

Калмин Олег Олегович

**Морфологическая, иммуногистохимическая
и морфометрическая характеристика зоба, аденом
и карцином щитовидной железы**

14.03.02 – Патологическая анатомия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»
Минобрнауки России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Чаиркин Иван Николаевич

Официальные оппоненты:

Мозеров Сергей Алексеевич – доктор медицинских наук, доцент, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет "Московский инженерно-физический институт", кафедра морфологии, заведующий кафедрой;

Полякова Валентина Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра патологической анатомии. заведующая кафедрой.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_21_»_января_ 2019 года, в _12_ часов на заседании Диссертационного совета Д.208.040.01 при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «_____»_____2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Салтыков Борис Борисович

Общая характеристика работы

Актуальность

За последние два десятилетия отмечается значительный рост патологии щитовидной железы (Хмельницкий О.К. и др., 2000; Черных А.В. и др., 2010; Сандакова Е.А. и др., 2015). Помимо увеличения числа наблюдений, изменилась ее клиника, течение и морфология (Бутаев А.М., 2008; Маклакова Т.П., 2011; Nilsson M., Fagman H., 2017). Распространенность узловых образований щитовидной железы по данным ультразвукового исследования и биопсии составляет от 5,1 до 7,2% (Абдувалиев А.А. и др., 2012). Трудности дифференциальной диагностики различных узлов щитовидной железы, несмотря на обилие диагностических методов, ведут к позднему направлению больных на оперативное лечение и проведению неадекватных операций (Трошина Е.А., Юкина М.Ю., 2008; Трунин Е.М., Кандалова И.Г., Федотов Ю.Н., 2011; Шевченко С.П. и др., 2011; Zhang Y., 2016; Makay Ö., 2017).

Каждый этап морфологического исследования имеет не только определенные возможности, но и ограничения. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы также нередко представляет сложную задачу (Каган И.И., Фатеев И.Н., 2007; Коган Е.А., Петунина Н.А., 2011; Мкртумян А.М., 2012; Girardi F.M., Barra M.B., Zettler C.G., 2013). Фолликулярный рак, обладая высокой степенью органотипичности, характеризуется наличием высокодифференцированных структур с умеренной атипией без выраженного полиморфизма опухолевых клеток, что в целом характерно и для фолликулярных аденом фетального и эмбрионального строения (Хмельницкий О.К., 2003). Однако, классический гистологический способ выявления абсолютных признаков злокачественного роста при изучении фолликулярных новообразований щитовидной железы не всегда приносит должного результата (Двинских Н.Ю., 2010; Le Zhao et al., 2015).

Невозможность исключить рак щитовидной железы приводит к тому, что выполняется либо расширенный объем операции, что не оправдано при доброкачественном узле щитовидной железы, либо минимальный объем оперативного вмешательства, что в случае подтверждения рака щитовидной железы требует повторной операции, что в свою очередь сопряжено с повышенным риском осложнений (Фещенко Н.С., 2010). Поэтому для диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы рядом авторов был рекомендован широкий спектр маркеров: тиреоидная пероксидаза, галектин-3, цитокератин-19, HBME-1, тиреокальцитонин, тиреоглобулин, TTF-1, RET, CD15, CD44, PAX8-PPAR gamma 1, p27, кератин-сульфат (Bose D., 2012). Однако, в процессе иммуногистохимического исследования фолликулярного рака чаще всего применяется достаточно узкий спектр маркеров без проведения сравнительного анализа в зависимости от опухолевой прогрессии, что делает актуальным выбор минимального количества маркеров, обеспечивающих максимальную точность диагностики (Иванов П.М., Томский М.И., Лезнев В.Н., Иванова М.М., 2012; Коваленко Ю.В., Толстокоров А.С., 2012; Zhang K.E., et al. 2016; Abu-Sinna E.,

et al., 2018). Поэтому необходимо использование комплексной диагностики с применением цитологического, гистологического и иммуногистохимического методов исследования.

Цель исследования

Выявить патоморфологические, иммуногистохимические и морфометрические особенности структуры щитовидной железы при зобе, аденоме и карциноме и определить степень значимости морфометрических критериев в дифференциальной диагностике тиреоидной патологии.

Задачи исследования

1. Провести анализ структуры патологии щитовидной железы по результатам гистологического исследования операционного материала патологоанатомического отделения областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко г. Пензы.
2. Изучить морфологические особенности структуры щитовидной железы при узловом токсическом и нетоксическом зобе, диффузном токсическом зобе, аутоиммунном тиреоидите, фолликулярной аденоме и папиллярном раке щитовидной железы.
3. Провести сравнительное иммуногистохимическое исследование экспрессии HBME-1, цитокератина-19 и галектина-3 в ткани фолликулярной аденомы и фолликулярного рака и оценить их роль в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы на гистологическом этапе.
4. Выявить наиболее значимые для дифференциальной диагностики изученных форм тиреоидной патологии морфометрические параметры щитовидной железы.

Научная новизна исследования

Проведен анализ патологии щитовидной железы по данным гистологического исследования операционного материала патологоанатомического отделения областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко г. Пензы за 2011-2012 гг. и установлено, что в структуре патологии щитовидной железы у лиц в возрасте до 40 лет чаще выявляется диффузный токсический зоб, а после 40 лет преобладает макро-микрофолликулярный нетоксический зоб. При этом территориями с наибольшим числом больных тиреоидной патологией являются Каменский и Никольский районы Пензенской области.

Впервые в Пензенской области проведен количественный и полуколичественный анализ микроструктуры щитовидной железы при различных видах тиреоидной патологии. Выявлено, что узловой нетоксический зоб характеризуется крупными фолликулами с низким эпителием; узловой токсический зоб отличается небольшими размерами тироцитов, средним диаметром фолликулов, выраженной краевой вакуолизацией коллоида; диффузный токсический зоб имеет выраженную краевую вакуолизацию коллоида, но редко встречающуюся интрафолликулярную пролиферацию эпителия; аутоиммунный тиреоидит характеризуется выраженной лимфоидной инфильтрацией, кубическими тироцитами, гомогенным коллоидом; аденома щитовидной железы имеет мелкие фолликулы, кубический эпителий и плотный коллоид; папиллярный рак

щитовидной железы характеризуется мелкими фолликулами, полиморфными тироцитами и папиллярными структурами с короткими широкими сосочками.

С целью выявления критериев дифференциальной диагностики при иммуногистохимическом исследовании фолликулярных аденом и раков щитовидной железы установлено, что фолликулярные аденомы отличаются меньшим уровнем экспрессии галектина-3, HBME-1, цитокератина-19.

Впервые рассчитаны математические модели и определена значимость морфологических критериев для разных типов тиреоидной патологии. Установлено, что наиболее статистически значимыми параметрами являются: ширина эпителия, ширина ядра, объем ядра, наличие плоских А-клеток, вытянутого ядра, гиперхромных ядер, многоядерных клеток, очаговой и диффузной интрафолликулярной пролиферации эпителия, наличие овальных В-клеток, нормохромных, гипо- и гиперхромных ядер, мономорфное строение узла, наличие тубулярных и папиллярных структур, коротких, узких сосочков, гомогенного, плотного и сетчатого коллоида, краевой вакуолизации коллоида и наличие диффузной лимфоидной инфильтрации.

Теоретическое и практическое значение

Выявленные статистически значимые морфологические параметры структуры щитовидной железы позволяют повысить точность дифференциальной диагностики тиреоидной патологии до 99,9% при условии сочетанного использования количественных и полуколичественных параметров.

Полученные математические модели и критерии могут быть использованы для компьютерной дифференциальной диагностики узлового токсического и нетоксического зоба, диффузного токсического зоба, аутоиммунного тиреоидита, фолликулярной аденомы и папиллярного рака щитовидной железы.

Результаты настоящего исследования дополняют знания о микроструктуре щитовидной железы при узловом токсическом и нетоксическом зобе, диффузном токсическом зобе, аутоиммунном тиреоидите, фолликулярной аденоме и папиллярном раке щитовидной железы, могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах патологической анатомии, терапии, эндокринологии.

