

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт**

**УДК 616.441-036.15-091**

**Абдиразаков Ильхам Абдигаппарович**

**«Структурные особенности щитовидной железы и  
морфологические особенности латентной патологии»**

**5A720142 - «Патологическая анатомия»**

**Диссертация написана для получения академической  
степени магистра**

**Научный руководитель: д.м.н. Тухватулина З.Г.**

**Ташкент - 2010**

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.**

АГ- антигены.

ЩЖ- Щитовидная железа.

АТ – антитела

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

ГКБ – городская клиническая больница

УЭЗ- Узловой эутиреозный зоб.

ИФА- иммуноферментный анализ

КИБ- клиническая инфекционная больница

КТ – компьютерная томография

СГИ – Срочное гистологическое исследование.

МРТ – магнитно- резонансная томография

ИОЛАС- интраоперационный лазерный аутофлуоресцентный спектроскоп.

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия.

УЗИ - ультразвуковое исследование

# Оглавление

<b>Введение .....</b>	<b>6</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы .....</b>	<b>7-28</b>
1.1. 2010 год в Узбекистане объявлен Годом гармонично развитого поколения.....	8
1.2. Анатомические и функциональные особенности щитовидной железы.....	10
1.3. Заболевания щитовидной железы.....	21
1.4. Рост частоты патологии щитовидной железы.....	28
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>28-34</b>
Материал исследования.....	29
Методы исследования.....	34
<b>Глава 3. Собственные исследования.....</b>	<b>34</b>
<b>Заключение.....</b>	<b>54</b>
4.1 Выводы.....	64
4.2 Практические рекомендации.....	65
4.3 Список использованной литературы.....	67-73

## **Введение**

### **Актуальность**

Рост частоты патологии щитовидной железы во многих регионах Узбекистана обуславливает актуальность изучения региональных структурных особенностей данного органа и клинико-морфологических особенностей доброкачественных и злокачественных опухолей, дифференциальная диагностика которых на дооперационном этапе бывает крайне сложной (Романчишен А.Ф., 1992; Пачес А.И., Пропп Р.М., 1995; Хмельницкий О.К., 2002). Высоко актуальной стала проблема изучения радиогенного рака щитовидной железы, позиции в отношении которого остаются противоречивыми (Лушников Е.Ф., Цыб А.Ф., Ямасита С., 2006).

Проведенные в России многоцентровые исследования (Авдеенко Ю.Л., 2001; Хмельницкий О.К., 2000, 2002) в ряде регионов России и Белоруссии выявили наличие целого ряда региональных особенностей в строении щитовидной железы, распространенности ее неопухолевой патологии и опухолей. Очевиден тот факт, что большое научно-практическое значение имеет продолжение аналогичных исследований в других регионах России. Комплексные исследования структурных особенностей щитовидной железы на различных этапах онтогенеза с применением современных объективных методов немногочисленны (Степанов С.А., Родзаевская Е.Б., 2002; Асфандияров Р.И., Удочкина Л.А., 2006). Полученные же результаты свидетельствуют о сложной динамике возрастных изменений структурных компонентов щитовидной железы, а также в связи с внешними факторами, прежде всего экологическими.

Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы также нередко представляет сложную задачу. Особенно это проявляется при опухолях фолликулярного строения, в связи с отсутствием четких критериев и пограничностью ряда морфологических признаков, в том числе и иммуногистохимических, изучение

диагностической значимости которых нуждается в дальнейшем изучении (Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., 2003; Казанцева И.А., 2005).

В связи с указанными аспектами проблемы нами сформулированы цель и задачи исследования.

### **Цель исследования**

На основе комплексного морфологического и морфометрического исследования определить структурные особенности щитовидной железы в зрелом, пожилом и старческом возрастах и морфологические особенности латентной патологии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить макроскопические линейные, весовые и объемные показатели щитовидной железы в зрелом, пожилом и старческом возрастах.

2. Определить системные морфометрические и информационные характеристики макро- и микроструктуры щитовидной железы в возрастном аспекте.

3. Изучить частоту, варианты и морфологические особенности латентной патологии щитовидной железы.

4. Определить взаимосвязи возрастных структурных особенностей щитовидной железы, ее латентных патологических изменений и соматических заболеваний.

### **Научно-практическая значимость**

Результаты исследования существенно уточняют данные об особенностях макроскопического строения щитовидной железы, что имеет значение для оценки ее состояния в различные возрастные периоды. Показанная высокая частота латентных патологических изменений, в том числе злокачественных опухолей, указывает на необходимость максимально полного исследования операционного материала щитовидных желез при

наличии очаговых изменений. В диагностике заболеваний щитовидной железы практическое значение имеет выявленное частое сочетание (или фоновое значение) различных доброкачественных изменений и рака щитовидной железы.

## **Глава №1**

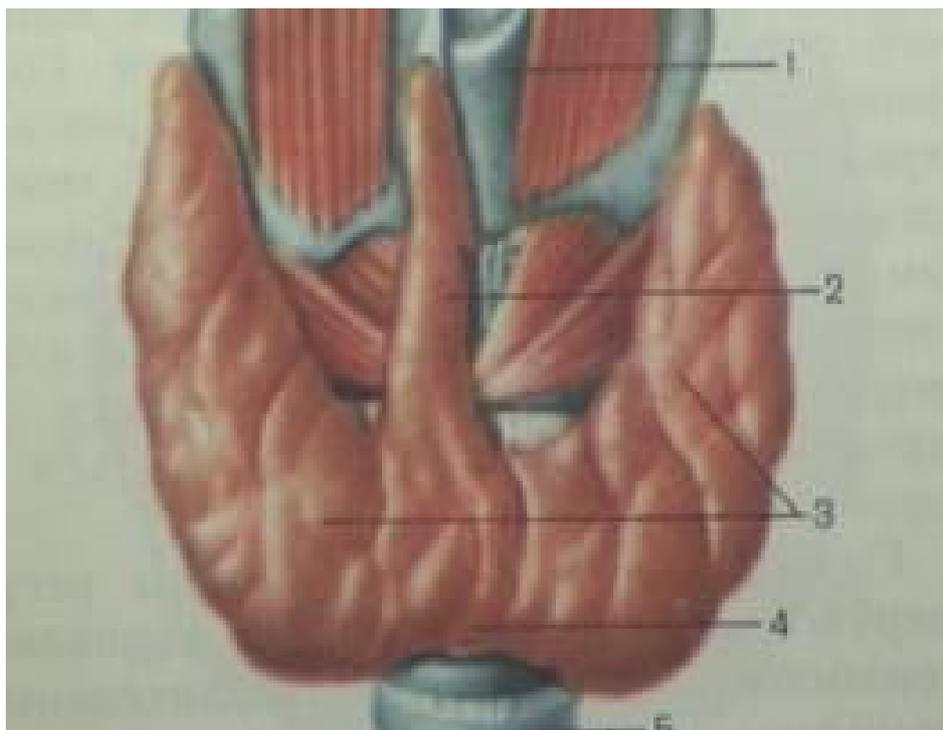
### **Литературный обзор.**

#### **1.1. 2010 год в Узбекистане объявлен Годом гармонично развитого поколения.**

2010 год в Узбекистане объявлен Годом гармонично развитого поколения. В докладе Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на заседании Кабинета Министров, посвященном итогам социально-экономического развития страны в 2009 году и важнейшим приоритетам экономической программы на 2010 год «Наша главная задача-дальнейшее развитие страны и повышение благосостояния народа» (29.01.2010г.) была поставлена цель - «создать необходимые возможности и условия до того, чтобы наши дети росли не только физически и духовно здоровыми, но и всесторонне и гармонично развитыми людьми, обладающими самыми современными и интеллектуальными знаниями, людьми, в полной мере отвечающими требованиям XXI века, в котором им предстоит жить и трудиться».

В докладе Президента Ислама Каримова на совместном заседании Законодательной палаты и Сената Олий Мажлиса Республики Узбекистан «Модернизация страны и построение сильного гражданского общества - наш главный приоритет», прошедшем 27 января 2010 г, говорилось о том, что «особое внимание следует уделять вопросам реализации Антикризисной программы мер на 2009-2012 годы, всего комплекса предусмотренных в ней мероприятий по обеспечению устойчивого развития социально-экономической сферы, стабильности в стране.

## 1.2. Анатомические и функциональные особенности щитовидной железы.



1. щитовидный хрящ
2. пирамидная доля
3. правая и левая доли
4. перешеек
5. трахея

Щитовидная железа расположена на передней поверхности шеи, состоит из двух симметричных долей, соединенных перешейком, по форме напоминает бабочку. Иногда имеется дополнительная, пирамидальная доля. Масса железы у здоровых людей составляет 20 - 30 г, размеры ее меняются в зависимости от пола, возраста, содержания йода и микроэлементов в окружающей среде.

Кровоснабжение осуществляется двумя верхними (отходят от наружных сонных артерий) и двумя нижними щитовидными артериями, отходящими от щито-шейного ствола. В 10-20% случаев имеется непарная безымянная артерия (*arteria thyreoidea ima*), отходящая от дуги аорты. Венозная сеть развита еще более мощно и очень богата анастомозами. Отток осуществляется через внутренние яремные и плечеголовые вены. Лимфатические сосуды формируют яремный лимфатический ствол, впадающий в грудной проток. В иннервации щитовидной железы особое значение имеют ветви блуждающего нерва: верхние и нижние (возвратные) гортанные нервы. Повреждение этих нервов во время операции ведет к нарушениям фонации, глотания и дыхания. На задней поверхности боковых долей, интимно прилегая непосредственно к капсуле, располагаются паращитовидные железы (по две с каждой стороны), играющие ведущую роль в обмене кальция.

Щитовидная железа - одна из самых крупных желез эндокринной системы. Она секретирует три гормона: два йодированных - тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), а также нейодированный гормон - тиреокальцитонин. Тиреоидные гормоны, обладая универсальным действием, играют основную роль в дифференциации и функциональной активности клеток, стимулируют рост и развитие организма, контролируют энергетический обмен, регулируют метаболические и регенеративные процессы, поддерживают тонус симпатической нервной системы.

Непосредственная близость жизненно важных органов и высокая опасность их повреждения требует основательные знания топографической анатомии шеи и высокую квалификацию хирурга, оперировавшего щитовидную железу. Только в этом случае можно предупредить серьезные осложнения, до сих пор нередко встречающийся даже в специализированных клиниках.

### **1.3. Заболевания щитовидной железы.**

Заболевания щитовидной железы в структуре патологии эндокринных органов занимают второе по частоте место после сахарного диабета. В последние годы отмечается неуклонный рост тиреопатии, суммарная частота которых даже вне зон зобной эндемии достигает 20% общей заболеваемости. В эндемичных по зобу регионах, где проживает около трети населения Земли, эта цифра превышает 50%.

По данным ВОЗ патологией щитовидной железы страдает более 200 млн. человек. Только за последние 5 лет абсолютный прирост числа вновь выявленных заболеваний в экономически развитых странах составил 51,8% среди женщин и 16,7% среди мужчин. Повсеместно увеличивается число больных не только доброкачественными узловыми образованиями или нарушениями функции щитовидной железы, но и злокачественными опухолями.

Из множества этиологических факторов быстрого роста заболеваемости в первую очередь следует отметить неблагоприятную экологическую ситуацию - последствия аварии на Чернобыльской атомной станции, приведший к массовому поражению многомиллионного населения, и загрязнение радиоактивными изотопами ряд территории, связанные с производством вредных препаратов. Второй важной причиной является дефицит йода в окружающей среде, сейчас в России практически отсутствуют регионы, где профилактика йодной недостаточности была бы на должном уровне.

Большинство заболеваний щитовидной железы объединяют под названием - зоб, который подразумевает стойкое увеличение железы невоспалительного и незлокачественного характера. Зоб делится на эндемический и спорадический. (3.24.)

Эндемический зоб - заболевание, поражающее население в географических регионах, биосфера которых бедна йодом. Недостаточное

поступление йода приводит к понижению продукции тиреоидных гормонов, что неизбежно сопровождается компенсаторной гиперплазией и образованию зоба. В регионах зобной эндемии заболеваемость среди мужчин и женщин почти не отличается. (3.5.)

Спорадический зоб возникает у людей, проживающих вне районах зобной эндемии, вследствие генетических, гормональных нарушениях и других причин. Спорадический зоб наблюдается у женщин 7-8 раз чаще, чем у мужчин. Масса железы у здоровых людей составляет 20-30 г, размеры ее меняются в зависимости от пола, возраста, содержания йода и микроэлементов в окружающей среде. (2.5.28.)

Общепризнанна классификация с разделением зоба по размерам, форме и функциональному состоянию. В России различают 5 степеней увеличения щитовидной железы:

0 - железа не прощупывается и не видна.

I - железа прощупывается, но не заметна при глотании.

II - железа видна при глотании, хорошо прощупываются обе доли и перешеек.

III - железа видна на глаз, у больного так называемая "толстая шея".

IV - железа больших размеров, изменяет форму шеи.

V - зоб достигает очень больших размеров, вызывает деформацию шеи и сдавливает средостение.

Следует отметить, что диффузное увеличение щитовидной железы I - II степени, без нарушения ее функции не является патологическим и не называется зобом.

