

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ставропольский государственный медицинский
университет»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ДЖИКАЕВ

Григорий Давидович

**Морфологические критерии диагностики хронического
аутоиммунного тиреоидита**

14.03.02 – патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Боташева Валентина Салиховна

Ставрополь

2016

Содержание

Список сокращений.....	4
Введение	5
Глава I. Современное состояние проблемы хронического аутоиммунного тиреоидита (обзор литературы).....	11
1.1. Общие сведения об аутоиммунном тиреоидите.....	11
1.2. Этиология, патогенез, клинико-морфологические проявления и диагностика аутоиммунного тиреоидита.....	17
1.3. Классификация аутоиммунного тиреоидита.....	26
1.4. Морфологическая характеристика щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите.....	31
1.5. Иммуногистохимические исследования щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите.....	37
Глава II. Материал и методы исследования.....	42
Глава III. Результаты исследования и их анализ.....	47
3.1. Анализ операционного и аутопсийного материала.....	47
3.2. Исследование контрольного материала.....	50
3.3. Гистологическая характеристика диффузной формы хронического аутоиммунного тиреоидита.....	54
3.4. Гистологическая характеристика узловой формы хронического аутоиммунного тиреоидита.....	67
3.5. Гистологическая характеристика очагового тиреоидита.....	74
Глава IV. Результаты иммуногистохимического исследования щитовидной железы при различных формах аутоиммунного тиреоидита.....	80
Глава V. Показатели областей ядрышковых организаторов тироцитов при аутоиммунном тиреоидите.....	94
Глава VI. Исследование аутопсийного материала.....	101
Заключение.....	105

Выводы.....	114
Практические рекомендации.....	116
Список литературы.....	117

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. АИТ - аутоиммунный тиреоидит
2. ЩЖ – щитовидная железа
3. ТГ - тиреоглобулин
4. ТПО - тиреопероксидаза
5. ТТГ - тиреотропный гормон
6. ТРГ - тиролиберин
7. Т4 - тетраiodтиронин
8. Т3 - трийодтиронин
9. УЗИ - ультразвуковое исследование
10. ХАТ – хронический аутоиммунный тиреоидит
11. HLA - главный комплекс гистосовместимости

Введение

Актуальность проблемы

В настоящее время отмечается рост частоты аутоиммунных заболеваний в целом, в том числе хронического аутоиммунного тиреоидита, который занимает от 20 до 50 % в структуре тиреоидной патологии. По данным ряда авторов аутоиммунным тиреоидитом страдают 3-4 % населения России [2, 9, 16, 42]. При этом сохраняется тенденция к увеличению частоты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, особенно в экологически неблагоприятных регионах. Это обусловлено истинным ростом числа больных аутоиммунным тиреоидитом [39, 60, 75, 105], последствиями стресса, а также гипердиагностикой. Хронический аутоиммунный тиреоидит не имеет патогномоничных клинических признаков, течение длительное и доброкачественное. Аутоиммунный тиреоидит протекает под масками других заболеваний щитовидной железы [11, 74, 96].

Рост частоты аутоиммунного тиреоидита, трудности диагностики, отсутствие единой морфологической классификации и общепринятых морфологических критериев, противоречивые мнения ученых в отношении АИТ свидетельствуют об актуальности данной проблемы и наличии множества нерешенных вопросов [5, 39, 56, 95]

В развитии аутоиммунного тиреоидита важную роль играют факторы внешней секреции. Среди исследователей существуют противоречивые мнения о зависимости между уровнем потребления йода и риском развития аутоиммунного тиреоидита [4, 8, 12, 140, 192]. Некоторые авторы считают, что высокие дозы йода могут привести к значительному увеличению частоты развития аутоиммунного тиреоидита. В регионах с высоким содержанием йода в воде регистрируется широкая распространенность аутоиммунного тиреоидита. В йоддефицитных регионах аутоиммунного тиреоидит встречается реже. Однако, согласно данным других исследователей, распространенность аутоиммунного тиреоидита у жителей регионов с низким содержанием йода в воде достигает довольно высоких цифр до 27 %

[7, 11, 38, 39, 134, 189]. Помимо гипотиреоза при аутоиммунном тиреоидите имеется риск малигнизации, что обусловлено пролиферацией тиреоцитов с образованием тяжей или сосочковых структур. Пациенты с аутоиммунным тиреоидитом относятся к группе с повышенным риском малигнизации [15, 91, 93, 115, 151, 159, 166, 191].

По данным ряда авторов в патогенезе аутоиммунного тиреоидита важное значение имеет генетический дефект иммунологического надзора, который выражается в том, что запрещенные клоны Т-лимфоцитов, направленные против антигена фолликулярного эпителия щитовидной железы, активно вступают в реакцию антиген-антитело и вызывают повреждение тиреоцитов [45, 58, 78, 94, 137, 169]. Это обусловлено нарушением дифференцировки Т-лимфоцитов, а именно, снижением супрессивной и повышением хелперной функции. Происходит передача информации В-лимфоцитам и плазматическим клеткам, которые продуцируют органоспецифические антитела: антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе.

Несмотря на изучение основных патогенетических механизмов недостаточно ясны критерии диагностики и морфологические изменения при аутоиммунном тиреоидите. Остаются недостаточно изученными вопросы патоморфогенеза заболевания и определения критериев диагностики аутоиммунного тиреоидита.

Цель исследования: изучить закономерности морфологических изменений и критерии диагностики хронического аутоиммунного тиреоидита.

Задачи исследования:

1. Исследовать заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом в Ставропольском крае.
2. Выявить морфологические изменения в щитовидной железе при диффузной форме аутоиммунного тиреоидита на операционном и секционном материале.

3. Изучить морфологические изменения в щитовидной железе при узловой форме аутоиммунного тиреоидита и очаговом тиреоидите.
4. Охарактеризовать иммунофенотип тиреоидного эпителия и лимфоидных клеток при различных формах аутоиммунного тиреоидита.
5. Определить параметры областей ядрышковых организаторов при различных формах аутоиммунного тиреоидита.

Научная новизна исследования

1. Уточнены сведения и получены новые данные о структуре региональной тиреоидной патологии в Ставропольском крае и выявлена высокая частота (18%) аутоиммунного тиреоидита.
2. Впервые на основе проведенного анализа иммунофенотипа с использованием маркеров CD-3, CD-20, тиреоглобулина при различных формах аутоиммунного тиреоидита выявлены особенности соотношения различных видов лимфоцитов и эндокриноцитов в щитовидной железе.
3. Впервые с учетом экспрессии биомаркеров Ki-67, p53 и определения морфометрических параметров областей ядрышковых организаторов тироцитов дана комплексная характеристика процессов пролиферации, клеточной гибели и активности синтеза рибосомной РНК фолликулярного эпителия при различных формах аутоиммунного тиреоидита.
4. Впервые на аутопсийном материале выявлена высокая степень (35,1%) скрытой тиреоидной патологии, не диагностированной при жизни, среди которой доля аутоиммунного тиреоидита составляет 11,4%.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты патологоанатомического исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении при изучении операционного материала и проведении интраоперационных биопсий щитовидной железы, что улучшит качество патогистологической диагностики аутоиммунного тиреоидита.

Результаты иммуногистохимических исследований с применением маркеров Ki-67, p53, CD-3, CD-20 и тиреоглобулина углубляют и расширяют

представления о характере морфологических изменений при хроническом аутоиммунном тиреоидите и могут быть использованы в фундаментальных патоморфологических исследованиях. Полученные результаты показателей областей ядрышковых организаторов тироцитов могут служить в качестве дополнительных критериев оценки пролиферативной активности фолликулярного эпителия при различных формах аутоиммунного тиреоидита для выявления дисплазий.

Полученные данные о характере морфологических изменений при аутоиммунном тиреоидите могут быть использованы для научных целей, при чтении лекций и проведении практических занятий по патологической анатомии, а также при составлении учебных и справочных пособий.

Основные положения, выносимые на защиту

1. За последние годы отмечается рост частоты аутоиммунного тиреоидита в Ставропольском крае. На аутопсийном материале определяется скрытая тиреоидная патология (аутоиммунный тиреоидит), не диагностированная при жизни. В структуре тиреоидной патологии скрытой аутоиммунный тиреоидит занимает третье место после эндемического зоба и аденом.
2. Комплексная патологоанатомическая характеристика аутоиммунного тиреоидита с использованием гистохимических, иммуногистохимических методов, последующим программным морфометрическим анализом, а также определением морфометрических параметров ядрышковых организаторов позволили уточнить имеющиеся и выделить новые морфологические критерии диагностики аутоиммунного тиреоидита.
3. Диффузная форма аутоиммунного тиреоидита характеризуется увеличением пролиферации клеток лимфоидного ряда с иммунофенотипом CD-3(+) и CD-20(+) на фоне уменьшения уровня экспрессии Ki-67 в тироцитах. При узловой форме отмечается усиление пролиферативной активности тироцитов в узловых образованиях, что свидетельствует об активации механизмов компенсаторно-приспособительного характера.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством материала, адекватно подобранным иллюстративным материалом, подтверждающим проведенные гистологические, гистохимические и иммуногистохимические исследования, а также определением параметров областей ядрышковых организаторов; репрезентативностью выборки изучаемых параметров, которые включены в статистический анализ.

Результаты исследования докладывались и обсуждались в материалах 8-ой научно-практической конференции врачей Карачаево-Черкесской республики (Черкесск, 2010), II конференции педиатров Северо-Кавказского Федерального округа (Пятигорск, 2011), на заседаниях краевого общества патологоанатомов (Ставрополь, 2011), на научно-практической конференции "Актуальные вопросы современной тиреоидной патологии (Ставрополь, 2012), на международной конференции "Физиологические проблемы адаптации" (Ставрополь-Минск, 2015).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения и выводы диссертации внедрены в учебный процесс на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО "Ставропольский государственный медицинский университет", в учебный процесс на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО "Северо-Осетинская государственная медицинская академия", в работу патологоанатомического отделения МБУЗ "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи" г.Ставрополя, в работу патологоанатомического отделения Карачаево-Черкесской республиканской клинической больницы.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор лично проводил морфологическое исследование операционного и аутопсийного материала щитовидных желез, оценивал макро- и микроскопическую картину, анализировал и обобщал полученные результаты.

Автор лично сформулировал цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Автору принадлежит основная роль во внедрении результатов исследования, в публикациях и научных докладах.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 - в изданиях, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 139 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора, литературы, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Список литературы включает 211 источников, в том числе 127 отечественных и 84 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 60 рисунками, 11 таблицами.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Современное состояние проблемы хронического аутоиммунного тиреоидита (обзор литературы)

1.1. Общие сведения об аутоиммунном тиреоидите

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием щитовидной железы (ЩЖ), возникающим вследствие нарушений в Т-клеточном звене иммунитета. Впервые данное заболевание было описано японским патологом Н. Hashimoto в 1912 г. Несмотря на наличие многочисленных литературных данных, посвященных АИТ, остается ряд нерешенных проблем в отношении этой патологии. Так, недостаточно изучены этиологические и патогенетические аспекты АИТ; отсутствует единая общепринятая классификация данного заболевания; нет надежных методов диагностики болезни, в том числе иммунологических [9, 17, 95].

Сущность АИТ оставалась неясной в течение ряда лет. Многие исследователи, в том числе Hashimoto, рассматривали эту болезнь как хроническое воспаление щитовидной железы (ЩЖ). Однако, другие авторы полагали, что при АИТ отсутствует воспалительный процесс, поэтому считали термин «тиреоидит» неоправданным. Некоторые ученые рассматривали АИТ как опухолевое заболевание и описывали его как доброкачественную лимфому. Есть мнение, что АИТ не является воспалительным или опухолевым заболеванием, в связи с чем эта форма патологии должна быть вынесена в самостоятельную группу болезней. Некоторые авторы высказывают мнение, что зоб Хасимото – это системное заболевание, а наблюдаемые патологические изменения в ЩЖ являются местным проявлением общей болезни [83, 149, 199].

Имеющиеся противоречия в представлениях о природе АИТ нашли отражение в названиях, которыми обозначали это заболевание. На

сегодняшний день в литературе используются следующие термины: аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит Хасимото, болезнь Хасимото, зоб Хасимото, лимфоматозный зоб «struma lymphomatosa», лимфоцитарный тиреоидит [163].

Первые предположения об аутоиммунной природе данного заболевания были высказаны в 1956 году, когда у пациентов с АИТ обнаружили антитела к ткани ЩЖ. Согласно литературным данным, тиреоидит Хасимото в настоящее время считается классическим аутоиммунным органоспецифическим заболеванием ЩЖ с образованием аутоантител, морфологическим проявлением которого является лимфоидная и плазмочитарная инфильтрация с последующей деструкцией паренхимы и постепенным замещением ее соединительной тканью [35, 43, 52, 53].

На сегодняшний день заболевания щитовидной железы занимают второе место по распространенности среди эндокринных болезней после сахарного диабета. У 15 миллионов жителей Российской Федерации, имеющих тиреоидную патологию, наблюдаются явные или скрытые нарушения функции ЩЖ [14, 49, 67].

В настоящее время во всем мире наблюдается увеличение распространенности аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Аутоиммунные тиреоидиты занимают значительное место в структуре тиреоидной патологии: они составляют 40 % всех заболеваний ЩЖ. Тиреоидит Хасимото встречается примерно у 3-4 % населения Земли. Среди детей и подростков распространенность АИТ составляет 0,1 - 1,2 % , среди взрослого населения – 6-11 %. В России распространенность тиреоидита Хасимото такая же, как и в мире в целом - 3-4 % [16, 72, 100, 196].

По мнению некоторых авторов, говорить о распространенности АИТ не представляется возможным, так как вопрос об эпидемиологических данных в отношении этой патологии фактически не освещается в мировой литературе. Есть ориентировочные сведения о распространенности АИТ, основанные на данных морфологических исследований после оперативных вмешательств.

Помимо этого, в литературе имеется информация о распространенности гипотиреоза и носительства антител к ЩЖ, а, как известно, основной причиной данного состояния является АИТ. По имеющимся сведениям за последние 30 лет возросла частота встречаемости АИТ. В 2007 году тиреоидит Хасимото встречался при проведении оперативных вмешательств по поводу заболеваний ЩЖ в 5,4-5,9 % случаев. Согласно данным хирургических стационаров, в девяностые годы XX века в России увеличился рост заболеваемости АИТ в 40 раз, в некоторых регионах распространенность этого заболевания составила 46 % всей тиреоидной патологии. Рост заболеваемости АИТ является следствием ухудшения экологической обстановки и увеличения потребления йода, хотя некоторые исследователи полагают, что повышение распространенности данной патологии в некоторой степени связано с улучшением методов диагностики, а также с настороженностью врачей в отношении этого заболевания [5, 39, 122, 168, 203].

При АИТ в большинстве случаев (в 95 %) у больных в крови определяются антитиреоидные аутоантитела: антитела к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО). Антитела к ткани ЩЖ обнаруживаются у 5-26 % женщин репродуктивного возраста и у 13-20 % беременных женщин, при этом распространенность носительства антител увеличивается с возрастом, достигая максимума у женщин 40-60 лет. Безусловно, антитела к тиреоглобулину могут определяться и при других заболеваниях ЩЖ, однако, отличительной особенностью, характерной для АИТ, является очень высокий титр антител (более 1:1000) [2, 86, 150].

У пациентов с АИТ распространенность носительства антител к ткани ЩЖ вариабельна. У большинства больных с тиреоидитом Хасимото (в 60-90 % случаев) определяется высокий титр антител. Согласно данным V. Herbert, АИТ (клинически явные формы) встречается лишь у 1 % населения. Но у существенной части здоровых людей 10-15 %), находящихся в состоянии эутиреоза, может быть выявлено легкое или умеренно выраженное

повышение уровня антитиреоидных антител. Результаты проведенного Викгемского исследования (Whickham Survey), в котором с 1972 г. по 1995 г. у 2779 человек оценивалась функция ЩЖ, показали зависимость между наличием антител к тиреоглобулину (ТГ) и развитием гипотиреоза. Как следует из приводимых данных, частота новых случаев гипотиреоза составляет около 3,5 случаев в год для женщин и 0,6 случаев в год для мужчин на 1000 человек [156, 162, 172, 197, 204].

По данным ряда авторов, существует прямая зависимость между частотой выявления АИТ и такими характеристиками, как возраст и пол пациента. Так, соотношение женщин и мужчин в возрасте 40-50 лет, страдающих тиреоидитом Хасимото, составляет 10-15:1, по данным других авторов - от 1:4 до 1:8. Распространенность АИТ у женщин старше 60 лет может достигать 10 %. Большинство исследователей считает, что средний возраст больных АИТ составляет 40-60 лет, однако заболевание может встречаться в любом возрасте [69, 84, 100, 175, 179, 180].

Имеющиеся в литературе сведения о частоте АИТ как у взрослых, так и у детей весьма противоречивы. Распространенность тиреоидита Хасимото у детей намного меньше, чем у взрослых людей и составляет 3 на 1000 человек, однако, АИТ является одним из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний детского возраста. Частота встречаемости АИТ у детей в различных странах составляет 0,1-1,2 %, причем пик заболеваемости приходится на середину пубертатного возраста. В экологически неблагоприятных регионах России регистрируется рост заболеваемости АИТ, распространенность заболевания в этих районах в детской популяции составляет 3-5 %. Среди детей и подростков европейской части России, имеющих диффузный нетоксический зоб, АИТ встречается в 10-34 % случаев [7, 33, 95, 122, 125].

Многочисленные наблюдения подтверждают, что АИТ — это генетически обусловленное заболевание, которое реализуется под действием факторов окружающей среды. В 3-9 % случаев заболевание наблюдается

одновременно у разнородных и в 30-60 % - у однояйцовых близнецов. Генетическая предрасположенность к развитию АИТ подтверждается фактом ассоциации его с определенными антигенами системы HLA. Главный комплекс гистосовместимости, называемый у человека HLA, принимает участие в реализации важных биологических феноменов, в том числе контролирует иммунную реактивность на различные внешние и собственные антигены [98, 118, 154].

При целом ряде аутоиммунных заболеваний прослеживается связь с определенными аллелями HLA, обычно I (HLA A, B, C) и II (HLA D) классов. Предрасположенность к болезням, имеющим аутоиммунный компонент, ассоциирована, в первую очередь, с антигенами II класса главного комплекса гистосовместимости. Генетическая предрасположенность к развитию АИТ не вызывает сомнений. По имеющимся данным гипертрофическая форма АИТ сочетается с HLA DR5, тогда как атрофическая форма — с HLA DR3, однако исследователи указывают на слабую взаимосвязь между развитием АИТ и выявлением HLA-гаплотипов. Антигены системы HLA являются маркерами многих аутоиммунных заболеваний, в связи с чем обнаружение их может говорить лишь о наличии врожденной предрасположенности к аутоиммунным реакциям [74, 136, 171, 205].

Немаловажная роль в развитии АИТ отводится факторам внешней среды, которые могут запустить аутоиммунный процесс у лиц с генетической предрасположенностью. Существуют противоречивые данные о зависимости между уровнем потребления йода и риском возникновения АИТ. Некоторые исследователи полагают, что хронический избыток йода может вызвать развитие зоба и гипотиреоза. Прием высоких фармакологических доз йода у животных приводит к значительному увеличению частоты развития АИТ. Так, в некоторых регионах, отличающихся высоким содержанием йода в воде и неблагоприятной экологической обстановкой, регистрируется широкая распространенность АИТ. Реже тиреоидит Хасимото развивается в

эндемических по зобу регионах, потому что недостаточность йодирования тиреоглобулина уменьшает его антигенные свойства, а дефицит йода угнетает иммунные реакции. Однако, согласно данным ряда исследователей, распространенность АИТ у жителей районов с недостаточным содержанием йода в воде достигает 10-27 %. В неэндемичных по йоду регионах этот показатель гораздо ниже [4, 7, 8, 11, 12, 38, 39, 82, 84, 134, 140, 189, 192].

Исследователи обратили внимание на взаимосвязь между опухолевыми заболеваниями и АИТ. Распространенность тиреоидита Хасимото среди больных, страдающих опухолевыми заболеваниями системы крови, значительно выше, чем в общей популяции. Существуют данные, свидетельствующие о частом сочетании АИТ с лимфомой (не всегда локализованной в щитовидной железе) - в 23 % случаев. Согласно литературным данным, на фоне АИТ увеличивается риск развития папиллярного рака [15, 91, 93, 104, 115, 127, 141, 151, 159, 166, 191].

Ряд авторов указывают на частое сочетание АИТ с другими аутоиммунными органоспецифическими и органонеспецифическими заболеваниями. Например, частота встречаемости тиреоидита Хасимото среди больных системными заболеваниями соединительной ткани составляет 13,5 %. У людей, страдающих сахарным диабетом I типа, также часто наблюдается развитие АИТ. По данным ряда авторов, сочетание АИТ с диффузным нетоксическим зобом и сахарным диабетом может достигать 20 % [45, 75, 165, 181, 194].

Таким образом, можно сделать вывод, что сведения о распространенности АИТ достаточно разноречивы и не говорят об истинной частоте заболеваемости. Это связано, главным образом, с отсутствием единых критериев диагностики данного заболевания и в значительной степени зависит от диагностических способностей лечебных учреждений, а также от их тактических установок в отношении АИТ.

1.2. Этиология, патогенез, клинические проявления и диагностика аутоиммунного тиреоидита

Данные многочисленных исследований указывают на сложную природу аутоиммунных заболеваний ЩЖ, что обусловлено полигенным, комплексным типом наследования. К настоящему времени этиология и патогенез АИТ изучены недостаточно. Среди этиологических факторов различают предрасполагающие, инициирующие и способствующие. Предрасполагающие факторы включают генетическую предрасположенность, пол и возраст. У лиц с хромосомными абберациями частота встречаемости АИТ выше, чем в общей популяции. Данные семейного и близнецового анализа также свидетельствуют о генетической предрасположенности к развитию болезни. Известны семейные случаи заболевания, когда АИТ встречается более, чем у двух членов семьи. В некоторых семьях наблюдается сочетание разных аутоиммунных болезней ЩЖ. Известно, что некоторые гены HLA-DR3 и HLA-DR5 часто обнаруживаются у больных различными аутоиммунными заболеваниями и обуславливают относительную гипофункцию Т-супрессоров. Высокая распространенность АИТ у женщин связана, скорее всего, с локализацией ряда генов иммунного ответа в X-хромосоме и высоким уровнем эстрогенов, повышающих активность Т-хелперов, продукцию интерлейкинов и угнетающих элиминацию иммунных комплексов [139, 146, 161, 182, 207].

Инициирующими факторами являются комплексные, модифицированные или интегрированные антигены, а также изменения их концентрации, возникающие вследствие воздействия биологических, химических и физических факторов. Тироциты могут спонтанно, а также под влиянием экзогенных или эндогенных факторов «менять местами» базальный и апикальный полюса клетки, в результате чего на базальном полюсе появляются ранее скрытые апикальные аутоантигены. Важное значение имеют появляющиеся новые аутоантигены. При этом тироциты,

минуя систему макрофагов, способны презентировать аутоантигены Т и В лимфоцитам. Немаловажную роль в возникновении АИТ играют перекрестно реагирующие аутоантитела. Иницилирующими факторами могут выступать некоторые вирусы, антигены *Yersinia enterocolitica* и другие возбудители инфекций, проявляющие сходство с антигенами тироцитов. Способствующие факторы – это дефекты иммунной системы, включающие расстройства как клеточного, так и гуморального звена иммунного ответа. Отмечается нарушение Т-хелперного и Т-супрессорного соотношения в пользу Т-хелперов [68, 87, 176, 190, 193].

Существует ряд концепций относительно патогенеза аутоиммунных заболеваний. В механизме развития данных болезней немаловажную роль отводят изменениям в клетках или органах-мишенях, либо дефектам в самой иммунной системе. В настоящее время многие авторы придерживаются гипотезы развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ, разработанной R. Volpe в 1977 году на основе клонально-селекционной теории. Согласно вышеуказанной теории заболевание возникает вследствие частичного дефекта иммунобиологического надзора, обусловленного специфическим дефицитом Т-лимфоцитов-супрессоров. В результате данного дефекта происходит выживание "запрещенного" клона органоспецифических Т-лимфоцитов, появляющихся в результате случайной мутации. Вследствие взаимодействия "запрещенного" клона Т-лимфоцитов с комплементарными органоспецифическими антигенами происходит повреждение клеток-мишеней, что приводит к запуску локализованного иммунного ответа по типу гиперчувствительности замедленного типа. Активация Т-лимфоцитов сопровождается выделением медиаторов, также оказывающих цитотоксическое действие. Воздействие Т-лимфоцитов-хелперов на В-лимфоциты с последующим превращением последних в плазматические клетки приводит к образованию антител к тиреоглобулину (ТГ) и микросомальным белковым структурам фолликулярного эпителия. В крови больных тиреоидитом Хасимото могут выявляться иммуноглобулины,

ингибирующие активность пероксидазы ЩЖ (ТВII — цитотоксические антитела). Необходимо отметить, что цитотоксические антитела и антитела к микросомальной фракции не идентичны. Цитотоксические антитела обнаруживаются отдельно, либо в сочетании с классическими антителами. Циркулирующие антитела кооперируются с Т-лимфоцитами-киллерами на поверхности клеток фолликулярного эпителия и оказывают цитотоксическое влияние на тироциты. Это приводит к деструкции клеток, постепенному уменьшению массы и снижению функции ЩЖ. Наблюдающаяся гиперплазия ЩЖ — это компенсаторная реакция, возникающая в ответ на аутоагрессию и позволяющая поддерживать состояние эутиреоза. В некоторых случаях наблюдаются признаки гиперфункции ЩЖ, в основе которой лежит деструкция ткани и поступление в кровь ранее синтезированных гормонов. Повышение уровня тиреоидных гормонов наблюдается в 16 % случаев. При этом нарастает продукция ТТГ гипофизом по принципу отрицательной обратной связи [22, 24, 46, 52, 59, 73, 78, 96, 99, 105, 109, 133, 183, 185].

Длительно протекающий аутоиммунный процесс приводит к прогрессирующей деструкции паренхимы ЩЖ, нарастанию дисрегенераторных нарушений и формированию фиброза. На этом фоне развивается функциональная недостаточность органа — гипотиреоз [79].

Клинические проявления АИТ весьма неспецифичны в связи с тем, что у большей части пациентов имеется эутиреоз. Симптомы тиреоидита Хасимото зависят, в первую очередь, зависят от формы и стадии болезни. У некоторой части больных в течение длительного времени (до 10-15 лет) заболевание протекает без выраженной клинической симптоматики. Одним из клинических признаков АИТ является компрессионный синдром, проявляющийся симптомами механического сдавливания трахеи и близлежащих нервов и сосудов. В процессе эволюции аутоиммунного процесса функция ЩЖ претерпевает стадийные изменения, в связи с чем, наблюдаются осложнения, обусловленные гиперфункцией, либо гипофункцией железы (влияние гипотиреоза и гипертиреоза на сосуды,

сердце, внутренние органы, центральную и периферическую нервную систему, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) [160, 208].

АИТ может развиваться либо в неизменной до того ЩЖ, либо манифестировать на фоне уже длительно существующего узлового зоба. Наиболее характерным признаком заболевания принято считать наличие плотного диффузного зоба. Тем не менее, диффузная форма АИТ выявляется только у 25 % больных. Аутоиммунный процесс начинается с поражения одной доли ЩЖ или ее части. Степень увеличения ЩЖ при АИТ переменна: может быть незначительной, либо резко выраженной. Наличие зоба больших размеров сопровождается компрессией соседних анатомических образований, прежде всего трахеи, и появлением жалоб на чувство сдавливания в области шеи, одышку. Однако, выраженные проявления компрессионного синдрома регистрируются редко. Как правило, пациенты жалуются на чувство дискомфорта при глотании. Такого рода неопределенные жалобы предъявляют около 30 % больных тиреоидитом Хасимото. Есть мнение, что ощущение инородного тела в области шеи и чувство давления в большей степени связаны с плотностью ЩЖ и особенностями расположения, нежели чем с ее увеличением [9, 137].

В ходе развития болезни функция ЩЖ претерпевает стадийные изменения. Согласно литературным данным выделяют три варианта АИТ в зависимости от функционального состояния ЩЖ: эутиреоидный; гипертиреоидный; гипотиреоидный. Клинические проявления тиреоидита Хасимото напрямую зависят от функции железы. Гипотиреоз различной степени выраженности был диагностирован у 36,5 % больных АИТ, субклинический гипотиреоз регистрировался у 40,5 % пациентов, и лишь у 4,1 % больных отмечалась гиперфункция ЩЖ [47, 89, 157].

В дебюте заболевания у большинства больных АИТ наблюдается эутиреоидное состояние и только около 20 % пациентов уже при первом обращении к врачу имеют признаки гипотиреоза. Необходимо отметить, что

признаки гипofункции ЩЖ у этих больных слабо выражены и выявляются лишь при целенаправленном расспросе пациента. Клинические проявления заболевания в этих случаях включают жалобы на общую слабость, утомляемость, снижение памяти, работоспособности, выпадение волос, умеренное увеличение массы тела. Клиническая картина манифестного гипотиреоза включает следующие симптомы: сухость кожи, зябкость, запоры, сонливость, ухудшение внимания, отечный синдром, брадиаритмии, изменение артериального давления [46, 53, 56, 152, 177].

У некоторых больных гипотиреозом доминирует поражение какой-либо определенной системы. Так, поражение желудочно-кишечного тракта проявляется атонией, болевым синдромом, диспепсией. Нарушения со стороны репродуктивной системы включают аменорею, гиперпролактинемию, бесплодие. Расстройства менструального цикла могут проявляться мено- и метроррагиями, что в дальнейшем приводит к вторичной анемии. Анемия является весьма характерным для гипотиреоза признаком. Наблюдаются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как сердечная недостаточность, артериальная гипотензия или гипертензия, гидроперикард. Очень характерными для гипотиреоза являются неврологические и психические расстройства [21, 46, 53, 56, 152, 177].

Тиреоидит Хасимото может входить в состав полиэндокринных аутоиммунных синдромов. Наиболее часто встречается синдром Шмидта - сочетание АИТ с первичной надпочечниковой недостаточностью. Нередко АИТ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (сахарным диабетом, ревматоидным артритом, пернициозной анемией, системной красной волчанкой), существенно изменяющими клиническую картину и жалобы больного [96, 152, 177].

В процессе эволюции АИТ может развиваться кратковременный, спонтанный тиреотоксикоз на фоне уже существующего гипотиреоза. По данным некоторых авторов гиперфункция ЩЖ на фоне АИТ регистрируется не более, чем у 5 % больных с соответствующей патологией, в то время как

другие исследователи утверждают, что тиреотоксикоз встречается при данном заболевании в 16-31 % наблюдений. Как правило, возникновение спонтанного гипертиреоза связано с деструкцией клеток фолликулярного эпителия и поступлением в кровь ранее синтезированных гормонов [46, 82, 112, 209].

Наблюдающийся при АИТ транзиторный гипертиреоз является следствием появления антител, которые стимулируют продукцию тиреоидных гормонов. Со временем значение тиреостимулирующих иммуноглобулинов ослабевает, что связано с морфологическими изменениями в ЩЖ – убылью функционирующих элементов. По данным некоторых авторов развитие тиреотоксикоза на фоне АИТ объясняется появлением ранее отсутствовавших тиреоидстимулирующих антител. Некоторые исследователи указывают на возможность трансформации блокирующих иммуноглобулинов в тиреостимулирующие (антитела к рецептору ТТГ меняют точку приложения) [46, 112].

У больных тиреотоксикозом наблюдается катаболический синдром, проявляющийся прогрессирующим похуданием, чрезмерной потливостью, колебаниями температуры тела. Часто встречаются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии, мерцательной аритмии, артериальной гипертензии. Возникающие нервно-психические расстройства характеризуется такими симптомами, как возбудимость, плаксивость, мелкое дрожание пальцев вытянутых рук, гиперрефлексия. У большинства больных имеется повышенный уровень невротизации [82, 209].

Таким образом, в процессе развития АИТ происходит изменение функционального состояния ЩЖ, что связано с появлением аутоантител к различным антигенным структурам железы. Клиническая картина тиреоидита Хасимото обусловлена изменением функции ЩЖ. Тем не менее, закономерным исходом длительно протекающего заболевания становится гипотиреоз, который является следствием прогрессирующего уменьшения объема гормонпродуцирующей ткани [82, 112].

Диагностика АИТ остается сложной, так как ни один из методов исследования, взятый отдельно от других методов, не позволяет диагностировать заболевание. Диагноз АИТ устанавливают на основании анамнестических данных, характерной клинической картины, результатов лабораторных исследований (наличие в крови высоких титров антитиреоидных антител, снижение уровня тиреоидных гормонов), данных ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы, данных пункционной биопсии [6, 77].

До внедрения УЗИ диагностика АИТ была весьма затруднена. Данный метод занимает важное место в диагностике заболевания в связи с технической простотой исследования, его безболезненностью и безопасностью для пациента. Чувствительность данного метода высока, но он не позволяет дифференцировать АИТ с рядом других болезней ЩЖ. Кроме того, тиреоидит Хасимото может сочетаться с коллоидным зобом, что искажает картину заболевания. Поэтому метод УЗИ считается вспомогательным в диагностике АИТ [1, 6, 48, 76, 77, 148].

С помощью УЗИ можно определить размеры, локализацию, форму ЩЖ, а также анатомо-топографические взаимоотношения железы с другими органами и ее структурные особенности. Для тиреоидита Хасимото характерны следующие ультразвуковые признаки: увеличение органа (в том числе, расширение перешейка); диффузная неоднородность структуры – от мелкозернистой до грубой; различная степень снижения эхогенности; наличие гиперэхогенных включений. При эутиреозе васкуляризация железы не отличается от нормы, либо незначительно снижена, в то время как при гиперфункции наблюдается гипervаскуляризация [10, 19, 24, 54, 55, 60, 94, 96, 102, 119, 120].

Функциональное состояние ЩЖ оценивают по уровню тиреоидных гормонов в крови. Как следует из вышеуказанных утверждений, при АИТ происходит убыль паренхимы железы, что неизбежно приводит к ее функциональной недостаточности – гипотиреозу. При этом в крови

снижается уровень тиреоидных гормонов - тетраiodтиронина (Т4), трийодтиронина (Т3) и повышается уровень ТТГ. Данные литературы указывают на преобладание случаев эутиреоза среди больных АИТ (58 %), в то время как гипотиреоз обнаруживается у 41 % пациентов. Это обстоятельство объясняется тем, что исследование проводили в ранней стадии заболевания или тем, что на момент обследования больные получали заместительную гормональную терапию. У пациентов с субклинической формой гипотиреоза базальный ТТГ может быть в пределах нормы. Для выявления скрытого гипотиреоза в этих случаях проводят тест с тиролиберином (ТРГ). Определение концентрации ТТГ в крови и проба с (ТРГ) — наиболее чувствительные тесты для выяснения функционального состояния ЩЖ. В некоторых случаях (у 16 % пациентов с АИТ) регистрируется повышение уровня тиреоидных гормонов, что обусловлено деструкцией паренхимы ЩЖ и поступлением в кровь ранее синтезированных гормонов [9, 22, 46, 50, 51].

С целью диагностики тиреоидита Хасимото определяют анти тиреоидные антитела – к тиреоглобулину и к тиреопероксидазе. Наличие обоих видов антител в высоких титрах позволяет предположить наличие аутоиммунного заболевания, либо высокий риск его развития. Однако, повышение уровня анти тиреоидных антител не всегда указывает на наличие патологии. По данным ряда авторов увеличение титра антител обнаруживается у 10-15 % здоровых людей, находящихся в состоянии эутиреоза. С другой стороны, у части больных с АИТ антитела в крови отсутствуют [2, 71, 111, 145, 147].

Тонкоигольная пункционная биопсия с последующим цитологическим исследованием пунктата в настоящее время может использоваться в ряде случаев с целью дифференциальной диагностики между АИТ и другими заболеваниями ЩЖ. Цитологическая картина АИТ характеризуется наличием многочисленных лимфоидных клеток разной степени зрелости, плазмочитов, «пестрым» составом хронического лимфоидного инфильтрата,

появлением В-клеток. Необходимо отметить, что цитологическое исследование не всегда правильно отражает характер патологического процесса, что объясняется недостаточным объемом материала [107, 121, 131, 158].

В ряде случаев для диагностики АИТ используют радионуклидную сцинтиграфию, хотя диагностическая ценность данного метода незначительна. Для АИТ характерна пестрая, мозаичная картина, при этом участки нормального накопления нуклида чередуются с участками пониженного накопления, что придает контурам железы размытость. Пестрая картина с нечеткими зонами является характерной для АИТ, хотя сходная сцинтиграфическая картина может наблюдаться и при опухолях ЩЖ. С целью диагностики АИТ применяют другие методы исследования, такие как термографию, тиреоидолимфографию. Однако, данные методы не используются широко при диагностике данной патологии [18, 55, 63, 65, 206].