Результаты анализа возрастных особенностей частоты встречаемости изученных заболеваний щитовидной железы могут быть использованы в организации здравоохранения для повышения качества диспансерного наблюдения в целях раннего выявления тиреоидной патологии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для достоверной диагностики тиреоидной патологии необходимо использовать не только количественные, но и полуколичественные параметры микроструктуры щитовидной железы.
2. Использование нескольких иммунохимических маркеров повышает точность дифференциальной диагностики опухолей щитовидной железы

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты диссертационного исследования доложены на II Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны» (Пенза, 2012); XXIII научно-практической конференции, посвященной 150-летию со дня рождения П. А. Столыпина (Пенза, 2012); IV Межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2013); VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2013); III Международной научно-практической конференции «Современные проблемы отечественной медико-биологической и фармацевтической промышленности» (Пенза, 2013); XII конгрессе международной ассоциации морфологов и VII съезде Всероссийского научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (Тюмень, 2014); V Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2014); X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2015); XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, посвященной 20-летию медицинского факультета СПбГУ (Санкт-Петербург, 2015); V Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2015); научной интернет-конференции «Современные аспекты макро- и микроморфологии», посвященной 90-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Сперанского Валентина Сергеевича (Саратов, 2015); VI Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2017).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, постановке цели и задач. Сбор архивного материала, морфометрическое исследование, анализ и интерпретация полученных данных проведены автором самостоятельно на базе кафедры «Анатомия человека» и кафедры «Клиническая морфология и судебная медицина с курсом онкологии» Пензенского государственного университета. Вклад автора является определяющим в обсуждении результатов исследования в научных публикациях и их внедрении в практику.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения работы используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре «Клиническая морфология и судебная медицина с курсом онкологии» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» и в учебном процессе кафедры «Нормальная и патологическая анатомия с курсом судебной медицины» ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева».

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия, области исследования согласно пунктам 1, 2, 4 и 5.

Публикации материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 8 в журналах из перечня изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, включая 7 оригинальных и 1 обзорную статью.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 247 источников, в том числе – 174 на русском и 73 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 52 рисунками.

Содержание диссертационного исследования

Материал и методы исследования

Материалом морфологического исследования послужили оперативно уделенные щитовидные железы 753 больных обоего пола в возрасте от 21 до 74 лет из архива патологоанатомического отделения областной клинической больницы им Н.Н. Бурденко за 2011-2012 годы. По возрасту материал был разделен на следующие группы: 1) до 30 лет, 2) 31-40 лет, 3) 41-50 лет, 4) 51-60 лет, 5) 61-70 лет, 6) старше 70 лет.

Материал исследования по морфологической картине был разделен на 6 групп: 1) макро-микрофолликулярный коллоидный нетоксический зоб (ММФНТЗ) (375 случаев), 2) макро-микрофолликулярный коллоидный токсический зоб (ММФТЗ) (49 случаев), 3) диффузный токсический зоб (ДТЗ) (147 случаев), 4) аутоиммунный тиреоидит (АТ) (62 случая), 5) аденома щитовидной железы (А) (75 случаев), 6) рак щитовидной железы (Р) (45 случаев).

Из общего числа пациентов с патологией щитовидной железы для морфометрического исследования случайным образом были выбраны 199 случаев: 1) макро-микрофолликулярный коллоидный нетоксический зоб (ММФНТЗ) (70 случаев), 2) макро-микрофолликулярный коллоидный токсический зоб (ММФТЗ) (20 случаев), 3) диффузный токсический зоб (ДТЗ) (48 случаев), 4) аутоиммунный тиреоидит (АТ) (21 случай), 5) аденома щитовидной железы (А) (23 случая), 6) рак щитовидной железы (Р) (17 случаев).

Из удаленных щитовидных желез бралось по 3 фрагмента 0,5x1x1 см, которые проводились через батарею спиртов возрастающей концентрации с целью обезвоживания, затем заливались парафином. С полученных блоков делались срезы толщиной 7-8 мкм, которые потом окрашивали гематоксилином – эозином. При помощи микроскопа Leica DM1000 и цифровой фотонасадки Nikon с каждого гистологического препарата было получено по 5 репрезентативных фотографий. Всего было изучено 2985 микрофотографий.

На микрофотографиях с помощью программного пакета Digimizer v.4.2.0.0 измеряли высоту и ширину эпителиальных клеток; высоту и ширину ядер; продольный и поперечный диаметр

фолликулов и коллоида. На основании этих данных определялись площадь коллоида и площадь фолликулов, объем ядра, клетки и цитоплазмы. Определялось ядерно-цитоплазматическое отношение.

Кроме количественных определялись и полуколичественные параметров: форма А-клеток; расположение и форма ядра; окрашивание ядра и цитоплазмы; наличие интрафолликулярной пролиферации эпителия; при наличии узлов оценивалось их строение и форма наличие кист; при наличии папиллярных структур изучались размер и форма сосочков; состояние коллоида; краевая вакуолизация; очаговая лимфоидная инфильтрация; диффузная инфильтрация; кровоизлияния.

С помощью точечной сетки Г.Г.Автандилова (1990) определяли относительное количество эпителия, коллоида, стромы, лимфоидных клеток на условную единицу площади.

Всего на микрофотографиях было изучено 72 количественных и полуколичественных параметров (591030 измерений).

Для иммуногистохимического исследования парафиновые срезы были депарафинированы в ксилоле и регидратированы в серии растворов этанола понижающейся концентрации и фосфатном буфере. Активность эндогенной пероксидазы блокировали методом погружения стекол с гистологическими срезами в 0,3% раствор перекиси водорода в дистиллированной воде.

Гистологические срезы инкубировали с первичными антителами во влажной камере при комнатной температуре 1 час. В качестве универсальных вторичных антител и системы визуализации использован коммерческий набор EnVision производства фирмы Dako. Затем проводилось докрашивание ядер гематоксилином.

Оценку результатов иммуногистохимических реакций проводили с учетом локализации, распространенности и интенсивности окрашивания опухолевых клеток. Позитивной распространенной считали умеренную или интенсивную реакцию цитоплазмы и/или ядер (для галектина-3), цитоплазмы и /или цитоплазматических мембран (для HBME-1 и цитокератина-19) более половины (50%) опухолевых клеток; позитивной очаговой (+) – умеренную или интенсивную реакцию более 10%, но менее 50% опухолевых клеток; сомнительной (+/-) – слабую очаговую реакцию менее 10% опухолевых клеток. Позитивную реакцию со стороны цитоплазмы эндотелиальных клеток и/или макрофагов не учитывали.

Полученные данные были обработаны вариационно-статистическими методами при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics v.21. Полученные данные исследовали также с помощью парного непараметрического корреляционного анализа (по Спирмену), дисперсионного однофакторного анализа (по Шеффе) (Автандилов Г.Г., 1990; Лакин Г.Ф., 1990).

Достоверность различий между группами определялась при помощи непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. Различия считали достоверными при $P < 0.05$. Проверка распределения полученных количественных данных проводилась по критерию Манна – Уитни. Распределение во всех группах было близко к нормальному.

С целью выявления основные закономерности изменения микроморфологии щитовидной железы при разной ее патологии наиболее значимых параметров было применено математическое моделирование с помощью факторного анализа методом главных компонент.

Полученные параметры микроморфологии щитовидной железы были проанализированы также с пошагового дискриминантного анализа для выявления объективных критериев морфологической диагностики тиреоидной патологии.

Результаты исследования и их обсуждение

За 2011-2012 гг. число прооперированных больных по поводу заболеваний щитовидной железы составило 753 человека, из них 668 (88,7%) женщины и 85 (11,3%) мужчин. Число лиц в возрасте до 30 лет составило 42 (5,6%) человека (35 женщин и 7 мужчин), от 31 до 40 лет - 93 (12,4%) человека (83 женщины и 10 мужчин), от 41 до 50 лет – 172 (22,8%) человека (146 женщин и 26 мужчин), от 51 до 60 лет - 254 (33,7%) человек (231 женщина и 23 мужчины), от 61 до 70 лет - 164 (21,8%) человек (145 женщин и 19 мужчин), старше 70 лет - 28 (3,7%) женщин.

При гистологическом исследовании ММФНТЗ был обнаружен в 375 (49,8%) случаях (352 - у женщин и 23 - у мужчин); ММФТЗ - в 49 (6,5%) случаях (43 - у женщин, 6 - у мужчин); ДТЗ - в 147 (19,5%) случаях (106 - у женщин, 41 - у мужчин); АТ - в 62 (8,2%) случаях (60 - у женщин, 2 - у мужчин); аденомы – в 75 (10,0%) случаях (68 - у женщин, 7 - у мужчин); раки - в 45 (6,0%) случаях (39 - у женщин, 6 - у мужчин) (Рисунок 1).

В 2011 году наиболее часто выявлялись макромикрофолликулярный нетоксический зоб (47,1%) и диффузно-токсический зоб (21,8%). Причем в 3-й, 4-й, 5-й и 6-й возрастных группах ММФНТЗ преобладали над другими заболеваниями, а в 1-й и 2-й группах чаще встречался ДТЗ. Наибольший процент случаев ММФТЗ и раков наблюдался в 6-й возрастной группе, аденомы были чаще в 1-й группе больных, а АТ - в 3-й возрастной группе. У женщин все виды патологии во всех возрастных группах встречались чаще, чем у мужчин.

