

железы на клетках из ткани диффузного токсического зоба может служить дифференциально-диагностическим тестом для разграничения тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса и "хашитоксикога".

ЛИТЕРАТУРА

1. Кандрор В. И. // Пробл. эндокринологии. — 1988. — № 1. — С. 34—40.
2. Касаткина Э. П., Соколовская В. Н., Ибрагимов Г. В. и др. // Там же. — 1986. — № 2. — С. 9—12.
3. Кедя Ю. М., Крюкова И. В., Кандрор В. И. и др. // Вестн. Рос. АМН. — 1994. — № 2. — С. 33—39.
4. Крайнова С. И., Кандрор В. И. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 6. — С. 46—50.
5. Мкртумова Н. А., Крайнова С. И., Свириденко Н. Ю. и др. // Там же. — 1991. — № 3. — С. 12—15.
6. Мкртумова Н. А., Алексеева Р. М., Бурая Т. И. и др. // Там же. — 1994. — № 2. — С. 39—42.
7. Свириденко Н. Ю. Иммунологические аспекты патогенеза диффузного токсического зоба и действия тиреостатической терапии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
8. Свириденко Н. Ю., Мкртумова Н. А., Крайнова С. И. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 1. — С. 15—17.
9. Adams D. D., Purves H. D. // Proc. Univ. Otago Med. Sch. — 1956. — Vol. 34. — P. 11—12.
10. Bogner U., Schleusenes H., Wall J. R. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 59. — P. 734—737.
11. Chiovato L., Vitti P., Santini F. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 71. — P. 40—45.
12. Konishi J., Jida Y., Endo K. et al. // Ibid. — 1983. — Vol. 57. — P. 544—549.
13. Konishi J., Jida Y., Kosagi K. et al. // Ann. intern. Med. — 1985. — Vol. 103. — P. 26—31.
14. Portmann L., Hamada N., Heinrich G. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 61. — P. 1001—1003.
15. Rapoport B., Filetti S., Takai N. et al. // Metabolism. — 1982. — Vol. 31. — P. 1159.
16. Roitt I. M., Doniach D., Campbell R. N. et al. // Lancet. — 1956. — Vol. 2. — P. 820.
17. Sanders J., Kato R., Oda Y. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1996. — Suppl. 6. — P. 17.
18. Sauthgate K., Greagh F., Teece M. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1984. — Vol. 20. — P. 539—543.
19. Tramontano D., Cushing G. W., Moses A. G. et al. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 119. — P. 940.
20. Tyutiulkova S., Kazatkin K., Srinivas K. // J. Immunol. — 1995. — Vol. 154. — P. 3328.
21. Volpe R. (Ed.). Autoimmune Disease of the Endocrine System. — New York, 1990. — P. 150—154.
22. Zakarija M., McKenzie J. M., Banovac K. // Ann. intern. Med. — 1980. — Vol. 93. — P. 28—32.

Поступила 09.10.96

V. I. Kandrор, I. V. Kryukova, S. I. Krainova, N. A. Mkrтumova, Yu. M. Keda, N. Yu. Sviridenko, E. N. Bazarova, N. V. Latkina — ANTITHYROID ANTIBODIES AND AUTOIMMUNE DISEASES OF THE THYROID

Summary. The significance and mechanisms of action of different antithyroid antibodies in diffuse toxic goiter (Graves' disease) and chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's disease) are analyzed. Antibodies immediately decreasing the level of cAMP in isolated thyrocytes were revealed in the sera of adolescents with juvenile struma, often resulting from lymphocytic thyroiditis. Complement-fixing cytotoxic antibodies are heterogeneous in patients with Graves' diseases and Hashimoto's thyroiditis. Thyrocytes from the tissue of diffuse toxic goiter are resistant to the cytolytic effect of such antibodies from patients with Graves' diseases but not from patients with Hashimoto's thyroiditis. The causes and mechanisms of development of resistance of thyrocytes from diffuse toxic goiter to antibody-dependent complement-mediated cytotoxicity of sera from patients with Graves' disease and the possibility of using this phenomenon as a differential diagnostic test are discussed.

© М. Э. БРОНШТЕЙН. 1997

УДК 616.441-076.5

М. Э. Бронштейн

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Цитологическая диагностика различных заболеваний человека широко применяется в современной медицине, особенно для ранней дооперационной диагностики новообразований разных органов и тканей. Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия с последующим микроскопическим исследованием ее цитограммы — одна из интегральных частей диагностической цитологии, в том числе при диагностике заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Методы, используемые для верификации различных вариантов тиреоидной патологии (пальпация, ультразвуковое исследование — УЗИ, сцинтиграфия, биохимические и иммунологические тесты и др.), далеко не всегда позволяют уточнить характер патологических изменений в ЩЖ. Например, холодные узлы (по данным сканирования) лишь в части случаев оказываются злокачественными новообразованиями ЩЖ, как и основная масса узловых зобов у больных из регионов, эндемичных по зобу; в большинстве случаев нет нужды в их оперативном удалении. И только микроскопическое исследование пунктатов ЩЖ, особенно ее узловых образований, позволяет уточнить диагноз и принять адекватное решение о характере лечебных мер. Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия ЩЖ относится к неин-

вазивным морфологическим диагностическим средствам, позволяющим практически со 100 % долей вероятности поставить правильный диагноз. Вместе с тем, поскольку ЩЖ является эпителиальным органом, в структурах которого клетки тесно "спаяны" между собой, клеточные связи рвутся с трудом, что крайне затрудняет получение информативного материала для последующего микроскопического исследования. Для облегчения процесса получения материала на иглу, которой производят пункционную биопсию, в Эндокринологическом научном центре РАМН стали наносить насечки на расстоянии примерно 0,5—0,7 см от острого конца иглы (канд. мед. наук А. В. Антонов), что позволяет брать материал, как гарпуном, без аспирации и получать обильный пунктат. При ишемизации пунктируемого участка железы удается получить обильный пунктат практически без примеси периферической крови (канд. мед. наук И. В. Пантелеев). Полученный таким образом материал наносят на обезжиренное предметное стекло и с помощью шлифованного предметного стекла получают мазок (аналогично мазку крови). Высушенные на воздухе мазки окрашивают по Маю—Грюнвальду—Гимзе. Ежегодно мы исследуем от 1,5 до 2,5 тыс. пункционных биопсий от больных с различной па-

тологией. Информативность полученного материала во многом зависит от опыта и умения хирурга. Скучные пунктаты, как правило, малоинформативны и позволяют лишь описать пунктат без заключения о характере патологических изменений в ЩЖ. Обильные клеточные пунктаты из разных точек железы, особенно при подозрении на диффузную и (или) сочетанную патологию, дают возможность поставить окончательный диагноз.