Российская ассоциация эндокринологов в 2003 году предложила клинические рекомендации по диагностике АИТ у взрослых. Диагноз АИТ можно поставить при выявлении так называемых «больших» диагностических признаков. К этим признакам относят первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический); циркулирующие антитела к ткани ЩЖ; ультразвуковые признаки, указывающие на наличие аутоиммунной патологии. В случае отсутствия одного из «больших» диагностических признаков диагноз АИТ носит вероятностный характер. Проведение пункционной биопсии ЩЖ не является обязательным для подтверждения диагноза АИТ. Она показана, главным образом, при наличии узлового зоба. Диагностика АИТ позволяет установить причину гипопункции ЩЖ, но не отражается на тактике лечения. При гипотиреозе любого генеза проводят заместительную терапию тиреоидными гормонами. Исследование уровня циркулирующих антител к ЩЖ не играет существенной роли при оценке прогрессирования АИТ [80].

Таким образом, несмотря на применение комплекса современных методов исследования, не всегда возможно правильно установить диагноз АИТ. Все вышеперечисленные методы диагностики, взятые отдельно от других методов, не являются полностью достоверными. Кроме того, значительно затруднена дифференциальная диагностика АИТ с опухолевыми заболеваниями [20, 108, 169].

1.3. Классификация аутоиммунного тиреоидита

С появлением новых морфологических и иммунологических методов исследования возникли основания для исключения из группы аутоиммунных заболеваний ЩЖ таких болезней, как тиреоидит Риделя, морфогенез которого позволяет отнести его к висцеральным фиброматозам; тиреоидит Де Кервена (подострый гранулематозный тиреоидит) вирусной этиологии; спорадический и эндемический коллоидный зоб. При этих заболеваниях ЩЖ закономерно возникают вторичные аутоиммунные реакции, но последние не играют решающей роли в патогенезе. Одна из первых классификаций тиреоидитов предложена в 1990 году R. Volpe:

- I. Аутоиммунные заболевания ЩЖ: 1) аутоиммунный гипертиреоз (болезнь Грейвса, Базедова болезнь); 2) аутоиммунный тиреоидит: тиреоидит Хасимото (лимфоматозная струма); фиброзный вариант; лимфоцитарный тиреоидит детского и юношеского возраста; послеродовой тиреоидит.
- II. Неиммунные заболевания ЩЖ с вторичными иммунными реакциями: подострый тиреоидит (Де Кервена); папиллярный рак ЩЖ; узловой зоб [17].

АИТ имеет множество клинических, морфологических и иммунологических проявлений, что обуславливает разнообразие классификаций. На сегодняшний день нет единой общепринятой классификации аутоиммунных тиреоидитов [17, 103, 110].

Г.С. Зефирова в 1999 году предложила клиническую классификацию аутоиммунного тиреоидита по нозологическому признаку:

- I. Аутоиммунный тиреоидит как самостоятельное заболевание.
- II. Аутоиммунный тиреоидит в сочетании с другой тиреоидной патологией (подострым тиреоидитом, узловым зобом, эндокринной офтальмопатией).
- III. Аутоиммунный тиреоидит как компонент аутоиммунного полиэндокринного синдрома.

По характеру осложнений:

- I. Синдром механического сдавливания трахеи и близлежащих нервов и сосудов.
- II. Осложнения, вызванные нарушением функции ЩЖ (влияние гипотиреоза и гипертиреоза на сосуды, сердце, внутренние органы, центральную нервную, периферическую нервную системы, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) [64].

Классификация A.P.Weetman включает основные формы АИТ в зависимости от массы и от функционального состояния ЩЖ. При этом масса ЩЖ может варьировать от 10 до 200 грамм. Подобную классификацию АИТ предлагали и другие авторы:

- I. Гипертрофическая (гиперпластическая) форма (I, II, III, IV, V степени увеличения) - формируется зоб, гиперфункция (гипертиреоз).
- II. Атрофическая форма – минус ткань (склерозирование), минус функция (гипотиреоз) - (0 степень увеличения).
- III. Очаговая форма - клинические проявления отсутствуют.

Однако в литературе отсутствуют сведения – являются ли эти формы последовательными стадиями, либо это варианты развития заболевания [201, 202, 209].

В литературе также имеется огромное разнообразие классификаций, в основу которых положены результаты морфологического исследования.

Mizurami с соавторами считают возможным разделять всех больных АИТ по результатам гистологического исследования ткани ЩЖ на 4 группы:

с оксифильным, смешанным, фокальным и гиперпластическим тиреоидитом. При этом авторы выявили связь между результатами гистологического исследования и функциональным состоянием ЩЖ. Показано, что частота гипотиреоза связана с наличием в тиреоидной ткани оксифильных клеток, а частота гипертиреоза — с наличием гиперплазии эпителия. Больные с узловым тиреоидитом обычно находятся в состоянии эутиреоза, в то время как у больных с хроническим тиреоидитом смешанного типа могут выявляться все формы функционального состояния ЩЖ [188].

М.Э.Бронштейн описывал три варианта аутоиммунного тиреоидита: 1) классический вариант; 2) хронический лимфоматозный тиреоидит; 3) хронический лимфоматозный струмит [42].

Классический вариант тиреоидита морфологически характеризуется большими размерами железы, значительной ее плотностью, выраженной дольчатостью (дольки крупного размера) и беломраморным видом ткани. Микроскопически для него характерны интенсивная инфильтрация стромы лимфоидными элементами, формирующими вторичные крупные лимфоидные фолликулы со светлыми центрами, с примесью плазматических клеток в участках диффузной инфильтрации; атрофия тиреоидной ткани с выраженной в различной степени трансформацией фолликулярного эпителия в сохранных тиреоидных фолликулах в В-клетки. N. Егкан как разновидность классического, атрофического варианта хронического тиреоидита различал асимптоматический атрофический тиреоидит. При этом варианте присутствуют те же изменения, что и при болезни Хасимото, но они менее выражены и имеют очаговый характер. По мнению автора, описанный им вариант встречается у клинически эутиреоидных субъектов [42, 142].

Второй вариант — хронический лимфоматозный тиреоидит — гистологически отличается менее выраженной лимфоидной инфильтрацией, которая носит в основном очаговый характер: инфильтрат представлен преимущественно лимфоцитами, формирующими мелкие вторичные лимфоидные фолликулы; тиреоидная ткань более сохранна, фолликулы

мелкие с уплощенным эпителием, практически никогда не подвергающимся онкоцитарно-клеточной трансформации. Склероз стромы, особенно, междольковых септ, имеет место чаще, чем при классическом варианте [42].

При хроническом лимфоматозном струмите характер и степень выраженности лимфоидной инфильтрации сходны с таковыми при хроническом лимфоматозном тиреоидите, но сохраняется тиреоидная ткань с выраженными зобными изменениями. Как и при втором варианте тиреоидита, фолликулярный эпителий редко трансформируется в клетки Ашкинази [42].

Имеется классификация АИТ по выраженности изменений в лимфоидных узелках ЩЖ:

1. стадия характеризуется скоплением лимфоцитов и образованием узелков без четких границ, неправильной округлой формы, без центров размножения;
2. стадия с формированием лимфоидных узелков с небольшими, нечетко отграниченными центрами, с небольшим количеством бластных клеток (лимфобластов);
3. стадия с формированием крупных узелков с четкими границами и правильными контурами, центры размножения их большие, содержат большое количество бластных клеток (лимфобластов) [17].

Многие авторы выделяют три цитологических типа ХАТ:

1. минимальные цитологические изменения (среднее количество лимфоидной популяции без В-клеток и признаков дегенерации фолликулярных клеток);
2. значительная лимфоидная популяция, признаки фокальной В-клеточной трансформации со средней степенью выраженности дегенерации фолликулярных клеток;
3. большое количество лимфоидных клеток (в том числе бластных форм), средний полиморфизм фолликулярных клеток и В-клеток, малое соотно-

шение эпителиальных и лимфоидных клеток, лимфоцитарная инфильтрация дегенеративных фолликулов [42, 142].

В настоящее время существуют разногласия по поводу классификации аутоиммунной тиреоидной патологии. Ряд авторов вообще не разграничивают диффузный токсический зоб и хронический АИТ, считая, что их разные клинические проявления составляют единый спектр с нечетким переходом от одних к другим. Большинство исследователей все же настаивают на дифференцировке этих состояний, различая их не только по клинике, но и по генетическим маркерам, патогенезу и морфологической картине тиреоидной ткани, не говоря уже о способах терапии [99].

Труднее решить вопрос об отношении к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ некоторых вариантов тиреоидитов, выделяемых клиницистами и сходных морфологически: латентного, подострого, ювенильного, послеродового, климактерического. В их этиологии и патогенезе предполагают роль вирусной инфекции и гормональных нарушений. Доказательств аутоиммунной природы этих заболеваний не получено [17].

Остается не решенным вопрос об отношении к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ очагового тиреоидита, причина и механизмы развития которого недостаточно выяснены. Однако нет оснований рассматривать его как очаговую форму или раннюю стадию АИТ, так как он отличается от последнего по ряду признаков и выраженности морфологических изменений [17].

Мнения авторов сходятся в том, что из всех перечисленных форм аутоиммунных заболеваний ЩЖ тиреоидит Хасимото является классическим примером аутоиммунного органоспецифического заболевания с образованием аутоантител, морфологическим проявлением которого является лимфоидная и плазмоцитарная инфильтрация с постепенным замещением паренхимы соединительной тканью.

1.4. Морфологическая характеристика щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите

Морфологическая диагностика тиреоидита Хасимото представляет значительные сложности в связи с вариабельностью гистологических форм. ЩЖ при АИТ имеет следующее макроскопическое строение: она плотная, бугристая, на разрезе ткань железы неравномерно дольчатая, кремового цвета. Дольки окружены плотными беловатыми тяжами. Железа нередко спаяна с окружающими тканями. В зависимости от формы заболевания масса железы варьирует. Так, при гипертрофической форме АИТ масса ЩЖ может достигать 250 грамм, в то время как при атрофической форме составляет около 15 грамм [23, 90, 199].

В литературе имеются многочисленные сведения о гистологических изменениях в ЩЖ при тиреоидите Хасимото. Классические микроскопические признаки этого заболевания: диффузная или очаговая клеточная инфильтрация, представленная преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками, с формированием многочисленных центров клеточного деления; атрофия тиреоидных фолликулов и разрастание соединительной ткани; выраженная оксифильноклеточная метаплазия с утратой фолликулов из А-клеток и появлением фолликулов, пластов, скоплений из светлых крупных В-клеток (клеток Ашкенази). Местами В-клетки образуют части долек или целые дольки [122,129].

В-клетки впервые были описаны Ашкенази в 1998 году. До сих пор остается открытым вопрос: является ли наличие оксифильных клеток характерным признаком АИТ. По мнению ряда исследователей В-клетки обнаруживаются в неизмененной ткани ЩЖ, но при патологии количество этих клеток возрастает. Согласно данным других авторов оксифильные клетки никогда не встречаются в норме. В-клетки образуются в результате метаплазии тиреоидного эпителия. Различают типичные и нетипичные В-клетки. Типичные В-клетки в несколько раз крупнее обычных тироцитов,

имеют овальную форму и оксифильную зернистую цитоплазму. Ядра этих клеток крупные, расположены центрально, часто гиперхромные. Нетипичные В-клетки меньше по размерам и менее эозинофильные, вследствие чего создается впечатление присутствия переходных форм между типичными В-клетками и тиреоидным эпителием. При проведении гистохимического исследования наблюдается высокая активность сукцинатдегидрогеназы. Применение электронно-микроскопического метода исследования демонстрирует наличие большого количества митохондрий. Высокая активность сукцинатдегидрогеназы также отличает их от клеток обычного тиреоидного эпителия. Считается, что оксифильные клетки имеют общий источник развития с тироцитами и представляют собой одну из клеточных популяций ЩЖ. По мнению ряда авторов, В-клетки появляются при аутоиммунных процессах как признак компенсаторной реакции [3, 41, 88, 90, 113, 123].

В норме созревание тиреоидного эпителия происходит в аргирофильной строме, которая обеспечивает формирование функционально полноценных структур ЩЖ. При АИТ активизируется процесс склерозирования стромы и созревание эпителия происходит в других условиях. Там, где гиалинизация ретикулярной стромы опережает созревание тиреоидного эпителия, нарушается формирование специализированных структур и появляется многослойный плоский эпителий [85, 159, 203].

Диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с образованием типичных лимфатических фолликулов является классическим признаком АИТ. Образование лимфоидных фолликулов связано с длительной антигенной стимуляцией и продукцией антитиреоидных антител плазматическими клетками. Степень выраженности инфильтрации одинакова как в строме, так и в паренхиме железы. Некоторые исследователи полагают, что в инфильтрате преобладают Т-лимфоциты, в то время как В-лимфоциты и плазмоциты представлены единичными клетками. По мнению других авторов, клеточный состав инфильтрата напрямую зависит от стадии

развития тиреоидита Хасимото. Формирование лимфоидных фолликулов происходит в три стадии. Первая стадия характеризуется отсутствием четких границ и центров размножения. Во вторую стадию образуются небольшие центры размножения, которые содержат немногочисленные бластные клетки (лимфобласты и плазмобласты). В третью стадию возникают крупные фолликулы с четкими границами и центрами, содержащими большое количество лимфобластов и плазмочитов. Вследствие лимфоплазмочитарной инфильтрации возникает разобщение фолликулов. Сохраняющиеся крупные дольки содержат фолликулы с морфологическими признаками повышенной функциональной активности, что является отражением активизации механизмов компенсации. В некоторых участках выявляются мелкие фолликулы, которые выстланы либо уплощенными, либо гипертрофированными, трансформированными в В-клетки эпителиальными клетками [17, 138, 170, 178, 210].

При АИТ выявляются морфофункциональные изменения со стороны коллоида. Наблюдается исчезновение коллоида и ослабление его окрашивания при проведении PAS-реакции. Данное явление регистрируется вблизи зон массивной лимфоплазмочитарной инфильтрации, что является свидетельством снижения функциональной активности тироцитов. В фолликулах, которые имеют дегенеративные изменения, коллоид густой или отсутствует. В них определяются слущенные фолликулярные и гигантские многоядерные клетки, которые формируются из фолликулярного эпителия [44, 62, 85].

Характерным для АИТ является диффузное разрастание соединительной ткани. Аргирофильные волокна, находящиеся между фолликулами из тиреоидного эпителия, утолщаются, коллагенизируются и трансформируются в плотные коллагеновые волокна. В дальнейшем они замещаются толстыми коллагеновыми волокнами. В междольковых септах строма железы фиброзируется, определяются явления выраженной дезорганизации в виде метахромазии основного вещества, а также скопление

гемосидерина внутри и внеклеточно. Развитие фиброза обуславливает крупнодольчатое строение железы. Фрагментарный распад ретикулярных волокон является демонстративным в срезах, импрегнированных азотнокислым серебром по Футу. В зонах, где дезорганизация стромы ярко выражена, обнаруживают единичные гигантские клетки и полиморфно-ядерные лейкоциты. Сосудистые нарушения характеризуются развитием полнокровия, стаза, эритро- и лейкодиapedеза, наличием периваскулярных кровоизлияний, плазматического пропитывания, метакромазии, склероза сосудистой стенки. В исходе тиреоидита Хасимото происходит формирование мощных фиброзных тяжей, которые разделяют доли железы на мелкие участки фиброзной гиалинизированной соединительной ткани. В этих участках выявляются единичные плазматические клетки и мелкие лимфоидные инфильтраты [27, 28, 85, 172, 173].

Многие исследователи рассматривают очаговый тиреоидит как особую форму АИТ. При данной патологии наблюдается локальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, занимающая небольшие участки ткани железы (около 25 %). В данных участках располагаются лимфоидные инфильтраты и лимфоидные фолликулы, имеющие центры размножения, которые сливаются между собой. Однако даже крупные очаги, состоящие из скоплений лимфоидных фолликулов, не занимают более одной доли железы. При очаговом тиреоидите наблюдается плазмоцитарная инфильтрация, но она менее выражена, чем при тиреоидите Хасимото. Развитие фиброзной ткани при данной форме тиреоидита не отмечено. Мнения ученых расходятся в отношении метаплазии тиреоидного эпителия в В-клетки. Некоторые исследователи полагают, что в области лимфоплазмоцитарной инфильтрации тиреоидный эпителий состоит из В-клеток, в то время как другие авторы утверждают, что при очаговом тиреоидите не происходит онкоцитарно-клеточной трансформации. Очаговый тиреоидит определяется либо в неизмененной железе, либо на фоне диффузного или узлового зоба, аденомы, рака, лимфо- и

ретикулосаркомы. При узловом зобе инфильтраты располагаются как в ткани самих узлов, так и за его пределами в окружающей тиреоидной ткани [17, 23, 25, 30, 31, 92, 117, 153].

Атрофическая форма АИТ характеризуется уменьшением массы железы, замещением значительной части ее паренхимы гиалинизированной соединительной тканью, содержащей лимфоидные элементы с примесью плазматических клеток. Дольки уменьшены в размерах, фолликулы мелкие, фолликулярный эпителий уплощается. В сохранившихся фолликулах выявляется трансформация тироцитов в клетки Ашкенази или плоскоклеточная метаплазия. В-клетки выстилают фолликулы или формируют солидные структуры. Отмечается диффузная плазмноклеточная инфильтрация стромы и очаговая лимфоцитарная инфильтрация с формированием лимфатических фолликулов. По данным ряда исследователей при данной форме АИТ выявляются морфофункциональные изменения в виде явлений деформации, разрушения, коллабирования, атрофии фолликулов, разволокнения и деструкции базальных мембран. Характерно отсутствие коллоида в фолликулах [26, 32, 34, 51, 61, 103, 123, 126, 186].

Таким образом, классические гистологические признаки АИТ включают: диффузную или очаговую клеточную инфильтрацию, которая преимущественно представлена лимфоцитами и плазматическими клетками с формированием лимфоидных фолликулов; оксифильноклеточную метаплазию тиреоидного эпителия с утратой типичных фолликулов из А-клеток и появлением фолликулов, скоплений из В-клеток (клеток Ашкенази); разрастание фиброзной ткани различной степени [122].

Диагностика многих заболеваний ЩЖ включает исследование аргирофильных белков в области ядрышковых организаторов. Количество гранул в тиреоидном эпителии демонстрирует его пролиферативную активность. При АИТ исследование области ядрышковых в материале, окрашенном азотнокислым серебром, показало увеличение количества

гранул (в среднем 3-4 гранулы на одно ядро), в то время, как в нормальном тиреоидном эпителии выявляется около 2 гранул. Это является свидетельством умеренного повышения пролиферативной активности, возникающей в результате аутоиммунного повреждения тиреоидного эпителия. Умеренное увеличение гранул области ядрышковых организаторов отмечается и при других заболеваниях ЩЖ - коллоидном зобе, аденоматозном зобе, болезни Грейвса, в связи с чем, применение данного метода в качестве дифференциально-диагностического ограничено [13, 36, 66, 200].

Применяющиеся на сегодняшний день дооперационные методы морфологического исследования ЩЖ включают пункционную биопсию и трепанобиопсию. Однако, каждый из этих методов имеет свои недостатки. Так, при диффузной форме АИТ проводить пункционную биопсию с целью диагностики не рекомендуется, так как затруднена интерпретация цитологической картины. Это связано, в первую очередь, со скудостью получаемого во время исследования клеточного материала. Кроме того, необходимы определенные навыки как для анализа цитограммы, так и для забора материала. По мнению ряда исследователей, более оправданным является выполнение трепанобиопсии ЩЖ, так как данный метод позволяет получить более информативный материал. Но несомненным преимуществом тонкоигольной пункционной биопсии можно считать совершенную безопасность метода и возможность повторного исследования. Пункционная биопсия достаточно информативна при узловых образованиях, в связи с чем, данный метод диагностики рекомендуется при сочетании АИТ с узловыми образованиями ЩЖ. Морфологическим признаком аутоиммунного процесса является лимфоидная инфильтрация стромы железы. Эти инфильтраты представлены лимфоцитами, единичными плазматическими клетками и макрофагами. Выявляются сочетания лимфоидных клеток разной степени зрелости (светлые бластные элементы знаменуют собой центры размножения), плазматитов. Характерно наличие «пестрого» хронического

лимфоидного инфильтрата: макрофагов, гистиоцитов, реже нейтрофилов. Определяются клетки Ашкенази, единичные клетки фолликулярного эпителия, войлокоподобные структуры, элементы фиброзной ткани [10, 27, 40, 130, 174, 184, 195].

1.5. Иммуногистохимическое исследование щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите

На сегодняшний день с целью уточнения гистологического строения ЩЖ при заболеваниях широко применяют иммуногистохимическое исследование. В литературе встречается большое количество работ с применением этого метода, посвященных дифференциальному диагнозу узловых образований ЩЖ. Перспективным является иммуногистохимическое исследование ЩЖ при АИТ с целью более глубокого понимания морфологии и морфогенеза этой патологии. В современной литературе имеются малочисленные данные по изучению этого вопроса [94, 101].

CD 83 является специфическим маркером активированных, зрелых дендритных клеток. Как известно, дендритные клетки участвуют в инициации органоспецифических аутоиммунных заболеваний. При АИТ на ранней стадии происходит увеличение количества дендритных клеток в ткани ЩЖ. Дендритные клетки являются антигенпрезентирующими клетками. Они стимулируют наивные Т-лимфоциты и обуславливают их сенсibilизацию и пролиферацию. В результате этого, происходит образование аутореактивных CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, а также иммуноглобулинов класса G. В настоящее время экспрессия CD 83 антигена при аутоиммунных заболеваниях мало изучена, но имеющиеся данные свидетельствуют об ярко выраженной экспрессии CD 83 в ткани ЩЖ при АИТ [211].

При проведении сравнительного исследования тиреоидита Хасимото и «очагового тиреоидита» выявлены некоторые отличительные особенности. Отмечено, что при тиреоидите Хасимото экспрессия CD 19 на В-лимфоцитах носила ярко выраженный характер, это проявлялось в интенсивном окрашивании цитоплазмы В-клеток. Экспрессия CD8 на Т-супрессорах носила слабо выраженный характер. В половине наблюдений экспрессия CD4 на Т-хелперах выявлялась в 8 из 10 наблюдений, носила слабый или умеренный характер [17].

Результаты иммуногистохимического исследования согласуются с теорией патогенеза АИТ, согласно которой возникновение его связано с дисфункцией иммунной системы. Иммунный дефицит объясняется недостаточностью регуляторных систем, в частности дисфункцией Т-лимфоцитов, нарушением механизмов супрессии с увеличением количества и активности хелперов и снижением активности супрессоров, поликлональной активацией В-лимфоцитов [116].

Иммуногистохимическое исследование очагового тиреоидита выявило, что экспрессия CD8 на Т-супрессорах носила в большинстве наблюдений умеренный характер, экспрессия CD4 на Т-хелперах была слабо выражена, экспрессия CD 19 на В-лимфоцитах была незначительной. Полученные данные свидетельствовали о невысокой иммунной активности Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов при очаговом тиреоидите, который можно рассматривать как аутоиммунный процесс, возникающий в ткани узлового зоба или аденомы в ответ на поступление в строму железы небольших количеств тиреоидных антигенов [17].

Некоторые авторы в зависимости от экспрессии IgG4 выделяют два типа АИТ. Первый тип характеризуется деструкцией тиреоидного эпителия, лимфо- и плазмоцитарной инфильтрацией, выраженным разрастанием соединительной ткани и значительной экспрессией IgG4. Второй тип отличался незначительным фиброзом стромы и отрицательной реакцией на IgG4 [164].

С целью оценки морфофункциональной оценки ткани ЩЖ используют белок апоптоза p53; антиапоптозный белок Bcl-2; белок, отражающий пролиферативную активность Ki-67; и мембранный рецептор FAS-L. Иммуногистохимическое исследование при АИТ выявило на мембране тироцитов повышенный уровень экспрессии белка FAS-L и его рецептора FAS. По сравнению с тироцитами нормальной ткани ЩЖ данные изменения могут привести к усилению процесса апоптоза в тироцитах. Наблюдалась выраженная экспрессия белка Bcl-2 в лимфоцитах, инфильтрированных в тиреоидную ткань, что можно интерпретировать, как высокую резистентность этих клеток к апоптозу. При АИТ было также выявлено незначительное увеличение клеток, экспрессирующих белок Ki-67. Вероятно, это связано с регенерацией тиреоидной ткани [37, 58, 70, 124, 132, 143, 144, 187, 198].

Многие авторы выделяют АИТ как фоновое заболевание для папиллярного рака. Проведение иммуногистохимического исследования при АИТ выявило высокий процент PSNA-экспрессирующих клеток (более 50 %) – такой же, как и при папиллярном раке. Исследование экспрессии кератина 19 позволило уточнить значение тиреоидита Хасимото как фонового заболевания для папиллярного рака. Изученные пролифераты фолликулярного эпителия с цитологическими признаками папиллярного рака, выявляемые большей частью вблизи участков с интенсивной лимфоидной инфильтрацией, характеризовались интенсивной экспрессией кератина 19. Существует мнение, что АИТ можно расценивать как фоновое заболевание для папиллярного рака ЩЖ. Большинство авторов разделяют это мнение. Однако, по данным других авторов, напротив, АИТ нельзя рассматривать, как фоновое заболевание для опухолей ЩЖ, в том числе для папиллярного рака [4, 57, 94, 97, 101, 106, 114, 116, 135, 155, 167].

Согласно данным ряда исследователей при проведении иммуногистохимического анализа аутоиммунных процессов в ЩЖ обнаружено, что в большинстве случаев аутоиммунные процессы

характеризовались наличием клеточных инфильтратов, состоящих преимущественно из Т-лимфоцитов, которые диффузно инфильтрировали ткань органа. В-лимфоциты в этих случаях были представлены единичными клетками. Большое количество В-лимфоцитов появляется при усилении клеточной инфильтрации и образовании лимфоидных фолликулов, при этом и паренхима ЩЖ претерпевала значительные изменения. Обнаружена связь перестройки паренхимы ЩЖ с онкоцитарной трансформацией и клеточной инфильтрацией ее стромы. Выявлены нарушения дифференцировки фолликулярного эпителия, что проявлялось в наличии в нем паратиреоидного гормона. Экспрессия кератина при АИТ обнаружена в 78,6% случаев, причем в некоторых случаях она оказалась выраженной. Аутоиммунные процессы в ЩЖ вне зависимости от стадии морфогенеза сопровождались дисрегуляторными нарушениями со стороны фолликулярного эпителия, который в ряде случаев приобретал иммуногистохимические свойства, присущие главным клеткам паращитовидных желез. Структурная реорганизация сопровождается изменениями клеточного состава стромы, очаговой гиперплазией онкоцитов и С - клеток, усилением ангиогенеза. Это позволяет говорить о взаимосвязи изменений в паренхиме и строме при АИТ. Нарастание клеточной инфильтрации ЩЖ ведет к перестройке паренхимы органа и появлению среди фолликулярного эпителия онкоцитов. Формирование большого количества лимфоидных фолликулов свидетельствует о нарастании содержания В-лимфоцитов [11, 29, 104].

Таким образом, АИТ относится к одним из самых распространенных видов тиреоидной патологии. За последнее время отмечается рост этого заболевания во всем мире, который связывают с ухудшением экологической обстановки и улучшением качества диагностики. В мировой литературе нет единой теории возникновения заболевания, однако общепризнанным является факт наличия дефекта в иммунной системе, в результате чего

возникает выработка антител к различным компонентам ЩЖ: ТГ, ТПО и рецептору ТТГ.

В настоящее время ни один из методов дооперационного исследования не дает высокой степени достоверности в постановке диагноза АИТ, вследствие чего возрастает важность гистологического исследования. Отсутствует общепринятая морфологическая классификация АИТ. Остается открытым вопрос об отношении к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ очагового тиреоидита, причина и механизмы развития которого недостаточно выяснены.

В мировой литературе отсутствуют четкие морфологические критерии диагностики заболевания. По мнению большинства авторов, основными признаками при постановке диагноза АИТ являются: лимфоплазмочитарная инфильтрация, В-клеточная метаплазия эпителия и фиброз стромы ЩЖ. Остается спорным вопрос: встречаются ли В-клетки в нормальной ткани ЩЖ. Не ясно происхождение и функциональное значение этих клеток при АИТ.

Не выявлены морфологические критерии активности заболевания. Остается открытым вопрос — являются ли различные варианты аутоиммунного тиреоидита последовательными стадиями, либо это разновидности течения заболевания.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили 134 медицинские карты больных с морфологически верифицированными диагнозами аутоиммунного тиреоидита, находившихся на лечении в хирургических отделениях 2-ой, 3-ей, и 4-ой городских больниц г. Ставрополя за 2009-2015 годы. Полученный материал анализировался по частоте, локализации и характеру патологического процесса. Проводили ретроспективный клинико-морфологический анализ историй болезни.

Материал распределен на 2 группы. 1 группа - операционный материал, представлен 134 щитовидными железами, взятыми во время операции у больных. 2 группа - аутопсийный материал представлен 114 щитовидными железами, взятыми во время аутопсии в патологоанатомических отделениях у умерших от заболеваний, не связанных с патологией щитовидной железы.

В качестве контрольного материала использовали 46 щитовидных желез, взятых в бюро судебно-медицинской экспертизы у лиц, погибших от несчастных случаев. Проведено гистологическое исследование операционного и аутопсийного материала. Операционный материал исследован макроскопически и микроскопически. При макроскопическом исследовании определяли размеры, массу, форму, цвет, консистенцию, состояние капсулы. Затем ткань щитовидной железы разрезали на параллельные пластины толщиной 0,5 см, осматривали поверхность разреза, определяли цвет, распространенность процесса (диффузный или очаговый), наличие очагов уплотнения, фокусов измененной ткани и кистозных полостей. При наличии узлов определяли их размеры, количество, цвет, консистенцию и характер поверхности. При наличии кистозных полостей описывали их содержимое и размеры. Особое внимание при макроскопическом исследовании уделялось состоянию капсулы (наличие или отсутствие капсулы, наличие спаек капсулы с окружающими тканями, толщина капсулы и дефекты в ней). Все обнаруженные подозрительные участки маркировали, из них брали кусочки для гистологического

исследования. Кусочки фиксировали в 10 % нейтральном забуференном растворе формалина, проводили через спирты возрастающей крепости и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5-6 микрон. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, по Маллори в модификации Гейденгайна, толуидиновым синим. Для выявления коллоида использовали ШИК-реакцию по методу А.Л. Шабадаша, полуколичественным методом результат оценивали по интенсивности окрашивания коллоида, как слабо положительную, умеренно положительную и выраженную реакцию [128].

Иммуногистохимическое исследование проводили пероксидазо-антипероксидазным методом по стандартным диагностическим протоколам.

Материал подвергали фиксации в 10-% нейтральном формалине в течение 24 часов с последующей стандартной гистологической проводкой и заливкой в парафин. Визуализацию проводили с помощью непрямого иммунопероксидазного метода. Изготовленные парафиновые срезы (5 мкм) подвергали депарафинизации и обезвоживанию по стандартной гистологической методике.

Демаскировку антигенных детерминант проводили нагреванием в водяной бане при 98°C в течение 30 мин.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием биомаркеров (Thermo Fisher Scientific): моноклональных кроличьих антител против Ki-67 (клон SP6, рабочее разведение первичных антител 1:200), p53 (клон SP5, рабочее разведение - 1:100), CD-3 (клон SP7, рабочее разведение - 1:300), поликлональных кроличьих антител против CD-20 (рабочее разведение - 1:400), моноклональных мышинных антител против человеческого тиреоглобулина (клон SPM517, рабочее разведение - 1:200). Способ демаскировки антигенов, время инкубации первичных антител осуществляли в соответствии с рекомендуемым протоколом фирмы-производителя. В качестве системы детекции использовали полимерную систему UltraVision Quanto detection systems (Thermo Fisher Scientific). Для

достоверности полученных результатов применяли позитивные и негативные контроли антител. В качестве хромогена использовали 1% раствор 3,3-диаминобензидина тетрагидрохлорид. Оценивали удельное количество иммунопозитивных клеток в процентах.

Для выявления ядрышкового организатора был использован метод, описанный D.Ploton и J.Crocker и модифицированный в отделе патологической анатомии ОНЦ РАМН. Готовили срезы из парафиновых блоков, после депарафинизации срезы фиксировали в смеси этанола с уксусной кислотой. Затем срезы инкубировали в 50 % растворе азотнокислого серебра /AgNO₃/. Для оценки активности ядрышковых организаторов определяли величину, форму и число аргентофильных гранул. Проводили подсчет гранул выборочно в 30 полях зрения при увеличении x900 под иммерсией. При подсчете определяли общее количество гранул, плотность гранул и расположение их [36].

Общую площадь и плотность областей ядрышковых организаторов определяли в 30 полях зрения с помощью компьютерной программы "Видеотест Морфо", в которой создали методики дифференцировки ОЯОР на основании оптических параметров.

Микроскопическое описание оперативно удаленных щитовидных желез проводили с учетом характера патологического процесса. В щитовидных железах описывали:

- общий тип строения железы /гипопластический, нормопластический и гиперпластический/;
- расположение, диаметр и форму фолликулов;
- характер фолликулярного эпителия (форму эпителиальных клеток, высоту их, особенности ядра и цитоплазмы, пролиферации эпителия, наличие интрафолликулярных сосочков);
- характеристику интерфолликулярного эпителия (пролиферацию, плоскоклеточную метаплазию, В-клеточную метаплазию, формирование вторичных микрофолликулов);

- состояние коллоида (цвет, плотность, гомогенность, наличие вакуолей);
- описание стромы (степень разрастания соединительной ткани, наличие или отсутствие дольчатости, состояние сосудов стромы, дистрофические изменения);
- характер инфильтратов (степень инфильтрации и его клеточный состав);
- взаимоотношение паренхимы и стромы (выраженность стромы, наличие склероза, гиалиноза);
- изменения в ткани щитовидной железы (некроз, наличие псаммомных телец, петрификацию, миксоматоз, отек, отложения холестерина, кровоизлияние, кистообразование).

В качестве контроля использовали материал, взятый при аутопсии у 46 умерших в бюро судебно-медицинской экспертизы. При исследовании контрольного материала использовали гистологические, гистохимические и иммуногистохимические методы.

Проведено комплексное морфометрическое исследование гистологических препаратов щитовидной железы в контрольной группе и при различных формах АИТ. Морфометрическое исследование проведено в соответствии с принципами системного подхода в изучении количественно-пространственной организации морфологических структур в норме и патологии по методам Г. Г. Автандилова [1980, 1981, 1984, 1996], включающих в себя трехмерную реконструкцию морфометрических признаков на плоскости.

Для максимальной объективизации количественно-качественных изменений при аутоиммунном тиреоидите использован метод компьютерной микротелефотометрии. Комплекс морфометрических исследований включал в себя следующие параметры:

- 1) диаметр фолликулов;
- 2) определение средней высоты тиреоидного эпителия (А-клеток);
- 3) определение средней высоты В-клеток (клеток Ашкенази);
- 4) определение площади тироцитов (А-клеток);

- 5) определение площади В-клеток (клеток Ашкенази);
- 6) определение площади ядер.

Микрофотосъемку гистологических микропрепаратов с помощью микроскопа Leica DM 1000, фотодокументирование осуществляли цифровой камерой DFC 420 с программным обеспечением ImageScope M.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., США). В зависимости от характера данных использовали: ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса в сочетании с апостериорными критериями Дана (множественные сравнения для выборок разного объема); непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для проверки распределения на нормальность использовали критерий Шапиро-Уилка. Статистически значимыми расценивались изменения при $p < 0,05$, рассчитывали 95% доверительный интервал d-Коэна [81].

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ АНАЛИЗ

3.1. Анализ операционного и аутопсийного материала

Нами проведен анализ заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом населения г. Ставрополя за 2009 - 2015 год.

Из 134 случаев 118 (88 %) составили женщины, 16 (11,9%) – мужчины, т.е. патологические процессы в щитовидной железе по нашим данным встречаются у женщин в 7 раз чаще, чем у мужчин. По возрасту материал распределен следующим образом (таблица 1).

Таблица 1

Распределение операционного материала в зависимости от возраста пациентов

	Возраст (в годах)								
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Всего
Количество	0	0	5	22	71	28	6	2	134
случаев	0%	0%	3,7%	16,4%	53,0%	20,9%	4,5%	1,5%	100%

При анализе таблицы 1 очевидно, что операции на щитовидной железе при аутоиммунном тиреоидите чаще проводятся у людей в возрасте 41-50 лет, 2-е место по частоте оперативных вмешательств составляют больные в возрасте 51-60 лет. Отмечается снижение количества оперативных вмешательств в возрасте 60 лет и старше.

Распределение операционного материала по годам представлено в таблице 2.

Таблица 2

Количественное распределение операционного материала аутоиммунного тиреоидита по годам

Годы	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всего
Количество	12	13	18	22	22	23	24	134
случаев	8,9%	9,7%	13,4%	16,4%	16,4%	17,7%	18,0%	100%
АИТ								

Анализ таблицы 2 показал, что количество оперативных вмешательств на щитовидной железе по поводу аутоиммунного тиреоидита увеличилось с 8,9 % в 2009 году до 18 % в 2015 году, т.е. почти в 2 раза. Данный показатель свидетельствует об увеличении числа больных с аутоиммунным тиреоидитом. Отмечается положительная динамика роста.