При исследовании только количественных показателей структуры щитовидной железы группировка объектов исследования методом дискриминантного анализа показала достоверность различий между исследованными группами по данным показателям с точностью более 95% ($P < 0.05$). Однако наблюдалось ошибочное отнесение показателей из группы ММФНТЗ в группу ММФТЗ в 20% случаев, в группу АТ – в 4,3%; из группы ДТЗ в группу АТ – в 29,2%; из группы Р в А – в 17,6% случаев.

При исследовании только количественных показателей структуры щитовидной железы группировка объектов исследования методом дискриминантного анализа показала достоверность различий между исследованными группами по данным показателям с точностью более 95% ($P < 0.05$). Однако наблюдалось ошибочное отнесение показателей из группы ММФНТЗ в группу ММФТЗ в 20% случаев, в группу АТ – в 4,3%; из группы ДТЗ в группу АТ – в 29,2%; из группы Р в А – в 17,6% случаев.

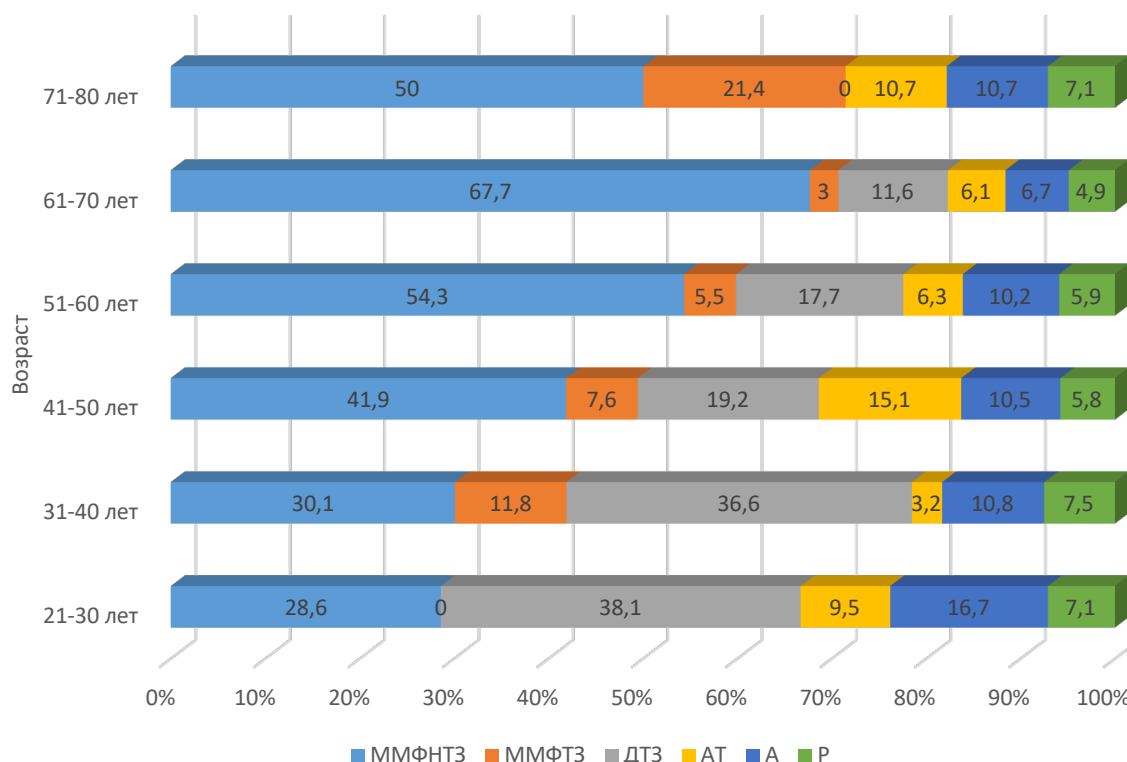


Рисунок 1. Распределение случаев патологии щитовидной железы в возрастных группах в 2011-2012 гг.

Таким образом, анализ показал, что патология щитовидной железы у женщин во всех возрастных группах встречается в 8-13 раз чаще, чем у мужчин. Максимальный процент заболеваний щитовидной железы (56,5%) приходится на людей зрелого возраста (41-60 лет). В структуре заболеваемости наиболее часто встречаются макро-микрофолликулярный зоб (49,8%) и диффузно-токсический зоб (19,5%). Люди до 40 лет наиболее часто поражаются ДТЗ, с 41-60 лет - ММФНТЗ и ДТЗ. С возрастом наблюдается увеличение относительного количества узловых образований щитовидной железы.

Морфометрическое исследование показало, что наибольшая высота эпителиальной клетки характерна для рака щитовидной железы (в среднем $8,69 \pm 0,10$ мкм), наименьшая высота клетки наблюдалась при токсической и нетоксической зобной трансформации (на 44%) и составила в среднем $4,86 \pm 0,10$ мкм.

Ширина эпителиальной клетки также была максимальна при раке щитовидной железы (в среднем $9,28 \pm 0,08$ мкм), наименьшая ширина клетки наблюдалась при токсическом узловом зобе (на 41%) и составила в среднем $5,45 \pm 0,08$ мкм.

Объем эпителиальной клетки был максимален при раке щитовидной железы (в среднем $589,89 \pm 16,17$ мкм³), наименьший объем клетки наблюдался при токсическом узловом зобе (на 81%) и составил в среднем $114,80 \pm 4,99$ мкм³.

Высота ядра имела наибольшее значение при раке щитовидной железы (в среднем $6,47 \pm 0,10$ мкм), наименьшая высота клетки наблюдалась при токсической зобной трансформации (на 56%) и составила в среднем $2,82 \pm 0,09$ мкм.

Ширина ядра была наибольшая при раке щитовидной железы (в среднем $6,71 \pm 0,11$ мкм), наименьшая ширина ядра наблюдалась при токсическом узловом зобе (на 64%) и составила в среднем $2,39 \pm 0,08$ мкм.

Объем ядра был максимален при раке щитовидной железы (в среднем $518,52 \pm 22,26$ мкм³), наименьший объем ядра наблюдался при токсическом узловом зобе (на 94%) и составил в среднем $29,95 \pm 2,63$ мкм³.

Объем цитоплазмы максимален при аденоме щитовидной железы (в среднем $95,13 \pm 7,65$ мкм³), минимальный объем цитоплазмы наблюдался при диффузном токсическом зобе - в среднем $47,35 \pm 3,10$ мкм³ (на 50%).

Ядерно-цитоплазматический индекс был максимален при раке щитовидной железы (в среднем $16,40 \pm 5,26$), наименьший ядерно-цитоплазматический индекс наблюдался при токсическом узловом зобе (на 98%) и составил в среднем $0,34 \pm 0,02$.

Средний продольный размер фолликулов был максимален при узловом нетоксическом зобе (в среднем $332,50 \pm 3,48$ мкм), минимальный при аденоме – в среднем $123,8 \pm 5,51$ мкм (на 63%).

Средний поперечный размер фолликулов был максимален при узловом нетоксическом зобе (в среднем $295,97 \pm 2,96$ мкм), минимальный при аденоме – в среднем $108,4 \pm 4,64$ мкм (на 63%).

Средний продольный размер коллоида был максимален при узловом нетоксическом зобе (в среднем $327,66 \pm 3,47$ мкм), минимальный при аденоме – в среднем $116,2 \pm 5,51$ мкм (на 65%).

Средний поперечный размер коллоида был максимален при узловом нетоксическом зобе (в среднем $291,11 \pm 2,95$ мкм), минимальный при аденоме – в среднем $100,9 \pm 4,64$ мкм (на 65%).

Средняя площадь фолликула была максимальна при узловом нетоксическом зобе (в среднем $77797,92 \pm 1573,05$ мкм²), минимальна при аденоме – в среднем $10971,18 \pm 952,08$ мкм² (на 86%).

Средняя площадь коллоида была максимальна при узловом нетоксическом зобе (в среднем $75417,69 \pm 1541,68$ мкм²), минимальна при аденоме – в среднем $9641,73 \pm 896,38$ мкм² (на 87%).

Относительное количество коллоида было максимально при узловом нетоксическом зобе (в среднем $76,81 \pm 0,60\%$), минимальное – при раковой трансформации (в среднем $10,82 \pm 1,01\%$) (Рисунок. 2).

Относительное количество эпителия максимально при раке щитовидной железы (в среднем $71,18 \pm 1,37\%$), минимальное количество наблюдалось при узловом нетоксическом зобе (в среднем $14,59 \pm 0,35\%$).

Максимальное относительное количество стромального компонента наблюдалось при диффузном токсическом зобе (в среднем $14,79 \pm 0,67\%$), минимальное количество - при узловом нетоксическом зобе (в среднем $5,16 \pm 0,20\%$).

Относительное количество лейкоцитарной инфильтрации наблюдалось при аутоиммунном тиреоидите (в среднем $40,29 \pm 3,15\%$), минимальное количество было выявлено при узловом нетоксическом зобе (в среднем $3,44 \pm 0,20\%$).