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) в 1992 г. предложила более простую классификацию:

0 - железа не определяется.

Ia - железа прощупывается, но не видна.

Ib - железа прощупывается и видна при запрокинутой голове.

II - железа видна при любом положении шеи.

III - очень большая железа.

Классификация, принятая ВОЗ в 1994 г еще более проста:

0 - зоба нет.

I - размеры зоба больше величины дистальной фаланги большого пальца исследуемого, зоб пальпируется, но не виден.

II - зоб пальпируется и виден на глаз.

Зоб (и эндемический и спорадический) по форме делятся на: диффузный, узловой и смешанный.

По функциональному состоянию зоб может быть:

эутиреоидный - функция щитовидной железы не нарушена.

гипотиреоидный - функция щитовидной железы снижена.

гипертиреоидный - функция щитовидной железы повышена.

Тиреотоксический узловой зоб выделяется в особую форму - токсическая аденома (болезнь Пламмера).

Как тиреотоксикоз, так и гипотиреоз по тяжести нарушения тиреоидного статуса могут быть легкой, средней и тяжелой степени.

Воспалительные заболевания щитовидной железы делятся на:

острый тиреоидит.

подострый тиреоидит Де Кервена.

хронический тиреоидит (так называемый зоб Хашимото).

Злокачественные опухоли щитовидной железы по морфологической структуре представлены следующими формами:

папиллярный рак (около 80% всех форм).

фолликулярный рак (15%).

медуллярный рак (3%)

недифференцированный рак (1%).

плоскоклеточный рак (1%).

Дифференциальная диагностика и хирургическое лечение аденом щитовидной железы (ЩЖ) представляют собой важную проблему современной хирургической тиреоидологии. Актуальность этой проблемы

обусловлена тем, что методы, используемые для верификации различных заболеваний ЩЖ на до- и интраоперационном этапе (пальпация, биохимические и иммунологические тесты, УЗИ, сцинтиграфия, срочное цитологическое и гистологическое исследования), далеко не всегда позволяют уточнить характер патоморфологических изменений в ЩЖ, кроме того, отсутствуют единые подходы к лечению узлового эутиреоидного зоба (УЭЗ). Сравнительный анализ различных методов исследования при аденомах ЩЖ показал, что использование даже самых современных диагностических методов и их сочетаний не дает возможности до конца решить проблему ранней дифференциальной диагностики аденом ЩЖ и высокодифференцированного фолликулярного рака (2.3.5.)

Недостаточная эффективность существующих методов исследования, не позволяющая поставить абсолютно точный морфологический диагноз, часто провоцирует повышенную онкологическую настороженность некоторых специалистов при обследовании больных аденомами ЩЖ и является основным барьером для установления показаний к хирургическому вмешательству и выбору адекватного его объема. По нашему мнению, оптимальным диагностическим алгоритмом при аденомах ЩЖ является использование УЗИ с цветовым доплеровским картированием в сочетании с полипозиционной тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) под контролем УЗИ и интраоперационной лазерной аутофлюоресцентной спектроскопией (ИОЛАС). Такой алгоритм существенно снижает вероятность выявления злокачественной опухоли ЩЖ лишь при плановом гистологическом исследовании. Чувствительность комплекса указанных диагностических методов, по данным автоов (37.44.) составила 96,8%, специфичность - 94,5% 1-3.

Вместе с тем вызывает определенное недоумение так называемая “канцерофобия”, упоминаниями о которой пестрят в последнее время некоторые периодические издания и монографии, материалы конференций. При этом существенно завышается частота рака в структуре заболеваний

ЩЖ. Еще раз хотим подчеркнуть, что проблема рака ЩЖ далеко не нова, однако частота его составляет менее 1% среди всех злокачественных опухолей и 5-10% среди заболеваний ЩЖ на протяжении многих лет (за исключением отдельных регионов, подвергшихся радиоактивному заражению). (23.65.)

Несмотря на появление в последние годы клинических рекомендаций по лечению заболеваний щитовидной железы, основанных на принципах доказательной медицины и принятых в большинстве западных стран, значительную часть пациентов с «хирургической патологией» щитовидной железы продолжают составлять больные с узловым (многоузловым) коллоидным зобом, основным методом лечения которых остается хирургическая операция (34.46.). Среди проблем хирургической тиреоидологии наиболее обсуждаемыми в литературе остаются разработка показаний к операции с выбором ее оптимального объема, а также профилактика послеоперационных рецидивов и гипотиреоза (6.9.46.). Малоинвазивные методы лечения (склеротерапия, лазерная и радиочастотная деструкция) имеют ограниченное применение, показания и результаты их оцениваются противоречиво (6.16.38.). Отдельные авторы продолжают придерживаться концепции максимального радикализма в виду онкологической настороженности (6.7.). Стремление к выполнению расширенных операций не приводит к улучшению качества жизни пациентов в связи с повышением уровня послеоперационного гипотиреоза от 10 до 78,5% (3.6.). С другой стороны, выполнение органосохраняющих («функционально щадящих») операций при многоузловых образованиях щитовидной железы ведет к возникновению «рецидивов», частота которых колеблется от 1,8 до 41% (16.24.), что приводит к выполнению повторных операций с высоким риском послеоперационных осложнений. В связи с этим представляют существенный интерес недостаточно изученные до настоящего времени морфо-функциональные изменения в так называемом «тиреоидном остатке»: его гистологическая структура, динамика размеров и уровня

кровоснабжения, сочетание этих изменений с гормональным статусом, уровнем антител, содержанием йода. Единые взгляды на характер взаимосвязи данных изменений с узловой трансформацией тиреоидного остатка в доступной литературе отсутствуют (24.). Определение структурно-функциональной динамики тиреоидного остатка после резекции щитовидной железы позволит контролировать риск и оценивать клиническое значение рецидивов, а также анализировать адекватность выбора объема первичной операции.

В 2004 г. заболеваемость раком ЩЖ составила 1,1 на 100 000 мужского населения в год и 3,8 на 100 000 женщин в год (для сравнения частота рака молочной железы колеблется от 80 в США и до 48 в России на 100 000 женского населения, частота рака легкого составляет 68,2 на 100 000 населения. Количество смертей от рака ЩЖ, по данным клиники Мейо, составляет всего 0,4% всех смертей от онкологических заболеваний. Так, в 2002 г. по официальным данным Минздрава РФ, было 8258, в 2003 г. - 7988 новых наблюдений рака ЩЖ в год.(35.)

Большинство авторитетных отечественных и зарубежных исследователей неоднократно отмечали, что наиболее информативным комплексом, так называемым “золотым стандартом” при УЭЗ на дооперационном этапе является ТАБ под контролем УЗИ с доплеровским картированием 3, 14, 25. Появившиеся в последнее время сообщения об успешном применении КТ и МРТ, сцинтиграфии с одновременным использованием таллия-201 и йода-123 в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ и их морфологической верификации, по-видимому, следует рассматривать в большей степени как проявление общей технократизации и коммерциализации в медицине, экономически невыгодных и, главное, значительно менее информативных, чем принятый стандарт.

Важно отметить, что алгоритм диагностики узлового зоба в целом не предусматривает проведение ТАБ в каждом случае. В этом отношении

скрининговым методом при зобе является УЗИ, с помощью которого уже на первом этапе обследования может быть выделена группа пациентов для динамического наблюдения. Так, например, дополнительное обследование, ТАБ и тем более оперативное лечение не показано при узловом коллоидном пролиферирующем зобе и необходимо лишь относительно небольшому числу пациентов, что ранее отмечено в наших работах, посвященных в том числе и проблеме рецидивного зоба.(14.23.44.)

По мнению большинства исследователей, злокачественная трансформация для коллоидных узлов нехарактерна и маловероятна (9-12.15.25.) Имеющиеся в литературе данные позволяют теоретически обосновать отказ от широкой практики хирургического лечения больных с узловым коллоидным зобом (6, 7,10). Признание этого факта ведет к снижению большого числа необоснованных дорогостоящих исследований и оперативных вмешательств, которые предпринимаются по поводу этого относительно “безобидного” йододефицитного заболевания, ограничивая их следующими показаниями: узловое/многоузловое поражение с диаметром узловых образований более 3 см, прогрессирующее увеличение зоба на фоне консервативного лечения и признаки компрессии соседних органов и тканей.(12.44.)

Кроме того, согласно моноклональной теории возникновения опухолей, приверженцами которой мы являемся, генные мутации в аденоме ЩЖ потенциально возможны, но происходят, по мнению ведущих патоморфологов, крайне редко (8.10.13.18.) В связи с этим рассуждения о высоком риске озлокачествления аденом ЩЖ вряд ли столь оправданны.

Несмотря на единичные сообщения о том, что аденома является облигатным предраком, эти же авторы отмечают, что процесс малигнизации, если и происходит, то занимает весьма длительное время (до 10 лет). По-видимому, онкологический риск у этой категории больных сравнительно невелик и не превышает таковой в окружающей тиреоидной ткани.

По данным, ряда авторов (8.9.) среди всех пациентов, оперированных с предоперационным диагнозом фолликулярной неоплазии, лишь у 2,6% при плановом гистологическом исследовании обнаружены признаки злокачественного роста (преимущественно при Хёртль-клеточных опухолях, атипичных и эмбриональных аденомах, а также цистаденомах). Эти опухоли встречаются довольно редко - что составляет до 10% всех фолликулярно-клеточных опухолей ЩЖ; такие больные представляют, по мнению разных авторов (19. 28.) так называемую группу повышенного риска. При этом нельзя забывать, что частота самих аденом ЩЖ не превышает 15-20% узловых эутиреоидных образований ЩЖ. В случае выявления при УЗИ узловых образований, подозрительных на фолликулярную неоплазию, и наличия показаний к дальнейшему обследованию (см. ниже) основные диагнозы, выставляемые на основании УЗИ+ТАБ, формулируются как “доброкачественные”, “подозрительные” и “злокачественные” образования ЩЖ. Наибольшее число неудач при ТАБ отмечено при высокодифференцированном папиллярном и фолликулярном раке; это связано с тем, что при цитологическом исследовании не представляется возможным с достаточной степенью достоверности отличить высокодифференцированную форму рака от аденомы из фолликулярных клеток (диагноз ставится на основании данных о стромальной, капсулярной или сосудистой инвазии, что часто невозможно выявить при срочном гистологическом исследовании). В связи с этим представляется оптимальной следующая тактика: если при использовании вышеупомянутого комплекса УЗИ и ТАБ возникает аргументированное подозрение на наличие злокачественной опухоли из фолликулярных клеток (характерный эхографический симптомокомплекс, явные цитологические признаки клеточной дисплазии), необходимо производить операцию с учетом онкологических критериев и стадий предполагаемого опухолевого поражения. Тогда после выполнения операции соответствующего адекватного объема нет необходимости в повторном вмешательстве при

получении ответа о наличии злокачественной опухоли. Благодаря этому удается предотвратить возможные осложнения (повреждение возвратных гортанных нервов, трахеи, крупных сосудов шеи, удаление околощитовидных желез и др.), частота которых при повторных операциях возрастает в 5-7 раз, исключить отрицательное влияние повторного общего обезболивания и неизбежную психическую травму пациента. Вместе с тем переосмысливая результаты собственных исследований, анализируя многочисленные работы отечественных и зарубежных коллег, посвященные изучению отдаленных результатов хирургического лечения аденом ЩЖ, следует выделить группу пациентов с аргументированным диагнозом аденомы ЩЖ, которым можно предложить органосохраняющие операции (субтотальная резекция доли ЩЖ, резекция доли ЩЖ). Речь в данном случае идет о солидных узловых образованиях диаметром более 1 см, с четкими ровными контурами, однородной изоэхогенной структуры и гипоехогенным венчиком, т.е. о наличии достоверных, по данным УЗИ, признаков аденомы и отсутствии каких-либо признаков клеточной атипии по данным цитологического исследования, чаще всего нормо- и макрофолликулярного строения. При условии выявления по результатам УЗИ и пункционной биопсии аденом ЩЖ аналогичных характеристик размером до 1 см можно поставить вопрос о переводе этой категории больных в группу динамического наблюдения, а необходимость в хирургическом лечении определять при дальнейшем динамическом наблюдении через 6 и 12 мес (увеличение в размерах, изменение характеристик по данным УЗИ). При отсутствии таковых последующие обследования можно проводить 1 раз в год.(8.24.44.)

С учетом ограниченных возможностей срочного гистологического исследования (СГИ), а также недостаточно высокой информативности иммуногенетических тестов (ras-онкогены, Met $\phi$ HGF-R, Gsa, PTEN, TP53 и др.) мы солидарны с некоторыми зарубежными авторами и в последние годы не считаем целесообразным рутинное применение СГИ, особенно при

подозрении на фолликулярно-клеточную опухоль ЩЖ, в связи с чем резко возрастает роль квалифицированно выполненной ТАБ в определении окончательного объема операции (16. 17. 21-24.)

Вот почему нельзя еще раз не подчеркнуть важные отличительные цитологические признаки, которые с большей или меньшей степенью достоверности позволяют при их сочетании проводить дифференциальную диагностику аденомы и рака ЩЖ (см. таблицу). Широкие возможности могут открыться в будущем при сочетании ТАБ с иммуноцитохимическим определением MVEI-1 в биоптатах 20.

