=14)	3 (13%)	11 (20%)	-
1,1–2,0 (n=41)	10 (44%)	31 (56%)	
2,1–4,0 (n=21)	9 (39%)	12 (22%)	
≥4,1 (n=2)	1 (4%)	1 (2%)	
	Me [Q1; Q3]		p^2
Размер образования	1,9 [1,4; 3,25]	1,5 [1,3; 2,0]	0,133
Возраст	52 [35,5; 61,0]	48 [41,5; 64,5]	0,406

Примечание. 1 — точный критерий Фишера двусторонний. 2 — Манн-Уитни.

Таблица 2. Ультразвуковые характеристики в гистологических группах

Признак	Вариант признака	Частота встречаемости признака, n (%)		p'
		Злокачественные (n=22)	Доброкачественные (n=52)	
EU-TIRADS 5 ²	Да (n=12) Нет (n=62)	5 (23%) 17 (77%)	7 (13%) 45 (87%)	0,324
Эхогенность	Сильно сниженная Да (n=2) Нет (n=72)	0 (0) 22 (100%)	2 (4%) 50 (96%)	1,000
	Пониженная (n=48) Средняя (n=24)	15 (68%) 7 (32%)	33 (63%) 17 (33%)*	1,000
Неоднородная структура	Да (n=41) Нет (n=33)	14 (64%) 8 (36%)	27 (52%) 25 (48%)	0,446
Неровность контура	Да (n=6) Нет (n=68)	2 (9%) 20 (91%)	4 (8%) 48 (92%)	1,000
Нечеткость контура	Да (n=6) Нет (n=68)	2 (9%) 20 (91%)	4 (8%) 48 (92%)	1,000
Микрокальцинаты	Да (n=3) Нет (n=71)	2 (9%) 20 (91%)	1 (2%) 51 (98%)	0,209
Макрокальцинаты	Да (n=5) Нет (n=69)	3 (14%) 19 (86%)	2 (4%) 50 (96%)	0,152
Лимфоцитарный тиреоидит	Да (n=13) Нет (n=61)	4 (18%) 18 (82%)	9 (17%) 43 (83%)	1,000
Усиленный кровоток	Да (n=5) Нет (n=69)	1 (4%) 21 (96%)	4 (8%) 48 (92%)	1,000
Наличие кровотока	Да (n=16) Нет (n=58)	3 (14%) 19 (86%)	13 (25%) 39 (75%)	0,364
Тип кровотока	Смешанный (n=11) Периодулярный (n=5)	2 (9%) 1 (5%)	9 (17%) 4 (8%)	1,000
Неовальная форма	Да (n=1) Нет (n=73)	1 (5%) 21 (95%)	0 (0%) 52 (100%)	0,297
Деформация узлом контура железы	Да (n=2) Нет (n=72)	2 (9%) 20 (91%)	0 (0%) 52 (100%)	0,086

Примечание. 1 — Точный критерий Фишера двусторонний. 2 — Категория EU-TIRADS 5 реконструирована ретроспективно на основании описанных в протоколах ультразвуковых признаков. Статистически значимыми считались р-значения <0,001. В 4 случаях (одном злокачественном и трех доброкачественных) информация о результатах УЗИ отсутствовала. *Включен 1 случай повышенной эхогенности.

подтипов, а также на фолликулярный рак. Данная гистологическая структура также согласуется с данными литературы [22].

Примечательно, что в выборке выявлено три случая онкоцитарного подтипа НФОЯПТ (рис. 3) — редкого подтипа, впервые выделенного в классификации ВОЗ 2022 года [5]. Настоящая работа дополняет ограниченные данные о подобных наблюдениях [7].

Описано, что онкоцитарная карцинома, в отличие от папиллярного рака, редко метастазирует в регионарные лимфатические узлы шеи, характеризуясь преимущественно гематогенным типом распространения со склонностью к отдаленным метастазам [23]. В нашей выборке был выявлен всего один случай регионарного метастазирования (4%), который пришелся на классический подтип папиллярного рака, а отдаленные метастазы отсутствовали. В целом низкая частота метастатического поражения в настоящем исследовании свидетельствует в пользу того, что образования с цитологической кар-

тиной онкоцитарной ФН чаще соответствуют локализованному опухолевому процессу. Это, в свою очередь, открывает перспективы для реализации тактики динамического наблюдения за такими пациентами, при условии подтверждения низкого риска малигнизации с помощью дополнительных высокоточных методов диагностики.

В ряде предшествующих исследований мужской пол ассоциировался с большим риском злокачественности онкоцитарной ФН [24]. Хотя в нашей работе подобной связи не отмечалось, нельзя исключить, что это обусловлено небольшой долей мужчин в выборке и требует дальнейшего исследования в группах с более равномерным распределением пациентов по полу.

В ряде работ больший риск злокачественности узлов с цитологической картиной онкоцитарной ФН отмечался у пациентов с большими размерами образования [18, 25, 24] и старшего возраста [18], но в настоящем исследовании указанные закономерности выявлены не были. Нельзя исключить, что подобные тенденции могли бы

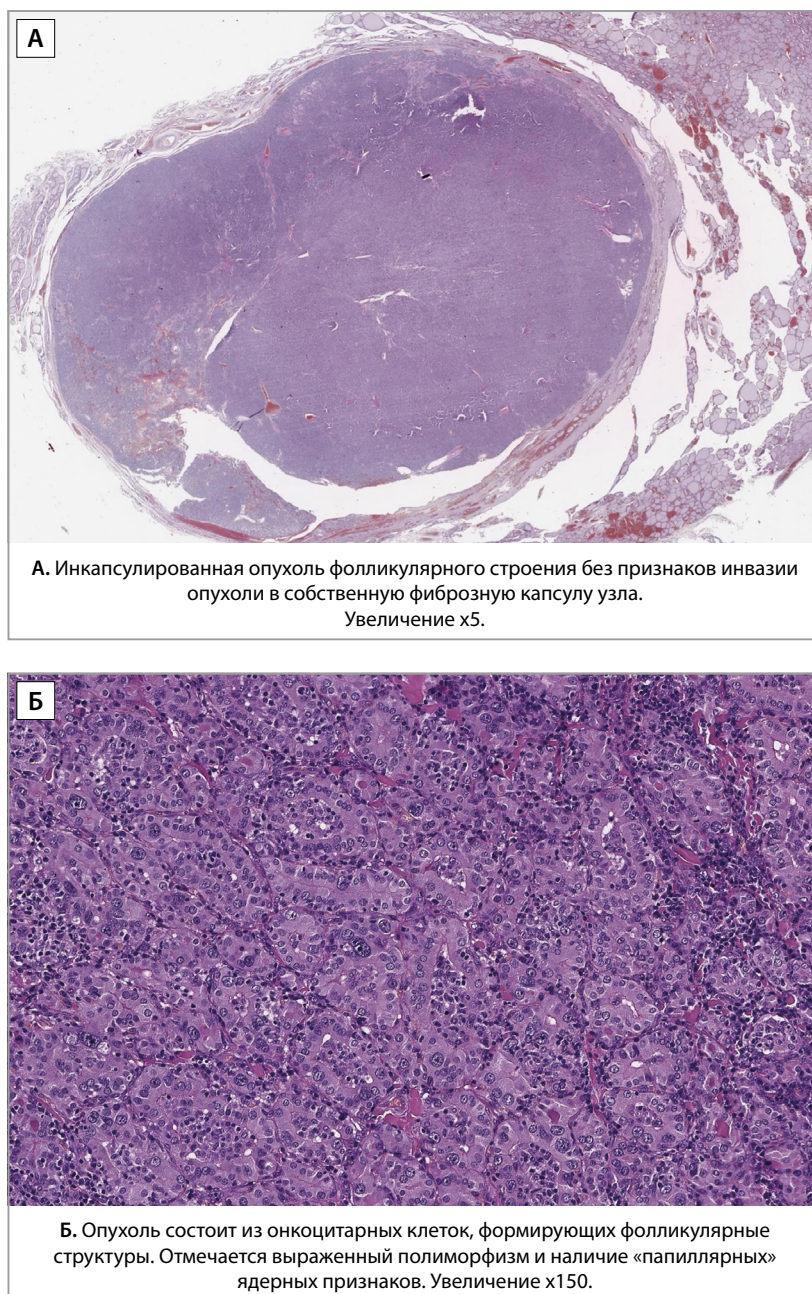


Рисунок 3 (А, Б). Онкоцитарный подтип неинвазивной фолликулярной опухоли щитовидной железы с папиллярноподобными ядерными признаками. Окраска гематоксилином и эозином.

быть выявлены в выборке с большим числом злокачественных образований, хотя в исследовании Kim TH и соавт. [18], выявившем указанные различия, число злокачественных образований было немногим больше (n=26).

Нами не было выявлено даже статистических тенденций к отличию между подгруппами злокачественных и доброкачественных образований по УЗИ-характеристикам, что согласуется с результатами других исследований, в которых не отмечалось связи риска злокачественности онкоцитарных опухолей с категориями TIRADS [16, 24, 26] или отдельными сонографическими признаками [18, 25]. Преобладание онкоцитарной карциномы среди злокачественных образований в большинстве таких работ позволило предположить, что диагностические затруднения обусловлены именно ультразвуковым полиморфизмом данной опухоли, которая может не иметь типичных сонографических признаков злокачественно-

сти [27]. Кроме того, подобные результаты могут быть связаны с ультразвуковыми особенностями онкоцитарного подтипа папиллярного рака, выявленного в нашем исследовании в 4 случаях. В работе Hekimsoy İ. и соавт. подчеркивается, что онкоцитарный подтип папиллярного рака, чаще характеризуясь умеренно пониженной экзогенностью, при этом реже демонстрирует типичные ультразвуковые признаки классического подтипа папиллярного рака (неровный контур, вертикальная ориентация, микрокальцинаты) [28]. Таким образом, полученные нами результаты подкрепляют данные о сложностях ультразвуковой диагностики онкоцитарной карциномы и онкоцитарного подтипа папиллярного рака. Примечательно, что в некоторых работах с большим числом случаев неонкоцитарной ФН, напротив, удавалось найти закономерности между отдельными ультразвуковыми признаками и риском злокачественности образований [29]. Это позволяет предположить, что результаты этих

работ объясняются анализом смешанных групп, в которых неонкоцитарные образования могли характеризоваться иной предиктивной значимостью ультразвуковых характеристик.

Выводы настоящей работы не являются окончательными и требуют подтверждения в исследованиях с большим числом наблюдений, но дают основания полагать, что клинические и сонографические признаки имеют ограниченное значение для уточнения риска злокачественности онкоцитарной ФН, а дальнейшая разработка подходов к персонализации тактики ведения в этой группе пациентов должна быть ориентирована на поиск иных потенциально значимых диагностических характеристик.

Ограничения исследования

- Одноцентровой характер исследования.
- Сравнительно небольшая выборка и малое число пациентов мужского пола.
- Ретроспективный характер сбора данных УЗИ по анализу протокола выполненных исследований.

Направления дальнейших исследований

- Анализ клинических и ультразвуковых характеристик онкоцитарных образований в рамках работ с большей выборкой.
- Исследования, посвященные разработке генетического тестирования с учетом специфики хромосомальных и молекулярных нарушений при онкоцитарной карциноме.
- Исследования возможности радионуклидной диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск злокачественности онкоцитарной ФН оказался сопоставим с описываемым в литературе. Онкоцитарная карцинома была наиболее частой злокачественной опухолью. Ни в одном из случаев онкоцитарной карци-