Распределение материала по характеру патологического процесса представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение операционного материала по форме тиреоидита

Количество случаев	Гистологический диагноз			
	Аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма	Аутоиммунный тиреоидит, узловая форма	Очаговый тиреоидит	Всего
	61	38	35	134
	45,5%	28,4%	26,1%	100%

Из таблицы 3 следует, что наиболее часто (45,5 % случаев) встречается диффузная форма АИТ, узловая форма встречается в 28,4 % случаев. Очаговый тиреоидит в нашем материале составил 35 случаев (26,1 %) и встречался на фоне различных патологических процессов (таблица 4).

Таблица 4

Встречаемость очагового тиреоидита при различных видах тиреоидной патологии

Количество случаев	Виды тиреоидной патологии			
	Узловой зоб	Аденома щитовидной железы	Карцинома щитовидной железы	Всего
	22	8	5	35
	62,8%	22,9%	14,3%	100%

При анализе таблицы 4 выявлено, что очаговый тиреоидит наиболее часто встречается при узловом зобе (62,8 %), реже - при аденомах (в 22,9 %) и редко при карциномах - в 14,3 %.

Щитовидные железы, взятые во время аутопсии, исследованы макроскопически: определяли размеры, вес, состояние поверхности и вид на разрезе. Правую и левую доли железы разрезами на пластины толщиной 0,5 см. Для гистологического исследования брали кусочки из подозрительных мест.

Аутопсийный материал (группа 2) распределен на 3 подгруппы:

2.1 подгруппа - неизменные щитовидные железы, использованные в качестве контрольного материала - 36 случаев (31,6 %).

2.2 подгруппа - щитовидные железы с возрастными атрофическими и склеротическими изменениями - 38 случаев (33,3 %)

2.3 подгруппа - щитовидные железы с наличием патологических изменений, не диагностированных при жизни - 40 случаев (35,1 %).

В подгруппе 2.3 аутопсийных щитовидных желез выявлены различные патологические процессы, которые не были диагностированы при жизни, что составило 35,1 %. Таким образом, в эндемическом регионе (Ставропольском крае) у каждого третьего умершего обнаружены патологические изменения в щитовидных железах, т.е. имела место скрытая тиреоидная патология.

Аутопсийный материал по возрасту и полу распределен следующим образом (таблица 5).

Таблица 5

Распределение аутопсийного материала в зависимости от возраста и пола умерших

Пол	Возраст (в годах)									
	0-10	11-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 и старше	Итого
Женщины	-	4	5	13	32	28	12	3	-	97
Мужчины	-	1	2	3	5	4	2	-	-	17
Всего	-	5	7	16	37	32	14	3	-	114

Из таблицы 5 видно, что из 114 случаев, женщины составили 97 (85,1 %) случаев, мужчины - 17 (14,9 %) случаев. Патологические процессы в аутопсийных щитовидных железах чаще встречаются в возрасте от 40 до 60 лет.

3.2 Гистологическое исследование контрольного материала

Проведено макроскопическое и микроскопическое исследование контрольного материала (аутопсийного). Макроскопическое исследование: щитовидные железы в контрольной группе состояли из 2 долей и перешейка. В 32 % случаев в щитовидных железах определялся пирамидный отросток. Размеры одной доли составили: длина $6,5 \pm 0,03$ см, ширина $3,6 \pm 0,02$ см, толщина $1,9 \pm 0,02$ см. Масса железы в контрольной группе составила $24,5 \pm 0,03$ грамма. Поверхность железы покрыта соединительнотканной капсулой, на разрезе ткань железы однородная, светло-коричневого цвета.

Микроскопически щитовидная железа состоит из долей, разделенных прослойками соединительной ткани. Дольки железы образованы фолликулами в количестве $30,0 \pm 0,03$. Фолликулы представляют собой полости овальной или округлой формы. Диаметр фолликулов щитовидной железы контрольной группы составляет $498,0 \pm 0,01$ мкм (таблица 6). Фолликулы заполнены эозинофильным коллоидом (рис. 1).

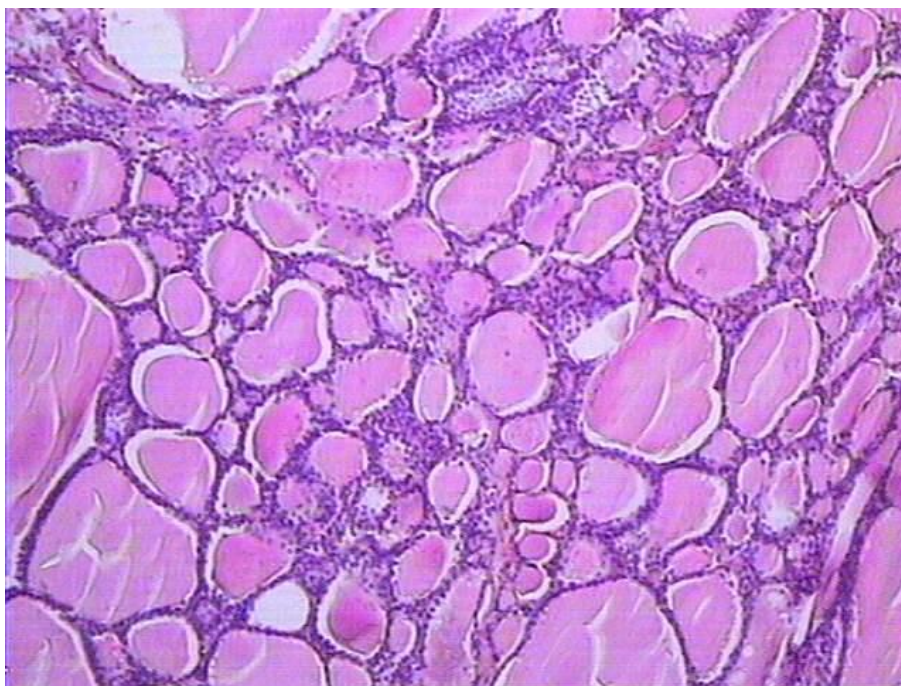


Рис. 1. Щитовидная железа, смешанный, нормопластический тип (контроль).

Умершая И., 46 л. Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Фолликулы разделены тонкими прослойками соединительной ткани и оплетаются большим количеством капилляров. Фолликулы могут быть разных размеров, на периферии железы фолликулы крупные, а в центре более мелкие (рис. 2, 3).

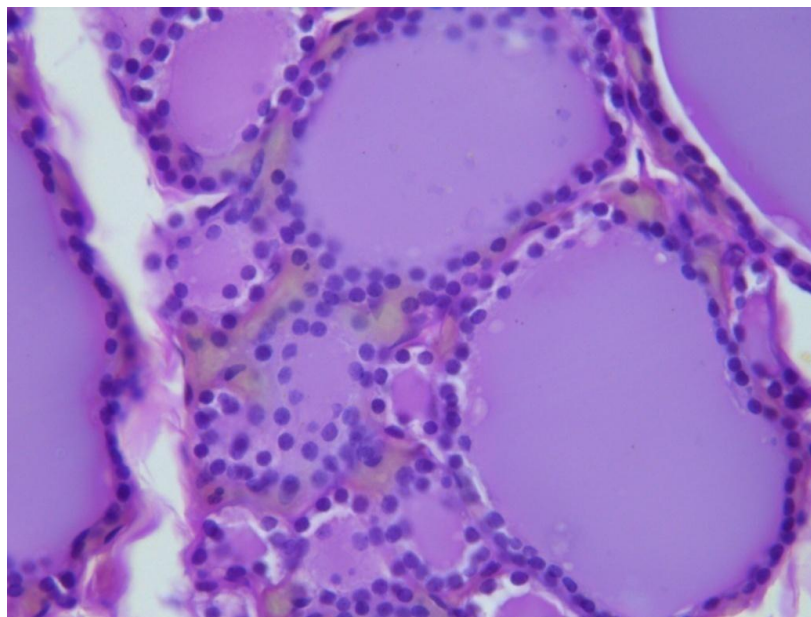


Рис. 2. Крупные фолликулы на периферии дольки щитовидной железы смешанный нормопластический тип (контроль). Умершая В., 51 л.
Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

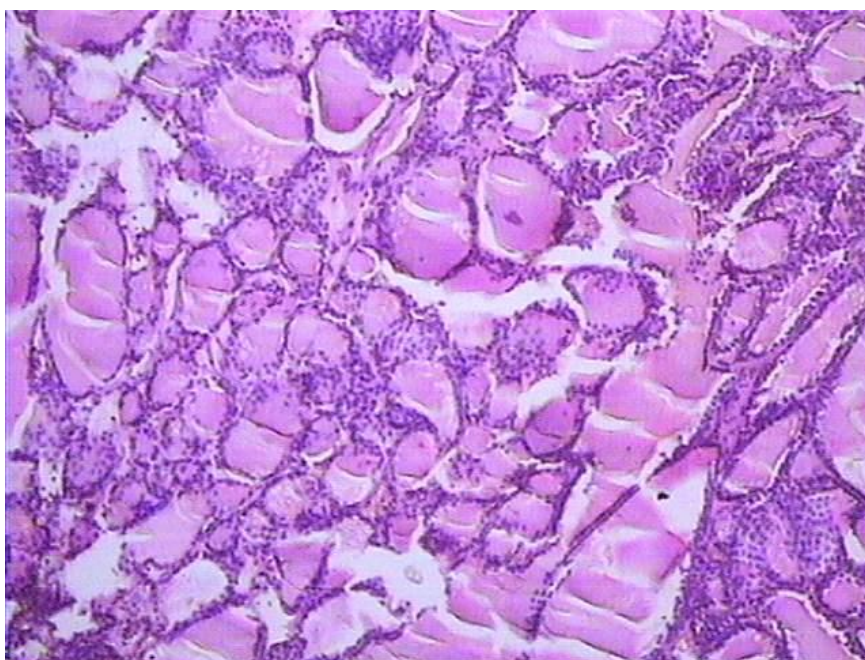


Рис. 3. Мелкие фолликулы в центре дольки щитовидной железы (контроль).
Умершая Г., 56 л. Окраска: гематоксилином и эозином. x200.
Фолликулы выстланы эпителиальными клетками (тироцитами).

Тироциты выстилают фолликулы щитовидной железы, они составляют основную массу паренхимы железы, имеют кубическую форму, ядра их шаровидной формы. Тироциты располагаются в один слой на базальной мембране. На апикальной поверхности тироцитов определяются микроворсинки (рис. 4).



Рис. 4. Тироциты щитовидной железы в норме (контроль). Умершая Д., 47 л.
Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

Между фолликулами щитовидной железы определяются соединительнотканые прослойки, формирующие строму железы (рис. 5).

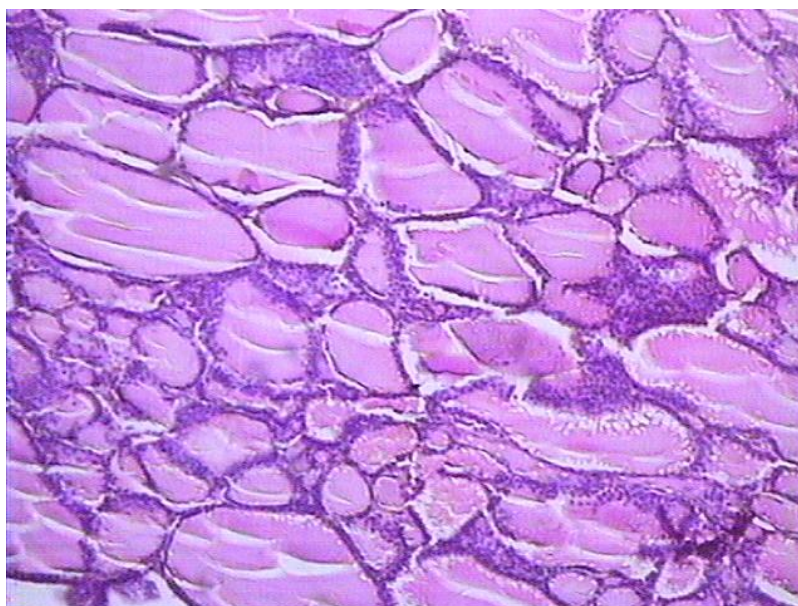


Рис. 5. Соединительнотканые прослойки между фолликулами щитовидной железы (контроль). Умершая Л., 54 г. Окраска: гематоксилином и эозином.
x400.

При морфометрическом исследовании щитовидных желез контрольной группы (таблица 6) диаметр фолликулов составил $498,0 \pm 0,01$ мкм, высота тиреоидного эпителия $10,2 \pm 0,01$ мкм, площадь тироцитов - $34,3 \pm 0,01$ мкм², площадь ядер тироцитов - $7,8 \pm 0,01$ мкм².

Таблица 6

Результаты морфометрического исследования щитовидной железы при различных формах АИТ

Исследуемые параметры	Контрольная группа	Формы аутоиммунного тиреоидита		
		Диффузная форма	Узловая форма	Очаговый тиреоидит
Диаметр фолликулов, мкм	$498,0 \pm 0,01$	$107,6 \pm 0,03^*$	$204,8 \pm 0,02^*$	$231,4 \pm 0,02^*$
Высота тиреоидного эпителия (А-клеток), мкм	$10,2 \pm 0,01$	$5,4 \pm 0,03^*$	$7,6 \pm 0,03^*$	$8,9 \pm 0,01^*$
Площадь тироцитов (А-клеток), мкм ²	$34,3 \pm 0,01$	$10,8 \pm 0,02^*$	$25,2 \pm 0,02^*$	$17,8 \pm 0,03^*$
Площадь ядер тироцитов, мкм ²	$7,8 \pm 0,01$	$3,2 \pm 0,02^*$	$5,6 \pm 0,01^*$	$5,8 \pm 0,02^*$

Примечание: статистическая значимость различий с контрольным материалом обозначена* - $p < 0,05$.

Таким образом, в контрольной группе щитовидных желез выявлены 3 разные группы клеток, которые являются самостоятельными и отличаются по гистологическим, гистохимическим и гистогенетическим признакам.

3.3. Гистологическая характеристика диффузной формы хронического аутоиммунного тиреоидита

В нашем материале диффузная форма аутоиммунного тиреоидита составила 45,5 % случаев. Макроскопически щитовидная железа увеличена в размерах и составляет в среднем в длину $16,0 \pm 0,03$ см, в ширину – $8,2 \pm 0,03$ см, в толщину – $4,0 \pm 0,01$ см. Масса железы увеличена и составляет в среднем $96,3 \pm 0,02$ гр. Форма щитовидной железы сохраняется, поверхность неравномерно мелко-бугристая. Ткань железы плотной консистенции, на

разрезе дольчатого вида, дольки мелкие, разной величины и формы, разделены большим количеством беловатых плотных тяжей. Встречаются более крупные, белые, плотные, втянутые очаги неправильной формы. Ткань железы при аутоиммунном тиреоидите непрозрачная. При макроскопическом исследовании обращает на себя внимание выраженная плотность железы, а также наличие спаек с окружающими тканями.

При гистологическом исследовании в ткани щитовидной железы отмечается атрофия долек (рис. 6).

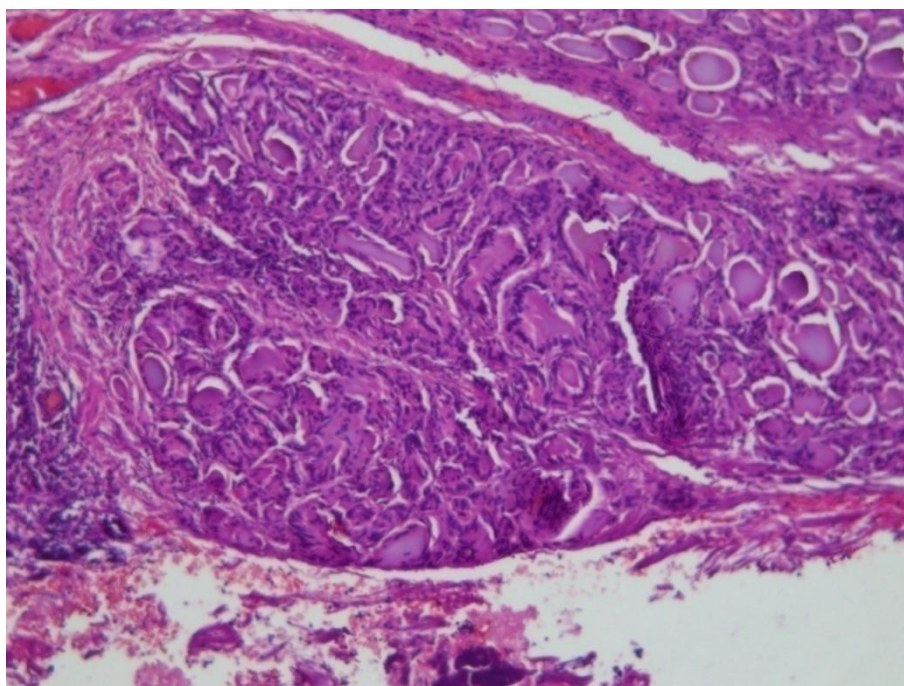


Рис. 6. Атрофичные дольки железы, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больной А., 49 л. Окраска: гематоксилином и эозином.
x200.

Дольки образованы микрофолликулами с плотным базофильным коллоидом (рис. 7).

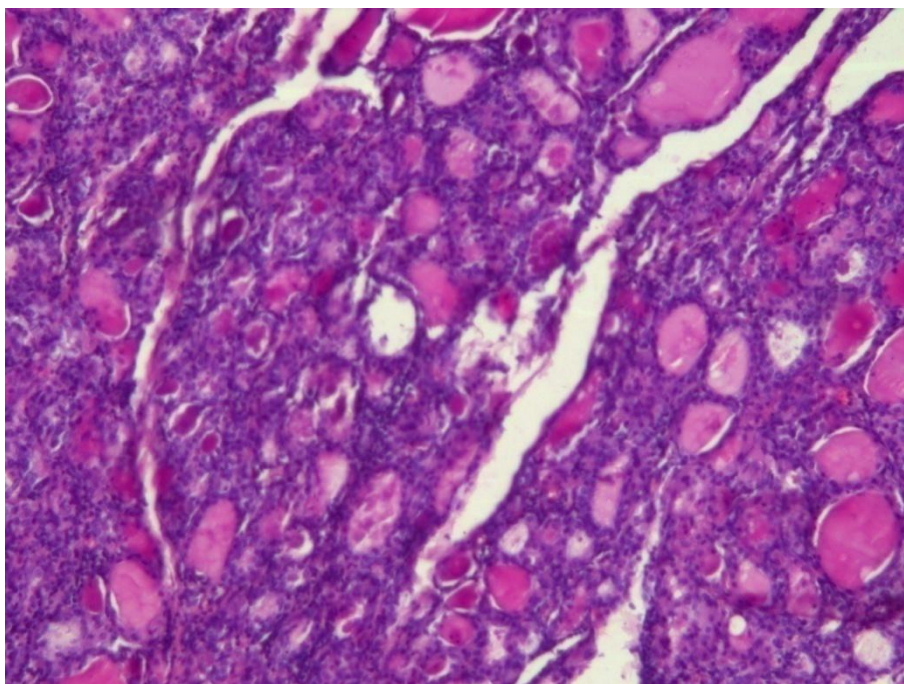


Рис. 7. Микрофолликулы щитовидной железы, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больная Д., 41 г.
Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Микрофолликулы выстланы атрофичным эпителием кубической или плоской формы (рис. 8).

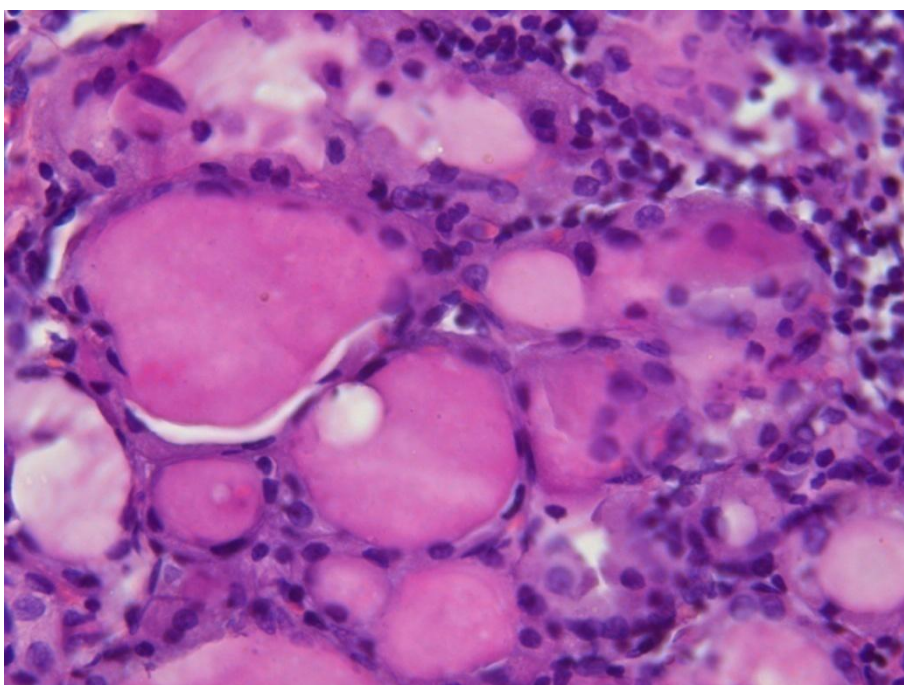


Рис. 8. Атрофичный (уплощенный) эпителий фолликулов щитовидной железы, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больная Н., 60 л. Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

Между фолликулами отмечается разрастание прослоек соединительной ткани с замещением аргирофильного каркаса железы коллагеновыми волокнами (рис. 9).

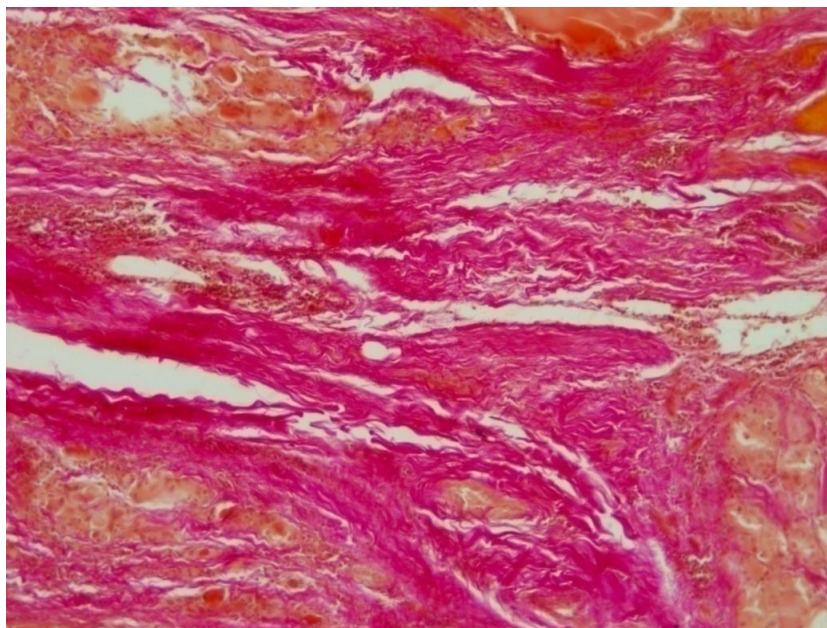


Рис. 9. Разрастание соединительной ткани между фолликулами, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форм. Больная О., 43 г.

Окраска: пикрофуксином по Ван-Гизон. х200.

Наблюдается также разрастание соединительной ткани между дольками с формированием фиброзных тяжей (рис. 10).

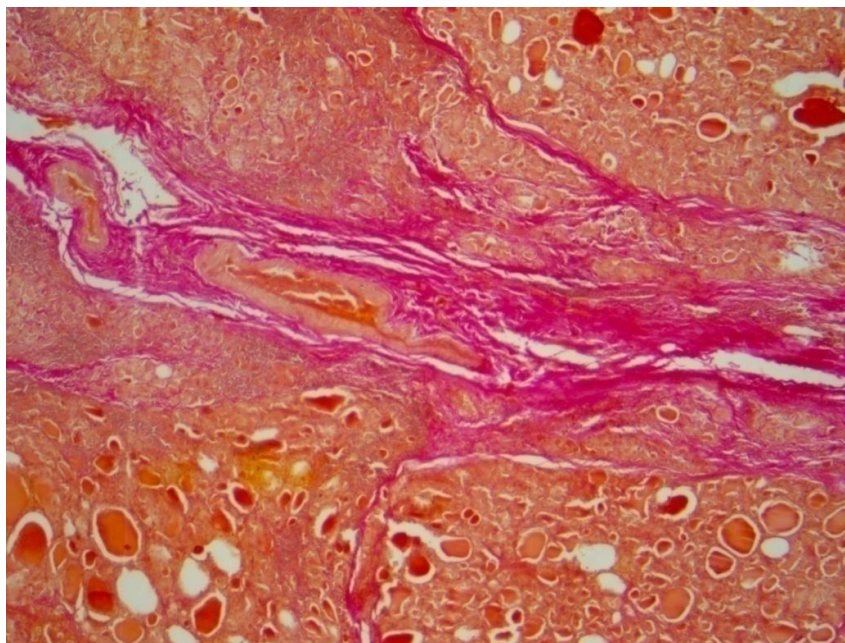


Рис. 10. Фиброзные тяжи между дольками железы, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больная М., 37 л.

Окраска: пикрофуксином по Ван-Гизон. х 200.

Фиброзные тяжи разделяют паренхиму железы на более мелкие дольки, что приводит к дальнейшей атрофии паренхимы. При диффузной форме аутоиммунного тиреоидита встречаются обширные поля разрастания соединительной ткани с выраженным гиалинозом (рис. 11). Среди гиалинизированной соединительной ткани фолликулярные клетки отсутствуют. Встречаются единичные рассеянные плазматические и лимфоидные клетки.

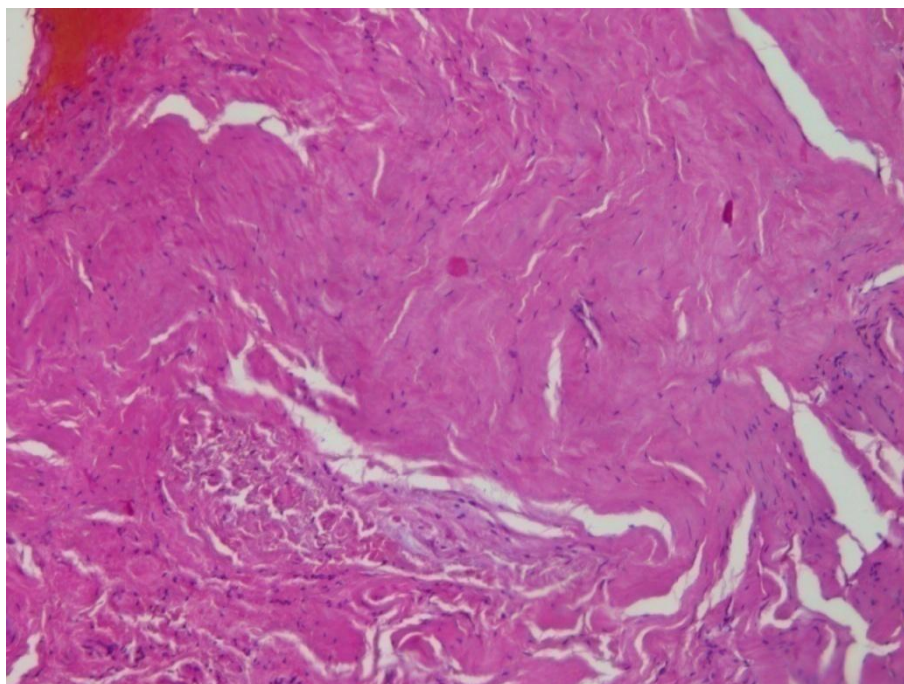


Рис. 11. Обширные поля гиалинизированной соединительной ткани, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больная Б., 63 г.

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

В строме щитовидной железы при диффузной форме аутоиммунного тиреоидита наблюдается инфильтрация клетками лимфоидного ряда и плазматическими клетками (рис. 12).

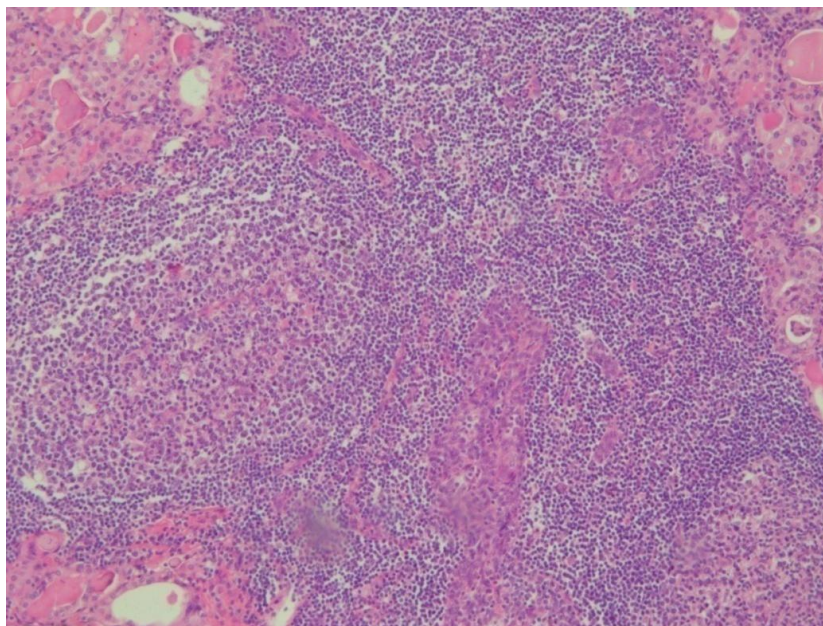


Рис. 12. Диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы железы, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больная Ш., 55 л.
Окраска: гематоксилином и эозином. х400.

Инфильтрация плазматическими клетками носит диффузный характер. Лимфоидная инфильтрация в основном очаговая и характеризуется образованием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами размножения (рис. 13).

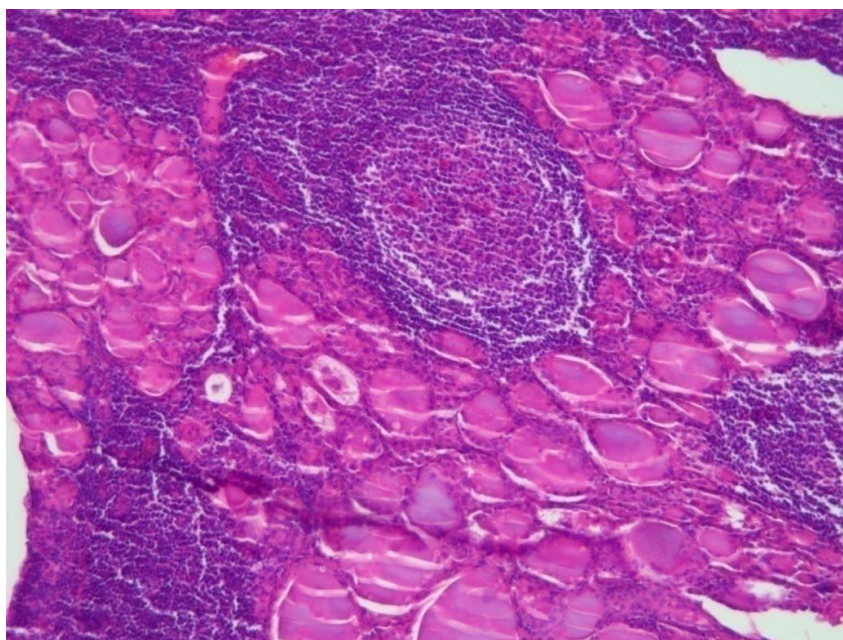


Рис. 13. Очаговая лимфоцитарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больная Е., 44 г.
Окраска: гематоксилином и эозином. х200.

В участках склерозирования плазматические клетки не выявляются, имеются мелкие лимфоцитарные инфильтраты. Лимфоцитарные инфильтраты обнаружены в строме долек и в междольковой соединительной ткани.

Лимфоцитарные инфильтраты располагаются в паренхиме и строме железы. Распространенность и интенсивность лимфоидной инфильтрации неравномерная. Выявлены 3 вида лимфоидных инфильтратов:

1. Мелкие инфильтраты из лимфоцитов, округлой формы, с нечеткими границами и без центров размножения (рис. 14).

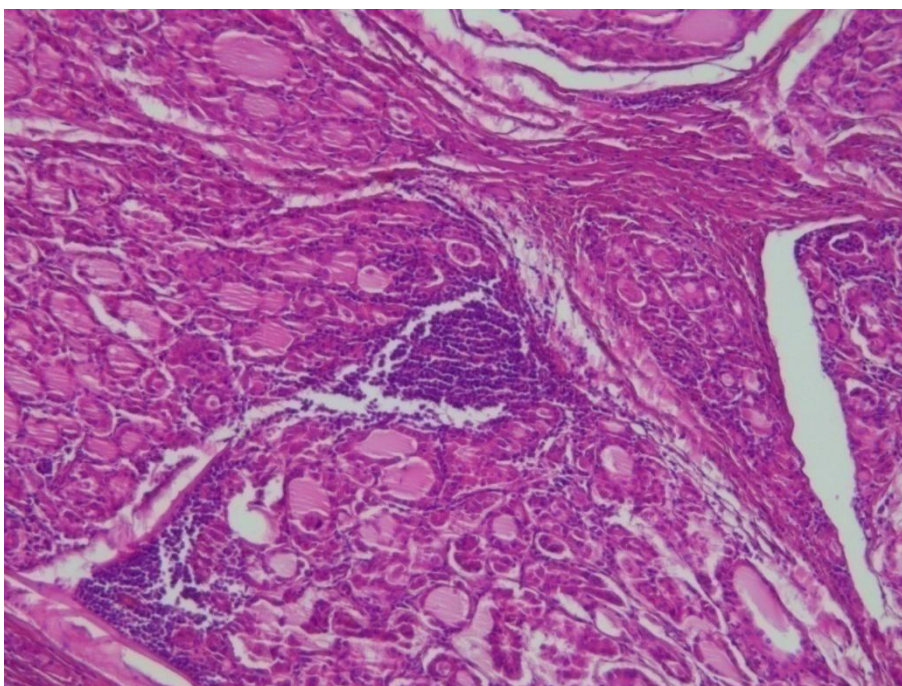


Рис. 14. Мелкие лимфоцитарные инфильтраты без центров размножения хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больная Р., 57 л.

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

2. Инфильтраты средней величины с формированием фолликулов с небольшими нечеткими центрами размножения. В составе инфильтратов обнаружена примесь лимфобластов (рис. 15).

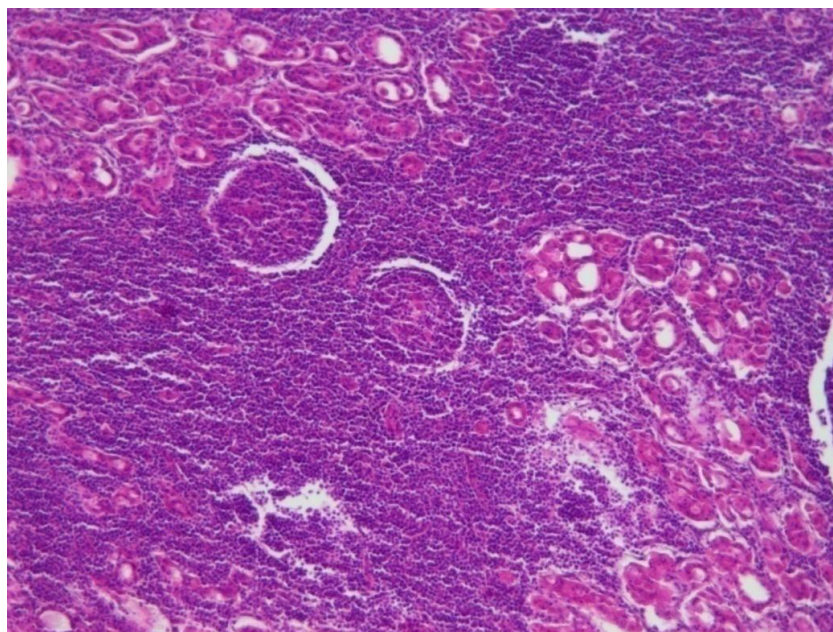


Рис. 15. Лимфоцитарные инфильтраты средней величины с мелкими центрами размножения, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больная Ж., 48 л. Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

3. Сформированные крупные лимфоидные фолликулы с четкими контурами и большими светлыми центрами размножения. В составе фолликулов много лимфобластов (рис. 16).

