

УДК 616.441-003.822

## ХАРАКТЕР МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ЭНДЕМИЧЕСКОМ ЗОБЕ

**Боташева В.С., Калоева А.А., Эркенова Л.Д.**

*ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»,  
Владикавказ, e-mail: anna\_kaloeva@mail.ru;*

*ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»,  
Ставрополь, e-mail: Enver-V@list.ru*

Работа выполнена на операционном материале. Проведено исследование 323 зобноизмененных щитовидных желез, из них диффузный коллоидный зоб составил 43 (13,3%) случая, узловой зоб – 198 (61,3%) и диффузно-узловой зоб – 82 (25,4%). Диффузный коллоидный зоб характеризуется диффузной гиперплазией щитовидной железы, макрофолликулярным строением, избыточным накоплением коллоида, слабо выраженной пролиферацией фолликулярного эпителия. Узловой коллоидный зоб является наиболее частой формой эндемического зоба, характеризуется полиморфным строением, нарушением гистоархитектоники щитовидной железы, выраженной пролиферацией тиреоидного эпителия, формированием узлов-регенератов и наличием выраженных вторичных изменений. Показатели областей ядрышковых организаторов при эндемическом зобе увеличиваются и составляют при диффузном коллоидном зобе  $2,0 \pm 0,03$ , при узловом зобе  $2,3 \pm 0,01$ , пролиферирующем зобе  $3,5 \pm 0,03$ . Происходит увеличение общей площади и плотности гранул. При иммуногистохимическом исследовании выявлено повышение экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 от 5–7% при диффузном коллоидном зобе (контроль – 3–5%) до 70% при пролиферирующем зобе. Экспрессия маркера апоптоза P53 при эндемическом зобе повышена, при диффузном коллоидном зобе индекс P53 составляет 10–15%, при узловом зобе 25–30%, при пролиферирующем зобе 75–80%.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, эндемический зоб, фолликулярный эпителий, области ядрышковых организаторов, протеин Ki-67, протеин P53, тиреоглобулин

## CHARACTER OF MORPHOLOGICAL CHANGES DURING ENDEMIC GOITRE

**Botasheva V.S., Kaloeva A.A., Erkenova L.D.**

*SBEI HPE «North Ossetian State Medical Academy», Vladikavkaz, e-mail: sogma.rso@gmail.com;*

*SBEI HPE «Stavropol State Medical University», Stavropol, e-mail: Enver-V@list.ru*

Work performed on the operating material. A study of 323 goitre reversed thyroid glands, including diffuse colloid goiter was 43 (13,3%) cases, nodular goiter 198 (61,3%) cases and diffuse nodular goiter 82 (25,4%) cases. Diffuse colloid goiter is characterized by diffuse hyperplasia of the thyroid gland, makro follicular structure, excessive accumulation of colloid, mild proliferation of follicular epithelium. Nodular colloid goiter is the most common form of endemic goiter is characterized by a polymorphic structure, violation histoarchitectonics thyroid, severe thyroid epithelium proliferation, formation of nodes and regenerates the presence of pronounced secondary changes. Indicators of nucleolar organizer regions with endemic goitre and increased up in diffuse colloid goiter  $2,0 \pm 0,03$ , with nodular goiter  $2,3 \pm 0,01$ , proliferating goiter  $3,5 \pm 0,03$ . There is an increase of the total area and density of the granules. Immunohistochemical studies found an increased expression of markers of cell proliferation by Ki-67 at 5,7% colloidal diffuse goiter (control – 5,3%) to 70% when proliferating goiter. Expression of apoptosis marker p53 endemic goitre enhanced with diffuse colloid goiter index P53 is 10–15%, and 25–30% of thyroid nodules, goiter proliferating at 75–80%.