номы не было выявлено регионарных метастазов. Поражение регионарных лимфатических узлов было выявлено только в одном случае папиллярного рака, что свидетельствует о низкой частоте регионарного метастазирования в рамках данной цитологической картины (4%). Риск злокачественности онкоцитарной ФН не зависел от пола, возраста, размера узла, а также от одного или многоузлового поражения. Ультразвуковые предикторы злокачественности ФН онкоцитарного типа также не были выявлены. Если в будущих исследованиях будет подтверждено отсутствие надежных ультразвуковых и клинических предикторов риска злокачественности онкоцитарной ФН, это будет свидетельствовать о необходимости поиска альтернативных методов уточнения характера образований с данной цитологической картиной для персонализации лечебной тактики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование в рамках гос. задания «Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики». Регистрационный номер: 123021300097-0.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Шифман Б.М. — дизайн исследования, формирование выборки по критериям соответствия, сбор данных и статистический анализ, написание основного текста; Платонова Н.М. — дизайн исследования, анализ данных, внесение правок в текст рукописи; Пачуашвили Н.В. — внесение правок в текст рукописи, подготовка гистологических снимков для рисунка 3; Абдулхабирова Ф.М., Солдатов Т.В., Бондаренко Е.В., Урусова Л.С. — анализ данных, внесение правок в текст рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ali SZ, VanderLaan PA, Baloch Z, Cochand-Priollet B, Schmitt F, Vielh P. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. (Ali SZ, VanderLaan PA, eds.). Cham: Springer International Publishing; 2023. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-28046-7>
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
3. Gasparre G, Bonora E, Tallini G, Romeo G. Molecular features of thyroid oncocytic tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;321(1):67-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.02.022>
4. Thodou E, Canberk S, Schmitt F. Challenges in Cytology Specimens With Hürthle Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.701877>
5. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab*. 2022;37(5):703-718. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.1553>
6. Mu N, Juhlin CC, Tani E, et al. High Ki-67 index in fine needle aspiration cytology of follicular thyroid tumors is associated with increased risk of carcinoma. *Endocrine*. 2018;61(2):293-302. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1627-z>
7. Xu B, Reznik E, Tuttle RM, et al. Outcome and molecular characteristics of non-invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with oncocytic features. *Endocrine*. 2019;64(1):97-108. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01848-6>
8. Gopal RK, Kübler K, Calvo SE, et al. Widespread Chromosomal Losses and Mitochondrial DNA Alterations as Genetic Drivers in Hürthle Cell Carcinoma. *Cancer Cell*. 2018;34(2):242-255.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.06.013>
9. Козорезова Е.С., Титов С.Е., Воробьев С.Л., Веряскина Ю.А., Слепцов И.В., и др. Особенности молекулярно-генетического профиля в онкоцитарных фолликулярных опухолях щитовидной железы при исследовании цитологического материала тонкоигольных аспирационных биопсий. // *Новости клинической цитологии России*. — 2024. — Т.28. — №4. — С.5-11. [Kozorezova ES, Titov SE, Vorob'ev SL, Veryaskina YuA, Slepcev IV, et al. Osobennosti molekulyarno-geneticheskogo profilya v onkocitarnykh follikulyarnykh opukulyah shchitovidnoy zhelezy pri issledovanii citologicheskogo materiala tonkoigol'nykh aspiratsionnykh biopsiy. *Novosti klinicheskoy citologii Rossii*. 2024;28(4):5-11. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24412/1562-4943-2024-4-0001>

10. Pathak KA, Klonisch T, Nason RW, Leslie WD. FDG-PET characteristics of Hürthle cell and follicular adenomas. *Ann Nucl Med*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-016-1087-6>
11. Mazzaferri EL. Diagnostic Accuracy and Prognostic Value of 18F-FDG PET in Hürthle Cell Thyroid Cancer Patients. *Yearb Endocrinol*. 2007;2007(8):292-294. doi: [https://doi.org/10.1016/S0084-3741\(08\)70135-5](https://doi.org/10.1016/S0084-3741(08)70135-5)
12. Vriens D, De Wilt JHW, Van Der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJG, De Geus-Oei LF. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Cancer*. 2011;117(20):4582-4594. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.26085>
13. Pathak AK, Goertzen AL, Nason RW, Klonisch T, Leslie WD. A prospective cohort study to assess the role of FDG-PET in differentiating benign and malignant follicular neoplasms. *Ann Med Surg*. 2016;12:27-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2016.10.008>
14. Shifman BM, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, et al. Thyroid nodules with a cytological diagnosis of follicular neoplasm (Bethesda IV): exploring approaches to risk stratification. *Acta Cytol*. March 2026. doi: <https://doi.org/10.1159/000551745>
15. Valderrabano P, McGettigan MJ, Lam CA, et al. Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Utility of the American Thyroid Association Sonographic Patterns for Cancer Risk Stratification. *Thyroid*. 2018;28(8):1004-1012. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0085>
16. Yang W, Fananapazir G, LaRoy J, Wilson M, Campbell MJ. Can the American Thyroid Association, K-Tirads, and Acr-Tirads Ultrasound Classification Systems Be Used to Predict Malignancy in Bethesda Category IV Nodules? *Endocr Pract*. 2020;26(9):945-952. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0024>
17. Lee KH, Shin JH, Ko ES, et al. Predictive factors of malignancy in patients with cytologically suspicious for Hürthle cell neoplasm of thyroid nodules. *Int J Surg*. 2013;11(9):898-902. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2013.07.010>
18. Kim TH, Lim JA, Ahn HY, et al. Tumor size and age predict the risk of malignancy in Hürthle cell neoplasm of the thyroid and can therefore guide the extent of initial thyroid surgery. *Thyroid*. 2010;20(11):1229-1234. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0443>
19. Auger M. Hürthle cells in fine-needle aspirates of the thyroid: A review of their diagnostic criteria and significance. *Cancer Cytopathol*. 2014;122(4):241-249. doi: <https://doi.org/10.1002/cncy.21391>
20. Реброва ОЮ. Статистический Анализ Медицинских Данных. Применение Пакета Прикладных Программ STATISTICA. Медиа Сфера; 2003. <https://www.mediasphera.ru/product/knigi/pdf-statisticheskiy-analiz-meditsinskikh-dannykh-primenenie-paketa-prikladnykh-programm-statistica-r>
21. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-1883. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>
22. Inabnet WB, Palazzo F, Sosa JA, et al. Correlating the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology with Histology and Extent of Surgery: A Review of 21,746 Patients from Four Endocrine Surgery Registries Across Two Continents. *World J Surg*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05258-7>
23. McFadden DG, Sadow PM. Genetics, Diagnosis, and Management of Hürthle Cell Thyroid Neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.696386>
24. Shin TJ, Rabbani CC, Murthy HD, Traylor K, Sim MW. Hürthle cell neoplasms of the thyroid: Pathologic outcomes and ultrasonographic analysis. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2020;5(6):1254-1259. doi: <https://doi.org/10.1002/lio2.465>
25. Kim MJ, Shin JH, Hahn SY, et al. Ultrasonographic characteristics of Hürthle cell neoplasms: prediction of malignancy. *Ultrasonography*. 2022. doi: <https://doi.org/10.14366/usg.21264>
26. Santana NO, Freitas RMC, Marcos VN, et al. Diagnostic performance of thyroid ultrasound in Hürthle cell carcinomas. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(3):300-305. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000131>
27. Wong KS, Angell TE, Barletta JA, Krane JF. Hürthle cell lesions of the thyroid: Progress made and challenges remaining. *Cancer Cytopathol*. 2021;129(5):347-362. doi: <https://doi.org/10.1002/cncy.22375>
28. Hekimsoy İ, Ertan Y, Serin G, Karabulut AK, Özbek SS. Comparison of ultrasound findings of papillary thyroid carcinoma subtypes based on the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1434787>
29. Wu M-H, Chen K-Y, Hsieh M-S, Chen A, Chen C-N. Risk Stratification in Patients With Follicular Neoplasm on Cytology: Use of Quantitative Characteristics and Sonographic Patterns. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.614630>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шифман Борис Михайлович [Boris M. Shifman, MD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-8978>; eLibrary SPIN: 5898-2088; e-mail: boris-11@mail.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, Dr. Sci. (Medicine)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Абдулхабилова Фатима Магомедовна, к.м.н. [Fatima M. Abdulkhabirova, MD, Cand. Sci. (Medicine)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>; eLibrary SPIN: 2462-1115; e-mail: a-fatima@yandex.ru

Солдатова Татьяна Васильевна, к.м.н. [Tatyana V. Soldatova, MD, Cand. Sci. (Medicine)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-3118>; eLibrary SPIN: 1305-8829; e-mail: Soldatova.Tatyana@endocrincentr.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, MD, Cand. Sci. (Medicine)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru

Пачуашвили Нано Владимировна, к.м.н. [Nano V. Pachuashvili, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>; eLibrary SPIN: 3477-8994; e-mail: npachuashvili@bk.ru

Урусова Лилия Сергеевна, д.м.н. [Liliya S. Urusova, MD, Dr. Sci. (Medicine)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; eLibrary SPIN: 5151-3675; e-mail: urusova.liliya@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 04.08.2026. Рукопись одобрена: 07.09.2026. Received: 04.08.2026. Accepted: 07.09.2026.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шифман Б.М., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Солдатова Т.В., Бондаренко Е.В., Пачуашвили Н.В., Урусова Л.С. Онкоцитарная фолликулярная неоплазия щитовидной железы: клинко-морфологическая и ультразвуковая характеристика хирургической серии наблюдений // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2025. — Т. 21. — №4. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12858>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shifman BM, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, Soldatova TV, Bondarenko EV, Pachuashvili NV, Urusova LS. Oncocytic Follicular Neoplasm of the Thyroid: Clinical, Histological, and Ultrasound Characteristics of a Surgical Cohort. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(4):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12858>

ПРОТЕОМНЫЕ МАРКЕРЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ КАТЕГОРИИ BETHESDA IV



© Т.Н. Аксенова¹, Е.В. Бондаренко¹, А.М. Горбачева¹, И.О. Бутенко², А.П. Першина-Милюткина¹, И.Р. Миннихметов¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Цитологическая категория Bethesda IV объединяет узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) с неопределенным злокачественным потенциалом. Вследствие этого большинству пациентов выполняется диагностическое оперативное вмешательство, по результатам которого чаще подтверждается доброкачественное образование. Поиск дополнительных дооперационных критериев сохраняет актуальность. Цель данного исследования состояла в оценке диагностического потенциала протеомных маркеров плазмы крови для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ внутри цитологической категории Bethesda IV.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 174 пациента с цитологическим заключением Bethesda IV, у которых получен протеомный профиль плазмы крови и установлен гистологический диагноз, в том числе 104 с доброкачественными и 70 со злокачественными образованиями. Концентрации белков оценивали методом мониторинга множественных реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). У пациентов со злокачественными образованиями определялись более высокие концентрации кератина 19, галектина-3, дифференцировочного антигена CD14, тромбоспондина-1, эпидермального фактора роста и филанина-А. Наибольшие площади под ROC-кривой получены для дифференцировочного антигена CD14 (0,729; 95% ДИ 0,650–0,808), кератина 19 (0,727; 0,646–0,808) и галектина-3 (0,710; 0,627–0,792). Выявлены сильные положительные корреляции между концентрациями кератина 19 и галектина-3 ($r=0,82$), дифференцировочного антигена CD14 и галектина-3 ($r=0,80$), кератина 19 и дифференцировочного антигена CD14 ($r=0,78$; $p<0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Ряд белков плазмы крови различается между доброкачественными и злокачественными образованиями внутри категории Bethesda IV. Наибольшую, хотя и умеренную, дифференциально-диагностическую способность показали кератин 19, галектин-3 и дифференцировочный антиген CD14. Полученные оценки концентраций носят полуквантитативный характер и требуют количественной валидации до применения в качестве клинических порогов. Совокупность данных указывает, что перечисленные белки отражают эпителиальную пролиферативную активность, а не специфический признак малигнизации, что ограничивает их самостоятельное диагностическое применение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: узловые образования щитовидной железы; Bethesda IV; дифференциальная диагностика; протеомное профилирование; масс-спектрометрия; кератин 19; галектин-3; дифференцировочный антиген CD14.

PLASMA PROTEOMIC MARKERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BENIGN AND MALIGNANT THYROID NEOPLASMS OF THE BETHESDA CATEGORY IV

© Tatyana N. Aksenova¹, Ekaterina V. Bondarenko¹, Anna M. Gorbacheva¹, Ivan O. Butenko², Anastasiya P. Pershina-Milyutina¹, Ildar R. Minniakhmetov¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

BACKGROUND. The Bethesda category IV comprises thyroid nodules of indeterminate malignant potential. As a result, most patients undergo diagnostic surgery that more often confirms a benign lesion. The search for additional preoperative criteria remains relevant. The aim of this study was to assess the diagnostic potential of plasma proteomic markers for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid neoplasms within the Bethesda category IV.

MATERIALS AND METHODS. This study included 174 patients with Bethesda IV cytology in whom a plasma proteomic profile was obtained and a histological diagnosis was established, comprising 104 benign and 70 malignant lesions. Protein concentrations were estimated by multiple reaction monitoring.

RESULTS. The groups were comparable in sex, age, disease duration, thyroid-stimulating hormone level. Patients with malignant lesions had higher concentrations of keratin 19, galectin-3, CD14 differentiation antigen, thrombospondin-1, epidermal growth factor, and filamin-A. The largest areas under the ROC curve were obtained for CD14 differentiation antigen

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



(0.729; 95% CI 0.650–0.808), keratin 19 (0.727; 0.646–0.808), and galectin-3 (0.710; 0.627–0.792). Strong positive correlations were found between keratin 19 and galectin-3 ($r=0.82$), CD14 differentiation antigen and galectin-3 ($r=0.80$), and keratin 19 and CD14 differentiation antigen ($r=0.78$; $p < 0.001$).

CONCLUSION. Several plasma proteins differ between benign and malignant lesions within the Bethesda category IV. Keratin 19, galectin-3, and CD14 differentiation antigen showed the highest, although moderate, differential diagnostic performance. The obtained concentration estimates are semi-quantitative and require quantitative validation before use as clinical thresholds. Taken together, the data indicate that these proteins reflect epithelial proliferative activity rather than a malignancy-specific signal, which limits their standalone diagnostic application.

KEYWORDS: thyroid nodules; Bethesda IV; differential diagnosis; proteomic profiling; mass spectrometry; keratin 19; galectin-3; CD14 differentiation antigen.

ОБОСНОВАНИЕ

Узловые образования ЩЖ широко распространены в популяции и в большинстве наблюдений выявляются при ультразвуковом исследовании [1]. Ведущим методом дооперационной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов остается тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) под ультразвуковым наведением с последующим цитологическим исследованием полученного материала по системе Bethesda [2]. Однако диагностические возможности цитологического исследования имеют ограничения. В значительной части наблюдений полученный материал не содержит признаков, достаточных для окончательного определения злокачественного потенциала, и заключение относят к категориям неопределенного значения [3].

