

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ТИРЕОЇДНОЇ ТКАННИНИ У ХВОРИХ НА ВУЗЛОВИЙ ЗОБ У ПОЄДНАННІ ІЗ АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

С.І. Шевченко, О.С. Циганенко, Р.С. Шевченко

Харківський національний медичний університет

Кафедра загальної хірургії - (в.о. зав. - проф. В.О. Сипливий)

Реферат

Метою дослідження стало вивчення структурних змін, які відбуваються в результаті впливу автоімунного процесу, залежно від його інтенсивності та вузлової трансформації на тиреоїдну тканину у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом (АІТ) та залежності виникнення дисплазій в ЩЗ від поширеності АІТ і вузлового зоба. Праця ґрунтується на аналізі результатів комплексного обстеження і хірургічного лікування 127 хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ. Гістологічно було досліджено всі препарати ЩЗ оперованих хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ. У зв'язку з наявністю різного ступеня виразності проліфераційних змін у зобних вузлах сформовано морфологічні критерії трьох ступенів дисплазії тироцитів ЩЗ. АІТ характеризується значним поліморфізмом морфологічних змін та первинна автоімунізація провокується присутністю колоїдного зоба, особливо його макрофолікулярних та кістозних форм. Мінімальним проявом автоагресії імунної системи організму проти ЩЗ є вогнищевий АІТ, що у 85,3% випадків поєднується з дифузно-вузловим макрофолікулярним, частково кістоподібним зобом. Перебудова структури ЩЗ при АІТ призводить до розвитку дольчастої її структури, до дифузного фіброзу.

Ключові слова: щитоподібна залоза, автоімунний тиреоїдит, дисплазія, вузловий зоб

Abstract

STRUCTURAL CHANGES OF THYROID TISSUE IN PATIENTS WITH NODULAR GOITER IN COMBINATION WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

S.I. SHEVCHENKO, O.S. TSYGANENKO,
R.S. SHEVCHENKO

National Medical University in Kharkiv

The aim of the study was investigation of structural changes which are resulted from the impact of autoimmune process depending of its intensity and nodular transformation onto thyroiditis tissue in patients with nodular thyroid in combination with autoimmune thyroiditis and dependance of dysplasia in thyroid gland on the extension of autoimmune thyroiditis and nodular goiter. The work is based on the analysis of results of complex examination and surgical treatment of 127 patients with nodular goiter in combination with autoimmune thyroiditis. Hystologically all thyroid gland preparations of the patients with nodular goiter in combination with autoimmune thyroiditis were examined. Because of different grades of expression of proliferation

changes in goiter nodules, morphological criteria of three stages of thyroid gland thyrocytes dysplasia were formed. Autoimmune thyroiditis is characterized by polymorphism of morphological changes and primary autoimmunity is caused by colloid goiter, especially by its macrofollicular and cystous forms. Minimal manifestation of autoaggression of immune system of the body against thyroid gland is focal autoimmune thyroiditis, that overlaps with the diffuse nodular macrofollicular and partially cystous goiter in 85.3% of cases. Rebuilding of the thyroid gland structure in autoimmune thyroiditis results in its lobular structure and diffuse fibrosis.

Key words: thyroid gland, autoimmune thyroiditis, dysplasia, nodular goiter

Вступ

Захворюваність та поширеність ендокринної патології, зокрема і тиреопатій невинно зростає [2, 6]. Це обумовлено з одного боку погіршенням екологічної ситуації в країні, зростом стресових ситуацій соціогенної природи, а з іншого поліпшенням діагностики [3, 4, 7]. Не зважаючи на те, що вивченням цих патологічних станів постійно займаються дослідники, ця проблема залишається досить актуальною і потребує подальшого дослідження. До тепер продовжуються дискусії щодо діагностики, лікувальної тактики та змін в морфологічній структурі тиреоїдної тканини, які відбуваються під впливом різних факторів, а саме автоімунної агресії та вузлової трансформації [1, 5].

Метою нашого дослідження стало вивчення структурних змін, які відбуваються у тиреоїдній тканині у результаті впливу автоімунного процесу (залежно від його інтенсивності) та вузлової трансформації у хворих на вузловий зоб у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом (АІТ) та виникнення дисплазій у ЩЗ залежно від поширеності АІТ і вузлового зоба.