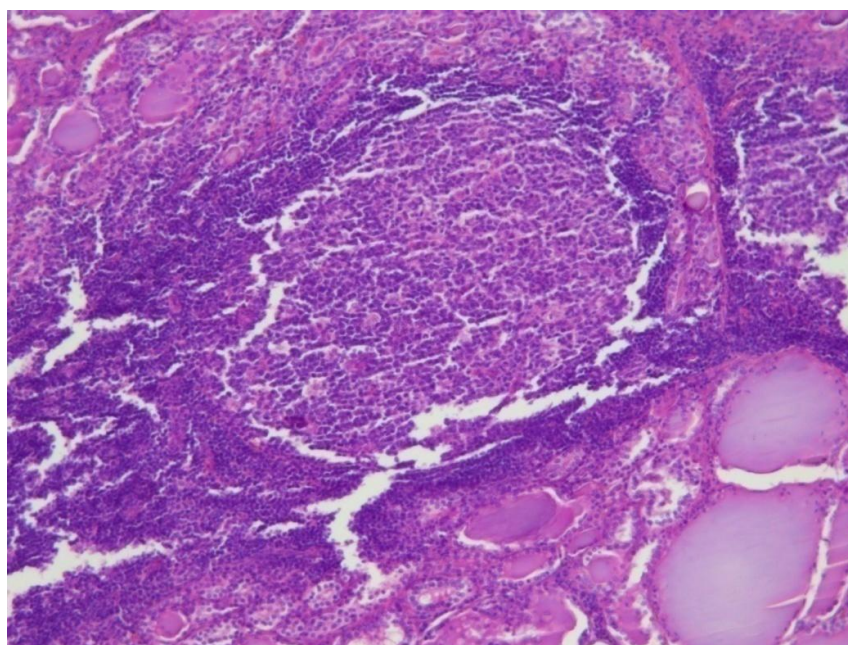


Рис. 16. Крупные лимфоцитарные инфильтраты с большими центрами размножения, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма.

Больная Ц., 61 г. Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

В инфильтратах помимо зрелых лимфоцитов встречаются лимфобласты, иммунобласты, макрофаги, единичные многоядерные гигантские клетки типа клеток инородных тел.

На фоне склероза и густой лимфоцитарной инфильтрации определяются скопления светлых эозинофильных клеток – В-клетки или клетки Ашкенази (рис. 17).

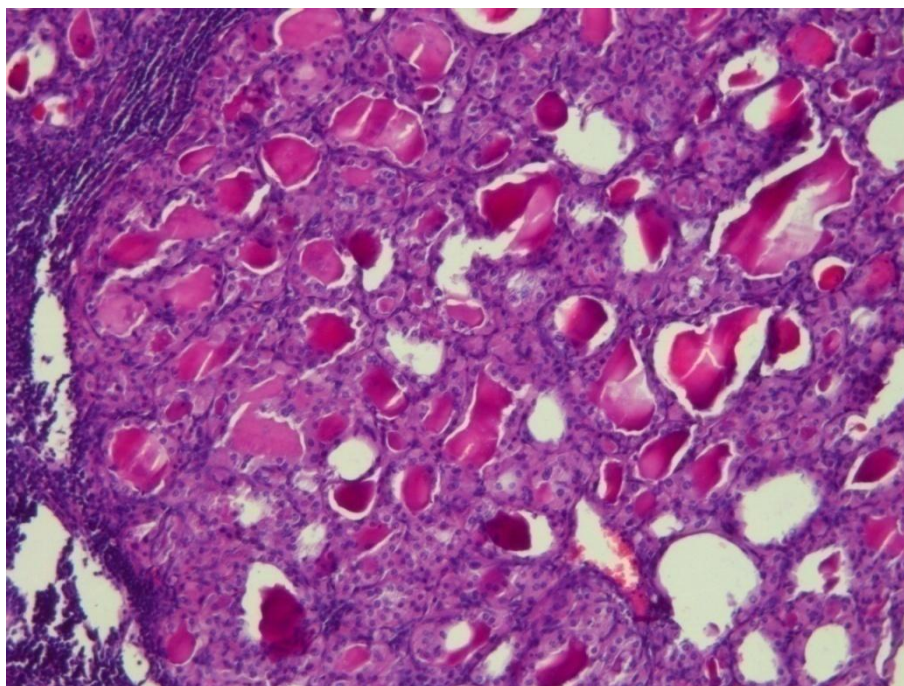


Рис. 17. Очаговые скопления светлых эозинофильных клеток (В-клетки), хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больная А., 45 л.

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Указанные клетки значительно крупнее клеток фолликулярного эпителия, овальной формы с эозинофильной цитоплазмой, ядра клеток круглой формы, гиперхромные, расположены в центре клеток. В цитоплазме клеток определяется эозинофильная зернистость (рис. 18).

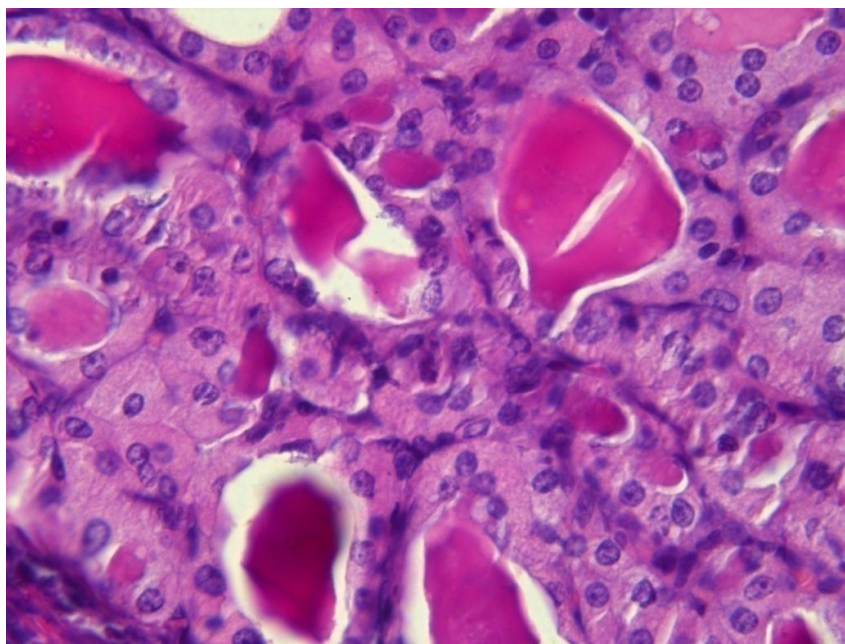


Рис. 18. Эозинофильная зернистость в цитоплазме В-клеток (клеток Ашкенази) при хроническом аутоиммунном тиреоидите, диффузная форма.

Больная П., 50 л. Окраска: гематоксилином и эозином. х400.

В-клетки образуют солидные скопления, тяжи или же полностью выстилают фолликулы щитовидной железы (рис. 19).

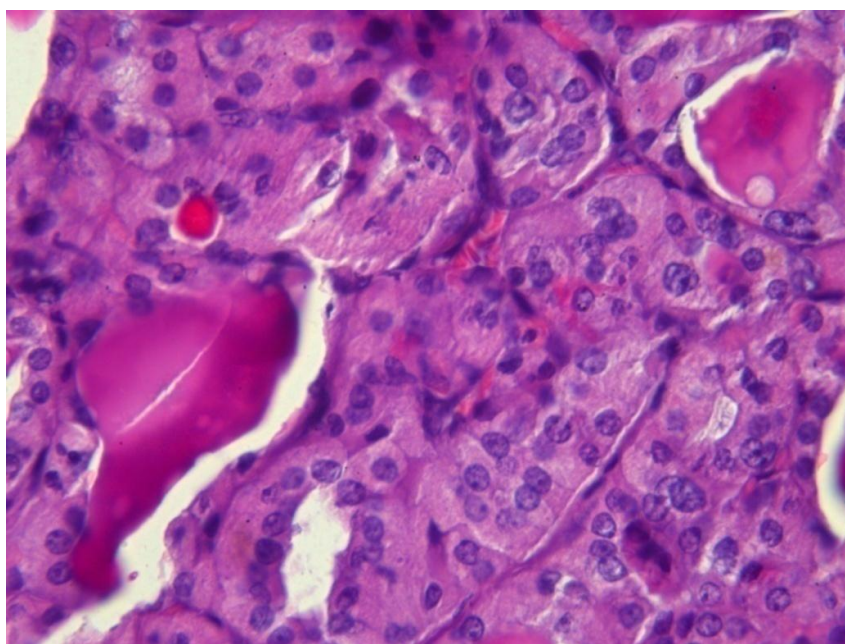


Рис. 19. Фолликулы щитовидной железы, выстланные В-клетками, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больная Ш., 41 г.

Окраска: гематоксилином и эозином. х400.

На фоне атрофических и склеротических изменений щитовидной железы определяются очаги пролиферации фолликулярного эпителия с формированием микрофолликулов или образованием солидных структур. В сохранившихся дольках отмечается пролиферация фолликулярного эпителия, иногда образуются сосочковые структуры (рис. 20).

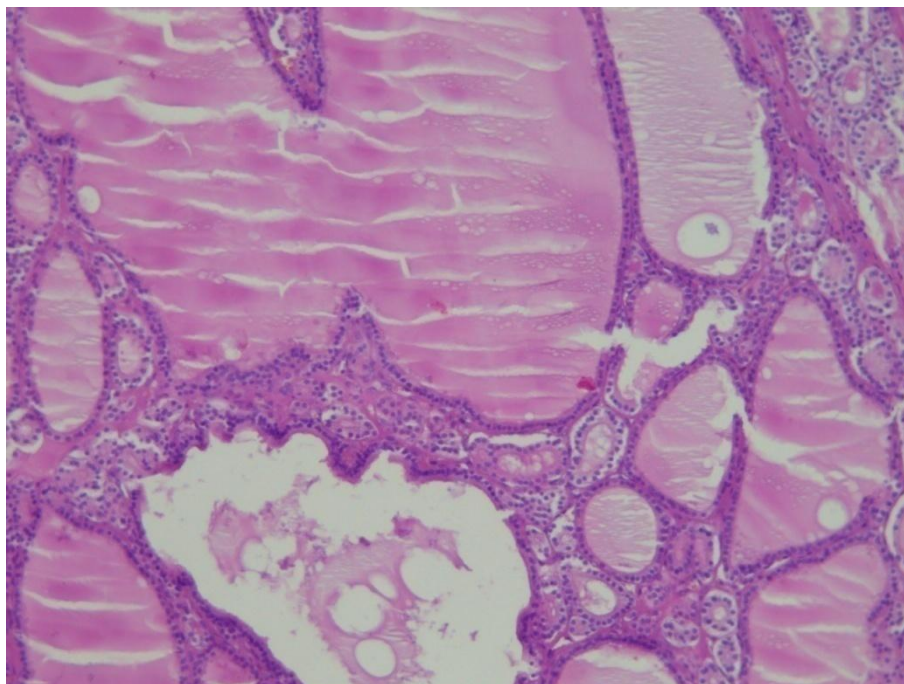


Рис. 20. Регенерация фолликулярного эпителия в сохранившихся дольках щитовидной железы с образованием сосочковых структур, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больная М., 57 л.

Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

При гистохимическом исследовании отмечается слабо положительная ШИК-реакция коллоида в участках атрофии паренхимы (рис. 21).

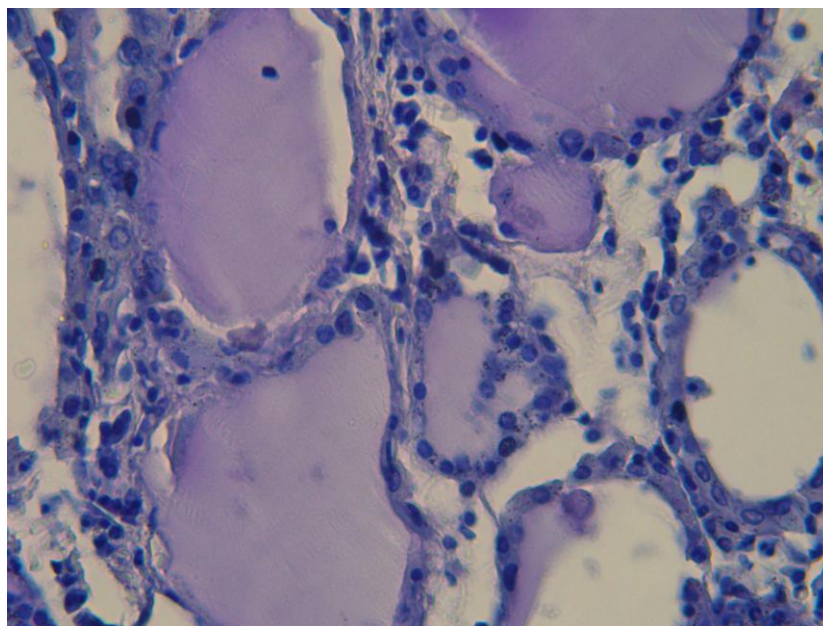


Рис. 21. Слабо положительная ШИК-реакция, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма. Больная С., 62 г. Окраска: ШИК-реакция. х200.

В строме железы при окраске толуидиновым синим метахромазия не наблюдается (рис. 22).

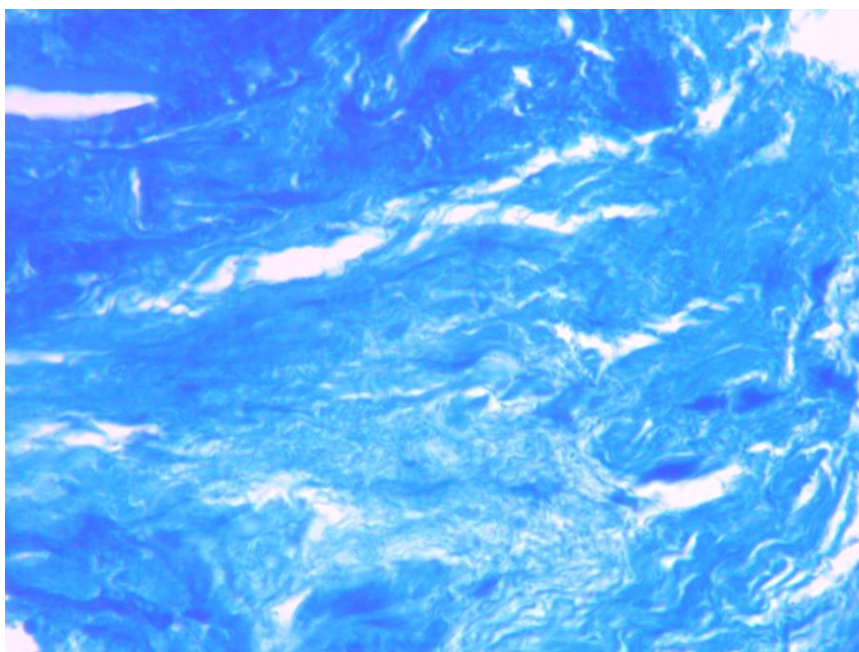


Рис. 22. Склеротические изменения в строме железы без признаков метахромазии, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма.

Больная У., 53 г. Окраска: толуидиновым синим. х200.

При морфометрическом исследовании щитовидных желез (таблица 5) диаметр фолликулов значительно уменьшен и составил $107,6 \pm 0,03$ мкм, высота тиреоидного эпителия уменьшилась до $5,4 \pm 0,03$ мкм, высота В-клеток (клеток Ашкенази) составила $34,6 \pm 0,02$ мкм ($p < 0,05$), площадь тироцитов (А-клеток) уменьшилась и составила $10,8 \pm 0,02$ мкм², площадь В-клеток составила $69,2 \pm 0,01$ мкм² ($p < 0,05$), площадь ядер тироцитов уменьшилась до $3,2 \pm 0,02$ мкм².

Таким образом, диффузная форма хронического аутоиммунного тиреоидита характеризуется прогрессирующей атрофией паренхимы щитовидной железы, разрастанием соединительной ткани, диффузной плазмоцитарной и очаговой лимфоцитарной инфильтрацией с формированием лимфоидных фолликулов и оксифильноклеточной трансформацией эпителия.

3.4. Гистологическая характеристика узловой формы хронического аутоиммунного тиреоидита

В нашем материале узловая форма аутоиммунного тиреоидита составила 38 (28,4 %) случаев. Макроскопически щитовидная железа значительно увеличена в размерах и составляет в длину $26,4 \pm 0,02$ см, в ширину - $15,2 \pm 0,03$ см, в толщину - $7,0 \pm 0,01$ см. Масса железы значительно увеличена и составляет в среднем $201,4 \pm 0,04$ гр. При узловой форме аутоиммунного тиреоидита щитовидная железа деформирована за счет наличия крупных зобноизмененных узлов разной величины и формы. Для данной формы аутоиммунного тиреоидита характерно наличие зоба (струмы) в сочетании с классическими признаками аутоиммунного процесса. На разрезе ткань железы пестрого вида: на фоне светло-коричневой, непрозрачной, мелкодольчатой ткани видны один или несколько узлов округлой формы, мягкой консистенции коллоидного или зернистого вида (зобноизмененная ткань железы).

При гистологическом исследовании обнаружено наличие узлов, состоящих из крупных фолликулов, заполненных эозинофильным коллоидом (рис. 23). Фолликулы выстланы кубическим эпителием, но большинство фолликулярных клеток уплощены (рис. 24), узлы инкапсулированы (рис. 25).

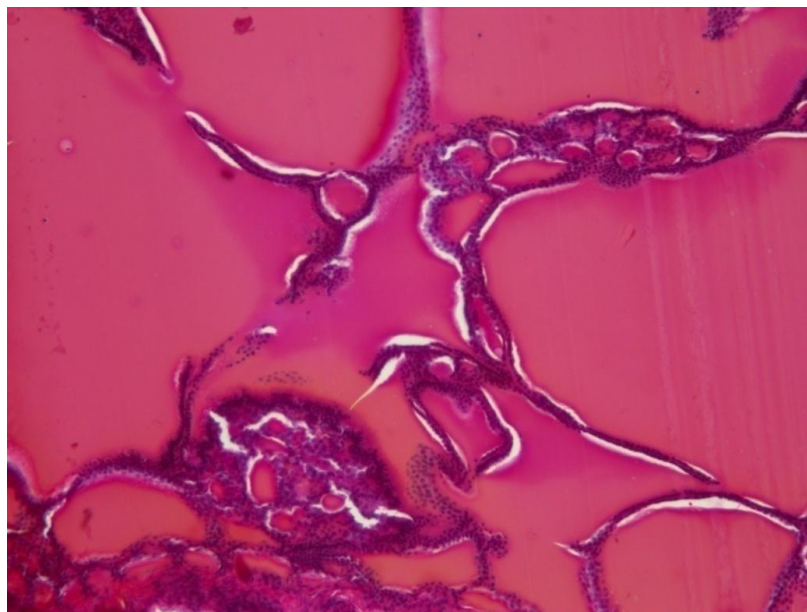


Рис. 23. Крупные фолликулы с эозинофильным коллоидом, узловая форма аутоиммунного тиреоидита. Больная Е., 40 л.
Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

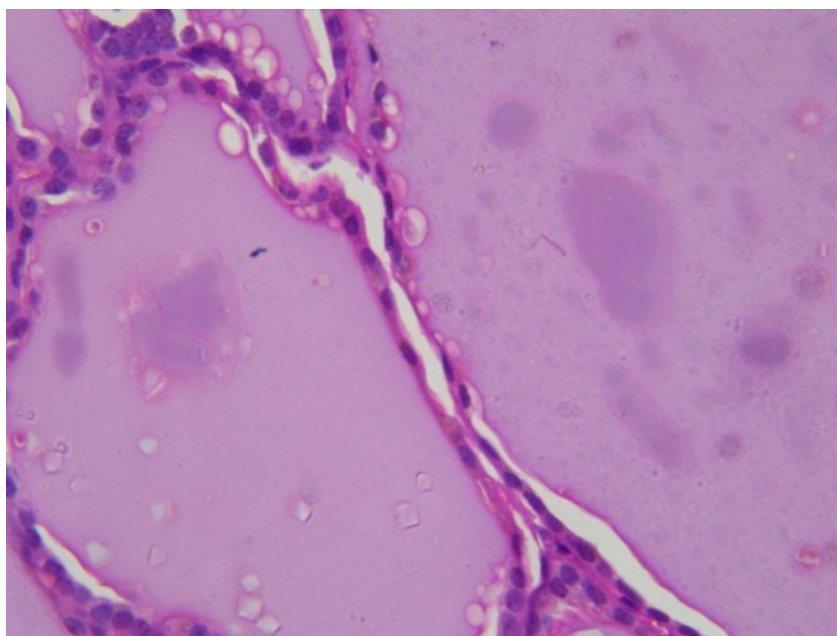


Рис. 24. Уплощенные клетки фолликулярного эпителия, узловая форма аутоиммунного тиреоидита. Больная В., 64 г.
Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

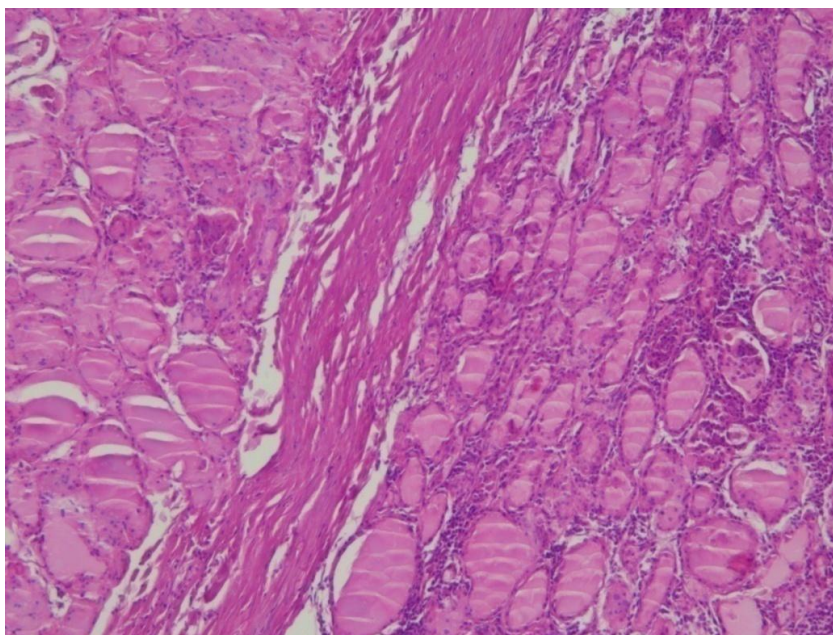


Рис. 25. Соединительнотканная капсула узла, узловая форма аутоиммунного тиреоидита. Больная Ю., 52 г. Окраска: гематоксилином и эозином. х200.

Помимо узловых зобов коллоидного строения при данной форме тиреоидита встречаются узлы паренхиматозного строения с образованием микрофолликулов без коллоида. Микрофолликулы выстланы гипертрофированными тироцитами (рис. 26).

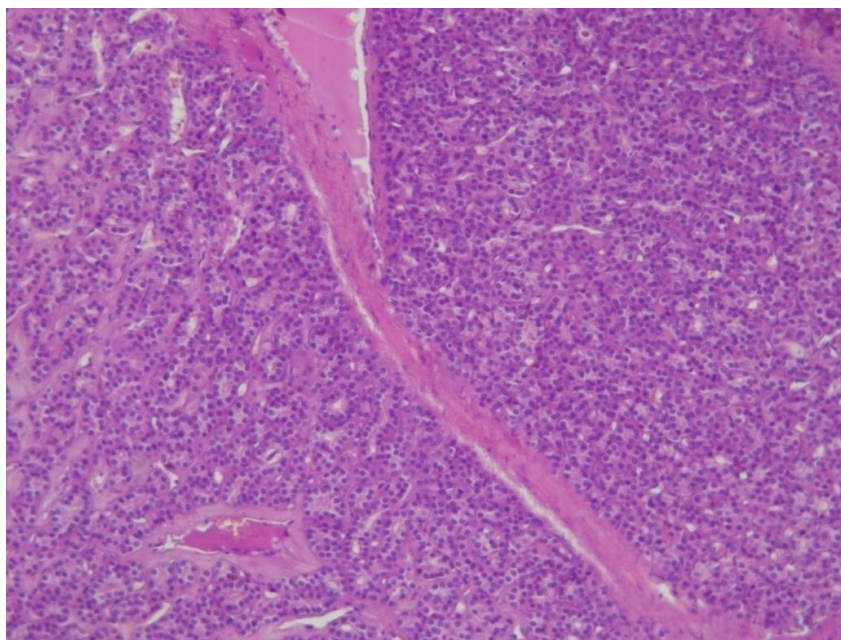


Рис. 26. Узлы паренхиматозного строения, узловая форма аутоиммунного тиреоидита. Больная К., 49 л. Окраска: гематоксилином и эозином. х200.

Наряду с описанными зобными изменениями при узловой форме аутоиммунного тиреоидита отмечается лимфоидная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов. Однако, по сравнению с диффузной формой тиреоидита лимфоидная инфильтрация менее выражена (рис. 27).

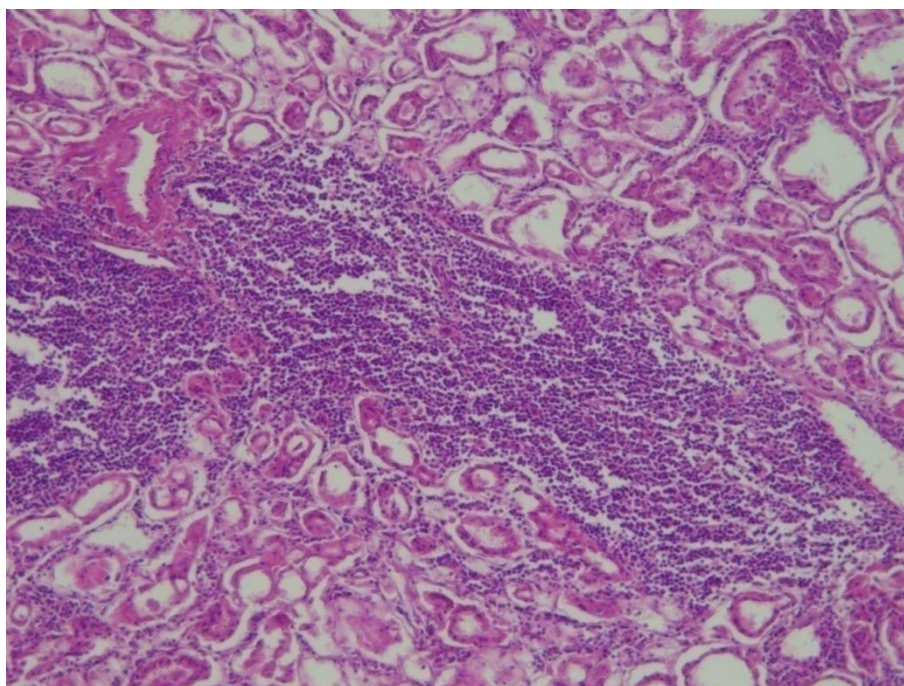


Рис. 27. Умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация при узловой форме АИТ, узловая форма аутоиммунного тиреоидита. Больная О., 41 г.

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Инфильтраты состоят из зрелых лимфоцитов с примесью плазматических клеток. Состав инфильтратов при узловой форме такой же, как и при диффузной форме аутоиммунного тиреоидита. Разрастание соединительной ткани носит неравномерный характер. Очаги склероза чаще всего обнаруживаются вокруг узлов, однако, встречаются участки фиброза между дольками (рис. 28).

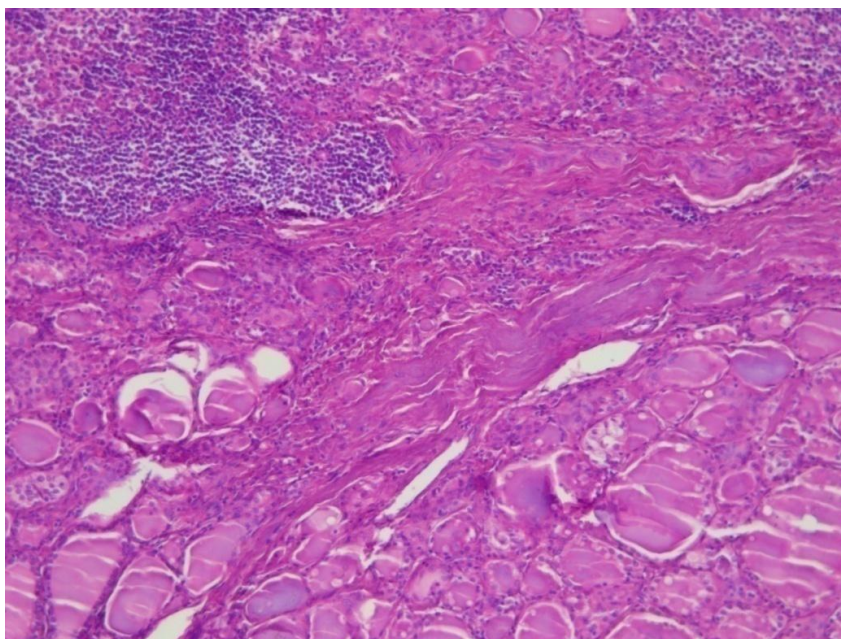


Рис. 28. Неравномерный фиброз ткани щитовидной железы, узловая форма аутоиммунного тиреоидита. Больная Я., 58 л.

Окраска: по Маллори в модификации Гейденгайна. х200.

Паренхима щитовидной железы вне зобных изменений представлена мелкими атрофичными дольками, окруженными фиброзными тяжами. Дольки образованы мелкими фолликулами без коллоида или с небольшим количеством коллоида разного вида (эозинофильный или густой базофильный). Тироциты кубической формы, местами отмечается их пролиферация (рис. 29).

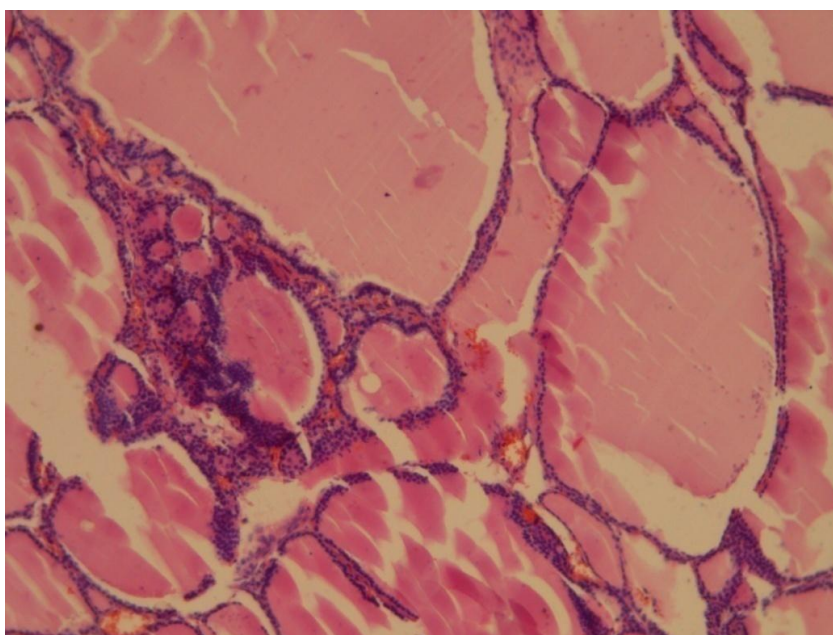


Рис. 29. Проплиферация тироцитов, узловая форма аутоиммунного тиреоидита. Больная Д., 46 л. Окраска: гематоксилином и эозином. х400.

При узловой форме аутоиммунного тиреоидита определяются скопления В-клеток (клеток Ашкенази), т.е. имеет место оксифильноклеточная трансформация. В-клетки образуют мелкие дольки в виде солидных скоплений или же формируют фолликулы (рис. 30).

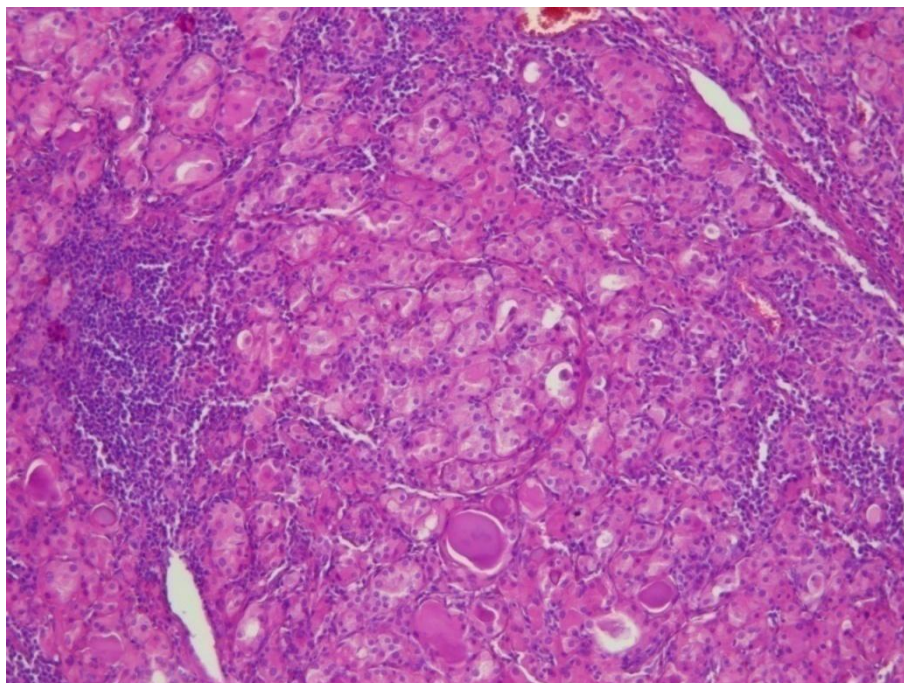


Рис. 30. Мелкие дольки из В-клеток, узловая форма аутоиммунного тиреоидита. Больная Ч., 62 г.

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Среди типичных В-клеток встречаются более мелкие переходные формы.

При гистохимическом исследовании узловых форм АИТ наблюдается гетерогенность коллоида: в крупных фолликулах выраженная положительная ШИК-реакция коллоида (рис. 31).

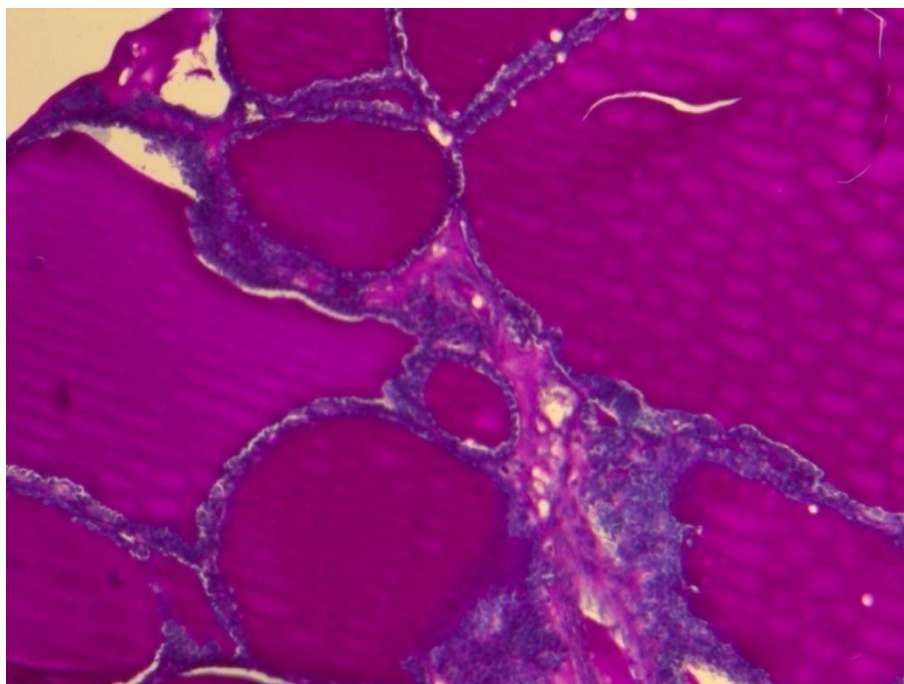


Рис. 31. Выраженная положительная ШИК-реакция коллоида в крупных фолликулах, узловая форма аутоиммунного тиреоидита. Больная Р., 47 л.
Окраска: ШИК-реакция. x200.

В мелких фолликулах, где мало коллоида и в очагах пролиферации тиреоидного эпителия слабо выраженная ШИК-реакция. При окраске толуидиновым синим в строме железы при узловой форме АИТ наблюдаются признаки поверхностной дезорганизации основного вещества соединительной ткани с накоплением гликозаминогликанов и умеренно выраженная метахромазия.

При морфометрическом исследовании щитовидных желез (таблица 5) диаметр фолликулов составляет $204,8 \pm 0,02$ мкм, высота тиреоидного эпителия - $7,6 \pm 0,03$ мкм, высота В-клеток составила $30,2 \pm 0,03$ мкм ($p < 0,05$), площадь тироцитов (А-клеток) уменьшилась и составила $25,2 \pm 0,02$ мкм², площадь В-клеток составила $60,4 \pm 0,03$ мкм² ($p < 0,05$), площадь ядер тироцитов уменьшилась до $5,6 \pm 0,01$ мкм².