Наибольшие диагностические трудности среди неопределенных заключений связаны с категорией Bethesda IV, объединяющей фолликулярные опухоли, для которых характерен промежуточный риск злокачественности, составляющий, по данным систематических обзоров и метаанализов, в среднем около 26% и существенно различающийся между отдельными исследованиями [4, 5]. Дополнительную сложность создает выделение в классификации ВОЗ 2022 г. группы новообразований низкого риска, занимающих промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными опухолями и попадающих в цитологические категории Bethesda III и Bethesda IV [6]. Поскольку признаки злокачественности фолликулярных опухолей устанавливаются только при гистологическом исследовании, пациентам с заключением Bethesda IV выполняется диагностическое хирургическое вмешательство. У части оперированных по его результатам верифицируется доброкачественное образование, вследствие чего существенная доля вмешательств оказывается избыточной и при наличии надежных дооперационных критериев могла бы быть предотвращена [7]. Это определяет потребность в дополнительных тестах, уточняющих показания к операции в цитологически неопределенных случаях.

Одним из наиболее разработанных направлений стало молекулярно-генетическое тестирование цитологического аспирата с применением геномных классификаторов, оценивающих мутационный и экспрессионный профиль узлового образования. Такие тесты позволяют уточнить индивидуальный риск злокачественности и в части наблюдений отказаться от необоснованного оперативного вмешательства. Однако их широкое вне-

дрение в рутинную практику сдерживается высокой стоимостью некоторых запатентованных панелей, ограниченной доступностью и неоднородностью диагностических характеристик, воспроизводимость которых снижается при использовании в когортах, отличающихся от тех, на которых тесты были валидированы [8, 9, 10]. Параллельно развивается протеомный подход. Целенаправленная масс-спектрометрия все шире применяется для поиска и количественной оценки белковых маркеров в онкологии [11]. Применительно к патологии ЩЖ протеомные исследования выполнены преимущественно на ткани и сфокусированы на прогнозе и метастазировании, тогда как данные о белковом составе плазмы или сыворотки крови при различных морфологических вариантах узловых образований немногочисленны, а набор циркулирующих белков для уточнения злокачественного потенциала к настоящему времени не определен [12, 13, 14, 15]. Это определяет интерес к дальнейшему исследованию циркулирующих белковых маркеров, применимых для дооперационной дифференциальной диагностики, в первую очередь внутри гетерогенной категории Bethesda IV.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностический потенциал протеомных маркеров плазмы крови в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ внутри цитологической категории Bethesda IV на основании масс-спектрометрического определения концентраций белков методом мониторинга множественных реакций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено ретроспективное, наблюдательное, одностороннее исследование на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. Сопоставляли клинические, лабораторно-инструментальные и протеомные характеристики пациентов с доброкачественными и злокачественными образованиями ЩЖ, отнесенными по результатам дооперационного цитологического исследования к категории Bethesda IV. Референсным критерием разделения на группы служил послеоперационный гистологический диагноз.

В анализ включали взрослых пациентов с узловыми образованиями ЩЖ и цитологическим заключением Bethesda IV, которым было выполнено хирургическое

лечение с морфологической верификацией диагноза и у которых имелся дооперационный образец плазмы крови с полученным протеомным профилем. Распределение по группам доброкачественных и злокачественных образований проводили в соответствии с окончательным гистологическим заключением. Итоговую аналитическую выборку составили 174 пациента, в том числе 104 с доброкачественными и 70 со злокачественными образованиями.

Лабораторные исследования

Забор венозной крови осуществляли до хирургического вмешательства. Образцы центрифугировали в течение 10 минут при 1500 g и температуре 4 °C, отделенную плазму аликвотировали и хранили при температуре -80 °C. Каждому образцу присваивали индивидуальный идентификатор, фиксируемый во внутренней базе данных. Период включения пациентов и сбора биологического материала составил с 11.04.2019 по 27.10.2023.

Клинико-инструментальная характеристика

Для каждого пациента регистрировали демографические показатели, длительность заболевания, уровень ТТГ, а также ультразвуковые характеристики узлового образования, включая категорию EU-TIRADS [16]. Цитологические заключения формулировали согласно системе Bethesda [2], морфологические заключения формулировали согласно классификации опухолей ЩЖ Всемирной организации здравоохранения 2022 года [6].

Протеомный этап

Применяли двухэтапный протеомный подход. Перечень белков-кандидатов был сформирован на основании данных литературы о белках, ассоциированных с эпителиальной пролиферацией, инвазией, воспалительным ответом и метаболическими изменениями при образованиях щитовидной железы. На этапе ненаправленного анализа объединенные образцы плазмы исследовали методом нано-ВЭЖХ-МС/МС с использованием системы UltiMate 3000 и масс-спектрометра высокого разрешения Orbitrap Exploris 480 для подтверждения детектируемости белков-кандидатов и отбора протеотипических пептидов. На этапе целевого анализа заранее заданные протеотипические пептиды регистрировали в индивидуальных образцах методом мониторинга множественных реакций (MRM) на масс-спектрометре QTRAP 6500+ (Sciex) в режиме регистрации положительных ионов. Оценку содержания белков выполняли с применением синтетических пептидов, стабильно меченных изотопами (SIS), а калибровочные зависимости строили отдельно для каждой аналитической серии в суррогатной матрице на основе бычьего сывороточного альбумина. Первичные данные обрабатывали в программе Skyline с обязательной ручной проверкой хроматограмм и отбором от трех до пяти переходов на пептид. Калибровка на уровне синтетических пептидов в суррогатной матрице определяет полуколичественный характер получаемых значений. Они представляют собой оценки концентраций, пригодные для межгруппового сопоставления, но не результат абсолютного количественного определения. Для некоторых

белков панели число проанализированных образцов было меньше общего размера выборки. Часть измерений исключалась при концентрации ниже нижнего предела количественного определения либо по результатам ручной проверки хроматограмм в программе Skyline.

Статистический анализ

Обработку данных проводили в программном пакете Statistica 13 (TIBCO Software Inc., США) и с использованием языка программирования Python 3.11. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q1; Q3]. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот n (%). Различия между группами по количественным признакам оценивали U-критерием Манна-Уитни, различия по качественным признакам оценивали точным двусторонним критерием Фишера. Для контроля числа проверявшихся гипотез при сравнении белков применяли поправку Бонферрони, скорректированный пороговый уровень значимости составил $p_0=0,00119$. Различия с уровнем значимости выше скорректированного порога, но ниже 0,05, рассматривали как тенденцию. Диагностическую эффективность отдельных белков оценивали методом ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC) и 95% доверительного интервала, пороговое значение определяли по индексу Юдена. Взаимосвязи между концентрациями белков анализировали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Этическая экспертиза

Проект исследования был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №16 от 13 сентября 2023 г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, использование биологического материала и обработку персональных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика групп

Гистологическая характеристика выборки в группе доброкачественных образований (n=104) была представлена фолликулярной аденомой у 85 (81,7%) пациентов, онкоцитарной (Гюртле-клеточной) аденомой у 8 (7,7%), доброкачественными неопуховидными узловыми образованиями (одноузловой коллоидный зоб, многоузловой зоб) у 11 (10,6%) пациентов. В группе злокачественных образований (n=70) преобладал папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), диагностированный у 37 (52,9%) пациентов, фолликулярный вариант ПРЩЖ составил 22 (31,4%), фолликулярный рак ЩЖ — 5 (7,1%), онкоцитарная (Гюртле-клеточная) карцинома — 6 (8,6%) наблюдений. Группы доброкачественных (n=104) и злокачественных (n=70) образований внутри категории Bethesda IV были сопоставимы по полу, возрасту на момент оперативного вмешательства, длительности заболевания и концентрации ТТГ (табл. 1). Размер доброкачественных образований составил 1,9 [1,5; 2,9] см против злокачественных 1,8 [1,1; 2,5] см, $p=0,0213$.

Таблица 1. Клиническая и ультразвуковая характеристика подгрупп внутри категории Bethesda IV

Признак	N (добр.)	Доброкачественное Me [Q1; Q3] / n(%)	N (злок.)	Злокачественное Me [Q1; Q3] / n(%)	p
Пол мужской	104	15 (14,4%)	70	10 (14,3%)	1,0000
Пол женский		89 (85,6%)		60 (85,7%)	
Длительность заболевания, годы	104	1 [1; 6]	70	2 [1; 7]	0,69441
Возраст на момент операции, лет	104	49,5 [37; 61,5]	70	46 [36; 57]	0,47841
EU-TIRADS категория 2	104	8 (7,7%)	70	1 (1,4%)	0,2800
EU-TIRADS категория 3		6 (5,8%)		12 (17,1%)	
EU-TIRADS категория 4		84 (80,8%)		44 (62,9%)	
EU-TIRADS категория 5		6 (5,8%)		13 (18,6%)	
Неровный контур	104	7 (6,7%)	70	9 (12,9%)	0,1894
Состав кистозно-солидный	104	8 (7,7%)	70	12 (17,1%)	0,0876
Состав солидный		96 (92,3%)		58 (82,9%)	
Эхогенность гипер-/изоэхогенный	104	14 (13,5%)	70	2 (2,9%)	0,0173
Эхогенность гипоехогенный		90 (86,5%)		68 (97,1%)	
Положение «выше, чем шире»	104	0 (0%)	70	13 (18,6%)	<0,0001
Микрокальцинаты	104	0 (0%)	70	4 (5,7%)	0,0249
Размер узла, см	104	1,9 [1,5; 2,9]	70	1,8 [1,1; 2,5]	0,0213
ТТГ, мЕд/л	104	1,7 [0,9; 2,65]	70	1,55 [0,9; 2,5]	0,55061
Наследственность по заболеваниям ЩЖ	102	11 (10,8%)	70	15 (21,4%)	0,0817
T1	0	-	69	53 (76,8%)	-
T2		-		15 (21,7%)	
T3		-		1 (1,4%)	
N0	0	-	69	64 (92,8%)	-
N1		-		5 (7,2%)	
M0	0	-	69	69 (100%)	-
M1		-		0 (0%)	
Риск низкий	0	-	69	61 (88,4%)	-
Риск промежуточный		-		8 (11,6%)	
Риск высокий		-		0 (0%)	
Стадия заболевания I	0	-	69	68 (98,6%)	-
Стадия заболевания II		-		1 (1,4%)	

Количественные показатели — U-критерий Манна-Уитни; качественные бинарные признаки — точный двусторонний критерий Фишера; порядковую категорию EU-TIRADS сравнивали U-критерием Манна-Уитни. Для контроля числа сравнений поправку Бонферрони применяли отдельно для двух групп признаков одного порядка: клинико-демографических (пол, возраст, длительность заболевания, ТТГ, наследственность, размер узла; 6 сравнений, скорректированный порог $p_0=0,0083$) и ультразвуковых (EU-TIRADS, контур, состав, эхогенность, положение «выше, чем шире», микрокальцинаты; 6 сравнений, $p_0=0,0083$). Различия с уровнем значимости ниже 0,05, но выше скорректированного порога соответствующей группы, расценивали как тенденцию (обозначены курсивом). Показатели T, N, M, стадии заболевания и группы риска определены только у пациентов со злокачественными образованиями и структурно неприменимы к группе доброкачественных образований, в связи с чем статистическое сравнение между группами по этим показателям не проводилось.

Ультразвуковые признаки, ассоциированные со злокачественностью, чаще регистрировались в группе злокачественных образований. Категория EU-TIRADS 5 установлена у 18,6% (n=13) пациентов со злокачественными и у 5,8% (n=6) с доброкачественными образованиями, категория EU-TIRADS 4 у 62,9% (n=44) и 80,8% (n=84) соответственно. Гипоэхогенность отмечена в 97,1% (n=68) и 86,5% (n=90) наблюдений, положение «выше, чем шире» в 18,6% (n=13) и 0% (n=0), микрокальцинаты в 5,7% (n=4) и 0% (n=0). В группе злокачественных образований преобладали первая стадия заболевания (98,6%, n=68/69) и низкий риск (88,4%, n=61/69), отдаленные метастазы отсутствовали у всех пациентов. Отсутствие клинически надежного, самостоятельно достаточного дооперационного разделения групп по совокупности ультразвуковых признаков подтверждает обоснованность поиска дополнительных дифференциально-диагностических критериев.