Таблица 1.1. Цитологические признаки образований ЩЖ

Цитологический признак	Коллоидный узел	Фолликулярная аденома	Фолликулярная карцинома
Клеточность	+ / ++	++	++
Коллоид	++ / +++	+ / -	-
Вариабельность фолликулярных клеток: инволюция/гиперплазия	+ / ++	-	-
Однослойные пласты	+ / ++	-	-
Микрофолликулы	- / +	++	+
Синцитиальные структуры	- / +	+	+
Увеличение ядер	-	+	+ / ++
Анизокориоз	- / ++	+	+ / ++
Макроядрышки	-	- / +	- / +
Измененный хроматин	-	- / +	+
Митозы, некроз	-	-	- / +

Основные проблемы диагностики фолликулярно-клеточных опухолей, затрудняющие выбор оптимального объема оперативного вмешательства следующие:

- 1) в коллоидных узлах встречается гиперплазия эпителия;

2) выраженный анизокориоз и полиморфизм ядер не всегда являются диагностически достоверными атипическими признаками фолликулярных нарушений;

3) мазки с доминирующими признаками дегенеративных изменений в отсутствие и/или с небольшим количеством фолликулярного эпителия трактуются при цитологическом исследовании как биопсийный материал с недостаточной информацией для интерпретации;

4) фолликулярная аденома схожа цитологически с фолликулярным вариантом папиллярного рака (значительное увеличение ядер может быть и при фолликулярном варианте папиллярного рака).

Наиболее сложным с дифференциально-диагностической точки зрения вариантом аденом ЩЖ является оксифильная или онкоцитарная Хёртль (Hurthle)-клеточная аденома, которая, по мнению многих авторов, совпадающему с нашим, считается потенциально злокачественной и, будучи высокодифференцированной, проявляет тенденцию к более агрессивному течению по сравнению с другими типами аденом ЩЖ. Хёртль-клеточная аденома, по сведениям разных исследователей, способна к малигнизации в 25-30% наблюдений. Однако по их данным, при получении после планового гистологического исследования окончательного заключения о наличии Хёртль-клеточной аденомы расширения объема операции не требуется (4. 5. 25. 28.)

#### **Основные проблемы диагностики Хёртль-клеточных опухолей:**

1) трудно отличить оксифильные клетки от клеток аденокарциномы ЩЖ;

2) цитоплазма злокачественных опухолей тоже может быть оксифильной;

3) полиморфизм клеток Хёртль-Асканази (Hurthle-Askanazy) при хроническом аутоиммунном тиреоидите схож с оксифильными клетками, однако в отличие от тиреоидита онкоцитомы - это инкапсулированное скопление оксифильных клеток;

4) клетки аденомы паращитовидных желез также схожи с оксифильными клетками.

До настоящего времени основным диагностическим методом, позволяющим определить степень малигнизации Хёртль-клеточной опухоли, к сожалению, остается плановое гистологическое исследование.(25.30.)

Таким образом, при выборе адекватного объема операции необходимо учитывать: подтверждения предполагаемого по данным ТАБ+УЗИ дооперационного диагноза фолликулярной неоплазии с помощью ИОЛАС, исходя из онкологических критериев, а также изучения отдаленных результатов хирургического лечения, оптимальным объемом вмешательства чаще всего является экстрафасциальная гемитиреоидэктомия. Вместе с тем, учитывая минимальный риск озлокачествления аденомы ЩЖ, при отсутствии указаний на злокачественный характер узлового образования на дооперационном этапе (быстрый рост узлового образования, небольшие размеры опухоли, факторы риска - ионизирующее излучение в анамнезе, шейная лимфаденопатия, признаки по данным УЗИ - сниженная экзогенность, нечеткие контуры, неоднородность структуры, кальцификаты, дисплазия при цитологическом исследовании), что не подтверждается и при интраоперационном исследовании и ИОЛАС (либо при отсутствии последнего срочным гистологическим исследованием), адекватными по объему могут считаться различные варианты органосохраняющих операций. В связи с нерешенностью проблемы дифференциальной диагностики онкоцитарной Хёртль-клеточной аденомы и Хёртль-клеточной карциномы, атипичной аденомы и высокодифференцированного фолликулярного рака оптимальным объемом хирургического вмешательства у этой категории пациентов является операция, выполненная по онкологическим критериям в зависимости от стадии предполагаемого злокачественного поражения ЩЖ (экстрафасциальная гемитиреоидэктомия с субтотальной резекцией контралатеральной доли ЩЖ либо тиреоидэктомия). Срочное

гистологическое и цитологическое исследование предпочитаем применять преимущественно при подозрении на злокачественный характер поражения для исключения метастазов в регионарные лимфоузлы.

Для подтверждения этих предположений, конечно, требуется дальнейшее накопление опыта и проведение рандомизированных проспективных исследований. Вместе с тем разработанный лечебно-диагностический алгоритм позволил за последние 5 лет снизить число необоснованных оперативных вмешательств и в то же время полностью исключить необходимость в повторной операции при получении планового гистологического заключения о наличии рака ЩЖ.

#### **1.4. Рост частоты патологии щитовидной железы**

Рост частоты патологии щитовидной железы во многих регионах Узбекистана обуславливает актуальность изучения региональных структурных особенностей данного органа и клинико-морфологических особенностей доброкачественных и злокачественных опухолей, дифференциальная диагностика которых на дооперационном этапе бывает крайне сложной (Романчишен А.Ф., 1992; Пачес А.И., Пропп Р.М., 1995; Хмельницкий О.К., 2002). Высоко актуальной стала проблема изучения радиогенного рака щитовидной железы, позиции в отношении которого остаются противоречивыми (Лушников Е.Ф., Цыб А.Ф., Ямасита С., 2006).

Проведенные в России многоцентровые исследования (Авдеенко Ю.Л., 2001; Хмельницкий О.К., 2000, 2002) в ряде регионов России и Белоруссии выявили наличие целого ряда региональных особенностей в строении щитовидной железы, распространенности ее неопухолевой патологии и опухолей. Очевиден тот факт, что большое научно-практическое значение имеет продолжение аналогичных исследований в других регионах России. Комплексные исследования структурных особенностей щитовидной железы на различных этапах онтогенеза с применением современных объективных

методов немногочисленны (Степанов С.А., Родзаевская Е.Б., 2002; Асфандияров Р.И., Удочкина Л.А., 2006). Полученные же результаты свидетельствуют о сложной динамике возрастных изменений структурных компонентов щитовидной железы, а также в связи с внешними факторами, прежде всего экологическими.

Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы также нередко представляет сложную задачу. Особенно это проявляется при опухолях фолликулярного строения, в связи с отсутствием четких критериев и пограничностью ряда морфологических признаков, в том числе и иммуногистохимических, изучение диагностической значимости которых нуждается в дальнейшем изучении (Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., 2003; Казанцева И.А., 2005).

Щитовидная железа является органом, линейные, весовые и объемные показатели которого, а также варианты формы подвержены влиянию полового диморфизма и неоднотипно изменяются с возрастом. У женщин большее разнообразие имеет форма железы, а ее масса и объем достоверно вариабельнее в пременопаузальном возрастном периоде.

Частота доброкачественных латентных узловых образований в щитовидной железе достоверно выше у женщин и значительно возрастает со второго периода зрелого возраста, достигая в старческом возрасте 72,7%, что также определяет динамику возрастных изменений органомерических показателей. Узловые образования в щитовидной железе чаще обнаруживаются при экстратиреоидной онкопатологии, чем при заболеваниях сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем.

Латентный рак щитовидной железы выявляется в 5,8% случаев клинически доброкачественных узловых образований щитовидной железы с преобладанием папиллярного рака, около 20% случаев которого составляют микрокарциномы, в большинстве случаев сочетающиеся с другими изменениями щитовидной железы: зобными изменениями, тиреоидитом, аденоматозом.

ДТЗ варьирует от 30 до 200 случаев на 100 тысяч населения в год . Женщины заболевают ДТЗ в 10- 20 раз чаще . В регионах с нормальным йодным обеспечением ДТЗ являются наиболее частой причиной стойкого тиреотоксикоза , а в йоддефицитных регионах в этиологической структуре токсического зоба ДТЗ конкурирует с функциональной автономией ЩЖ . Нередко протекает на фоне предшествующих или сформировавшихся вновь узловых образований щитовидной железы (зоб не всегда диффузный), а также без увеличения щитовидной железы, т.е. в отсутствие зоба. Кроме того, тиреотоксикоз в сочетании с диффузным увеличением щитовидной железы может развиваться в рамках функциональной автономии щитовидной железы.

Это наиболее частое заболевание, которое проявляется синдромом тиреотоксикоза и на долю которого приходится до 80 % всех его случаев.

В литературе довольно часто используют как синонимы термины «диффузный токсический зоб» и «тиреотоксикоз», или «гипертиреоз». Однако эти понятия неоднозначны. Термин «тиреотоксикоз» применим к патологическому состоянию, клинические и биохимические проявления которого связаны с избытком содержания тиреоидных гормонов в крови. К тиреотоксикозу относятся также состояния, при которых имеются клинические и биохимические проявления избыточного содержания тиреоидных гормонов в крови без учета генеза повышения их уровня. Термин «гипертиреоз» правомерен в тех случаях, когда высокое содержание тиреоидных гормонов в крови является следствием повышенной их секреции.

Тиреотоксикоз (гипертиреоз)-синдром, наличие которого связано с повышенным содержанием тиреоидных гормонов в крови, что встречается при различных заболеваниях или экзогенном избыточном поступлении тиреоидных гормонов. Тиреотоксикоз наблюдается при диффузном токсическом зобе, многоузловом токсическом зобе, тиреотоксической аденоме, подострым тиреоидитом (первый 1-2 недели), послеродовом (немом)

тиреоидите, аутоиммунном тиреоидине (гипертироидная его фаза-«хаситоксикоз»), тироидите, развившимся после экспозиции ионизирующей радиации, тиротропине, синдроме нерегулируемой секреции ТТГ, фолликулярном раке щитовидной железы и его метастазах, эктопированном зобе (струма яичника), избыточном приеме йода (йод-базедова болезнь), трофобластических опухолях, секретирующих хорионический гонадотропин, ятрогенном и «искусственном или условном» тиреотоксикозе.

Диффузный токсический зоб чаще встречается у женщин, однако у мужчин это заболевание чаще сочетается с офтальмопатией или претибиальной микседемой. Офтальмопатия и претибиальная микседема встречаются не более чем у 5% лиц с диффузным токсическим зобом.

В настоящее время диффузный токсический зоб рассматривается как наследственное аутоиммунное заболевание, которое передается многофакторным (полигонным) путем. Доказательствами роли генетического фактора в развитии ДТЗ являются.

- наличие семенных случаев заболевания
- наличие довольно часто у больных ДТЗ и их ближайших родственников определенных антигенов НЛА – системы и антитиреоидных антител.
- высокий риск развития ДТЗ (60 %) у второго монозиготного близнеца, если один из них болен этим заболеванием.

Факторами, провоцирующими развитие ДТЗ, являются психические травмы, инфекционно – воспалительные заболевания, черепное – мозговая травма, заболевания носоглотки. (Родионова Т.И.2001.)

Предполагалось, что влияние ЦНС на повышение функции Щитовидной железы опосредуется через гипоталамус и усиление секреции ТТГ. Однако нормальный или сниженный уровень этого гормона в крови таких больных и нормальных гистологическая структура передней доли гипофиза (отсутствие гиперплазии тиротрофов) свидетельствуют, что повышенная функция щж при этом заболевании обусловлена другим

механизмом . За последние 20 – 25 лет были получены экспериментальные и клинические данные ,показывающие , что диффузный токсический зоб имеет аутоиммунные механизмы развития и относится к болезням , при которых выявляется иммунологическая недостаточность (диффузный токсический зоб, и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура , миастения (myasthenia gravis ) ревматические заболевания , хронические гепатит , аутоиммунный орхит , неспецифический язвенный колит и др .)

ДТЗ часто сочетается с носительством антигенов HLA –B 8 , DYA 3 DW 3 . Наличие HLA – B8 повышает риск развития ДТЗ в 2.6 раза а HLA – DW 3 и HLA – DYA 3 в 3.9 и 5.9 раз соответственно.

Изучение антигенов гистосовместимости (HLA – антигенов ) , показало, что чаще всего диффузный токсический зоб, сочетается с носительством HLA – B 8. F. C. Grumet и соавт .(1974) впервые показали , что у больных с диффузный токсический зобом ген HLA –B8 встречался почти в 2 раза чаще по сравнению с практически здоровыми лицами . В последующем эти данные были подтверждены и другими исследователями . Изучение локуса D в системе гистосовместимости у больных диффузным токсическим зобом показало, что наличие H L A-ДЯЗ увеличивает риск заболевания в 3,86 и 5.9 раза соответственно по сравнению с наличием HLA –B8 . Исследования последних лет позволили установить наиболее частое сочетание диффузного токсического зоба с генами HLA- ДЯЗ ( T. Yanagawa и соавт . 1993 )

При диффузном токсическом зобе в сочетании с офтальмопатией выявлено увеличение частоты генов HLA – B8, HLA – C m 3 и HLA- ДЯЗ .