Наш многолетний опыт исследования пунктатов ЩЖ в сопоставлении в значительной части случаев с результатами последующего гистологического исследования операционного материала у тех же больных, а также с данными литературы позволяет нам описать подходы к оценке исследуемого пунктата и микроскопические критерии, в том числе цитологические, для диагностики известных заболеваний ЩЖ.

При микроскопическом исследовании окрашенных мазков пунктатов ЩЖ следует учитывать количество полученного материала, его клеточный состав, наличие коллоида, его состояние (плотность — густой, жидкий). При оценке паренхиматозного компонента пунктата — тиреоцитов (фолликулярных, или так называемых А-клеток) — следует учитывать их форму и размеры; моно- или полиморфность; изолированные они или формируют агрегаты; количество клеток в агрегате, отражающее пролиферативную активность клеток; особенности агрегатов и скоплений; наличие тяжей, клеточных шаров. Исследуя тиреоциты, нужно обращать внимание на текстуру цитоплазмы, ее окрашиваемость, наличие включений (их особенности и окрашиваемость), на признаки, отражающие функциональную активность клетки, в том числе на число, размеры и форму ядер, их положение в клетке; характер хроматина, распределение и окрашиваемость его частиц; наличие ядрышек, цитоплазматических включений, вакуолей, фигур митоза и признаков amitического деления и оценивать ядерно-плазменное отношение. Особое внимание следует обращать на признаки, отражающие реакцию организма на патологический процесс: наличие транссудата, экссудата, фибрина, некротических масс, детрита, признака дистрофических изменений клеток; на присутствие крови в пунктате и ее происхождение — из кровеносных сосудов железы или из очагов кровоизлияний в ней. При правильном проведении пунктирной биопсии и ишемизации пунктируемого участка периферическую кровь, как правило, берут только при диффузном токсическом зобе (ДТЗ), когда железа необычайно богато васкуляризирована. Наличие периферической крови в пунктате ЩЖ при ДТЗ — важный критерий в цитологической диагностике этого заболевания. Напротив, присутствие крови из очага кровоизлияния (измененные эритроциты, отсутствие среди них лейкоцитов, наличие макрофагов, в том числе гемосидерофагов) является, хотя и косвенным, но все же достоверным признаком наличия узла в железе, чаще всего — узлового зоба, реже — аденомы и еще реже — рака, хотя во всех этих случаях кровоизлияния могут иметь место. Реже всего они возникают при диффузных изменениях в железе, причем только в просвете кистозно-расширенного фолликула.

При обнаружении патологических (атипичных) клеток следует прежде всего определить их тип (тканевую принадлежность), изолированные они или формируют комплексы, взаимосвязь клеток в комплексах, в частности наличие признаков разобщения (дискомплексации) клеток; типы формируемых комплексов и структур, форму и размеры клеток и их ядер, ядерно-плазменное отношение, особенности цитоплазмы и ее тинкториальные свойства, наличие включений в цитоплазме, их число, размеры и тинкториальные свойства, характер распределения в цитоплазме; особенности ядер (форма, размеры, локализация); характер окрашивания хроматина, наличие ядрышек и их особенности, наличие цитоплазматических включений в ядрах, фигур митоза и другие особенности, способные дать информацию для решения вопроса о характере патологических изменений в железе, по крайней мере в пропунктированном образовании или фокусе.

Цитологическая диагностика заболеваний ЩЖ должна базироваться на данных макро- и микроскопического исследования пунктатов в сопоставлении с результатами клинического обследования, УЗИ и гормональными проявлениями заболевания. Цитологический и морфологический диагнозы по сути являются клинико-патологическим диагнозом. Несовпадение же клинического и цитологического диагнозов является результатом либо неадекватной оценки клинических и лабораторных проявлений заболевания, либо неадекватной оценки цитограммы пунктата, либо (что чаще всего имеет место) того, что патология ЩЖ сочетанная, оказывающая взаимное влияние друг на друга, в связи с чем клинические и лабораторные проявления оказываются как бы "смазанными", не отражающими истинный характер патологических изменений в железе. Так, аутоиммунный тиреоидит (АИТ), особенно атрофический вариант, на фоне которого имеются узловой токсический зоб или токсическая аденома, как правило, не сопровождается признаками нарушения функции ЩЖ (дефицит гормонов ЩЖ вследствие АИТ нивелируется избытком гормонов, вырабатываемых гиперфункционирующим узлом), вследствие чего на периферии отсутствуют проявления нарушения гормонального статуса. В таких ситуациях только при сканировании в ЩЖ обнаруживают горячий (токсический) узел на фоне непоглощающей радиофармпрепарат тиреоидной ткани. УЗИ ЩЖ у таких больных выявит наличие узлового зоба или аденомы на фоне АИТ, но не объяснит отсутствия каких-либо клинических и лабораторных признаков нарушения функции ЩЖ. И только цитологическое исследование пунктатов обеих долей ЩЖ и пальпируемого узлового образования позволит поставить окончательный диагноз: АИТ в сочетании с узловым токсическим зобом (или токсической аденомой).

Цитологическая верификация заболеваний ЩЖ должна базироваться прежде всего на современной общепринятой классификации тиреоидной патологии, в соответствии с которой различают следующие ее варианты.

1. *Зобная болезнь* (так называемые йоддефицитные состояния, эндемический зоб):
 - а) узловой зоб: солитарный, многоузловой или конгломератный, когда узлы интимно спаяны между собой;

- б) диффузный зоб;
- г) смешанный зоб (диффузно-узловой или многоузловой).

II. Аутоиммунные заболевания:

- а) болезнь Грейвса (ДТЗ, базедова болезнь);
- б) АИТ (разнообразные клинические и морфологические варианты).

III. Опухоли.

1. Доброкачественные (аденомы) из А- и В-клеток:
 - а) эмбрионального строения (солидного, трабекулярного, тубулярного);
 - б) микрофолликулярного строения;
 - в) фетального строения (характеризуется наличием участков, образованных микрофолликулами, разбросанными по рыхлой строме, чаще в центре узла; по периферии — фолликулы с коллоидом нормального диаметра);
 - г) фолликулярного строения (только из В-клеток);
 - д) папиллярного строения, в том числе папиллярные цистаденомы.
2. Злокачественные опухоли (раки) из А- и В-клеток:
 - а) папиллярные раки;
 - б) фолликулярные раки;
 - в) смешанные папиллярно-фолликулярные раки;
 - г) низкодифференцированные, недифференцированные или анапластические раки.
3. Раки из С-клеток:
 - а) С-клеточные аденокарциномы разнообразного строения;
 - б) медуллярный рак, нередко с амилоидозом стромы.
4. Опухоли нетиреоидного происхождения:
 - а) лимфомы;
 - б) метастазы.

IV. Тиреоидиты.

1. Острый (гнойный или негнойный).
2. Подострый де Кервена.
3. Специфический (туберкулезный, сифилитический и др.).
4. Риделя.