Протеомный профиль плазмы крови

При сравнении концентраций белков плазмы крови скорректированный порог значимости ($p_0=0,00119$) превысили 14 белков, содержание которых было выше у пациентов со злокачественными образованиями (табл. 2). Среди белков эпителиальной пролиферации и дифференцировки более высокие концентрации у пациентов со злокачественными образованиями определялись для кератина 19, галектина-3 и эпидермального фактора роста (во всех случаях $p<0,0001$). В группе белков внеклеточного матрикса, инвазии и цитоскелета скорректированного порога достигли тромбоспондин-1 ($p<0,0001$) и филамин-A ($p=0,0007$), тогда как функционально сопряженные матриксная металлопротеиназа 2 ($p=0,0033$) и ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 ($p=0,0087$) обнаружили однонаправленные различия на уровне тенденции. Среди белков врожденного иммунитета и острой фазы наибольшее разделение групп обеспечил дифференцировочный антиген CD14 ($p<0,0001$), более высокие концентрации отмечены также для С-реактивного белка ($p<0,0001$) и компонента комплемента C4 ($p=0,0005$). Скорректированный порог превысили и концентрации белков транспорта и системы гемостаза, в том числе апополипротеины A1 и C-III, афамин, антитромбин-3, ангиотензиноген и апополипротеин L1. Концентрации остальных определявшихся белков статистически значимо между группами не отличались.

Диагностическая эффективность отдельных белков

Для оценки диагностической эффективности отобраны семь белков, обладающих наибольшей биологической значимостью для патологии ЩЖ, а именно кератин 19, галектин-3, дифференцировочный антиген CD14, матриксная металлопротеиназа 2, тромбоспондин-1, ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 и филамин-A. Наибольшие площади под ROC-кривой при разграничении доброкачественных и злокачественных образований получены для дифференцировочного антигена CD14 (0,729; 95 % ДИ 0,650–0,808), кератина 19 (0,727; 0,646–0,808) и галектина-3 (0,710; 0,627–0,792) (рис. 1–3), значения для остальных белков были ниже (табл. 3). Полученные площади под кривой соответствуют умеренной дифференциально-диагностической способности.

Три белка с наибольшей площадью под кривой обеспечивали сопоставимый уровень чувствительности и специфичности. Остальные белки характеризовались смещенным профилем диагностических характеристик. Ни один из рассмотренных белков не достигал уровня диагностической эффективности, достаточного для самостоятельного дооперационного применения, что согласуется с умеренными значениями площади под кривой.

Корреляционный анализ

Концентрации рассмотренных белков демонстрировали статистически значимые положительные корреляции (все $p<0,001$). Наиболее тесная связь установлена между концентрациями кератина 19 и галектина-3 ($r=0,82$), дифференцировочного антигена CD14 и галектина-3 ($r=0,80$), а также кератина 19 и дифференцировочного антигена CD14 ($r=0,78$) (табл. 4). Коэффициенты корреляции для остальных пар рассмотренных белков находились в диапазоне от 0,29 до 0,71 и также были положительными. Согласованность направлений указывает на то, что перечисленные белки изменяются сопряженно, а не независимо друг от друга.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании установлено, что плазменный протеомный профиль пациентов с доброкачественными и злокачественными образованиями внутри цитологической категории Bethesda IV различается по ряду белков при отсутствии надежного самостоятельного дооперационного разделения групп по совокупности клинических и ультразвуковых признаков. Среди отдельных ультразвуковых признаков статистически значимым после поправки Бонферрони был признак положение «выше, чем шире», а гипоэхогенность, микрокальцинаты и размер узла достигали уровня тенденции (см. раздел «Результаты»). Наибольшую, хотя и умеренную, дифференциально-диагностическую способность показали дифференцировочный антиген CD14, кератин 19 и галектин-3, площади под ROC-кривой для которых находились в диапазоне от 0,710 до 0,729.

Направление выявленных различий для кератина 19 и галектина-3 согласуется с закономерностями, описанными на тканевом уровне. Более высокая экспрессия кератина 19 в ткани ПРЩЖ подтверждена в метаанализах и связана с лимфогенным метастазированием и мутацией BRAF V600E [17, 18]. Существенно, что зарегистрированное различие сохраняется на уровне плазмы крови, куда кератин 19 поступает в следовых количествах и где его содержание не отражает напрямую тканевую экспрессию. Косвенным подтверждением клинической значимости циркулирующей формы служат данные о связи послеоперационного сывороточного фрагмента цитокератина 19 с рецидивами дифференцированного рака [19]. Для галектина-3 накоплен наибольший объем тканевых данных среди рассмотренных маркеров, что делает совпадение направлений показателем [20, 21, 22]. Тканевые закономерности не переносятся на циркулирующую форму белка напрямую, вследствие чего выявленное в плазме различие имеет самостоятельное диагностическое значение, а не служит подтверждением иммуногистохимических наблюдений.

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп пациентов с доброкачественными и злокачественными образованиями внутри группы Bethesda 4 по белкам плазмы крови

Белок	N (добр.)	Доброкачественное Me [Q1; Q3]	N (злок.)	Злокачественное Me [Q1; Q3]	p, U-test
Кератин 19	103	50,587 [42,376; 84,469]	70	144,923 [56,242; 177,682]	<0,0001
Карбоангидраза 1	100	0,417 [0,212; 0,779]	60	0,323 [0,197; 0,827]	0,5479
Талин-1	73	5,533 [1,637; 16,507]	35	3,298 [1,353; 34,563]	0,7828
Дифференцировочный антиген CD14	104	455,858 [363,541; 2711,845]	70	4703,345 [555,513; 7682,448]	<0,0001
Матриксная металлопротеиназа 2 (MMP2)	104	52,397 [31,251; 108,140]	70	96,409 [41,998; 186,288]	0,0033
Афамин, альфа-альбумин	102	44,257 [35,332; 59,529]	60	192,975 [41,324; 285,604]	0,0002
Аполипопротеин A1	101	99794,005 [71652,595; 1364085,643]	65	2309501,986 [124046,009; 10947948,820]	<0,0001
Тромбоспондин-1	101	1,667 [1,055; 2,192]	63	2,615 [1,466; 12,577]	<0,0001
Аполипопротеин C-III	103	38,267 [17,203; 93,830]	70	112,997 [28,998; 633,879]	0,0001
Антитромбин-3	104	40203,960 [20315,440; 97699,823]	70	120987,085 [32401,143; 511687,478]	0,0004
Комплемент C3	104	1620,055 [1316,562; 2349,901]	66	1781,953 [1326,269; 2522,106]	0,4400
Кининоген-1	93	5173,129 [3370,067; 15283,962]	35	6107,551 [3884,946; 102779,714]	0,2802
Миозин-9	91	0,640 [0,182; 2,071]	54	0,612 [0,203; 1,494]	0,7451
Фибриноген, гамма-цепь	90	78,122 [52,050; 113,471]	65	72,225 [49,070; 93,769]	0,2872
Альфа-1-кислый гликопротеин	59	370,671 [217,598; 728,519]	30	191,104 [115,574; 503,172]	0,0034
Протромбин	104	14,351 [12,081; 16,309]	70	13,438 [10,334; 17,164]	0,3406
С-реактивный белок	99	21,833 [6,647; 162,546]	68	154,378 [37,947; 1524,303]	<0,0001
Десмин, виментин, нейрофиламент	104	2,346 [1,295; 3,963]	70	2,292 [1,090; 3,135]	0,1487
Глутатион-пероксидаза 3	104	29,005 [17,566; 42,913]	70	36,912 [24,614; 62,370]	0,0019
Ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 (TIMP1)	104	3,578 [1,148; 12,707]	70	9,301 [2,926; 17,298]	0,0087
Церулоплазмин	94	792,888 [571,975; 3880,239]	69	4212,194 [846,463; 5228,005]	0,0037

Продолжение таблицы 2

Белок	N (добр.)	Доброкачественное Ме [Q1; Q3]	N (злок.)	Злокачественное Ме [Q1; Q3]	p, U-test
Фибриноген, альфа-цепь	98	237,789 [180,069; 375,639]	45	263,477 [143,195; 1658,033]	0,3227
Гликопротеин тромбоцитов V	104	1,045 [0,777; 1,440]	70	1,397 [0,944; 1,968]	0,0013
Гликопротеин тромбоцитов I-B, альфа-цепь	61	32,766 [3,563; 156,368]	41	26,343 [4,493; 73,677]	0,5527
Галектин-3	104	42,111 [32,264; 155,827]	70	202,719 [58,650; 309,370]	<0,0001
Филамин-A	98	0,425 [0,220; 0,814]	61	0,804 [0,360; 2,031]	0,0007
Фибриноген, бета цепь	57	150,572 [103,464; 539,896]	49	320,855 [97,950; 777,026]	0,7804
Фетуин А, альфа-2-HS-гликопротеин	104	1929,032 [1408,457; 2456,716]	70	1716,425 [1238,151; 2285,740]	0,1621
Эпидермальный фактор роста (EGF)	104	3,142 [1,407; 6,509]	70	14,604 [2,529; 23,360]	<0,0001
Дипептидил-пептидаза 4 (DPP4)	101	2,060 [0,994; 5,557]	70	1,406 [0,918; 2,411]	0,0203
Аполипопротеин L1	104	96,142 [72,396; 433,691]	70	426,867 [82,824; 813,980]	0,0011
Щелочной белок тромбоцитов	104	4,087 [1,613; 9,573]	70	5,606 [1,860; 9,556]	0,8479
CD354, TREM1	79	15,966 [6,739; 38,915]	29	23,983 [8,375; 64,413]	0,2674
Ангиотензиноген	104	1101,949 [749,842; 2128,035]	70	2283,808 [1067,585; 3857,296]	0,0004
Комплемент C1q, субъединица C	104	55,071 [41,003; 67,560]	70	56,228 [45,666; 69,457]	0,7276
Гемоглобин альфа	97	25,040 [16,478; 56,408]	47	15,802 [8,646; 35,052]	0,0068
Фибронектин	103	6924,472 [4140,531; 11570,303]	58	6344,054 [2532,767; 9015,003]	0,0774
Комплемент C4	104	1636,233 [1092,416; 10100,089]	70	9079,450 [1676,923; 16758,987]	0,0005
Гемоглобин дельта	104	7,403 [4,647; 15,897]	70	5,935 [3,156; 10,013]	0,0376
Гемоглобин бета	104	33,936 [20,934; 82,951]	70	28,751 [15,079; 58,270]	0,1208
Полимерный рецептор иммуноглобулина (PIGR)	104	6,303 [4,123; 9,494]	70	6,662 [4,581; 11,655]	0,1824
Бета амилоид A4	83	41,589 [16,867; 487,145]	50	83,179 [18,656; 477,555]	0,4123

Концентрации приведены в фмоль/мкл. Значение p рассчитано U-критерием Манна-Уитни, скорректированный порог $p_0=0,00119$. Жирным шрифтом выделены значимые различия.

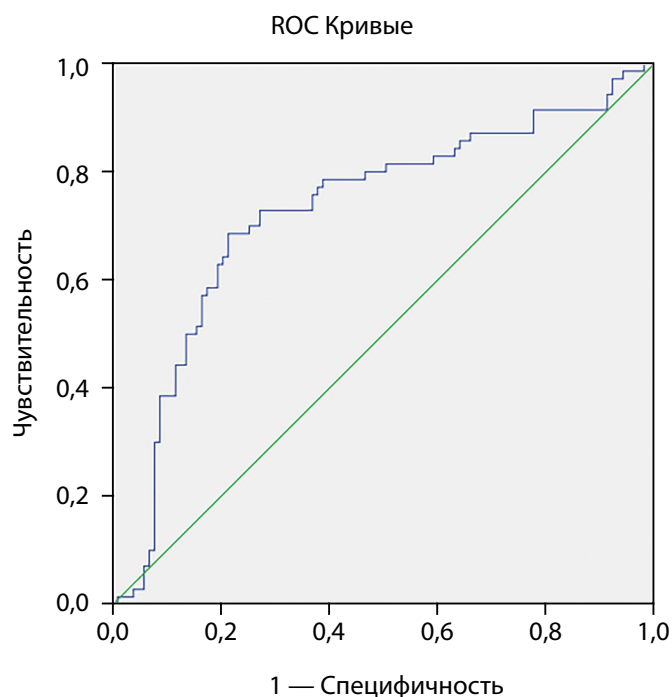


Рисунок 1. ROC-кривая содержания кератина 19.

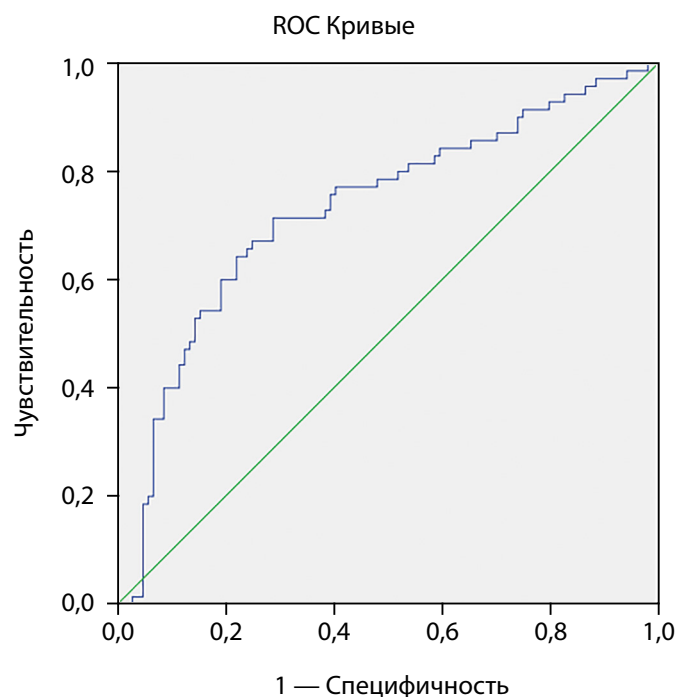


Рисунок 2. ROC-кривая содержания дифференцировочного антигена CD14.

