

МОРФОЛОГИЯ ОЧАГОВЫХ (ФОКАЛЬНЫХ) ИЗМЕНЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Трошина, И.Т. Мартirosян, П.В. Юшков

ГУ Эндокринологический научный центр

Для изучения морфологии фокальных изменений нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни 297 пациентов, оперированных по поводу различных форм узлового или многоузлового зоба. У всех пациентов на дооперационном этапе при УЗИ ЩЖ обнаруживались фокальные изменения, которые и оценивались. Результаты ультразвукового исследования, проводимого на дооперационном этапе, были сопоставлены с данными гистологического исследования. Средний возраст пациентов $-47,4 \pm 11,9$ года; медиана – 48 лет [17, 81]. Для иммуногистохимического исследования с целью выявления антигена пролиферации (Ki 67) и маркера становления функциональной автономии (рецептора ТТГ) были отобраны 25 гистологических образцов ткани ЩЖ пациентов с очаговыми зобными изменениями смешанного типа (14 случаев представлены очаговой гиперплазией и 11 случаев – очаговой гипертрофией). 78,8 % фокальных изменений морфологически представлены зобными и дистрофическими изменениями. Из них 56,6% определяются как очаговые зобные изменения (очаговая гипертрофия и/или гиперплазия). Положительная реакция на определение антигена пролиферации (Ki 67) и отсутствие выявления маркера становления функциональной автономии (рецептора ТТГ) в очагах зобной гиперплазии свидетельствуют о наличии тенденции к дальнейшему росту этих участков с последующей трансформацией в коллоидные узлы и возможным развитием функциональной автономии.

Morfology of Focal Lesions of the Thyroid Gland

E. Troshina, I. Martirosyan, P. Yushkov

Endocrinological Research Centre of Russian Federation, Moscow

To evaluate focal changes morphology the authors carried out a retrospective analysis in 297 patients who had earlier underwent surgery for different forms (multinodular/nodular) of goiter. In all cases preoperative US examination revealed thyroid nodules and focal lesions under 1 cm in the surrounding thyroid tissue. The results after US study taken part in the preoperative period were compared with histological examination data. Average patients age was 47.4 ± 11.9 ; median was 48 [17; 81]. For evaluation expression of a proliferation marker (Ki 67) and a development of a functional independence (TSH receptor) in the focuses of goiterous transformation at an immunohistochemical study was formed a group of 25 cases (14 – focal hyperplasia and 11 – focal hypertrophy). 78.8% of focal changes were morphologically represented with goiterous or dystrophic origin (focuses of sclerosis, lymphoid infiltration and atrophy). Amongst them 56.6% were focal goiterous hypertrophy and hyperplasia. Evidently and moderately marked Ki 67 expression and negative expression of TSH-receptor in the focuses of goiterous hyperplasia proved the tendency to their growth with further transformation into colloid nodules and functional independence development.

Введение

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) являются весьма распространенной эндокринной патологией и представляют большую клиническую проблему. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) узловой зоб – это собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования ЩЖ (1 см и более), выявляемые с помощью пальпации и визуализирующих инструментальных методов диагностики, чаще всего ультразвукового исследования (УЗИ) [4]. Так, распространенность пальпируемых узлов в популяции составляет от 4 до 7 % [Welker M.J., Orlov D.].

Однако при использовании современных аппаратов для ультразвукового исследования можно обнаружить в ткани этого органа мельчайшие очаговые изменения. При такой ситуации выявляется все большее количество пациентов с небольшими (менее 1 см) очаговыми изменениями, которые существуют бессимптомно. (Распространенность очаговых изменений менее 1 см, по данным различных авторов, составляет 13–46%.) Именно поэтому в практику эндокринологов вошло понятие “непальпируемые узлы ЩЖ”.

Большинство авторов придерживаются точки зрения, что непальпируемые образования ЩЖ диаметром менее 1 см не имеют клинического значения

[Tan G.H., Gharib H., 1997; Wang C., Сrаро L.M., 1997; Hegedus L. 2004]. Это положение, безусловно, оправдано, так как основной его смысл – препятствовать гипердиагностике заболеваний ЩЖ. Несмотря на это, обнаружение фокальных изменений ведет к возникновению многих проблем. С одной стороны, перед врачом, обнаружившим его, стоят вопросы: что же с ним делать и нужно ли предпринимать активные меры? С другой – канцерофобия и убежденность многих в том, что любой “узел” в организме человека является не чем иным, как раком, значительно сказывается на психологическом состоянии пациентов.

