

В.А. Туманский¹, Ю.В. Мартовицкая¹, Ю.Н. Сорока¹, О.С. Доля²

Медикаментозный патоморфоз щитовидной железы у больных с клиническим гипертиреозом, обусловленным изолированной аутоиммунной тиреопатией и декомпенсированной функциональной тиреоидной автономной гиперфункцией

¹Запорожский государственный медицинский университет

²Запорожская медицинская академия последипломного

Ключевые слова: щитовидная железа, гипертиреоз, функциональная автономия, аутоиммунная тиреопатия, медикаментозный патоморфоз.

На основании сопоставления данных клинико-лабораторных и морфологических исследований 63 больных с клиническим гипертиреозом выявлены особенности медикаментозного патоморфоза щитовидной железы в зависимости от длительности заболевания, причин развития и метода компенсации гипертиреоза. Определены морфологические критерии дифференциальной диагностики проявлений кратковременной предоперационной подготовки больного, медикаментозного патоморфоза щитовидной железы при длительной медикаментозной компенсации и гипертиреоидного состояния без лечения синдрома гипертиреоза.

Медикаментозний патоморфоз щитовидної залози у хворих із клінічним гіпертиреозом, обумовленим ізольованою аутоімунною тиреопатією і декомпенсованою функціональною тиреоїдною автономною гіперфункцією

В.О. Туманський, Ю.В. Мартовицька, Ю.М. Сорока, О.С. Доля

На підставі зіставлення даних клініко-лабораторних і морфологічних досліджень 63 хворих із клінічним гіпертиреозом виявлено особливості медикаментозного патоморфозу щитовидної залози залежно від тривалості захворювання, причин розвитку й методу компенсації гіпертиреозу. Визначені морфологічні критерії диференціальної діагностики проявів короточасної передопераційної підготовки хворого, медикаментозного патоморфозу при тривалій медикаментозній компенсації й гіпертиреоїдного стану без лікування синдрому гіпертиреозу.

Ключові слова: щитовидна залоза, гіпертиреоз, функціональна автономія, аутоімунна тиреопатія, медикаментозний патоморфоз.

Патологія. – 2010. – Т.7., №1. – С. 35-38

Medicamentous pathomorphosis of thyroid gland in patients with clinical hyperthyroidism, caused by isolated autoimmune thyropathy and by decompensative functional thyroid isolated hyperfunction.

V.A.Tumanskiy, J.V.Martovitskaya, J.N.Soroka, O.S.Dolya

On the basis of comparison of the clinic-laboratory and morphological researches of 63 patients with clinical features of hyperthyroidism medicamentous pathomorphosis of thyroid depending on duration of disease, reasons of development and indemnification method of hyperthyroidism were revealed. Characteristic morphological criteria of differential diagnostics of short-term preoperative preparation of the patient, medicamentous pathomorphosis of thyroid were revealed at long medicamentous indemnification and hyperthyroid conditions without treatment of clinical syndrome of hyperthyroidism.

Key words: thyroid gland, hyperthyroidism, functional autonomy, autoimmune thyropathy, medicamentous pathomorphosis.

Pathologia. 2010; 7(1): 35-38

Клинический синдром гипертиреоза обусловлен повышением секреции тиреоидных гормонов при возрастании функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ). В литературе часто используют как синонимы неоднозначные термины «диффузный токсический зоб» и «тиреотоксикоз», или «гипертиреоз» [7,8,9]. Термин «тиреотоксикоз» применим к патологическому состоянию, клинические и биохимические проявления которого связаны с избытком тиреоидных гормонов в крови [1,3,4,5,12]: когда в кровь выбрасывается избыток тиреоидных гормонов вследствие разрушения тиреоцитов, либо при искусственном введении гормонов, либо при их экстратиреоидной продукции (подострый тиреоидит, гипертиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита, тиреоитропинома и др).

Термин «гипертиреоз» правомерен в тех случаях, когда высокое содержание тиреоидных гормонов в крови является следствием повышенной их секреции.

Пролонгированная гиперсекреция тиреоидных гормонов наблюдается при:

1. Анормальной тиреоидной стимуляции:
 - болезнь Грейвса (тиреопатия изолированная или с экстратиреоидными проявлениями).
2. Болезнях ЩЖ, сопровождающихся функциональной автономной гиперфункцией:
 - а) автономная или тиреотоксическая аденома (унифокальная функциональная автономия);
 - б) многоузловой токсический зоб (мультифокальная функциональная автономия);
 - в) диффузное распределение автономно функционирующих тиреоцитов (диссеминированная функциональная автономия).
3. Избыточной продукции тиреотропного гормона (ТТГ) при аденоме гипофиза.