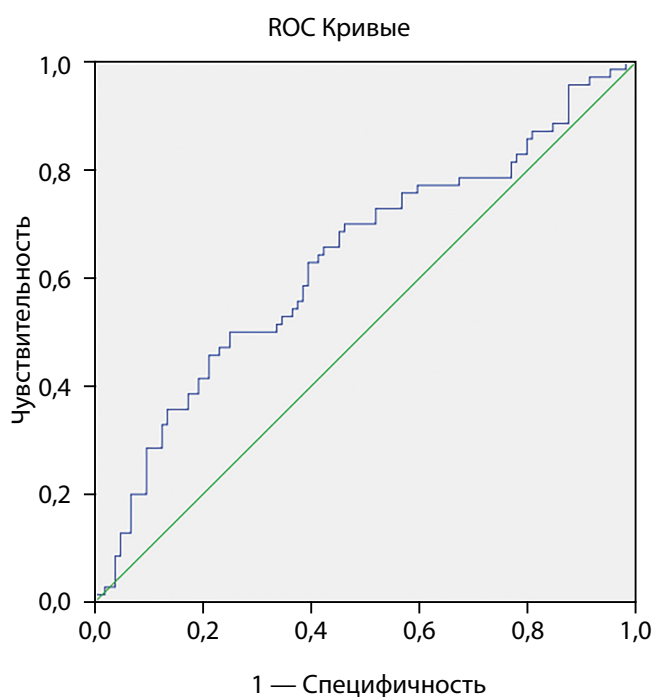


Рисунок 3. ROC-кривая содержания галектина-3.

Более высокие концентрации эпидермального фактора роста в группе злокачественных образований соответствуют участию оси эпидермального фактора роста и его рецептора в канцерогенезе ЩЖ [23]. Согласованные различия матриксной металлопротеиназы 2 и функционально сопряженного с ней ингибитора матриксных металлопротеиназ 1, оставшиеся на уровне тенденции, отражают перестройку внеклеточного матрикса, ассоциированную с инвазией [24, 25, 26]. Более высокие концентрации тромбоспондина-1 согласуются с его матриклеточной природой и чувствительностью к перестройке опухолевой стромы, при этом его действие в опухоле-

вом микроокружении не сводится к однозначно про- или противоопухолевому [27, 28]. Различие по филамину-A соответствует описанной связи его гиперэкспрессии с агрессивностью ПРЦЖ через сигнальный путь FAK/AKT, однако появление внутриклеточного белка цитоскелета в плазме требует осторожной интерпретации [29].

Наиболее выраженное разделение групп обеспечил дифференцировочный антиген CD14, что согласуется с ролью опухоль-ассоциированных макрофагов в микроокружении рака щитовидной железы (РЩЖ) [30]. При этом ряд белков острой фазы опухолевой специфичностью не обладал [31]. Более высокие концентрации

Таблица 3. Диагностическая эффективность отдельных белков плазмы крови по данным ROC-анализа

Белок	AUC (95% ДИ)	p	Точка отсечения, фмоль/мкл	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	ПЦПР, % (95% ДИ)	ПЦОР, % (95% ДИ)
Дифференцировочный антиген CD14	0,729 (0,650; 0,808)	<0,001	756,091	71,4 (62,0; 79,6)	71,2 (64,8; 76,6)	62,5 (54,2; 69,6)	78,7 (71,7; 84,8)
Кератин 19	0,727 (0,646; 0,808)	<0,001	104,271	68,6 (59,3; 76,5)	78,6 (72,4; 84,0)	68,6 (59,3; 76,5)	78,6 (72,4; 84,0)
Галектин-3	0,710 (0,627; 0,792)	<0,001	125,361	70,0 (60,5; 78,2)	72,1 (65,7; 77,6)	62,8 (54,3; 70,2)	78,1 (71,2; 84,1)
Тромбоспондин-1	0,699 (0,613; 0,785)	<0,001	3,088	46,0 (37,5; 51,9)	93,1 (87,7; 96,7)	80,6 (65,5; 90,8)	73,4 (69,2; 76,3)
Филамин-A	0,660 (0,571; 0,750)	<0,001	0,863	49,2 (39,1; 58,4)	78,6 (72,3; 84,3)	58,8 (46,7; 69,9)	71,3 (65,6; 76,5)
Матриксная металлопротеиназа 2	0,632 (0,546; 0,718)	0,003	107,250	50,0 (40,6; 58,8)	75,0 (68,7; 80,9)	57,4 (46,6; 67,4)	69,0 (63,2; 74,5)
Ингибитор матриксных металлопротеиназ 1	0,617 (0,534; 0,701)	0,009	2,759	78,6 (69,3; 86,3)	47,1 (40,9; 52,3)	50,0 (44,1; 54,9)	76,6 (66,4; 85,0)

AUC — площадь под ROC-кривой; ДИ — доверительный интервал; ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата. Пороговое значение определяли по индексу Юдена. Точки отсечения приведены в единицах полуколичественной оценки концентрации (фмоль/мкл). Приведенные значения ПЦПР и ПЦОР специфичны для распространенности в данной выборке и могут отличаться в популяциях с иной распространенностью злокачественных образований.

Таблица 4. Корреляционный анализ

Признак 1	Признак 2	N	p, Spearman	r
Кератин 19	Дифференцировочный антиген CD14	173	<0,001	0,78
	MMP2	173	<0,001	0,66
	Тромбоспондин-1	163	<0,001	0,37
	TIMP1	173	<0,001	0,59
	Галектин-3	173	<0,001	0,82
	Филамин-A	158	<0,001	0,40
Дифференцировочный антиген CD14	MMP2	174	<0,001	0,71
	Тромбоспондин-1	164	<0,001	0,47
	TIMP1	174	<0,001	0,65
	Галектин-3	174	<0,001	0,80
	Филамин-A	159	<0,001	0,44
MMP2	Тромбоспондин-1	164	<0,001	0,29
	TIMP1	174	<0,001	0,57
	Галектин-3	174	<0,001	0,67
	Филамин-A	159	<0,001	0,34
Тромбоспондин-1	TIMP1	164	<0,001	0,34
	Галектин-3	164	<0,001	0,44
	Филамин-A	152	<0,001	0,42
TIMP1	Галектин-3	174	<0,001	0,71
	Филамин-A	159	<0,001	0,36
Галектин-3	Филамин-A	159	<0,001	0,38

Поправка Бонферрони: p=0,05/21=0,00238

С-реактивного белка отражают системную воспалительную реакцию, сопровождающую опухолевый процесс, а не сам факт малигнизации [32].

Обращает на себя внимание тесная положительная корреляция между концентрациями кератина 19, галектина-3 и дифференцировочного антигена CD14, коэффициенты которой достигали значений от 0,78 до 0,82. Согласованность направлений указывает на сопряженное изменение этих белков и позволяет предполагать, что они отражают общий биологический процесс, связанный с эпителиальной пролиферативной активностью, сопутствующей перестройкой стромы и иммунного микроокружения. Такая интерпретация объясняет умеренные значения площади под ROC-кривой и недостаточную специфичность отдельных белков, поскольку пролиферативная активность свойственна и части доброкачественных образований. Высокая взаимная коррелированность рассмотренных белков ограничивает ожидаемый прирост диагностической эффективности при их объединении в многопараметрическую модель, что согласуется с умеренными индивидуальными характеристиками.

Полученные результаты дополняют немногочисленные работы по анализу циркулирующих белков при узловых образованиях ЩЖ, в которых предпринимались попытки сформировать сывороточные белковые панели для разграничения доброкачественных и злокачественных узлов [12, 13]. Использованный масс-спектрометрический подход обеспечивает воспроизводимую регистрацию заранее заданных белков и применим для дальнейшей валидации отобранных маркеров. Полученные данные не позволяют рекомендовать отдельные белки для самостоятельного дооперационного применения, однако указывают на кератин 19, галектин-3 и дифференцировочный антиген CD14 как на приоритетных кандидатов для дальнейшего изучения.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в одном центре, что ограничивает перенос результатов на другие популяции и требует внешней валидации на независимой выборке. Онкоцитарные новообразования анализировались совместно с прочими вариантами категории Bethesda IV. Полученные значения представляют собой полуколичественные оценки концентраций, основанные на калибровке синтетическими пептидами в суррогатной матрице, поэтому приведенные точки отсечения применимы для межгруппового сопоставления, но не являются абсолютными клинически-

ми порогами. Подтверждение диагностической значимости выявленных маркеров требует количественной валидации и проспективного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плазменный протеомный профиль пациентов с доброкачественными и злокачественными образованиями ЩЖ внутри цитологической категории Bethesda IV различается по ряду белков в условиях, когда совокупность клинических и ультразвуковых характеристик не позволяет надежно разграничить группы на дооперационном этапе. Наибольшую дифференциально-диагностическую способность показали дифференцировочный антиген CD14, кератин 19 и галектин-3. Взаимная корреляция этих белков указывает на то, что выявленные различия отражают эпителиальную пролиферативную активность и сопутствующую перестройку стромального и иммунного микроокружения.

Полученные результаты не позволяют рекомендовать отдельные белки для самостоятельного дооперационного применения, однако определяют кератин 19, галектин-3 и дифференцировочный антиген CD14 как приоритетных кандидатов для дальнейшего изучения в составе комплексной дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ. Практическое использование выявленных маркеров требует количественной валидации и подтверждения в проспективном многоцентровом исследовании.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Отсутствуют.

Доступность данных. Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, доступны у корреспондирующего автора по обобщенному запросу.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Дополнительные данные. Работа выполнена с использованием материалов уникальной научной установки «Коллекция биологического материала пациентов с эндокринными патологиями» ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (Москва, Россия).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Xu J, Lau P, Ma Y, Zhao N, Yu X, Zhu H, et al. Prevalence and Associated Factors of Thyroid Nodules Among 52,003 Chinese 'Healthy' Individuals in Beijing: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Risk Manag Healthc Policy*. 2024;17:181-189. doi: <https://doi.org/10.2147/rmhp.s442062>
2. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, Vanderlaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023;33:1039-1044. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0141>
3. Roy M, Ghander C, Bigorgne C, Brière M, Denizaut G, Ansart F, et al. An update on management of cytologically indeterminate thyroid nodules. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025;86:101711. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2025.101711>
4. Bongiovanni M, Papadakis GE, Rouiller N, Marino L, Lamine F, Bisig B, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Explained for Practitioners: Frequently Asked Questions. *Thyroid*. 2018;28:556-565. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0685>
5. Cho YY, Ahn SH, Lee EK, Park YJ, Choi D, Kim BY, et al. Malignancy Risk of Follicular Neoplasm (Bethesda IV) With Variable Cutoffs of Tumor Size: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109:1383-1392. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad684>
6. Lebrun L, Salmon I. Pathology and new insights in thyroid neoplasms in the 2022 WHO classification. *Curr Opin Oncol*. 2023;36:13. doi: <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000001012>

7. Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in Thyroid Cytopathology. *Surg Pathol Clin*. 2019;12:865-881. doi: <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.001>
8. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, Nguyen DT, Kim J, Tseng CH, et al. Effectiveness of Molecular Testing Techniques for Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:70-77. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5935>
9. Nikiforov YE, Baloch ZW. Clinical validation of the ThyroSeq v3 genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate FNA cytology. *Cancer Cytopathol*. 2019;127:225. doi: <https://doi.org/10.1002/cncy.22112>
10. Nasr CE, Andrioli M, Endo M, Harrell RM, Livhits MJ, Osakwe I, et al. Real-World Performance of the Afirma Genomic Sequencing Classifier (GSC) — A Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108:1526. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac688>
11. Wenk D, Zuo C, Kislinger T, Sepiashvili L. Recent developments in mass-spectrometry-based targeted proteomics of clinical cancer biomarkers. *Clin Proteomics*. 2024;21:6. doi: <https://doi.org/10.1186/s12014-024-09452-1>
12. Ramadan RA, Ragab W, Assaad RS, Shaaban AE, Fayad AI. Identification of serum biomarker panel to differentiate malignant from benign thyroid nodules using multiplex bead assay. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2020;32:6. doi: <https://doi.org/10.1186/s43046-020-00046-0>
13. Li D, Wu J, Liu Z, Qiu L, Zhang Y. Novel circulating protein biomarkers for thyroid cancer determined through data-independent acquisition mass spectrometry. *PeerJ*. 2020;8:e9507. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.9507>
14. Ahn HS, Song E, Kim CA, Jeon MJ, Lee YM, Sung TY, et al. Comprehensive Proteomics and Machine Learning Analysis to Distinguish Follicular Adenoma and Follicular Thyroid Carcinoma from Indeterminate Thyroid Nodules. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2025;40:623-636. doi: <https://doi.org/10.3803/enm.2024.2208>
15. Ucal Y, Ozpinar A. Proteomics in thyroid cancer and other thyroid-related diseases: A review of the literature. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2020;1868:140510. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2020.140510>
16. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6:225-237. doi: <https://doi.org/10.1159/000478927>
17. Xin Y, Guan D, Meng K, Lv Z, Chen B. Diagnostic accuracy of CK-19, Galectin-3 and HBME-1 on papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10:8130
18. Wang X, Xu X, Peng C, Qin Y, Gao T, Jing J, et al. BRAFV600E-induced KRT19 expression in thyroid cancer promotes lymph node metastasis via EMT. *Oncol Lett*. 2019;18:927-935. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10360>
19. Giovannella L, Imperiali M, Trimboli P. Role of serum cytokeratin 19 fragment (Cyfra 21.1) as a prognostic biomarker in patients with differentiated thyroid cancer. *Sci Rep*. 2017;7:7359. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07915-0>
20. Tang W, Huang C, Tang C, Xu J, Wang H. Galectin-3 may serve as a potential marker for diagnosis and prognosis in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Oncol Targets Ther*. 2016;9:455-460. doi: <https://doi.org/10.2147/ott.s94514>
21. Trimboli P, Virili C, Romanelli F, Crescenzi A, Giovannella L. Galectin-3 Performance in Histologic and Cytologic Assessment of Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1756. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18081756>
22. Fu G, Polyakova O, Chazen RS, Freeman JL, Witterick IJ. Diagnostic Value of Galectin-3 in Distinguishing Invasive Encapsulated Carcinoma from Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasms with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP). *Cancers (Basel)*. 2021;13:2988. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13122988>
23. Chu H, Hu B, Su X. SERPINE2 feedback regulates EGF/EGFR signaling in human papillary thyroid carcinoma cells. *Mol Med Rep*. 2021;23:325. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11981>
24. Ivković I, Limani Z, Jakovčević A, Huić D, Prgomet D. Role of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Locally Invasive Papillary Thyroid Cancer. *Biomedicines*. 2022;10:3178. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123178>
25. Zhang WJ, Song B, Yang T. MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in the Peripheral Blood of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:10675. doi: <https://doi.org/10.2147/cmcr.s233776>
26. Murray NP. The role of matrix metalloproteinase-2 in the metastatic cascade: a review. *Oncologie*. 2023;26:27-40. doi: <https://doi.org/10.1515/oncologie-2023-0368>
27. Jin A, Zhou J, Yu P, Zhou S, Chang C. High Expression of THBS1 Leads to a Poor Prognosis in Papillary Thyroid Cancer and Suppresses the Anti-Tumor Immune Microenvironment. *Technol Cancer Res Treat*. 2022;21:15330338221085360. doi: <https://doi.org/10.1177/15330338221085360>
28. Kaur S, Bronson SM, Pal-Nath D, Miller TW, Soto-Pantoja DR, Roberts DD. Functions of Thrombospondin-1 in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4570. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22094570>
29. Liang W, Zhang Y, Guo Y, Zhang P, Jin J, Guan H, et al. FLNA overexpression promotes papillary thyroid cancer aggression via the FAK/AKT signaling pathway. *Endocr Connect*. 2024;13:e240034. doi: <https://doi.org/10.1530/ec-24-0034>
30. Yanik H, Demir I, Celik E, Tavukcuoglu E, Bahcecioglu IB, Bahcecioglu AB, et al. CD66b+ Tumor-Infiltrating Neutrophil-like Monocytes as Potential Biomarkers for Clinical Decision-Making in Thyroid Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61:1256. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina61071256>
31. Wang Y, Zhou S, Wang D, Wei T, Zhu J, Li Z. Complement C4-A and Plasminogen as Potential Biomarkers for Prediction of Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:737638. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.737638>
32. Shimura T, Shibata M, Gonda K, Matsumoto Y, Nakano K, Iwadate M, et al. Prognostic impact of elevated preoperative C-reactive protein on patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Surg Res*. 2018;231:338-345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.05.070>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Аксенова Татьяна Николаевна [Tatiana N. Aksenova, MD];** адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitry Ulyanov street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2208-0986>; eLibrary SPIN: 9430-1541; e-mail: tanya.ak.1997@mail.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, MD, Cand. Sci. (Medicine)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru
Горбачева Анна Максимовна, к.м.н. [Anna M. Gorbacheva, MD, Cand. Sci. (Medicine)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru
Бутенко Иван Олегович [Ivan O. Butenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4473-587X>; eLibrary SPIN: 4650-4095; e-mail: ivan.butenko@sysbiomed.ru

Першина-Милутина Анастасия Павловна [Anastasiia P. Pershina-Miliutina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; eLibrary SPIN: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Миннихметов Илдар Рамилович, к.б.н. [Ildar R. Minniakhmetov, Cand. Sci. (Biology)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>; eLibrary SPIN: 8643-7056; e-mail: minniakhmetov.ildar@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Natalia G. Mokrysheva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrysheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 12.08.2026. Рукопись одобрена: 07.09.2026. Received: 12.08.2026. Accepted: 07.09.2026.

ЦИТИРОВАТЬ:

Аксенова Т.Н., Бондаренко Е.В., Горбачева А.М., Бутенко И.О., Першина-Милютин А.П., Миннихметов И.Р., Мокрышева Н.Г. Протеомные маркеры плазмы крови в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы цитологической категории Bethesda IV // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2025. — Т. 21. — №4. — С. 14-25. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12862>

TO CITE THIS ARTICLE:

Aksenova TN, Bondarenko EV, Gorbacheva AM, Butenko IO, Pershina-Milyutina AP, Minniakhmetov IR, Mokrysheva NG. Oncocytic Plasma proteomic markers in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid neoplasms of the Bethesda category IV. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(4):14-25. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/ket12862>

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ФЕНОМЕНА МАКРОТТГ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК У ПАЦИЕНТА С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ



© Л.Г. Эбанойдзе¹, А.А. Коваль^{1*}, Е.А. Пигарова¹, Л.К. Дзеранова¹, Е.А. Старостина¹, К.В. Орлова², Л.В. Никанкина¹, Г.С. Колесникова¹, Н.М. Платонова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) в настоящее время широко используются в лечении злокачественных новообразований различной локализации. К числу частых осложнений, возникающих на фоне применения ИИКТ, относятся иммуноопосредованные нежелательные явления (ИНЯ), в частности эндокринопатии. В статье представлено клиническое наблюдение пациента 33 лет после энуклеации левого глазного яблока с протезированием по поводу увеальной меланомы (меланома хориоидеи). Спустя три года выявлено прогрессирующее заболевание с развитием множественных метастазов в печень, в связи с чем выполнена трансартериальная химиоэмболизация с последующим назначением ИИКТ (ниволумаб+ипилимумаб). На фоне проводимого лечения манифестировал гипотиреоз в исходе иммуноопосредованного тиреоидита, инициирована заместительная терапия левотироксином натрия с постепенной эскалацией дозы до максимальной (300 мкг/сутки) без нормализации показателей тиреоидного профиля. Применение комбинированной схемы с лиотиронином также не привело к целевому снижению тиреотропного гормона (ТТГ), при этом клинические проявления тиреотоксикоза отсутствовали. Впоследствии при динамическом контроле лабораторных данных зарегистрирован неадекватный уровень ТТГ на принимаемой дозе тиреоидных гормонов, что послужило основанием для исследования сыворотки крови исходно и после реакции преципитации полиэтиленгликолем, подтвердившего наличие феномена макроТТГ. После отмены лиотиронина и снижения дозы левотироксина натрия до 225 мкг/сутки отмечено достижение стойкого эутиреоза при определении биологически активного ТТГ. Описанный случай демонстрирует, что феномен макроТТГ может являться одним из редких проявлений ИНЯ онкоиммунотерапии. Данное состояние существенно затрудняет интерпретацию диагностических тестов функции щитовидной железы и коррекцию гипотиреоза на фоне применения ИИКТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: увеальная меланома; ингибиторы иммунных контрольных точек; ипилимумаб; ниволумаб; иммуноопосредованные нежелательные явления; иммуноопосредованный тиреоидит; гипотиреоз; реакция преципитации; полиэтиленгликоль; феномен макроТТГ.

A RARE CASE OF MACRO-TSH PHENOMENON DEVELOPMENT DURING TREATMENT WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN A PATIENT WITH UVEAL MELANOMA

© Laura G. Ebanoidze¹, Alena A. Koval^{1*}, Ekaterina A. Pigarova¹, Larisa K. Dzeranova¹, Evgenia A. Starostina¹, Kristina V. Orlova², Larisa V. Nikankina¹, Galina S. Kolesnikova¹, Nadezhda M. Platonova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are currently widely used in the treatment of malignant neoplasms of various localizations. Among the common complications associated with ICI therapy are immune-related adverse events (irAEs), particularly endocrinopathies. This article presents a clinical case of a 33-year-old patient who underwent enucleation of the left eye with prosthetic replacement due to uveal melanoma (choroidal melanoma). Three years later, disease progression was detected with the development of multiple liver metastases, which led to transarterial chemoembolization followed by initiation of ICI therapy (nivolumab + ipilimumab). During treatment, hypothyroidism developed as a consequence of immune-mediated thyroiditis. Levothyroxine sodium replacement therapy was initiated with gradual dose escalation up to the maximum (300 µg/day), without normalization of thyroid profile parameters. The use of a combination regimen including liothyronine also failed to achieve target reduction of thyroid-stimulating hormone (TSH), while clinical signs of thyrotoxicosis were absent. Subsequently, during follow-up laboratory monitoring, an inadequate level of TSH was recorded at the current dose of thyroid hormone replacement therapy, which prompted serum analysis before and after polyethylene glycol precipitation, confirming the presence of the macro-TSH phenomenon. After discontinuation of liothyronine and reduction of levothyroxine sodium dose to 225 µg/day, stable euthyroidism was achieved based on

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

biologically active TSH measurements. The described case demonstrates that the macro-TSH phenomenon may represent one of the rare manifestations of endocrine immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy. This condition substantially complicates the interpretation of thyroid function tests and the management of hypothyroidism during treatment with immune checkpoint inhibitors.

KEYWORDS: uveal melanoma; immune checkpoint inhibitors; ipilimumab; nivolumab; immune-related adverse events; immune-mediated thyroiditis; hypothyroidism; precipitation reaction; polyethylene glycol; macro-TSH phenomenon.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Уvealная меланома (УМ) представляет собой опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающую вследствие неопластической трансформации меланоцитов сосудистой оболочки глазного яблока, и составляет около 3–5% всех злокачественных новообразований глаза [1, 2]. В структуре данной патологии 85–90% случаев приходится на увеальный тракт (преимущественно хориоидею), 6% — на цилиарное тело и 4% — на радужку [3]. Несмотря на возможность радикального удаления первичной опухоли, у значительной части пациентов развиваются отдаленные гематогенные метастазы — в 90% наблюдений с поражением печени, что ассоциировано с высокими показателями летальности [4]. Для лечения метастатической УМ применяют различные терапевтические подходы: моно- и полихимиотерапию, а также терапию ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ) — блокаторами рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-1) и цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4) или их комбинированный режим [5].

ИИКТ произвели революцию в лечении многих злокачественных новообразований, обеспечивая длительную ремиссию заболевания и улучшение показателей выживаемости [6]. Однако активация противоопухолевого иммунитета нередко сопровождается развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИНЯ), среди которых лидирующие позиции занимают эндокринопатии [7, 8]. Иммуноопосредованный тиреоидит относится к числу наиболее распространённых эндокринных ИНЯ терапии ИИКТ и может протекать с последовательным чередованием двух фаз: тиреотоксической и гипотиреодной, причём тиреотоксикоз зачастую носит транзиторный характер и не требует назначения патогенетического лечения [9]. Компенсация стойкого гипотиреоза в большинстве случаев достигается стандартными дозами левотироксина натрия, тогда как трудности подбора заместительной терапии обычно связаны с лекарственными взаимодействиями или нарушением всасывания. Тем не менее в редких ситуациях отсутствие достижения эутиреоза обусловлено лабораторными интерференциями, одной из которых является феномен макроТТГ [10].

Феномен макроТТГ (макротиреотропинемия) представляет собой лабораторную особенность, обусловленную образованием иммунных комплексов между молекулами тиреотропного гормона (ТТГ) и иммуноглобулинами преимущественно класса G (IgG) и впоследствии приводящую к ложному завышению уровня ТТГ при стандартных иммунохимических методах [11]. Указанное состояние в клинической практике обычно расценивается как причина необъяснимого повышения

уровня ТТГ при отсутствии клинических проявлений гипотиреоза. Согласно проведенному анализу научных баз данных Scopus, Web of Science, National Library of Medicine (PubMed), Google Scholar, eLibrary и КиберЛенинка случаев развития феномена макроТТГ на фоне лечения ИИКТ до настоящего времени в доступной литературе не зарегистрировано. В публикации представлено первое описание возникновения феномена макроТТГ на фоне терапии ИИКТ у пациента с УМ, что подчеркивает необходимость настороженности врачей-эндокринологов и онкологов в отношении данной лабораторной аномалии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент П. в 2018 г. в возрасте 33 лет впервые отметил ухудшение зрения преимущественно слева. При офтальмологическом осмотре заподозрена меланома левого глаза (ОС). В октябре 2018 г. произведена энуклеация ОС с пластикой культи и протезированием. При гистологическом исследовании выявлена слабопигментированная веретенноклеточная узловатая меланома экваториального отдела хориоидеи, врастающая в мышцы цилиарного тела. При ежегодном динамическом наблюдении в течение трех лет признаков прогрессирования заболевания не наблюдалось.