**Keywords:** thyroid, goiter, follicular epithelium, nucleolar organizer region, protein Ki-67, p53 protein, thyroglobulin

Эндемический зоб – увеличение щитовидной железы, обусловленное дефицитом йода в данном регионе. Йод поступает в организм человека в основном с продуктами питания растительного и животного происхождения. Небольшая часть йода поступает в организм с водой и воздухом. Йод используется для синтеза гормона щитовидной железы. Дефицит йода приводит к развитию эндемического зоба. Эндемический зоб – это диффузное увеличение щитовидной железы, встречающееся в популяции более чем у 5 детей препубертатного возраста, обусловленное дефицитом поступления в организм йода или други-

ми зобогенными факторами. Для регионов зобной эндемии характерен феномен возрастной трансформации диффузного зоба в узловой [1, 2, 6, 8].

В последние годы большинство исследователей отмечают рост напряженности зобной эндемии, расширение ее границ, что связано с йодным дефицитом и отсутствием массовых профилактических мероприятий. Йодный дефицит выявлен практически по всей территории Российской Федерации: в Карелии, верховьях Волги, некоторых районах Марийской республики, на Урале, Северном Кавказе, Забайкалье. По данным ВОЗ в целом на Земле

в регионах йодного дефицита проживают 1,5 миллиарда людей, у 600 миллионов из них имеется увеличение щитовидной железы, а у 40 миллионов – выраженная умственная отсталость в результате йодной недостаточности [3, 7, 10].

В последние годы наблюдаются некоторые особенности зобной эндемии: во-первых, довольно часто зобная эндемия более выражена, чем можно было ожидать при уровне дефицита йода в данном регионе. Во-вторых, проведение йодной профилактики в этих регионах значительно снижает напряженность зобной эндемии, но не ликвидирует ее полностью. В-третьих, лечение эндемического зоба йодсодержащими препаратами нормализует размеры щитовидной железы лишь у половины пациентов. В-четвертых, в структуре тиреоидной патологии все большее место занимает аутоиммунный тиреоидит. В-пятых, зобную эндемию стали фиксировать в йоднаполненных регионах. В связи с этим формирование зобной эндемии связывают с ухудшением экологической обстановки и воздействием выбросов промышленных предприятий, а именно воздействием солей тяжелых металлов, марганецсодержащей полиметаллической пыли, радионуклеиды [5, 9].

Зобная эндемия может наблюдаться не только в йоддефицитных, но и в йоднаполненных регионах при наличии других природных струмогенных факторов или же неблагоприятной экологической обстановки [4].

Учитывая факт значительного распространения в России йоддефицитных и экологически загрязненных регионов эндемический зоб в настоящее время чаще имеет смешанный характер.

**Цель исследования:** определить характер морфологических изменений при эндемическом зобе и выявить критерии риска рецидивирования и дисплазии.

**Задачи исследования**

1. Изучить характер патологических процессов в щитовидной железе при различных формах зоба.

2. Исследовать области ядрышковых организаторов тиреоцитов при различных формах зоба.

3. Выявить комплекс иммуногистохимических критериев диагностики эндемического зоба.

#### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на операционном материале в гистологической лаборатории кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО СтГМУ. Операционный материал получен у 323 больных во время операции

по поводу различных заболеваний щитовидной железы в ЛПУ г. Владикавказ.

Проводили макроскопическое и микроскопическое исследование материала. Из всех узлов и подозрительных участков брали кусочки для гистологического исследования. Кусочки фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили через спирты возрастающей крепости и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, толуидиновым синим по Маллори в модификации Гейденгайна, ШИК-реакция.

С целью выявления областей ядрышковых организаторов срезы окрашивали азотнокислым серебром по методу D. Plofon J. Crocker.

Для иммуногистохимического исследования кусочки щитовидной железы фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, готовили парафиновые блоки и делали серийные срезы с каждого блока толщиной 5 мкм. Иммуногистохимическое исследование проводили непрямым иммунопероксидазным методом с восстановлением антигенной специфичности.

Проведено морфометрическое исследование: измеряли площадь ядра фолликулярных клеток, площадь клеток, определяли ядерно-цитоплазматическое соотношение.