Наиболее частым заболеванием, которое проявляется синдромом гипертиреоза, является болезнь Грейвса

(диффузный токсический зоб (ДТЗ), болезнь Перри) – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойкой патологической гиперсекрецией тиреоидных гормонов и, как правило, диффузно увеличенной щитовидной железой с выраженным экзофтальмом [5,6,7,8,9].

Под функциональной автономной гиперфункцией ЩЖ понимают продукцию тиреоидных гормонов, независимую от регулирующих влияний гипофиза. На фоне микрогетерогенности тиреоцитов, в условиях хронической гиперстимуляции ЩЖ, преимущественный рост получают клетки с соматическими мутациями [12] и наибольшим пролиферативным потенциалом.

Декомпенсированная функциональная автономия в клинической практике проявляется как узловой либо многоузловой токсический зоб [1,3,4,12]. В ряде случаев автономия может быть диффузной, за счет диссеминации автономно функционирующих участков по всей щитовидной железе.

Несмотря на многообразие нозологических форм клинического синдрома гипертиреоза, его морфологическая картина ограничивается несколькими классическими диагностическими критериями [7,8,9,13]: пролиферация интрафолликулярного эпителия с формированием фолликулов фестончатой и звездообразной формы за счет складок эпителия, симулирующего сосочки; пролиферация эпителия с формированием «сандерсоновских подушек»; вакуолизация коллоида по периферии фолликула; очаговые лимфоидные инфильтраты с формированием лимфоидных фолликулов с герминативными центрами.

При медикаментозной терапии гипертиреоидных состояний классическая морфологическая картина может изменяться в зависимости от длительности заболевания, причин развития и метода компенсации гипертиреоза.

Патоморфолог, проводящий послеоперационное морфологическое исследование удаленной ткани ЩЖ, невольно является экспертом, определяющим оценку лечения синдрома гипертиреоза. Так как оперативному лечению подвергаются больные, приведенные в эутиреоидное состояние консервативным методом, необходимым условием является возможность дифференцировать морфологические проявления кратковременной предоперационной подготовки больного, медикаментозного патоморфоза щитовидной железы при длительной медикаментозной компенсации и гипертиреоидного состояния без лечения.

Цель исследования: определить морфологические критерии патоморфоза щитовидной железы при различных методах медикаментозной компенсации гипертиреоза, обусловленного изолированной аутоиммунной тиреопатией и функциональной автономией.

Материал исследования. Удаленная щитовидная железа 63 больных с синдромом гипертиреоза, клинически определяемым как ДТЗ I-IV стадии. Среди обследованных пациентов с клиническим гипертиреозом преобладали женщины – 50 больных, мужчин – 13. Возраст обследованных пациентов варьировал в пределах 17-68 лет, средний возраст составил 52,6 лет у женщин и 48,2 года – мужчин. Материал исследования разделен на две

группы – диффузные поражения ЩЖ при аутоиммунной изолированной тиреопатии (41 случай) и очаговая патология ЩЖ с формированием узлов (22 случая) при функциональной автономной гиперфункции ЩЖ. Результаты исследования сопоставлялись с морфологическими исследованиями ткани ЩЖ при аутоиммунном тиреоидите (АИТ), коллоидном зобе и фолликулярных аденомах без клинических проявлений гипертиреоза, которые проводились ранее на базе кафедры [10,11,14].

Методы исследования

1. Морфологическая макроскопическая оценка изменений удаленной щитовидной железы с гистологическим исследованием препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином.

2. Органометрия с оценкой размеров узлов ЩЖ, а также компьютерно-морфометрическое исследование лимфатических фолликулов ЩЖ и их герминативных центров с помощью микроскопа AxioPlan 2 с видеокamerой DXC-151A (Sony, Япония) и пакетом программ KS 200 (Kontron Elektronik, Германия), со статистической оценкой количественных результатов исследования.

3. В крови больных иммуноферментным методом определялся уровень тиреоидных гормонов, ТТГ и анти тиреоидных антител (АТ) к тиреоидпероксидазе и микросомальному антигену.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе наблюдений при макроскопическом исследовании удаленных щитовидных желез у 41 (65%) больного выявили диффузное поражение щитовидной железы. ЩЖ были увеличены в размерах, плотно-эластической консистенции, поверхность желез гладкая, на разрезе ткань плотная, однородного строения на всем протяжении, серовато-розового цвета, блестящая с мелкоточечными белесовато-серыми включениями, расположенными преимущественно в субкапсулярных отделах. Очаги или прослойки фиброзной ткани определялись без преимущественной локализации в железе. Размеры ЩЖ варьировали от 90 до 960 мм³.

