

УДК 616.44-006-074

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ ОПУХОЛЕЙ ШИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Н.Ю. Орлинская<sup>1</sup>, Н.М. Хмельнишкая<sup>2</sup>, А.А. Федоров<sup>1</sup>, Е.Л. Бедерина<sup>1</sup>,<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург*Орлинская Наталья Юрьевна – e-mail: orlinskaya@rambler.ru*

Морфологическая дифференциальная диагностика фолликулярных опухолей щитовидной железы (аденоматозный зоб, аденома, фолликулярный вариант папиллярного рака и фолликулярный рак) представляет определенные трудности как на дооперационном, так и на послеоперационном этапе исследования. В статье проведен анализ результатов послеоперационного гистологического изучения узловых образований щитовидной железы, расцененных при цитологическом исследовании на дооперационном этапе как «фолликулярная опухоль» и их иммуногистохимическая характеристика.

**Ключевые слова:** фолликулярные опухоли щитовидной железы, рак щитовидной железы, морфологическое исследование.

Morphological differential diagnosis of follicular thyroid tumors (adenomatous goiter, adenoma, follicular variant of papillary carcinoma and follicular carcinoma) presents certain difficulties as a pre-operative and post-operative stage for research. The article analyzes the results of the histological study of postoperative thyroid nodules that are considered preoperatively as «follicular neoplasm» and immunohistochemical characterization.

**Key words:** follicular thyroid tumors, thyroid cancer, morphological study.

**Введение**

Термин «фолликулярная опухоль» применим к опухолям и опухолеподобным процессам щитовидной железы, в гистоархитектонике которых присутствуют фолликулярные структуры. Z.W. Baloch и V.A. Livolsi [1] рассматривают в этой группе аденоматозный зоб, аденому, фолликулярный вариант папиллярного рака (ФВПР) и собственно фолликулярный рак как образование с характерной фолликулярной архитектурой. В этой группе опухолей наиболее сложной остается диагностика фолликулярного рака, морфологические особенности которого состоят в следующем: отсутствие клеточной и тканевой атипии (привычных признаков злокачественного роста) и инвазия в капсулу и стенку кровеносных сосудов, без чего этот вид карциномы верифицировать невозможно. Отсутствие характерных признаков злокачественности может создавать ложное представление о доброкачественности процесса, поэтому необходимо применение дополнительных иммуногистохимических методов исследования.

**Цель исследования:** анализ результатов морфологического исследования узловых образований щитовидной железы, расцененных на дооперационном этапе как «фолликулярная опухоль», и их иммуногистохимическая характеристика.

**Материал и методы**

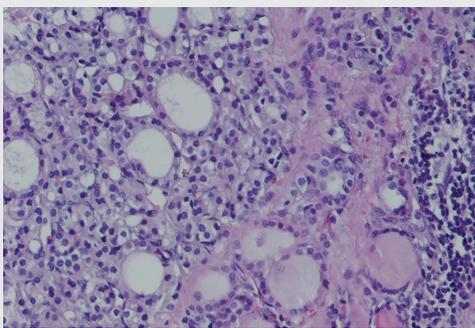
Изучены результаты морфологического исследования щитовидных желез 380 пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ НО «Городская больница № 33», за период 2008–2013 гг., по поводу цитологически установленной фолликулярной опухоли. Средний возраст пациентов

составил  $50 \pm 0,3$  года, среди них 50 (13%) мужчин человек и 330 (87%) женщин. На этапе дооперационного обследования выполнялись стандартные диагностические процедуры: пальпация, ультразвуковое исследование органа и регионарных лимфатических узлов, тонкоигольная аспирационная биопсия. Аспираты окрашивались азур-эозином по Гимзе. Гистологические препараты были приготовлены по стандартным методикам и окрашивались гематоксилином и эозином. Проводилось иммуногистохимическое исследование фолликулярных опухолей, при котором определялся уровень экспрессии генов p53, bcl-2 и Ki-67. Индекс мечения подсчитывался по соотношению количества специфически окрашенных ядер (цитоплазмы) к 100 клеткам, критерий достоверности отличий  $p < 0,05$ .