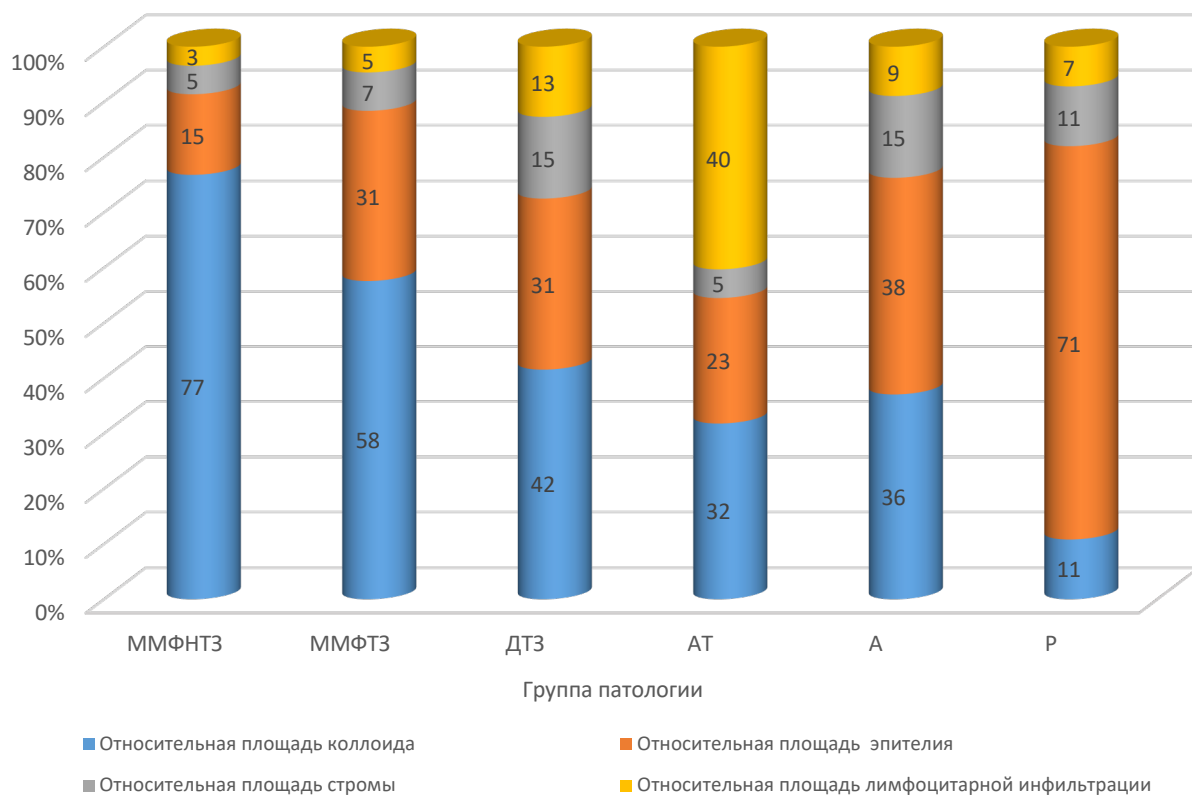


Рисунок. 2. Относительное количество тканевых компонентов щитовидной железы.

Изучение полуколичественных параметров показало, что узловым нетоксическим зобом характеризуется малым размером клеток и ядра, низким ядерно-цитоплазматическим индексом, плоской формой клеток, вытянутым нормохромным ядром, умеренной интрафолликулярной пролиферацией эпителия, гомогенным коллоидом и диффузной лимфоидной инфильтрацией (Рисунок 3).

Узловым токсическим зобом характеризуется наименьшим размером клеток и ядра, минимальным ядерно-цитоплазматическим индексом, кубической формой клеток, округлым нормохромным ядром, очаговой интрафолликулярной пролиферацией эпителия, сетчатым коллоидом, выраженной краевой вакуолизацией коллоида, очаговой лимфоидной инфильтрацией, и кровоизлияниями (Рисунок 4).

Диффузный токсический зоб характеризуется средним размером клеток и ядра, довольно высоким ядерно-цитоплазматическим индексом, кубической формой клеток, округлым нормохромным ядром, редкой интрафолликулярной пролиферацией эпителия, гомогенным коллоидом, и краевой вакуолизацией коллоида (Рисунок 5).

Аутоиммунный тиреоидит характеризуется небольшим размером клеток и ядра, средним ядерно-цитоплазматическим индексом, плоской формой клеток, округлым нормохромным ядром, гомогенным коллоидом и выраженной лимфоидной инфильтрацией (Рисунок 6).

Аденома щитовидной железы характеризуется большим размером клеток и ядра, высоким ядерно-цитоплазматическим индексом, кубической формой клеток, округлым гиперхромным ядром, диффузной интрафолликулярной пролиферацией эпителия и плотным коллоидом (Рисунок 7).

Рак щитовидной железы характеризуется наибольшим размером клеток и ядра, максимальным ядерно-цитоплазматическим индексом, полиморфными клетками, округлым гиперхромным ядром, выраженной диффузной интрафолликулярной пролиферацией эпителия и папиллярными структурами с короткими широкими сосочками (Рисунок 8).

Для подтверждения значимости иммуногистохимических маркеров в диагностике фолликулярных образований были использованы наиболее информативные маркеры: галектин-3, цитокератин-19, HBME-1.

Окрашивание антителами к галектину-3 показало его экспрессию опухолевыми клетками с накоплением галектина-3 в цитоплазме опухолевых клеток (до 60% клеток) и в фолликулярных клетках, прилежащих к опухолевому очагу (15% клеток). При этом, оценка экспрессии галектина-3 при аденоме щитовидной железы показала меньший уровень накопления галектина-3 в клетках (15-25% клеток) (Рисунок 9, Рисунок 10).

Оценка экспрессии HBME-1 в клетках фолликулярного рака показывает его преимущественное накопление в строме и капсуле с незначительным распространением в опухолевых клетках (36% клеток). В исследуемых случаях фолликулярной аденомы только в одном случае отмечалась экспрессия HBME-1 в единичных клетках (2% клеток). (Рисунок 11, Рисунок 12).

Накопление цитокератина-19 отмечалось во всех случаях фолликулярного рака и фолликулярной аденомы, различаясь интенсивностью экспрессии. При этом накопление цитокератина преимущественно наблюдалось в цитоплазме фолликулярных тироцитов и у клеток фолликулярного рака оценивалось как очень интенсивное, в то время как клетки фолликулярной аденомы характеризовались умеренной экспрессией этого белка (Рисунок 13, Рисунок 14).

В целях поиска объективных критериев морфологической диагностики тиреоидной патологии был применен дискриминантный анализ полученных морфометрических параметров. В результате анализа были рассчитаны 6 дискриминантных уравнений, позволяющих классифицировать новые случаи тиреоидной патологии в 6 групп, соответствующих изучаемым.

При исследовании только количественных показателей структуры щитовидной железы группировка объектов исследования методом дискриминантного анализа показала достоверность различий между исследованными группами по данным показателям с точностью более 95% ($P < 0.05$). Однако наблюдалось ошибочное отнесение показателей из группы ММФНТЗ в группу ММФТЗ в 20% случаев, в группу АТ – в 4,3%; из группы ДТЗ в группу АТ – в 29,2%; из группы Р в А – в 17,6% случаев.

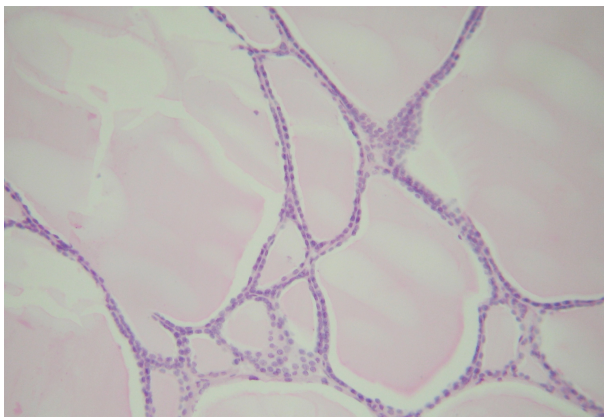


Рисунок 3. Макро-микрофолликулярный нетоксический зоб. Уплотненный фолликулярный эпителий с уплощенными и овальными ядрами; однородный умеренно плотный коллоид. Окраска гематоксилином – эозином, X400.

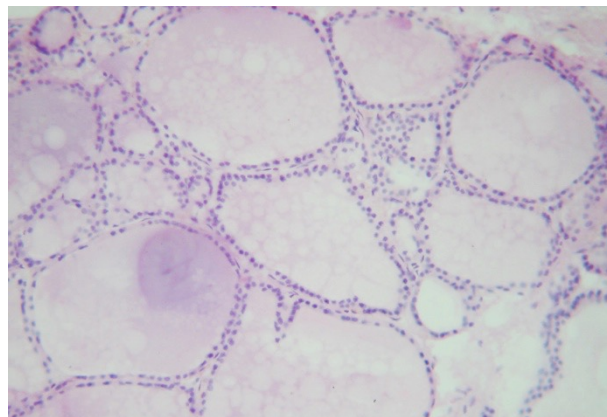


Рисунок 4. Макро-микрофолликулярный токсический зоб Кубический эпителий с округлыми ядрами; выраженная вакуолизация коллоида. Окраска гематоксилином – эозином, ×200.