Морфологическая структура узловых образований более 1 см достаточно хорошо изучена как по данным цитологического, так и по результатам гистологического исследования. По данным мировой литературы в структуре такого собирательного понятия, как “узловой зоб”, именно узловой коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб составляет 40–60%. Намного реже выявляют гипертрофическую форму аутоиммунного тиреоидита – в 10–15% наблюдений, аденомы ЩЖ – в 5–10%, кисты – в 3–5% и только в 1–10 % наблюдений – рак ЩЖ [1, 5, 6, 9].

Морфология очаговых изменений в настоящее время не изучена. Одним из ведущих методов прямой морфологической (цитологической) диагностики структурных изменений является тонкоигольная пункционная биопсия. Однако в отношении очаговых изменений менее 1 см необходимость ее применения возникает только при подозрении на рак ЩЖ по клиническим и анамнестическим данным. Это обусловлено низкой экономической эффективностью, поскольку велика вероятность получения неинформативного результата. Тем самым по данным гистологического исследования появилась необходимость изучения морфологической структуры очаговых изменений.

По мнению большинства экспертов, одной из наиболее серьезных проблем легкого и умеренного йодного дефицита является высокая заболеваемость многоузловым и узловым зобом в старшей возрастной группе [1, 2, 4, 5]. Реальная опасность, которую несет узловой коллоидный зоб, – формирование функциональной автономии с развитием тиреотоксикоза. Тем самым представляет интерес изучение потенциальной способности очаговых изменений к дальнейшему росту, формированию узловых образований и возможного развития функциональной автономии.

Ввиду малой освещенности в литературе проблемы особенностей морфологического строения очаговых изменений менее 1 см особого внимания

заслуживают проведение морфологического анализа и изучение потенциальной способности зубных изменений к пролиферации и дальнейшей трансформации их в коллоидные узлы.

Материал и методы

Для изучения морфологии фокальных изменений нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни 297 пациентов, прооперированных в ГУ ЭНЦ РАМН по поводу различных форм узлового или многоузлового зоба (за период с 2001-го по 2003 г.), у которых на дооперационном этапе при УЗИ ЩЖ обнаруживались фокальные изменения. Оценивались только очаговые изменения до 1 см в диаметре. Результаты ультразвукового исследования, проводимого на дооперационном этапе, были сопоставлены с данными гистологического исследования. Средний возраст пациентов – $47,4 \pm 11,9$ года; медиана – 48 лет [17, 81].

Для иммуногистохимического исследования с целью выявления антигена пролиферации (Ki 67) и маркера становления функциональной автономии (рецептора ТТГ) были отобраны 25 гистологических образцов ткани ЩЖ пациентов с очаговыми зубными изменениями смешанного типа (14 случаев представлены очаговой гиперплазией и 11 – очаговой гипертрофией).

Гистологическое исследование ткани ЩЖ, полученной в результате оперативного лечения, проводилось в отделении патоморфологии ГУ ЭНЦ РАМН. Тканевые образцы обрабатывались 10%-ным раствором формалина в течение 24 ч и заключались в парафиновые блоки. Из парафиновых блоков приготавливались срезы толщиной 5 мкм и окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике [2]. Для выявления Ki 67 при иммуногистохимическом исследовании использовались образцы ткани с зубными изменениями ЩЖ, заключенные в парафин. Принцип гистохимической реакции выявления Ki 67 антигена состоит в том, что после прогревания в микроволновой печи с целью разрушения ядерной мембраны препараты обрабатываются MIB-1 антителами (Immunotech, Inc., Cat. № 0505) с последующим выявлением мест преципитации антител.

Оценка иммуногистохимического окрашивания.

При положительной реакции на антиген Ki-67 возникало интенсивное желто-коричневое прокрашивание всего ядра клетки, причем в ряде случаев окраска могла выходить и за его пределы. При неполном или слабом прокрашивании ядра и цитоплазмы реакция оценивалась как отрицательная.

Для определения рецептора ТТГ в очагах зубной трансформации при иммуногистохимическом ис-

следовании использовались образцы ткани ЩЖ с наличием фокальных изменений, заключенные в парафин. Срезы с парафиновых блоков ЩЖ приготовлены по стандартной гистологической методике. В работе использовался метод непрямой иммунопероксидазной реакции с моноклональными антителами крысы или мыши к ТТГ (фирма Dako Corporation, Novocastra Laboratories Ltd).

