

УДК 616.441-002

Е. М. Трунин¹, Э. С. Керимов², Л. Л. Мурт²

УЗЛОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования²Дорожная клиническая больница, Санкт-Петербург

Известно, что узловая трансформация щитовидной железы (ЩЖ) встречается примерно у 10 % населения земного шара, а аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является самым распространенным аутоиммунным заболеванием человека и выявляется у 5 % населения [1]. В 13 % случаев после операций на ЩЖ по поводу узлов гистологически ставится диагноз АИТ [2].

Сведения о роли АИТ в возникновении и клиническом течении узловых форм заболеваний ЩЖ противоречивы [3]. На фоне АИТ могут формироваться узлы доброкачественной и злокачественной природы. До сих пор неясно, является АИТ фактором риска развития рака ЩЖ или это реакция ткани на опухоль. Не исключено, что это две независимые патологии, которые могут встречаться вместе [4]. Не существует единой точки зрения о связи АИТ и папиллярного рака (ПР) ЩЖ. По данным некоторых исследований у пациентов с АИТ ПР встречается в три раза чаще [5], и высокая распространенность рака ЩЖ на фоне АИТ указывает на то, что последний является предрасполагающим фактором в развитии рака ЩЖ [6]. Известно, что распространенность лимфоцитарной инфильтрации ткани ЩЖ, которая служит индикатором АИТ, значительно выше у пациентов с ПР (58 %), чем у пациентов с фолликулярным раком (20 %) или фолликулярной аденомой (14 %) [6]. В то же время другие исследователи не отмечают высокой распространенности рака ЩЖ на фоне АИТ.

Морфологическую характеристику узла до его хирургического удаления можно уточнить только путем проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Несмотря на то что при большинстве видов узловой трансформации ткани ЩЖ точность метода, по мнению ряда авторов, достигает 96–98 %, при некоторых видах патологии ЩЖ, например при АИТ, в 25 % случаев он дает ограниченную информацию из-за недостаточного количества клеточных элементов в биоптате или сомнительного диагноза.

Целью работы является определение влияния АИТ как фонового заболевания на формирование и развитие различных форм узловой трансформации щитовидной железы и на точность результатов цитологического исследования узлов ЩЖ на фоне АИТ.

Материалы и методы исследования. В период с 1998 по 2007 г. в Елизаветинской больнице Санкт-Петербурга по поводу узлов ЩЖ было оперировано 1082 больных (мужчин — 70, женщин — 1012) в возрасте от 15 до 83 лет. В 159 (14,7 %) случаях при гистологическом исследовании удаленного препарата наряду с узлами имелись морфологические признаки АИТ в виде лимфоцитарной инфильтрации ткани ЩЖ. Степень лимфоцитарной инфильтрации варьировала от незначительной очаговой до выраженной диффузной. Пациенты

© Е. М. Трунин, Э. С. Керимов, Л. Л. Мурт, 2008

с классическим тиреоидитом Хашимото, морфологическим признаком которого в том числе является наличие клеток Гюртле, также были включены в группу больных с АИТ.

Для классификации результатов цитологических заключений использован стандартный набор диагностических заключений по ТАБ (цитологических диагнозов), рекомендованный Американской ассоциацией клинических эндокринологов (ААСЕ). Все биопсии выполнены под ультразвуковым контролем. У пациентов с гистологически установленным диагнозом АИТ цитологические исследования были доступны в 130 случаях.

Для сравнения выбрана группа из 129 пациентов, оперированных в Елизаветинской больнице Санкт-Петербурга с 2005 по 2007 г. по поводу узлового зоба, у которых при гистологическом исследовании препарата лимфоцитарной инфильтрации ткани выявлено не было. По возрасту и полу пациенты контрольной группы соответствовали основной.