В качестве контрольного материала использовали щитовидные железы умерших, которые постоянно проживали в республике.

Материал распределен на 3 группы: диффузный коллоидный (нетоксический) зоб составил 43 случая (13,1%), узловой коллоидный зоб 198 случаев (61,3%), диффузно-узловой зоб 82 случая (25,4%).

Из 323 случаев мужчины составили 54 случая (16,7%), женщины 269 случаев (83,3%). Соотношение мужчин и женщин составило 1:6, что совпадает с данными литературных источников.

Эндемический зоб наиболее часто диагностируется в возрасте от 30 до 50 лет, пик заболеваемости приходится на 40–50 лет. В дальнейшем количество наблюдений постепенно уменьшается.

#### **Результаты исследования и их обсуждения**

Эндемический зоб – это увеличение щитовидной железы без изменения ее функции. Эндемический зоб может быть диффузным, узловым и диффузно-узловым. По морфологической структуре является коллоидным зобом. В нашем материале диффузный коллоидный (нетоксический) зоб составил 43 случая (13,3%), узловой зоб составил 198 случаев (61,3%), диффузно-узловой зоб составил 82 случая (25,4%).

Диффузный коллоидный (нетоксический) зоб характеризуется диффузной гиперплазией щитовидной железы без образования узлов. Микроскопически: диффузный коллоидный зоб состоит из крупных фолликулов, выстланных кубическим эпителием. Фолликулы заполнены гомогенным эозинофильным коллоидом и разделены прослойками соединительной ткани. Процессы

пролиферации фолликулярного эпителия выражены слабо, встречаются единичные внутрифолликулярные сосочковые структуры и мелкие подушки Сандерсона. При диффузном коллоидном зобе нередко наблюдается резкое расширение фолликулов с последующим образованием коллоидных кист. В таких фолликулах кубический эпителий уплощается и становится плоским.

Узловой зоб макроскопически представлен одним или несколькими узлами (полинодозный зоб). Размеры узлов составляют от 2,5 до 16 см в диаметре. Поверхность узлов неровная, светло-розового цвета, на разрезе ткань узлов имеет пестрый вид за счет кровоизлияний и плотных белых очагов.

Микроскопически узловые зобы имеют полиморфное строение. Различают микрофолликулярный, макрофолликулярный и микро-макрофолликулярный зобы. Узлы окружены соединительнотканной капсулой. Для узловых зобов характерны выраженные вторичные изменения: склероз и гиалиноз стромы, образование холестериновых гранул, петрификация, оссификация, некроз с образованием ложных кист.

В узловых зобах наблюдается выраженная пролиферация интрафолликулярного и экстрафолликулярного эпителия. Пролиферация интрафолликулярного эпителия приводит к образованию многочисленных внутрифолликулярных сосочковых структур разной величины и формы. Сосочки образованы фолликулярным эпителием. Пролиферация экстрафолликулярного эпителия сопровождается образованием эпителиальных почек, которые оттесняют базальную мембрану и вдаются в просвет фолликулов с образованием подушек Сандерсона.

В узловых зобах в результате выраженных пролиферативных процессов образуются узлы, имеющие трабекулярное, микрофолликулярное или папиллярное строение. Указанные узлы имеют структуры, подобные строению щитовидной железы эмбрионального и фетального периодов. Описанные узлы могут быть источником развития доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы и расцениваются нами как дисплазии III степени.

Проведено исследование областей ядрышковых организаторов при диффузном коллоидном зобе, при узловом зобе, диффузно-узловом, пролиферирующем зобе и в клетках фолликулярного эпителия контрольной группы. Проводили подсчет гранул серебра в 30 полях зрения, выбранных произвольно при увеличении  $\times 900$  под иммерсией. При подсчете обращали осо-

бое внимание на общее количество гранул, общую площадь гранул, плотность гранул и их расположение: внутриядрышковое и внеядрышковое.