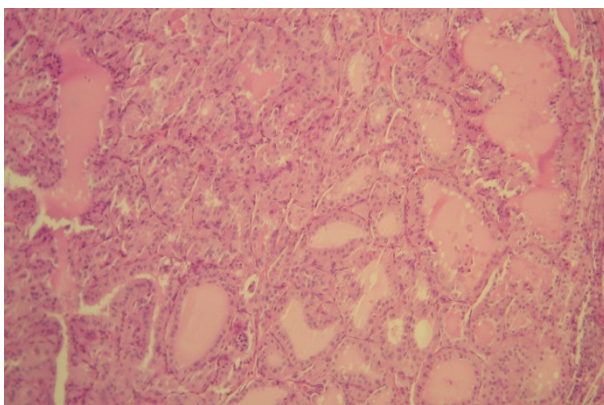


Рисунок 5. Диффузный токсический зоб. Участок микрофолликулярного строения с диффузной пролиферацией эпителия. Окраска гематоксилином – эозином, ×100.

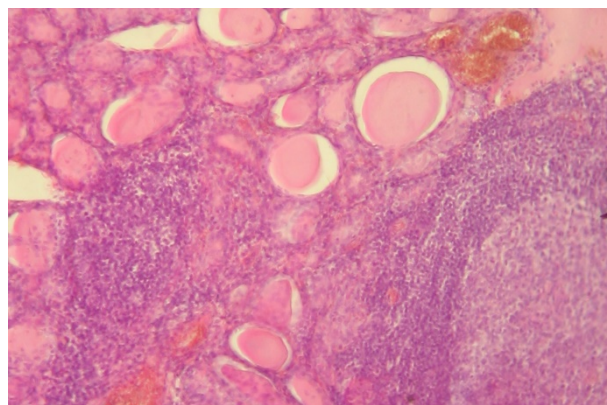


Рисунок 6. Аутоиммунный тиреоидит. Участок микрофолликулярного строения с выраженной лимфоидной инфильтрацией, формированием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами размножения. Окраска гематоксилином – эозином, X100.

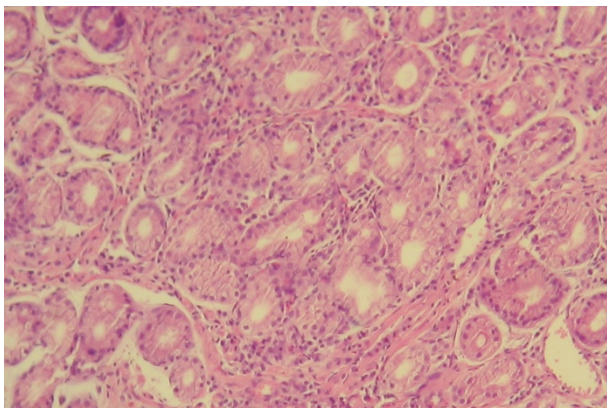


Рисунок 7. Аденома щитовидной железы. Участок микрофолликулярного строения; фолликулы выстланы атипичным высоким цилиндрическим эпителием с гиперхромными ядрами. Окраска гематоксилином – эозином, X100.

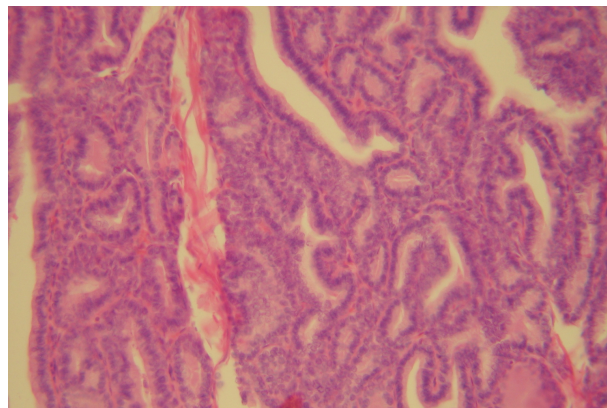


Рисунок 8. Рак щитовидной железы. Участок сосочковой структуры с выраженным полиморфизмом клеток. Окраска гематоксилином – эозином, X100.

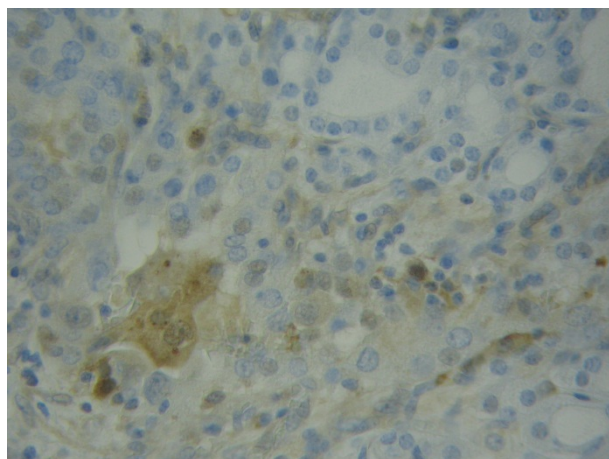


Рисунок 9. Фолликулярный рак. Интенсивная экспрессия галектина-3 в опухолевых клетках. Иммуногистохимическая реакция с антителами к галектину-3, X400.

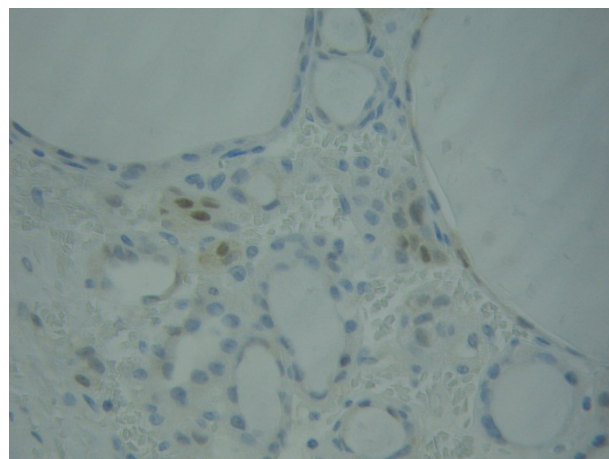


Рисунок 10. Фолликулярная аденома. Экспрессия галектина-3 средней интенсивности. Иммуногистохимическая реакция с антителами к галектину-3, X400.

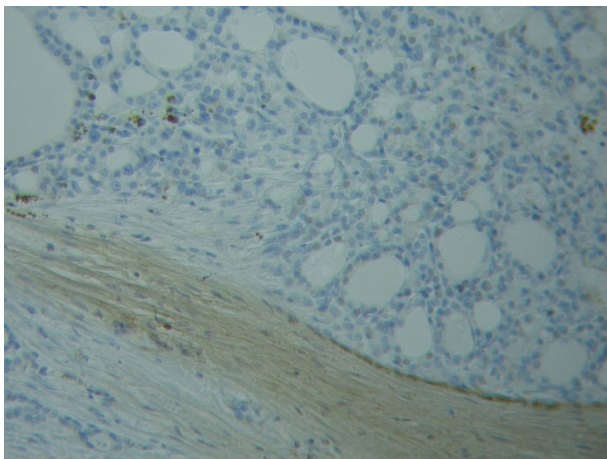


Рисунок 11. Фолликулярный рак. Экспрессия HBME-1 в капсуле опухолевого узла. Иммуногистохимическая реакция с антителами к HBME-1, X200.

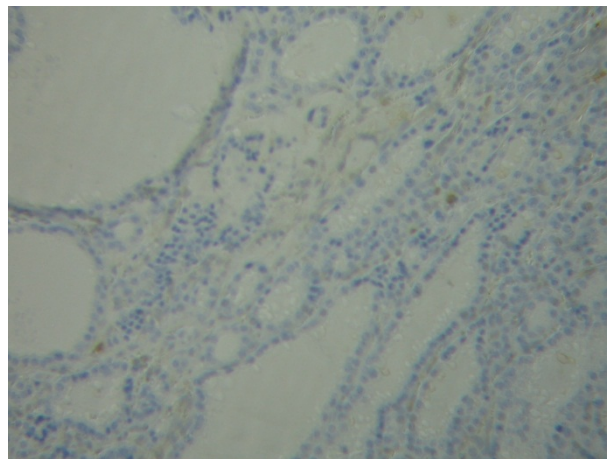


Рисунок 12. Фолликулярная аденома. Экспрессия HBME-1 в единичных клетках опухолевого узла. Иммуногистохимическая реакция с антителами к HBME-1, X200.