Результаты. В группе пациентов с гистологически установленным диагнозом АИТ в 24 (15,1 %) случаях узлы представляли собой очаговую форму тиреоидита. У больных с АИТ и без фонового поражения ткани ЩЖ различается частота выявления истинных узлов ЩЖ различного строения (табл. 1). Так, ПР обнаружен в 16,2 % всех узлов на фоне АИТ, в то время как в контрольной группе узлы этой природы были обнаружены в 9,5 %. Фолликулярный рак на фоне АИТ встретился в 2,3 % случаев, а в контрольной группе — в 1,9 %. Коллоидные узлы щитовидной железы на фоне АИТ имели место у 46,2 % больных, а без АИТ как фонового заболевания — в 56,1 % наблюдений. При анализе морфологической структуры узлов на фоне АИТ выявлено, что коллоидные узлы сопровождаются АИТ в 10,5 % случаев, доброкачественные аденомы — в 12,8 %, папиллярные карциномы — в 19,4 %, фолликулярные карциномы — в 15,0 %. Узлы с выраженной кистозной дегенерацией или кисты на фоне АИТ были обнаружены в 42,9 %. На фоне АИТ множественные коллоидные узлы встречаются намного чаще, чем без него (88,3 и 64,4 % соответственно). Мультифокусный ПР на фоне АИТ отмечается реже, чем на фоне железы нормопластического строения (19,0 и 24,1 % соответственно). Множественные узлы аденоматозного строения при АИТ и без фонового поражения ткани ЩЖ составляли соответственно 31,0 и 22,5 % наблюдений (табл. 2).

Таблица 1

Частота встречаемости истинных узлов ЩЖ

Виды узлов	На фоне АИТ		Без фона		Общее	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Коллоидные узлы	60	46,2	511	56,1	571	54,9
Доброкачественные аденомы	42	32,3	285	31,3	327	31,4
Папиллярный рак	21	16,2	87	9,5	108	10,4
Фолликулярный рак	3	2,3	17	1,9	20	1,9
Медулярный рак	0	0,0	2	0,2	2	0,2
Анапластический рак	0	0,0	3	0,3	3	0,3
Киста	3	2,3	4	0,4	7	0,7
Прочие*	1	0,8	2	0,2	3	0,3
Всего	130	—	911	—	1041	—

* Неэпителиальные злокачественные опухоли.

Таблица 2

Распространенность различных видов одиночных и множественных узлов на фоне АИТ и ткани железы нормопластического строения

Виды узлов	На фоне АИТ					Без АИТ				
	Общее	Один		Множ.		Общее	Один		Множ.	
		Абс. число	%	Абс. число	%		Абс. число	%	Абс. число	%
Коллоидные узлы	60	7	11,7	53	88,3	511	182	35,6	329	64,4
Аденомы	42	29	69,0	13	31,0	285	221	77,5	64	22,5
Папиллярный рак	21	17	81,0	4	19,0	87	66	75,9	21	24,1

По результатам ТАБ сомнительный диагноз на фоне АИТ («фолликулярная опухоль», «В-клеточная опухоль» и «неинформативный материал») был установлен в 55,1 % случаев узлов, а без фонового заболевания — только в 32,5 % случаев. Диагноз «фолликулярная опухоль» при сопутствующем АИТ встречался намного чаще (47,7 против 29,5 % наблюдений). По результатам наших исследований фолликулярные опухоли в 8 (12,9 %) случаях оказались псевдоузлами и представляли собой неравномерную гиперплазию ткани ЩЖ при тиреоидите. Дифференцированный рак ЩЖ (папиллярный и фолликулярный) среди фолликулярных опухолей на фоне АИТ встретился почти в 2 раза чаще (14,5 против 7,9 %). Некоторые авторы сомнительные в плане цитологической диагностики опухоли предлагают разделять на три морфологические группы: фолликулярная опухоль, гюртлечеточная опухоль и предположительно рак. Частота рака в этих группах составляет 13–15 %, 14–24 % и 50–60 % соответственно.

Цитологическая диагностика ПР ЩЖ обычно не представляет трудностей. Большинство недиагностируемых папиллярных карцином относятся к фолликулярному варианту (FVPTC) и составляют около 20 % всех папиллярных карцином. При таком варианте опухоли большинство цитологических признаков, характерных для папиллярной карциномы, выражены слабо [7]. Наличие АИТ значительно осложняет цитологическую диагностику ПР. Лишь в 6 (33,3 %) из 18 случаев дифференцированного рака на фоне АИТ диагноз был установлен после цитологического исследования, в то время как без АИТ как фонового заболевания — в 20 (80 %) из 25 случаев. Лимфоцитарная инфильтрация ткани ЩЖ по

мнению некоторых авторов может сдерживать рост опухоли [8]. Наши исследования в какой-то степени подтверждают эти сведения. Так, узлы ПР ЩЖ на фоне АИТ размером 1 см или менее по результатам гистологических заключений выявлены на 13,1 % чаще, чем без него, а узлы 1–4 см в диаметре как при АИТ, так и без него, встречались с одинаковой частотой (табл. 3).