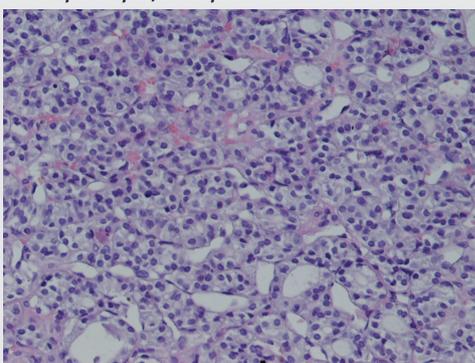
**Результаты и их обсуждение**

Диагноз: «фолликулярная опухоль» был поставлен на дооперационном этапе при цитологическом исследовании. При дальнейшем гистологическом исследовании операционного материала аденоматозный зоб составил 170 случаев (45%), аденома щитовидной железы 140 случаев (37%), ФВПР 50 случаев (13%), фолликулярный рак 20 (5%).

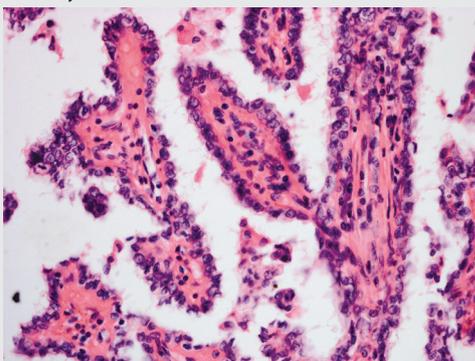
Аденоматозный (паренхиматозный, полиморфно-пластический) зоб. Макроскопически представлен узлами светло-коричневого цвета, пористого вида на разрезе с наличием очагов звездчато-расположенной фиброзной ткани. Гистологически представляющие собой очаги гиперплазии, состоящей в основном из полиморфных фолликулов, с образованием мономорфных структур (рис. 1). В капсуле узла наблюдается слабая лимфоидная инфильтрация.



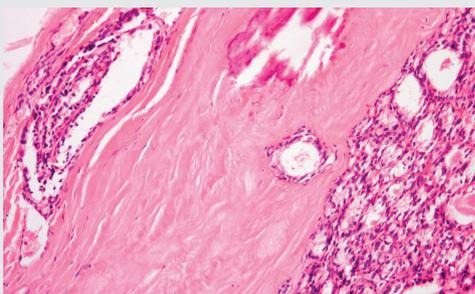
**РИС. 1.**  
Аденоматозный зоб. Состоит из полиморфных фолликулов с очаговой пролиферацией, местами образующей мономорфные структуры. Под тонкой капсулой узла наблюдается слабая лимфоидная инфильтрация. Окраска гематоксилин-эозином. X400.



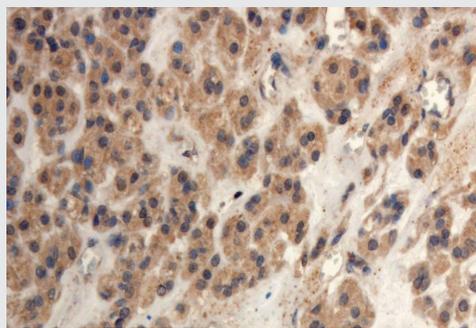
**РИС. 2.**  
Фолликулярная аденома щитовидной железы. Участки паренхиматозного строения с формированием мелких фолликулов. Окраска гематоксилин-эозином. X400.



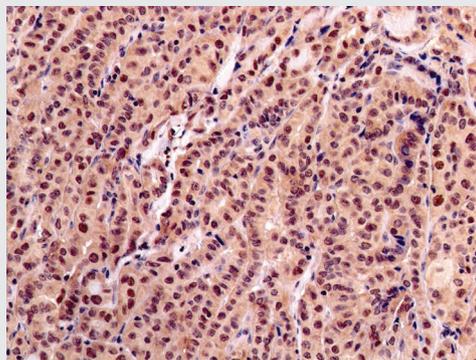
**РИС. 3.**  
Фолликулярный вариант папиллярного рака. Фолликулярные структуры опухоли с небольшим количеством ветвящихся сосочков. Окраска гематоксилин-эозином. X200.