У 22 (34,9%) пациентов второй группы наблюдений определялась узловатая (очаговая форма) патологического процесса: фолликулярная аденома (4 наблюдения), многоузловой зоб (16 наблюдений), у 2 больных имело место сочетание узлового зоба с папиллярной микрокарциномой. Узлы варьировали в размерах от 1см до 4см, и в узлах нередко наблюдались кисты, кровоизлияния, некрозы. Во всех случаях отмечалась значительная полиморфность узловых образований (по цвету, консистенции, наличию капсулы и вторичных изменений). Учитывая наличие характерной клинико-лабораторной клинической картины гипертиреоза, данная патология оценивалась как функциональная автономная гиперфункция ЩЖ.

Отличительной особенностью двух исследуемых групп явился возраст пациентов. Так, средний возраст больных в группе с диффузным поражением ЩЖ (аутоиммунной тиреопатией) составил – 41 год, а с очаговым поражением ЩЖ – 59 лет.

Многими исследователями было показано, что распространенность гипертиреоза в старшей возрастной группе обусловлена функциональной автономной гиперфункцией ЩЖ [3, 4, 5, 12], причиной которой может быть как йодный дефицит, так и его избыток (массовая йодная профилактика). Клинически эта проблема актуальна тем, что у пожилых пациентов тиреотоксикоз труднее выявляется из-за отсутствия классической симптоматики. Обычные симптомы тиреотоксикоза, такие как зоб, пучеглазие, тахикардия, похудание, потливость, тремор рук и тела, повышенная возбудимость, могут быть выражены незначительно или вовсе отсутствовать. В клинической картине, как правило, преобладают сердечно-сосудистые и психические расстройства. Дополнительный прием йода лицами с функциональной автономией, даже в физиологических количествах, может привести к его накоплению в автономно функционирующих узлах и развитию или утяжелению имеющихся симптомов тиреотоксикоза [6,12].

Микроскопические изменения в ЩЖ были весьма неоднородны и имели свои особенности у разных больных в зависимости от стадии, длительности заболевания и метода коррекции уровня гормонов. У всех больных аутоиммунной тиреопатией микроскопическая картина удаленных ЩЖ характеризовалась пролиферацией фолликулярного эпителия, наличием лимфоидной инфильтрации и вакуолизации коллоида.

При функциональной автономии ЩЖ лимфоидная инфильтрация железы имела очаговый характер с формированием мелких лимфатических фолликулов (Рис. 1, цв. вкладка 4) размером $67,24 \pm 17 \text{ мм}^2$ (средние размеры лимфатических фолликулов при узловом зобе в сочетании с АИТ составляло $121,69 \pm 9 \text{ мм}^2$, а при сочетании фолликулярной аденомы с АИТ – $111,12 \pm 9 \text{ мм}^2$ [10,14]). Лимфоидные инфильтраты располагались преимущественно по периферии узловых образований и очагов пролиферации клеток фолликулярного эпителия. У пациентов с длительной медикаментозной компенсацией

наблюдалась пролиферация клеток Ашкинази и очаговая атипия А-клеток фолликулярного эпителия (Рис. 2, цв. вкладка 4).

Морфологическая картина диффузной аутоиммунной тиреопатии без медикаментозной коррекции (длительность заболевания 2-5 лет) характеризовалась выраженной пролиферацией интра- и экстрафолликулярного эпителия с деформацией фолликулов, содержащих жидкий коллоид, вакуолизированный в периферических отделах (Рис. 3, цв. вкладка 5), лимфоидная инфильтрация имела очаговый характер с формированием лимфатических фолликулов площадью $118,6 \pm 5 \text{ мм}^2$, клетки Ашкинази в пунктатах встречались редко, в виде небольших скоплений.

У пациентов с длительной медикаментозной компенсацией (длительность заболевания 7-30 лет) в ЩЖ определялся выраженный аутоиммунный компонент с диффузной лимфоидной инфильтрацией и формированием лимфатических фолликулов площадью $156,74 \pm 5 \text{ мм}^2$ (средний размер лимфатического фолликула при классическом аутоиммунном тиреоидите составляет $171,26 \pm 7 \text{ мм}^2$). Удаленная ЩЖ в таких случаях имела все микроскопические критерии хронического лимфоматозного тиреоидита (Рис. 4, цв. вкладка 5) с очаговой пролиферацией и атипией клеток фолликулярного эпителия, очагами интенсивной лимфоидной инфильтрации, склероза и вакуолизацией коллоида в оставшихся деформированных фолликулах ЩЖ.