Носительство последнего сопряжено с увеличением относительного риска развития офтальмопатии в 3.8 раза . Первой работой , показавшей иммунный генез диффузного токсического зоба , было сообщение Адамса и Пурвеса ( 1956 ) которые установили , что у больных с диффузным токсическим зобом в сыворотке крови содержится вещество , способное стимулировать функцию ЩЖ белых мышей в течение более

длительного времени, чем это наблюдается под влиянием ТТГ. За это его действие оно было названо ЛАТС (long - acting thyroid stimulator). Однако прошло более 5 лет, прежде чем этот факт привлек внимание клиницистов и физиологов и явился толчком к проведению многочисленных исследований по выяснению структуры ЛАТС, механизма его действия и наличия в сыворотке крови при различной патологии ЩЖ.

Было установлено, что ЛАТС является иммуноглобулином с мол. м 150 кД. Изучение уровня ЛАТС в сыворотке крови больных с диффузным токсическим зобом показало, что повышенный уровень ЛАТС наблюдается лишь у 45-50%, а при сочетании диффузного токсического зоба с экзофтальмом и претибиальной микседемой – у 80-90%. Оказалось, что уровень ЛАТС в сыворотке крови не коррелирован ни с тяжестью тиреотоксикоза, ни с выраженностью офтальмопатии. Эти данные позволили усомниться в том, что только один ЛАТС ответствен за развитие диффузного токсического зоба, и стимулировали исследования, результатом которых в свою очередь явились новые методы определения тиреостимулирующих антител (см. «Диагностика заболеваний щитовидной железы»)

В основе всех существующих методов определения тиреостимулирующих антител лежит их способность комплексоваться с рецептором к ТТГ. Ген рецептора к ТТГ локализуется на 14 – й хромосоме (14p 31) и кодирует полипептид, состоящий из 764 аминокислот. Апопротеиновый кор рецептора ТТГ имеет мол. 84,5 кД. Рецептор ТТГ имеет 7 трансмембранных фрагментов. Внеклеточный фрагмент рецептора способен комплексоваться с ТТГ и тиреостимулирующими антителами. Рецептор ТТГ является гликопротеидом, содержащим 30% углеводов и 10% нейраминовой кислоты, наличие которой необходимо для комплексования ТТГ с рецептором. Взаимодействие ТТГ с олигосахаридным компонентом

рецептора вызывает конформационные изменения гормона, ведущие к транслокации  $\alpha$ -субъединицы ТТГ внутрь мембраны с активацией  $\alpha$ -белка, активации аденилатциклазы и последующих серий реакций, характерных для действия ТТГ. Кроме того, у человека ТТГ активирует фосфолипазу С рецептора, результатом чего является повышение образования диацилглицерина и инозитолтрифосфата, являющихся также вторичными мессенджерами и принимающими участие в механизме биологического действия ТТГ. Механизм действий различных тироидстимулирующих антител и ТТГ на рецептор ТТГ в некоторых аспектах одинаков (13. 22).

## Глава №2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Материал исследования.

Исследование выполнено на материале щитовидных желез от 40 аутопсий и 30 операционных случаев за период с 2007 по 2009 годы. Аутопсийный материал получен в Ташкентском патологоанатомическом бюро города Ташкента в сроки до 24 часов после наступления смерти. Критериями исключения из исследования были клинические данные о наличии патологии эндокринной системы.

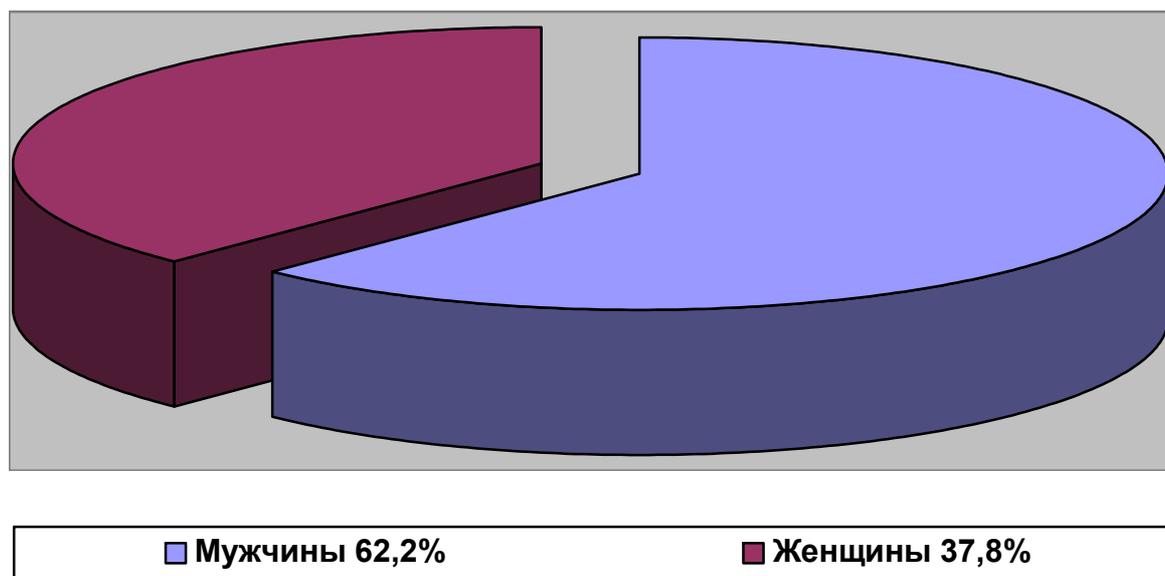
**Таблица № 2.1.**

#### Материал исследования.

Материал исследования	Количество	Мужчины	Женщины
Аутопсийный материал	40 (57,1%)	32 (45%)	8 (11,6%)
Операционный материал	30 (42,9%)	12 (17%)	18(26,3%)
Всего	70 (100%)	44 (62,2%)	26 (37,8%)

В общем числе секционных наблюдений (37,8%) составили женщины, (62,2%) - мужчины. Весь материал был распределен на группы соответственно возрасту, полу, типу питания, основному заболеванию (первоначальной причине смерти).

**Диаграмма № 2.1. Распределение больных по полу.**



Возрастная периодизация осуществлена соответственно принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (1965).

В зависимости от типа питания умерших мы выделяли три категории: лица с пониженной, нормальной и повышенной массой тела, которые составили соответственно 23,5%, 55,5% и 21,0%.

Среди первоначальных причин смерти, выявленных по результатам патологоанатомического исследования, преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы. В целом по причинам летальных исходов материал был распределен на 6 групп (болезни системы кровообращения, болезни органов пищеварения, болезни органов дыхания, новообразования, насильственные причины смерти, другое).

Ретроспективное и текущее исследования выполнены на операционном материале, полученном в хирургическом отделении НИИ Эндокринологии от 30 пациентов за 3 года (2007 – 2010 гг.), из которых 8 наблюдений составили мужчины, 22 - женщины. Хирургические вмешательства были выполнены преимущественно по поводу зобных изменений щитовидной железы.

## 2.2. Методы исследования.

Для макроскопического исследования аутопсийный материал щитовидных желез препарировали путём освобождения от прилежащих мышц, клетчатки, фасциальных образований и сосудов. После этого оценивали форму, рельеф поверхности, общую структуру органа, консистенцию, цвет и ее анатомические особенности (наличие перешейка, пирамидальной доли, наличие визуально различимых очаговых образований: узлов/кист, их размер и локализацию, наличие или отсутствие четкой границы или капсулы очагов). Затем производили измерение всех линейных размеров: длины, ширины и толщины отдельно правой, левой доли и перешейка в участках максимальных размеров. Массу органа целиком и отдельных его частей измеряли в граммах на электронных весах «ACCULAB V-400». После этого определяли объем (см<sup>3</sup>) всей железы и объемы отдельных её частей по вытесненному объему воды путём погружения в градуированный цилиндр объемом 200 мл с ценой деления 1 мл.

После детального макроскопического исследования обе доли щитовидной железы и перешеек разлагали на поперечные срезы в виде пластин толщиной от 3 до 5 мм. Оценивали внутреннюю макроструктуру органа, после чего его фиксировали в 10% растворе формалина.

Для дальнейшего гистологического исследования производили вырезку фиксированного материала. Из каждой доли брали по одному кусочку из средней части при отсутствии видимых изменений, а при наличии очаговых образований – по 1-2 кусочка из каждого очага. После этого полученный материал заливали в парафин по стандартной методике. С каждого парафинового блока изготавливали 4-5 срезов толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизон. Для оценки состояния межклеточного матрикса стромы, выявления коллоида использовано сочетание окраски альциановым синим при pH 2,5 с ШИК-реакцией с докраской препаратов гематоксилином. С учетом литературных данных о диагностической значимости состояния белков (зон) ядрышковых

организаторов в оценке биологического потенциала опухолевых образований в пограничных случаях применена импрегнация коллоидным раствором азотнокислого серебра.

Помимо линейных, весовых и объемных показателей для количественной макроскопической оценки щитовидных желез производили определение формы органа по критериям, предложенным Л.А. Удочкиной (2006). При этом вычисляли коэффициенты:  $K_1$  – отношение ширины к толщине каждой доли и  $K_2$  – отношение длины к толщине каждой доли. После все варианты формы долей были объединены в пять групп:

1) форма правильного эллипсоида: отношение ширины к глубине приближается к единице ( $K_1=1,055\pm 0,145$ ), а длина превышает толщину в три раза ( $K_2=3,0\pm 0,5$ );

2) форма эллипсоида, уплощенного во фронтальной плоскости: ширина доли превышает толщину ( $K_1=1,41\pm 0,195$ ),  $K_2=3,0\pm 0,51$ ;

3) форма эллипсоида, уплощенного в сагиттальной плоскости: отношение ширины к глубине меньше единицы ( $K_1=0,85\pm 0,075$ ), а  $K_2=3,0\pm 0,51$ ;

4) форма эллипсоида, вытянутого по продольной оси ( $K_1=1,055\pm 0,145$  и  $K_2=4,055\pm 0,545$ ), то есть длина превышает глубину почти в четыре раза;

5) форма эллипсоида, укороченного по продольной оси, то есть соотношение ширины и толщины близко к единице ( $K_1=1,055\pm 0,145$ ), а  $K_2=2,075\pm 0,415$ .

**Таблица 3 2.1.**

**Варианты формы долей щитовидной желез.**

№	формы долей щитовидной желез	K1 отношение ширины толщине каждой доли	– к	K2 отношение длины толщине каждой доли.	– к
1	форма правильного эллипсоида:	K1=1,055±0,145		K2=3,0±0,5	
2	форма эллипсоида, уплощенного во фронтальной плоскости	K1=1,41±0,195		K2=3,0±0,51	
3	форма эллипсоида, уплощенного в сагиттальной плоскости	K1=0,85±0,075		K2=3,0±0,51	
4	форма эллипсоида, вытянутого по продольной оси	K1=1,055±0,145		K2=4,055±0,545	
5	форма эллипсоида, укороченного по продольной оси	K1=1,055±0,145		K2=2,075±0,415	

Оценивали следующие микроморфометрические показатели:

1) удельная площадь фолликулов (расчёт по формуле:  $S_{\text{фолликулов}} / S_{\text{общая}} \times 100\% = S_{\text{удельная фолликулов}}$ );

2) удельная площадь стромы ( $S_{\text{стромы}} = S_{\text{общая}} - S_{\text{удельная фолликулов}}$ );

3) удельная площадь сосудов ( $S_{\text{сосудов}} / S_{\text{общая}} \times 100\% = S_{\text{удельная сосудов}}$ );

Все данные, полученные по результатам линейных, весовых, объемных макроскопических измерений, микроморфометрии, регистрировали в таблицах.

## Глава №3.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

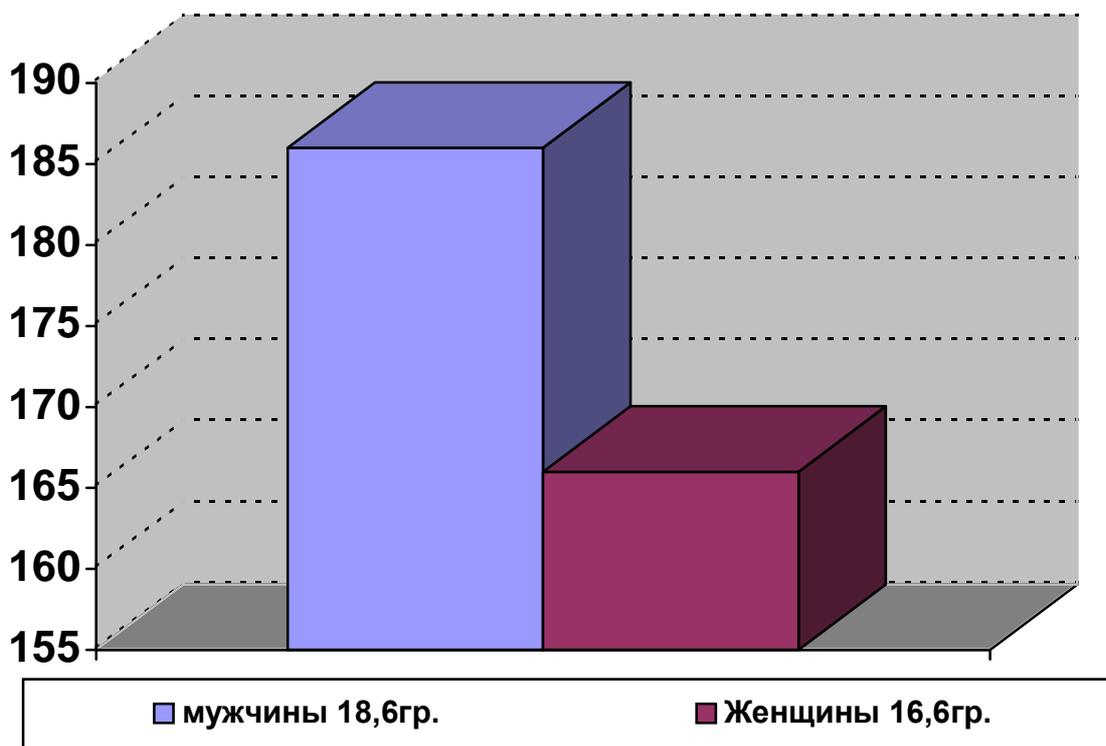
В результате исследования установлено, что имеются значимые особенности макро- и микроскопического строения щитовидных желез, зависящие от пола, возраста, характера основной соматической патологии.