Таким образом, узловая форма аутоиммунного тиреоидита характеризуется признаками аутоиммунного процесса в сочетании с зобными изменениями. Зобные изменения ткани железы в нашем материале проявились узловыми и многоузловыми инкапсулированными

образованиями. Узловые образования имеют в основном коллоидное строение. Вне зобных изменений определяются атрофические и склеротические изменения паренхимы и стромы железы, лимфоплазмочитарная инфильтрация и оксифильноклеточная трансформация фолликулярного эпителия. Но по сравнению с диффузной при узловой форме АИТ лимфоплазмочитарная инфильтрация менее выражена, а склеротические изменения неравномерные с образованием очагов фиброза. В очагах оксифильноклеточной трансформации встречаются более мелкие переходные формы В-клеток.

3.5. Гистологическая характеристика очагового тиреоидита

Очаговый тиреоидит в нашем материале составил 35 (26,1 %) случаев. Очаговый тиреоидит выявлен при узловом зобе в 22 (62,8 %) случаях, при аденоме щитовидной железы - в 8 (22,9 %) случаях, при карциноме - в 5 (14,3%) случаях. Во всех наблюдениях очаговый тиреоидит протекает бессимптомно и без клинических проявлений. При гистологическом исследовании обнаружены очаговые лимфоплазмочитарные инфильтраты, которые занимают небольшие участки ткани щитовидной железы. Инфильтраты в большинстве наблюдений не имели центры размножений (рис. 32).

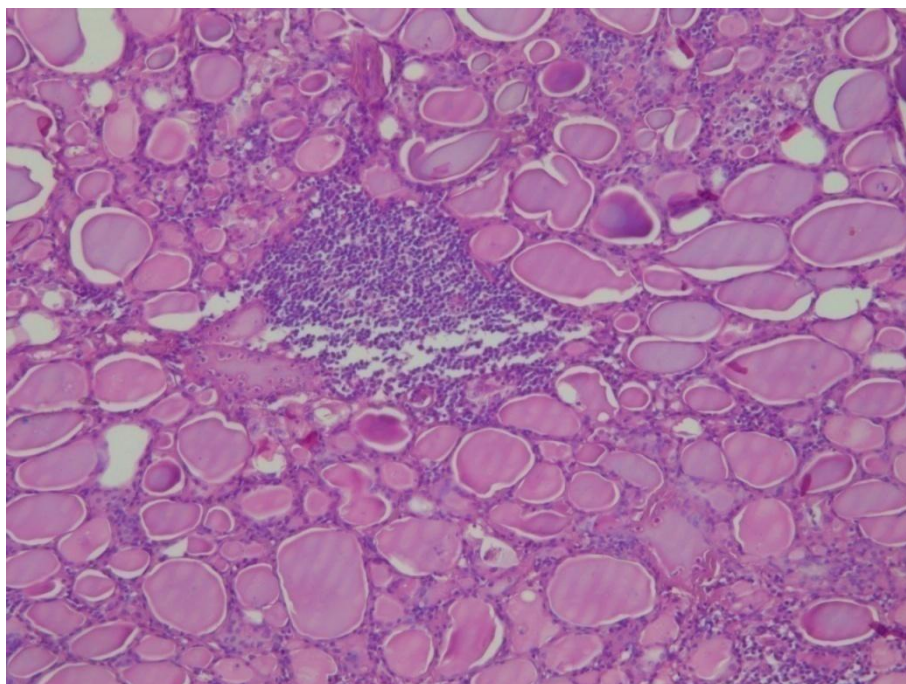


Рис. 32. Локальные лимфоцитарные инфильтраты, очаговый тиреоидит.

Больная А., 40 л. Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

При узловом зобе и аденоме инфильтраты располагаются преимущественно в окружающей тиреоидной ткани (рис. 33).

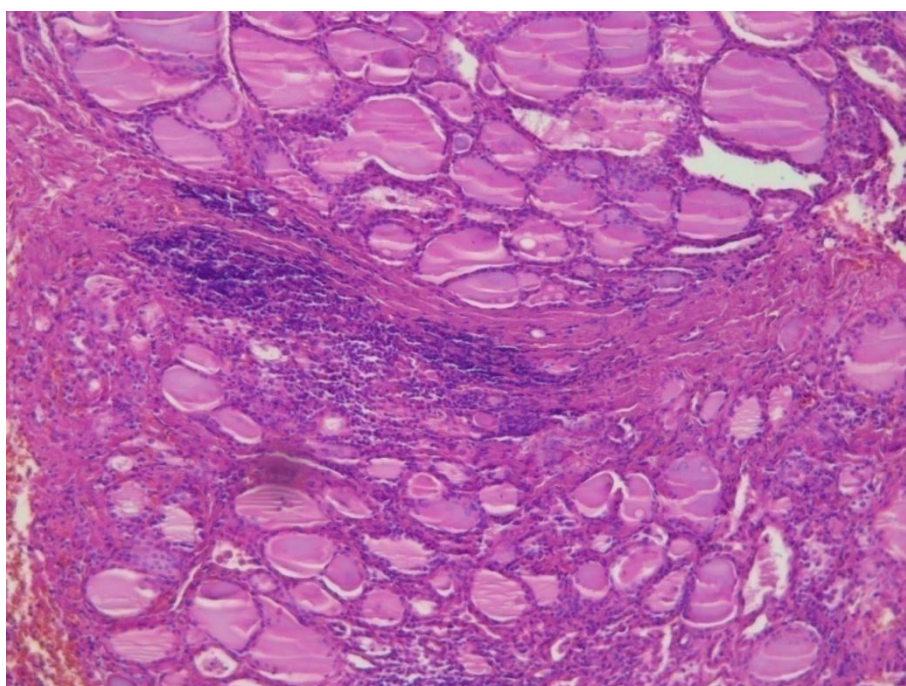


Рис. 33. Очаговый лимфоцитарный инфильтрат в окружающей тиреоидной ткани вокруг узла, очаговый тиреоидит. Больная Г., 38 л.

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Однако, в небольшой части наблюдений инфильтраты обнаружены в ткани самих узлов (рис. 34).

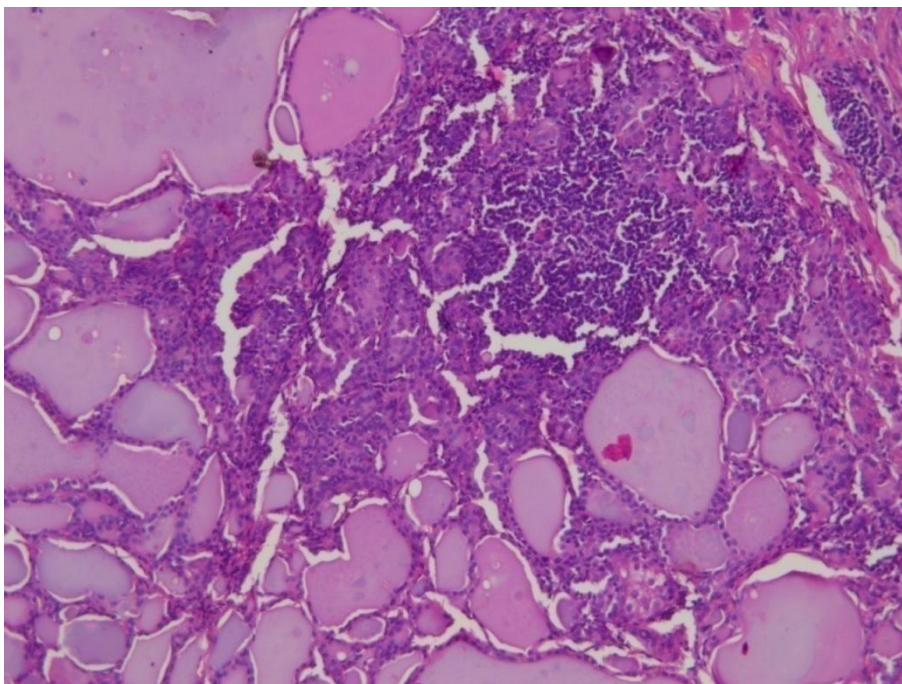


Рис. 34. Очаговые лимфоцитарные инфильтраты в ткани самих узлов, очаговый тиреоидит. Больная Е., 45 л.

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

В аденомах лимфоцитарные инфильтраты могут располагаться под капсулой узла.

Лимфоидные инфильтраты были в основном одиночные, реже состояли из 2 фокусов. Инфильтраты при очаговом тиреоидите составляли менее 1/5 площади среза. Вблизи инфильтратов повреждения паренхимы железы не выявлены. Оксифильноклеточная трансформация эпителия не обнаружена. Состав инфильтратов представлен в основном лимфоцитами, плазматические клетки не обнаружены (рис. 35).

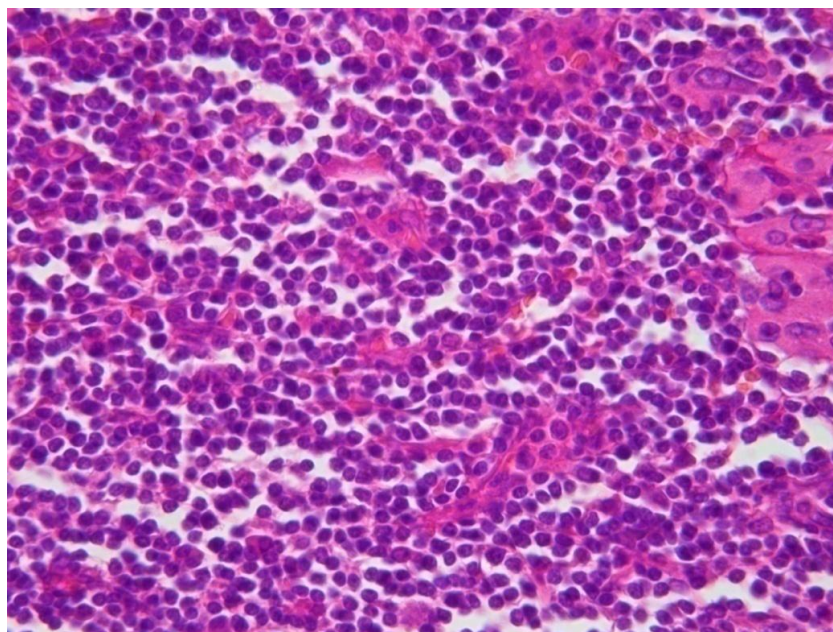


Рис. 35. Зрелые лимфоциты в составе инфильтрата при очаговом тиреоидите.

Больная Ю., 39 л. Окраска: гематоксилином и эозином. x400.

При очаговом тиреоидите могут встречаться инфильтраты с формированием лимфоидных фолликулов с мелкими и крупными центрами размножения. Местами такие фолликулы сливаются между собой, но площадь описанных скоплений не превышает размеры одной дольки (рис. 36).

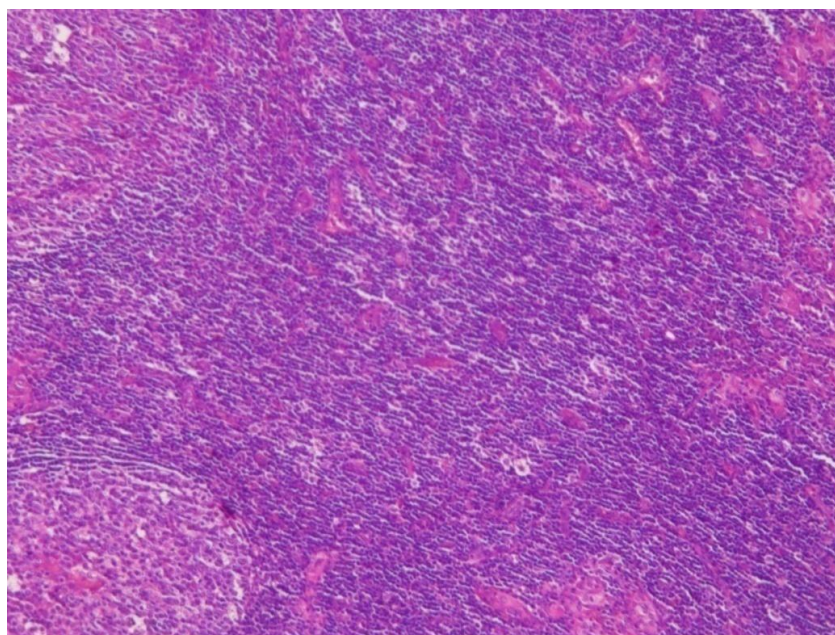


Рис. 36. Скопления лимфатических фолликулов, очаговый тиреоидит.

Больная К., 51 г. Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Вокруг лимфоидных фолликулов определяется плазмоцитарная инфильтрация. Плазмоцитарная инфильтрация при очаговом тиреоидите менее выражена, чем при хроническом аутоиммунном тиреоидите.

В нашем материале при очаговом тиреоидите склеротические изменения не обнаружены. Оксифильноклеточная трансформация при очаговом тиреоидите также не выявлена.

При гистохимическом исследовании на фоне очагового тиреоидита отмечается умеренно выраженная положительная ШИК-реакция на коллоид (рис. 37).

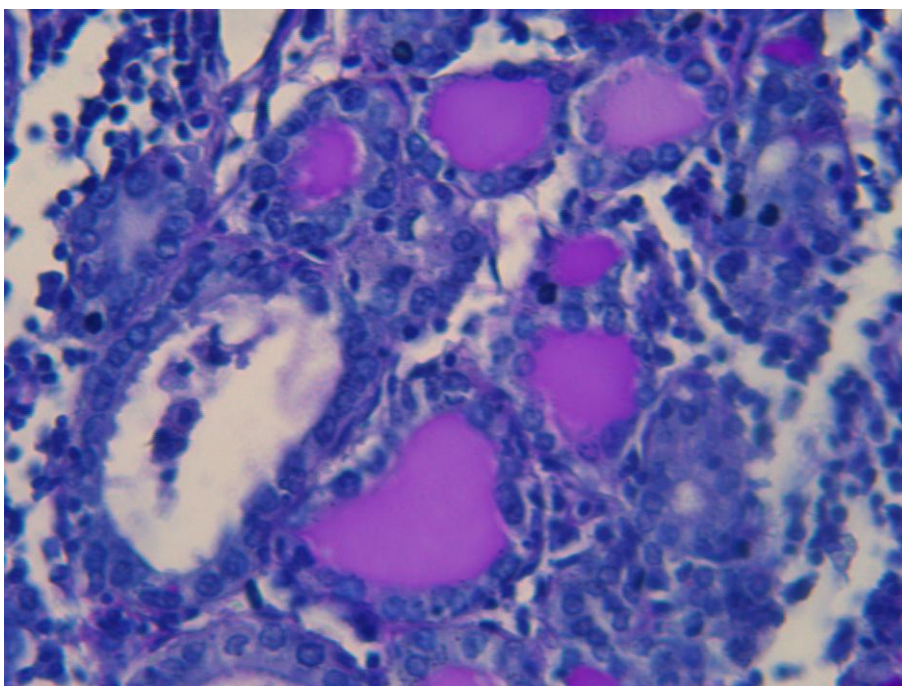


Рис. 37. Умеренно выраженная положительная ШИК-реакция на коллоид, очаговый тиреоидит. Больная И., 38 л.

Окраска: ШИК-реакция. $\times 200$.

При окраске толуидиновым синим в строме железы определяются признаки слабо выраженной поверхностной дезорганизации соединительной ткани и слабо выраженная метахромазия.

При морфометрическом исследовании щитовидных желез (таблица 5) выявлено уменьшение диаметра фолликулов до $231,4 \pm 0,02$ мкм, уменьшение высоты тиреоидного эпителия (А-клеток) до $8,9 \pm 0,01$ мкм,

уменьшение площади тироцитов (А-клеток) до $17,8 \pm 0,03 \text{ мкм}^2$, уменьшение площадь ядер тироцитов до $5,8 \pm 0,02 \text{ мкм}^2$.

Таким образом, очаговый тиреоидит представляет собой очаговые лимфоцитарные инфильтраты в ткани щитовидной железы, которые не имеют клинических проявлений. Очаговый тиреоидит встречается при диффузном коллоидном и узловом зобе, при аденоме, при карциноме. Характеризуется очаговостью процесса, отсутствием деструкции ткани железы, отсутствием склеротических изменений и оксифильноклеточной метаплазией эпителия, слабой плазмоцитарной инфильтрацией.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ АУТОИММУННОГО ТИРЕОДИТА

Пролиферативная активность тироцитов выявлена с использованием моноклональных антител Ki-67 (маркер клеточной полифeрации).

В контрольной группе щитовидных желез экспрессия Ki-67 наблюдалась в ядрах $5,0 \pm 0,02$ % (таблица 7) клеток. Ядра окрашивались в коричневый цвет (рис. 38).

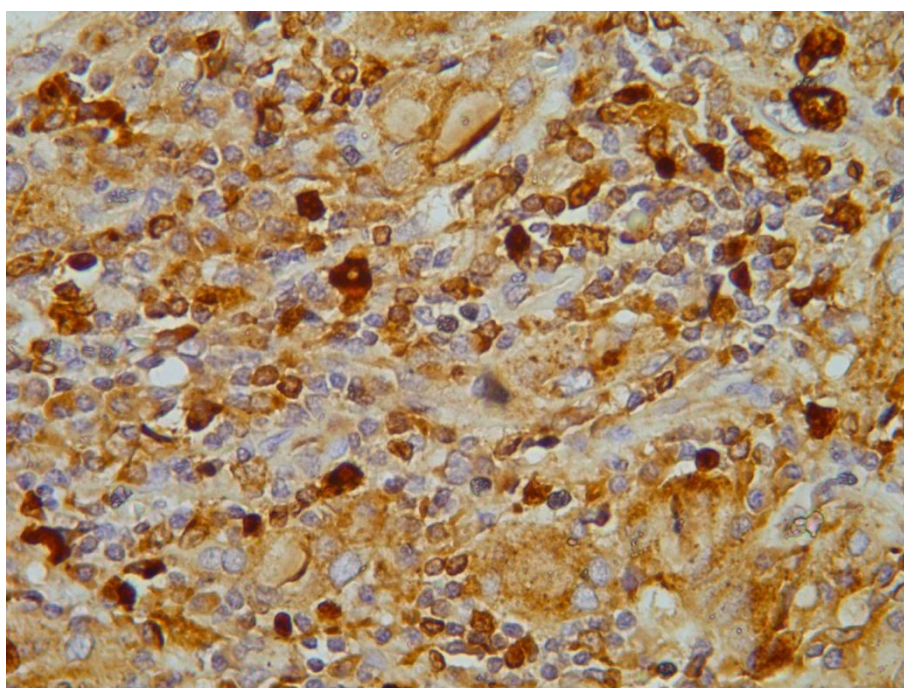


Рис. 38. Экспрессия биомаркера Ki-67 в ядрах тироцитов (контроль). Больная Т., 50 л. ПАП метод с использованием антител к Ki-67. х400.

Таблица 7

Удельное количество Ki-67(+) и p53(+) при различных формах
аутоиммунного тиреоидита

	Контроль	Формы аутоиммунного тиреоидита		
		Диффузная	Узловая	Очаговая
Удельное количество Ki-67(+) клеток, %	5,0 $\pm$ 0,02	2,0 $\pm$ 0,02*	10,0 $\pm$ 0,01*	6,5 $\pm$ 0,06
Удельное количество p53(+) клеток, %	4,0 $\pm$ 0,03	3,0 $\pm$ 0,03*	12,5 $\pm$ 0,02*	5,0 $\pm$ 0,05
Удельное количество тиреоглобулин (+) клеток, %	58,4 $\pm$ 0,01	25,3 $\pm$ 0,02*	76,3 $\pm$ 0,03*	67,2 $\pm$ 0,03*

Примечание: статистическая значимость различий с контрольным материалом обозначена* - $p < 0,05$.

В ткани щитовидной железы при диффузной форме АИТ в участках фиброза и атрофии паренхимы экспрессия протеина Ki-67 значительно уменьшается на 3% по сравнению к контрольной группе, что составляет 2,0 $\pm$ 0,02 % $p < 0,05$ (таблица 7) ядер тироцитов (рис. 39).

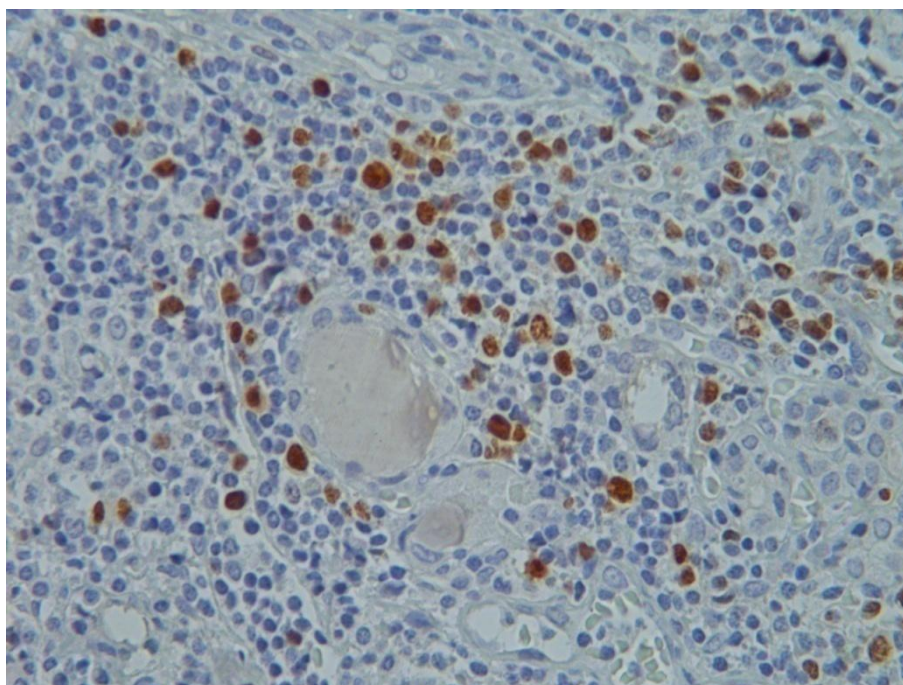


Рис. 39. Низкая экспрессия биомаркера Ki-67 в участках атрофии паренхимы железы (диффузная форма аутоиммунного тиреоидита). Больная У., 47 л.
ПАП метод с использованием антител к Ki-67. х400.

В зоне лимфоидной инфильтрации экспрессия протеина Ki-67 высокая, в центрах размножения лимфоидных фолликулов Ki-67 экспрессировалась на $70,0 \pm 0,03$ % ядер (рис. 40).

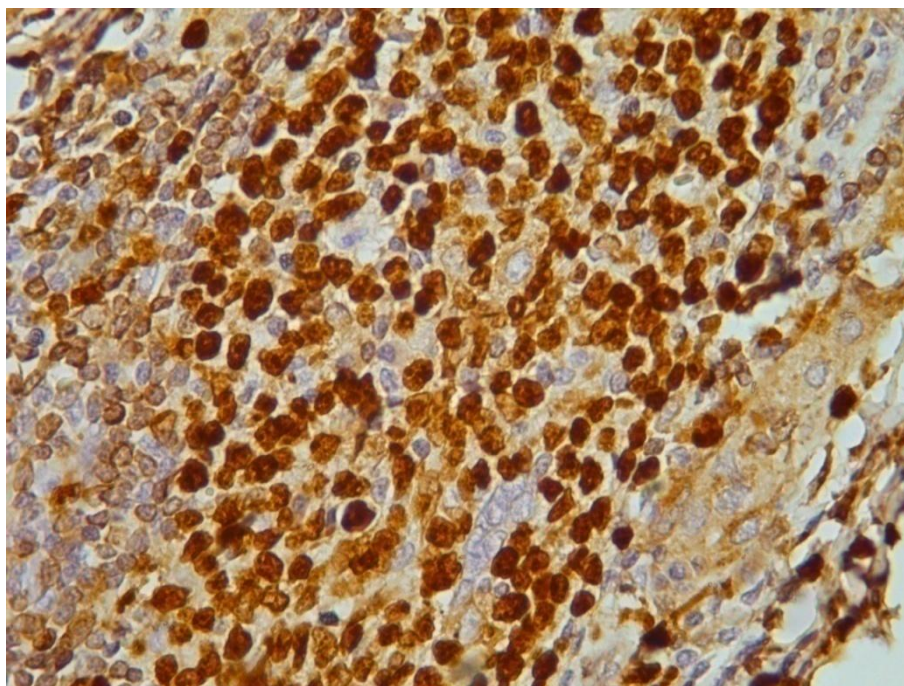


Рис. 40. Высокая экспрессия биомаркера Ki-67 в центрах размножения лимфоидных фолликулов (диффузная форма аутоиммунного тиреоидита).

Больная Х., 43 г. ПАП метод с использованием антител к Ki-67. $\times 400$.

В межфолликулярной зоне экспрессия Ki-67 составляет $20,0 \pm 0,01$ %. В очагах В-клеточной метаплазии экспрессия Ki-67 высокая, позитивная реакция выявлена в $37,5 \pm 0,02$ % ядер.

При узловой форме аутоиммунного тиреоидита экспрессия Ki-67 значительно отличалась между зобноизмененной тканью железы и участками атрофических и склеротических изменений. В зобноизмененной ткани железы отмечается умеренная экспрессия протеина Ki-67 в ядрах тироцитов, которые выстилают расширенные фолликулы. Экспрессия выявлена в $10,0 \pm 0,01$ % ядер, что на 5 % выше по сравнению с контрольным материалом ($p < 0,05$). (рис. 41).

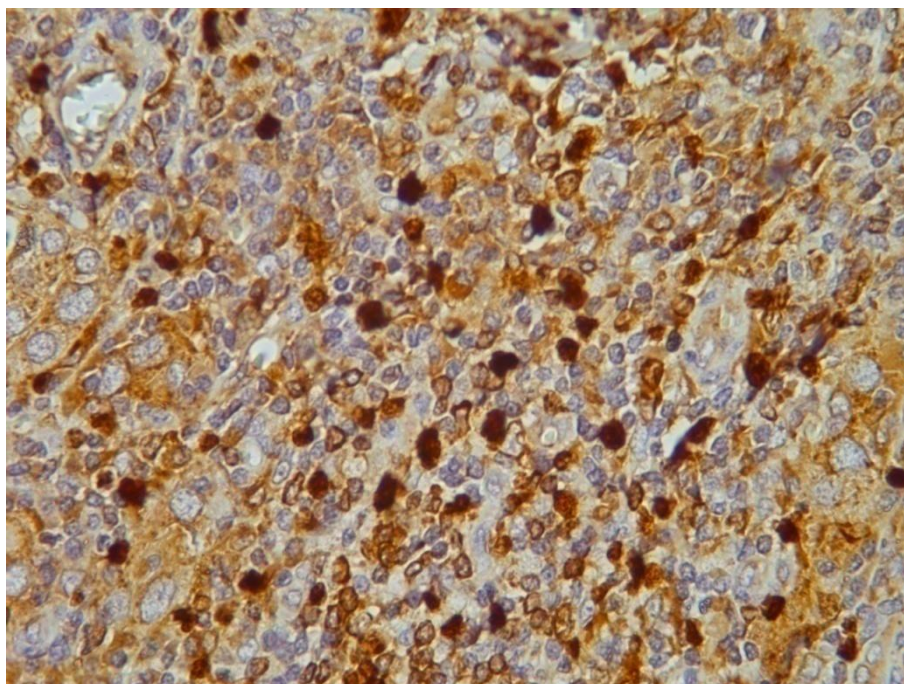


Рис. 41. Умеренная экспрессия биомаркера Ki-67 в ядрах тироцитов зобноизмененной ткани железы (узловая форма аутоиммунного тиреоидита).

Больная Э., 59 л. ПАП метод с использованием антител к Ki-67. x400.

В участках атрофии паренхимы, где имеются скопления микрофолликулов с разрастанием соединительной ткани, экспрессия Ki-67 низкая. Позитивная реакция на маркер клеточной пролиферации выявлена лишь в $2,0 \pm 0,03$ % клеток.

В лимфоидных инфильтратах и узелках ЩЖ обнаружена высокая экспрессия Ki-67. Позитивная реакция выявлена в $70,0 \pm 0,03$ % ядер. В очагах с оксифильноклеточной трансформацией экспрессия Ki-67 повышена в $37,5 \pm 0,02$ % ядер (рис. 42).

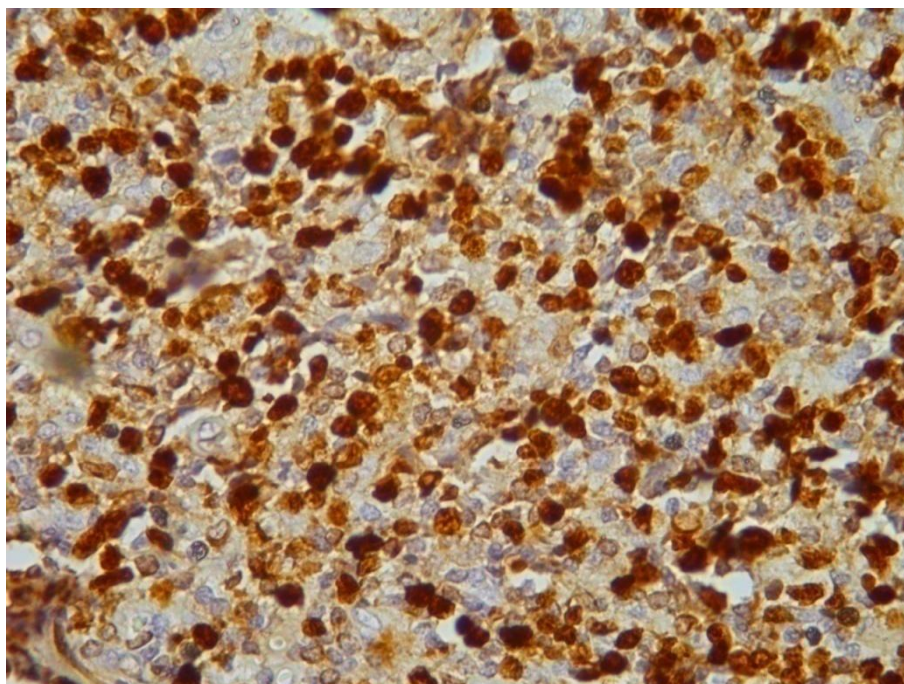


Рис. 42. Высокая экспрессия биомаркера Ki-67 в ядрах лимфоцитов (аутоиммунный тиреоидит, узловая форма). Больная Н., 53 г. ПАП метод с использованием антител к Ki-67. x400.

При очаговом тиреоидите отмечается незначительное увеличение клеток с экспрессией Ki-67. Позитивная реакция выявлена в $6,5 \pm 0,06$ % (таблица 7) ядер тироцитов.

Таким образом, при диффузной форме аутоиммунного тиреоидита пролиферативная активность тироцитов понижается и становится в 2,5 раза меньше, чем в контрольной группе, что обусловлено атрофией паренхимы железы и склеротическими изменениями в строме. В лимфоидных инфильтратах и, особенно, в центрах размножения лимфоидных фолликулов пролиферативная активность лимфоцитов очень высокая и составляет $70,0 \pm 0,03$ %. В участках с оксифильноклеточной метаплазией пролиферативная активность В-клеток высокая.

При узловой форме аутоиммунного тиреоидита в зобноизмененной ткани железы выявлена умеренная экспрессия Ki-67. В зонах атрофии и склероза – низкая экспрессия Ki-67. В лимфоидных инфильтратах и лимфоидных фолликулах экспрессия Ki-67 резко повышена.

Экспрессия маркера клеточного апоптоза p53 оценивалась в различных зонах ткани щитовидной железы и при различных формах аутоиммунного тиреоидита.

В контрольной группе экспрессия p53 составила $4,0 \pm 0,03$ % клеток.

При диффузной форме аутоиммунного тиреоидита в участках ткани щитовидной железы с атрофическими изменениями фолликулов экспрессия протеина p53 была низкой и составила $3,0 \pm 0,03$ % что на 1 процент ниже чем в контрольном материале ($p < 0,05$). (таблица 7) клеток (рис. 43).

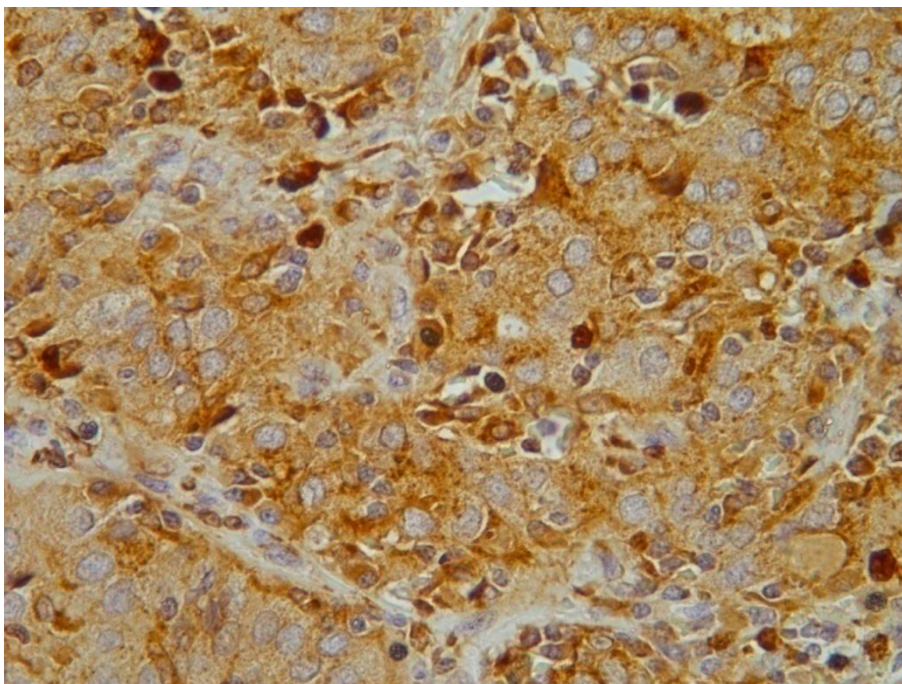


Рис. 43. Низкая экспрессия биомаркера p53 при диффузной форме аутоиммунного тиреоидита в зонах атрофии паренхимы. Больной А., 35 л.

ПАП метод с использованием антител к p53. x400.

При узловой форме аутоиммунного тиреоидита в зобноизмененной ткани щитовидной железы в участках с расширенными фолликулами экспрессия p53 составила $12,5 \pm 0,02$ % что на 8,5% выше чем в контрольном материале ($p < 0,05$). (таблица 7) (рис. 44).

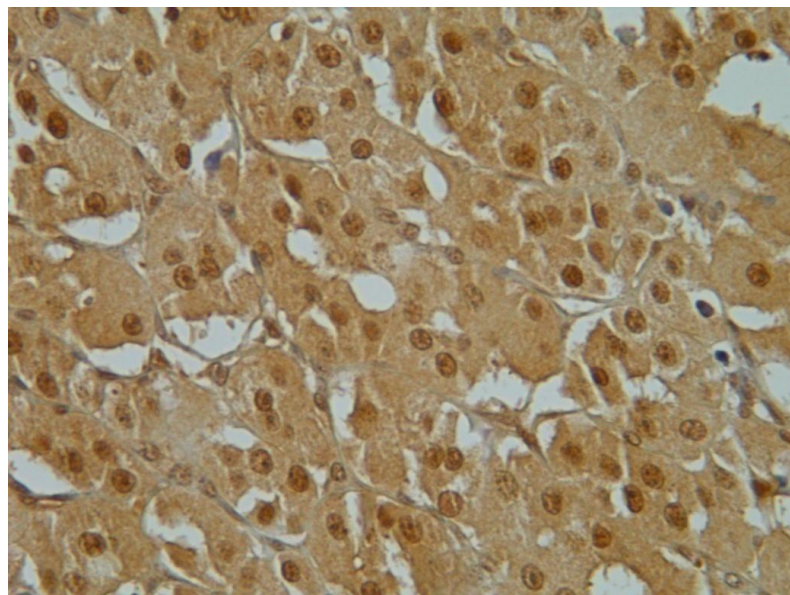


Рис. 44. Умеренная экспрессия биомаркера p53 в зобноизмененной ткани при узловой форме аутоиммунного тиреоидита. Больная В., 36 л. ПАП метод с использованием антител к p53. x400.

В очагах пролиферации фолликулярного эпителия выявлена высокая экспрессия протеина p53, что составило $77,5 \pm 0,03$ %. В очагах оксифильноклеточной трансформации экспрессия протеина p53 умеренная (рис. 45).