При кратковременной дооперационной медикаментозной терапии в ЩЖ отмечалась нормализация формы фолликулов. Однако периферическая вакуолизация коллоида и пролиферация экстрафолликулярного эпителия сохранялись (Рис. 5, цв. вкладка 5), имелась очаговая лимфоидная инфильтрация и оксифильноклеточная метаплазия клеток фолликулярного эпителия с необязательным формированием солидных участков пролиферации клеток Ашкинази (Рис. 6, цв. вкладка 5), отличаясь в зависимости от типа патологического процесса. Клинико-морфологические различия в ЩЖ при изолированной аутоиммунной тиреопатии и функциональной тиреоидной автономии представлены в табл. 1.

Таблица 1

Дифференциальные клинико-морфологические критерии диагностики изолированной аутоиммунной тиреопатии и функциональной тиреоидной автономной гиперфункции при медикаментозной коррекции гипертиреоза

Диагностические критерии	Функциональная автономия	Изолированная аутоиммунная тиреопатия
Средний возраст больных	Более 55 лет	до 45 лет
Уровень антитиреоидных антител	Значительно повышен уровень антител к рТТГ и менее повышен уровень АТ _{тпо}	В одинаковой мере повышены уровни антитиреоидных антител к тиреопероксидазе и к рТТГ
Макроскопическая картина	Очаговая гиперплазия фолликулярного эпителия, чаще всего, с формированием узловых патологий (фолликулярная аденома, узловый зоб)	Диффузное поражение ЩЖ с необязательным ее увеличением: железа плотно-эластическая, серо-коричневая с очагами фиброза, склероза и лимфоидной инфильтрации
Микроскопическая картина	Очаговая лимфоидная инфильтрация (преимущественно без формирования лимфатических фолликулов) по периферии очагов гиперплазии фолликулярного эпителия, не обязательные лимфатические фолликулы мелкие (размером $67,24 \pm 17 \text{ мм}^2$) и неправильной округлой формы.	Диффузная лимфоидная инфильтрация с формированием лимфатических фолликулов с большими герменативными центрами $156,74 \pm 5 \text{ мм}^2$, пролиферация клеток Ашкинази

Корреляции между уровнем ТТГ, свТ₄ и морфологическими признаками гипертиреоза не выявлено, что обусловлено степенью и скоростью утилизации гормона и, соответственно, различными показателями периферической крови больных. Поэтому диагностика гипертиреоза только на основании гистологического исследования должна производиться с осторожностью и с обязательным учетом клинико-лабораторных данных. Чтобы правильно оценить обнаруженные гистологические изменения, патологоанатом должен знать особенности медикаментозной коррекции гипертиреоидного состояния (кратковременная дооперационная, длительная коррегирующая терапия, отсутствие терапии) и результаты клинико-лабораторного обследования больных.

Выводы

1. У пациентов с длительной медикаментозной компенсацией гипертиреоза в ЩЖ наблюдается выраженный аутоиммунный компонент с формированием лимфатических фолликулов площадью 156,74±5 мм². ЩЖ имеет все микроскопические критерии хронического лимфоматозного тиреоидита с очаговой пролиферацией и атипией клеток фолликулярного эпителия и вакуолизацией коллоида в оставшихся деформированных тиреоидных фолликулах.

2. При кратковременной медикаментозной терапии гипертиреоза отмечается нормализация формы фолликулов, однако сохраняется периферическая вакуолизация коллоида, пролиферация экстрафолликулярного эпителия, очаговая лимфоидная инфильтрация и оксифильноклеточная метаплазия клеток фолликулярного эпителия с формированием солидных участков пролиферации клеток Ашкинази.

3. Для дифференциальной диагностики изолированной аутоиммунной тиреопатии и функциональной тиреоидной автономной гиперфункции с учетом медикаментозного патоморфоза ЩЖ можно использовать такие дополнительные клинико-морфологические критерии:

– уровень антитиреоидных антител к тиреопероксидазе значительно повышен при изолированной аутоиммунной тиреопатии, а уровень антител к рецептору ТТГ значительно увеличен при функциональной тиреоидной автономной гиперфункции;

– у 95,7% лиц старшей возрастной группы (54-68 лет) наблюдается функциональная автономная гиперфункция ЩЖ;

– пролиферация клеток Ашкинази и распространенная лимфоидная инфильтрация с формированием лимфатических фолликулов более выражены при изолированной

аутоиммунной тиреопатии, особенно при длительной медикаментозной компенсации;

– атипия фолликулярного эпителия преобладает в ЩЖ у пациентов с функциональной автономной гиперфункцией.