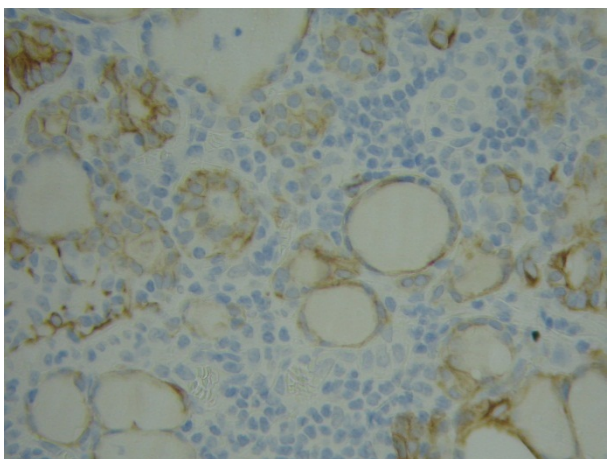


Рисунок 13. Фолликулярный рак. Экспрессия цитокератина-19 в клетках опухолевого узла. Иммуногистохимическая реакция с антителами к цитокератину-19, X400.

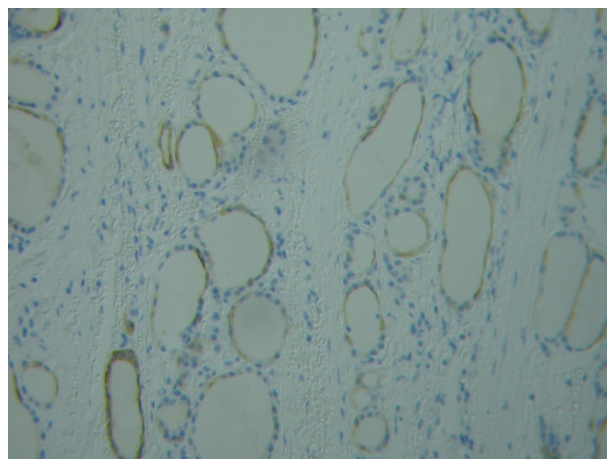


Рисунок 14. Фолликулярная аденома. Экспрессия цитокератина-19 средней интенсивности. Иммуногистохимическая реакция с антителами к цитокератину-19, X400.

При исследовании всей совокупности количественных и полуколичественных показателей структуры щитовидной железы группировка объектов исследования показала достоверность различий между исследованными группами по данным показателям с точностью более 99.9% ($P < 0.001$). И наблюдалось 100%-е правильное распределение случаев по группам патологии.

Проведение пошагового дискриминантного анализа по методу лямбда Уилкса позволило выделить 25 наиболее значимых для классификации случаев параметров структуры щитовидной железы: ширина эпителия, ширина ядра, объем ядра, наличие плоских А-клеток, вытянутого ядра, гиперхромных ядер, многоядерных клеток, очаговой и диффузной интрафолликулярной

пролиферации эпителия, наличие овальных В-клеток, нормохромных гипо- и гиперхромных ядер, мономорфное строение узла, наличие тубулярных и папиллярных структур, коротких, узких сосочков, гомогенного, плотного и сетчатого коллоида, краевой вакуолизации коллоида и наличие диффузной лимфоидной инфильтрации.

Дискриминантный анализ показал, что использование только количественных параметров структуры щитовидной железы не позволяет провести абсолютно достоверную дифференциальную диагностику тиреоидной патологии. Только совокупность количественных и полуколичественных параметров со 100%-й достоверностью позволяет классифицировать новые случаи тиреоидной патологии. А выделение статистически значимых для классификации параметров позволяет сократить объем исследования и ускорить процесс дифференциальной диагностики.

В целях математического моделирования и выявления основных тенденций динамики тиреоидной патологии был применен факторный анализ методом главных компонент. Оптимизация полученной факторной модели была проведена с помощью 25 вращений методом «varimax» с нормализацией Кайзера. В результате чего были получены коэффициенты влияния (коэффициенты корреляции) экспериментальных параметров на главные факторы, характеризующие относительный вклад каждого показателя в формирование главных факторов.

При анализе полученных 72 экспериментальных параметров были выделены 14 главных факторов. Первый фактор объяснял 22,8% совокупной дисперсии признаков, второй фактор – 8,8%, третий – 7,8%, четвертый – 6,4%, пятый – 4,9%, шестой – 4,5%, седьмой – 3,5%, восьмой – 2,9%, девятый – 2,9%, десятый – 2,7%, одиннадцатый – 2,6%, двенадцатый – 2,6%, тринадцатый – 2,5%, четырнадцатый – 2,2%. В совокупности эти факторы объясняли 77,1% общей дисперсии признаков.

Наибольшее влияние на формирование первого главного фактора оказали высота и ширина клетки, высота и ширина ядра, объем клетки, объем ядра, наличие полиморфных А-клеток, многоядерных клеток, отличий строения узла от нормальной ткани, наличие папиллярных структур с короткими, длинными, широкими и ветвящимися сосочками. На второй главный фактор в наибольшей степени влияли наличие оксифильной цитоплазмы, наличие В-клеток, и мономорфное строение узла. Третий главный фактор сильно коррелировал только с наличием сетчатого и плотного коллоида. Четвертый фактор – с наличием вытянутого и округлого ядра В-клеток. На пятый фактор наибольшее влияние оказывало наличие плоских и кубических А-клеток. На шестой фактор наибольшее влияние оказывало наличие округлой формы В-клеток. Седьмой фактор сильно коррелировал только с наличием диффузной лимфоидной инфильтрации, восьмой – с наличием гомогенного коллоида, девятый – с объемом цитоплазмы, десятый – с наличием пенистого коллоида, одиннадцатый – с наличием плоскоклеточной метаплазии, двенадцатый – с наличием псаммозных телец, тринадцатый – с наличием кровоизлияний и четырнадцатый – с наличием зернистой цитоплазмы.

Таким образом, первый главный фактор можно считать в данной системе фактором папиллярной трансформации и размера клеток, второй – мономорфности патологического узла и наличия В-клеток, третий, восьмой и десятый – факторами состояния коллоида, четвертый – фактором, характеризовавшим ядро В-клеток, пятый фактор определял форму А-клеток, шестой – форму В-клеток, седьмой, двенадцатый и тринадцатый факторы описывали тканевые изменения щитовидной железы, девятый и четырнадцатый факторы отражали состояние цитоплазмы, одиннадцатый – метапластические изменения.

Выделение четырнадцати главных факторов свидетельствует о 14 вероятных тенденциях в динамике структуры щитовидной железы в связи с увеличением степени тяжести патологических процессов. Высокий процент совокупной дисперсии показателей, описываемый первым главным фактором, дает право считать динамику и уравнение множественной регрессии первого фактора отражением основной закономерности патологического процесса в щитовидной железе.

Исследование морфометрической картины щитовидной железы позволяет с высокой степенью достоверности произвести диагностику патологического состояния, однако следует отметить небольшое количество работ, посвященных морфометрии. В Поволжском регионе последнее морфометрическое исследование щитовидной железы было проведено О.А. Калминой (1995) в г. Саратове (Калмина О.А., 1995). Спустя 8 лет там же было проведено морфоэкологическое исследование Я.Г. Адамовой (2003), которое, однако, затрагивало только полуколичественные характеристики паренхимы щитовидной железы. Также морфоэкологическое исследование щитовидной железы проводилось А.В. Ефимовой в 2000 году в Магадане, однако было выполнено в биологическом профиле (Ефимова А.В., 2000). В Башкортостане морфоэкологическое исследование включало изучение клинических аспектов патологии щитовидной железы, в исследовании по Нижегородской области не проводилась микрометрия (Фархутдинова Л.М., 2007; Орлинская Н.Ю., 2009).

Таким образом, сравнение результатов наших исследований возможно только с данными микроморфометрии, полученными в Саратовской и Магаданской областях.

Микроморфологическая картина, характерная для узловых образований щитовидной железы у жителей Пензенской области, обладает рядом особенностей, по сравнению со структурой щитовидной железы при данной патологии у жителей Саратовской и Магаданской областей.

На фоне стандартной патоморфологической картины узлового нетоксического зоба с наличием крупных фолликулов, выстланным уплощенным эпителием и заполненными гомогенным плотным коллоидом размерные характеристики фолликулов ($332,50 \pm 3,48$ мкм) соответствовали таковым в других регионах (320 ± 16 мкм в Саратове (Степанов С.А., Гуляев А.И., Лисенкова Л.А., 1988), $243,04 \pm 5,42$ мкм в Магадане (Ефимова А.В., 2000)).