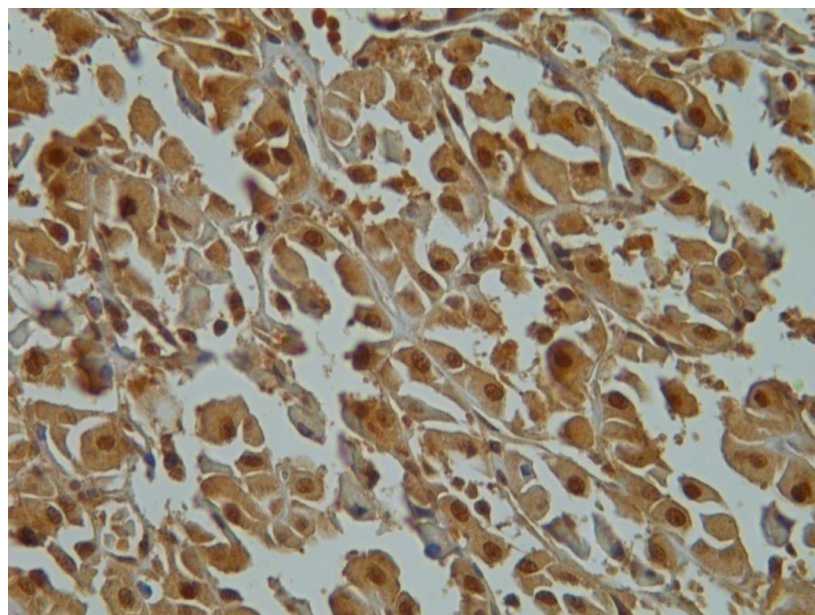


Рис. 45. Умеренная экспрессия биомаркера p53 в очагах оксифильноклеточной трансформации при узловой форме аутоиммунного тиреоидита. Больная В., 36 л. ПАП метод с использованием антител к p53. x400.

При очаговом тиреоидите экспрессия p53 невысокая и составляет $5,0 \pm 0,05$ % что на 1% выше чем в контрольном материале ($p > 0,05$). (таблица 7).

Таким образом, анализ таблицы 7 показал, что при диффузной форме аутоиммунного тиреоидита в участках атрофии паренхимы железы экспрессия p53 ниже, чем в контрольной группе. При узловой форме аутоиммунного тиреоидита в злобноизмененной ткани железы экспрессия p53 умеренная $12,5 \pm 0,02$ %, в очагах пролиферации фолликулярного эпителия экспрессия p53 высокая. В очагах оксифильноклеточной трансформации экспрессия p53 умеренная.

В контрольной группе щитовидных желез отмечается позитивная цитоплазматическая экспрессия биомаркера тиреоглобулина. Цитоплазматическая экспрессия выявлена в $58,4 \pm 0,01$ % тироцитов (рис. 46).

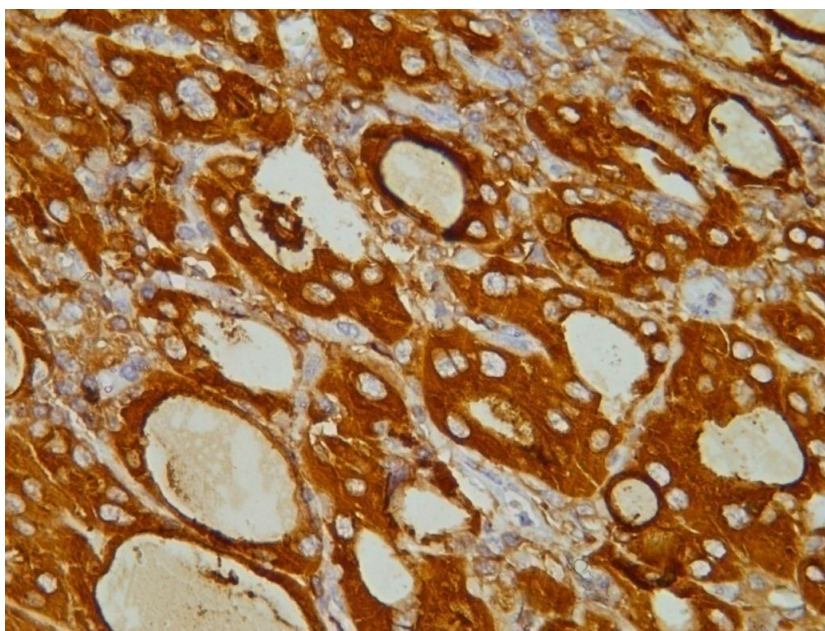


Рис. 46. Позитивная цитоплазматическая экспрессия биомаркера тиреоглобулина (контрольная группа). Больная С., 50.л. ПАП метод с использованием антител к тиреоглобулину. $\times 400$.

При диффузной форме аутоиммунного тиреоидита в участках атрофии паренхимы отмечается уменьшение интенсивности экспрессии биомаркера тиреоглобулина в эпителии на 33,1%, что составляет $25,3 \pm 0,02$ % тироцитов ($p < 0,05$) (таблица 7), экспрессия тиреоглобулина слабо положительная (рис. 47).

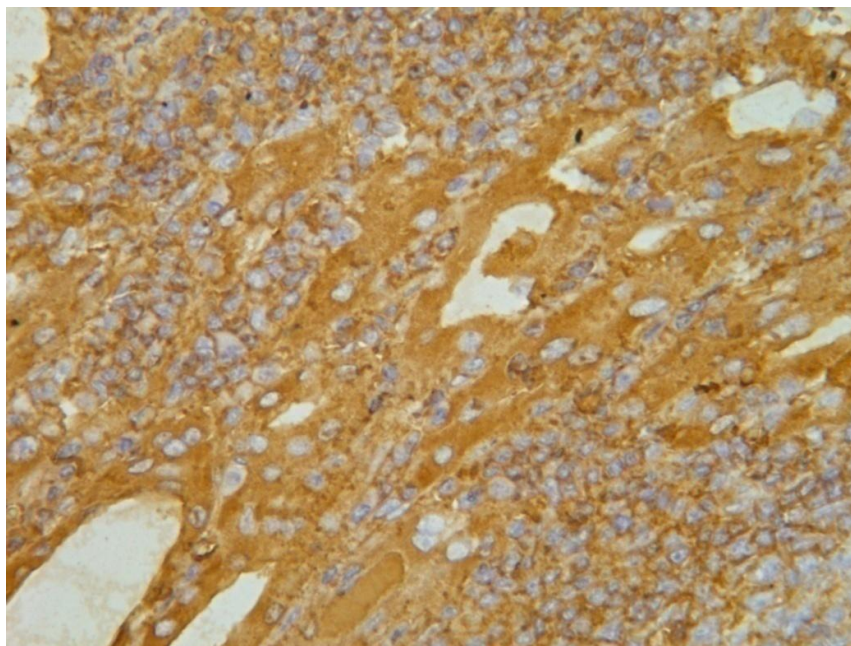


Рис. 47. Слабо положительная экспрессия биомаркера тиреоглобулина в участках атрофии паренхимы железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма). ПАП метод с использованием антител к тиреоглобулину.

Больная П., 64 г. x400.

В очагах лимфоидной инфильтрации реакция биомаркера тиреоглобулина отрицательная (рис. 48).

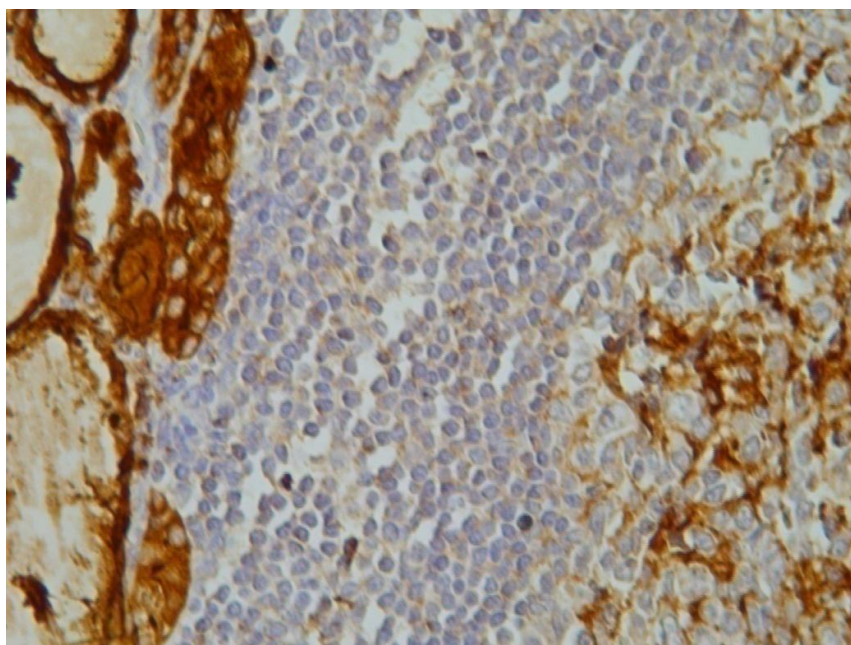


Рис. 48. Отрицательная экспрессия биомаркера тиреоглобулина в очагах лимфоидной инфильтрации (аутоиммунный тиреоидит, диффузная форма).

Больная Б., 36 л. ПАП метод с использованием антител к тиреоглобулину.

x400.

При диффузной форме аутоиммунного тиреоидита в очагах оксифильноклеточной трансформации экспрессия биомаркера тиреоглобулина негативная (рис. 49).

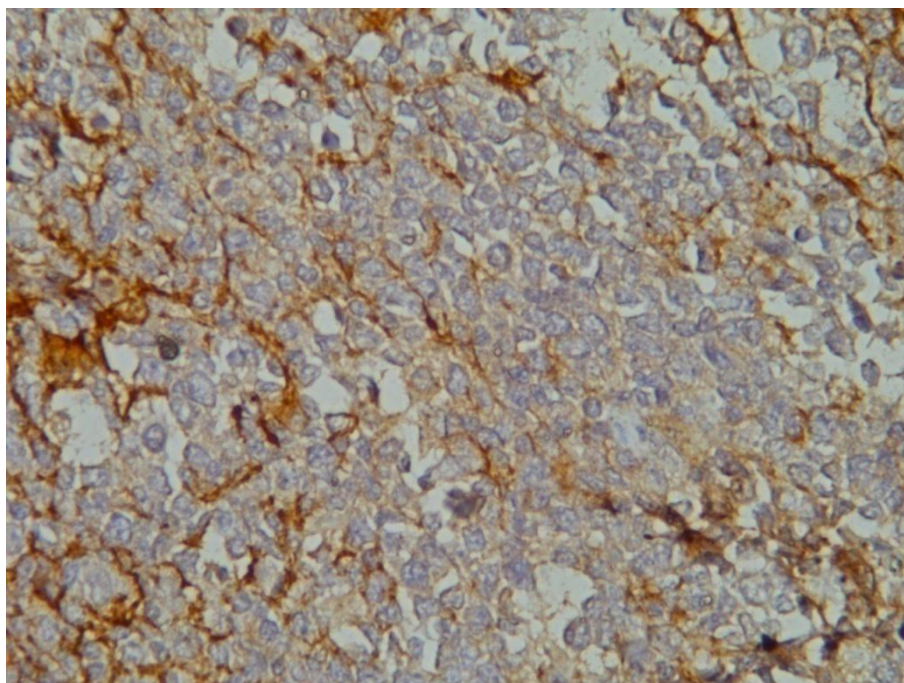


Рис. 49. Негативная экспрессия биомаркера тиреоглобулина в очагах В-клеточной трансформации при диффузной форме АИТ. Больная Ш., 43 г.

ПАП метод с использованием антител к тиреоглобулину. х400.

При узловой форме АИТ в злобноизмененной ткани железы экспрессия биомаркера тиреоглобулина положительная и составляет $76,3 \pm 0,03$ % (таблица 7), что на 17,9 % выше чем в контрольной группе ($p < 0,05$), (рис. 50).

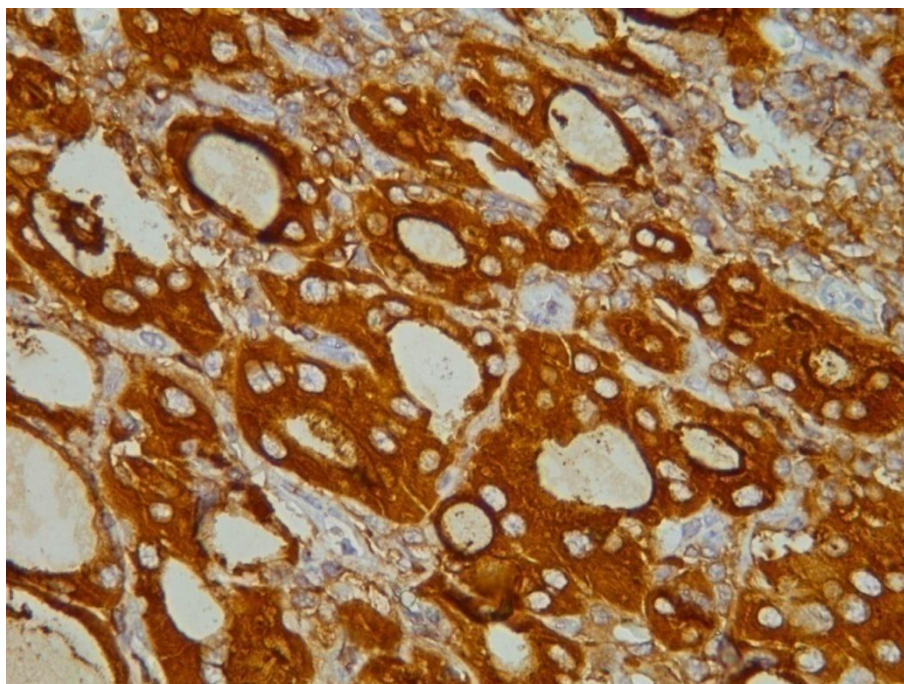


Рис. 50. Положительная цитоплазматическая экспрессия биомаркера тиреоглобулина в зобноизмененной ткани щитовидной железы при узловой форме АИТ. Больная О., 56 л. ПАП метод с использованием антител к тиреоглобулину. х400.

В очагах лимфоидной инфильтрации, в лимфоидных фолликулах и в участках с оксифильноклеточной трансформацией эпителия экспрессия биомаркера тиреоглобулина отрицательная.

При очаговом тиреоидите экспрессия биомаркера тиреоглобулина зависит от характера патологического процесса в железе (зоб или аденома). При зобе экспрессия биомаркера тиреоглобулина позитивная и составляет $67,2 \pm 0,03$ % ($p < 0,05$) (таблица 7). В очагах лимфоидной инфильтрации экспрессия биомаркера тиреоглобулина отрицательная.

Таким образом, при диффузной форме хронического аутоиммунного тиреоидита экспрессия биомаркера тиреоглобулина слабо положительная в зонах атрофии. При узловой форме аутоиммунного тиреоидита экспрессия биомаркера тиреоглобулина резко позитивная. В очагах лимфоидной инфильтрации и В-клеточной трансформации экспрессия биомаркера тиреоглобулина отрицательная. Экспрессия биомаркера тиреоглобулина при

диффузной форме АИТ понижена по сравнению с контрольной группой (таблица 7), а при узловой форме - повышена.

Клеточные инфильтраты при хроническом аутоиммунном тиреоидите состоят в основном из В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов. Количество В-лимфоцитов в инфильтрате начинает увеличиваться при формировании лимфоидных фолликулов со светлыми центрами размножения. Для выявления В-клеток использован маркер CD-20. При аутоиммунном тиреоидите экспрессия CD-20 определяется в участках лимфоидной инфильтрации (рис. 51).

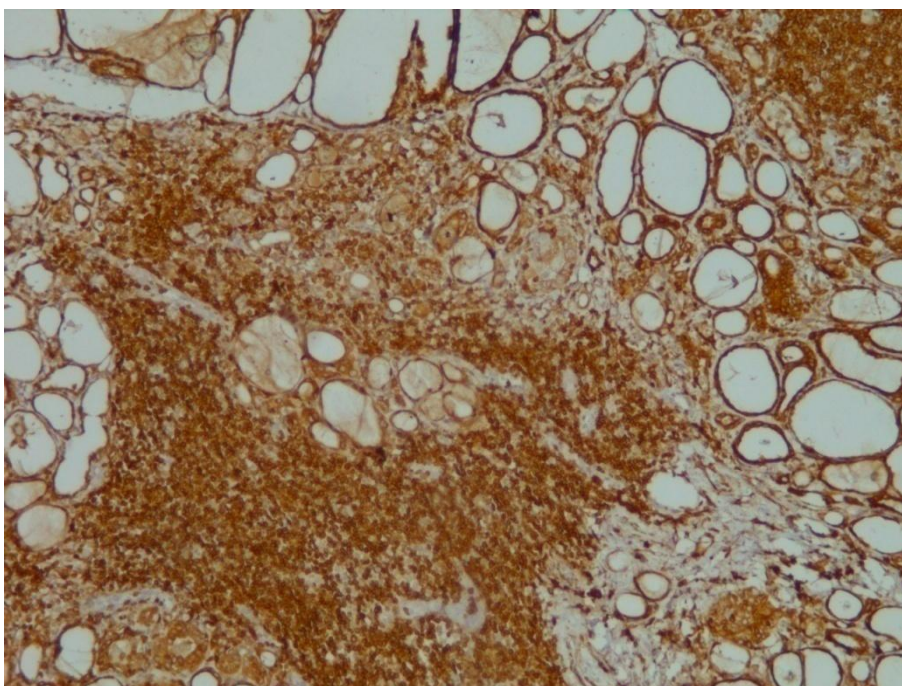


Рис. 51. Позитивная реакция на биомаркер CD-20 в очагах лимфоидной инфильтрации при диффузной форме хронического аутоиммунного тиреоидита. Больная К., 53 г. ПАП метод с использованием антител к CD-20. x400.

В центрах размножения лимфоидных фолликулов отмечается резко выраженная позитивная реакция CD-20 на В-лимфоциты.

В мантийной зоне лимфатических фолликулов выявлена резко позитивная реакция CD-3 на Т-лимфоциты (рис. 52).

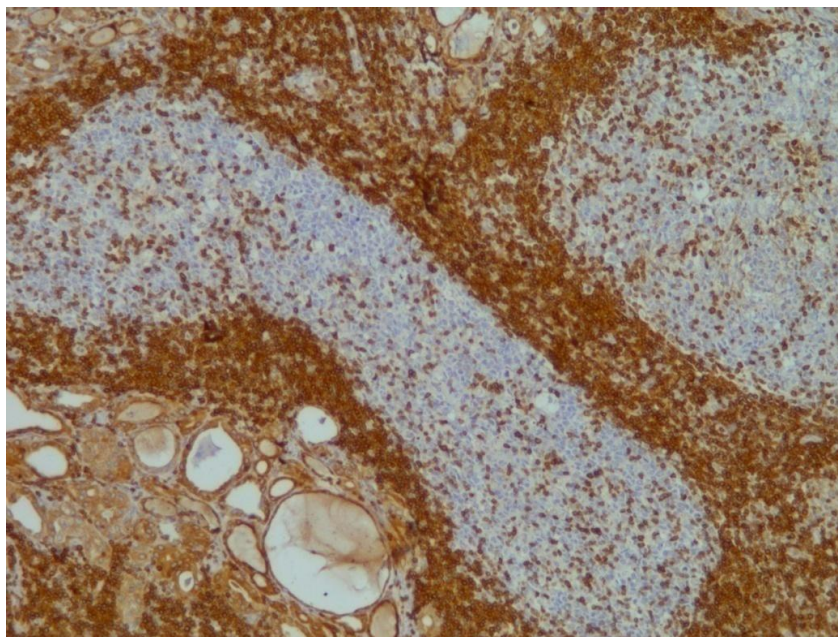


Рис. 52. Резко выраженная позитивная реакция на биомаркер CD-3 на Т-лимфоциты в мантийной зоне фолликулов. Больная Д., 48 л. ПАП метод с использованием антител к CD-3. х400.

При узловой форме аутоиммунного тиреоидита в центрах размножения лимфатических фолликулов преобладают CD-20 позитивные В-лимфоциты, а в мантийной зоне - CD-3 позитивные Т-лимфоциты.

При очаговом тиреоидите в клеточных инфильтратах преобладают CD-3 позитивные Т-лимфоциты (рис. 53).

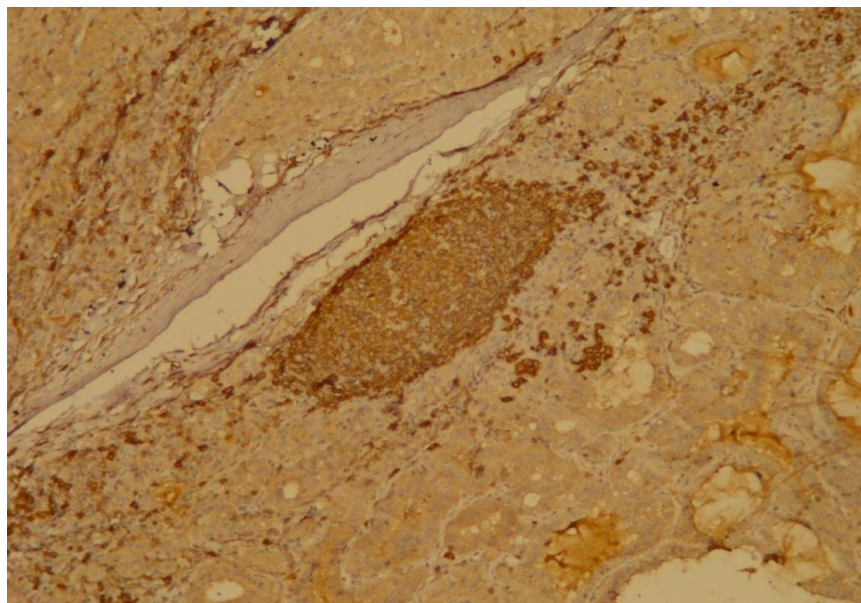


Рис. 53. Позитивная реакция на биомаркер CD-3 в клеточных инфильтратах при очаговом тиреоидите. Больная М., 44 г. ПАП метод с использованием антител к CD-3 х400.

Таким образом, при аутоиммунном тиреоидите в клеточных инфильтратах определяется позитивная реакция CD-3 на Т-лимфоциты и CD-20 на В-лимфоциты. В лимфатических фолликулах, преимущественно в светлых центрах размножения, выявлена резко позитивная реакция CD-20, что указывает на скопление В-лимфоцитов, а в мантийной зоне фолликулов преобладают CD-3 позитивные Т-лимфоциты. При очаговом тиреоидите реакция на CD-3 положительная или отрицательная.

Существенно значимые различия по экспрессии маркеров CD-3 и CD-20 при диффузной и узловой формах аутоиммунного тиреоидита не выявлены. Имеются отличия по расположению В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов в лимфатических фолликулах.

ГЛАВА V. ПОКАЗАТЕЛИ ОБЛАСТЕЙ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ ТИРОЦИТОВ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОДИТЕ

Определены области ядрышковых организаторов тироцитов при хроническом аутоиммунном тиреоидите, а также в контрольной группе. В контрольной группе общее количество ядрышковых организаторов в одном тироците составило $1,8 \pm 0,02$ (таблица 8).

Таблица 8

Количество ОЯОР в одном тироците при разных формах аутоиммунного
тиреоидита

Формы аутоиммунного тиреоидита	Количество ОЯОР в одном тироците
Контрольная группа	$1,8 \pm 0,02$
Диффузная форма аутоиммунного тиреоидита	$1,6 \pm 0,03^*$
Узловая форма аутоиммунного тиреоидита	$3,2 \pm 0,01^*$
Очаговый тиреоидит	$2,0 \pm 0,03^*$

Примечание: статистическая значимость различий с контрольным материалом обозначена* - $p < 0,05$.

В контрольной группе ядрышковые организаторы круглой формы, одинаковой величины, темно-коричневого цвета и расположены друг против друга внутри ядрышек (рис. 54).

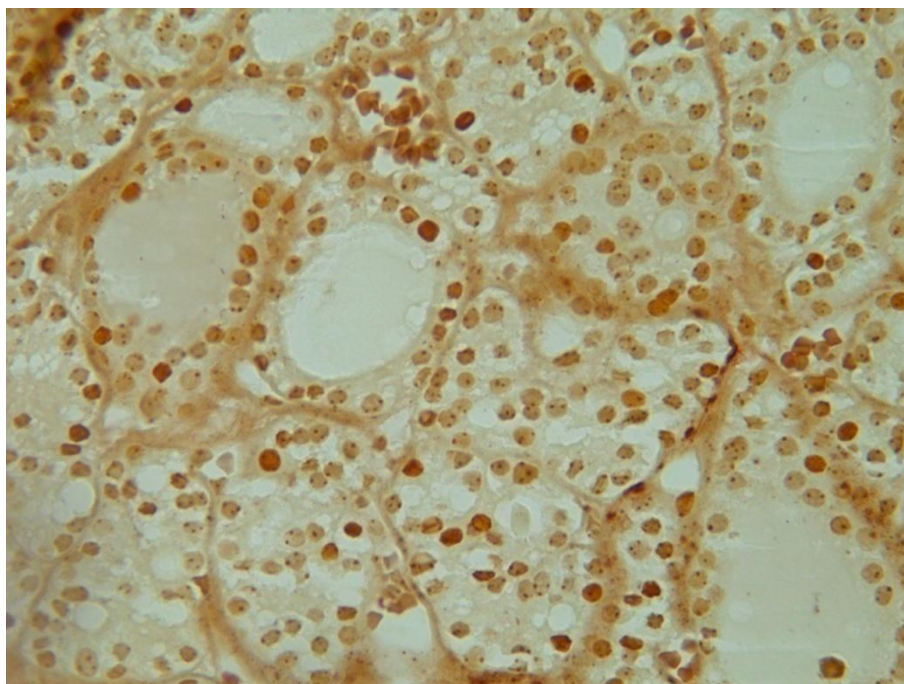


Рис. 54. Области ядрышковых организаторов тироцитов в контрольной группе. Умерший Е., 38 л.

Окраска: азотнокислым серебром. $\times 400$.

При диффузной форме аутоиммунного тиреоидита общее количество ядрышковых организаторов в одном тироците составило $1,6 \pm 0,03$ (таблица 8). По сравнению с контрольной группой количество ОЯОР уменьшается на 11,1 % ($p < 0,05$). Ядрышковые организаторы имели округлую форму, четкие края, одинаковые размеры, располагались внутри ядрышек и окрашивались равномерно в темно-коричневый цвет (рис. 55).

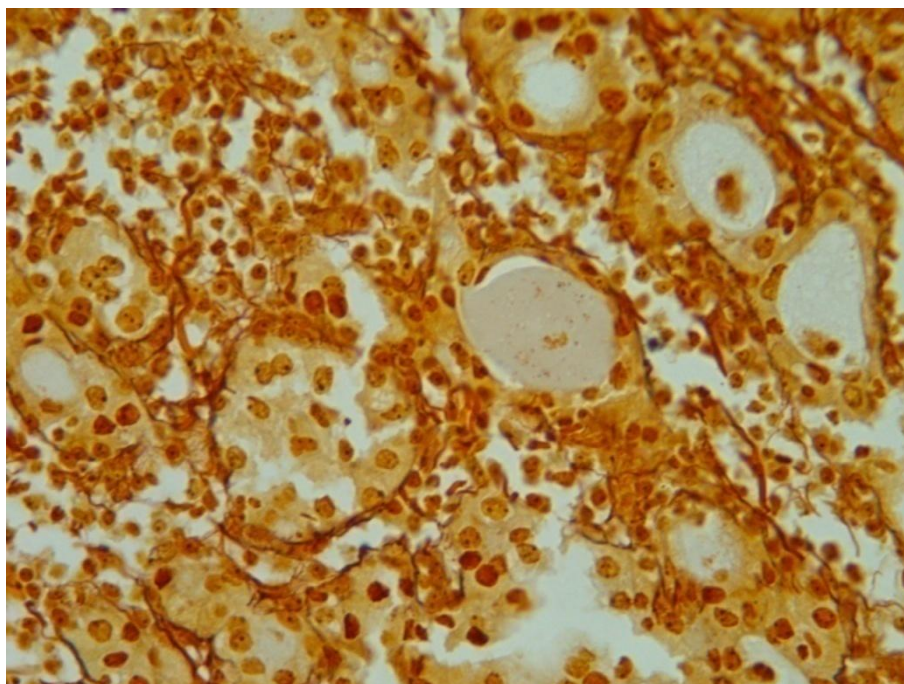


Рис. 55. Области ядрышковых организаторов при диффузной форме аутоиммунного тиреоидита. Больной Т., 43 г.

Окраска: азотнокислым серебром. х400.

При узловой форме аутоиммунного тиреоидита общее количество ядрышковых организаторов в одном тироците в узловых образованиях составило $3,2 \pm 0,01$ (таблица 8). По сравнению с контрольной группой количество ядрышковых организаторов увеличилось почти в 2 раза. Большинство ядрышковых организаторов располагалось внутри ядрышек на одинаковом расстоянии друг от друга. В 1/3 наблюдений ядрышковые организаторы увеличены в размерах, окрашены более интенсивно. В центре ядра определяется один крупный ядрышковый организатор (рис. 56).

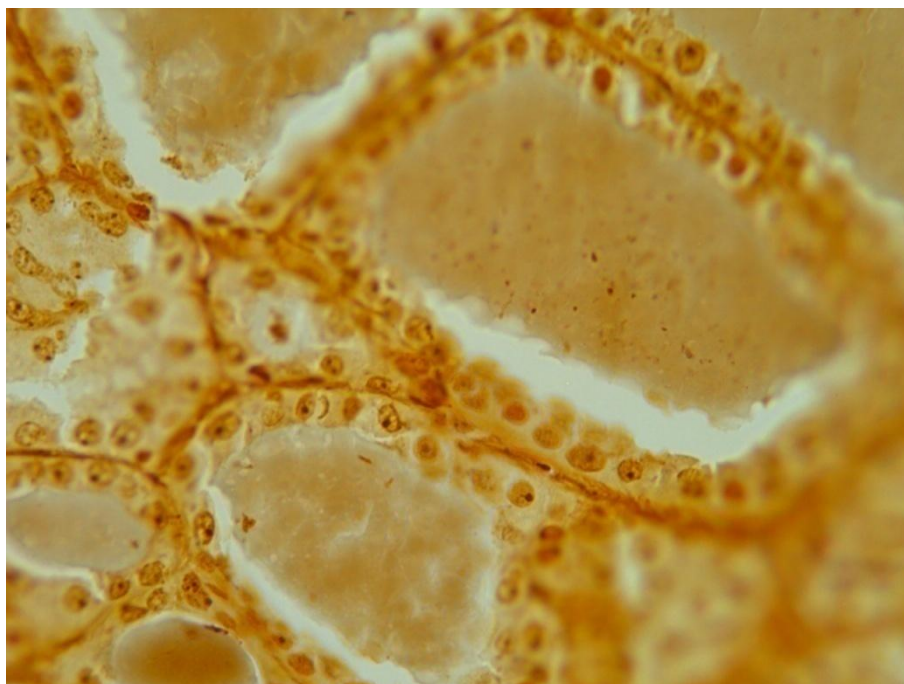


Рис. 56. Области ядрышковых организаторов при узловой форме аутоиммунного тиреоидита. Больная Н., 54г.

Окраска: азотнокислым серебром. $\times 400$.

При очаговом тиреоидите общее количество областей ядрышковых организаторов в одном тироците составило $2,0 \pm 0,03$ (таблица 8). По сравнению с контрольной группой количество ядрышковых организаторов при очаговом тиреоидите увеличено незначительно. Все ядрышковые организаторы расположены внутри ядра, они округлой формы с ровными краями (рис. 57).

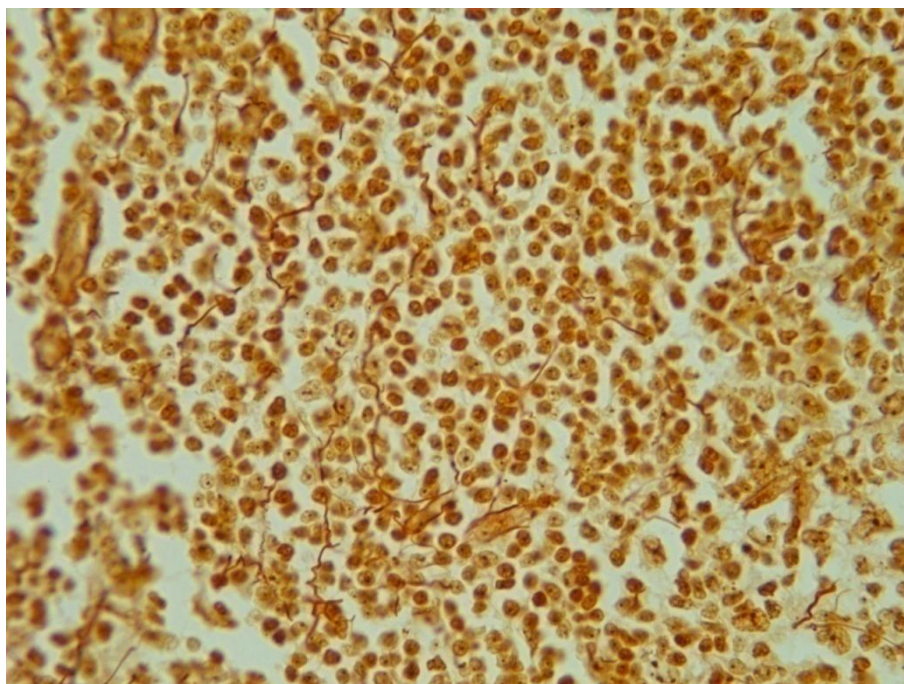


Рис. 57. Области ядрышковых организаторов при очаговом тиреоидите.

Больная В., 50 л. Окраска: азотнокислым серебром.х400.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что при диффузной форме аутоиммунного тиреоидита количество гранул серебра уменьшается по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о снижении пролиферативных процессов в тироцитах, что совпадает с данными ряда авторов [36]. Все гранулы располагаются внутри ядра на равном расстоянии друг от друга. Гранулы имеют округлую форму, четкие границы и окрашиваются равномерно в коричневый цвет. При узловой форме аутоиммунного тиреоидита количество ядрышковых организаторов увеличивается в два раза. Они окрашиваются более интенсивно, имеют округлую форму, четкие края. В 1/3 наблюдений отмечается укрупнение ядрышковых организаторов с образованием одного большого ядрышкового организатора в центре ядра. Увеличение общего количества ядрышковых организаторов, укрупнение их, концентрация их в центре ядра свидетельствуют об повышении синтеза рибосомного РНК и усилении пролиферативных процессов в узловых образованиях. При очаговом тиреоидите общее количество областей ядрышковых организаторов увеличивается незначительно.

Общая площадь ядрышковых организаторов в контрольной группе составила $0,08 \pm 0,02$ мкм² (таблица 9).

Таблица 9

Общая площадь ОЯОР в одном тироците при различных формах аутоиммунного тиреоидита

Формы аутоиммунного тиреоидита	Площадь ОЯОР в одном тироците (мкм ²)
Контрольная группа	$0,08 \pm 0,02$
Диффузная форма аутоиммунного тиреоидита	$0,06 \pm 0,03^*$
Узловая форма аутоиммунного тиреоидита	$0,17 \pm 0,01^*$
Очаговый тиреоидит	$0,11 \pm 0,02^*$

Примечание: статистическая значимость различий с контрольным материалом обозначена* - $p < 0,05$.

При диффузной форме аутоиммунного тиреоидита общая площадь областей ядрышковых организаторов уменьшается на 25% ($p < 0,05$) и составляет $0,06 \pm 0,03$ мкм² (таблица 9).

При узловой форме аутоиммунного тиреоидита общая площадь ядрышковых организаторов увеличивается в 2 раза ($0,17 \pm 0,01$ мкм²). Значительное увеличение площади ядрышковых организаторов наблюдается в узловых образованиях.

При очаговом тиреоидите общая площадь ядрышковых организаторов увеличивается незначительно и составляет $0,11 \pm 0,02$ мкм².

Таким образом, при диффузной форме аутоиммунного тиреоидита общая площадь ядрышковых организаторов в одном тироците уменьшается, а при узловой форме АИТ - увеличивается и достигает наибольшей величины. Увеличение общей площади областей ядрышковых организаторов указывает на усиленную концентрацию рРНК, что свидетельствует о повышенной пролиферации тироцитов.

Плотность ядрышковых организаторов при различных формах аутоиммунного тиреоидита представлена в таблице 10.

Плотность ядрышковых организаторов при различных формах
аутоиммунного тиреоидита

Формы аутоиммунного тиреоидита	Плотность
Контрольная группа	0,07±0,02
Диффузная форма аутоиммунного тиреоидита	0,08±0,03*
Узловая форма аутоиммунного тиреоидита	0,09±0,02*
Очаговый тиреоидит	0,08±0,01*

Примечание: статистическая значимость различий с контрольным материалом обозначена* - $p < 0,05$.

Плотность ядрышковых организаторов в контрольной группе составила 0,07±0,02. При диффузной форме аутоиммунного тиреоидита плотность ядрышковых организаторов составила 0,08±0,03; при узловой форме аутоиммунного тиреоидита плотность ядрышковых организаторов составила 0,09±0,02. Наибольшая плотность ядрышковых организаторов обнаружена в узлах паренхиматозного строения. При очаговом тиреоидите плотность ядрышковых организаторов небольшая - 0,08±0,01 (таблица 10).

Таким образом, результаты проведенного исследования областей ядрышковых организаторов при различных формах хронического аутоиммунного тиреоидита показали, что имеется прямая зависимость между активностью ОЯОР (увеличение общего количества, увеличение общей площади и плотности) и степенью пролиферации тироцитов. Параметры ОЯОР могут быть критериями пролиферативной активности фолликулярного эпителия и показателями риска возможной малигнизации.