Литература

1. Als C. Survival Analysis of 19 Patients with Toxic Thyroid Carcinoma / [Als C., Gedeon P., Rösler H. et al.] // J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Vol.87. – No.9. – P.4122-4127.
2. Borgogn E. Elocalcitol Inhibits Inflammatory Responses in Human Thyroid Cells and T Cells / [Borgogn E., Sarchielli E., Sottili M. et al.] – Endocrinology. – 2008. – Vol. 149. – No.7. – P.3626-3634.
3. Boey J.H. Review Articles: Toxic Nodular Goiter / Boey J.H. / Journal of the Hong Kong Medical Association. – 2000. – Vol. 42. – No.3. – P. 3-9.
4. Borgel K. Carbimazole treatment of neonatal nonautoimmune hyperthyroidism due to a new activating TSH-receptor / Borgel K., Pohlenz J., Koch H.G., Bramswig J.H. // Hormonal Research. – 2005. – Vol.486. – P.245-247.
5. Krohn K. Molecular Pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter / Krohn K., Fuhrer D., Bayer Y., Eszlinger M., Brauer V. // Endocrine Reviews. – 2005. – Vol.133. – P.48-52
6. Bartalena L. Management of Graves' Ophthalmopathy: Reality and Perspectives / Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. // Endocrine Reviews. – 2000. – Vol. 21. – No.2. – P.168-199
7. Богданова Т.И. Патология щитовидной железы у детей. / Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Тронько Н.Д. – Киев: «Чернобыльинформ». – 2000. – 158с.
8. Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. / Бомаш Н.Ю. // – М.: Медицина. – 1981. – 176с.
9. Бронштейн М.Э. Морфологические варианты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / Бронштейн М.Э. // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т.37. – №2. – С.6-10.
10. Туманський В.О. Імуноморфологічна характеристика щитовидної залози при поєднанні карциноми щитовидної залози з аутоімунним тиреоїдитом і при аутоімунному тиреоїдиті / Туманський В.О., Мартовицька Ю.В. // Запорізький медичний журнал. – 2004. – №4. – С. 5-8.
11. Туманський В.О. Морфологічна діагностика аутоімунного тиреоїдиту і раку щитовидної залози та їх поєднання: Методичні рекомендації. / Туманський В.О., Мартовицька Ю.В. – Київ, 2004. – 42с.
12. Фадеев В.В. К обсуждению классификации заболеваний щитовидной железы / Фадеев В.В, Мельниченко Г.А. // Клиническая тиреология. – 2003. – Т.1. – №4. – С. 9-16
13. Хмельницкий О.К. Дифференциальная диагностика заболеваний щитовидной железы при морфологическом исследовании / Хмельницкий О.К., Котович В.М. // Учебное пособие – Санкт-Петербург: СПбМАПО. –1997. – 64с.
14. Шебеко Ю.А. Компьютерно-морфометрические характеристики лимфатических фолликулов щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите и при его сочетании с узловым зобом и аденомой щитовидной железы / Шебеко Ю.А. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Запоріжжя. – 2007. – Вип. 19. – С.280.

Сведения об авторах:

Туманский В. А., д.мед.наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ, директор Института клинической патологии человека.

Мартовицкая Ю. В., к.мед.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Сорока Ю. Н., студентка 6 курса мед. факультета ЗГМУ.

Доля О.С., очный аспирант каф. трансплантологии и эндокринной хирургии ЗМАПО.

Адрес для переписки:

Туманский Валерий Алексеевич, ЗГМУ, пр. Маяковского, 26, г. Запорожье, 69035, Украина. Тел.: (0612) 33-50-93.

E-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua

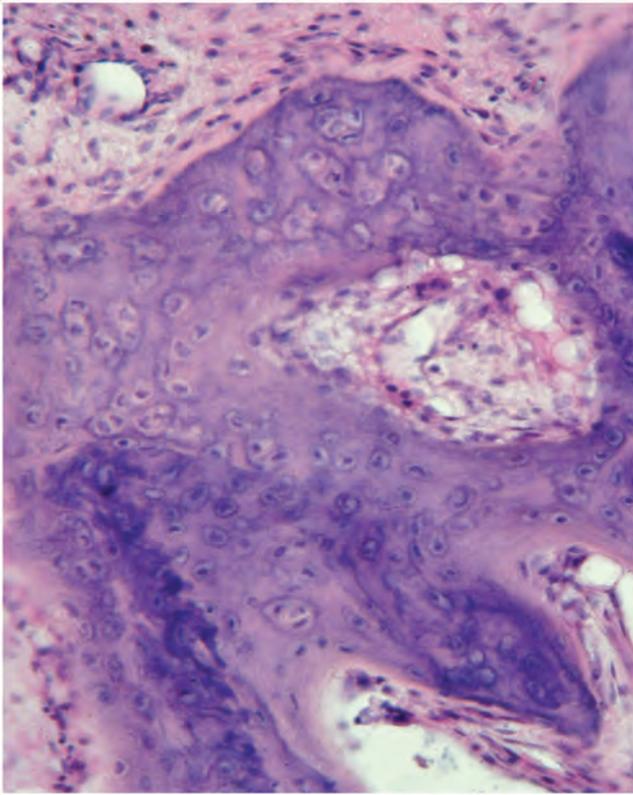


Рис. 6.