В марте 2021 г. при проведении ПЭТ-КТ с 18-фтор-дезоксиглюкозой (18-ФДГ) зафиксировано прогрессирование с развитием метастатического очага в 8 сегменте печени размером до 47х35 мм. В связи с чем проведена диагностическая лапароскопия, в ходе которой визуализированы множественные метастазы печени. Учитывая распространенность заболевания выполнена трансартериальная химиоэмболизация в апреле 2021 г.

С мая по июнь 2021 г. проводилась комбинированная иммунотерапия ИИКТ ипилимумабом (анти-CTLA-4) и ниволумабом (блокатор PD-1), на фоне которой отмечено развитие колита 2 ст., диареи 3 ст. Побочные явления купированы преднизолоном, в дальнейшем возобновлена монотерапия ниволумабом.

На фоне комбинированной терапии ИИКТ у пациента манифестировал гипотиреоз в исходе иммуноопосредованного тиреоидита. В июле 2021 г. инициирована заместительная терапия левотироксином натрия 125 мкг/сут (масса тела — 106 кг) с постепенной эскалацией дозы в течение 10 месяцев до максимальной — 300 мкг/сут (из расчета 2,6 мкг/кг), однако без нормализации показателей тиреотропного профиля. В дальнейшем к терапии добавлен лиотиронин — 25 мкг утром и 50 мкг в обед, однако при динамическом контроле лабораторных показателей отмечен неадекватно высокий уровень ТТГ.

В июле 2021 г., параллельно с проводимой коррекцией заместительной терапии гипотиреоза зарегистрирована отрицательная динамика в рамках стабилизации основного заболевания в виде увеличения очагов в печени, в связи с чем спустя месяц пациенту выполнена изолированная гипертермическая перфузия печени мелфаланом с продолжением иммунотерапии ниволумабом до июня 2022 г.

По данным ПЭТ-КТ с 18-ФДГ, в июне 2022 г. зафиксировано прогрессирование в виде появления метастатических очагов в костях. С июля 2022 по март 2023 гг. пациенту проводилась терапия пембролизумабом (анти-PD1) 200 мг внутривенно капельно 1 раз в 21 день в комбинации с ленватинибом 20 мг перорально. Также в декабре 2022 г. была выполнена процедура селективной химиоэмболизации артерии, питающей крупный метастатический очаг в печени. С марта по май 2023 г. пациент получал полихимиотерапию с включением дакарбазина, цисплатина и винбластина с прогрессированием заболевания за счет появления новых очагов в печени. В июле 2023 г. выполнена химиоинфузия печени.

В августе 2023 г. на фоне комбинированной заместительной терапии гипотиреоза сохранялся высокий уровень ТТГ при нормальных показателях свободных тиреоидных гормонов, что послужило основанием для исследования сыворотки крови на ТТГ исходно и после реакции преципитации с полиэтиленгликолем (ПЭГ). По результатам теста подтверждено наличие феномена макроТТГ. Синдром мальабсорбции, лекарственные взаимодействия и низкая приверженность пациента к лечению были исключены клинически — на основании анамнеза сопутствующей терапии и оценки соблюдения режима приема левотироксина натрия. Лабораторного скрининга специфических причин мальабсорбции не проводилось. В связи с выявлением феномена макроТТГ проведены пробное снижение дозы левотироксина натрия до 225 мкг/сутки и отмена лиотиронина с последующим достижением стойкого эутиреоза при исследовании биологически активного ТТГ и свободных тиреоидных гормонов. Динамика лабораторных показателей представлена в таблице 1.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациента П.

Дата	ТТГ, мМЕ/л (0,25–3,5)	свТ4, пмоль/л (9–19)	свТ3, пмоль/л (2,6–5,7)	АТ-ТГ, ЕД/л (0–65)	АТ-ТПО, ЕД/л (0–30)	БиоТТГ, мМЕ/л (0,25–3,5)	Левотироксин натрия, мкг/сут	Лиотиронин, мкг/сут	Онкотерапия
02.10.2019	0,58	11,78	НД	НД	НД	НД	—	—	до ИИКТ
16.07.2021	35,0↑	3,54↓	НД	НД	НД	НД	125	—	ниволумаб+ипилимумаб
08.09.2021	72,6↑	9,19	НД	НД	НД	НД	175	—	ниволумаб
02.11.2021	15,3↑	15,05	НД	НД	НД	НД	200	—	ниволумаб
28.01.2022	46,11↑	11,64	НД	НД	НД	НД	225	—	ниволумаб
22.03.2022	35,44↑	7,46↓	НД	НД	НД	НД	250	—	ниволумаб
16.05.2022	200,4↑↑	6,08↓	НД	НД	НД	НД	300	—	ниволумаб
06.06.2022	24,68↑	9,18	2,98	10,89	88,94↑	НД	300	—	ниволумаб
05.09.2022	3,16	11,59	НД	НД	НД	НД	300	—	пембролизумаб+ленватиниб
28.12.2022	0,01↓↓	11,88	НД	НД	НД	НД	300	—	пембролизумаб+ленватиниб
18.01.2023	1,42	11,4	НД	НД	НД	НД	250	—	пембролизумаб+ленватиниб
15.06.2023	6,17↑	13,85	НД	НД	НД	НД	250	—	полихимиотерапия
09.08.2023	12,8↑	13,24	3,04	НД	НД	2,8	300	25 утро + 50 обед	полихимиотерапия
08.11.2023	1,900	14,7	3,7	НД	НД	0,360	225	отменен	полихимиотерапия

Примечания: НД — нет данных.

С ноября 2023 по март 2024 гг. пациенту проведено 6 курсов полихимиотерапии (паклитаксел+карбоплатин), на фоне которой отмечена непродолжительная стабилизация заболевания. По данным обследования в апреле 2024 г. отмечен рост отдельных очагов в печени. По результатам лабораторных данных зафиксировано развитие печеночной недостаточности с повышением уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, общего билирубина за счет прямой фракции. Летальный исход наступил 1 июня 2024 г., вероятнее всего, на фоне печеночной недостаточности, вскрытие не проводилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основываясь на успешном опыте лечения метастатической меланомы кожи ИИКТ, большинство экспертов рекомендуют аналогичный подход в качестве терапии первой линии и для пациентов с метастатической УМ [12]. Согласно данным систематического обзора, достижение наилучших результатов иммунотерапии продемонстрировано на фоне комбинации препаратов анти-PD-1 и анти-CTLA-4 (ниволумаб+ипилимумаб, пембролизумаб+ипилимумаб), средняя общая выживаемость при применении которых составляет 18,4 и 19,1 месяца соответственно [13]. Данные показатели обосновывают применение ИИКТ в представленном наблюдении, несмотря на развитие ИНЯ.

Согласно результатам обзора, опубликованного в *New England Journal of Medicine*, гипотиреоз развивается приблизительно у 10–20% пациентов, получающих ингибиторы PD-1, у 5–10% на фоне монотерапии анти-CTLA-4 и более чем у 20% при применении комбинированной иммунотерапии. Антитела (АТ) к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) выявляются в 40–50% наблюдений на момент развития дисфункции щитовидной железы на фоне применения ИИКТ [14]. При отсутствии исходных АТ частота тиреоидных ИНЯ при монотерапии анти-PD-1 составляет 2–7%, тогда как при их наличии возрастает до 30–50%. Однако на фоне комбинированной терапии (блокаторы PD-1 и CTLA-4) риск остается значительным даже у пациентов с отрицательным титром АТ — 23,5% [15]. В описанном клиническом случае отмечено появление АТ к ТПО совместно с манифестацией иммуноопосредованного тиреоидита после курса комбинированной терапии ниволумаба с ипилимумабом.

Особенностью представленного наблюдения явилось затрудненное достижение эутиреоза в виде чередования эпизодов гипо- и гиперкомпенсации при попытках титрации доз заместительной терапии гипотиреоза. Критическим для распознавания феномена макроТТГ стал эпизод августа 2023 г. — персистенция высокого уровня ТТГ при нормальных показателях свободных тиреоидных гормонов на фоне максимальной дозы левотироксина натрия. В подобных клинических ситуациях стандартным диагностическим подходом является выявление синдрома мальабсорбции, лекарственных взаимодействий, а также низкой приверженности пациентов к лечению. При последовательном клиническом исключении всех перечисленных этиологических факторов резистентности пациенту про-

ведено исследование венозной крови на ТТГ исходно и после реакции преципитации с ПЭГ, подтвердившее наличие феномена макроТТГ.

В настоящее время гельфильтрационная хроматография (ГФХ) рассматривается в качестве ключевого подхода в диагностике макроТТГ. Принцип ГФХ основан на разделении белков в зависимости от их молекулярного размера, что позволяет изолировать высокомолекулярный комплекс макроТТГ от меньшей по размеру биологически активной молекулы ТТГ. Однако ГФХ является дорогостоящей, трудоемкой и недостаточно распространенной процедурой [16]. В связи с чем наиболее широкое распространение в клинической практике получил метод осаждения ПЭГ, традиционно применяющийся для диагностики макропролактинемии [17].

Механизм действия ПЭГ заключается в изменении доступности растворителя, что приводит к снижению растворимости некоторых биомолекул [18]. При добавлении ПЭГ к образцу, содержащему иммуноглобулины, последние становятся нерастворимыми, что вызывает преципитацию комплексов «иммуноглобулин — гормон» и позволяет обнаружить несвязанные молекулы гормонов. Данный метод продемонстрировал высокую эффективность в отношении осаждения IgG и IgM, однако его чувствительность к IgA снижена [19].

В исследовании С. Balázs и соавт. 2017 г. среди 880 участников с аутоиммунным тиреоидитом феномен макроТТГ зарегистрирован у 41 пациента (4,6%) при проведении реакции преципитации с ПЭГ и последующей верификацией ГФХ; средний уровень биоактивного ТТГ составил $5,55 \pm 1,8$ МЕ/л [20]. Однако возникновение феномена макро-ТТГ как прямого следствия ИИКТ в доступной литературе ранее не задокументировано. Таким образом, представленное наблюдение расширяет спектр известных эндокринных ИНЯ онкоиммунотерапии.

Теоретический механизм формирования макроТТГ на фоне терапии ИИКТ, вероятно, связан со снижением иммунной толерантности, что может индуцировать образование антител к ТТГ (преимущественно классов IgG или IgA). Последние связываются с мономерным ТТГ, формируя высокомолекулярный комплекс. Ввиду отсутствия крупных исследований, оценивающих частоту данного феномена у пациентов, получающих ИИКТ, до и после инициации лечения, макроТТГ следует рассматривать в дифференциальной диагностике необъяснимо повышенного уровня ТТГ.

По данным обзора из 150 проанализированных случаев лабораторных интерференций с тиреоидными иммуноанализами, около половины из них привели к диагностическим и лечебным ошибкам, в том числе к необоснованному назначению левотироксина натрия [21]. У пациентов, получающих ИИКТ, мониторинг ТТГ проводится каждые 4–6 недель, в связи с чем риск ложноположительной диагностики гипотиреоза при наличии феномена макроТТГ особенно значим. В описанном клиническом случае выявление данного феномена и наличие целевого показателя биологически активного ТТГ после реакции преципитации с ПЭГ позволило не только снизить дозу левотироксина натрия, но и отменить лиотиронин, избежав потенциальных сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени накопленные публикации способствуют повышению осведомленности врачей различных специальностей о феномене макроТТГ, демонстрируя его актуальность не только в научно-исследовательской, но и в клинической практике. Однако стандартные алгоритмы ведения тиреоидита у пациентов, получающих терапию ИИКТ, не учитывают возможность оценки биологически активного ТТГ. Представленное наблюдение подчеркивает необходимость раннего выявления феномена макроТТГ, что потенциально может предотвратить гипердиагностику декомпенсированного иммуноопосредованного гипотиреоза, снизить медикаментозную нагрузку и избежать развития ятрогенных осложнений. Для уточнения клинической значимости и влияния терапии ИИКТ на уровень макроТТГ требуются дальнейшие проспективные исследования, направленные на оценку динамики данного феномена до и после лечения. Это позволит опти-