Общее количество гранул серебра в контрольной группе составило  $1,9 \pm 0,01$ . Гранулы окрашены в темно-коричневый цвет, округлой формы, одинаковой величины, располагались внутри ядрышек друг против друга.

При диффузном коллоидном зобе гранулы серебра окрашивались в темно-коричневый цвет, располагались только внутри ядрышек. Общее количество гранул составило  $2,09 \pm 0,03$ .

При узловом зобе общее количество гранул составило  $2,3 \pm 0,01$ . Все гранулы располагались внутри ядрышек, окрашивались в коричневый цвет. Встречались отдельные гранулы, окрашенные более интенсивно. Форма и размеры гранул не отличались от контрольной группы.

При диффузно-узловом зобе общее количество гранул серебра составило в среднем  $2,2 \pm 0,03$ , в узлах микрофолликулярного строения общее количество гранул составило около  $2,3 \pm 0,03$ , а в узлах макрофолликулярного строения в среднем  $2,1 \pm 0,02$ . Гранулы окрашены в коричневый цвет, однако в микрофолликулярных узлах гранулы окрашены более интенсивно.

При пролиферирующем зобе общее количество гранул составило в среднем  $3,56 \pm 0,03$ , что превышает контрольную группу почти в 2 раза. Гранулы крупнее, окрашены более интенсивно, круглой формы с ровными краями. Встречаются клетки с одной большой гранулой в центре. В большинстве наблюдений в пролиферирующих зобах гранул больше, они одинаковой величины и располагаются внутри ядра.

Общая площадь гранул ядрышковых организаторов в контрольной группе составила  $0,08 \pm 0,02$  мкм.

При диффузном коллоидном зобе общая площадь гранул увеличивается незначительно и составляет  $0,1 \pm 0,03$  мкм. При узловых зобах общая площадь гранул увеличивается и составляет  $0,12 \pm 0,02$ , при диффузно-узловом зобе в микрофолликулярных узлах  $0,13 \pm 0,01$  мкм, а в макрофолликулярных очагах  $0,1 \pm 0,02$  мкм. Значительное увеличение общей площади гранул наблюдается при пролиферирующем зобе почти в 2 раза и составляет  $0,25 \pm 0,03$  мкм.

Плотность гранул серебра в контрольной группе составила  $0,07 \pm 0,01$ , при диффузном коллоидном зобе  $0,075 \pm 0,03$ , при узловом зобе  $0,09 \pm 0,01$ , при диффузно-узловом зобе плотность гранул колебалась

от  $0,07 \pm 0,02$  до  $0,09 \pm 0,01$  в зависимости от строения узла. Наибольшая плотность гранул серебра выявлена при пролиферирующем зобе и составила  $0,21 \pm 0,03$ .

Проведено иммуногистохимическое исследование щитовидных желез с использованием моноклональных антител Ki-67. В препаратах щитовидной железы оценивали пролиферативную активность клеток фолликулярного эпителия в контрольной группе и при различных видах эндемического зоба. Ki-67 является маркером клеточной пролиферации в определенных стадиях митоза и окрашивает делящиеся тиреоциты.

В контрольной группе щитовидных желез выявлена позитивная реакция на маркер клеточной пролиферации Ki-67. Экспрессия Ki-67 в клетках фолликулярного эпителия составила 3–5%. Ядра указанных клеток окрашивались в коричневый цвет.

При диффузном коллоидном зобе макрофолликулярного строения с уплощением и атрофией фолликулярного эпителия выявлена слабо позитивная реакция на маркер клеточной пролиферации Ki-67. Экспрессия Ki-67 обнаружена в 5–7% клеток.

При узловом коллоидном зобе микромакрофолликулярного строения с умеренной пролиферацией фолликулярного эпителия выявлена позитивная реакция на маркер клеточной пролиферации Ki-67. Величина индекса пролиферации Ki-67 составила 15–20%. Экспрессия маркера наблюдалась в ядрах клеток фолликулярного эпителия с окраской их в темно-коричневый цвет.