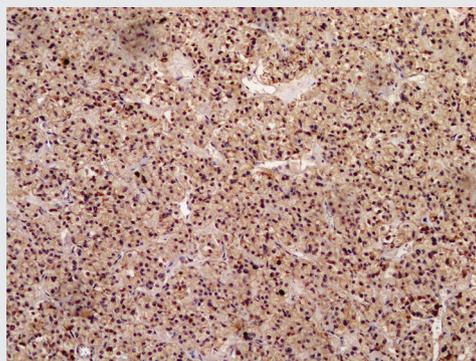
**РИС. 4.**  
Фолликулярный рак щитовидной железы. Инвазивный рост опухоли в капсулу. Окраска гематоксилин-эозином. X200.



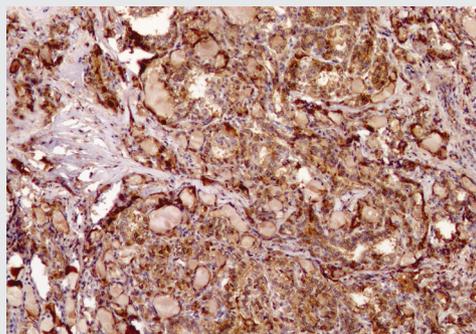
**РИС. 5.**  
Фолликулярный рак щитовидной железы. Экспрессия bcl-2 в клетках опухоли. X400.



**РИС. 6.**  
Фолликулярный рак щитовидной железы. Экспрессия p-53 в ядрах клеток фолликулярного рака щитовидной железы с выраженным гиалинозом стромы. Увеличение X200.



**РИС. 7.**  
Макрофолликулярная аденома щитовидной железы. Слабая экспрессия Ki-67 в ядрах клеток микро-макрофолликулярной аденомы. X200.



**РИС. 8.**  
Фолликулярный рак щитовидной железы. Экспрессия галектин-2 в опухоли. X200.

**Аденома.** Макроскопически аденомы представляли собой узлы размером от 0,5 до 8 см на разрезе, более светлой окраски по сравнению с окружающей тканью, с четкой границей от нее, однако только часть узлов с выраженной капсулой, а паренхима их мелко-губчатого вида. Гистологическая структура этих опухолей мономорфна, делится на несколько вариантов, наиболее частым из которых являлся микрофолликулярный (фетальный) и составлял 50% от всех рассмотренных случаев аденом щитовидной железы. Фетальные опухоли представляли собой участки паренхиматозного строения с формированием мелких фолликулов, выстланных цилиндрическими фолликулярными клетками (рис. 2). В пределах узла часто отмечался отек стромы, участки склероза и гиалиноза. В 30% случаев выявлялись трабекулярные (эмбриональные) варианты опухолей, гистологически представленные множественными тяжами эпителиальных клеток, образующих трабекулярные структуры. Клетки тесно прилежали друг к другу и располагались среди отечной или фиброзной стромы. Следующую группу, составляющую 20% от всех наблюдений аденом, представляли нормофолликулярные (простые) аденомы, при морфологическом изучении представленные равномерными фолликулами, выстланными фолликулярными клетками. Макрофолликулярная (коллоидная) аденома составила 10% всех аденом. При гистологическом исследовании состояла из фолликулов большого размера, заполненных коллоидом.

**Фолликулярный вариант папиллярного рака.** Макроскопически эта группа опухолей часто не имела четких границ от окружающих тканей, серого цвета на разрезе, с пористой структурой. Узлы часто спаяны с окружающей тканью. Микроскопически отмечались солидные участки фолликулярных структур, единичные сосочки в полости фолликулов определялись с трудом. В ряде наблюдений в неопластическом эпителии обнаруживались клетки с оптически прозрачными и матово-стекловидными ядрами, характерными для папиллярного рака (рис. 3).

**Фолликулярный рак** щитовидной железы (ФРЩЖ) макроскопически представлял ограниченные узлы белесовато-серого цвета, губчатого вида на разрезе, иногда в капсуле, размером от 0,5 до 4 см. В единичных случаях наблюдались опухоли без четких границ. Гистоархитектоника этой группы опухолей была самой разнообразной – от высокодифференцированных со сформированными фолликулами, содержащими коллоид, до солидных, клеточного типа (паренхиматозных) [2]. Ни клеточная структура, ни наличие митозов не являлось в этой группе опухолей признаком злокачественности. Единственным ее критерием является наличие инвазии в капсулу опухоли или стенку сосуда (рис. 4). Традиционно фолликулярный рак щитовидной железы делится на минимально инвазивный (инкапсулированный) вариант и макроинвазивный, когда вид опухоли макроскопически не оставляет сомнений в ее злокачественности.