В среднем масса железы (производили измерение массы органа целиком и отдельных его частей измеряли в граммах на электронных весах.) у женщин всех возрастных групп меньше, чем у мужчин, составляя  $16,6 \pm 0,7$  гр против  $18,6 \pm 0,6$  гр, но данное отличие недостоверно. Значения общих объемов желез (по вытесненному объему воды путём погружения в градуированный цилиндр объемом 200 мл с ценой деления 1 мл.), характеризовались аналогичными отличиями: средний общий объем желез у женщин  $17,2 \pm 0,9$  см<sup>3</sup> (от 3 до 48), у мужчин  $18,9 \pm 0,7$  см<sup>3</sup> (от 4 до 54,5).

Изучение линейных показателей (линейных размеров: длины, ширины и толщины отдельно правой, левой доли и перешейка в участках максимальных размеров.отдельно правой и левой долей щитовидной железы ), вывило наличие полового диморфизма по средней длине, большей у мужчин. Однако средние показатели толщины и ширины правой доли превышали значения левой вне зависимости от пола. Таким образом, выявлена правосторонняя диссимметрия щитовидной железы.

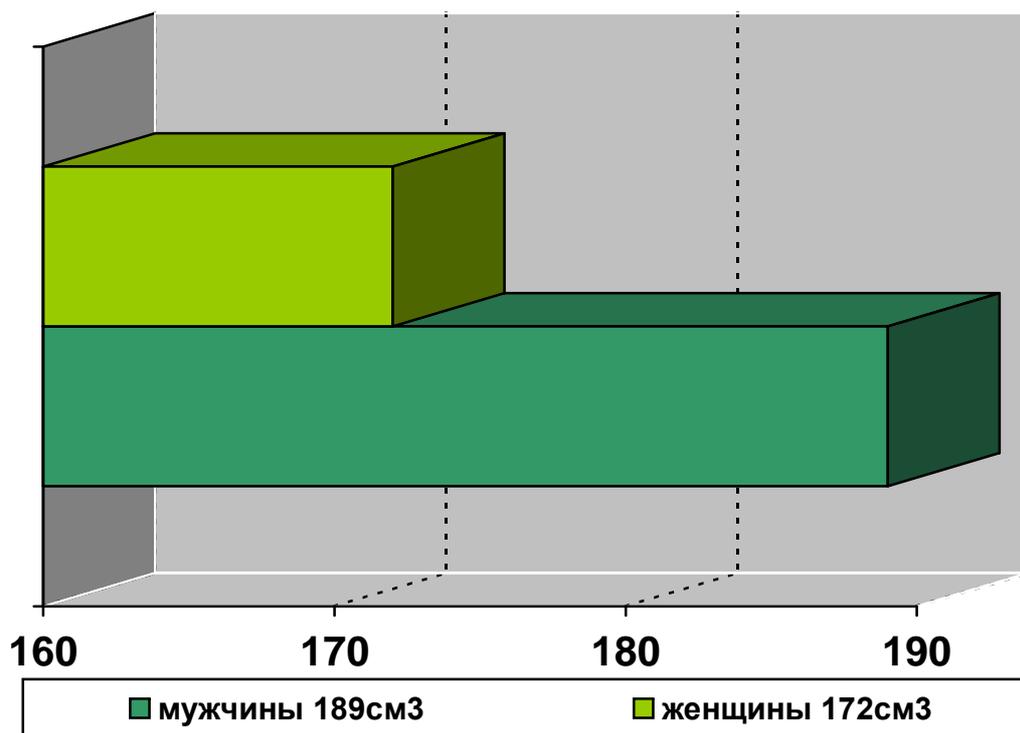
**Диаграмма № 3.1.**

**Средние показатели массы щитовидной железы в зависимости от пола.**



**Диаграмма № 3.2.**

**Средние показатели объема щитовидной железы в зависимости от пола.**



Более значимые отличия выявлены при изучении весовых и объемных показателей. У мужчин средняя масса щитовидных желез с возрастом постепенно увеличивается от 15,9 гр в первом зрелом до 20,3 гр в старческом возрасте, будучи приблизительно равной во втором периоде зрелого пожитом. Значение среднего объема, плавно увеличиваясь от первого зрелого до пожилого возраста, резко снижается в старческом возрасте. У женщин минимальная средняя масса наблюдается в первом зрелом возрасте, с увеличением во втором зрелом. В отличие от мужчин, выявлено снижение массы в пожилом возрасте и повторное увеличение ее в старческом возрасте. Средние показатели объема желез у женщин также имели волнообразные колебания с максимальными значениями во втором зрелом и старческом возрастах.

Показатели относительной энтропии как массы, так и объема у мужчин значительно превосходили таковые у женщин, наибольшие отличия наблюдались в значениях правой доли, а также общего объема.

При анализе макроморфометрических показателей щитовидной железы у женщин с разделением материала на группу до 50 лет и старше выявлены еще более существенные отличия как линейных, так и объемных и весовых параметров органа. Показатели относительной энтропии массы и объема щитовидной железы в целом и по отдельным долям были выше у женщин до 50 лет, достигая разницы в два и более раза. Значения  $h$  массы и объема в пременопаузе равнялось соответственно 0,92 и 0,95 против 0,41 и 0,34 в постменопаузальном периоде.

По морфометрическим параметрам нами соответственно классификации, предложенной Л.А. Удочкиной (2006), также выделено 5 вариантов формы щитовидных желез. В большинстве наблюдений железы имели форму эллипсоида, вытянутого по продольной оси (68,3%), в меньшем числе – эллипсоида, уплощенного во фронтальной плоскости (19,1%); остальные варианты: правильный эллипсоид, укороченный по продольной

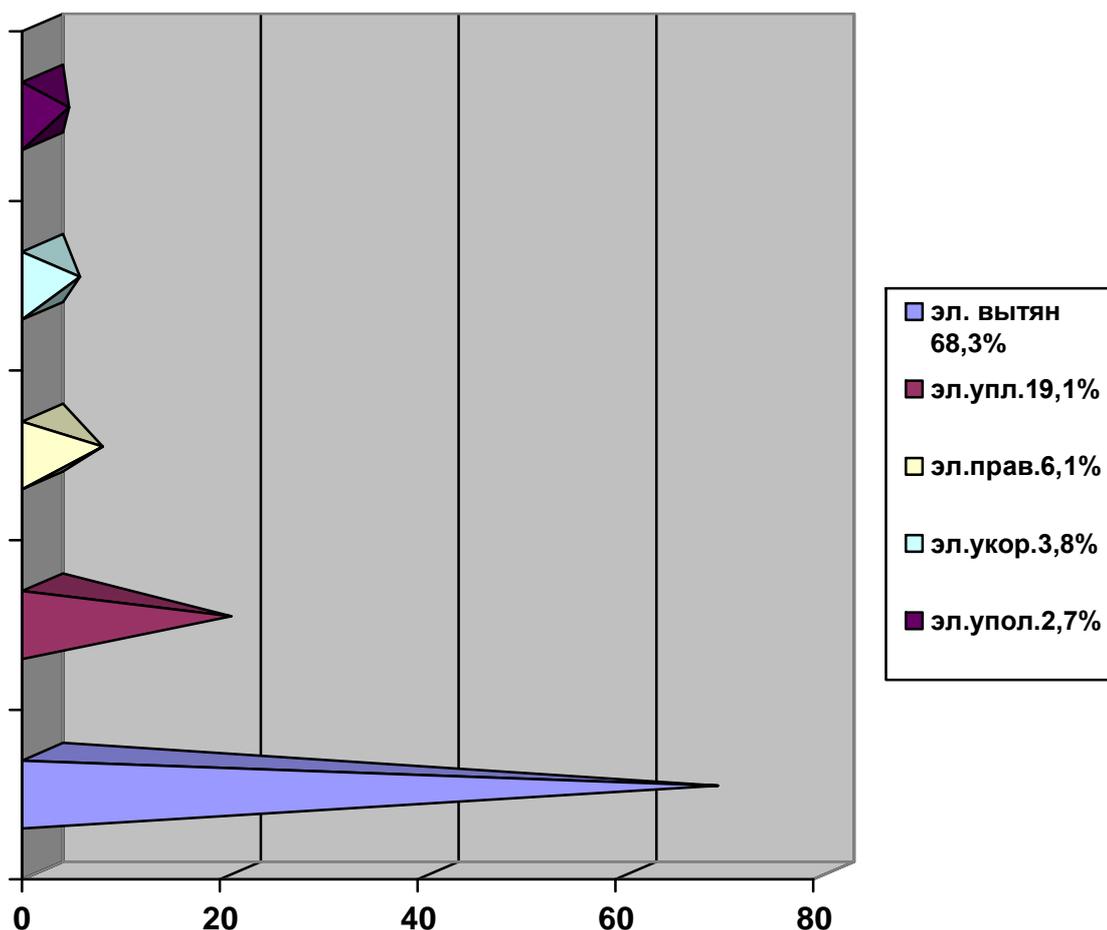
оси и эллипсоид, уплощенный в сагиттальной плоскости составили (6,1%), (3,8%) и (2,7%) соответственно.

Эти результаты отличаются от имеющихся в литературе по результатам исследований в Российской Федерации, что в определенной степени свидетельствует о региональных особенностях. У мужчин во всех возрастных группах наблюдается меньшее разнообразие форм органа в сравнении с женщинами. По результатам информационного анализа установлено снижение разнообразия форм щитовидной железы в старческом возрасте, как у мужчин, так и у женщин, но с отличиями в динамике.

Недостаточная эффективность существующих методов исследования, не позволяющая поставить абсолютно точный морфологический диагноз, часто провоцирует повышенную онкологическую настороженность некоторых специалистов при обследовании больных аденомами ЩЖ и является основным барьером для установления показаний к хирургическому вмешательству и выбору адекватного его объема. По нашему мнению, оптимальным диагностическим алгоритмом при аденомах ЩЖ является использование УЗИ с цветовым доплеровским картированием в сочетании с полипозиционной тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) под контролем УЗИ и интраоперационной лазерной аутофлюоресцентной спектроскопией (ИОЛАС). Такой алгоритм существенно снижает вероятность выявления злокачественной опухоли ЩЖ лишь при плановом гистологическом исследовании. Чувствительность комплекса указанных диагностических методов, по данным авторов составила 96,8%, специфичность - 94,5% [1-3].

Вместе с тем вызывает определенное недоумение так называемая “канцерофобия”, упоминаниями о которой пестрят в последнее время некоторые периодические издания и монографии, материалы конференций. При этом существенно завышается частота рака в структуре заболеваний ЩЖ.