V. Амилоидоз ЩЖ (как часть системного амилоидоза).

Зобная болезнь, возникающая вследствие дефицита йода, характеризуется прежде всего гипертрофией ЩЖ за счет как ее диффузного увеличения, так и формирования в ней узлов. Известны 2 основных механизма гипертрофии ЩЖ при дефиците йода — накопление коллоида в фолликулах и пролиферация фолликулярных клеток, степень выраженности которой зависит от уровня тиреотропного гормона в крови. Накопление коллоида приводит к растяжению фолликулов и уплощению фолликулярных клеток; при преобладании такого процесса развивается так называемый коллоидный зоб. При гиперстимуляции фолликулярных клеток тиреотропным гормоном усиливается пролиферация тиреоцитов; дифференцировки фолликулов не происходит или формируются мелкие фолликулы без коллоида, в результате развивается так называемый паренхиматозный зоб. Чаще всего мы сталкиваемся со смешанными вариантами зобов — коллоидными, в разной степени пролиферирующими. При пунктировании ЩЖ с такими зобами получают коллоид разной плотности (чаще густой) и тиреоциты. Соотношение этих компонентов отражает морфологический тип зоба: при преобладании коллоида говорят о коллоидном зобе, а при наличии значительного количества тиреоцитов, особенно с признаками пролиферации, — о пролиферирующем коллоидном зобе. При этом степень выраженности пролиферации весьма разнообразна — от частичной до резко выраженной. Подобное строение могут иметь как диффузные, так и узловые зобы. Цитологическими признаками пролифера-

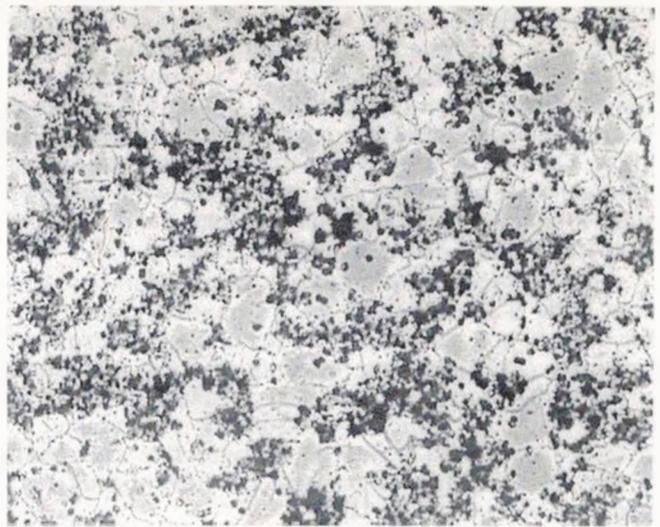


Рис. 1. Кистозный коллоидный узловой зоб. В пунктате — геморрагическая кистозная жидкость с примесью коллоида (в ячейках "сети" кистозной жидкости).

Ув. 60.

ции тиреоцитов являются обилие клеток, наличие укрупненных фолликулярных клеток с достаточно крупными молодыми ядрами; наличие 2 ядерных клеток и более; формирование такими клетками папиллярных и микрофолликулярных структур. Фигуры митоза никогда не встречаются.

Отличительной особенностью узловых зобов является наличие собственной капсулы, отсутствующей в случае фокальных зобных изменений в ЩЖ. Цитологически верифицировать клетки, принадлежащие капсуле узла, невозможно. Поэтому цитологическая диагностика узлового зоба базируется на наличии признаков регрессивных изменений, которые часто возникают в них и крайне редко — в диффузных зобах. При пунктировании узлового зоба с регрессивными изменениями обычно получают кистозную жидкость с примесью коллоида (рис. 1). Микроскопически она выглядит по-разному: она может не окрашиваться, о ее присутствии судят по "сети" из складов, возникающих в результате денатурации белков при фиксации мазков; в складках обычно располагаются измененные эритроциты и гемосидерофаги. Примесь коллоида обуславливает окрашивание кистозной жидкости, причем тем интенсивнее, чем гуще коллоид. Геморрагическая кистозная жидкость характеризуется обилием измененных и (или) лизированных эритроцитов и гемосидерофагов (см. рис. 1). По соотношению сохранившихся, измененных и лизированных эритроцитов можно судить о давности кровоизлияния.

Цитологически, как и гистологически, удается верифицировать узловые зобы разнообразного строения: коллоидные, в пунктате которых преобладает густой коллоид, а эпителиальный компонент представлен небольшим количеством уплощенных и (или) мелких кубических тиреоцитов без признаков пролиферации; коллоидные, частично пролиферирующие узловые зобы, в которых эпителиальный компонент выражен в большей степени, чем в предыдущем варианте, часть клеток — с признаками пролиферации; пролиферирующий коллоидный зоб (эпителиальные клет-

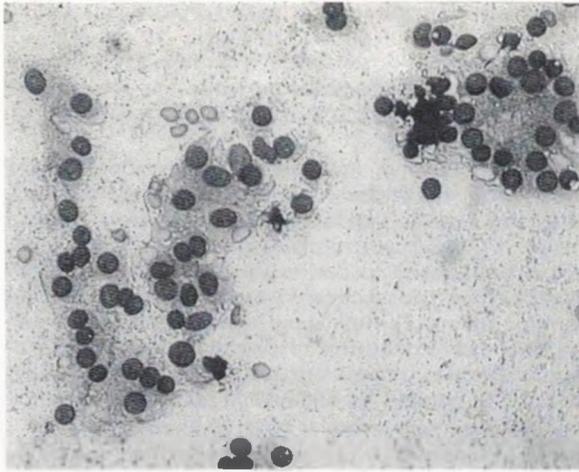


Рис. 2. ДТЗ В пунктате — секретирующий эпителий (капли секрета в апикальной части отдельных клеток и внеклеточно).
Ув. 200.

ки многочисленные, основная их часть или все они с признаками пролиферации). Во всех этих случаях могут иметь место выраженные в разной степени регрессивные изменения, приводящие к кистозной дегенерации узлов. Подобные морфологические варианты характерны и для диффузных зобов, которые верифицируются по сходству цитогрaмм пунктатов из обеих долей и отсутствию выраженных регрессивных изменений в сопоставлении с данными пальпации и УЗИ ЩЖ.

При различных вариантах зобной болезни в ЩЖ нередко наблюдаются морфологические признаки аутоиммунного процесса. Сводятся они обычно к очаговой лимфоидной инфильтрации стромы железы и реже — узловых зобов без признаков повреждения их паренхимы. Эти инфильтраты, как правило, немногочисленные, небольшие, представлены в основном зрелыми лимфоцитами. В этих случаях следует отмечать лишь факт лимфоидной инфильтрации стромы доли и (или) узла.