Дифференциальная диагностика инкапсулированного ФРЩЖ, аденомы и гиперпластического зобного узла представляет значительные проблемы, для разрешения которых требуется большое количество хорошо подготовлен-

ных гистологических препаратов и грамотно сделанный забор материала из зоны опухоль-капсула-окружающая ткань (не менее пяти блоков для двухсантиметрового узла) [3].

Иммунофенотипирование опухолевых клеток может являться одним из определяющих этапов послеоперационного морфологического исследования фолликулярных неоплазий щитовидной железы, поскольку позволяет судить о степени дифференциации новообразований и, следовательно, прогнозировать дальнейшее течение патологических процессов [4].

Иммуногистохимическое исследование экспрессии генов p53, bcl-2 и Ki-67 в клетках фолликулярных опухолей с определением количественных параметров, характеризующих соотношение противо- и проапоптотических факторов может иметь объективное дифференциально-диагностическое и прогностическое значение (таблица).

**ТАБЛИЦА.**  
*Индекс мечения ядер (Ki-67, Bcl-2 и P-53) и цитоплазмы (Bcl-2 и p-53) в образцах ткани фолликулярных опухолей щитовидной железы*

Опухоли щитовидной железы	Индекс мечения ядер			Индекс мечения цитоплазмы		
	Ki-67	Bcl2	P53	Ki-67	Bcl2	P53
Аденоматозный зоб	+	-	-	-	-	-
Фолликулярная аденома	++	+	+	-	+	+
Фолликулярный вариант папиллярного рака	+++	+++	+++	-	+++	+++
Фолликулярный рак	+++	+++	+++	-	+++	+++

При проведении сравнительного анализа величин оптической плотности ядер с экспрессией белков bcl-2 и p53 в образцах ткани фолликулярных неоплазий, как регуляторов апоптоза, и Ki-67, как маркера пролиферации, отмечен высокий уровень bcl-2 (рис. 5) при достаточно высоком уровне p53, (рис. 6) в опухолях с признаками атипичности клеток, но без наличия инвазивного роста в фолликулярных аденомах. Выявление высокого индекса мечения при экспрессии всех трех белков – Ki-67 (рис. 7), bcl-2 и p53 – выделяет папиллярный рак с фолликулярным вариантом строения. В данном случае гиперэкспрессию bcl-2 можно расценивать в качестве неблагоприятного прогностического фактора в тех наблюдениях, где экспрессия p53 не была обнаружена. При исследовании величин оптических плотностей ядер в образцах ткани фолликулярного рака отмечено преобладание гиперэкспрессии антиапоптотического bcl-2, что также может являться фактором плохого прогноза для больного.

Галектин-3 многими исследователями характеризуется как наиболее перспективный маркер, позволяющий дифференцировать аденомы щитовидной железы от злокачественных опухолей [5]. В наших исследованиях экспрессия галектина-3 наблюдалась в 35% фолликулярных аденом, в 89% фолликулярного рака (рис.8) и в 95% фолликулярного варианта папиллярного рака.

#### **Выводы**

1. Аденоматозный зоб при дооперационном морфологическом исследовании нередко трудно отделить от аденомы щитовидной железы.
2. Основным фактором дифференциальной диагностики фолликулярной аденомы и фолликулярного рака

является инвазивный рост в капсулу и/или стенку сосуда.

**3.** Гиперэкспрессия bcl-2 при иммуногистохимическом исследовании фолликулярных опухолей может явиться фактором плохого прогноза для пациента.

**4.** Уровень экспрессия Галектин-3 в некоторых случаях является одним из факторов плохого прогноза для пациента с фолликулярной опухолью щитовидной железы, особенно при фолликулярном раке и фолликулярном варианте папиллярного рака.