**Диаграмма № 3.1. Морфометрические показатели исследованного материала щитовидной железы.**



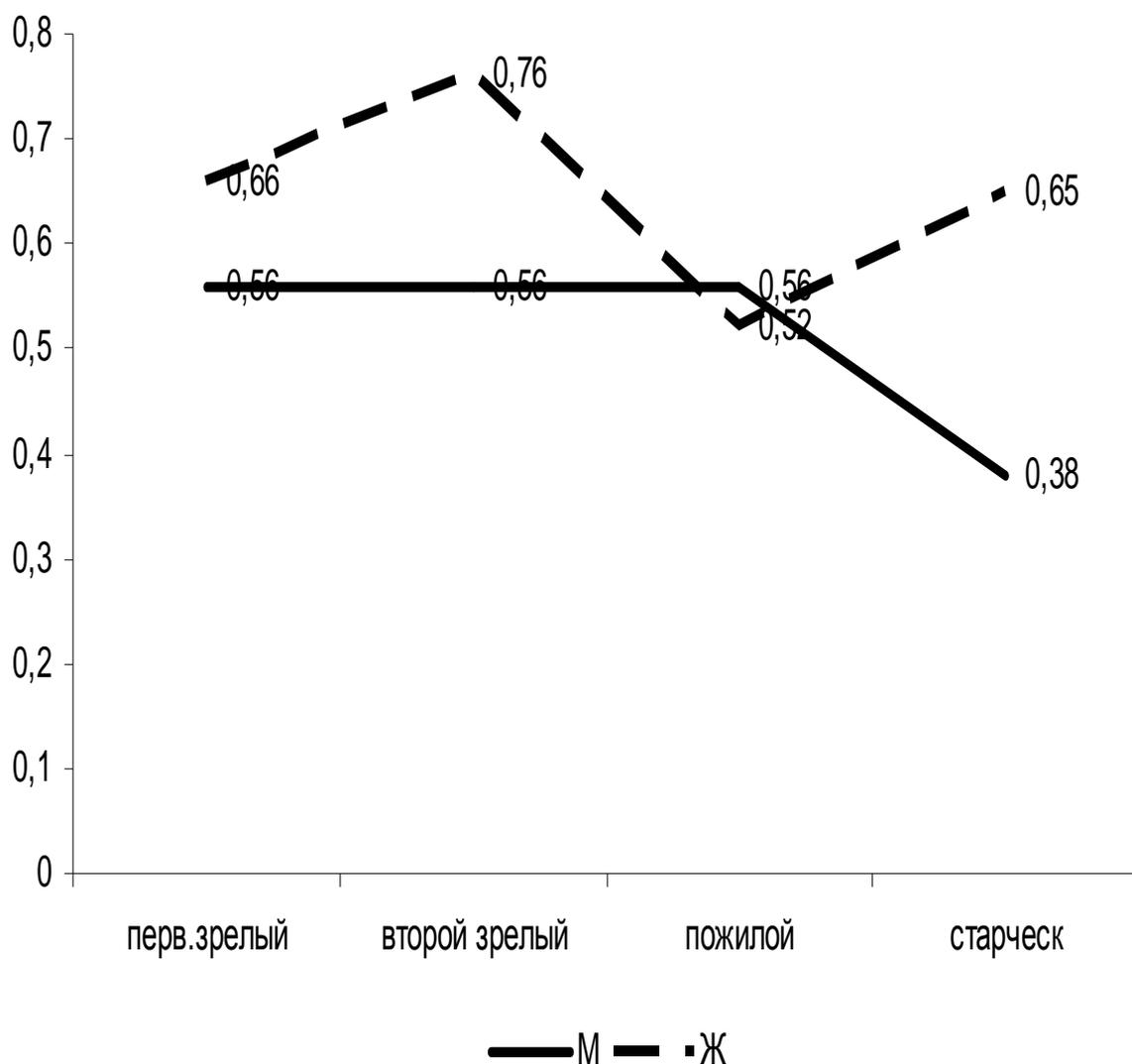
Изучение микроскопического строения щитовидных желез в зависимости от пола по возрастным группам выявило, что у мужчин удельная площадь фолликулов имеет два пика максимальных значений: сначала в первом зрелом возрасте, затем в пожилом, резко снижаясь во втором зрелом и старческом возрастах. У женщин максимальная величина данного показателя также приходится на первый зрелый возраст, наименьшее значение наблюдается в пожилом возрасте, при практически равных величинах во втором зрелом и старческом возрастах (таблица 3.1).

Щитовидная железа является органом, линейные, весовые и объемные показатели которого, а также варианты формы подвержены влиянию полового диморфизма и неоднотипно изменяются с возрастом. У женщин

большее разнообразие имеет форма железы, а ее масса и объем достоверно вариабельнее в пременопаузальном возрастном периоде.

Частота доброкачественных латентных узловых образований в щитовидной железе достоверно выше у женщин и значительно возрастает со второго периода зрелого возраста, достигая в старческом возрасте 72,7%, что также определяет динамику возрастных изменений органомерических показателей. Узловые образования в щитовидной железе чаще обнаруживаются при экстратиреоидной онкопатологии, чем при заболеваниях сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем

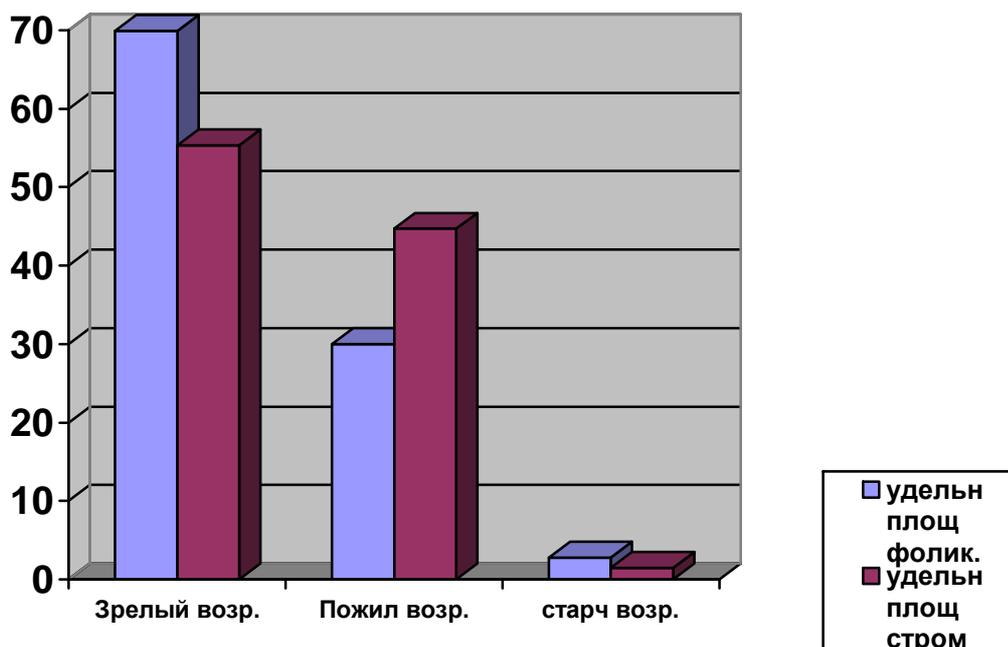
**Гистограмма №3.1. Возрастная динамика относительной энтропии форм щитовидной железы у мужчин и женщин.**



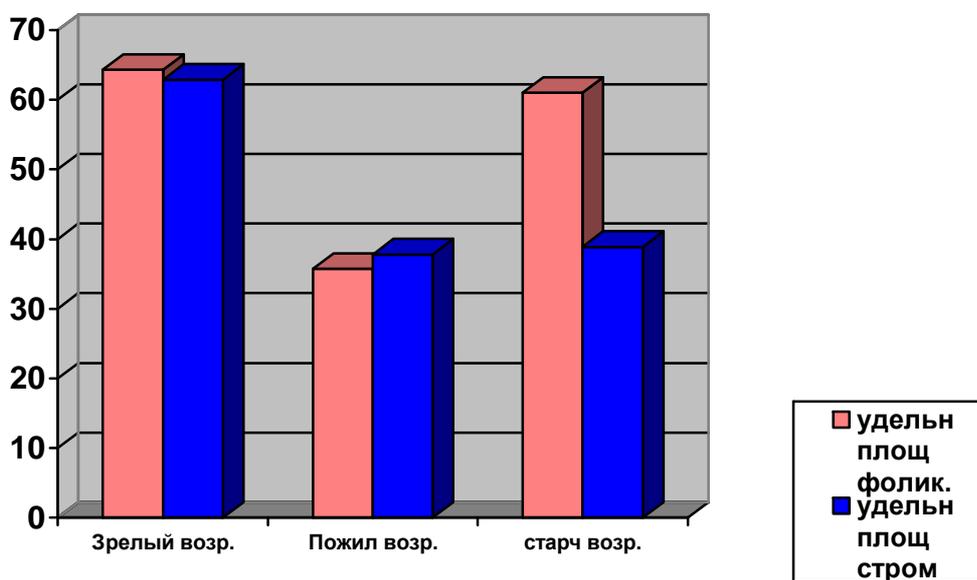
**Таблица 3.2. Микрофометрические показатели щитовидной железы в различном возрасте**

<b>Показатель</b>	<b>1-й зрелый</b>	<b>2-ой зрелый</b>	<b>Пожилой возраст</b>	<b>Старческий возраст</b>
<b>Мужчины</b>				
<b>Удельная площадь фолликулов</b>	69,9±2,31	59,7±1,12	55,3±2,0	59,4±1,6
<b>Удельная площадь стромы</b>	30,1±2,31	40,3±1,12	44,7±2,0	40,6±1,6
<b>Соотношение площадей фолликулов и стромы</b>	2,82±0,29	1,86±0,12	1,54±0,12	1,80±0,14
<b>Женщины</b>				
<b>Удельная площадь фолликулов</b>	64,3±1,82	60,5±0,7	62,9±1,3	61,0±1,99
<b>Удельная площадь стромы</b>	35,7±1,82	39,5±0,7	37,8±1,4	38,9±1,99
<b>Соотношение площадей фолликулов и стромы</b>	2,15±0,17	1,90±0,06	2,30±0,36	2,08±0,26

**Диаграмма 3.3. Микрофометрические показатели щитовидной железы мужчин в различном возрасте**



**Диаграмма 3.3. Микрофометрические показатели щитовидной железы женщин в различном возрасте**



Спектр наблюдавшихся инволюционных изменений в целом стандартен и включал в себя формирование полиморфнопластических очагов на фоне фиброза и гиалиноза стромы, обызвествление коллоида, десквамативные изменения фолликулярного эпителия.

Доброкачественные очаговые образования при исследовании аутопсийного материала выявлены в 38,4% наблюдений у мужчин и почти в 2 раза чаще (61,8%) у женщин. Причем частота их у женщин прогрессивно увеличивается с возрастом. Рак щитовидной железы на аутопсийном материале в наших наблюдениях обнаружен только в одном случае в виде микрокарциномы. Несколько чаще очаговые образования выявляются при онкопатологии, сыгравшей роль первоначальной причины смерти. Величина относительной энтропии массы целого органа максимальна при заболевании органов дыхательной системы – 0,94, несколько меньше при насильственной смерти – 0,91, далее по убывающей представлены заболевания сердечно-сосудистой системы – 0,84, желудочно-кишечного тракта – 0,78 и злокачественные новообразования – 0,63.

Сопоставление клинических и патологоанатомических диагнозов выявило существенные расхождения. В 97,2% клинические диагнозы были представлены различными доброкачественными изменениями в виде вариантов зобных изменений щитовидной железы. По результатам же патоморфологического исследования зобные изменения составили 56,3%. Редко диагностируемыми только по клиническим данным заболеваниями являются аденомы и аутоиммунный тиреоидит. Объективно это объяснимо тем, что понятие «аденома» основано на морфологических критериях (инкапсулированная доброкачественная опухоль), диагностика тиреоидита Хашимото также требует наличия морфологических признаков, как минимум по цитологическим данным. Особую группу составили случаи рака щитовидной железы. Клинически он диагностирован или подозревался только в 0,7%, тогда как по результатам патоморфологического исследования рака щитовидной железы диагностированы в 5,8%, то есть в 8,3 раза чаще

(таблица 2.2). Данная частота латентных раков щитовидной железы, не диагностированных клинически, соответствует большинству литературных данных.

**Таблица 2.2. Распределение патоморфологически выявленных раков щитовидной железы в связи с клиническим диагнозом.**

Клинический диагноз	Патоморфологический диагноз		
	Папиллярный рак	Фолликулярный рак	Медуллярный и недифференцированный рак
Диффузный зоб (токс/нетокс)	(7,9%)	(5,3%)	0
Узловой зоб (токс/нетокс)	(78,9%)	(84,2%)	(100%)
Диффузно-узловой зоб (токс/нетокс)	(5,3%)	(10,5%)	0
Аденома	(5,3%)	0	0
Киста	(2,6%)	0	0
Аутоиммунный тиреоидит	0	0	0

Среди аденом в исследованном нами материале преобладали макрофолликулярные, которые составили 46,0%. При этом у женщин макрофолликулярные аденомы диагностированы более чем в два раза чаще, у мужчин чаще встречались аденомы «незрелых» гистологических типов.

Морфологические особенности узловых образований, имеющих строение аденом, при их различном размере свидетельствуют об этапности их формирования и появления такого важного признака как тонкая фиброзная капсула. При диаметре узла более 5 мм наличие такой капсулы по всему периметру или фрагментарно в наших наблюдениях было постоянным. Общее число таких аденом составило (29,2%). Из остальных наблюдений четкие признаки формирования капсулы имелись только в 47,5% . При отсутствии капсулы одиночные узлы имели тканевой атипизм, четко

отграничены от окружающей паренхимы щитовидной железы. Признаки роста в этих узлах достоверно выявляются при определении уровня экспрессии маркера пролиферации Ki67. Содержание позитивных клеток достигает 3%, тогда как в окружающей эпителии пролиферативная активность не определяется. Отличий в распределении реакции на виментин, которая имелаась только в строме, нами не обнаружено.

Выявленные морфологические особенности свидетельствуют, что к аденомам следует относить не только одиночные доброкачественные узлы с обязательным признаком – наличием тонкой фиброзной капсулы, но и неинкапсулированные одиночные узловое образования со структурой аденом. Взаимоотношения с окружающей тиреоидной паренхимой зависят от дальнейшего морфогенеза узлового образования. При его доброкачественности по мере роста формируется тонкая фиброзная капсула. Мелкие же неинкапсулированные одиночные узлы можно, видимо, расценивать как формирующиеся аденомы. При наличии нескольких инкапсулированных узлов мы считаем обоснованным использование термина «множественные аденомы». При множественности неинкапсулированных узлов строения аденомы целесообразнее понятие «аденоматоз», так как биологический потенциал каждого отдельного узла до окончания его формирования и дифференцировки не определен.