Высота тиреоидного эпителия, как основной показатель активности щитовидной железы, в близлежащих регионах несколько отличалась и составляла $4,86 \pm 0,10$ мкм в Пензе и $3,8 \pm 0,03$ в Саратове (Степанов С.А., Гуляев А.И., Лисенкова Л.А., 1988). В исследовании Я.Г. Адамовой (2003) тиреоидный эпителий характеризуется как плоский и кубический с преобладанием кубической

формы (плоский эпителий - 44,8%, кубический эпителий - 65,5%) (Адамова Я.Г., 2003). Аналогичные полуколичественные исследования в Пензе показали преобладание уплощенного эпителия (64%). Также отмечена некоторая разница в строении ядер: в нашем исследовании при высоте ядра $2,86 \pm 0,09$ мкм и ширине $3,32 \pm 0,09$ мкм определялась овальная форма ядра (67,1%), в то время как в Саратовской области округлая форма ядер выявлялась в 58,6% случаев (Адамова Я.Г., 2003). По данным Я.Г. Адамовой (2003), в картине узлового нетоксического зоба имеется интрафолликулярная пролиферация эпителия в умеренном количестве в 51,7% случаев, тогда как по нашим данным в г. Пензе этот показатель составил только 28,6%.

В картине узлового токсического зоба нами были обнаружены фолликулы крупного и среднего диаметра ($187,81 \pm 11,18$ мкм), что соответствует аналогичному показателю в исследовании Я.Г. Адамовой (2003) «до 200 мкм». В нашем исследовании высота тиреоидного эпителия также была невысокой ($4,86 \pm 0,09$ мкм) и соответствовала размерным характеристикам эпителия узлового нетоксического зоба, однако ширина эпителия составляла $5,45 \pm 0,08$ мкм, что характеризует форму клеток как кубическую, которая являлась преобладающей (82,5%). Размерные характеристики фолликулярного эпителия можно сравнить с данными О.А. Калминой (1995), где высота эпителиальных клеток составила $6,44 \pm 0,09$ мкм. В исследовании Я.Г. Адамовой (2003) описывается преобладание кубического эпителия в 78,3% случаев, а также наличие единичных цилиндрических клеток в 60% случаев и единичных уплощенных клеток в 30,4% случаев. Ядра эпителиальных клеток округлой формы были обнаружены нами в 60% случаев, овальная форма ядер наблюдалась в 10% случаев. Однако в исследовании Я.Г. Адамовой (2003) округлые ядра отмечались в 100% случаев. В нашем исследовании сетчатый коллоид был обнаружен в 50% случаев, гомогенный - в 30% случаев, краевая вакуолизация выявлялась в 70% случаев. В исследовании Я.Г. Адамовой (2003) в 82,6% случаев преобладал гомогенный коллоид, в 69,% случаев выявлялся плотный коллоид, краевая вакуолизация была обнаружена в 60,8% случаев (Адамова Я.Г., 2003).

В группе диффузных токсических зобов в нашем исследовании размеры фолликулов составляли $177,88 \pm 3,84$ мкм, что превышает аналогичный показатель в исследовании О.А. Калминой (1995) ($103,41 \pm 5,04$ мкм), но сопоставимо с результатами Я.Г. Адамовой (2003) (100-200 мкм). Высота тиреоидного эпителия в нашем исследовании составила $5,63 \pm 0,09$ мкм, что несколько ниже, чем в Саратовской области ($9,18 \pm 0,24$ мкм) (Адамова Я.Г., 2003). Форма эпителиальных клеток нами определялась как кубическая в 45,8% случаев, в 31,3% случаев отмечалось небольшое количество плоских клеток, в Саратовской области кубические клетки преобладали в 90% случаев (Адамова Я.Г., 2003). Форма ядер была нами определена как округлая в 52,1% случаев, в 20,8% случаев встречалось небольшое количество овальных ядер. В работе Я.Г. Адамовой (2003) округлые ядра определялись в 70% случаев, умеренное количество овальных ядер отмечалось в 50% случаев. Состояние коллоида в нашем исследовании отмечено как гомогенное в 66,7% случаев, единичные случаи сетчатого коллоида обнаруживались в 54,2% случаев, краевая вакуолизация преобладала в 83,3% случаев, в Саратовской области гомогенный коллоид встречался в 60%

случаев, умеренное количество сетчатого коллоида регистрировалось в 60% случаев, краевая вакуолизация обнаруживалась в 50% случаев (Адамова Я.Г., 2003).

При аутоиммунном тиреоидите фолликулы имели примерно равный диаметр ($133,37 \pm 6,61$ мкм в нашем исследовании, $116,55 \pm 5,18$ мкм в работе О.А. Калминой (1995), 100-150 мкм в работе Я.Г. Адамовой (2003)). Эпителий в Пензенской области отличался несколько меньшей высотой ($5,92 \pm 0,15$ мкм) по сравнению с аналогичным показателем Саратовской области ($7,49 \pm 0,11$ мкм) (Адамова Я.Г., 2003). Кубическая форма эпителиальных клеток отмечалась нами в 66,7% случаев, в 14,3% преобладал уплощенный эпителий, в Саратовской области кубические эпителиальные клетки преобладали в 75% случаев. Округлая форма ядер нами была выявлена в 76,2% случаев, в 23,8% случаев наблюдалась овальная форма ядер. В исследовании Я.Г. Адамовой (2003) округлые ядра преобладали в 50% случаев, умеренное количество овальных ядер отмечалось в 20,8% случаев (Адамова Я.Г., 2003).

В патоморфологической картине аденом на фоне полиморфизма клеточных структур и в нашем исследовании, и в исследовании Я.Г. Адамовой (2003) преобладал кубический эпителий (87,5%) с округлыми, преимущественно гиперхромными ядрами (70,8%) (Адамова Я.Г., 2003).

В картине папиллярного рака щитовидной железы на первый план выходит полиморфизм клеточных структур с развитием сосочковой пролиферации эпителия. При этом в нашем исследовании преобладали папиллярные структуры с короткими сосочками (82,4%), а в работе Я.Г. Адамовой (2003) отмечались длинные сосочки (54,2%), и ветвящиеся сосочковые структуры (29,2%) (Адамова Я.Г., 2003).

Таким образом, несмотря на имеющиеся различия в патоморфологической структуре тиреоидной патологии, можно выделить большое количество общих черт между результатами, полученными в Пензенской и Саратовской областях, поскольку сходные экологические условия формируют схожие микроморфометрические изменения.

При сравнении уровня загрязненности компонентов окружающей среды наибольшие различия прослеживались в содержании диоксида азота в воздухе Саратовской области 1,5 ПДК ($0,06 \text{ мг/м}^3$) при 0,6 ПДК ($0,024 \text{ мг/м}^3$) в Пензенской области; содержание диоксида серы в Пензенской области составляло 0,1 ПДК ($0,005 \text{ мг/м}^3$), в то время как в Саратовской области не превышало 0,04 ПДК ($0,002 \text{ мг/м}^3$). Содержание сероводорода в обоих регионах находилось на уровне $0,001 \text{ мг/м}^3$, концентрация фенола в Пензенской и Саратовской областях составляла 0,7 ПДК ($0,0021 \text{ мг/м}^3$), уровень взвешенных частиц не превышал 0,4 ПДК ($0,06 \text{ мг/м}^3$).

В воде Саратовской области отмечалось значительное повышение уровня нитритов до 6,9 ПДК (20,7 мг/л), при 0,6 ПДК (1,74 мг/л) в Пензенской области

Были выявлены небольшие различия в концентрации меди в воде: 2,3 ПДК (2,3 мг/л) в Пензенской области и 2,6 ПДК (2,6 мг/л) в Саратовской области. Содержание железа в воде также не сильно различалось: 1,4 ПДК (0,41 мг/л) в Пензенской области и 1,1 ПДК (0,33 мг/л) в Саратовской области.

В то же время были отмечены значительные расхождения в минеральном загрязнении почвы. Содержание меди в почве Саратовской области в среднем в 3,6 раза выше (28 мг/кг и 7,8 мг/кг, соответственно); содержание цинка в 4,8 раза выше (232 мг/кг и 48,8 мг/кг), содержание свинца в 1,4 раза выше (11 мг/кг и 7,6 мг/кг), чем в Пензенской области.

Таким образом, микроморфологические особенности тироцитов при разных формах патологии щитовидной железы могут быть связаны со значительными различиями в содержании диоксида азота в воздухе, нитритов в воде, меди и цинка в почве.

Использование иммуногистохимических методов диагностики опухолей щитовидной железы разной степени злокачественности довольно часто встречается в отечественной и зарубежной литературе, но большой перечень маркеров, используемых для диагностики привел к необходимости выбрать минимальное количество маркеров, достаточных для точной диагностики. Эта проблема затрагивалась в работах О.В. Соколовой (2009) и Н.Ю. Двинских (2010), которые также пришли к выводу о высокой точности совместного использования галектина-3, HBME-1 и цитокератина-19.