Такого же рода лимфоидная инфильтрация стромы ЩЖ имеет место и при типичном аутоиммунном заболевании ЩЖ — болезни Грейвса (синонимы: ДТЗ, базедова болезнь, аутоиммунный тиреотоксикоз). Аутоиммунное повреждение железы при этой патологии имеет свои специфические морфологические проявления: усиленную пролиферацию тиреоцитов, которая приводит к диффузной гиперплазии и гипертрофии железы, с одновременным повышением функциональной активности тиреоцитов. Пунктаты ЩЖ при этой патологии обильные, клеточные, со значительной примесью периферической крови. Представлены они большим количеством скоплений укорупченных тиреоцитов с признаками пролиферации и повышения функциональной активности: усилением базофилии цитоплазмы, особенно на апикальном конце клетки; появлением краевой вакуолизации цитоплазмы и секреторных гранул или капель в ней или внеклеточно (рис. 2) вблизи скоплений (капли обычно светло-розового цвета), а также гипертрофией базально расположенных ядер с формированием нередко гигантских

форм, встречаемых в пунктате часто в виде голых ядер-шаров. Последние — довольно типичное явление при ДТЗ, как и наличие изолированных клеток и голых ядер, полиморфных главным образом по размеру. Клетки в скоплениях формируют папиллярные и (или) микрофолликулярные структуры. Коллоид в пунктате, как правило, отсутствует. Обнаруживаемый коллоид большей частью жидкий. Примесь лимфоидных элементов в пунктатах крайне невелика, а на фоне периферической крови отличить их от лимфоцитов крови невозможно. Описанная цитологическая картина характерна для классического варианта ДТЗ. Наличие же в пунктате значительной примеси лимфоидных элементов, в том числе лимфобластов, иммунобластов, пролимфоцитов, отражает выраженную лимфоидную инфильтрацию стромы железы с формированием лимфоидных фолликулов, что свидетельствует о присоединении к имеющемуся аутоиммунному процессу процесса противоположной направленности — хронического лимфоматозного струмита (рис. 3) с образованием антитиреоидных антител, вызывающих в железе гибель тиреоцитов с разрушением железистой ткани и замещение ее лимфоидной и (или) фиброзной соединительной тканью. В последнем случае в пунктате часто встречаются стромальные клетки (фибробласты и фиброциты) и их голые ядра (см. рис. 3), которые могут располагаться и между эпителиальными клетками.

Цитологически удается разграничивать и известные морфологические варианты АИТ: классический (зоб Хашимото, хронический АИТ), хронический лимфоматозный тиреоидит, фиброзный тиреоидит и хронический лимфоматозный и (или) фиброзный струмит (аутоиммунный процесс, возникающий на фоне предсуществующей струмы). Классический вариант (рис. 4) характеризуется обильным клеточным пунктатом практически без примеси коллоида, представленным лимфоидными элементами различной степени зрелости с примесью иммунобластов, плазматических клеток; фагоцитирующими гистиоцитами

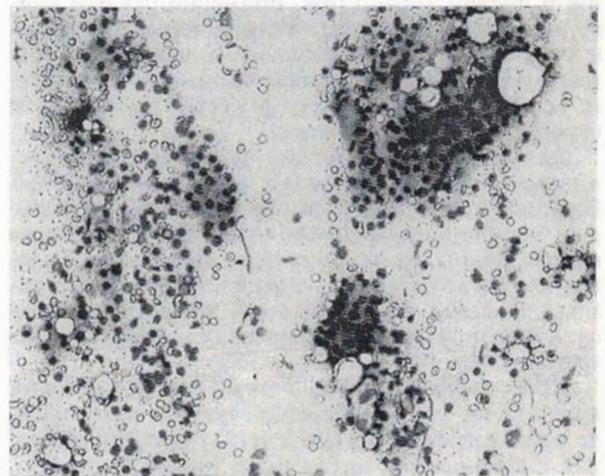


Рис. 3. ДТЗ с явлениями хронического лимфоматозного струмита. В пунктате — обилие тиреоцитов и примесь лимфоидных элементов и стромальных клеток.

Ув. 60.

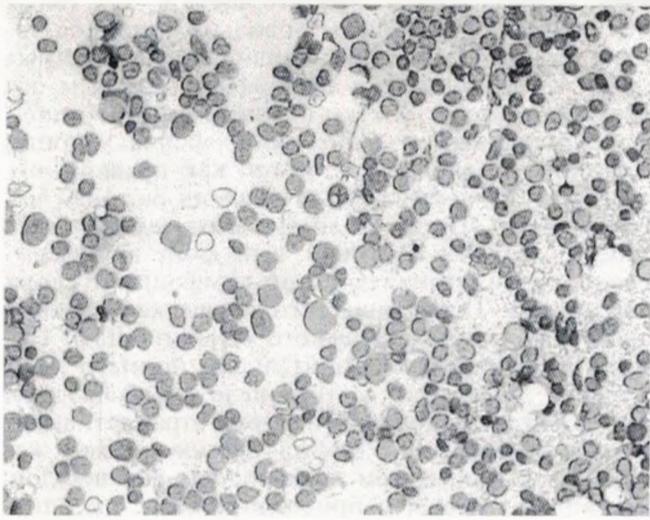


Рис. 4. АИТ, классический вариант. Пунктат обильный, представлен иммунобластами, лимфоцитами разной степени зрелости и плазматическими клетками.

Ув. 400.

(макрофагами), в цитоплазме которых обнаруживаются остатки клеток, ядер и т. д.; единичными многоядерными гигантскими клетками типа клеток инородных тел; стромальными клетками или их ядрами; немногочисленными гистиоцитами и разнообразным, чаще небольшим, количеством тиреоцитов, основную массу которых могут представлять клетки Ашкенази (синонимы: клетки Гюртле, онкоциты, эозинофильные клетки, оксифильные клетки). Во всех случаях наблюдается преобладание лимфоидных элементов над эпителиальным компонентом.

В отличие от классического варианта АИТ хронический лимфоматозный тиреоидит (другой морфологический вариант АИТ) характеризуется более скудным пунктатом, представленным в основном зрелыми лимфоцитами с небольшой примесью клеток светлых центров лимфоидных фолликулов, большим количеством стромальных клеток и числом тиреоцитов, примерно равным числу элементов, основная масса которых уплощена и с признаками дистрофических изменений или трансформирована в клетки Ашкенази. В пунктате встречаются различного размера глыбки плохо окрашивающегося коллоида.

Для фиброзного варианта АИТ характерен прежде всего скудный пунктат, представленный небольшим количеством лимфоидных клеток, большей частью зрелых лимфоцитов, плазматических клеток, таким же количеством стромальных клеток или их ядер и еще меньшим числом эпителиальных клеток (тиреоцитов) — плоских, кубических или низких цилиндрических; коллоид встречается редко.