Таблица 3

Размеры ПР ЩЖ по данным гистологических заключений

Размер опухоли	На фоне АИТ		Без АИТ	
	Абс. число	%	Абс. число	%
T1: ≤10 мм	12	57,1	11	44
T2: 10–40 мм	9	42,9	11	44
T3: >40 мм	—	—	3	12
Всего	21	—	25	—

Трудности цитологической диагностики узла на фоне АИТ касаются не только исследования самого препарата, но и забора материала для этого диагностического исследования. При меньших размерах опухолей на фоне АИТ во время проведения ТАБ несомненно труднее аспирировать материал

из самого узла. Часто на фоне АИТ бывает трудно во время ультразвукового исследования (УЗИ) выявить подозрительные на злокачественные узловые образования ЩЖ, потому что ультразвуковая картина АИТ очень разнообразна [9]. Достаточно часто доброкачественные узлы на фоне АИТ при УЗИ имеют признаки злокачественных (неоднородная структура, отсутствие четкой капсулы, неправильная форма), и наоборот; кроме того, довольно часто на фоне АИТ в ткани ЩЖ одновременно формируются узлы доброкачественной и злокачественной природы. Так, в нашем исследовании у 8 пациентов с АИТ наряду с раком в ЩЖ имелись также коллоидные узлы и доброкачественные аденомы. Вполне вероятно, что в некоторых случаях материал для исследования забирался не из раковых узлов.

По нашим данным в большинстве случаев показанием к оперативному вмешательству у больных с узлами на фоне АИТ становились результаты цитологических исследований узлов. Цитологический диагноз «фолликулярная опухоль» был установлен в 8 случаях, «папиллярный рак» — в 1, «фолликулярный рак» — в 2, «В-клеточная опухоль» — в 1. В 27 (51,9 %) из 52 случаев коллоидных узлов на фоне АИТ после цитологического исследования определены показания к операции: наличие фолликулярной опухоли — 22, ПР — 3, В-клеточной опухоли — 1 и фолликулярного рака — 1. Для сравнения только в 19 (27,9 %) из 68 случаев коллоидных узлов без АИТ при цитологическом исследовании имелись показания к операции: фолликулярная опухоль — 17, В-клеточная опухоль — 1 и фолликулярный рак — 1. Сравнительные данные о результатах цитологических и гистологических заключений исследования узлов у пациентов с АИТ и на фоне железы нормопластического строения представлены в табл. 4 и 5. Кроме результатов цитологического исследования у больных с АИТ имели место и клинические показания к оперативному вмешательству. Это в первую очередь размеры узла, его локализация за грудиной или признаки компрессии узлом окружающих органов (магистральных сосудов, дыхательных путей).

Таблица 4

**Сравнение результатов цитологических
и гистологических заключений исследования узлов на фоне АИТ**

Цитология		Гистология	
Результат	Абс. число (%)	Результат	Абс. число (%)
1	2	3	4
Фолликулярная опухоль	62 (47,7)	Фолликулярная аденома	23 (37,1)
		Коллоидный узел	22 (35,5)
		Папиллярный рак	8 (12,9)
		Узлообразование при тиреоидите	8 (12,9)
		Фолликулярный рак	1 (1,6)
Коллоидный узел	40 (30,8)	Коллоидный узел	20 (50)
		Фолликулярная аденома	8 (20)
		Узлообразование при тиреоидите	5 (12,5)
		Папиллярный рак	3 (7,5)
		Киста	2 (2,5)
		Фолликулярный рак	1 (2,5)
		Узлообразование при ДТЗ	1 (2,5)