По мнению большинства исследователей, злокачественная трансформация для коллоидных узлов нехарактерна и маловероятна. Имеющиеся в литературе данные позволяют теоретически обосновать отказ от широкой практики хирургического лечения больных с узловым коллоидным зобом. Признание этого факта ведет к снижению большого числа необоснованных дорогостоящих исследований и оперативных вмешательств, которые предпринимаются по поводу этого относительно “безобидного” йододефицитного заболевания, ограничивая их следующими показаниями: узловое/многоузловое поражение с диаметром узловых образований более 3

см, прогрессирующее увеличение зоба на фоне консервативного лечения и признаки компрессии соседних органов и тканей.

В структуре злокачественных опухолей преобладали различные варианты папиллярного рака, фолликулярный диагностирован в 31,8%, недифференцированный и медуллярный раки суммарно составили 7,6%. В наблюдениях папиллярных раков спектр клинических диагнозов оказался разнообразнее. Латентный медуллярный рак с типичными отложениями амилоида в строме диагностирован только в одном случае.

При типичной структуре истинных сосочков папиллярного рака имеются и типичные диагностически значимые изменения ядер: наслоение в виде часовых стекол, укрупнение и формирование полых ядер, ядерные бороздки и псевдвключения. Однако в половине наблюдений имелась вариабельность структуры и изменения, маскирующие типичные признаки папиллярного рака. Ядерные признаки папиллярного рака могут присутствовать очагово или не выявляться. Ядра опухолевых клеток в этих случаях относительно мелкие, с плотным хроматином, относительно мономорфные. К маскирующим изменениям относятся наличие включений фолликулярных структур и коллоида в крупных сосочковых элементах, очаги скоплений ксантомных клеток и отек стромы сосочков, лимфоидная инфильтрация, особенно при сочетании рака с аутоиммунным тиреоидитом. Наличие фолликулярных структур с коллоидом и отек сосочков приводит к стиранию типичной папиллярной структуры и формированию псевдосолидных участков, которые могут симулировать аденоматозные изменения. Такой признак, как наличие псаммомных тел, считающийся характерным для папиллярного рака, в наших наблюдениях имелся только в 6 случаях из 28 (21,4%).

При сочетании рака и аутоиммунного тиреоидита очаги этих поражений располагались отдельно, при непосредственной близости лимфоидных инфильтратов и фолликулов тиреоидита капсула ракового узла на отдельных участках фрагментирована и границы опухоли нечеткие.

Перитуморозные очаги аденоматоза относительно характерны для участков с истонченной или прерывистой капсулой ракового узла.

При дифференцированной структуре опухолевых элементов фолликулярного рака и фолликулярного варианта папиллярного рака наиболее надежными признаками остаются наличие и особенности строения капсулы, наличие инвазивного роста в нее и/или в кровеносные сосуды. Суммарно из 9 случаев папиллярного и фолликулярного раков толстая грубоволокнистая капсула имелась в 7 наблюдениях (85,4%), в трети случаев в ней обнаруживались вторичные изменения: миксоматоз, кальцинаты.

Относительно значима оценка числа ядрышковых организаторов, при количестве которых более 2,5-3 на ядро есть основания для оценки опухолевых элементов как злокачественных. Существенным при данном методе является сравнение с неопухолевым тиреоидным эпителием в том же срезе.

Чаще наблюдались сочетания злокачественных опухолей и различных зобов – (35,7%) из 8, аденом и аутоиммунного тиреоидита (7 наблюдений – 25,0%). В (18,2%) случаях из злокачественные опухоли были представлены микрокарциномами, которые обнаружены только у женщин в возрасте от 24 до 70 лет и только в 3 наблюдениях (25%) не сочетались с другой патологией щитовидной железы, а в трети случаев были неинкапсулированными. В большинстве случаев микрокарциномы были представлены в сочетании с доброкачественными процессами: с узловым зобом, аденомой или аденоматозным зобом, с аутоиммунным тиреоидитом. В целом наиболее часто раки щитовидной железы сочетались с аутоиммунным тиреоидитом.

Полученные данные позволили прийти к заключению о наличии значимых возрастных, половых особенностей в макро- и микроструктуре щитовидной железы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

Исследование выполнено на материале щитовидных желез от 40 аутопсий и 30 операционных случаев за период с 2007 по 2009 годы. Аутопсийный материал получен в Ташкентском паталогоанатомическом бюро города Ташкента в сроки до 24 часов после наступления смерти. Критериями исключения из исследования были клинические данные о наличии патологии эндокринной системы.

В общем числе секционных наблюдений (37,8%) составили женщины, (62,2%) - мужчины. Весь материал был распределен на группы соответственно возрасту, полу, типу питания, основному заболеванию (первоначальной причине смерти).

Возрастная периодизация осуществлена соответственно принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (1965).

В зависимости от типа питания умерших мы выделяли три категории: лица с пониженной, нормальной и повышенной массой тела, которые составили соответственно 23,5%, 55,5% и 21,0%.

Среди первоначальных причин смерти, выявленных по результатам паталогоанатомического исследования, преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы. В целом по причинам летальных исходов материал был распределен на 6 групп (болезни системы кровообращения, болезни органов пищеварения, болезни органов дыхания, новообразования, насильственные причины смерти, другое).

Ретроспективное и текущее исследования выполнены на операционном материале, полученном в хирургическом отделении НИИ Эндокринологии от 30 пациентов за 3 года (2007 – 2010 гг.), из которых 8 наблюдений составили мужчины, 22 - женщины. Хирургические вмешательства были выполнены преимущественно по поводу зобных изменений щитовидной железы.

Для макроскопического исследования аутопсийный материал щитовидных желез препарировали путём освобождения от прилежащих мышц, клетчатки, фасциальных образований и сосудов. После этого оценивали форму, рельеф поверхности, общую структуру органа, консистенцию, цвет и ее анатомические особенности (наличие перешейка, пирамидальной доли, наличие визуально различимых очаговых образований: узлов/кист, их размер и локализацию, наличие или отсутствие четкой границы или капсулы очагов). Затем производили измерение всех линейных размеров: длины, ширины и толщины отдельно правой, левой доли и перешейка в участках максимальных размеров. Массу органа целиком и отдельных его частей измеряли в граммах на электронных весах «ACCULAB V-400». После этого определяли объем (см<sup>3</sup>) всей железы и объемы отдельных её частей по вытесненному объему воды путём погружения в градуированный цилиндр объемом 200 мл с ценой деления 1 мл.

После детального макроскопического исследования обе доли щитовидной железы и перешеек разлагали на поперечные срезы в виде пластин толщиной от 3 до 5 мм. Оценивали внутреннюю макроструктуру органа, после чего его фиксировали в 10% растворе формалина.

Для дальнейшего гистологического исследования производили вырезку фиксированного материала. Из каждой доли брали по одному кусочку из средней части при отсутствии видимых изменений, а при наличии очаговых образований – по 1-2 кусочка из каждого очага. После этого полученный материал заливали в парафин по стандартной методике. С каждого парафинового блока изготавливали 4-5 срезов толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизон. Для оценки состояния межклеточного матрикса стромы, выявления коллоида использовано сочетание окраски альциановым синим при pH 2,5 с ШИК-реакцией с докраской препаратов гематоксилином. С учетом литературных данных о диагностической значимости состояния белков (зон) ядрышковых организаторов в оценке биологического потенциала опухолевых образований

в пограничных случаях применена импрегнация коллоидным раствором азотнокислого серебра.

Помимо линейных, весовых и объемных показателей для количественной макроскопической оценки щитовидных желез производили определение формы органа по критериям, предложенным Л.А. Удочкиной (2006). При этом вычисляли коэффициенты:  $K_1$  – отношение ширины к толщине каждой доли и  $K_2$  – отношение длины к толщине каждой доли. После все варианты формы долей были объединены в пять групп:

6) форма правильного эллипсоида: отношение ширины к глубине приближается к единице ( $K_1=1,055\pm 0,145$ ), а длина превышает толщину в три раза ( $K_2=3,0\pm 0,5$ );

7) форма эллипсоида, уплощенного во фронтальной плоскости: ширина доли превышает толщину ( $K_1=1,41\pm 0,195$ ),  $K_2=3,0\pm 0,51$ ;

8) форма эллипсоида, уплощенного в сагиттальной плоскости: отношение ширины к глубине меньше единицы ( $K_1=0,85\pm 0,075$ ), а  $K_2=3,0\pm 0,51$ ;

9) форма эллипсоида, вытянутого по продольной оси ( $K_1=1,055\pm 0,145$  и  $K_2=4,055\pm 0,545$ ), то есть длина превышает глубину почти в четыре раза;

10) форма эллипсоида, укороченного по продольной оси, то есть соотношение ширины и толщины близко к единице ( $K_1=1,055\pm 0,145$ ), а  $K_2=2,075\pm 0,415$ .

Оценивали следующие микроморфометрические показатели:

4) удельная площадь фолликулов (расчёт по формуле:  $S_{\text{удельная}} = \frac{S_{\text{фолликулов}}}{S_{\text{общая}}} \times 100\%$ );

5) удельная площадь стромы ( $S_{\text{стромы}} = S_{\text{общая}} - S_{\text{удельная фолликулов}}$ );

6) удельная площадь сосудов ( $S_{\text{сосудов}} = \frac{S_{\text{сосудов}}}{S_{\text{общая}}} \times 100\%$ );

Все данные, полученные по результатам линейных, весовых, объемных макроскопических измерений, микроморфометрии, регистрировали в таблицах.

В заключении проведенного исследования установлено, что имеются значимые особенности макро- и микроскопического строения щитовидных желез, зависящие от пола, возраста, характера основной соматической патологии.

В среднем масса железы у женщин всех возрастных групп меньше, чем у мужчин, составляя  $16,6 \pm 0,7$  гр против  $18,6 \pm 0,6$  гр, но данное отличие недостоверно. Значения общих объемов желез характеризовались аналогичными отличиями: средний общий объем желез у женщин  $17,2 \pm 0,9$  см<sup>3</sup> (от 3 до 48), у мужчин  $18,9 \pm 0,7$  см<sup>3</sup> (от 4 до 54,5).

Более значимые отличия выявлены при изучении весовых и объемных показателей. У мужчин средняя масса щитовидных желез с возрастом постепенно увеличивается от 15,9 гр в первом зрелом до 20,3 гр в старческом возрасте, будучи приблизительно равной во втором периоде зрелого пожилом. Значение среднего объема, плавно увеличиваясь от первого зрелого до пожилого возраста, резко снижается в старческом возрасте. У женщин минимальная средняя масса наблюдается в первом зрелом возрасте, с увеличением во втором зрелом. В отличие от мужчин, выявлено снижение массы в пожилом возрасте и повторное увеличение ее в старческом возрасте. Средние показатели объема желез у женщин также имели волнообразные колебания с максимальными значениями во втором зрелом и старческом возрастах.

Показатели относительной энтропии как массы, так и объема у мужчин значительно превосходили таковые у женщин, наибольшие отличия наблюдались в значениях правой доли, а также общего объема.

При анализе макроморфометрических показателей щитовидной железы у женщин с разделением материала на группу до 50 лет и старше выявлены

еще более существенные отличия как линейных, так и объемных и весовых параметров органа.

Выделено 5 вариантов формы щитовидных желез. В большинстве наблюдений железы имели форму эллипсоида, вытянутого по продольной оси (68,3%), в меньшем числе – эллипсоида, уплощенного во фронтальной плоскости (19,1%); остальные варианты: правильный эллипсоид, укороченный по продольной оси и эллипсоид, уплощенный в сагиттальной плоскости составили (6,1%), (3,8%) и (2,7%) соответственно.

По результатам информационного анализа установлено снижение разнообразия форм щитовидной железы в старческом возрасте, как у мужчин, так и у женщин, но с отличиями в динамике.

Изучение микроскопического строения щитовидных желез в зависимости от пола по возрастным группам выявило, что у мужчин удельная площадь фолликулов имеет два пика максимальных значений: сначала в первом зрелом возрасте, затем в пожилом, резко снижаясь во втором зрелом и старческом возрастах. У женщин максимальная величина данного показателя также приходится на первый зрелый возраст, наименьшее значение наблюдается в пожилом возрасте, при практически равных величинах во втором зрелом и старческом возрастах

Спектр наблюдавшихся инволюционных изменений в целом стандартен и включал в себя формирование полиморфнопластических очагов на фоне фиброза и гиалиноза стромы, обызвествление коллоида, десквамативные изменения фолликулярного эпителия.

Доброкачественные очаговые образования при исследовании аутопсийного материала выявлены в 38,4% наблюдений у мужчин и почти в 2 раза чаще (61,8%) у женщин. Причем частота их у женщин прогрессивно увеличивается с возрастом.