Хронический лимфоматозный струмит — вариант АИТ на фоне предсуществующего зоба, прежде всего диффузного или смешанного. Лимфоидная инфильтрация выражена в меньшей степени, чем при классическом варианте АИТ, но представлена теми же структурами и, следовательно, соответствующими лимфоидными стромальными клетками, а паренхиматозный компонент представлен разнообразными тиреоцитами, в том чис-

ле пролиферирующими, и разнообразным количеством коллоида разной плотности, отражающими наличие зобных изменений в железе в сочетании с аутоиммунным процессом (рис. 5). Последний может иметь место и в узловых зобах при диффузно-узловых вариантах зоба.

Цитологическая диагностика новообразований ЩЖ (доброкачественных и злокачественных) сложна и ставит перед собой по крайней мере 2 задачи: 1) дифференциальный диагноз с узловым зобом, поскольку любая опухоль подлежит обязательному хирургическому удалению в отличие от узловых зобов; 2) дифференциальный диагноз между доброкачественной и злокачественной опухолью, поскольку объем оперативного вмешательства на ЩЖ зависит от характера роста опухоли.

Источником аденом в ЩЖ являются А- и В-, но не С-клетки. Доброкачественные опухоли (аденомы) из А-клеток имеют разнообразное строение, отражающее степень их дифференцировки. Наименее дифференцированными являются аденомы эмбрионального строения (солидного, трабекулярного и тубулярного; см. рис. 5), а наиболее дифференцированными — аденомы фетального и папиллярного строения. Промежуточное положение занимают аденомы микрофолликулярного строения (рис. 6). Основная масса встречаемых аденом ЩЖ имеет смешанное строение с преобладанием какой-либо из описанных структур. Пунктаты аденом независимо от типа строения обильные, клеточные. Клетки, как и их ядра, обычно крупнее, чем клетки и ядра в узловых зобах. Обращают на себя внимание мономорфность клеточной популяции, усиление базофилии цитоплазмы опухолевых клеток по сравнению с клетками нормальных ЩЖ и узловых зобов, увеличение ядерно-плазменного отношения; клеточные границы более четкие, чем у неопухолевых клеток, а ядра — молодые, с нежной равномерной хроматиновой сетью. Часть клеток в пунктате — изолированные, основная же масса выявляется в виде комплексов — солидных скоплений, трабекул, тубулярных или микрофолликулярных

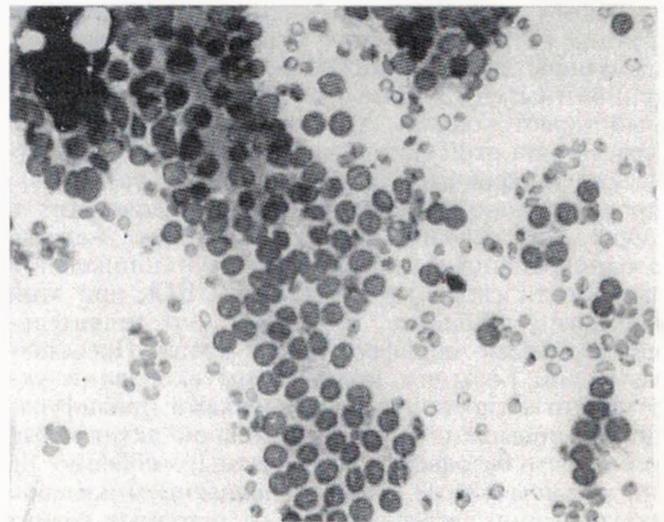


Рис. 5. Аденома эмбрионального строения (тубулярно-солидного). Пунктат обильный, опухолевые клетки мономорфные с гипертрофированными ядрами.

Ув. 400.

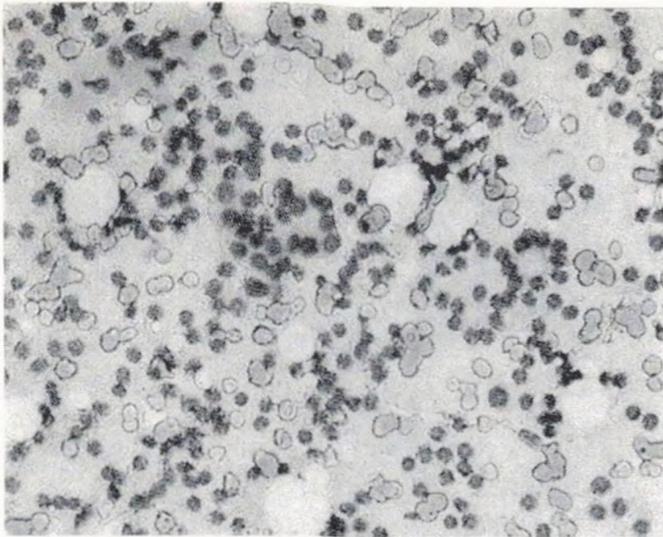


Рис. 6. Аденома микрофолликулярного строения. Пунктат обильный, опухолевые клетки мономорфные с гипертрофированными ядрами, формируют микрофолликулярные структуры.

Ув. 200.

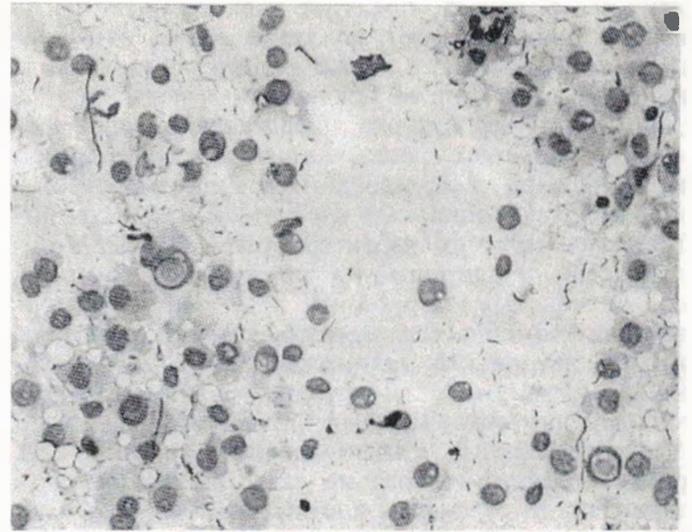


Рис. 8. Папиллярно-фолликулярная аденокарцинома. Пунктат обильный, основная часть клеток изолированные (выраженная дисконкомплексация), в части ядер — цитоплазматические включения, вакуоли.

Ув. 400.