Окончание табл. 4

1	2	3	4
Папиллярный рак	11 (8,5)	Папиллярный рак	6 (54,5)
		Фолликулярный рак	1 (9,1)
		Узлообразование при тиреоидите	1 (9,1)
		Коллоидный узел	3 (27,3)
Фолликулярный рак	4 (3,1)	Узлообразование при тиреоидите	2 (50)
		Фолликулярная аденома	1 (25)
		Коллоидный узел	1 (25)
В-клеточная опухоль	4 (3,1)	Фолликулярная аденома	2 (50)
		Коллоидный узел	1 (25)
		Узлообразование при тиреоидите	1 (25)
Не информативна	6 (4,6)	Узлообразование при тиреоидите	2 (33,3)
		Фолликулярная аденома	1 (16,7)
		Коллоидный узел	3 (50)
АИТ	3 (2,3)	Коллоидный узел	2 (66,7)
		Папиллярный рак	1 (33,3)
Всего	130 (100)		130

Таблица 5

**Сравнение результатов цитологических
и гистологических заключений узлов без фонового АИТ**

Цитология		Гистология	
Результат	Абс. число (%)	Результат	Абс. число (%)
Фолликулярная опухоль	38 (29,5)	Фолликулярная аденома	18 (47,4)
		Коллоидный узел	17 (44,7)
		Папиллярный рак	3 (7,9)
Коллоидный узел	64 (46,6)	Коллоидный узел	49 (76,6)
		Фолликулярная аденома	14 (21,9)
		Папиллярный рак	1 (1,5)
Папиллярный рак	20 (15,5)	Папиллярный рак	18 (90)
		Фолликулярная аденома	2 (10)
Фолликулярный рак	4 (3,1)	Папиллярный рак	2 (50)
		Фолликулярная аденома	1 (25)
		Коллоидный узел	1 (25)
В-клеточная опухоль	3 (2,3)	Фолликулярная аденома	1 (33,3)
		Коллоидный узел	1 (33,3)
		Папиллярный рак	1 (33,3)
Всего	129 (100)		129

Обсуждение. Диагностика узлов ЩЖ на фоне АИТ до оперативного вмешательства часто представляет значительные трудности. Ведущим методом исследования в этой ситуации является цитологический. Довольно часто при АИТ узлы представляют собой очаговую форму тиреоидита (ложные узлы). В этих случаях абсолютных показаний к операции нет, однако диагностика таких изменений не всегда проста. Часто гипердиагностика при очаговой форме АИТ касается не только клинического обследования и УЗИ, но даже при цитологическом исследовании в 12,5 % случаев псевдоузлы были приняты за фолликулярную опухоль.

ПР на фоне АИТ встречается несколько чаще, чем без фонового заболевания, но частота возникновения папиллярных карцином ЩЖ на фоне АИТ всего на 6,7 % выше, чем без фонового заболевания. Папиллярные карциномы несколько чаще, чем коллоидные узлы и аденомы, сопровождаются АИТ, однако и в этом случае разница невелика. Такой результат не позволяет нам согласиться с распространенным мнением, что АИТ является фактором риска развития ПР и других форм дифференцированного рака ЩЖ. В то же время при ПР ЩЖ на фоне АИТ чаще выявляются узлы небольшого размера, а при всех видах множественных узлов ЩЖ, кроме папиллярной карциномы, наблюдается увеличение количества АИТ как фоновой патологии. Эти факты могут косвенно подтверждать мнение о том, что лимфоцитарная инфильтрация ткани ЩЖ при папиллярной карциноме есть форма иммунной реакции, подавляющей рост и пролиферацию опухоли.

АИТ вероятно вызывает структурные морфологические изменения в ткани ЩЖ, которые в ряде случаев служат пусковым механизмом для начала узловой трансформации тиреоидного эпителия. Кроме того, узлы с выраженной кистозной дегенерацией также часто сопровождаются тиреоидитом, что можно объяснить более выраженным нарушением кровоснабжения узла ЩЖ на фоне склеротических изменений тиреоидной ткани и общего снижения кровоснабжения железы при АИТ.

При сравнении результатов цитологических исследований и гистологических заключений у больных, оперированных по поводу узлов ЩЖ, с наличием АИТ как фонового заболевания и без него становится ясным, что сопутствующий АИТ значительно осложняет цитологическую диагностику узлов ЩЖ и резко снижает точность метода. Наличие АИТ как фонового заболевания заметно повышает число сомнительных цитологических заключений, которые заставляют хирурга устанавливать показания к оперативному вмешательству, в то время как при узловой трансформации ткани ЩЖ на фоне АИТ таких показаний должно быть меньше, потому что при АИТ в ряде случаев узлы бывают ложными. Кроме того, среди доброкачественных или даже ложных узлов на фоне АИТ наблюдается гипердиагностика фолликулярных опухолей и рака щитовидной железы. Полученные данные указывают на то, что сопутствующий АИТ создает трудности на каждом этапе диагностического процесса, в том числе ТАБ, от пункции узла под контролем УЗИ до трактовки картины цитологического препарата.