Рис. 6. Виражена гіперцелюлярність ретикулофіброзної тканини великогомілкової кістки хворої 12 років та ознаки активної перебудови з переважанням остеорезорбції. НО I типу. Фарб. гематоксилін-еозином, збільш. x 140. Рис. 8. Остеосаркомоподібна кісткова тканина гіперпластичного періостального регенерату великогомілкової кістки хворого 7 років з ділянками вираженої гіперцелюлярності. НО I типу. Фарб. гематоксилін-еозином, збільш. x 200.

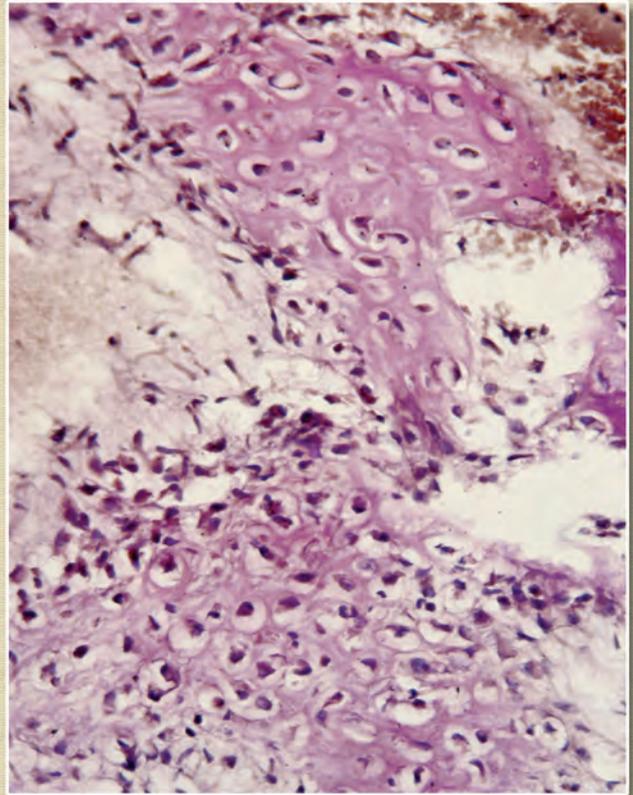


Рис. 8.

(Рис. 6, 8 до статті В.В. Григоровського і співавт. «Патоморфологічні зміни, частота їх виявлення...» С. 28-34)

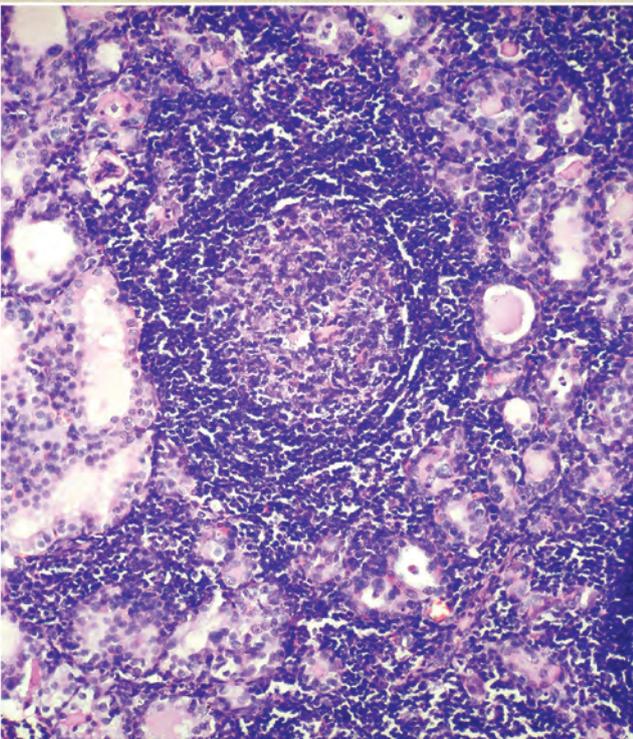


Рис. 1.

Рис. 1. Очаговая лимфоидная инфильтрация с формированием мелких лимфатических фолликулов. Увел.: x 300. Рис. 2. Пролиферация и атипия клеток Ашкинази. Увел.: x 500. Окр. рис. 1, 2 гематоксилином и эозином.