структур, обрывков стенок фолликулов (в аденомах фетального строения) и папиллярных структур (в аденомах папиллярного строения). Коллоид встречается только в пунктатах аденом фетального строения, поскольку они содержат некоторое количество нормальных по размерам фолликулов с коллоидом. Выраженность описанных особенностей клеток аденом зависит от степени их дифференцировки: чем менее зрелая аденома, тем выраженнее особенности, свойственные опухолевым клеткам. В наименее дифференцированных аденомах нередко двуядерные клетки, возможны фигуры митоза; их наличие отражает потенциальную возможность малигнизации опухоли. В аденомах любого типа строения возможны кровоизлияния, их организация с последующим отложе-

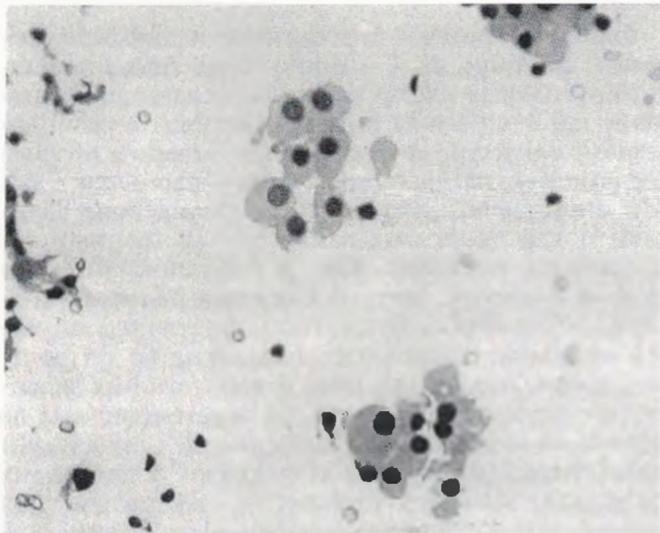


Рис. 7. Аденома из клеток Ашкенази с кистозными изменениями. В пунктате на фоне кистозной жидкости с измененными эритроцитами — скопления из клеток Ашкенази — округло-полигональных с округлыми ядрами и мелкозернистой цитоплазмой.

Ув. 200.

нием солей извести. В пунктатах нередко свидетельства этих процессов — эритроциты на разных этапах лизиса, макрофаги, преимущественно гемосидерофаги, стромальные клетки или их ядра и т. д. Аденомы из В-клеток (клеток Ашкенази) возникают как в нормальной ЩЖ, так и на фоне разнообразной тиреоидной патологии или в сочетании с ней, особенно на фоне аутоиммунных заболеваний ЩЖ, при которых трансформация фолликулярных клеток в клетки Ашкенази — обычное явление, патогномоничное для этих заболеваний. Они, как и аденомы из А-клеток, могут быть солитарными и первично-множественными и имеют сходное строение, хотя наиболее частыми вариантами аденом из В-клеток являются аденомы микрофолликулярно-солидного или фолликулярного строения. В последнем случае отмечается формирование достаточно крупных фолликулов, содержащих густой коллоид. Поэтому в пунктатах таких аденом наряду с клеточным материалом имеется коллоид, представленный скоплениями, изолированными крупными округло-полигональными или слегка вытянутыми клетками с четкими, нередко зазубренными границами, с зернистой серовато-розовой цитоплазмой и округлыми ядрами, расположенными эксцентрично; ядра, как правило, мономорфные в отличие от ядер клеток Ашкенази, встречающихся при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, где они нередко гигантские, уродливые. Опухолевые В-клетки могут формировать не только солидные структуры, но и фолликулы разнообразного размера и папиллярные структуры. В аденомах из В-клеток любого типа строения, как и в аденомах из А-клеток, возможны регрессивные изменения (рис. 7).

По существующим в настоящее время представлениям доброкачественные опухоли из С-клеток ЩЖ не формируются.

Злокачественные новообразования ЩЖ представлены в основном раками разной степени дифференцировки из всех типов тиреоидных клеток — А, В и С. Наиболее часто встречаемыми в эн-

докринологической практике являются раки из А-клеток папиллярного, фолликулярного или смешанного строения, а также фолликулярно-солидные раки. Все они, за исключением папиллярных раков, растущих в кисте, представляют собой фокусы опухолевого роста, лишенные собственной капсулы. При пунктировании этих новообразований получают обильный клеточный материал, цитограмма которого характеризуется большим количеством изолированных клеток или комплексов опухолевых клеток (рис. 8) — гипертрофированных атипичных тиреоцитов с четко выраженными клеточными границами, резко базофильной цитоплазмой, гипертрофированными ядрами, нередко содержащими ядрышки. Ядра молодые, пузыревидные, с нежной хроматиновой сетью, располагаются центрально или эксцентрично в зависимости от формы клетки. В части ядер имеются цитоплазматические включения и структуры, напоминающие спилы ствола дерева (рис. 9), а также вакуоли. В комплексах, представляющих собой обрывки стенок фолликулов, мелкие фолликулы, солидные опухолевые структуры, отмечается выраженная дисконкомплексация клеток, приводящая к их разобщению, в результате чего в пунктате имеется значительное количество изолированных клеток. Дисконкомплексация клеток и наличие в ядрах цитоплазматических включений — цитологические признаки, патогномоничные для А-клеточных раков ЩЖ. Для цитогрмм пунктатов папиллярных раков характерно также присутствие папиллярных структур и наличие в ядрах, помимо цитоплазматических включений, складок или бороздок вдоль длинной оси ядра. Если опухоль представляет собой склерозирующую аденокарциному, в пунктате встречаются и стромальные клетки, а если опухоль растет в кисте (основная масса папиллярных раков), в пунктате имеется кистозная жидкость с примесью плохо окрашивающегося коллоида. В случае папиллярной цистаденокарциномы — редкого варианта папиллярного рака ЩЖ — диагноз ставят на основании присутствия в пунктате, помимо обрывков опухо-

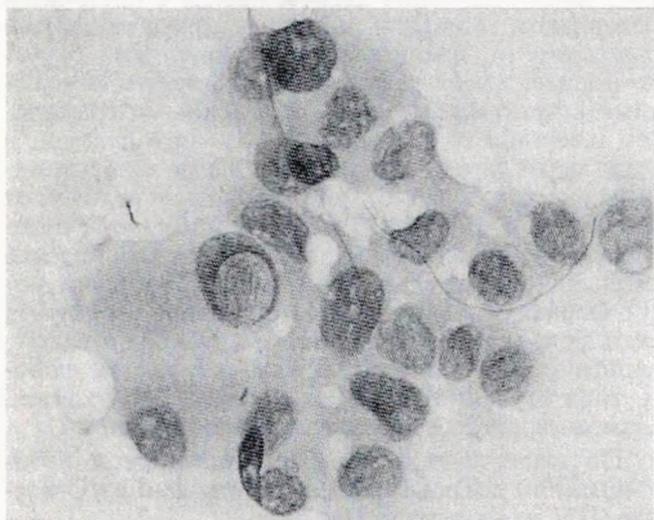


Рис. 9. Фолликулярно-солидная аденокарцинома. Комплекс опухолевых клеток. В одном из ядер — включение в виде спила ствола дерева.