Матеріал і методи

Праця ґрунтується на аналізі результатів комплексного обстеження і хірургічного лікування 127 хворих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ, що знаходилися на лікуванні у хірургічному від-

діленні МКЛ №17 м. Харкова за період від 2008 до 2009 рр. Діагноз встановлювали на підставі вивчення скарг, анамнезу хвороби, об'єктивного статусу, результатів клінічних, біохімічних, інструментальних, цитологічних і морфологічних методів дослідження.

Гістологічно досліджено всі препарати ЩЗ хворих, оперованих на вузловий зоб у поєднанні з АІТ. При цьому проводився анамнез морфологічних особливостей структури як основної тироїдної тканини, так і об'ємних утворень у ЩЗ. Матеріал для дослідження отримували з периферійних і центральних ділянок патологічно зміненої ЩЗ, а також із вогнищ, різних за макроскопічним виглядом. Фіксували тканину в 10% формаліні та обробляли за стандартними методами, після чого готували зрізи товщиною 5-7 мкм. Парафінові зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, а також пікрофуксином за методом Ван-Гізона для виявлення сполучнотканинних структур. При гістологічному дослідженні враховували структуру залози і наявність у ній таких змін: розмір фолікулів, характер колоїду, величину тироцитів їх ядер і ядерець, наявність, кількість і розподіл В-клітин; характер вузлових утворень. Окрім того, враховували інтенсивність, характер і ступінь поширеності лімфоїдної інфільтрації у залозі, розміри лімфоїдних фолікулів, наявність псевдовузлової структури залози у зв'язку із розвитком фіброзу, а також ступінь дисплазії тироцитів.

Результати й обговорення

У результаті мікроскопічного дослідження встановлено, що гістоструктура ЩЗ вельми різноманітна. За поширеністю автоімунного процесу у тироїдній тканині пацієнти були поділені на три групи: до 1-ої групи ми віднесли 34 (26,8%) хворих із ознаками вогнищового тироїдиту, до 2-ої групи - 37 (29,1%) пацієнтів із дифузно-вогнищевим тироїдитом, до 3-ої групи - 56 (44,1%) хворих із дифузним тироїдитом.

При мікроскопічному дослідженні вогнищового АІТ ми відзначили, що автоімунізація ЩЗ проявляється наявністю дрібних і великих лімфоїдних скупчень; дрібних і крупних фолікулів з чіткими, а іноді і нечіткими дрібними гермінативними центрами, нерівномірно розподіленими по тироїдній тканині. Ступінь вираз-

ності лімфоїдної інфільтрації складав $1,67 \pm 0,12$ у.о. Дифузну лімфоїдну інфільтрацію виявлено у 14 (41,2%) з 34 хворих. У всіх хворих на стадії вогнищового АІТ встановлено лімфоїдні фолікули з центрами розмноження. Фібропластичні процеси в цій групі хворих були слабо виражені ($1,6 \pm 0,09$ у.о). Дольчатість залози виявлялася тільки у 5 (14,7%) випадках, ступінь її виразності склала $0,57 \pm 0,04$. У 8 (23,5%) із 34 випадків зареєстровано проміжні В-клітини у вигляді збільшених тироцитів з помірно оксифільною цитоплазмою та з дещо збільшеним ядром. Ступінь виразності заселення ними тироїдної тканини дорівнювала $0,5 \pm 0,01$ у.о. Крупні сполучнотканинні вогнища і прошарки формувалися в тироїдній тканині у відповідь на процеси, обумовлені наявністю зоба, розривами стінок фолікулів ЩЗ, крововиливами, виходом колоїду та організацією цих вогнищ. Вузли зобно-зміненої тканини ЩЗ часто були відмежовані широкими прошарками фіброзної тканини, що виникли в результаті стискання і атрофії тканин ЩЗ, що оточували вузол. Більшість вузлів мали структуру макрофолікулярну, частина - кістозну. У макрофолікулах, особливо кістоподібних, тироцити були дещо сплюснені, в 82,4% (28 із 34) випадків у кістоподібних структурах, разом із атрофічно-дистрофічними змінами, виявлено проліферативні та диспластичні процеси різного ступеня виразності. Таким чином, слід зазначити, що у 23 (67,6%) із 34 пацієнтів вогнищевий тироїдит виявлено важку дисплазію на тлі колоїдного зоба. В одному випадку значно виражену дисплазію виявлено за наявності аденоми ЩЗ.