В заключение можно сделать ряд выводов. Наличие АИТ как фонового заболевания ЩЖ способствует узловой трансформации ткани щитовидной железы, причем в большей степени это касается формирования множественных узлов доброкачественного строения. Достаточно часто комплексная дооперационная диагностика не позволяет выявить псевдоузловые формы АИТ, что увеличивает число оперативных вмешательств, выполненных по относительным показаниям. Преобладание дифференцированных форм рака ЩЖ среди узлов на фоне АИТ по сравнению с контрольной группой касается только ПР и не превышает 5 %, что не подтверждает мнение некоторых авторов, что АИТ является predisposing фактором развития дифференцированных карцином тиреоидной ткани. АИТ

как фоновое поражение ткани ЩЖ резко повышает клеточный полиморфизм тиреоцитов, что значительно усложняет цитологическую диагностику узлов и вызывает увеличение количества сомнительных диагнозов и гипердиагностику дифференцированных форм рака ЩЖ.

Summary

Trunin E. M., Kerimov E. S., Murt L. L. Nodal Transformation of Thyroid Gland on the background of Autoimmune Thyroiditis.

On the autoimmune thyroiditis (AIT) background any type of nodule morphological structure may occur whose morphological structure should be defined by fine-needle aspiration biopsy (FNAB). We investigated the influence of AIT on the development and formation of thyroid nodules and on the accuracy of cytological investigation results of the nodules associated with AIT. For this purpose we compared the occurrence frequency of various nodules types on the AIT background and with no background. We also compared the results of cytological investigation with the histological diagnosis of the nodules associated both with and without AIT. We found that the feature of the nodules associated with AIT differs and often nodules represent a focal form of AIT which are pseudo nodules (15,1 %). Papillary cancer more frequently occurs on AIT background (16,2 % vs. 9,5 %). Papillary cancer is also more frequently than the other nodules accompanied with AIT (19,4 %). Cystic degeneration of nodules more frequently occurs on AIT background. AIT noticeably complicates cytological diagnosis of nodules by increasing the portion of the doubtful diagnosis.

Key words: thyroid gland, nodules, autoimmune thyroiditis, carcinoma, fine needle aspiration biopsy, surgery.

Литература

1. *Colin M.D., Gilbert H.D.* Chronic autoimmune thyroiditis // *New. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. P. 99–107.
2. *Thomas C.G. Jr., Rutledge R.G.* Surgical intervention in chronic (Hashimoto's) thyroiditis // *Ann. Surg.* 1981. Vol. 193. N 6. P. 769–776.
3. *Belfiore A.* The Use of Fine Needle Aspiration Biopsy in Thyroid Disease // *Thyroid Intern.* 2002. N 2. P. 1–17.
4. *Costanzo M., Caruso L.A., Testa R. et al.* Hashimoto thyroiditis. Possible cause or consequence of a malignant thyroid tumor // *Ann. Ital. Chir.* 2006. Vol. 77. N 6. P. 469–471.
5. *Headinger C.R.* WHO: International histological classification of tumors. Berlin: Springer-Verlag, 1988. 267 p.
6. *Gallagher J., Oertel Y., Oertel J.* Follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: fine needle aspirates with histological correlation // *Diagn. Cytopathol.* 1997. Vol. 16. P. 207–213.
7. *Mesonero C.E., Jugle J.E., Wilbur D.C., Nayar R.* Fine-needle aspiration of the macrofollicular and microfollicular subtypes of the follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid // *Cancer.* 1998. Vol. 84. P. 235–244.
8. *Keh-Chuah Lon, Francis S. Greenspan, Fang Dong et. al.* Influence of Lymphocytic Thyroiditis on the Prognostic Outcome of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. N 2. P. 458–463.
9. *Ohmori N., Miyakawa M., Ohmori K., Takano K.* Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis//. *Intern Med.* 2007. Vol. 46. N 9. P. 547–550.

Статья принята к печати 16 апреля 2008 г.