Ув. 1000.



Рис. 10. С-клеточный рак. Основная масса опухолевых клеток с зернистой цитоплазмой. В части из них наблюдается вакуолизация цитоплазмы.

Ув. 1000.

левых сосочков с массивной рыхлой стромой, покрытых большей частью одним слоем относительно мелких округло-полигональных опухолевых клеток со всеми описанными выше признаками и подобных изолированных клеток, также кистозной жидкости, содержащей макрофаги, детрит, дистрофически-измененные опухолевые клетки и т. д.

Раки из В-клеток по структуре мало отличаются от раков из А-клеток, вместе с тем цитологически они труднее диагностируются из-за отсутствия выраженных цитологических признаков, отличающих их от доброкачественных новообразований из В-клеток. Окончательный диагноз ставится лишь при гистологическом исследовании удаленной опухоли. Цитологически же по описанным ранее признакам можно лишь верифицировать опухоль из В-клеток без уточнения характера ее роста.

Наиболее сложно цитологически дифференцировать опухоли из С-клеток из-за полиморфности опухолевых клеток как в пределах одной опухоли, так и в разных опухолях в связи с разнообразием структур, формируемых этими клетками (железистые, папиллярные, перичитарные и т. д.). Эти опухоли возникают как спорадические варианты и как часть синдромов множественных эндокринных опухолей. Как и большинство раков из А- и В-клеток, раки из С-клеток не имеют собственной капсулы. Пунктаты С-клеточных опухолей обильные клеточные. Большинство опухолевых клеток изолированные, морфология их варьирует от опухоли к опухоли, от веретеновидных до округло-полигональных, иногда они напоминают плазматические клетки с четкими клеточными границами или без таковых, с центрально или эксцентрично расположенными вытянутыми или округлыми ядрами, с обильной или скудной, гомогенной или мелковакуолизированной, светлой или темной цитоплазмой, богатой мелкими метахроматически окрашивающимися гранулами (так называемые зернистые клетки; рис. 10). Все эти клетки независимо от формы и размеров объеди-

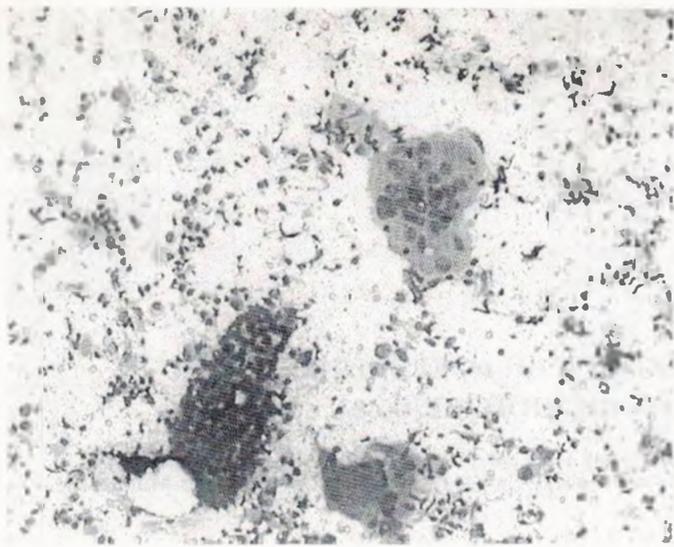


Рис. 11. Подострый тиреоидит де Кервена. Фон мазка — клеточный детрит, коллоид. Имеются скопления тиреоцитов (пролиферирующих или с дистрофическими изменениями); много гистиоцитов и стромальных клеток.

Ув. 60.

няют нерезко выраженная базофилия цитоплазмы, наличие в ядрах 1—2 мелких ядрышек. Встречаются варианты с многоядерными опухолевыми клетками. В умеренно-дифференцированных клеточных раках, наиболее типичным представителем которых является медуллярный рак, опухолевые клетки четких структур не формируют, они "собираются" в пласты, гроздья, тяжи, войлокоподобные структуры; патогномичным для них следует считать наличие амилоида в виде гранул или глыбок различного размера, располагающихся внутри- или внеклеточно и окрашивающихся метакроматически в ярко-малиновый цвет (при окраске основными красителями типа азура II). В более высокодифференцированных раках из клеток опухолевые клетки могут формировать и описанные выше структуры, что позволяет относить их к аденокарциномам. И в таких опухолях может иметь место отложение амилоида в строму, но в значительно меньшем количестве, чем в медуллярных раках.

Острый тиреоидит цитологически диагностируется по тем же признакам, что и острое воспаление любой другой локализации. Гранулематозные процессы в ЩЖ могут быть как первичными (подострый тиреоидит де Кервена вирусной этиологии), так и вторичными при генерализации специфического процесса с вовлечением ЩЖ в патологический процесс (туберкулезный, сифилитический и т. д.). Цитологическая диагностика подострого тиреоидита базируется на наличии в пунктате клеточного детрита, излившегося коллоида, немногочисленных дистрофически-измененных тиреоцитов и (или) тиреоцитов с признаками пролиферации в сочетании с многоядерными гигантскими клетками инородных тел, многочисленными гистиоцитами, клетками типа эпителиоидных и немногочисленных фагоцитирующих макрофагов, а также лимфоидных элементов (рис. 11). Специфические тиреоидиты характеризуются теми же цитологическими особенностями,

что и соответствующие процессы в других органах и тканях.

Тиреоидит Риделя — редкая патология ЩЖ, его приходится прежде всего дифференцировать с фиброзным вариантом АИТ. В отличие от последнего при тиреоидите Риделя в пунктате редко встречаются тиреоциты, отсутствуют клетки Ашкенази и клетки центров размножения лимфоидных фолликулов.