У зв'язку з наявністю різного ступеня виразності проліфераційних змін у зобних вузлах ми сформували морфологічні критерії трьох ступенів дисплазії тироцитів ЩЗ. Перший, слабкий ступінь дисплазії (D1) характеризувався наявністю дрібних, багаточисельних вогнищ проліферації, які складалися із невеликих одноморфних клітин, дещо більшими ніж клітини тироїдного епітелію. Клітини, що вистилали фолікули були однотипні за структурою, з широким обідком світлої базофільної цитоплазми, ядра їх мономорфні, з чітким малюнком хроматина, і втрачали властивість до утворення фолікулів.

Помірно-виражено дисплазія (D2) тироїдного епітелію характеризувалася наявністю ба-

гатових чисельних вогнищ проліферації, які розміщувалися в міжфолікулярному просторі, а також новоутворенням молодих, дрібних фолікулів, але вже за зміненою архітектонікою, з тісним їх розташуванням, що формували аденоматозні вогнища і поодинокі папілярні псевдососочкові структури, що змінювали архітектоніку тиреоїдної тканини. Проліферуючий епітелій мав деякі ознаки атипії - незначну поліхромазію та нерівномірне укрупнення ядер.

Виразена дисплазія (Д3) характеризувалася двома видами тканинних змін: формуванням папілярних структур з кубічним епітелієм з крупними ядрами, тісно розташованими в клітинних рядах, але ядра не нагромаджувалися один на одне, контури ядер залишалися рівними, у них хроматин розподілявся рівномірно, були відсутні втягнення цитоплазми у вигляді "годинникових скелець". Такі зміни були близькі до структури папілярного РЩЗ. Інший варіант тканинної перебудови і важкої дисплазії характеризувався формуванням аденоматозних вогнищ зі зменшеними або нормальними за розмірами фолікулами з тісним їх розташуванням у два три ряди з укрупненими ядрами, а також наявністю в них гіперхромії та поліморфізму.

При дифузно-вогнищевому АІТ, крім наявності лімфоїдних фолікулів з гермінативними центрами, ЩЗ була інфільтрована дрібними вузькими тяжами лімфоїдних клітин з невеликою домішкою плазматичних клітин. Лімфоїдну інфільтрацію виявлено в усіх 37 випадках, ступінь виразності її складав $2,57 \pm 0,09$ у.о. Проте у 21 (56,7%) із 37 випадків спостерігали помірно виражену дифузну лімфоїдну інфільтрацію ($1,75 \pm 0,24$ у.о.). При дифузно-вогнищевому тиреоїдиті, разом з появою дифузної лімфоїдної інфільтрації, збільшувалася кількість і розміри вогнищ з лімфоїдними фолікулами і гермінативними центрами. Дольчатість ЩЗ виявлена у 56,8% випадків, ступінь виразності її була помірною ($2,0 \pm 0,04$ у.о.) і полягала у розростанні вузьких тонких тяжів ніжної тонковолокнистої сполучної тканини, що розділяла залозу на досить однотипні за величиною і формою часточки. При забарвленні по Ван-Гізоні колагенові волокна виглядали тонковолокнистими і слабо забарвленими в оранжево-червоний колір, що є ознакою їх молодості. Із розвитком автоімунного

процесу, кількість поєднань АІТ з вузловим колоїдним зобом при дифузно-вогнищевому тиреоїдиті зменшувалася від 85,3% при вогнищевому тиреоїдиті до 67,6%. Структура залози змінювалася і перебудовувалася ще більше, у зв'язку з тим, що фолікули ЩЗ зменшувалися у розмірах, в результаті проліферації і появи нових дрібних фолікулів, а ступінь виразності фіброзних змін у залозі ($2,14 \pm 0,07$ у.о.) вже була пов'язана не стільки з фолікулами, що ростуть, макрофолікулярного і кістоподібного зоба, а зі проліферацією дрібних тиреоїдних фолікулів, зменшенням кількості колоїду в них, або з повною його відсутністю.