#### ЛИТЕРАТУРА

**1.** Baloch Z.W., Livolsi V.A., Asa S.L., et al. Diagnostic terminology and morphological criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fineneedle aspirations state of the science conference. *Diagn. Cytopathology*. 2008. № 36. P. 425-433.

**2.** Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб: СОТИС, 2002. 274 с.

*Khmel'nitskij O.K. Tsitologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika zabolevanij shhitovidnoj zhelezy. SPb: SOTIS, 2002. 274 s.*

**3.** Фридман М.В., Жилко А.А. Фолликулярный рак щитовидной железы: особенности морфологической верификации и проблемы дифференциальной диагностики. Республиканский центр опухолей щитовидной железы. [www.bsmu.by](http://www.bsmu.by)

*Fridman M.V., Zhilko A.A. Follikulyarnyj rak shhitovidnoj zhelezy: osobennosti morfologicheskoy verifikatsii i problemy differentsial'noj diagnostiki Respublikanskij tsentr opukholej shhitovidnoj zhelezy. www.bsmu.by*

**4.** Афанасьева З.А., Петров С.В., Хасанов Р.Ш. Иммуноморфологические исследования в диагностике опухолей щитовидной железы. Российский онкологический журнал. 2005. № 5. С. 50-54.

*Afanas'eva Z.A., Petrov S.V., KHasanov R. SH. Immunomorfologicheskie issledovaniya v diagnostike opukholej shhitovidnoj zhelezy. Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2005. № 5. S. 50-54.*

**5.** Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Абесадзе И.А. и др. Роль молекулярных маркеров в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2006. №2. Т. 2. С. 22-27.

*Troshina E.A., Mazurina N.V., Abesadze I.A. i dr. Rol' molekulyarnykh markerov v differentsial'noj diagnostike folikulyarnykh opukholej shhitovidnoj zhelezy. Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija. 2006. № 2. T. 2. S. 22-27.*



УДК 618.2-074:615.35

## НЕОБХОДИМОСТЬ ЛАБОРАТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ БЕРЕМЕННЫМ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ

Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, Н.И. Гергель, О.А. Гусякова, Ю.В. Мякишева, М.А. Прилепина, И.В. Горбачева, Г.М. Баишева, Ю.В. Первова, О.В. Сазонова, Д.О. Горбачев, Н.В. Спиридонова, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

*Гильмиярова Фрида Насыровна – email: bio-sam@yandex.ru*

Для профилактики осложнений беременным назначают витаминно-минеральные комплексы без лабораторного контроля витаминной обеспеченности организма.

Обследованы 94 беременных женщины в сроке 30–40 недель. Содержание кальция у 34% женщин было в нижнем диапазоне референтного интервала, у 10% – в верхнем диапазоне, у 33% превышало уровень 2,5 ммоль/л. У 42% уровень витамина D (25-OH) был выше 100 нг/мл, что может оказать негативное влияние на плод. Содержание магния у 28% беременных было ниже 0,7 ммоль/л, что соответствует уровню гипомagneмии среди населения. У 55% беременных уровень фосфора находился в нижнем диапазоне референтных значений. Учитывая биологическую роль магния и фосфора в энергетическом обмене, при снижении их содержания в организме беременной возрастает риск задержки развития плода.

**Ключевые слова:** витамин D (25-OH), кальций, магний, фосфор в крови беременных.

To prevent complications, pregnant women are prescribed vitamin and mineral supplements without laboratory monitoring of provision with vitamins in the body.

The study involved 94 pregnant women in terms of 30–40 weeks. The calcium content in 34% of women were in the lower range of the reference interval, 10% were in the upper range, and 33% higher than the level of 2,5 mmol/l. In 42% of the level of vitamin D (25-OH) was above 100 ng/ml, which can have an adverse effect on the fetus. The content of magnesium in 28% of pregnant women was below 0,7 mmol/l, which corresponds to the level of hypomagnesemia among the population. In 55% of pregnant phosphorus levels were in the lower range of the reference values. Given the biological importance of magnesium and phosphorus in energy metabolism, while reducing their content in the body of a pregnant increases the risk of delayed fetal development.

**Key words:** vitamin D (25-OH), calcium, magnesium, phosphorus in the blood of pregnant.