Резюмируя изложенное, следует подчеркнуть, что цитологическая диагностика различных заболеваний ЩЖ возможна, поскольку каждый вариант тиреоидной патологии имеет характерные микроскопические, в том числе цитологические, особенности, отражающие патологические изменения в ЩЖ при соответствующих ее заболеваниях. Вместе с тем она возможна и достоверна при условии получения во время проведения пункционной биопсии информативного материала, достаточно обильного, в котором представлены все возможные структуры и типы клеток, а также содержимое полостей. Трудности цитологической диагностики заболеваний ЩЖ обусловлены прежде всего тем, что в большинстве случаев мы сталкиваемся с сочетанными вариантами тиреоидной патологии. Однако если цитолог располагает хорошими пунктатами (из обеих долей, отдельно из образований и прилежащей к ним ткани соответствующей доли), микроскопическое исследование таких пунктатов позволяет достоверно оценить практически весь спектр патологических изменений, возникающих в железе, и поставить окончательный диагноз. Скучные пунктаты, особенно из одного патологического очага, позволяют цитологу лишь описать особенности полученного материала без уточнения характера патологических изменений в железе. Поэтому следует стремиться к получению обильных и информативных пунктатов без примеси или с минимальной примесью периферической крови, из-за которой клетки из железы нередко деформируются, что крайне затрудняет их микроскопическую идентификацию и исследование. Данные цитологического исследования пунктатов ЩЖ следует сопоставлять прежде всего с данными клинического обследования и УЗИ больных, поскольку это может позволить, с одной стороны, оценить результаты микроскопического исследования пунктатов с клинических позиций, а с другой — понять и объяснить часто несовпадающие результаты клинических и цитологических исследований, что в конечном счете позволяет уточнить диагноз и выбрать адекватную терапию.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Bibbo M.* Comprehensive Cytopathology. — Philadelphia, 1993.
Carcangiu M. L. et al. // Cancer. — 1991. — Vol. 68. — P. 1944—1953.
Collins B. T. et al. // Acta cytol. — 1995. — Vol. 39. — P. 920—922.
Das D. K. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 36. — P. 517—522.
Dziedziol J. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 40. — P. 311—314.
Gharib H., Goellner J. R. // Ann. intern. Med. — 1993. — Vol. 118. — P. 282—289.
Harach H. R., Williams E. // Histopathology. — 1983. — Vol. 7. — P. 83—97.
Harach H. R., Williams E. // Sarcoidosis. — 1990. — Vol. 7. — P. 19—27.
Harach H. R., Zusman S. B. // Acta cytol. — 1992. — Vol. 36. — P. 142—146.
Harach H. R., Zusman S. B. // Ibid. — P. 895—899.

Kini S. R. Guidis to Clinical Aspiration Biopsy. Thyroid. — New York, 1987.
Koss G. Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. 4-th Ed. — Philadelphia, 1992.
Koss L. G., Woyke S., Olszewski W. Aspiration Biopsy: Cytologic Interpretation and Histologic Bases: The Thyroid. — New York, 1992. — P. 271—323.

Landon G., Oroonez N. G. // Hum. Pathol. — 1985. — Vol. 16. — P. 844—847.
Miller J. M. // Med. Clin. North Am. — 1985. — Vol. 69. — P. 1063—1067.
Piomalli D., Martelli G. // J. Surg. Oncol. — 1992. — Vol. 50. — P. 247—250.

Поступила 05.12.96

© И. О. ТОМАШЕВСКИЙ. 1997

УДК 616.441-006-079.4

И. О. Томашевский

РЕНТГЕНОФЛЮОРЕСЦЕНТНЫЙ МЕТОД В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клиническая больница Центральной медико-санитарной части № 119 (главный врач — канд. мед. наук С. Г. Алонов) Федерального управления управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве Российской Федерации, Химки

В настоящее время отмечается увеличение числа больных с узловыми образованиями и аутоиммунными болезнями (АБ) щитовидной железы (ЩЖ). Причины этого сложны и многообразны. Важным фактором, позволившим адекватно оценить рост этих заболеваний, является существенное улучшение их диагностики вследствие внедрения новых технологий обследования [2, 3, 7, 9—11, 14].

Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований, а также раннее распознавание АБ ЩЖ представляют серьезную проблему для клинициста. Современные способы диагностики опухолевых образований, позволяющие получить изображение структуры органа (ультразвуковое исследование — УЗИ, компьютерная томография, ядерно-магнитная томография, радионуклидная скintiграфия), не являются в этом плане достаточно надежными, так же как определение опухолевых маркеров в крови с использованием иммунологических методик. В значительной степени успешная дифференциальная диагностика узловых образований ЩЖ проводится по результатам пункционной биопсии под контролем УЗИ с цитологическим исследованием пунктата [3, 11].

В диагностике АБ важное место отводится определению уровня антител к тиреоглобулину (АТГ) и микросомальной фракции (АМФ) тиреоцитов. Однако в ряде случаев при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) антитела могут не выявляться [9, 10].

Следует подчеркнуть, что названные методики требуют, с одной стороны, длительной подготовки персонала, выполняющего их (пункционная биопсия с последующим цитологическим исследованием), с другой — дорогостоящего оборудования и расходного материала (иммуноферментный анализ при определении в крови АТГ и АМФ). В связи с этим актуальна разработка новых неинвазивных технологий дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ, а также распознавания АБ. Преимущество неинвазивных методик состоит в том, что их можно использовать как скрининг-тесты, причем при необходимости многократно, с целью отбора обследуемых для проведения им более дорогостоящих и чувствительных методов

диагностики. Обследование в такой последовательности экономически оправдано.

Надо отметить, что многочисленными экспериментальными работами было доказано снижение содержания интратиреоидного стабильного йода (ИСЙ) в очаге поражения при раке ЩЖ и АИТ [8, 12, 13, 15]. Это связано с тем, что в клетках злокачественных образований отсутствуют полирибосомы, синтезирующие тиреоглобулин, в котором хранится ИСЙ. При АБ имеет место патологический процесс, приводящий к резкому уменьшению глобулина, а также к снижению функции депонирования йодсодержащих тиреоидных гормонов и, следовательно, к дефициту ИСЙ. В неповрежденной же ткани ЩЖ 80 % всего ИСЙ находится в тиреоглобулине коллоида в связанном с тиреоидными гормонами состоянии и только 20 % йода присутствует в основном в тиреоцитах в виде неорганического йода и некоторых органических йодных компонентов [6, 16].

После изобретения в 1968 г. в США прибора, который был назван рентгенофлюоресцентным сканером и позволял получать сканограммы ЩЖ по всему ИСЙ без введения индикаторов, в том числе и радиоактивных изотопов, в 10 лабораториях мира стали заниматься проблемой, которая обсуждается в настоящей работе [16].

В 1991 г. нами впервые в России был создан серийный рентгенофлюоресцентный анализатор (РФА) ИСЙ, который с 1992 г. используется в диагностике заболеваний ЩЖ. Прибор представляет собой датчик, крепящийся к серийному сканеру, позволяющий измерять концентрацию ИСЙ в участках ЩЖ или во всем органе (в микрограммах на 1 г ткани ЩЖ), а также проводить сканирование без введения изотопов. Принцип работы датчика состоит в регистрации характеристического рентгеновского излучения ИСЙ кремний-литиевым полупроводниковым детектором, сфокусированным в ткань ЩЖ. Характеристическое рентгеновское излучение ИСЙ индуцируется 10 закрытыми источниками с изотопом америция-241, расположенными вокруг детектора, который монтируется в центре датчика [4—6].

Разработанная технология обследования позволяет без введения каких-либо индикаторов неинвазивно проводить либо скрининг-исследование за 1 мин, либо определение концентрации ИСЙ в долях железы за 7 мин, либо сканирование