При пролиферирующем узловом (многоузловым) зобе экспрессия Ki-67 высокая и составила 70%. Ядра фолликулярных клеток окрашены в коричневый цвет.

Экспрессия протеина P53 (маркера клеточного апоптоза) оценивалась в контрольной группе и при различных видах эндемического зоба. В контрольной группе экспрессия протеина P53 составила 5–7%. Ядра клеток окрашивались в коричневый цвет.

При диффузном коллоидном зобе с расширенными фолликулами, выстланными уплощенным эпителием, ядерная экспрессия P53 составила 10–15%. Ядра тиреоцитов окрашивались в коричневый цвет.

При узловом и многоузловым коллоидном зобе выявлена умеренная позитивная экспрессия маркера клеточного апоптоза P53 в ядрах тиреоцитов. Индекс пролиферации P53 составил 25–30%. Ядра клеток окрашивались в коричневый цвет.

Высокая экспрессия протеина P53 наблюдалась в ядрах тиреоцитов при про-

лиферирующем зобе. Выявлена яркая позитивная реакция с окраской ядер в темно-коричневый цвет. Индекс P53 составил 75–80%.

Проведено иммуногистохимическое исследование зобноизмененных щитовидных желез с использованием антигена тиреоглобулина, отмечалось яркое цитоплазматическое окрашивание антигеном тиреоглобулина в коричневый цвет. Экспрессия наблюдалась в цитоплазме тиреоцитов.

При диффузном коллоидном зобе отмечается максимально выраженная экспрессия тиреоглобулина в цитоплазме тиреоцитов. Цитоплазма окрашена в коричневый цвет. При узловом (многоузловым) зобе наблюдается умеренная позитивная реакция на тиреоглобулин. Цитоплазма тиреоцитов окрашена в коричневый цвет. При пролиферирующем зобе отмечена позитивная реакция на тиреоглобулин. Однако распределение тиреоглобулина неравномерное.

### Выводы

Исследование операционного материала показало, что эндемический зоб понятие неоднородное и включает в себя диффузный коллоидный зоб, узловый (многоузловой) зоб и диффузно-узеловой зоб. Наиболее частой формой эндемического зоба является узловой зоб (61,3%), который характеризуется наличием узла с нечеткой выраженной капсулой, полиморфностью строения, нарушением гистологической структуры, пролиферацией эпителия, вторичными изменениями.

Показатели областей ядрышковых организаторов при эндемическом зобе увеличиваются и составляют при диффузном коллоидном зобе  $2,0 \pm 0,03$ , при узловом зобе  $2,3 \pm 0,01$ , пролиферирующем зобе  $3,5 \pm 0,03$ . Происходит увеличение общей площади и плотности гранул.

При эндемическом зобе выявлено повышение экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 от 5–7% при диффузном коллоидном зобе (контроль – 3–5%) до 70% при пролиферирующем зобе. Экспрессия маркера апоптоза P53 при эндемическом зобе повышена, при диффузном коллоидном зобе индекс P53 составляет 10–15%, при узловом зобе 25–30%, при пролиферирующем зобе 75–80%.

Комплексное гистологическое, гистохимическое, морфометрическое, иммуногистохимическое исследование и определение показателей ядрышковых организаторов позволило определить объективные критерии, степени зобной пролиферации, возможности рецидива зоба и риска малигнизации.