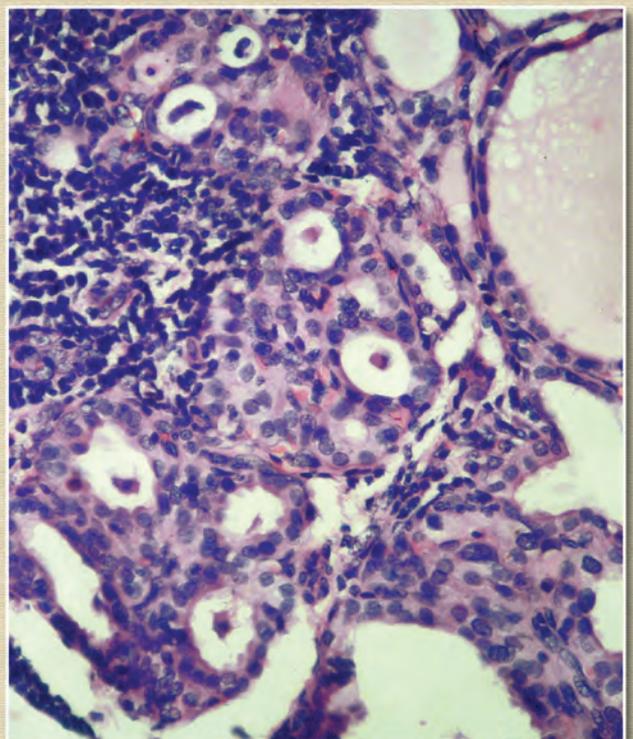


Рис. 2.

(Рис. 1, 2 к статье В.А. Туманского и соавт. «Медикаментозный патоморфоз щитовидной железы у больных с клиническим гипертиреозом...» С. 35-38)

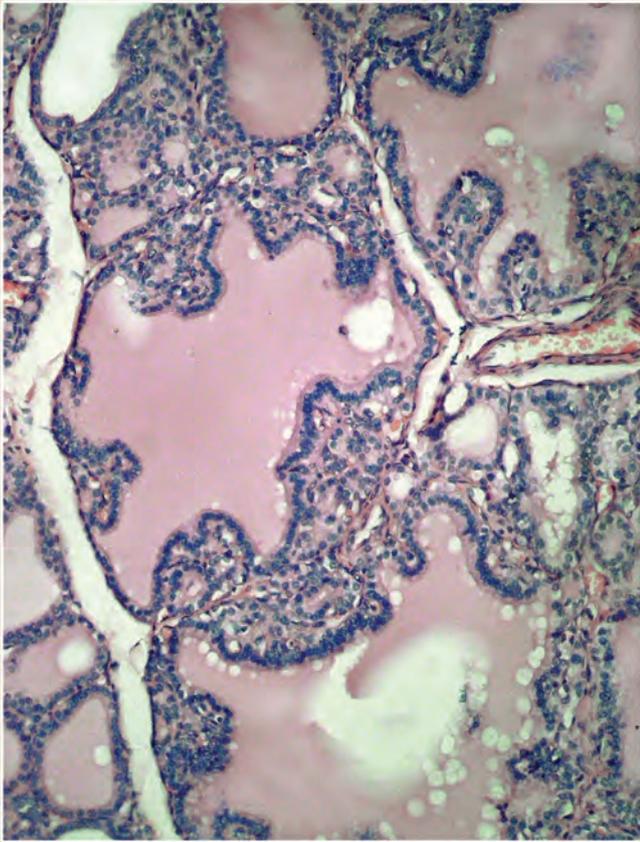


Рис. 3.

Рис. 3. Деформация фолликулов щитовидной железы, содержащих жидкий коллоид, вакуолизированный в периферических отделах. Увел.: х 200. *Рис. 4.* Атипия клеток фолликулярного эпителия, вакуолизация коллоида в оставшихся деформированных фолликулах (вверху справа). Увел.: х 200. Окр. рис. 3, 4 гематоксилином и эозином.