Рак щитовидной железы на аутопсийном материале в наших наблюдениях обнаружен только в одном случае в виде микрокарциномы. Несколько чаще очаговые образования выявляются при онкопатологии,

сыгравшей роль первоначальной причины смерти. Величина относительной энтропии массы целого органа максимальна при заболевании органов дыхательной системы – 0,94, несколько меньше при насильственной смерти – 0,91, далее по убывающей представлены заболевания сердечно-сосудистой системы – 0,84, желудочно-кишечного тракта – 0,78 и злокачественные новообразования – 0,63.

Морфологические особенности узловых образований, имеющих строение аденом, при их различном размере свидетельствуют об этапности их формирования и появления такого важного признака как тонкая фиброзная капсула. При диаметре узла более 5 мм наличие такой капсулы по всему периметру или фрагментарно в наших наблюдениях было постоянным. Общее число таких аденом составило (29,2%). Из остальных наблюдений четкие признаки формирования капсулы имелись только в 47,5%. При отсутствии капсулы одиночные узлы имели тканевой атипизм, четко отграничены от окружающей паренхимы щитовидной железы.

Выявленные морфологические особенности свидетельствуют, что к аденомам следует относить не только одиночные доброкачественные узлы с обязательным признаком – наличием тонкой фиброзной капсулы, но и неинкапсулированные одиночные узловые образования со структурой аденом.

В структуре злокачественных опухолей преобладали различные варианты папиллярного рака, фолликулярный диагностирован в 31,8%, недифференцированный и медулярный раки суммарно составили 7,6%. В наблюдениях папиллярных раков спектр клинических диагнозов оказался разнообразнее. Латентный медулярный рак с типичными отложениями амилоида в строме диагностирован только в одном случае.

При типичной структуре истинных сосочков папиллярного рака имеются и типичные диагностически значимые изменения ядер: наслоение в виде часовых стекол, укрупнение и формирование полых ядер, ядерные бороздки и псевдовключения. Однако в половине наблюдений имелась

вариабельность структуры и изменения, маскирующие типичные признаки папиллярного рака. Ядерные признаки папиллярного рака могут присутствовать очагово или не выявляться. Ядра опухолевых клеток в этих случаях относительно мелкие, с плотным хроматином, относительно мономорфные. К маскирующим изменениям относятся наличие включений фолликулярных структур и коллоида в крупных сосочковых элементах, очаги скоплений ксантомных клеток и отек стромы сосочков, лимфоидная инфильтрация, особенно при сочетании рака с аутоиммунным тиреоидитом. Наличие фолликулярных структур с коллоидом и отек сосочков приводит к стиранию типичной папиллярной структуры и формированию псевдосolidных участков, которые могут симулировать аденоматозные изменения. Такой признак, как наличие псаммомных тел, считающийся характерным для папиллярного рака, в наших наблюдениях имелся только в 6 случаях из 28 (21,4%).

При сочетании рака и аутоиммунного тиреоидита очаги этих поражений располагались отдельно, при непосредственной близости лимфоидных инфильтратов и фолликулов тиреоидита капсула ракового узла на отдельных участках фрагментирована и границы опухоли нечеткие. Перитуморозные очаги аденоматоза относительно характерны для участков с истонченной или прерывистой капсулой ракового узла.

При дифференцированной структуре опухолевых элементов фолликулярного рака и фолликулярного варианта папиллярного рака наиболее надежными признаками остаются наличие и особенности строения капсулы, наличие инвазивного роста в нее и/или в кровеносные сосуды.

Относительно значима оценка числа ядрышковых организаторов, при количестве которых более 2,5-3 на ядро есть основания для оценки опухолевых элементов как злокачественных. Существенным при данном методе является сравнение с неопухолевым тиреоидным эпителием в том же срезе.

Чаще наблюдались сочетания злокачественных опухолей и различных зобов – (35,7%) из 8, аденом и аутоиммунного тиреоидита (7 наблюдений – 25,0%). В (18,2%) случаях из злокачественные опухоли были представлены микрокарциномами, которые обнаружены только у женщин в возрасте от 24 до 70 лет и только в 3 наблюдениях (25%) не сочетались с другой патологией щитовидной железы, а в трети случаев были неинкапсулированными. В большинстве случаев микрокарциномы были представлены в сочетании с доброкачественными процессами: с узловым зобом, аденомой или аденоматозным зобом, с аутоиммунным тиреоидитом. В целом наиболее часто раки щитовидной железы сочетались с аутоиммунным тиреоидитом.

Полученные данные позволили прийти к заключению о наличии значимых возрастных, половых особенностей в макро- и микроструктуре щитовидной железы, установить особенности латентной патологии и сделать следующие выводы.

## ВЫВОДЫ

1. Органометрические показатели щитовидной железы (линейные размеры, масса и объем) характеризуются половым диморфизмом, проявляющимся в динамике возрастных изменений. Средняя масса органа у мужчин увеличивается в возрастном интервале от первого периода зрелого возраста до старческого, достигая 20,3 гр. Изменение массы и объема железы у женщин отличается волнообразностью с пиками во втором периоде зрелого и в старческом возрастах.

2. Структурное разнообразие щитовидной железы у мужчин выше по информационным показателям массы и объема, у женщин большей вариабельностью обладает форма железы. У женщин в пременопаузальном возрасте достоверно выше разнообразие массы и объема щитовидной железы в сравнении с постменопаузальным возрастом.

3. Частота доброкачественных латентных узловых образований в щитовидной железе достоверно выше у женщин и значительно увеличивается к пожилому и старческому возрасту. У мужчин она в среднем составляет 38,4% случаев, у женщин 61,8%, достигая в старческом возрасте 72,7%. Имеется определенная связь основной соматической патологии и встречаемости латентных узловых образований в щитовидной железе, которые чаще обнаруживаются при злокачественных опухолях других локализаций.

4. Среди аденом щитовидной железы большинство составляет макрофолликулярный вариант. В морфогенезе аденом имеется стадия неинкапсулярованной опухоли в виде очага тканевой атипии с повышенной пролиферативной активностью, определяемой по экспрессии белка Ki67. Возникновение множественных неинкапсулярованных очагов со структурой аденом составляет морфологический субстрат аденоматоза щитовидной железы.

5. Частота латентного рака щитовидной железы в материале желез, удаленных хирургическим путем по поводу клинически доброкачественных процессов составляет 5,8% с преобладанием папиллярного рака (60,6%), в 18,2% выявленного в форме микрокарцином, среди которых треть наблюдений составляет неинкапсулированный вариант.

6. Патологические изменения щитовидной железы сочетаются в разных вариантах в 24,2% случаев. Наибольшая частота сочетаний, достигающая 75%, выявлена при микрокарциномах щитовидной железы.

### **Практические рекомендации.**

В результате исследования установлено, что имеются значимые особенности макро- и микроскопического строения щитовидных желез, зависящие от пола, возраста, характера основной соматической патологии.

Также определились данные об особенностях макроскопического строения щитовидной железы, что имеет значение для оценки ее состояния в различные возрастные периоды. Показанная высокая частота латентных патологических изменений, в том числе злокачественных опухолей, указывает на необходимость максимально полного исследования операционного материала щитовидных желез при наличии очаговых изменений.

В диагностике заболеваний щитовидной железы практическое значение имеет выявленное частое сочетание (или фоновое значение) различных доброкачественных изменений и рака щитовидной железы. Выявленные морфологические особенности свидетельствуют, что к аденомам следует относить не только одиночные доброкачественные узлы с обязательным признаком – наличием тонкой фиброзной капсулы, но и неинкапсулированные одиночные узловые образования со структурой аденом.

## **Список публикаций.**

1. Структурные особенности щитовидной железы и морфологические особенности латентной патологии. – «8 Илмий - Амалий анжумани тезислар туплами» 11стр.
2. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы.- сдано в печать.

## Список литературы.

1. Ветшев П.С., Шкроб О.С., Чилингариди К.Е., Опаленова В.А. Тонкоигольная аспирационная биопсия солитарных образований щитовидной железы. Хирургия 1995; 3: 34-37.
2. Ветшев П.С., Чилингариди К.Е., Лощенов В.Б. и др. Сравнительная оценка методов исследования при аденомах щитовидной железы. Хирургия 2001; 10: 4-10.
3. Ветшев П.С., Шкроб О.С., Кузнецов Н.С. и др. Возможности предоперационной морфологической верификации при узловых эутиреоидных образованиях щитовидной железы. Хирургия 1998; 2: 4-8.
4. Гринева Е.Н., Горюшкина Е.В., Малахова Т.В. и др. Фолликулярные и Хертль-клеточные опухоли щитовидной железы. Вопр онкол 2004; 50 (1): 41-45.
5. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы. Пробл эндокринологии 2000; 2: 22.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю. и др. Оценка йодной недостаточности в отдельных регионах России. Пробл эндокринологии 2000; 6: 3-7.
7. Должиков А.А. Латентные опухоли щитовидной железы в материале струмэктомий // Мат. Всеросс. науч. конфер. с между-нар. участием, посвященной 10-летию медицинского факультета БелГУ: «Актуальные вопросы эволюционной, возрастной и экологической морфологии». – Белгород, 2006. - С.114-115
8. Должиков А.А., Нагорный В.А., Харченко В.В. Доброкачественные и злокачественные опухоли щитовидной железы в материале струмэктомий // Материалы II Всероссийской конференции с международным участием: «Клинико-морфологические аспекты эндокринопатий». – Белгород, 2006. – С. 22-24

9. Должиков А.А. Патоморфологический анализ операционного материала щитовидных желез при вмешательствах по поводу ее доброкачественных заболеваний // Материалы II Интернет-конференции морфологов: «Морфогенез и регенерация». – Белгород, 2006. – С.25-27
10. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз. Пробл эндокринологии 2002; 2: 13-22.
11. Лукомский Г.И., Шулутко А.М., Семиков В.И. Клинико-морфологическая характеристика и особенности течения дифференцированных форм рака щитовидной железы. Хирургия 1999; 7: 4-8.
12. Тверской А.В. Макроморфометрические особенности и латентная патология щитовидной железы // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – Т.2. - №2. - С. 70 – 71
13. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Синдром эутиреоидной патологии. Пробл эндокринологии 2001; 6: 34.
14. Шулутко А.М., Семиков В.И. Связь развития рака с предшествующими доброкачественными узловыми заболеваниями щитовидной железы. Материалы двенадцатого Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Ярославль 2004; 279-282.
15. Симич М., Банишевич М., Анджейкович З. и др. Полная ликвидация заболеваний, вызванных дефицитом йода, в Республике Сербия путем всеобщего йодирования соли. Пробл эндокринологии 2003; 1: 32.
16. Adlin V. Subclinical hypothyroidism: deciding when to treat. Am Fam Physician 1998; 57: 4: 776-780.
17. Barden C.B., Shister K.W., Zhu B. et al. Classification of follicular thyroid tumors by molecular signature: results of gene profiling. Clin Cancer Res 2003; 9 (5): 1792-1780.
18. Casella C., Talarico C., La Pinta M. et al. The role of color flow-Doppler ultrasonography in the diagnosis of nodular goiter. Ann Ital Chir 2003; 74 (5): 495-499; discussion 499-500.

- 19.Colonna M., Grosclaude P., Remontet L. et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer* 2002; 38 (13): 1762-1768.
- 20.Duek S.D., Goldenberg D., Linn S. et al. The role of fine-needle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules. *Surg Today* 2002; 32 (10): 857-861.
- 21.Finley D.J., Zhu B., Barden C.B., Fahey T.J. 3rd. Discrimination of benign and malignant thyroid nodules by molecular profiling. *Ann Surg* 2004; 240 (3): 425-436; discussion 436-437.
- 22.Kim E.S., Nam-Goong I.S., Gong G. et al. Postoperative findings and risk for malignancy in thyroid nodules with cytological diagnosis of the so-called "follicular neoplasm". *Korean J Intern Med* 2003; 18 (2): 94-97.
- 23.Leenhardt L., Menegaux F., Franc B. et al. Selection of patients with solitary thyroid nodules for operation. *Eur J Surg* 2002; 168 (4): 236-241.
- 24.Mase T., Funahashi H., Koshikawa T. et al. HBME-1 immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocr J* 2003; 50 (2): 173-177.
- 25.Nasir A., Catalano E., Calafati S. et al. Role of p53, CD44V6 and CD57 in differentiating between benign and malignant follicular neoplasms of the thyroid. *In Vivo* 2004; 18 (2): 189-195.
- 26.Prasad M.L., Pellegata N.S., Huang Y. et al. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 2004; 23.
- 27.Renshaw A.A. Evidence-based criteria for adequacy in thyroid fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol* 2002; 118 (4): 518-521.
- 28.Sclabas G.M., Staerckel G.A., Shapiro S.E. et al. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg* 2003; 186 (6): 702-709; discussion 709-710.

29. Takami H., Ikeda Y., Tajima G. et al. Thyroid carcinoma: genetics, diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2002; 103 (6): 492-494.
30. Tzen C.Y., Huang Y.W., Fu Y.S. Is atypical follicular adenoma of the thyroid a preinvasive malignancy? *Hum Pathol* 2003; 34 (7): 666-669.
31. Yang G.C., Goldberg J.D., Ye P.X. Risk of malignancy in follicular neoplasms without nuclear atypia: statistical analysis of 397 thyroidectomies. *Endocr Pract* 2003; 9 (6): 510-516.
32. Yutan E., Clark O.H. Hurthle cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2 (4): 331-335.