

В. С. Боташева, А. А. Лавриненко, А. Х. Байрамкулова

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

УДК 616.441-008.64

Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование 147 щитовидных желез, удаленных во время операции у больных диффузным токсическим зобом. Нами были изучены гистологические и иммуногистохимические изменения в щитовидной железе при различных формах диффузного токсического зоба. При микроскопическом исследовании выявлены следующие признаки тиреотоксического зоба: увеличение долек железы в размерах, выраженная пролиферация тиреоидного эпителия, формирование сосочковых выростов в просвете фолликулов, наличие преимущественно призматического эпителия в фолликулах, гиперплазия экстрафолликулярного эпителия с образованием сандерсоновых подушечек, снижение количества коллоида в фолликулах, формирование очаговых инфильтратов из лимфоцитов и лимфоидных фолликулов. Выделены 3 формы диффузного токсического зоба. Описаны иммуногистохимические изменения при 3 формах зоба. Функциональное состояние щитовидной железы оценивали по степени сосочковой пролиферации, распространенности лимфоидной инфильтрации и состоянию экстрафолликулярного эпителия.

Ключевые слова: щитовидная железа, фолликулы, тиреоидный эпителий, диффузный токсический зоб.

V. S. Botasheva, A. A. Lavrinenko, A. Kh. Bayramkulova

MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID IN DIFFUSE TOXIC STATE

A histological and immunohistochemical study of 147 thyroid glands removed during surgery from patients with diffuse toxic goiter was carried out. Objective: to study the histological and immunohistochemical changes in the thyroid gland in various forms of diffuse toxic goiter. Histological signs of diffuse toxic goiter are hyperplasia of the lobules, proliferation of follicular epithelium with the formation of intrafollicular epithelium with the formation of intrafollicular papillae, the presence of prismatic or cubic epithelium in the follicles, proliferation of the extrafollicular epithelium, and the proliferation of colonic and extrafollicular epithelium. There are 3 forms of diffuse toxic goiter identified. Immunohistochemical changes in 3 forms of goiter are described. The functional state of the thyroid gland was assessed by the degree of papillary proliferation, the prevalence of lymphoid infiltration and the state of the extrafollicular epithelium.

Key words: thyroid gland, follicles, thyroid epithelium, diffuse toxic goiter.

Диффузный токсический зоб (болезнь Базедова, Грейвса) является довольно распространенным заболеванием щитовидной железы и составляет 80 % от всех случаев гиперфункции железы.

Диффузный токсический зоб первично диагностируют в 30–100 случаях на 100 тыс. населения земного шара каждый год. При этом выявлено, что женщины болеют в 10 раз чаще, чем мужчины.

Тиреотоксический зоб чаще всего диагностируется у людей старше 30 лет [1–3].

Тиреотоксический зоб представляет собой аутоиммунное заболевание. Тип наследования, аутосомно-доминантный. Предрасположенность к диффузному токсическому зобу реализуется под влиянием факторов внешней среды (психо-

социальные факторы, стрессы, бактериальные антигены, курение).

В патогенезе диффузного токсического зоба важное значение имеют гемодинамические нарушения с поражением эндотелия сосудов [4–6]. При этом повышается проницаемость сосудистой стенки, увеличивается выход белков в ткани, нарушаются обменные процессы, развивается гипоксия тканей. Важную роль в патогенезе диффузного токсического зоба играет повышение активности перекисного окисления липидов и развитие окислительного стресса. При гистологическом исследовании выявлена гиперплазия долек, увеличение фолликулов, выраженная пролиферация фолликулярного эпителия с образованием внутрифолликулярных сосочков, наличие лимфоцитарных инфильтратов в строме

[7, 8]. Однако степень выраженности гистологических изменений в железе при диффузном токсическом зобе не одинакова, что обусловлено тяжестью тиреотоксикоза и состоянием активности фолликулярного эпителия [9, 10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить гистологические и иммуногистохимические изменения в щитовидной железе при различных формах диффузного токсического зоба.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на операционном материале. Проведено морфологическое исследование 147 щитовидных желез, удаленных у больных с диффузным токсическим зобом.