мизировать тактику ведения пациентов и избежать назначений необоснованной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках НИОКТР №126022417903-7.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Согласие пациента. Пациент при жизни дал письменное информированное согласие на использование своих медицинских данных в научных целях, включая публикацию обезличенной информации. Данная публикация не содержит личных идентификаторов. Ввиду летального исхода получить дополнительное согласие на публикацию клинического случая не представилось возможным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Hondurilla N, Coca S, Álvarez-Mon M, Buján J, Teus MA. Update on uveal melanoma: Translational research from biology to clinical practice (Review). *Int J Oncol*. 2020;57(6):1262-1279. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5140>
- Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации. Увеальная меланома. – Москва : МЗ РФ, 2020. — 54 с. [Associacija onkologov Rossii. Klinicheskie rekomendacii. Uvealnaja melanoma. Moscow: MZ RF; 2020. (In Russ.)]
- Gelmi MC, Jager MJ. Uveal melanoma: Current evidence on prognosis, treatment and potential developments. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2024;13(2):100060. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apjo.2024>
- Bustamante P, Piquet L, Landreville S, Burnier JV. Uveal melanoma pathobiology: Metastasis to the liver. *Semin Cancer Biol*. 2021;71:65-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.05.003>
- Pelster MS, Gruschus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):599-607. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00605>
- Arafat Hossain M. A comprehensive review of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment. *Int Immunopharmacol*. 2024;143(Pt 2):113365. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113365>
- Elia G, Ferrari SM, Galdiero MR, Ragusa F, Paparo SR, et al. New insight in endocrine-related adverse events associated to immune checkpoint blockade. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101370. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101370>
- Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Шутова А.С. Коррекция эндокринных осложнений онкоиммунотерапии // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №4. — С. 418-430. [Pigarova EA, Shutova AS, Dzeranova LK. Correction of endocrine complications of oncoimmunotherapy. *Obesity and metabolism*. 2022;19(4):418-430. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12828>
- Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Нуралиева Н.Ф., Мельниченко Г.А. Диагностика и лечение эндокринологических осложнений иммунотерапии онкологических заболеваний // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №3. — С. 49-58. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Nuralieva NF, Mel' nichenko GA. Diagnosis and treatment of endocrinological complications of immunotherapy of oncological diseases. *Obesity and metabolism*. 2018;15(3):49-58. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9834>
- Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet*. 2024;404(10460):1347-1364. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01614-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01614-3)
- Hattori N, Ishihara T, Matsuoka N, Saito T, Shimatsu A. Anti-Thyrotropin Autoantibodies in Patients with Macro-Thyrotropin and Long-Term Changes in Macro-Thyrotropin and Serum Thyrotropin Levels. *Thyroid*. 2017;27(2):138-146. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0442>
- Kaštelan S, Mrazovac Zimak D, Ivanković M, Marković I, Gverović Antunica A. Liver metastasis in uveal melanoma - treatment options and clinical outcome. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022;27(2):72. doi: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2702072>
- Rodríguez-Vidal C, Fernández-Díaz D, Fernández-Marta B, Lago-Baameiro N, Pardo M, et al. Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2557. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12092557>
- Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *N Engl J Med*. 2019;381(8):749-761. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1901214>
- Iwama S, Kobayashi T, Yasuda Y, Okuji T, Ito M, Ando M, et al. Increased Risk of Thyroid Dysfunction by PD-1 and CTLA-4 Blockade in Patients Without Thyroid Autoantibodies at Baseline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(4):e1620-e1630. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab829>
- Carla Moran, Nadia Schoenmakers, David Halsall, Susan Oddy, Greta Lyons, et al. Approach to the Patient With Raised Thyroid Hormones and Nonsuppressed TSH. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024;109(4):1094-1108. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad681>
- Koniars K, Benadiva C, Engmann L, Nulsen J, Grow D. Macroprolactinemia: a mini-review and update on clinical practice. *F S Rep*. 2023;4(3):245-250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2023.05.005>
- Piticchio T, Chiardi I, Tumminia A, Frasca F, Rotondi M, Trimboli P. PEG Precipitation to Detect Macro-TSH in Clinical Practice: A Systematic Review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2025;102(3):235-244. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.15179>
- Fukushita M, Watanabe N, Yoshimura Noh J, Yoshihara A, Matsumoto M, et al. A case of macro-TSH consisting of IgA-bound TSH. *Endocr J*. 2021;68(10):1241-1246. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0021>
- Balázs C, Rácz K. A makro-TSH diagnosztikus és terápiás jelentősége Hashimoto-thyreoiditis betegeknél [Diagnostic and therapeutic significance of macro-TSH in patients with Hashimoto's thyroiditis]. *Orv Hetil*. 2017;158(34):1346-1350. doi: <https://doi.org/10.1556/650.2017.30831>
- Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev*. 2018;39(5):830-850. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00119>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Коваль Алена Александровна, ординатор [Alena A. Koval, MD, resident]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4644-1244>; eLibrary SPIN: 5294-6339; e-mail: kovalalen4a0312@mail.ru

Эбаноидзе Лаура Гогиевна, аспирант [Laura G. Ebanoidze, MD, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3625-6289>; eLibrary SPIN: 4353-7915; e-mail: lauragogievna97@gmail.com
Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, Dr. Sci. (Medicine)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com
Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н., профессор [Larisa K. Dzeranova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovaik@yandex.ru
Старостина Евгения Александровна, к.м.н. [Evgenia A. Starostina, MD, Cand. Sci. (Medicine)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2283-8958>; eLibrary SPIN: 5040-8628; e-mail: colpakova.ev@mail.ru
Орлова Кристина Вячеславовна, д.м.н. [Kristina V. Orlova, MD, Dr. Sci. (Medicine)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>; eLibrary SPIN: 7801-8390; e-mail: krisman03@gmail.com
Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, Cand. Sci. (Medicine)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru
Колесникова Галина Сергеевна, д.б.н. [Galina S. Kolesnikova, Dr. Sci. (Biology)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8698-0681>; eLibrary SPIN: 7716-9680; e-mail: kolesnikova@endocrincentr.ru
Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, Dr. Sci. (Medicine)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 16.04.2026. Рукопись одобрена: 27.07.2026. Received: 16.04.2026. Accepted: 27.07.2026.

ЦИТИРОВАТЬ:

Эбаноидзе Л.Г., Коваль А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Старостина Е.А., Орлова К.В., Никанкина Л.В., Колесникова Г.С., Платонова Н.М. Редкий случай развития феномена макроТТГ на фоне лечения ингибиторами иммунных контрольных точек у пациента с увеальной меланомой // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2025. — Т. 21. — №4. — С. 26–31. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12852>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ebanoidze LG, Koval AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Starostina EA, Orlova KV, Nikankina LV, Kolesnikova GS, Platonova NM. A rare case of macro-TSH phenomenon development during treatment with immune checkpoint inhibitors in a patient with uveal melanoma. *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(4):26–31. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12852>

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ПАОЛО БЕК-ПЕККОЦА (1943–2026)



31 июля 2026 г. ушел из жизни профессор Паоло Бек-Пеккоц (Paolo Beck-Peccoz) — выдающийся итальянский эндокринолог, один из крупнейших специалистов в области заболеваний гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, ученый, врач и учитель нескольких поколений эндокринологов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Паоло Бек-Пеккоц; некролог; эндокринология.

IN MEMORY OF PROFESSOR PAOLO BECK-PECCOZ (1943–2026)

On 31 July 2026, Professor Paolo Beck-Peccoz passed away — an outstanding Italian endocrinologist, one of the foremost experts in the field of hypothalamic-pituitary-thyroid disorders, a scientist, clinician and mentor to several generations of endocrinologists

KEYWORDS: Paolo Beck-Peccoz; obituary; endocrinology.



31 июля 2026 г. ушел из жизни профессор Паоло Бек-Пеккоц (Paolo Beck-Peccoz) — выдающийся итальянский эндокринолог, один из крупнейших специалистов в области заболеваний гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, ученый, врач и учитель нескольких поколений эндокринологов.

Его уход стал большой потерей для европейской и мировой тиреоидологии. Для многих коллег Паоло Бек-Пеккоц был не только признанным научным авторитетом, но и близким другом, человеком, к которому можно было обратиться за профессиональным советом, поддержкой или помощью и неизменно встретить заинтересованность и готовность поделиться знаниями и опытом.

Паоло Бек-Пеккоц окончил медицинский факультет Университета Турина, затем специализировался по эндокринологии и внутренним болезням. Практически вся его последующая профессиональная жизнь была связана с Миланским университетом, где он прошел путь от молодого врача до профессора и руководителя

Института эндокринологии. В течение многих лет он работал в тесной связи с миланской эндокринологической школой, сформированной профессором Giovanni Faglia, и впоследствии сам стал одним из ее наиболее ярких представителей.

Главным направлением научной деятельности Паоло Бек-Пеккоца является физиология и патофизиология системы «гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа». Его имя неразрывно связано с изучением заболеваний, которые сегодня относят к наиболее сложным разделам клинической тиреоидологии: ТТГ-секретирующих опухолей гипофиза, синдромов резистентности к тиреоидным гормонам, центрального гипотиреоза и других редких нарушений.

Работы Паоло Бек-Пеккоца и его коллег сыграли важную роль в формировании современных представлений о синдроме неадекватной секреции ТТГ — состоянии, при котором повышение концентраций свободных тиреоидных гормонов сочетается с нормальным или повышенным уровнем ТТГ. Именно исследования этой группы

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

помогли сформировать подходы к дифференциальной диагностике ТТГ-секретирующих аденом гипофиза и резистентности к тиреоидным гормонам, включая оценку α -субъединицы гликопротеиновых гормонов, функциональные пробы и последующее использование молекулярно-генетической диагностики.

Паоло Бек-Пеккоц был одним из признанных мировых экспертов по ТТГ-секретирующим опухолям гипофиза. Он был первым автором рекомендаций European Thyroid Association 2013 г. по диагностике и лечению ТТГ-секретирующих опухолей гипофиза. Его труды во многом способствовали тому, что это чрезвычайно редкое заболевание перестало восприниматься как клинический казус и стало диагностируемой и успешно лечимой патологией.

Характерной чертой его научного мышления было постоянное стремление связать клинический фенотип с фундаментальной физиологией. Редкий пациент для него был не только сложной диагностической задачей, но и возможностью лучше понять принципы функционирования эндокринной системы. Именно поэтому многие исследования Паоло Бек-Пеккоца, посвященные редким заболеваниям, имели значение гораздо более широкое, чем сами описываемые синдромы. За свою научную карьеру профессор опубликовал более 400 работ в рецензируемых журналах и книгах. Его исследования выходили в ведущих международных эндокринологических изданиях и получили широкое признание.

Большой вклад Паоло Бек-Пеккоц внес и в развитие европейской эндокринологии как профессионального сообщества. Он был секретарем Итальянского общества эндокринологов и членом его исполнительного комитета, входил в руководящие структуры European Federation of Endocrine Societies и European Thyroid Association, участвовал в организации международных и европейских эндокринологических конгрессов. Он также был одним из основателей Итальянской тиреоидологической ассоциации. В 2006 г. его вклад в тиреоидологию был отмечен ETA Merck Prize, одной из наиболее престижных наград European Thyroid Association. В 2016 г. European Society of Endocrinology присвоило ему почетное членство за вклад в развитие эндокринологии и многолетнюю работу на благо Общества.

Отдельная страница его профессиональной биографии связана с *European Journal of Endocrinology*.

С 1998 по 2007 г. Паоло Бек-Пеккоц был главным редактором журнала. Именно в этот период *EJE* прошел важный этап становления и укрепил свои позиции как одно из ведущих международных изданий по клинической эндокринологии. После завершения его девятилетнего руководства редакция журнала особо отмечала его выдающееся лидерство и роль в превращении *EJE* из сравнительно молодого европейского журнала в авторитетное международное издание.

Однако научные статьи, руководящие должности и профессиональные награды лишь отчасти отражают значение профессора Паоло Бек-Пеккоца для эндокринологии. Не менее важным наследием стали ученики. За годы работы в Миланском университете он воспитал несколько поколений эндокринологов и специалистов по заболеваниям щитовидной железы. Многие из них впоследствии сами стали известными учеными, профессорами и руководителями клинических и научных подразделений. Он создал широкую сеть международного сотрудничества, благодаря которой исследования редких заболеваний гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы приобрели действительно международный характер.

Коллеги вспоминают, что Паоло всегда был щедр на свое время. Его двери оставались открыты для молодых специалистов и уже состоявшихся ученых, желавших обсудить сложного пациента, новую научную идею или дальнейшее профессиональное развитие. Он искренне гордился успехами своих учеников и разделял с ними не только профессиональные достижения, но и важные события их жизни. Те, кому посчастливилось знать Паоло лично, вспоминают его как яркого и оригинального человека. Он не любил формальностей и редко стремился соответствовать привычным ожиданиям. Обладая огромной эрудицией и научной интуицией, он умел радоваться жизни, ценил дружбу, общение и хорошую компанию. Именно это сочетание интеллектуальной свободы, научной требовательности, харизмы и человеческой теплоты делало его особенным для многочисленных коллег и учеников.

Ушел выдающийся ученый, врач и учитель, во многом сформировавший современное понимание редких заболеваний щитовидной железы и гипофиза. Однако он всегда жив в сердцах и трудах своих учеников и коллег, в своих научных работах, которые вдохновляют ученых во всем мире продолжать начатый им путь.

Светлая память профессору Паоло Бек-Пеккоцу.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 28.09.2026. Рукопись одобрена: 28.09.2026. Received: 28.09.2026. Accepted: 28.09.2026.

ЦИТИРОВАТЬ:

Памяти профессора Паоло Бек-Пеккоца (1943–2026) // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2025. — Т. 21. — №4. — С. 32–33. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12865>

TO CITE THIS ARTICLE:

In Memory of professor Paolo Beck-Peccoz (1943–2026). *Clinical and experimental thyroidology*. 2025;21(4):32–33. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/ket12865>