Оценка иммуногистохимического окрашивания.

Пропорция окрашенных клеток определялась на основе оценки всего предметного стекла и обозначалась: 0 (нет ни одной окрашенной клетки), 1 (1–30% окрашенных клеток), 2 (31–60% окрашенных клеток), 3 (61–100% окрашенных клеток). Окрашивание считалось недостоверным, если количество окрашенных клеток соответствовало оценке от 0 до 1 баллов, и достоверно положительным, если диапазон был от 2 до 3 баллов.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Сравнение несвязанных групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием двухстороннего точного критерия Фишера.

Результаты

Морфологическая картина очаговых изменений определялась различными формами, как в изолированном виде, так и смешанными формами (табл. 1).

С патоморфологической точки зрения (по аналогии с “узловым зобом”) морфологические формы очаговых изменений были разделены на опухолевые

и неопухолевые. Так, в преобладающем количестве случаев встречались неопухолевые, а именно зобные, лимфоплазмочитарные, регрессивные и дистрофические изменения – 78,8% в общей структуре. Микроопухоли составили 21,2% (микрокарциномы – 15,8%, микроаденомы – 5,4%).

Зобные изменения, наиболее частый морфологический вариант очаговой патологии менее 1 см, – 56,6% (из них в 7,1% сочетались с очагами лимфоматоза и склероза). Поскольку выделяют несколько форм зобной трансформации, а именно очаговую зобную гиперплазию (рост, пролиферация тиреоидного эпителия), очаговую зобную гипертрофию (растяжение фолликулов плотным коллоидом) и смешанную форму – очаговые гипертрофия и гиперплазия фолликулов, нами были выделены эти группы (рис. 1). Так, в 72,1% случаев из общего количества зобных изменений встречаются очаговая гипертрофия фолликулов, очаговая зобная гиперплазия тиреоцитов изолированно достаточно редко встречается и составляет 4,8% от общего количества зобных изменений. Группа зобных изменений по смешанному типу составила 23,1%.

11,4% фокальных изменений представлены очагами фиброза, склероза и атрофии (все эти данные нами были объединены в общую группу дистрофических и регрессивных изменений). Распространенность очаговой лимфоплазмочитарной инфильтрации среди фокальных изменений составила 10,8% случаев. В 8,4% (25 пациентов из 297) наблюдений очаговые изменения были представлены сочетанными морфологическими формами: очагами атрофии, склероза, лимфоидной инфильтрацией и очагами зобной трансформации. Второе место в общей мор-

Таблица 1. Морфологические формы очаговых изменений по данным гистологического заключения

Гистологическое заключение	Кол-во пациентов
Зобные изменения (очаговые гипертрофия и гиперплазия)	147 (49,5%)
Очаги склероза, атрофии и фиброза	34 (11,4%)
Очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация	28 (9,4%)
Зобные изменения и очаги лимфоидной инфильтрации	11 (3,7%)
Зобные изменения и очаги склероза, фиброза	10 (3,4%)
Очаги лимфоидной инфильтрации и регрессивных изменений	4 (1,4%)
Микрорак, в том числе:	47 (15,8%)
– микрорак и очаговые зобные изменения	13
– микрорак и аденома	1
– микрорак и очаговая лимфоидная инфильтрация	6
– микрорак и регрессивные изменения	2
Аденома, в том числе:	16 (5,4%)
– аденома и зобные изменения	2 (0,7%)
– аденома и регрессивные изменения	3 (1%)
Всего	297

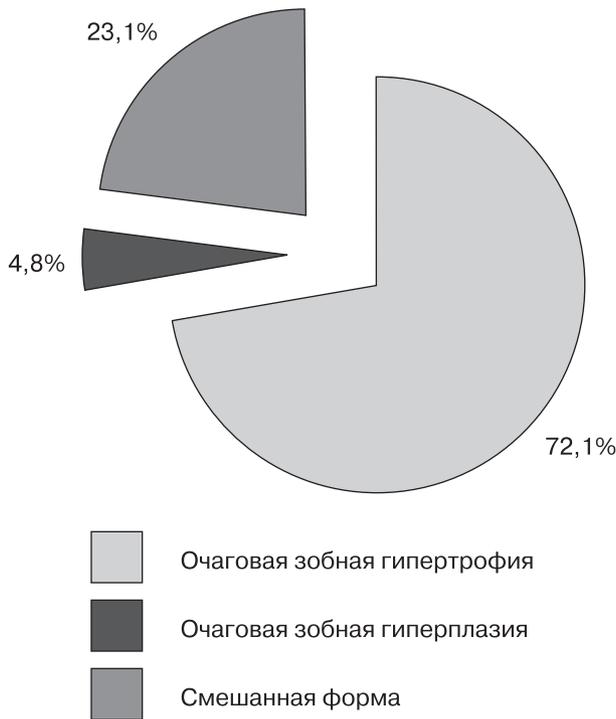


Рис. 1. Гистологические виды зобной трансформации.