В качестве контрольного материала использовали 45 щитовидных желез, взятых у умерших от несчастных случаев в бюро судебно-медицинской экспертизы. Проведено макроскопическое исследование щитовидной железы: определяли форму, размеры, массу, цвет, консистенцию, состояние капсулы, вид на разрезе, наличие узлов, кист.

Для гистологического исследования брали кусочки ткани железы из обеих долей и перешейка. Кусочки фиксировали в 10%-м растворе забуференного формалина в течение 10 дней, затем промывали в проточной воде и проводили через спирты возрастающей крепости, заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–6 микрон.

Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, толуидиновым синим, по Маллори в модификации Гейденгайна, проводили ШИК-реакцию.

Для иммуногистохимического исследования использовали пероксидазно-антиперокси-

дазный метод на основании стандартных диагностических протоколов. Материал фиксировали в 10%-м растворе забуференного формалина в течение одних суток, в дальнейшем проводили стандартную гистологическую проводку и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм, срезы депарафинировали и обезвоживали по стандартной гистологической методике. Демаскировку антигенных детерминант проводили нагреванием в водяной бане при температуре 98° в течение 30 минут. Для иммуногистохимического исследования использовали следующие моноклональные антитела: антитела против Ki-67, тиреоглобулина, CD-10.

Демаскировку антигенов проводили в соответствии с рекомендуемым протоколом фирмы производителя.

Оценивали удельное количество иммунопозитивных клеток в процентах. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ: Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft, США), Statistica 6, (StatSoft, Inc, США). В зависимости от характера данных использовали ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено гистологическое исследование 147 щитовидных желез, взятых у больных с диффузным токсическим зобом во время операции. Из 147 больных мужчины составили 23 (15,6 %), женщины 124 (84,4 %) случая.

По нашим данным, диффузный токсический зоб чаще встречается у женщин.

По возрасту материал распределился следующим образом (см. табл.).

Распределение больных по возрасту

Кол-во случаев	Возраст (в годах)							Свыше 70
	До 10	11–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	
	0	0	2 1,36 %	55 37,4 %	67 45,6 %	20 13,6 %	3 2,04 %	0

Анализ параметров, представленных в таблице, показал, что наибольшее количество пациентов оперируются в возрасте от 41 до 50 лет. Второе место занимают пациенты в возрасте 31–40 лет. После 50 лет количество операций по поводу диффузного токсического зоба уменьшается. При диффузном токсическом зобе щитовидная железа значительно увеличена в размере, поверхность неровная, светло-коричневого цвета. На разрезе ткань щитовид-

ной железы плотноватой консистенции, желтовато-розового цвета, однородная, местами коллоидного вида. В некоторых железах на разрезе на светло-розовом фоне определяются фиброзные тяжи белого цвета.

При микроскопическом исследовании зобно-измененной щитовидной железы определяются три варианта гистологического строения:

1) гиперпластический вариант с лимфоидной инфильтрацией;

2) гиперпластический вариант без лимфоидной инфильтрации;

3) коллоидный зоб с выраженной пролиферацией эпителия и наличием гистологических признаков повышенной функции фолликулярного эпителия.

При первом варианте отмечается высокая степень пролиферации фолликулярного эпителия, формирование внутрифолликулярных сосочков. Тиреоидный эпителий высокий, призматический. В строме железы определяются очаговые лимфоидные инфильтраты.

Первый вариант является классическим типом строения при диффузном токсическом зобе. Инфильтраты могут располагаться под капсулой, если степень инфильтрации слабая. При высокой степени лимфоидной инфильтрации наблюдается хорошо выраженная оксифильно-клеточная реакция. Классический (первый) тип строения железы наблюдается в 67 % случаев.