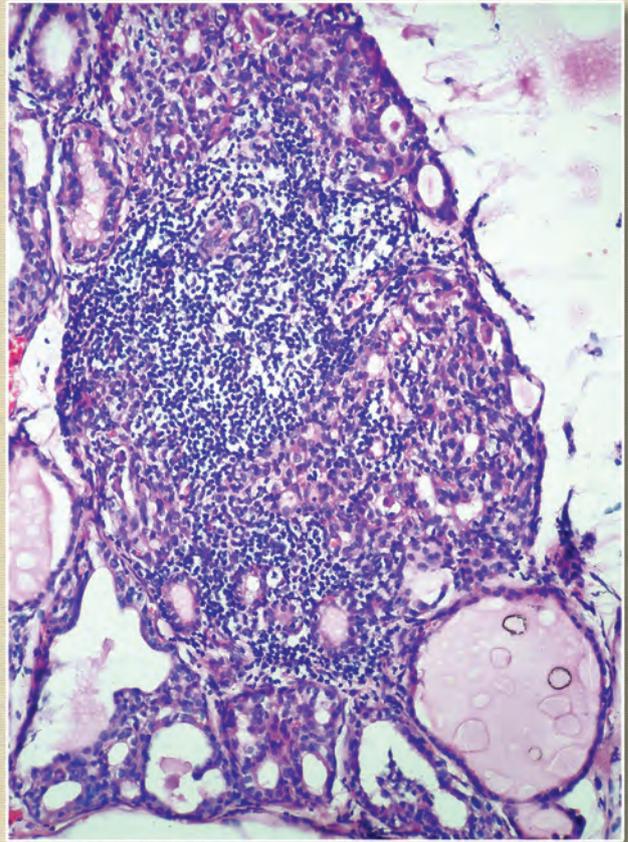


Рис. 4.

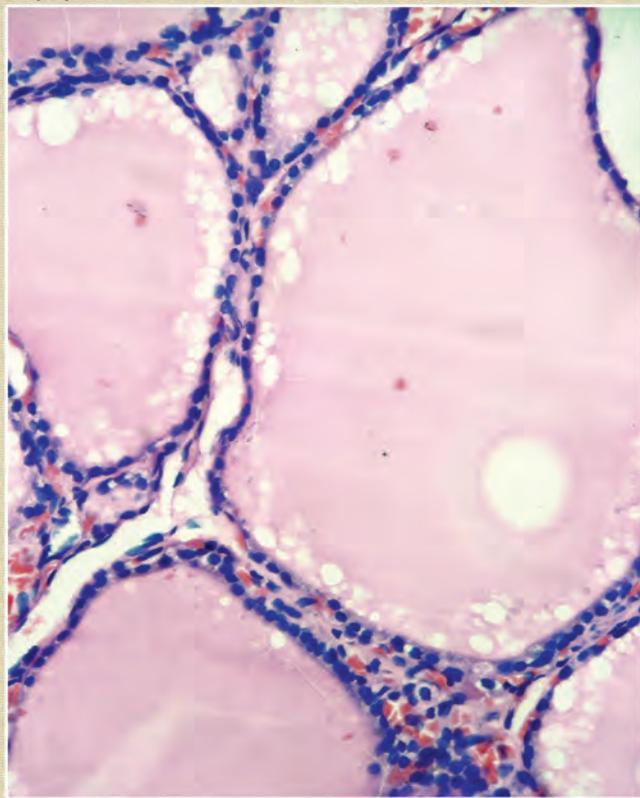


Рис. 5.

Рис. 5. Нормализация формы фолликулов с периферической вакуолизацией коллоида при кратковременной дооперационной медикаментозной терапии гипертиреоза. Увел.: х 300. *Рис. 6.* Оксифильноклеточная метаплазия клеток фолликулярного эпителия с формированием солидных участков пролиферации клеток Ашкинази. Увел.: х 200. Окр. рис. 5, 6 гематоксилином и эозином.

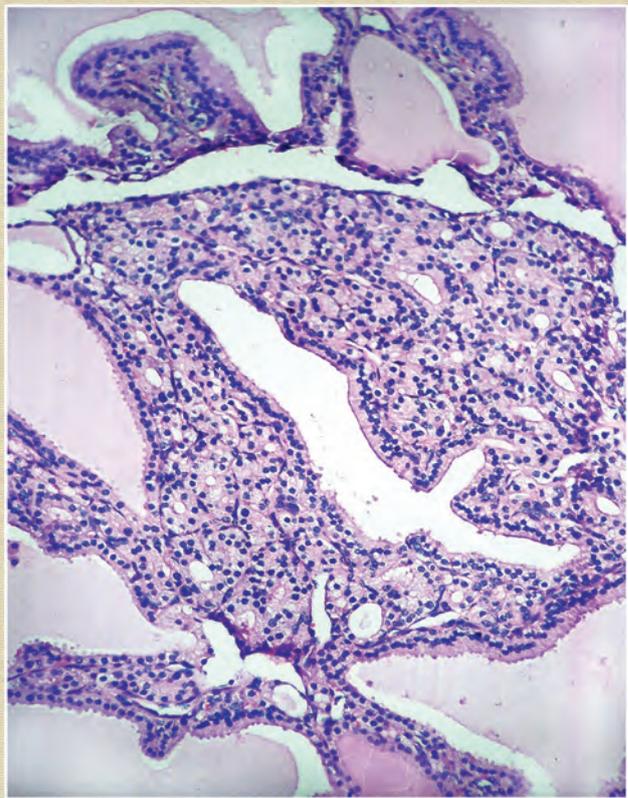


Рис. 6.

(Рис. 3-6 к статье В.А. Туманского и соавт. «Медикаментозный патоморфоз щитовидной железы у больных с клиническим гипертиреозом...» С. 35-38)