Таким образом, выделенные в этом исследовании количественные и полуколичественные признаки и полученные математические уравнения способны в значительной степени усовершенствовать процесс автоматической диагностики заболеваний щитовидной железы, уменьшить время постановки диагноза и повысить точность предварительной диагностики тиреоидной патологии.

Выводы

1. В структуре патологии щитовидной железы у лиц в возрасте до 40 лет чаще выявляется диффузный токсический зоб (38,5%). У лиц старше 40 лет преобладает макро-микрофолликулярный коллоидный нетоксический зоб (44,3-59,3%). Территориями с наибольшим числом больных тиреоидной патологией являются Каменский и Никольский районы Пензенской области.
2. Узловой нетоксический зоб характеризуется крупными фолликулами с низким эпителием. Узловой токсический зоб отличается небольшими размерами тироцитов, средним диаметром фолликулов, выраженной краевой вакуолизацией коллоида. Диффузный токсический зоб имеет выраженную краевую вакуолизацию коллоида, но редко встречающуюся интрафолликулярную пролиферацию эпителия. Аутоиммунный тиреоидит характеризуется выраженной лимфоидной инфильтрацией, кубическими тироцитами, гомогенным коллоидом. Аденома щитовидной железы имеет мелкие фолликулы, кубический эпителий и плотный коллоид. Папиллярный рак щитовидной железы характеризуется мелкими фолликулами, полиморфными тироцитами и папиллярными структурами с короткими широкими сосочками.
3. Фолликулярные аденомы отличаются от фолликулярного рака щитовидной железы меньшим уровнем экспрессии галектина-3, HBME-1, цитокератина-19. При коэкспрессии этих маркеров точность дифференциальной диагностики составляет 83%, специфичность – 97%,

чувствительность – 74%, что позволяет использовать данные маркеры для дифференциальной диагностики опухолевых процессов.

4. По данным дискриминантного анализа, максимальная точность морфологической диагностики тиреоидной патологии достигается при анализе как количественных, так и полуколичественных параметров микроструктуры щитовидной железы (достоверность результата более 99.9%).
5. При диагностике заболевания щитовидной железы наиболее статистически значимыми параметрами являются: ширина эпителия, ширина ядра, объем ядра, наличие плоских А-клеток, вытянутого ядра, гиперхромных ядер, многоядерных клеток, очаговой и диффузной интрафолликулярной пролиферации эпителия, наличие овальных В-клеток, нормохромных гипо- и гиперхромных ядер, мономорфное строение узла, наличие тубулярных и папиллярных структур, коротких, узких сосочков, гомогенного, плотного и сетчатого коллоида, краевой вакуолизации коллоида и наличие диффузной лимфоидной инфильтрации.

Практические рекомендации

1. Для повышения качества морфологической диагностики фолликулярной опухолевой патологии щитовидной железы необходимо использовать сочетание иммуногистохимического и гистологического количественного и полуколичественного методов анализа тиреоидной микроструктуры.
2. При морфологической дифференциальной диагностики узлового токсического и нетоксического зоба, диффузного токсического зоба, аутоиммунного тиреоидита, фолликулярной аденомы и папиллярного рака щитовидной железы необходимо, в первую очередь, учитывать такие морфометрические параметры, как ширина эпителия, ширина ядра, объем ядра, наличие плоских А-клеток, вытянутого ядра, гиперхромных ядер, многоядерных клеток, очаговой и диффузной интрафолликулярной пролиферации эпителия, наличие овальных В-клеток, нормохромных гипо- и гиперхромных ядер, мономорфное строение узла, наличие тубулярных и папиллярных структур, коротких, узких сосочков, гомогенного, плотного и сетчатого коллоида, краевой вакуолизации коллоида и наличие диффузной лимфоидной инфильтрации.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Калмин О.О.** Частота встречаемости патологии щитовидной железы в условиях различной степени минерализации питьевой воды в районах Пензенской области // Материалы II Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны».- Пенза,-2012.-С. 82-86.
2. **Калмин О.О.** Калмина О.А. Анализ патологии щитовидной железы у жителей Пензенской области в условиях повышенной минерализации питьевой воды // Актуальные проблемы

- науки и образования: Тр. XXIII науч.-практ. конф., посвященной 150-летию со дня рождения П. А. Столыпина: в 2 т. Пенза: Изд-во ПГУ,-2012.-Т. 1.-С. 210-213.
3. **Калмин О.О.**, Калмин О.В. Особенности микроструктуры щитовидной железы при некоторых видах ее патологии // **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.**-2013.- № 4 (28).-С. 103-111.
 4. **Калмин О.О.**, Калмин О.В. Структура патологии щитовидной железы в Пензенской области в 2011–2012 гг. // Вестник Пензенского государственного университета.-2013.-№ 1.-С. 78-83.
 5. **Калмин О.О.**, Калмин О.В. Морфологическая характеристика узловых зобных трансформаций щитовидной железы // Материалы IV Межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования». Пенза: ФГУП НТЦ «Информрегистр», -2013.-С. 59-64.
 6. **Калмин О.О.** Частота патологии щитовидной железы в г. Пензе и Пензенской области в 2011-2012 гг. // Материалы VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков: в 3 т. Курск: Изд-во КГМУ,-2013.-Т. 1.-С. 515-519.
 7. **Калмин О.О.**, Калмин О.В. Морфологические особенности щитовидной железы при некоторых видах тиреоидной патологии // Современные проблемы отечественной медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области: III Международная научно-практическая конференция / Материалы. Пенза: ФГУП НТЦ «Информрегистр», -2013.-С. 291-296.
 8. **Калмин О.О.** Калмин О.В. Математическое моделирование показателей структуры щитовидной железы при тиреоидной патологии // **Саратовский научно-медицинский журнал.**-2014.-№ 1.-С. 38-44.
 9. **Калмин О.О.** Калмина О.А. Сравнительный морфометрический анализ щитовидной железы в патологических состояниях // Морфология.-2014.-№ 3.-С. 85-86.
 10. **Калмин О.О.** Калмин О.В. Применение дискриминантного анализа в морфологической диагностике патологии щитовидной железы // Медико-физиологические проблемы экологии человека: Материалы V Всероссийской конференции с международным участием. Ульяновск,-2014.-С. 89-90.
 11. **Калмин О.О.** Изучение влияния содержания микроэлементов окружающей среды на частоту тиреоидной патологии // Материалы X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых Москва, 19 марта 2015 г.-С. 630.
 12. Калмина О.А., **Калмин О.О.** Взаимосвязь содержания микроэлементов окружающей среды и частоты тиреоидной патологии у жителей Пензенской области // **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.**-2015.-№ 1.-С. 34-44.

13. Калмин О.В., Хайруллин Р.М., **Калмин О.О.** Корреляционные отношения минеральной загрязненности окружающей среды и тиреоидной патологии у жителей Пензенской области // **Якутский медицинский журнал.**-2015.-№2(50).-С. 79-81.
14. Хайруллин Р.М., Калмин О.В., **Калмин О.О.** Особенности структуры щитовидной железы при тиреоидной патологии // **Саратовский научно-медицинский журнал.**-2015.-№ 11 (2).- С. 113-117.
15. **Калмин О.О.** Морфометрический анализ щитовидной железы при различных формах ее патологии // **Фундаментальная наука и клиническая медицина - Человек и его здоровье: Тезисы XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, посвященной двадцатилетию медицинского факультета СПбГУ.** СПб.: Изд-во СПбГУ,-2015.-С. 225-226.
16. Калмин О.В., **Калмин О.О.** Морфометрическая характеристика щитовидной железы при различных формах ее патологии // **Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2015) : сб. ст. V Междунар. науч. конф.** Пенза: Изд-во ПГУ,-2015.-С. 25-27.
17. **Калмин О.О.,** Калмина О.А. Выявление закономерностей влияния минерализации компонентов окружающей среды на частоту тиреоидной патологии у жителей Пензенской области // **Научная интернет-конференция «Современные аспекты макро- и микроморфологии», посвященная 90-летию со дня рождения профессора В.С.Сперанского. Бюллетень медицинских Интернет-конференций,**-2015.-Т. 5.-№ 7.-С. 1044-1048.
18. Калмин О.В., Чаиркин И.Н., **Калмин О.О.** Анализ структуры тиреоидной патологии в 2011-2012 гг. В Пензе и Пензенской области // **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.**-2016.-№ 3 (39).-С. 120-131.
19. Калмин О.В., Чаиркин И.Н., **Калмин О.О.** Иммуногистохимическое исследование фолликулярных опухолей щитовидной железы // **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.**-2017.-№ 1 (41).-С. 28-38.
20. Калмин О.В., **Калмин О.О.** Использование иммуногистохимических методов в диагностике опухолей щитовидной железы // **Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2017) сб. ст. VI Междунар. науч. конф.** Пенза: Изд-во ПГУ,-2017.-С. 35-39.