ГЛАВА VI. ИССЛЕДОВАНИЕ АУТОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА

При морфологическом исследовании патологически измененных щитовидных желез выявлены узловые (многоузловые) зобы, аденомы, микрокарциномы и тиреоидиты (таблица 11).

Таблица 11

Распределение аутопсийного материала по характеру патологического процесса в щитовидной железе

№ п/п	Характер патологического процесса	Количество случаев
1.	Узловые (многоузловые) зобы	83 - 72,8 %
2.	Аденомы щитовидной железы	15 - 13,2 %
3.	Тиреоидиты	13 - 11,4 %
4.	Микрокарциномы	3 - 2,6 %
	Итого	114 - 100 %

Согласно показателям таблицы 11 в структуре тиреоидной патологии первое место занимают узловые (многоузловые) зобы, второе место - аденомы, третье место - тиреоидиты. Макроскопически щитовидные железы с признаками тиреоидита уменьшены в размерах, деформированы, уплотнены с неровной поверхностью. На разрезе щитовидная железа мелкоочаговая. Дольки диаметром не более 0,8-1,0 см, светло-коричневого цвета и разделены плотными беловатыми тяжами. В отдельных железах определяются одиночные узлы коллоидного вида (узловая форма тиреоидита). Часть щитовидных желез уменьшены в размерах, очень плотные, коричневого цвета, с неровной поверхностью и мелкодольчатые на разрезе.

При гистологическом исследовании в аутопсийных щитовидных железах в основном выявлены признаки диффузной формы (83 %) хронического аутоиммунного тиреоидита, узловая форма встречается редко (15 %) и очень редко (2 %) - очаговый тиреоидит.

При диффузной форме наблюдается выраженная атрофия долек, они деформированы, нередко вытянутой формы (рис. 58).

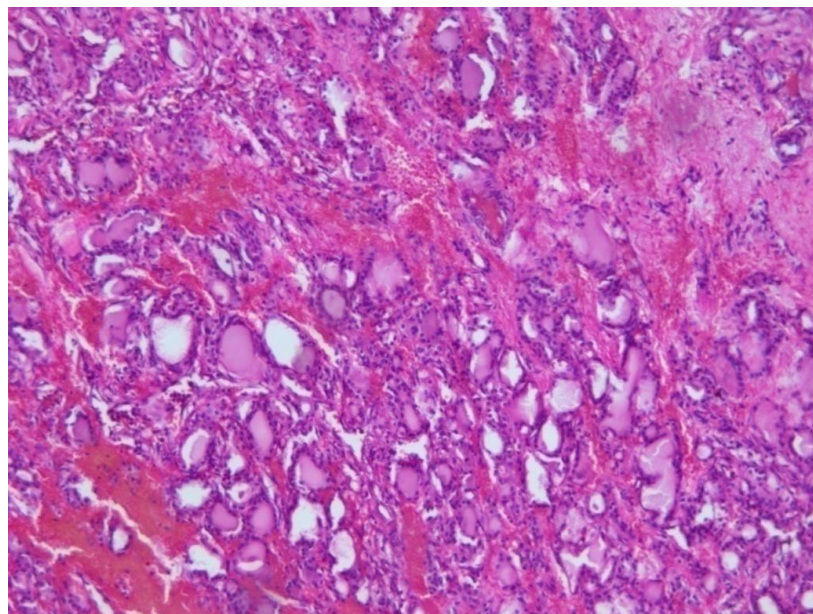


Рис. 58. Деформация и атрофия долек щитовидной железы (диффузная форма аутоиммунного тиреоидита). Умершая А., 40 л.

Окраска: гематоксилином и эозином. x200.

Между дольками определяются обширные участки разрастания грубоволокнистой соединительной ткани с образованием крупных очагов склероза (рис. 59).

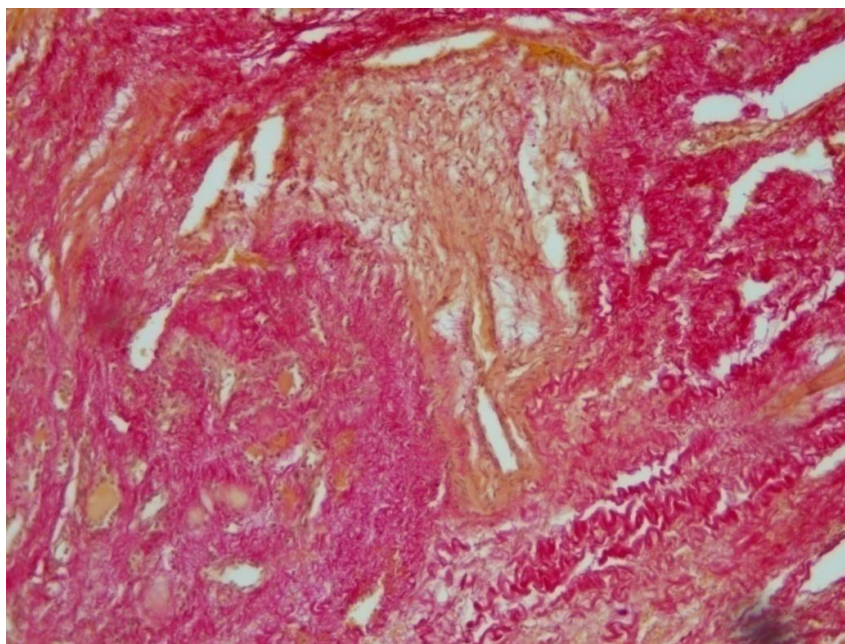


Рис. 59. Обширные очаги разрастания соединительной ткани (диффузная форма аутоиммунного тиреоидита). Умерший Ю., 46 л.

Окраска: пикрофуксином по Ван Гизон. x200.

Пучки соединительной ткани врастают в дольки железы в виде тяжей с формированием сетчатого склероза.

Эпителий фолликулов атрофирован, уплощен. В большинстве фолликулов коллоида мало, он слабо эозинофильный, а местами полностью отсутствует. В аутопсийных щитовидных железах оксифильноклеточная трансформация эпителия не выявлена. Лимфоцитарные инфильтраты небольшие, в лимфоидных фолликулах центры размножения отсутствуют. Очаговые лимфоцитарные инфильтраты небольшие, в основном представлены Т-лимфоцитами (рис. 60).

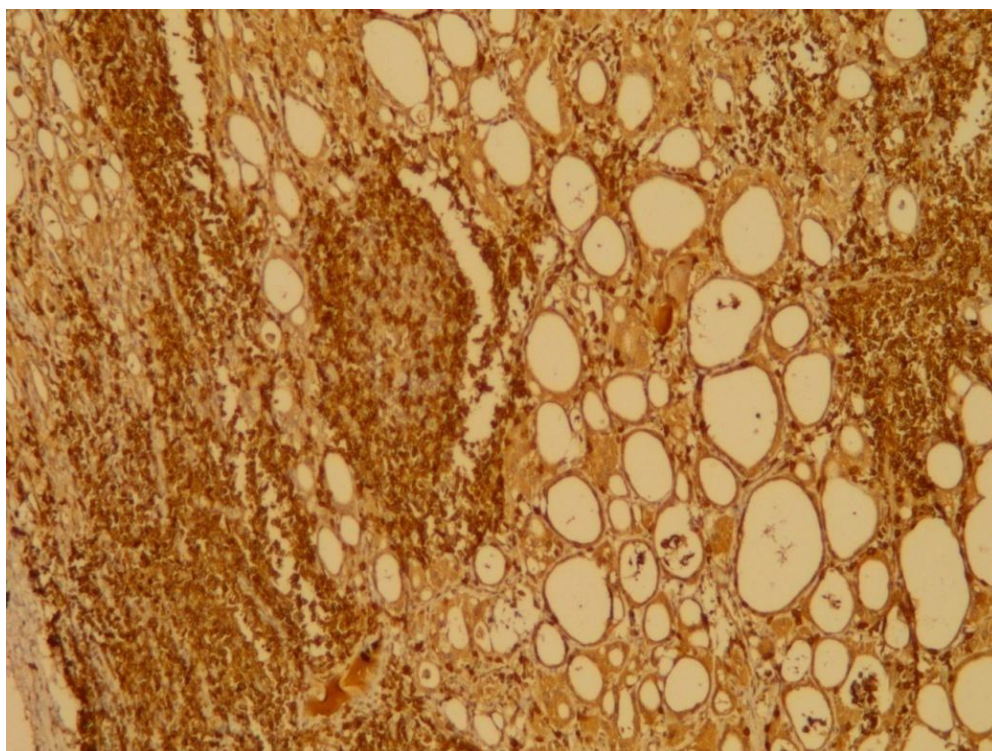


Рис. 60. Лимфоцитарные инфильтраты из Т-лимфоцитов, экспрессия биомаркера CD-3 (диффузная форма аутоиммунного тиреоидита). Умершая Ц., 62 г. ПАП метод с использованием антител к CD-3. х400.

Анализ результатов исследования аутопсийного материала показал, что в структуре скрытой тиреоидной патологии аутоиммунный тиреоидит занимает третье место после узловых зобов и аденом. Гистологически характеризуется преобладанием диффузной формы, выраженной атрофией и деформацией долек, атрофией фолликулов, уплощением и атрофией фолликулярного эпителия, отсутствием оксифильноклеточной метаплазии эпителия, отсутствием центров размножения в лимфоидных фолликулах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сведения об аутоиммунном тиреоидите в отечественной и иностранной литературе противоречивы, имеющиеся морфологические критерии диагностики не четкие, отсутствует единая морфологическая классификация, поэтому проведение новых исследований весьма важно [9, 17, 95].

Анализ, проведенного нами исследования операционного материала за 7 лет (2009-2015 гг.) показал, что число операций по поводу аутоиммунного тиреоидита увеличилось в 2 раза от 8,9 % до 18 %. Наибольшее увеличение оперативных вмешательств отмечено за последние 4 года. Среди оперированных больных преобладали женщины (88,1 %).

Полученные нами результаты совпадают с данными других авторов. Согласно литературным источникам наблюдается увеличение заболеваемости АИТ за последние 30 лет. По данным хирургических стационаров отмечен рост заболеваемости АИТ в России в 40 раз. Значительный рост АИТ за последние годы обусловлен, во-первых, загрязнением окружающей среды, во-вторых, улучшением методов диагностики и, в третьих, увеличением потребления йода [122, 203].

Взаимосвязь АИТ с потреблением йода до сих пор остается дискуссионной. Ряд авторов считают, что высокое содержание йода в воде и прием больших доз йода значительно увеличивают заболеваемость АИТ. Однако, другие авторы выявили высокую частоту встречаемости АИТ (10-27 %) у жителей местности с дефицитом йода в воде. Результаты наших исследований, проведенных в йоддефицитном регионе, подтверждают увеличение частоты АИТ за последние 7 лет в 2 раза. Определение истинной частоты АИТ на сегодняшний день возможно только на основании гистологического исследования операционного материала, т.к. отсутствуют единые критерии диагностики АИТ [4, 7, 11, 192].

Проведенные нами сопоставления клинического и гистологического диагнозов операционного материала показали, что имеет место

гиподиагностика АИТ. В клинических диагнозах преобладает узловой (многоузловой) зоб.

Анализ результатов проведенного гистологического исследования операционного материала показал, что понятие «хронический аутоиммунный тиреоидит» является неоднородным и в нем можно выделить следующие формы: диффузная форма, узловая форма. Остается спорным вопрос об отношении очагового тиреоидита к аутоиммунным процессам.

Диффузная форма аутоиммунного тиреоидита характеризуется наличием классических признаков аутоиммунного тиреоидита: уменьшение размеров фолликулов, уплощение паренхимы железы и замещение ее соединительной тканью с развитием склероза и гиалиноза, лимфоплазмочитарная инфильтрация с образованием лимфоидных узелков (фолликулов) со светлыми центрами размножения. Лимфоидные инфильтраты могут быть 3 типов: мелкие без центров размножения, средние с формированием узелков (фолликулов) и крупные с большими центрами размножения. Результаты морфометрических исследований показали уменьшение диаметра фолликулов на 21,4 % ($107,6 \pm 0,03$ мкм, $p < 0,05$), уменьшение высоты фолликулярного эпителия на 50,0 % ($5,4 \pm 0,03$ мкм, $p < 0,05$), уменьшение площади тироцитов на 31,7 % ($10,8 \pm 0,02$ мкм², $p < 0,05$) и уменьшение площади ядер тироцитов на 41,0 % ($3,2 \pm 0,02$ мкм², $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об атрофических процессах в паренхиме железы. Атрофические процессы в паренхиме железы описаны многими авторами [41,90, 113].

Атрофические процессы в паренхиме железы сопровождаются снижением пролиферативной активности фолликулярного эпителия, что подтверждают показатели экспрессии маркера пролиферации Ki-67 на 3,0 % ($2,0 \pm 0,02$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($5,0 \pm 0,02$ %), снижение экспрессии маркера апоптоза p53 на 1,0 % ($3,0 \pm 0,03$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем. Отмечается уменьшение количества областей ядрышковых организаторов на 0,2 % ($1,6 \pm 0,03$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем

($1,8 \pm 0,02$ %), что свидетельствует о снижении пролиферативных процессов [36].

В очагах лимфоидной пролиферации наблюдается высокая экспрессия Ki-67 ($37,5 \pm 0,02$ %, $p < 0,05$), а в центрах размножения - $70,0 \pm 0,03$ %, $p < 0,05$, что совпадает данными ряда авторов [70, 124].

При сопоставлении гистологических и иммуногистохимических показателей четко определяется тенденция снижения экспрессии маркеров в участках атрофии паренхимы железы и высокая экспрессия в очагах лимфоидной инфильтрации и, особенно, в центрах размножения фолликулов. Выявленная закономерность свидетельствует о постепенном прогрессирующем снижении пролиферативной активности тироцитов.

Важным диагностическим критерием при АИТ является оксифильноклеточная трансформация фолликулярного эпителия. Оксифильноклеточная трансформация характеризуется появлением в щитовидной железе В-клеток (клеток Ашкенази), которые выстилают фолликулы железы или образуют солидные скопления. Отличительной особенностью этих клеток является эозинофильная зернистость цитоплазмы и негативная реакция на тиреоглобулин.

При морфометрическом исследовании высота В-клеток (клеток Ашкенази) составила - $34,6 \pm 0,02$ мкм ($p < 0,05$) по сравнению с контролем ($10,2 \pm 0,01$ мкм), а их площадь - $69,2 \pm 0,01$ мкм² ($p < 0,05$) по сравнению с контролем ($34,3 \pm 0,01$ мкм²).

Таким образом, на основании проведенного морфологического исследования выявлены следующие гистологические иммуногистохимические и морфометрические критерии диагностики диффузной формы аутоиммунного тиреоидита:

- атрофия паренхимы железы: уменьшение диаметра фолликулов в 5 раз ($107,6 \pm 0,03$ мкм, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($498,0 \pm 0,01$ мкм);

- уплощение фолликулярного эпителия: уменьшение высоты тиреоидного эпителия в 2 раза ($5,4 \pm 0,03$ мкм, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($10,2 \pm 0,01$ мкм);
- лимфоидная инфильтрация стромы с образованием лимфатических фолликулов;
- оксифильноклеточная трансформация фолликулярного эпителия;
- низкий уровень экспрессии протеина Ki-67 в фолликулярном эпителии ($2,0 \pm 0,02$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($5,0 \pm 0,02$ %);
- низкий уровень экспрессии p53 в фолликулярном эпителии ($3,0 \pm 0,03$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($4,0 \pm 0,03$ %);
- слабо позитивная реакция на тиреоглобулин ($25,3 \pm 0,02$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($58,4 \pm 0,01$ %);
- высокий уровень экспрессии CD-20;
- уменьшение количества областей ядрышковых организаторов в тиреоидном эпителии ($1,6 \pm 0,03$ мкм², $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($1,8 \pm 0,02$).

Представленные критерии обоснованы результатами собственных исследований, морфометрическими и статистическими данными.

Сравнительная оценка результатов гистологического и иммуногистохимического исследований узловой формы аутоиммунного тиреоидита показала, что при узловой форме тиреоидита характерной особенностью является сочетание классических признаков аутоиммунного тиреоидита с наличием зобных узлов. Узлы чаще всего имели строение коллоидного зоба, в небольшом количестве случаев - паренхиматозного зоба. Узловые образования могут быть одиночные, но чаще всего множественные. Вне зобных изменений отмечается атрофия паренхимы железы и неравномерно выраженные склеротические изменения. Лимфоплазмочитарная инфильтрация сохраняется, имеются очаги оксифильноклеточной трансформации фолликулярного эпителия.

При морфометрическом исследовании выявлено уменьшение диаметра фолликулов ($204,8 \pm 0,02$ мкм, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($498 \pm 0,01$ мкм), уменьшение высоты фолликулярного эпителия ($7,6 \pm 0,03$ мкм, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($10,2 \pm 0,01$ мкм), уменьшение площади тироцитов ($25,2 \pm 0,02$ мкм², $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($34,3 \pm 0,01$ мкм²), уменьшение площади ядер тироцитов ($5,6 \pm 0,01$ мкм², $p < 0,05$), по сравнению с контролем ($7,8 \pm 0,01$ мкм²), что свидетельствует о наличии атрофических процессов в паренхиме железы.

Иммуногистохимические показатели при узловой форме аутоиммунного тиреоидита: экспрессия Ki-67 в тироцитах колеблется в широких пределах - в участках атрофии и фиброза экспрессия Ki-67 низкая ($10,0 \pm 0,01$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($5,0 \pm 0,02$ %), в зобно-измененной ткани экспрессия Ki-67 умеренная, а в зонах лимфоидной инфильтрации - высокая.

Экспрессия протеина p53 при узловой форме тиреоидита выражена неравномерно: в участках атрофии паренхимы низкая ($12,5 \pm 0,02$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($4,0 \pm 0,03$ %), в зобно-измененной ткани умеренная, а в очагах пролиферации фолликулярного эпителия и лимфоцитарных инфильтратах высокая.

Наибольшие сложности возникают при диагностике узловой формы аутоиммунного тиреоидита. Многие патологоанатомы оценивают гистологическую картину данной формы тиреоидита как узловой (многоузловой) зоб с очаговым тиреоидитом. Сложный аутоиммунный процесс остается не диагностированным, а больные не наблюдаются эндокринологами. Для окончательной верификации гистологического диагноза и во избежание диагностических ошибок целесообразно использовать иммуногистохимические методы. Достоверными являются показатели экспрессии тиреоглобулина. При диффузной форме АИТ экспрессия тиреоглобулина низкая ($25,3 \pm 0,02$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($58,4 \pm 0,01$ %), а при узловой форме в зобно-измененных участках

экспрессия тиреоглобулина высокая ($76,3 \pm 0,03$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($58,4 \pm 0,01$ %), отмечается цитоплазматическое окрашивание.

Важным диагностическим признаком АИТ в патоморфологии является оксифильноклеточная трансформация фолликулярного эпителия. Определяются очаги скопления клеток Ашкенази (В-клеток), которые выстилают фолликулы или образуют солидные скопления. В-клетки значительно крупнее по сравнению с фолликулярным эпителием, в цитоплазме их определяется оксифильная зернистость.

При узловой форме АИТ лимфоидная инфильтрация наблюдается в ткани щитовидной железы вне зобных образований. Изредка инфильтраты располагаются под капсулой узлов. Клеточный состав инфильтратов при узловой форме АИТ аналогичен диффузной форме - инфильтраты образованы CD-3 позитивными Т-лимфоцитами, а в центрах размножения фолликулов преобладают CD-20 позитивные В-лимфоциты.

На основании проведенного морфологического исследования выделены следующие гистологические, иммуногистохимические и морфометрические критерии диагностики узловой формы аутоиммунного тиреоидита:

- сочетание классических признаков АИТ с наличием узловых образований;
- атрофия паренхимы железы вне узлов: диаметр фолликулов уменьшен ($204,8 \pm 0,02$ мкм, $p < 0,05$) по сравнению с контролем в 2 раза;
- атрофия и уплощение фолликулярного эпителия: высота тиреоидного эпителия уменьшена ($7,6 \pm 0,03$ мкм, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($10,2 \pm 0,01$ мкм);
- склеротические изменения в строме железы очаговые;
- лимфоцитарные инфильтраты с образованием лимфатических фолликулов;
- оксифильноклеточная трансформация фолликулярного эпителия;
- умеренный уровень экспрессии Ki-67 ($10,0 \pm 0,01$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($5,0 \pm 0,02$ %) и повышенная экспрессия p53 ($12,5 \pm 0,02$ %, $p < 0,05$), по сравнению с контролем ($4,0 \pm 0,03$ %).

- выраженная позитивная реакция на тиреоглобулин ($76,3 \pm 0,03$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($58,4 \pm 0,01$ %) в узловых образованиях, слабо позитивная реакция на тиреоглобулин в участках атрофии паренхимы;
- высокий уровень экспрессии CD-20 в лимфоидных фолликулах и, особенно, в центрах размножения.
- увеличение количества областей ядрышковых организаторов в тиреоидном эпителии в 2 раза ($3,2 \pm 0,01$ мкм², $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($1,8 \pm 0,02$).

Представленные критерии обоснованы результатами собственных исследований, морфометрическими и статистическими данными.

Взаимоотношения вторичного очагового тиреоидита и АИТ, как нозологических единиц, является одним из нерешенных вопросов в патологической анатомии. Очаговый тиреоидит является одним из нерешенных вопросов в отношении АИТ. Очаговый тиреоидит - это не самостоятельная форма АИТ, он встречается при узловых (многоузловых) зобах, аденомах, карциномах. Характеризуется наличием очаговых лимфоцитарных инфильтратов без центров размножения. Инфильтраты небольших размеров, состоят из Т-лимфоцитов. При очаговом тиреоидите отсутствуют оксифильноклеточная трансформация фолликулярного эпителия, отсутствуют деструктивные изменения паренхимы железы.

При морфометрическом исследовании наблюдается уменьшение диаметра фолликулов ($231,4 \pm 0,02$ мкм, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($498,0 \pm 0,01$ мкм), уменьшение высоты тиреоидного эпителия ($8,9 \pm 0,01$ мкм) по сравнению с контролем ($10,2 \pm 0,01$ мкм), уменьшение площади тироцитов ($17,8 \pm 0,03$ мкм², $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($34,3 \pm 0,01$ мкм²), уменьшение площади ядер ($5,8 \pm 0,02$ мкм², $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($7,8 \pm 0,01$ мкм²).

При иммуногистохимическом исследовании отмечается невысокая экспрессия Ki-67 и p53, реакция на тиреоглобулин в очагах лимфоидной инфильтрации негативная.

Анализ результатов гистологического и иммуногистохимического исследования показал, что при очаговом тиреоидите отсутствует ряд классических признаков АИТ, а именно, оксифильноклеточная трансформация фолликулярного эпителия, формирование фолликулов с центрами размножения. Полученные нами результаты указывают на то, что очаговый тиреоидит не следует относить к аутоиммунным заболеваниям. Очаговый тиреоидит не является самостоятельным заболеванием, он возникает как хроническая воспалительная реакция в ответ на повреждение паренхимы железы.

Параметры областей ядрышковых организаторов при очаговом тиреоидите почти не изменились в сравнении с контрольной группой.

На основании проведенного морфологического исследования выделены следующие гистологические, иммуногистохимические и морфометрические критерии диагностики очагового тиреоидита:

- наличие очаговых лимфоцитарных инфильтратов без формирования фолликулов со светлыми центрами;
- сочетание очаговых инфильтратов с другими патологическими процессами в щитовидной железе;
- отсутствие оксифильноклеточной трансформации эпителия;
- экспрессия протеина Ki-67 ($6,5 \pm 0,06$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($5,0 \pm 0,02$ %), p53 ($5,0 \pm 0,05$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($4,0 \pm 0,03$ %), тиреоглобулина ($67,2 \pm 0,03$ %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($58,4 \pm 0,01$ %);
- умеренные показатели параметров ядрышковых организаторов тироцитов ($2,0 \pm 0,03$, $p < 0,05$);
- слабопозитивная реакция на CD 20 в инфильтратах.

Представленные критерии обоснованы результатами собственных исследований, морфометрическими и статистическими данными.

Области ядрышковых организаторов (ОЯОР) - это участки вторичных перетяжек десяти акроцентрических хромосом, которые локализованы на их

коротких плечах. В указанных локусах находятся гены, которые кодируют рибосомные РНК (рРНК) и с ними ассоциированы кислые негистоновые белки: С23/нуклеолин, 110К-протеин, 80К-протеин, В23/нуклеофозилин, фосфопротеины РР135 и РР05. Негистоновые белки обладают аргирофильными свойствами и хорошо окрашиваются нитратом серебра. Ag-ОЯОР-белки контролируют митотический цикл клетки и скорость прохождения различных фаз цикла. Установлена прямая зависимость между пролиферативной активностью клетки и уровнем экспрессии негистоновых белков [36].

При исследовании ОЯОР анализ полученных результатов показал, что при диффузной форме аутоиммунного тиреоидита общая площадь ядрышковых организаторов тироцитов не увеличивается, что свидетельствует о низкой пролиферативной активности клеток фолликулярного эпителия [36].

При узловой форме АИТ общая площадь ОЯОР увеличивается почти в 2 раза ($0,17 \pm 0,01$ мкм², $p < 0,05$) по сравнению с контролем ($0,08 \pm 0,02$ мкм²). Значительное увеличение площади ОЯОР выявлено в узловых образованиях, что свидетельствует о высокой пролиферативной активности фолликулярного эпителия. При очаговом тиреоидите общая площадь ОЯОР увеличивается незначительно ($0,11 \pm 0,02$ мкм², $p < 0,05$).

Таким образом, на основании проведенного исследования ОЯОР (общая площадь, увеличение количества и увеличение плотности гранул) выявлена прямая зависимость между активностью ОЯОР и степенью пролиферации тироцитов. Параметры ОЯОР могут быть дополнительными критериями пролиферативной активности тироцитов при различных формах аутоиммунного тиреоидита.

ВЫВОДЫ

1. В Ставропольском крае заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом выросла за 7 лет (2009-2015 гг.) от 8,9‰ до 18‰. Аутоиммунный тиреоидит встречался в 7 раз чаще у женщин, чем у мужчин.
2. При исследовании аутопсийного материала выявлено наличие скрытой тиреоидной патологии в 35,1% случаев, а доля аутоиммунного тиреоидита среди них составила 11,4%.
3. При гистологическом исследовании операционного материала щитовидных желез обнаружено, что диффузная форма аутоиммунного тиреоидита характеризуется выраженными атрофическими изменениями паренхимы железы, активацией десмопластических процессов с диффузными склеротическими изменениями в строме, оксифильноклеточной трансформацией тиреоидного эпителия и лимфо-плазмноклеточной инфильтрацией.
4. Узловая форма аутоиммунного тиреоидита характеризуется наличием узла с нечетко выраженной капсулой, полиморфностью строения, пролиферацией эпителия на фоне атрофических и склеротических изменений. Очаговый тиреоидит характеризуется наличием очаговых инфильтратов в строме щитовидной железы при различных патологических процессах и не является самостоятельной формой аутоиммунного тиреоидита.
5. Обнаруженное при иммуногистохимическом исследовании снижение уровня экспрессии Ki-67 в тироцитах на 3,0%, уменьшение экспрессии тиреоглобулина на 35,1 % при диффузной форме аутоиммунного тиреоидита свидетельствует о нарушении процессов пролиферации и снижении секреторной активности тиреоидного эпителия. Увеличение экспрессии Ki-67 на 5,0 %, усиление экспрессии p53 на 8,5 % и усиление экспрессии тиреоглобулина на 17,9 % при узловой форме аутоиммунного тиреоидита свидетельствуют об усилении пролиферативных процессов

тироцитов, на фоне активации проапоптозных механизмов и повышении секреторной активности тиреоидного эпителия как проявление компенсаторной реакции в щитовидной железе.

6. В лимфоидных фолликулах и инфильтратах при аутоиммунном тиреоидите выявлены отличия в распределении Т- и В-клеток: определялась наиболее высокая экспрессия CD-20 в центрах размножения лимфоидных фолликулов, наиболее высокая экспрессия CD-3 обнаруживалась в мантийной зоне лимфоидных фолликулов. При очаговом тиреоидите лимфоидные инфильтраты состояли из CD-3 позитивных Т-лимфоцитов.
7. При диффузной форме аутоиммунного тиреоидита уменьшается количество ядрышковых организаторов в одном тироците на 25%, общая площадь их уменьшается на 11,1%, что свидетельствует о снижении функциональной активности ядрышек. При узловой форме аутоиммунного тироцита наблюдается увеличение количества ядрышковых организаторов тироцитов в 2 раза, общая площадь ядрышек увеличивается в 2 раза, что свидетельствует о повышении активности ядрышковых организаторов в тироцитах как проявление компенсаторной реакции в щитовидной железе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Представленные результаты морфологических изменений в щитовидной железе при аутоиммунном тиреоидите могут быть использованы: в учебном процессе на кафедрах патологической анатомии и эндокринологии; при оформлении аналогичных разделов учебных пособий и монографий; в патологоанатомических отделениях учреждений здравоохранения для диагностики различных форм аутоиммунного тиреоидита на операционном материале с применением иммуногистохимических методов и показателей областей ядрышковых организаторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхалимова, М.М. Диагностика узловых образований щитовидной железы с использованием современных методов исследования / М. М. Абдулхалимова, В. В. Митьков, В. О Бондаренко // Ультразвуковая диагностика. – 2002. – №2. – С. 7-15.
2. Абрамова, Н. В. Определение антител к щитовидной железе / Н.В Абрамова, В.В.Фадеев, Г.А. Мельниченко // Врач. – 2004. – № 3. – С.28-29.
3. Абросимов, А. Ю. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика медуллярного рака щитовидной железы / А. Ю. Абросимов // Арх. патологии. – 1996. – №4. – С.43-48.
4. Абросимов, А. Ю. Иммуногистохимическая и ультраструктурная характеристика папиллярного рака щитовидной железы у лиц, проживающих в районах с радионуклидным загрязнением /А.Ю. Абросимов, Л. Н. Бандурко // Арх. патологии. – 1998. – №2. – С. 12-18.
5. Адамова, Я. Г. Морфологические особенности различной патологии щитовидной железы у населения, проживающего в техногенно-загрязненном районе / Я. Г. Адамова, А. Я. Чумаченко // Арх. патологии. – 2007. – № 2. – С. 24-28.
6. Александрович, Г.А. Узловые образования щитовидной железы / Г.А. Александрович, О.И. Архипов, Э. Х. Байчоров // Материалы краевой конф. врачей хирург. профиля, эндокринологов Ставропольского края и Рос. ассоц. эндокринологов. – Ставрополь, 2004. – С. 20-20.
7. Алиева, Л. Т. Клинико-эпидемиологическая характеристика эндемического зоба и аутоиммунного тиреоидита у жителей региона КМВ: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Т. Алиева. – Махачкала, 2005. – 21 с.

8. Алтухова, Н. А. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у ликвидаторов последствий аварий на Чернобыльской АЭС / Н. А. Алтухова, Л. Б. Дрыгина, Е. Л. Струков // Клинич. лаб. диагностика. – 1999. – № 7. – С. 34-35.

9. Аметов, А. С. Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хасимото, лимфоматозная струма Хасимото) / А. С. Аметов // Амбулатор. хирургия. – 2001. – № 4. – С. 12-14.

10.Амирова, Н.М. Трёхэтапная диагностика узловых образований щитовидной железы/ Н.М. Амирова // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: материалы II Всерос. тиреоидол. конгр. – М., 2002. – С. 127-127.

11.Андросова, Д. С. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ аутоиммунных процессов в щитовидной железе / Д. С. Андросова, М. Ю. Баракат, Ю. В. Пругло // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – № 5. – С.704-706.

12.Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы / В. И. Кандрор, Э. Н. Базарова, Ю. М. Кеда [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 1997. – № 3. – С. 25-30.

13.Аргирофильные белки областей ядрышковых организаторов – маркеры скорости клеточной пролиферации/ Н.Т. Райхлин, И.А. Букреева, Н.А. Пробатова, Е.А. Смирнова // Арх. патологии. – 2006. – №3. – С.47-51.

14.Асфандияров, Р.И. Информационный анализ системы «щитовидная железа» / Р.И. Асфандияров, Л.А. Удочкина // Морфология. – 2008. – № 2. – С. 12-14.

15.Аутоантитела к щитовидной железе при гемобластозах и цитопениях / А.М. Поверенный, Д. Л. Виноградов, Ю. Е. Виноградова [и др.] //Терапевт. арх. – 2003. – № 2. – С. 62-65.

16. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / И.И. Дедов, Е. А. Трошина, С. С. Антонова [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2002. – № 2. – С. 6-13.

17. Аутоиммунные тиреоидиты: патогенез, морфогенез и классификация / М.А.Пальцев, О.В. Зайратьянц, П. С. Ветшев [и др.] // Арх. патологии. – 1993. – №6. – С.7-13.

18. Афанасьева, З.А. Организация своевременной ранней диагностики рака щитовидной железы / З. А. Афанасьева // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы X Всерос. симп. по хирург. эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С. 30-31.

19. Башилов, В.П. Ультразвуковые технологии в диагностике и планировании операций у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы / В. П. Башилов, Е. Н. Маркова, Е. А. Решетников // Хирургия. – 2005. – № 3. – С. 4-9.

20. Беляев, Л.Б. Хирургическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы в сочетании с хроническим аутоиммунным тиреоидитом / Л. Б. Беляев, А. В. Середа, В. М. Скоробогатов // Воено-мед. журн. – 2004. – № 4. – С. 24-27.

21. Благитко, Е. М. Трудности диагностики рака щитовидной железы / Е. М. Благитко, Г. М. Толстых, С. Д. Добров // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XI Рос. симп. по хирург. эндокринологии. – СПб., 2003. – С. 32-34.

22. Болотская, Л.А. Клинико-иммунологическая характеристика больных аутоиммунных тиреоидитом / Л. А. Болотская, Т. П. Маркова // Иммунопатология и клинич. иммунология. – 2002. – № 4. – С.175-177.

23. Бомаш, Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / Н. Ю. Бомаш. – М., 1981. – 176 с.

24.Борисова, А.М. Щитовидная железа / А. М. Борисова, Р. Т. Ковачева //Заболевания щитовидной железы. – М., 2005. – С.12-23.

25.Боташева, В. С. Аутоиммунный тиреоидит (Зоб Хашимото) / В.С.Боташева, Г.Д. Джикаев//Актуальные проблемы практического здравоохранения : материалы VIII науч.-практ. конф. врачей Карачаево-Черкес. республики. – Черкесск, 2010. – С. 30-32.

26.Боташева, В.С. Диагностическая значимость В-клеточной гиперплазии в диагностике различных патологических процессов щитовидной железы/В.С. Боташева, Г.Д. Джикаев, О.И. Севрюкова//Материалы IV Всерос. съезда патологоанатомов. – Белгород, 2013. – С. 234-235.

27.Боташева, В. С. Значение экспресс биопсий для диагностики предопухолевых процессов и карцином щитовидной железы / В. С. Боташева//Материалы юбилейной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора М. С. Макарова. – Пятигорск, 1998 – С. 45-46.

28.Боташева, В. С. Интраоперационная морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / В. С. Боташева, Л. П. Гордеева //Актуальные вопросы терапии пульмонологии и кардиологии: материалы конф. терапевтов и кардиологов Ставроп. кр. – Ставрополь, 1997. – С.58-59.

29.Боташева, В.С. Комплексное гистологическое и иммуногистохимическое исследование В-клеток при аутоиммунном тиреоидите и неопластических процессах щитовидной железы/ В.С. Боташева, Г.Д. Джикаев, О.И. Севрюкова //Фундаментальные исследования. – 2014. – №4-1. – С. 48-50.

30.Боташева, В.С. Морфологические особенности очагового тиреоидита/ В.С. Боташева, Г.Д. Джикаев //15-я ежегодная Неделя медицины Ставрополя : сб. ст. – Ставрополь, 2011. – С. 70-71.

31.Боташева, В. С. Морфологическое и цитофотометрическое исследование при раке щитовидной железы / В. С. Боташева, Н. А. Локтев //Труды 1-го съезда Российского общества патологоанатомов. – М., 1996. – С.34-35.

32.Боташева, В. С. Морфология предопухолевых процессов и карцином щитовидной железы : метод. пособие / В. С. Боташева. – Ставрополь, 1997. – 23 с.

33.Боташева, В.С. Особенности течения аутоиммунного тиреоидита у лиц пожилого возраста/В.С. Боташева, Г.Д. Джикаев, Л.Е.Петрова //Актуальные вопросы гериатрии : материалы II конф. гериатров. – Пятигорск, 2011. – С. 92-94.

34.Боташева, В.С. Оценка пролиферативной активности и апоптоза при аутоиммунном тиреоидите/В.С. Боташева, Г.Д. Джикаев, О.И. Севрюкова // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2013. – №2. – С. 62-64.

35.Боташева, В. С. Патологическая анатомия хронических тиреоидитов у женщин / В. С. Боташева//Материалы юбилейной конференции акушеров-гинекологов, педиатров. – Пятигорск, 1998. – С.44-45.

36.Боташева, В.С. Показатели активности ядрышковых организаторов при патологии щитовидной железы / В. С. Боташева // Арх. патологии. – 2000. – № 1. – С.21-24.