фологической структуре очаговых изменений менее 1 см занимают микрокарциномы – 15,8% (47 пациентов из 297), а микроаденомы имеют небольшой процент встречаемости – 5,4%.

Принимая во внимание, что зобные изменения могут выражаться в виде очаговой зобной гиперплазии и гипертрофии, нами были оценены маркеры пролиферации и становления функциональной автономии в обоих случаях (очаговая гиперплазия – 14 случаев, очаговая гипертрофия – 11).

При иммуногистохимическом исследовании выявления Ki 67 в очагах гиперплазии положительное иммуноокрашивание наблюдалось в 11 из 14 случаев (78,6%), а в очагах гипертрофии только в 2 из 11 случаев (18,2%). Положительная реакция на рецептор ТТГ в очагах гиперплазии наблюдалась в 4 случаях из 14 (36,5%), в очагах гипертрофии – в 10 из 11 (90,9%). Таким образом, в очагах зобной гиперплазии Ki 67 был выявлен достоверно больше ($p = 0,005$), чем в случаях очаговой зобной гипертрофии, что составило 78,6 против 18,2% соответственно (рис. 2, табл. 2).

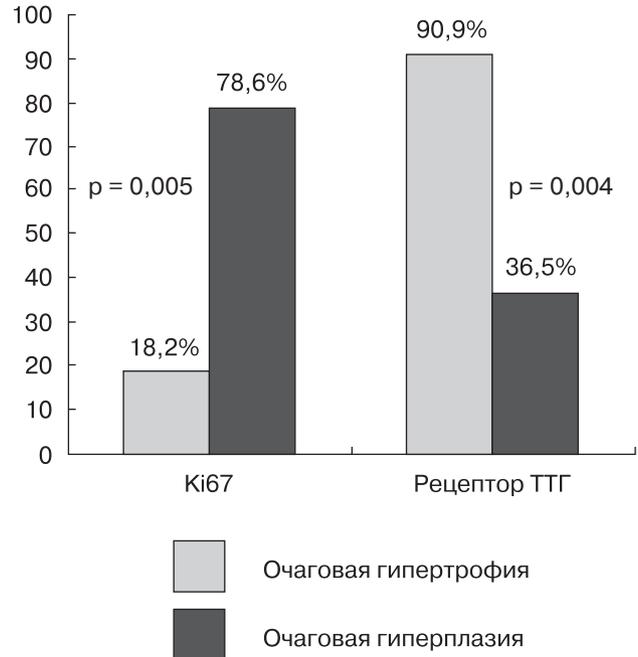


Рис. 2. Ki 67 и рецептор ТТГ в очагах зобной гиперплазии и гипертрофии.

А выявление рецептора ТТГ было достоверно ($p = 0,004$) меньше в очагах гиперплазии, нежели в случаях очаговой зобной гипертрофии, и составило 36,5 и 90,9% соответственно.

Отсутствие выявления рецептора ТТГ в образцах очаговой гиперплазии свидетельствует о возможном развитии функциональной автономии в этих очагах. Интенсивная и умеренно интенсивная положительная реакция на выявление антигена Ki 67 в очагах гиперплазии является молекулярно-биологическим показателем прогрессирующего роста. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о тенденции очагов гиперплазии к дальнейшему росту с последующей трансформацией в коллоидные узлы с развитием функциональной автономии.

Обсуждение

Нами были проанализированы морфологические особенности 297 случаев фокальных изменений при гистологическом исследовании ткани ЩЖ пациентов, оперированных по поводу различных форм уз-

Таблица 2. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии Ki 67 и рецептора ТТГ в очагах зобной трансформации

	Ki 67		Рецептор ТТГ	
	Положительная реакция	p	Положительная реакция	p
Очаговая гиперплазия	11	0,005	4	0,004
Очаговая гипертрофия	2		10	

лового зоба, у которых фокальные изменения определялись при УЗИ ЩЖ на дооперационном этапе. Морфологическая структура вышеуказанных изменений несколько отличается от морфологии узловых образований более 1 см. Однако также отмечается преобладание неопухолевых изменений (зобные, рубцовые, атрофические изменения и очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация) – 78,8%. Опухолевые формы составляют 21,2% (микрокарциномы – 15,8%, микроаденомы – 5,4%). Среди неопухолевых форм преобладают очаговые зобные изменения – 56,6%. Из них в преобладающем большинстве случаев представлена очаговая гипертрофия фолликулов – 72,1%. Группа зобных изменений по смешанному типу составила 23,1%, очаговая зобная гиперплазия тиреоцитов – 4,8%.