## Список литературы

1. Боташева В.С. Показатели активности ядрышковых организаторов при патологии щитовидной железы // Архив патологии. – 2000. – № 1. – т. 62 – С. 21–24.
2. Голдырева Т.П., Терещенко И.В., Рахманова Л.В. Изменения щитовидной железы у населения Пермского региона по данным ультразвукового исследования // Клиническая медицина. – 2006. – № 9. – С. 52–55.
3. Иванов Ю.В., Соловьев Н.А., Чудных С.М. Современные аспекты диагностики заболеваний щитовидной железы // Лечащий врач. – 2004. – № 6. – С. 26–28.
4. Касаткина Э.П. Диффузный нетоксический зоб // Пробл. эндокринологии. – 2001. – т. 47, № 4. – С. 3–6.
5. Павлов А.В., Гансбургский М.А., Гансбургский А.Н., Шашкина М.В., Миро Т.Л. Использование микроядерного теста для выявления генотоксических повреждений щитовидной железы // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 1. – С. 99–102.
6. Свириденко Н.Ю. Функциональная автономия щитовидной железы // Врач. – 2002. – № 7. – С. 21–23.
7. Трошина Е.А., Платонова Н.М. Современные стандарты эпидемиологических исследований в тиреодологии // Пробл. эндокринологии. – 2006. – т. 52, № 4. – С. 39–42.
8. Фадеев В.В., Лесникова С.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность // Пробл. эндокринологии. – 2003. – т. 49, № 2. – С. 23–29.
9. Овсянникова Л.М., Боярська О.Я., Копилова О.В., Альохіна С.М., Носач О.В., Карпенко Н.О., Іванців А.О. Стан тиреоїдної системи у дітей в регіонах йодного дефіциту за умов дії факторів Чорнобильської катастрофи // Пробл. ендокринної патол. – 2007. – № 2. – С. 18–25.
10. Becker W., Schicha H. The thyroid // Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag. – 2002. – Vol – 29, № 2. – P. 401–403.

## References

1. Botasheva V.S. Pokazateli aktivnosti yadryshkovykh organizatorov pri patologii shchitovidnoj zhelezy // Zhurnal Arhiv patologii. 2000. no. 1. tom 62 pp. 21–24.
2. Goldyreva T.P., Tereshchenko I.V., Rahmanova L.V. Izmeneniya shchitovidnoj zhelezy u naseleniya Permskogo re-

giona po dannym ul'trazvukovogo issledovaniya // Klinicheskaya medicina. 2006. no. 9. pp. 52–55.

3. Ivanov YU.V., Solov'ev N.A., CHudnyh S.M. Sovremennyye aspekty diagnostiki zabolevanij shchitovidnoj zhelezy // Lechashchij vrach. 2004. no. 6. pp. 26–28.
4. Kasatkina E.H.P. Diffuznyj netoksicheskiy zob // Probl. ehndokrinol. 2001. t. 47, no. 4. pp. 3–6.
5. Pavlov A.V., Gansburgskij M.A., Gansburgskij A.N., SHashkina M.V., Miro T.L. Ispol'zovanie mikroyadernogo testa dlya vyyavleniya genotoksicheskikh povrezhdenij shchitovidnoj zhelezy // Byulleten' ehksperim. biologii i mediciny. 2006. T. 141, no. 1. pp. 99–102.
6. Sviridenko N.YU. Funkcional'naya avtonomiya shchitovidnoj zhelezy // Vrach. 2002. no. 7. pp. 21–23.
7. Troshina E.A., Platonova N.M. Sovremennyye standarty ehpidemiologicheskikh issledovanij v tireoidologii // Probl. ehndokrinol. 2006. t. 52, no. 4. pp. 39–42.
8. Fadeev V.V., Lesnikova S.V. Autoimmunnye zabolevaniya shchitovidnoj zhelezy i beremennost' // Probl. ehndokrinol. 2003. t. 49, no. 2. pp. 23–29.
9. Ovsyannikova L.M., Boyars'ka O.YA., Kopilova O.V., Al'ohina S.M., Nosach O.V., Karpenko N.O., Ivanciv A.O. Stan tireoidnoi sistemi u ditej v regionah jodnogo deficitu za umov dii faktoriv CHornobil's'koї katastrofi // Probl. endokrinnoi patol. 2007. no. 2. pp. 18–25.
10. Becker W., Schicha H. The thyroid // Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag. 2002. Vol 29, no. 2. pp. 401–403.

## Рецензенты:

Коробкеев А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь;

Бондарь Т.П., д.м.н., профессор, директор Института живых систем, зав. кафедрой медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации, ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 12.02.2015.