37.Боташева. В.С. Роль В-клеток щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите Хасимото / В.С. Боташева, Л.П. Гордеева, Г.Д. Джикаев // Вестн. медицины. – 2013. – №13. – С. 17-18.

38.Броверманн, Л.И. Болезни щитовидной железы / Л. И. Броверманн. – М., 2000. – 345 с.

39.Бронников, В.И. Влияние антропогенных загрязнений на структуру щитовидной железы у жителей Перми/ И.В. Бронников, Т.П. Голырева, И. В. Терещенко //Арх. патологии. – 2005. – № 6. – С.18-21.

40.Бронштейн, М.И. Критерии цитологической диагностики различных заболеваний щитовидной железы/ М. И. Бронштейн // Новости клинической цитологии России. – М., 1998. – Т. 3/4. – С.112-116.

41.Бронштейн, М.И. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / М. Э. Бронштейн // Пробл. эндокринологии. – 1999. – № 5. – С. 34-38.

42.Бронштейн, М.Э. Морфологические варианты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / М. И. Бронштейн // Пробл. эндокринологии. – 1991. – № 2. – С. 6-10.

43.Бронштейн, М.Э. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы/ М. Э. Бронштейн // Пробл. эндокринологии. – 1999. – № 5. – С. 34-38.

44.Бронштейн, М.Э. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (Лекция) / М. Э. Бронштейн // Пробл. эндокринологии. – 1997. – № 3. – С. 30-38.

45.Вагапова, Г.Р. Разработка и внедрение в клиническую практику новых алгоритмов диагностики аутоиммунного тиреоидита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г. Р. Вагапова. – Казань, 2007.– 46 с.

46.Валдина, Е.А. Заболевания щитовидной железы / Е. А. Валдина. – СПб., 2006. – 368 с.

47.Василенко, А.Ю. Хирургическое лечение больных с патологией щитовидной железы / А. Ю. Василенко // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2007. – № 4. – С. 18-21.

48.Васильченко, А.В. Эффективные и диагностические возможности различных методов обследования при выявлении узловых образований щитовидной железы / А. В. Васильченко. – М., 2001. – 30 с.

49.Ветшев, П. С. Современные аспекты хирургической эндокринологии /П. С. Ветшев, О. Ю. Карпова, К. Е. Чилингариди. – СПб.,2003. – 128 с.

50.Влияние гипоксии на тиреоидный статус и вегетативные показатели с аутоиммунным тиреоидитом /А. И.Смолягин, В.В. Утенина, Е.С.Барышева [и др.]/Рос .педиатр. журн. – 2005. – №3. – С.29-31.

51.Возможности предоперационной морфологической верификации при узловых эутиреойдных образованиях щитовидной железы /О. С. Шкроб, Н.С. Кузнецов, П. С. Ветшев [и др.] // Хирургия. – 2000. – №11. – С.22-26.

52.Вольт, Р.А. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы / Р. А. Вольт // Болезни щитовидной железы/ под ред. Л. И. Браверман. – М., 2000. – С. 140-172.

53.Грановская, А.М. Аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб и рак щитовидной железы / А. М. Грановская, И. И. Кочергина, С. В. Леонова // Актуальные проблемы современной эндокринологии: материалы IV Всерос. конгр. эндокринологов.– СПб.,2001. – С. 294-295.

54.Гринева, Е. Н. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы / Е. Н. Гринева // Пробл. эндокринологии. – 2005. – № 1. – С. 10-15.

55.Гринева, Е. Н. Фолликулярные и гюртлечеточные опухоли щитовидной железы. Возможности дифференциальной диагностики на дооперационном этапе / Е. Н. Гринева, Е. В. Гаюшкина, Т. В. Малахова // Вопр. онкологии. – 2004. – № 1. – С.41-45.

56.Гринева, Е. Н. Узловые образования щитовидной железы и врачебная тактика/ Е. Н. Гринева // Пробл. эндокринологии. – 2003. – № 6. – С. 59-62.

57.Гуревич, Л. Е. Иммуногистохимические исследования в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений щитовидной железы / Л. Е. Гуревич, И. А. Казанцева, А. К. Федосенко // Арх. патологии. – 2001. – № 4. – С.18-21.

58.Гуревич, Л. Е. Использование в иммуногистохимических исследованиях метода восстановления антигенной специфичности воздействием микроволн на ткани, фиксированные формалином и заключенные в парафин / Л. Е. Гуревич, В. А. Исаков // Арх. патологии. – 1999. – № 2. – С. 48-50.

59.Дедов, И.И. Новые возможности генотипирования в прогнозировании вероятности развития аутоиммунных заболеваний / И. И. Дедов, Р. М. Хаитов, Л. П. Алексеев // Пробл. эндокринологии. – 2007. – № 1. – С. 40-42.

60.Демин, Л. Д. Ультразвуковая диагностика и дополнительные исследования / Л. Д. Демин, Т. А. Моторина // Vмеждународ. конф. : тез.докл. – М., 1995. – С. 7-8.

61.Джикаев, Г.Д. Актуальные вопросы диагностики аутоиммунного тиреоидита/Г.Д. Джикаев// Фундаментальные исследования в биологии и медицине. – Ставрополь, 2011. – Вып. IX. – С. 32-35.

62.Джикаев, Г.Д. Морфологические критерии активности аутоиммунного тиреоидита/Г.Д. Джикаев // Вестн. молодого ученого. – 2012. – №1. – С. 21-23.

63.Ершова, Г.И. Хирургическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы в условиях крупного промышленного центра: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г. И. Ершова. – Саратов, 2009. – 41 с.

64.Зефирова, Г.С. Заболевания щитовидной железы / Г. С. Зефирова. – М., 1999.– 215 с.

65.Зинкевич, О.И. Выбор оптимального метода лечения аутоиммунного тиреоидита, рака щитовидной железы и тиреоидной лимфомы на основании клинико-иммунно-морфологических исследований: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. И. Зинкевич. – Ростов-н/Д., 2006. – 16 с.

66.Значение аргирофильных белков области ядрышковых организаторов в разграничении доброкачественного и злокачественного роста эпителиальных опухолей щитовидной железы/ И. А. Букаева, Е.А. Смирнова, А.И. Павловская [и др.]// Арх. патологии. – 2001. – № 3. – С.15-18.

67.Зубков, А.В. Изучение эпитопной структуры пероксидазы щитовидной железы человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Зубков. – М., 2006. –24 с.

68.Иванова, О.И. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите в сочетании с хроническим описторхозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.И. Иванова. – Томск, 2001. – 24 с.

69.Изучение уровней гормонов, цитокинов и макроглобулинов в крови у женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы /Н.А. Зорин, И. В. Архипова, Т. В. Аппельганс, С. В. Бичан //Терапевт. арх. – 2008. – № 11. – С. 61-63.

70.Изучение экспрессии маркеров CD95, p53, bcl-2и Ki-67 у больных аутоиммунной патологией и новообразованиями щитовидной железы / С.П. Казаков [и др.] // Мед. иммунология. – 2004. – № 3. – С. 296-297.

71.Исаева, М.А. Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / М.А. Исаева, З. И. Богатырева, М. Б. Анциферов, М. Ф. Байсугуров //Терапевт.арх. – 2008. – № 4. – С. 85-89.

72.Кадричева, С. Г. Активность неспецифической эстеразы и α -глицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах крови у больных аутоиммунным тиреоидитом /С.Г.Кадричева, А.А. Савченко, С.А. Догадин // Пробл. эндокринологии. – 2003. – № 3. – С. 14-22.

73.Кандрор, В. И.К механизмам пролиферации и гибели тиреоцитов при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы / В. И. Кандрор, С. И. Крайнова, И. В. Крюкова //Вестн. РАМН. – 2006.– № 9/10. – С.56-60.

74.Кандрор, В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии / В. И. Кандрор // Пробл. эндокринологии. – 2001.– №5. – С. 3-10.

75.Карлович, Н. В. Распространенность и характер аутоиммунной патологии щитовидной железы у лиц молодого возраста с сахарным диабетом типа 1 / Н.В. Карлович, Т.В. Мохорт, Т.В. Воронцова // Пробл. эндокринологии. – 2005. – № 1. – С. 19-24.

76.Касаткина, Э.П. Диффузный нетоксический зоб / Э. П. Касаткина // Пробл. эндокринологии. – 2001. – № 4. – С. 3-6.

77.Касаткина, Э.П. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у детей / Э. П. Касаткина, М. И. Мартынова, В. А. Петеркова// Пробл. эндокринологии. – 2003. – № 6. – С. 51-52.

78.Клинико-диагностическое значение определения антител к тиреоидным гормонам у больных ревматоидным артритом / О.В.Парамонова, И.П.Гонтарь, А. В. Александров, А. И. Романов // Вестн. ВолГМУ. – 2010. – № 3 (35). – С. 72-75.

79.Клинические «маски» зоба Хашимото (вопросы диагностики) /Т.А. Океанова, М. Э. Бронштейн, Э. Н. Базарова, Г. И. Козлов // Пробл. эндокринологии. – 1996. – № 5. – С. 11-16.

80.Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых/ И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Г.А. Герасимов [и др.]// Пробл. эндокринологии. – 2003. – №6. – С.50-50.

81.Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика – Москва 2006. — 816 с.

82.Коррекция йодной недостаточности: влияние физиологических доз йода на функциональное состояние щитовидной железы и активность аутоиммунных процессов / Н.Ю. Свириденко, Н.М. Платонова, А.А. Шишкина [и др.] // Рус. мед. журн. – 2001. – № 15. – С. 640-644.

83.Маркеры апоптоза и пролиферации у больных с онкологическими и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы /Н.В. Цыган, С.П. Казаков, Т. Н. Заботина [и др.] //Вестн. Рос.военно-мед. акад. – 2010. – №4. – С.197-204.

84.Мельниченко, Г. А.Физиологические дозы йода и носительство антител к тиреоидной пероксидазе: открыторандомизированное исследование / Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев // Клинич. эндокринология. – 2004. – №5. – С.3-7.

85.Морфофункциональная характеристика клеточных и тканевых компонентов щитовидной железы при ее патологии / Е. Б. Тупикина, С. А. Степанов, Н. В. Богомоллова, Н. М. Амирова // Арх. патологии. – 2000. – № 5. – С. 24-29.

86.Мусаева, Т.Т. Влияние аутоиммунного тиреоидита на течение и исход беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Т. Т. Мусаева. – СПб., 2009. – 24 с.

87.Нарушение Т-клеточного звена иммунитета у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы /О. И. Кузьменок, А. А. Романовский, Л. И. Данилова [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 2. – С. 44-48.

88.Опухоли щитовидной железы из клеток Ашкенази (Гюртле) / Н.Т.Райхлин, А.И. Павловская, Е. А Смирнова [и др.] // Арх. патологии. – 2005. – № 6. – С. 13-16.

89.Особенности клинического течения иммунных цитопений, сопровождающихся повышенным титром аутоантител к микросомальному антигену щитовидной железы / А. М. Поверенный, Ю. Е. Виноградова, Д. Л. Виноградов [и др.] // Терапевт. арх. – 2004. – № 7. – С. 81-85.

90.Особенности морфологии щитовидной железы при хроническом аутоиммунном тиреоидите / О. И. Иванова, М.С. Соломина, С. В. Логвинов [и др.] // Сибир. онкол. журн. – 2006. – № 2. – С. 71-75.

91.Пачес, А. И. Рак щитовидной железы / А.И. Пачес, Р.М. Пропп. – М., 1995. – 369 с.

92.Петров, В. Г. Значение размера и темпа роста узлового образования щитовидной железы в прогнозе принадлежности его к онкопатологии / В.Г. Петров // Вести Тюмен. гос. ун-та. – 2006. – № 5. – С. 154-159.

93.Петров, В.Г. К вопросу о быстром росте узла щитовидной железы, как признаку его принадлежности к онкопатологии /В.Г. Петров, А.А. Нелаева, Е.А. Александрова // Диагностика и лечение узлового зоба: материалы III Всерос. тиреоидологич. конгр. – М., 2004. – С. 234.

94.Петров, С. В. Иммуноморфологические исследования в диагностике опухолей щитовидной железы / С.В. Петров, Р.Ш. Хасанов, З.А. Афанасьева // Рос. онкол. журн. – 2005. – № 5. – С. 50-54.

95.Петунина, Н.А. Аутоиммунный тиреоидит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении / Н. А. Петунина, Г. А. Герасимов // Пробл. эндокринологии. – 1997. – № 4. – С. 30-35.

96.Петунина, Н.А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита / Н. А. Петунина // Пробл. эндокринологии. – 2002.– №6.–С. 16-21.

97.Пилов, А. Х. Морфологический анализ трансформаций щитовидной железы / А.Х. Пилов, А.А. Пилов // Морфология. – 2008. – № 2. – С. 107.

98.Поверенный, А. П.Радиационное повреждение щитовидной железы как вероятная причина увеличения частоты неходжкинских лимфом и других гематологических заболеваний / А. П. Поверенный, Ю. Е. Виноградова, А. М. Шинкаркина // Радиационная биология. Радиозэкология. – 1999. – № 4. – С. 431-433.

99.Повышение уровня FAS-лиганда в сыворотках как возможный механизм антитиреоиднойцититоксичности при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы/ В.И. Крандор, И.В. Бабкина, С.И. Крайнова[и др.] // Бюл. эксперим. медицины. – 2004. – № 7 – С. 45-47.

100. Подшивалина, Е.Ю. Каталитическая активность антител к ДНК у больных аутоиммунным тиреоидитом / Е. Ю. Подшивалина, З. И. Абрамова, Л. И. Анчикова// XIII Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых : сб. науч. тр./ КГМА.– Казань, 2008. – С. 92-93.

101. Пожарисский, К. М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний /К. М. Пожарисский, Е. Е. Леенман // Арх. патологии. – 2000. – № 5. – С. 3-11.

102. Полоз, Т.Л. Компьютерная морфометрия в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы / Т. Л. Полоз, В. А.Шкурупий // Арх. патологии. – 2006. – № 4. – С. 11-13.
103. Потемкин, В. В. Эндокринология / В. В. Потемкин. – М., 1999. – 640 с.
104. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению / П.О.Румянцев, А.А.Ильин, У.В.Румянцева, В.А.Саенко. –М., 2009. – 448 с.
105. Рафибеков, Д.С. Аутоиммунный тиреоидит/ Д. С. Рафибеков, А. П. Калинин. – Бишкек, 1996. – 158 с.
106. Решетов, И.В. Иммуноцитохимическое исследование в цитологической диагностике папиллярного рака и доброкачественных образований щитовидной железы /И. В. Решетов, Н.Н. Волченко, Е. И. Славнова // Рос. онкол. журн. – 2008. – № 6. – С. 17-21.
107. Романчишен, А.Ф. Пути к безопасному хирургическому лечению пациентов с заболеваниями щитовидной железы / А. Ф. Романчишен // Вестн. хирургии. – 1998. – № 3. – С. 20-22.
108. Седов, В.М. Диагностика и комплексное лечение аутоиммунного тиреоидита / В. М. Седов. – СПб., 1999. – 17 с.
109. Содержание факторов некроза опухоли альфа и интерлейкина-1 в сыворотке крови пациентов при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы / Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, С. А. Кетлинский [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 1998. – № 4. – С. 22-24.
110. Сравнительное изучение тиреоидита Хашимото и «очагового тиреоидита» / В.Б. Золотаревский, О. В. Ветшев, Г. И. Габайдзе [и др.] //Арх. патологии. – 1999.–№5. – С. 46-51.

111. Старкова, Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии / Н. Т. Старкова. – СПб., 1996. – 544 с.
112. Суздальцев, И. В. Диагностика узловых образований щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита / И. В. Суздальцев, Ю. Ю. Пыхтин, С. И. Кубанов // Куб. науч. мед. вестн. – 2009. – № 1. – С. 115-118.
113. Третьякова, М. С. О дифференциальной диагностике оксифильных (В-клеточных) аденом и карцином щитовидной железы /М. С. Третьякова, Дж. О. Буссолати //Арх. патологии. – 2000. – № 6. – С.14-18.
114. Трунин, Е. М. Узловая трансформация щитовидной железы на фоне аутоиммунного тиреоидита /Е. М. Трунин, Э. С. Керимов, Л. Л. Мурт // Вестн. СПб.ун-та. – 2008. – №2. – С.104-110.
115. Тухбатуллин, М. Г. Современные подходы диагностики при различной патологии щитовидной железы: метод. рек. / М. Г. Тухбатуллин, К. Т. Валеева, Н. В. Сорокина. – Казань, 2004. – 23 с.
116. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности рака щитовидной железы / Т.В. Павлова, Е.А. Смирнова, Л.Е. Гуревич, И.А. Павлов //Арх. патологии. – 2008. – № 4. – С. 10-13.
117. Фолликулярная аденома щитовидной железы / В.Г.Петров, А.А. Нелаева, С.А. Якимов [и др.] // Диагностика и лечение узлового зоба: материалы III Всерос. тиреоидологич. конгр. – М., 2004. – С. 232.
118. Функция щитовидной железы в процессе оздоровительных мероприятий у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС /А. А.Хадарцев, Н.А.Фудин, В. Г. Слесарев [и др.] // Вестн. новых мед.т ехнологий. – 2000. – № 1. – С. 72-73.
119. Харнас, С.С. Возможности совершенствования интраоперационной диагностики заболеваний щитовидной железы / С.С. Харнас, П. С. Ветшев, Л. И. Ипполитов // Хирургия. – 2001. – № 12. – С. 4-10.

120. Хирургическое лечение sporадического и радиоиндуцированного рака щитовидной железы у людей молодого возраста / А. В. Гостимский, А. Ф. Романчишен, С. М. Черенько [и др.] // Вестн. хирургии. – 2004. – № 2. – С. 75-78.
121. Хмельницкий, О.К. О возможностях и ограничениях морфологического изучения щитовидной железы / О. К. Хмельницкий // Арх. патологии. – 1993. – № 5. – С. 5-11.
122. Хмельницкий, О. К. Тиреоидиты Хашимото и де Кервена/О. К. Хмельницкий, Н. А. Елисеева //Арх. патологии. – 2003. – №6. – С.44-48.
123. Хмельницкий, О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: рук. / О. К. Хмельницкий. – СПб., 2002. – 288 с.
124. Шанцева, Т.Д. Антиген Ki-67 в оценке опухолевой пролиферации: его структура и функции /Т.Д. Шанцева, М.С. Мухина // Вопр. онкологии. – 2004. – № 2. – С. 157-164.
125. Шилин, Д. Е. Об унификации диагностики зоба у детей и подростков: внедрение в отечественную практику международных нормативов объема щитовидной железы (ВОЗ, 1997) / Д. Е. Шилин //Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии: материалы республик. совещания-семинара гл. дет. эндокринологов субъектов РФ. – М., 1999. – С. 64-73.
126. Юшков, П. В. Клинико-морфологическая характеристика аденоматоза щитовидной железы / П.В. Юшков, В.В. Воскобойников // Арх. патологии. – 2003. – № 3. – С. 10-13.
127. Яйцев, С.В. Распространенность рака щитовидной железы / С. В. Яйцев, В. А. Привалов // Пробл. эндокринологии. – 2002. – № 4. – С. 13-16.

128. Adhikary, G. N. A prospective study on histochemical observation of thyroid gland at prepubertal Black Bengal goat / G. N. Adhikary, M. A. Quasem, S.K. Das, M. Khalil // *Mymensingh Med J.* - 2003. - №12.- P.108-111.
129. Barbesino, G. The genetics of Hashimoto's disease / G. Barbesino, L.Chiovato // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2010. – Vol. 29. – P. 357-374.
130. Belfiore, A. The Use of Fine Needle Aspiration Biopsy in Thyroid Disease / A. Belfiore// *Thyroid Intern.* – 2002. – №2. – P. 1-17.
131. Borman, K.R. Credibility and Clinical Utility of Thyroid Fine-Needle Aspiration Biopsy in a Teaching Hospital / K.R.Borman, A.T. Hume // *Am. J. Surg.* – 2015. – Vol. 170. – P. 638-642.
132. Bossowski, A. Cytofluorometric analysis of chosen markers of apoptosis CD95/CD95L (Fas/FasL) in thyroid tissues from young patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis / A. Bossowski // *Endokrynol. Diabetol. Chor. / Przemiany Materii Wieku Rozw.* – 2006. – Vol. 12, № 2. –P. 83-90.
133. Budnicov, H.C. DNA polyelectrolite complex as recognition elements for anti-DNA antibodies detection / H. C. Budnicov// *Materials of International Congress on Analytical Sciences ICAS.* – Moscow, 2006. – Vol. 1. – P. 134-134.
134. Burek, C. L. The role of iodine in autoimmune thyroiditis / C. L. Burek, L. Rasooly, N. R. Rose // *Crit. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 17. – P. 511-517.
135. Calcitonin measurements for early detection of medullary thyroid carcinoma or its premalignant conditions in Hashimoto's thyroiditis / M. Schuetz, M. Beheshti, S. Oezer [et al.] // *Anticancer Res.* – 2006. – Vol. 26. – № 1. – P. 723-728.
136. Chiovato, L. Thyroid dysfunction and HLA status / L. Chiovato, A. Pinchere // *Thyroid int.* – 2015. – № 2. – P. 1-24.

137. Clark, D.E. Association of irradiation with cancer of the thyroid in children and adolescents/ D. E. Clark // J. A. M. A. – 2015. – Vol. 159. – P. 1007-1099.
138. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a 553 patients with Hashimoto's disease long-term study involving 24/ W. Natsuko, Y. Jaeduk, N. Hiroto [et al.] //British Journal of Haematology. – 2011. – № 2. – P. 236-243.
139. Colin, M. D. Chronic autoimmune thyroiditis / M.D. Colin, H.D. Gilbert // New. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 335. – P. 99-107.
140. Dai, G. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter /G. Dai, O. Levy, N. Carrasco // Nature. – 2012. – Vol. 379. – P. 458-460.
141. Di Pasquale, M. Pathologic features of Hashimoto's associated papillary thyroid carcinomas /M. Di Pasquale, J. P. Palazzo, J. L. Rothstein // Hum. Pathol. – 2001. – Vol. 32, № 1. – P. 24-30.
142. Erkan, N. Primary non-Hodgkin's T-cell lymphoma of the thyroid gland complicating Hashimoto's thyroiditis: case report/ N. Erkan, M. Hacıyanlı, K.Yorukoglu // Thyroid. – 2000. – Vol. 10, № 8. – P. 717-720.
143. Expression and distribution of S-100, CD83 and apoptosis-related proteins (Fas, FasL and Bcl-2) in tissues of thyroid carcinoma / W. Xu [et al.] // Eur. histochem. – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 153-162.
144. Expression of protein p53: the marker of low neoplastic cell differentiation in thyroid carcinoma / P. Szybinski [et al.]//Wiad. Lek. – 2001. – Vol. 54, suppl. 1. – P. 88-94.
145. Fang, Y. Contrasting roles of IFN-gamma in murine models of autoimmune thyroid diseases / Y. Fang, S. Yu, H. Braley-Mullen // Thyroid. – 2007. – Vol. 17. – P. 989-994.

146. Farid, N.R. Genetic factors in thyroid disease / N. R. Farid, L.E. Braverman, R.E. Utiger // The thyroid. - 6th ed. – Philadelphia, 2011. – P. 588-602.
147. Fas/Fas ligand-driven T cell apoptosis as a consequence of ineffective thyroid immunoprivilege in Hashimoto's thyroiditis / G. Stassi, M. Todaro, F. Bucchieri [et al.] // J. Immunol. – 2009. – Vol. 162, № 1. – P. 263-267.
148. Fate of untreated benign thyroid nodules: results of long-term follow-up/ K. Kuma, F. Matsuzuka, T. Yokozawa[et al.] // World J. Surg. – 2014. – Vol. 6518. – P. 495-498.
149. Fehr-Merhof, A. From Hashimoto thyroiditis to B-cell lymphoma of the thyroid gland/ A. Fehr-Merhof, R. Flury, S. Ruttimann // Schweiz. Med. Wschr. – 2009. – Vol. 129. – P. 883-889.
150. Feldt-Rasmussen, U. Thyroid microsomal antibodies and antibodies in autoimmune thyroiditis / U. Feldt-Rasmussen // Thyroid int. – 2016. – № 1. – P. 3-12.
151. Fenton, J. E. Lymphoma and Hashimoto's thyroiditis / J. E. Fenton, P. Kelly, T. P. O'Dwyer // J. Laryngol. Otol. – 2005. – Vol. 109, № 8. – P. 781-783.
152. Fenzi, G. Iodine and autoimmune thyroid disease / G. Fenzi, S. Mariotti // Iodine prophylaxis following nuclear accidents. – Oxford, 1988. – P. 39-44.
153. Fine-needle aspiration of the macrofollicular and microfollicular subtypes of the follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid / C.E. Mesonero, J.E. Jugle, D.C. Wilbur, R. Nayar // Cancer. – 2008. – Vol. 84. – P. 235-244.
154. Fischer, G. F. Molecular genetics of HLA / G. F. Fischer // Vox Sanguinis. – 2000. – Vol. 78. – P.261-264.
155. Folstad, A. Infiltration of differentiated thyroid carcinoma by proliferating lymphocytes is associated with improved disease-free survival for

children and young adults / A. Folstad, S. Gupta, A. Patel // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, № 3. – P. 1346-1354.

156. Franklyn, J. A. Thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis / J. A. Franklyn, M. C. Sheppard // Clin. Endocr. – 2015. – № 4. – P. 3-12.

157. Gharib, H. Related Articles, Links Changing trends in thyroid practice: understanding nodular thyroid disease / H. Gharib// Endocr. Pract. – 2004. – Vol. 10, № 1. –P. 31-39.

158. Giorgadze, T. Does the fine-needle aspiration diagnosis of Hurthle-cell neoplasm/follicular neoplasm with oncocytic features? Denote increased risk of malignancy? / T. Giorgadze, D. Esther, A. Virginia // Diagnostic Cytopathology. – 2004. – Vol. 31, № 5. – P.307-312.

159. Hasegawa, Y. Non-Hodgkin's lymphoma followed by plasmacytoma, both arising in A thyroid gland with Hashimoto's disease / Y. Hasegawa // Leukemia, Lymphoma. – 2009. – Vol. 35, № 5. – P. 613-618.

160. Hashimoto thyroiditis. Possible cause or consequence of a malignant thyroid tumor/ M. Costanzo, L.A. Caruso, R.Testa[et al.] // Ann. Ital. Chir. – 2006. – Vol. 77, №6. – P. 469-471.

161. Histocompatibility leucocyte antigens and closely linked immunomodulatory genes in autoimmune thyroid disease/ P.J. Hunt, S.E. Marshall, A.P. Weetman [et al.] // Clin Endocrinol. – 2001. – Vol. 55. – P. 491-499.

162. Hoermann, R. Expression of antigens on freshly dissociated mouse thyroid follicles in autoimmune thyroiditis / R. Hoermann, K. Mann, A. Sailer // Thyroid int. – 2015. – № 2. – P. 8-10.

163. Homan, R. The morphology, histology and biologic entities Hashimoto's lymphomatous thyroiditis / R. Homan, I. Mizurami, O. Paler // Acta Endocrinol. – 2012. – Vol. 123. – P. 511-518.

164. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis /Y. Li, Y. Bai, Z. Liu [et al.]// Pathology International. – 2009. – Vol. 59, №9. – P. 636-641.
165. Increased prevalence of anti-thyroid antibodies in patients with limited scleroderma /S. Danielides, C.P. Mavragani, I. Katsakoulas [et al.] //Scandinavian Journal of Rheumatology. – 2011. – Vol. 40, №4. – P. 299-303.
166. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease / T. Nanba, M. Watanabe, N. Inoue, Y. Iwatani // Thyroid. – 2009. – № 5. – P. 495-501.
167. Influence of Lymphocytic Thyroiditis on the Prognostic Outcome of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma / Lon. Keh-Chuah, S. Francis Greenspan, Dong Fang [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 84, № 2. – P. 458-463.
168. Inoue, S. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki/ S. Inoue, S. Nagataki, Y. Shibata // J. A. M. A. – 2014. – Vol. 272, № 5.–P. 364-370.
169. Jenkins, R. C. Disease associations with autoimmune thyroid disease/ R.C. Jenkins, A. P. Weetman // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P. 977-988.
170. Joint analysis of histological and ultrasonic images to lean state of thyroid gland / A. Nedzved, B. Zalesky, S. Ablameyko [et al.] // Mach. Graph and Vision. – 2007. – Vol. 16, № 3. – P. 293-304.
171. Kaiser, W. J. IFN-alpha sensitizes human umbilical vein endothelial cells to apoptosisinduced by double-stranded RNA / W.J. Kaiser, J.L. Kaufman, M.K. Offermann // J Immunol. – 2004. – Vol. 172. – P. 1699-1710.
172. Kasagi, I. Expression of antigens on freshly dissociated mouse thyroid follicles demonstrated by immunofluorescence in autoimmune Expression of

antigens on freshly dissociated mouse thyroid follicles in autoimmune thyroiditis / I. Kasagi // *Thyroidint.* – 1995. – № 5/6. – P. 4-6.

173. Kato, R. Morphology and immimoclinical aspects of immune Hashimoto's thyroiditis / R. Kato, Y. Oda, J. Sanders // *J. Endocrinol. Invest.* – 1996. – Vol. 6. – P.17-18.

174. Kini, U. Role of fine needle aspiration cytology in thyroiditis / U. Kini // *Expert Review of Clinical Immunology.* – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 85-99.

175. Kong, W. A. 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism / W. A. Kong, P. J. Lumb // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 112. – P. 348-354.

176. Kouki, M. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander? / M. Kouki, Y. Katsumi // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* – 2010. – №5. – P. 418-424.

177. Kountz, D.S. Thyroiditis. A disease with many faces / D. S. Kountz, M. F. Schubert // *Postgrad. Med.* – 2015. – Vol. 98. – P. 101-108.

178. Kumar, H. Pathogen recognition by the innate immune system / H. Kumar, T. Kawai, S. Akira // *Int Rev Immunol.* – 2011. – Vol. 30. – P. 16-34.

179. Kutteh, W. H. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction / W. H. Kutteh, D. L. Yetman, A. C. Carr // *FertilSteril.* – 1999. – Vol. 71, № 5. – P. 843-848.

180. Langer, P. Safety of hepatitis-B vaccines: no evidence of autoimmunity / P. Langer // *The Thyroid Gland. Clinical and Experimental.* – 1996. – № 1. – P. 7-17.

181. Latif, K. The prevalence and pattern of autoimmune disease of the thyroid gland in young patients with type I diabetes mellitus / K. Latif, M. Murphy, G. Umpierrez // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 1181-1185.

182. Letsas, K.R Transcription factor-mediated proliferation and apoptosis in benign and malignant thyroid lesions /K.P. Letsas, M. Frangou-Lazaridis, A. Skyrlas // *Pathol. Int.* – 2005. – Vol. 55, № 11. – P. 694-702.
183. Livolsi, V.A. The pathology of autoimmune thyroid disease: a review / V. A. Livolsi// *Thyroid.* – 1994. –Vol. 4. – P. 333-339.
184. Ljung, A. Aspiration cytology of the thyroid gland / A. Ljung // *Compendium on Diagnostic Cytology: tutorials of cytology* / G. L. Wied, B. Marluce, C. M. Keebler [et al.]. – Chicago, 2012. – P. 340-345.
185. Loviselli, A. Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community-based study in north-western Sardinia/ A. Loviselli, A. Oppo, F. Vellum // *Endocrinol. Invest.* – 1999. – Vol. 22, № 9. – P. 660-665.
186. McGregor, A. M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding/ A. M. McGregor, A. P. Weetman // *Endocrin. Rev.* – 1994. – Vol. 15. – P. 788-830.
187. Methods for detecting apoptosis in thyroid diseases/R. Mirakian [et al.]// *J. Immunol. Methods.* – 2002. – Vol. 265, № 1/2. – P. 161-175.
188. Mizurami, I. Branchial cleft-like cysts in Hashimoto's thyroiditis / I. Mizurami, M. Miyazaki, S. Kiuchi, Y. Fujioka // *Pathol Int.*- 2016.- №5.- P.297-301.
189. Nauman, J.A. Radiation-induced pathomorphism of endemic goiter in a focus of iodine deficiency / J. A. Nauman // *Thyroid int.* – 1996. – № 2. – P. 1-12.
190. Parvovirus B19 infection in Hashimoto's thyroiditis, papillary thyroid carcinoma, and anaplastic thyroid carcinoma/L.A. Adamson, L.J. Fowler, M.J. Clare-Salzler [et al.] // *Thiroid.* – 2011. – №4. – P. 411.

191. Prevalence and prediction of malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules / M. Sahin, A. Gursoy, N. B. Tutuncv [et. al.] // Clin. Endocrinol. – 2006. – Vol. 65, № 4. – P. 514-518.
192. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area / E. Tomimori, F. Pedrinola, H. Cavaliere [et al.] // Thyroid. – 1995. – Vol. 5. – P. 273-276.
193. Proposing a relationship between Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis infection and Hashimoto's thyroiditis / S. Margherita, S. C. Liana, D' Amore Massimo, C. D. Thomas // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 42, № 10. – P.787-790.
194. Punzi, L. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations / L. Punzi, C. Betterle // Joint Bone Spine. – 2004. – Vol. 71, №4. – P. 275-283.
195. Shabb, N. S. Subacute Thyroiditis : Fine-needle aspiration cytology of 14 cases presenting with thyroid nodules / N.S. Shabb, I. Salti // Diagn. Cytopathol. – 2006. – Vol. 34, № 1. – P. 18-23.
196. Sisto, M. Proposing a relationship between Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis infection and Hashimoto's thyroiditis / M. Sisto, L. Cucci, M. D'Amore // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 42, № 10. – P. 787-790.
197. Spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice / H. Braley-Mullen, G. C. Sharp, B. Medling, H. Tang // J Autoimmun. – 1999. – Vol. 12. – P. 157-165.
198. Suppression of Fas expression and down-regulation of Fas ligand in highly aggressive human thyroid carcinoma / F. Basolo [et al.] // Lab. Invest. – 2000. – Vol. 80, № 9. – P. 1413-1419.

199. Surgery in the setting of Hashimoto's thyroiditis /A. Marc, F. Simon, J. Meei, W. Jonathan [et al.] // ANZ Journal of Surgery. – 2011. – № 8. – P. 519-523.
200. Tan, G. H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging/ G.H.Tan, H. Gharib// Ann Intern Med. –2013. – Vol. 126. – P. 226-231.
201. The concept of Hashimoto disease / S. Nagataki, T. Mori, K. Torizuka [et al.]// 80 Years of Hashimoto disease. – Amsterdam: Elsevier Science, 1993. – № 3. – P. 539-545.
202. The incidence of Hashimoto's disease in nodular goitre: the concordance in serological and cytological findings /J. M. Chehade, W. Lim, A. B. Silverberg, A. D. Mooradian // International Journal of Clinical Practice. – 2010. – Vol. 64, № 1. – P. 29-33.
203. The incidence of lymphocytic thyroid infiltration and Hashimoto's thyroiditis increased in patients operated for benign goiter over a 31-year period / J. Ott, M. Meusel, A. Schultheis [et al.] // Virchows Arch. – 2011. – №3. – P. 277-281.
204. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey/ M.P. Vanderpump, W.M. Tunbridge, J.M. French [et al.]// Clin. Endocrinol. (Oxford). – 1995. – Vol. 43, № 1. – P. 55-68.
205. Thyroid autoimmune disease: demonstration of thyroid antigen-specific B cell and recombination-activating gene expression in chemokine-containing active intrathyroidal germinal centers / M. P. Armengol, M. Juan, A. Lucas-Martin [et al.] // Am. J. Pathology. – 2001. – Vol. 159, № 1.– P.861-873.
206. Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis/ N. Ohmori, M. Miyakawa, K. Ohmori, K. Takano // Intern Med. – 2007. – Vol. 46, № 9. – P. 547-550.

207. Vojdani, A. The Characterization of the Repertoire of Wheat Antigens and Peptides Involved in the Humoral Immune Responses in Patients with Gluten Sensitivity and Crohn's Disease / A. Vojdani // *ISRN Allergy*. – 2011. – №3. – P.1-12.

208. Volpe, R. A perspective on human autoimmune thyroid disease: is the on abnormality of the target cell, which predisposes to the disorder / R. Volpe // *Diseases of the Thyroid* / L.E. Braverman. – Totowa, 2011. – P. 125-154.

209. Weetman, A. P: Cause of hypothyroidism: chronic autoimmune thyroiditis / A. Weetman // *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. -10th edition / edited by L. E. Braverman, D. S. Cooper. – Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – P. 525-535.

210. Woolf, P.D. Thiroiditis / P.D. Woolf // *Thyroid Disease Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy*. - 2d ed. / edited by A. Falk Stephen, Lippincott-Raven Publishers. – Philadelphia, 2012. – P. 164.

211. Yoo, W.S. Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases / W.S. Yoo, H.K. Chung // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*.- 2016.- Vol. 31, №3.- P.379-385.