При иммуногистохимическом исследовании с использованием биомаркера Ki-67 обнаружена позитивная экспрессия Ki-67 в ядрах фолликулярного эпителия. Индекс пролиферации высокий и составляет 19 % (контроль 5 %). Ядра тиреоцитов окрашиваются в коричневый цвет. При использовании биомаркера тиреоглобулина отмечается слабо позитивная экспрессия – 8,3 % (контроль 56,2 %). Отмечается коричневое окрашивание цитоплазмы тиреоцитов. При использовании биомаркера CD-20 на β-лимфоцитах экспрессия позитивная.

Второй вариант строения токсического зоба характеризуется наличием высокой степени пролиферации тиреоидного эпителия, образованием множества мелких фолликулов с высоким призматическим или кубическим эпителием. В фолликулах содержится незначительное количество жидкого коллоида с признаками вакуолизации. В некоторых мелких фолликулах коллоид не обнаруживается. Новообразованные мелкие фолликулы находятся на близком расстоянии друг от друга (паренхиматозный тип строения зоба).

При тиреотоксическом зобе железа образована мелкими и средней величины фолликулами. В отдельных фолликулах определяются сандерсоновы подушечки в результате пролиферации экстрафолликулярного эпителия.

Подушечки Сандерсона выстланы высоким призматическим эпителием. Цитоплазма эпителиальных клеток светлая, мелкозернистая, отмечается гиперхромия ядер. Ядра округлой или овальной формы. Выявлены умеренные дистрофические изменения тиреоидного эпителия.

В зонах с высокой степенью пролиферации тиреоидного эпителия обнаружены скопления β-клеток, которые определяются среди клеток фолликулов или образуют инфильтраты. В отдельных железах отмечается фиброз стромы. Эта форма диффузного токсического зоба выявлена в нашем материале в 5 % случаев, преимущественно у молодых мужчин.

Во второй группе щитовидных желез экспрессия Ki-67 позитивная, индекс пролиферации высокий – 17 % (контроль 5 %). Экспрессия тиреоглобулина слабо позитивная, местами негативная. Экспрессия CD-20 негативная.

Встречаются случаи, где железа имеет макрофолликулярное строение. Фолликулы железы увеличены в размерах, в просветах фолликулов содержится большое количество коллоида. Фолликулярные клетки уплощаются и становятся плоскими: между крупными фолликулами встречаются скопления мелких фолликулов. На стенках крупных фолликулов формируются подушки Сандерсона, т. е. сосочковые выпячивания, покрытые со стороны просвета высоким призматическим эпителием. Описанные изменения характерны для базедофикации.

Описанная форма диффузного токсического зоба в нашем материале встречается редко и составляет 8 %. Экспрессия Ki-67 позитивная с ядерным окрашиванием, индекс пролиферации составляет 7 %. Экспрессия тиреоглобулина позитивная с цитоплазматическим окрашиванием, индекс составил 67 % (контроль 56,2 %).

Анализ результатов проведенного гистологического исследования позволяет оценить функциональное состояние железы на момент операции. Для этого мы использовали три параметра: степень сосочковой пролиферации, распространенность лимфоидной инфильтрации и состояние экстрафолликулярного эпителия.

Первым параметром является степень сосочковой пролиферации, которая указывает на тяжесть тиреотоксикоза. Тиреотоксикоз легкой степени характеризуется слабой пролиферацией фолликулярного эпителия, тиреоидный эпителий низкий, кубической формы, фолликулы щитовидной железы крупные и средних размеров, фиброз мелкоочаговый.

Тиреотоксикоз средней степени характеризуется умеренной пролиферацией фолликулярного эпителия. Тиреоидный эпителий высокий, призматический, фолликулы щитовидной железы средней величины, коллоид эозофильный жидкий, фиброз умеренной степени.

Тиреотоксикоз тяжелой степени характеризуется высокой степенью пролиферации, наличием мелких фолликулов, тиреоидный

эпителий высокий, призматический, склероз хорошо выражен.