Зменшення кількості крупних кістозних фолікулів і збільшення кількості дрібних фолікулів ЩЗ при вогнищевому-дифузному АІТ супроводжувалася появою В-клітин у 21 з 37 хворих (56,7%): у 19 хворих вони справжні, а в інших хворих - проміжного типу, щось середнє між А і В клітинами тиреоїдної тканини. Ступінь виразності заселення В-клітинами складав $1,25 \pm 0,15$ у.о.

Таким чином, якщо ступінь заселення ЩЗ В-клітинами при вогнищевому АІТ складав 23,5% зрізу ЩЗ, то при дифузно-вогнищевій формі АІТ об'єм заселення тканини залози В-клітинами мав тенденцію до збільшення - 56,7% площі зрізу залози. Разом з тим, частота дисплазії тироцитів при вогнищевому-дифузній формі тиреоїдиту зменшувалася до 56,7% (у 21 із 37) випадків. Виразена дисплазія Д3 відзначена у 29,7% пацієнтів. Із посиленням автоагресії частіше з'являлися дрібні вузькі ніжні сполучнотканинні прошарки, що забезпечували подальше ділення залози на часточки і збільшення їх ширини у 1,5 рази. Змінювалася і структура фіброзних змін. При дифузно-вогнищевому колоїдному зобі, особливо макрофолікулярному і кістоподібному, фіброзні ділянки були дуже широкі, складалися з грубих колагенових волокон. За наявності організації кіст з'являлися крупні вогнища фіброзу з подальшим гіалінозом і відкладенням у них солей кальцію. Капсула навколо вогнищ колоїдного зоба формувалася в результаті стискання і атрофії тканини ЩЗ, прилеглою до зоба. Капсула навколо аденоми ЩЗ зазвичай була представлена вузькими тяжами, ніжною, тонкою, напівпрозорою волокнистою сполучною тканиною. Іноді капсула аденоми розщеплюва-

лася в результаті вrostання в неї мікрофолікулів, але зовнішня частина її не проростала фолікулами самої аденоми і не розглядалася нами як ознака інвазійного росту. Такі явища можливі і за відсутності вираженої проліферації в аденомі. Капсула аденом формувалася із заново утвореної сполучної тканини по краю капсули. Характер сполучно-тканинних прошарків у ЩЗ при АІТ носив зовсім інший характер. Вони виникали не в результаті стискання і атрофії навколишніх тканин як при вузловому зобі, і не в результаті новоутворення, як при аденомі, а в результаті загибелі фолікулів у зв'язку з автоімунною агресією. Структура розташування цих тонких прошарків обумовлювала дольчатість ЩЗ.

У міру поширення і посилення інтенсивності автоімунного процесу, збільшення розмірів і кількості лімфоїдних фолікулів при дифузній формі АІТ, ступінь лімфоїдної інфільтрації ми оцінювали як $3,58 \pm 0,04$ у.о., що в 2 рази більше, ніж при вогнищевому тиреоїдиті ($1,67 \pm 0,12$ у.о.). У міру посилення інтервенції ЩЗ лімфоїдною тканиною до 75,0% зменшувалася кількість нормальних тиреоїдних фолікулів і частота поєднання АІТ з колоїдним зобом знижувалася від 85,3% при вогнищевій формі, 67,6% при дифузно-вогнищевій, до 33,3% - при дифузній формі АІТ. Нормальних фолікулів в ЩЗ - А-клітин, з достатньою кількістю колоїду, при дифузній формі АІТ у стадії лімфоїдного переважання була вельми обмежена кількість. Дольчатість тиреоїдної тканини виявлялася у 92,9% випадків, ступінь її виразності становила $2,06 \pm 0,05$. Виявлялися або часточки, сформовані дрібними, знов утвореними фолікулами без колоїду або зі слідами його в тиреоїдних фолікулах, або часточки ЩЗ, що складалися з тиреоїдних фолікулів, висланих В-клітинами чи вогнища фіброзу. В міру наростання автоімунного процесу у ЩЗ з'являються вже об'ємні фіброзні ділянки, або фіброзу піддавалися цілі часточки або їх значна частина. Ступінь виразності фіброзних змін у ЩЗ становив $2,59 \pm 0,05$.