В 11,4% случаев выявленные при УЗИ ЩЖ фокальные изменения представлены очагами фиброза, склероза и атрофии. Такой процент распространенности, возможно, связан с возрастом пациентов (средний возраст – $47,4 \pm 11,9$ года), включенных в исследование, поскольку образование так называемых псевдоузлов за счет склероза стромы, очаговых рубцовых изменений ЩЖ в ходе ее атрофии характерно для старшей возрастной группы [24]. 10,8% фокальных изменений морфологически представлены очагами лимфоплазмочитарной инфильтрации.

Нами было оценено выявление антигена пролиферации Ki 67 и рецептора ТТГ (как маркера становления функциональной автономии) в очагах зобной трансформации. В очагах зобной гиперплазии отмечалась положительная реакция на антиген Ki 67 и отрицательная – на рТТГ; в очагах гипертрофии картина диаметрально противоположная.

Полученные результаты свидетельствуют, что очаги зобной гиперплазии характеризуются повышенной пролиферативной способностью и риск возникновения в них функциональной автономии достаточно высок в отличие от очагов гипертрофии. Учитывая сложности морфологической верификации (определение вида зобной трансформации) на этапе выявления очаговых изменений, обнаруженные изменения должны оцениваться с точки зрения риска дальнейшего прогрессирования процесса.

Выводы

1. 78,8% фокальных изменений морфологически представлены неопухолевыми формами: зобными, регрессивными и дистрофическими изменениями (очаги склероза, атрофии) и очагами лимфоплазмочитарной инфильтрации. Из них 56,6% определяются как очаговые зобные изменения (очаговая гипертрофия и/или гиперплазия).

2. Распространенность микроопухолей составляет 21,2% (микрокарциномы – 15,8%, микроаденомы – 5,2%). Относительно высокая распространенность микроопухолей среди очаговых изменений менее 1 см не должна являться предиктором их активного поиска. Однако при подозрении на злокачественную природу образования по данным УЗИ целесообразно проведение ТАПБ под контролем УЗИ.

3. Положительная реакция на определение антигена пролиферации (Ki 67) и отсутствие выявления маркера становления функциональной автономии (рецептора ТТГ) в очагах зобной гиперплазии свидетельствует о наличии тенденции к дальнейшему росту этих участков с последующей трансформацией в коллоидные узлы и возможным развитием функциональной автономии.

4. Учитывая сложности морфологической верификации (определение вида зобной трансформации) на этапе выявления очаговых изменений, обнаруженные зоны должны оцениваться с точки зрения риска дальнейшего прогрессирования процесса.

Список литературы

1. *Браверман Л.И.* Болезни щитовидной железы. М.: Медицина, 2000.
2. *Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. и др.* Йоддефицитные заболевания в России. М., 2002.
3. *Зайратьянц О.В.* Эпидемиология и этиологическая структура узлового зоба по данным аутопсии // Материалы 2-го Всероссийского тиреологического конгресса «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы». М., 2002. С. 50–60.
4. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению узлового зоба // Материалы Третьего Всероссийского тиреологического конгресса «Диагностика и лечение узлового зоба». М., 2004. С. 5–12
5. *Петров В.Г., Нелаева А.А., Машкин А.М. и др.* Современные аспекты тактики диагностики и хирургического лечения узлового зоба: Пособие для врачей. Тюмень, 2003.
6. *Hegedus L.* The thyroid nodule // *NEJM*. 2004. V. 351. N 17. P. 1764–1771.
7. *Tan G.H., Gharib H.* Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging // *Ann. Intern. Med.* 1997. V. 126. P. 226–231.
8. *Wang C., Crapo L.M.* The epidemiology of thyroid disease and implications for screening // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1997. V. 26(1). P. 189–218.
9. *Welker M.J., Orlov D.* Thyroid nodules // *Am. Fam. Physician.* 2003. V. 67(3). P. 559–566.