Вторым параметром оценки является характер лимфоидной инфильтрации.

Отсутствие лимфоидной инфильтрации оценена нами как 0 баллов, одиночные, очаговые лимфоидные инфильтраты – 1 балл, наличие лимфоидных фолликулов – 2 балла, наличие лимфоидных фолликулов во всех полях зрения – 3 балла.

Третьим параметром является состояние экстрафолликулярного эпителия, от которого зависит восстановление ткани железы. Отсутствие пролиферации экстрафолликулярного эпителия оценивается в 0 баллов, единичные островки экстрафолликулярного эпителия – 1 балл, умеренно выраженное количество – 2 балла, значительное количество островков экстрафолликулярного эпителия – 3 балла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведенного гистологического и иммуногистохимического исследования операционного материала щитовидных желез показал, что при диффузном токсическом зобе определяются три варианта гистологического строения железы. Первый вариант характеризуется гиперпластическими процессами с лимфоидной инфильтрацией. Экспрессия Ki-67 позитивная, высокая, определяется слабо позитивная экспрессия тиреоглобулина. Функциональная активность тиреоидного эпителия зависит от степени сосочковой пролиферации, степени лимфоидной инфильтрации и от состояния экстрафолликулярного эпителия.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Аметов, А. С.** Болезнь Грейвса и функциональная автономия щитовидной железы в регионе с легким йодным дефицитом. – Текст : непосредственный / А. С. Аметов, Л. В. Кондратьева, Л. А. Бугова // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2011. – № 7 (4). – С. 51 – 55.
2. **Пашенцева, А. В.** Диффузный токсический зоб. – Текст : непосредственный / А. В. Пашенцева, А. Ф. Вербовой // Клиническая медицина. – 2017. – № 9, Т. 95. – С. 780 – 788.
3. Сравнительные отдаленные результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом. – Текст : непосредственный / В. Г. Аристархов, А. В. Квасов, А. И. Донюков [и др.] // Хирургия. – 2017. – № 8. – С. 13 – 17.
4. **Фадеев, В. В.** Болезнь Грейвса. – Текст : непосредственный / В. В. Фадеев // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 27. – С. 1262 – 1265.
5. **Хмельницкий, О. К.** Цитохимическая гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. – Текст : непосредственный / О. К. Хмельницкий // СПб. – 2002. – 288 с.
6. **Corvilain, B.** Subclinical hyperthyroidism: from diagnosis to treatment. – Direct text / B. Corvilain // Rev. Med. Brux. – 2012. – Vol. 33 (4). – P. 241 – 245.
7. Expression of estrogen and progesterone receptors and Ki-67 antigen in Graves' disease and nodular goiter. – Direct text / P. Domszlawski, M. Podhorska-Okolov, B. Pula [et al.] // Folia Histochem. Cytobiol. – 2013. – Vol. 51 (2). – P. 135 – 140.
8. **Frost, L.** Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. – Direct text / L. Frost, P. Vestergaard, L. Mosekilde // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164 (15). – P. 1675 – 1678.
9. **Morshed, S. A.** Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. – Direct text / S. A. Morshed, R. Latif, T. F. Davies // Immunol. Res. – 2012. – Vol. 54 (1–3). – P. 191 – 203.
10. Thyroid cell proliferation in Graves' disease. Use of MIB-1 monoclonal antibody. – Direct text / G. M. Mazeto, M. L. Oliveira, C. R. Padovani [et al.] // Acta Cytol. – 2004. – Vol. 48 (1). – P. 57 – 63.
11. **Weetman, A. P.** Graves' disease. – Direct text / A. P. Weetman // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, № 17. – P. 1236 – 1248.
12. **Zarković, M.** The role of oxidative stress on the pathogenesis of Graves' disease. – Direct text / M. Zarković // J. Thyroid. Res. – 2012. – P. 302537.