Еволюція АІТ закінчувалася розвитком склерозу. ЩЗ мала дрібновузликову структуру, в результаті розростання сполучної тканини, спочатку у вигляді вузьких тяжів, що ділили залозу на дрібні часточки, а згодом проростання цих часточок наскрізь фіброзною тканиною. Для

стадії склерозу був характерний розвиток поширених ділянок сполучної тканини, іноді з відкладеннями солей в них. Широкі прошарки сполучної тканини відокремлювали ділянки з проліферуючими фолікулами, які іноді рееструвалися і в товщі склеротичних вогнищ, утворюючи папілярні аденоми, деякі з атипією. Серед фіброзної тканини залишалися малочисельні фолікули з невеликою кількістю колоїду або без нього, а також численні дрібні лімфоїдні скупчення, що продовжують свою руйнівну автоімунну діяльність. По суті залоза вже не функціонує, але залишається об'єктом автоагресії, що підтримує активність Т-системи імунітету і обумовлює порушення механізмів адаптації і можливість нормалізації як імунного статусу, так і стабілізації структури і функції самого органу. Водночас, диспластичні зміни в тироцитах виявлялися лише в 33,9% випадків, дисплазія 3-го ступеня виразності зустрічалася - 16,1% випадків. Відбувалося зменшення комбінації АІТ з вузловим колоїдним зобом, яка знизилася до 33,3% у порівнянні з 85,3% при вогнищевій і до 67,6% при дифузно-вогнищевій формах. Таким чином, у 127 хворих на вузловий зоб частота дисплазії різного ступеня виразності була виявлена в 53,5% випадків, а дисплазія 3-го ступеня 33,9% випадків, що є значною величиною.

Висновки

Підсумовуючи результати дослідження морфогенезу АІТ, слід відзначити, що це захворювання характеризується значним поліморфізмом морфологічних змін. Первинна автоімунізація зумовлена колоїдним зобом, особливо його макрофолікулярними та кістозними формами.

Мінімальним проявом автоагресії імунної системи організму проти ЩЗ є вогнищевий АІТ, що у 85,3% випадків поєднується з дифузно-вузловим макрофолікулярним, частково кістоподібним зобом. Дифузно-вузловий колоїдний зоб поряд з атрофічно-дистрофічними процесами в тканині залози є фоном розвитку проліферативно-диспластичних процесів.

Зі зростанням інтенсивності автоімунної агресії посилюється інтервенція лімфоїдних клітин у ЩЗ, відбувається зростання кількості та збільшення розмірів лімфоїдних фолікулів з гермінативними центрами, а кількість і розміри вуз-

лів колоїдного зоба зменшуються паралельно з проліферацією дрібних тиреоїдних фолікулів з невеликою кількістю колоїду та без нього, появою В-клітин, збільшенням частоти виникнення аденом. Перебудова структури ЩЗ при АІТ призводить до розвитку дольчатої її структури та дифузного фіброзу.

Література

1. Кондратьева Т.Т., Павловская А.И., Врублевская Е.А. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы // Практическая онкология. - 2007. - Т. 8, № 1. - С.9-16.
2. Олійник В. А. Хронічний лімфоцитарний тироїдит (тиреоїдит Хашимото): сучасний стан проблеми / В. А. Олійник // Ендокринологія. - 2006. - № 1. - С. 71-79.
3. Особливості діагностики і хірургічного лікування гіпертиреоїдних пацієнтів із вузлами у щитоподібній залозі / М. П. Павловський, О. М. Сироїд, В. І. Коломійцев, І. М. Павловський // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. - 2002. - № 1 (1). - С. 81-84.
4. Порівняльна характеристика доброякісних та злоякісних вогнищевих утворень щитовидної залози / М. Ю. Болгов, І. В. Комісаренко, Є. А. Шелковий, О. В. Омельчук // Укр. мед. часопис. - 2007. - Т. 2, № 58 - С. 112-116.
5. Трошина Е.А. , Мартиросян И.Т. , Юшков П.В. Морфология очаговых (фокальных) изменений щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2007. - Т. 3, № 1. - С.38-42
6. Хайкина И.А., Фадеев В.В. Узловой коллоидный зоб: результаты проспективных контролируемых исследований (обзор литературы) //Клин. и эксперимент. тиреодология. - 2008. - № 2. - С.24-32
7. Feldkamp J. Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment //Dtsch Med Wochenschr. - 2009. - Vol.134 (49). - P.2504-2509.