

УДК 616.441-076:612.111

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ СПЕКТР АНАЛИЗА МАЗКА ПРИ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ (ТАБ) ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**¹Рева Г.В., ^{1,3}Григорян В.С., ^{1,4}Русакова Н.А., ¹Грахова Н.В., ¹Индык М.В.,****^{1,3}Накоренок А.А., ¹Багрянцев В.Н., ³Вашченко С.Н., ¹Красников Ю.А., ¹Рева И.В.**¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;²Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата, e-mail: avers2@yandex.ru;³Медицинский центр «Асклепий», Владивосток, e-mail: lady-vs1981@mail.ru;⁴ГБУЗ поликлиника № 4, Владивосток, e-mail: rusacova@rambler.ru

Были изучены мазки при ТАБ щитовидной железы с диффузным узловым зобом (ДУЗ). В случаях неинформативных анализов в отношении патологии щитовидной железы, по картине крови в мазке была установлена желездефицитная анемия, связанная с изменениями в печени и желудочно-кишечном тракте пациентов, что свидетельствует о необходимости обязательного расширенного спектра диагностики мазков при ТАБ. Отсутствие тироцитов в мазке свидетельствует об их гибели вследствие ишемии, не связанной с нарушениями кровоснабжения, а развивающейся в результате изменений эритроцитов, сопровождающихся нарушениями метаболизма гемоглобина. Это может быть следствием нарушений функции гепатоцитов и секреции факторов, влияющих на гемопоэз, в почках. Щитовидная железа вовлекается в патологический процесс в связи с тем, что только 3% гормонов щитовидной железы покидают её в активной форме, а 97% активируются печенью. При патологии печени в патогенез вовлекается щитовидная железа, но её изменения являются вторичными. В случае выявления патологии эритроцитов, пойкилоцитоза, анизоцитоза и гипохромии следует проводить расширенный комплекс диагностических мероприятий. Доказана связь ДУЗ с патологией других органов.

Ключевые слова: тонкоигольная аспирационная биопсия, щитовидная железа, эритроциты, пойкилоцитоз, гемопоэтические факторы

DIAGNOSTIC SPECTRUM OF PULMON TUBE ANALYSIS IN THE THIN BEAUTY ABSORPTION BIOPTION (BAB) OF THE THYROID GLAND**¹Reva G.V., ^{1,3}Grigoryan V.S., ^{1,4}Rusakova N.A., ¹Grakhova N.V., ¹Indyk M.V.,****^{1,3}Nakorenok A.A., ¹Bagryantsev V.N., ³Vashchenko S.N., ¹Krasnikova Yu.A., ¹Reva I.V.**¹Far Eastern Federal University, Vladivostok, -mail: RevaGal@yandex.ru;²International Medical Research and Education Center, Niigata, e-mail: avers2@yandex.ru;³Medical Center Asklepii Vladivostok, e-mail: lady-vs1981@mail.ru;⁴Vladivostok Polyclinic № 4, Vladivostok, e-mail: rusacova@rambler.ru

Smears have been studied in patients with THA of the thyroid gland with diffuse nodular goiter (DUZ). In cases of non-informative analyzes of thyroid gland pathology, an iron deficiency anemia was established from a blood smear in the smear associated with changes in the liver and gastrointestinal tract of patients, which indicates the need for an obligatory extended range of smear diagnostics in TAB. The absence of thyrocytes in the smear testifies to their death as a result of ischemia, which is not associated with impaired blood supply, but develops as a result of changes in erythrocytes, accompanied by abnormalities in the metabolism of hemoglobin. This may be due to impairment of hepatocyte function and secretion of factors affecting hematopoiesis in the kidneys. The thyroid gland is involved in the pathological process due to the fact that only 3% of the thyroid hormones leave it in active form, and 97% are activated by the liver. With liver pathology, the thyroid gland is involved in pathogenesis, but its pathology is secondary. In case of revealing the pathology of erythrocytes, poikilocytosis, anisocytosis and hypochromia, an extended complex of diagnostic measures should be performed. It was showed communications at diffuse nodes in the thyroid gland with the pathology in other organs.

Keywords: fine needle aspiration biopsy, thyroid gland, erythrocytes, poikilocytosis, hematopoietic factors

За последние годы в 60% случаев анализы цитологических препаратов, полученных при выполнении ТАБ на щитовидной железе, по данным из различных регионов России и за рубежом, закончились установлением другого диагноза [1]. Случаи диагностических ошибок – как в сторону установления несуществующего рака в доброкачественных узлах, так и в сторону пропуска явного рака, диктуют совершенствование как самой диагностики и её техники, так и повышение квалификации не только среднего персонала цитологических лабораторий, но и врачей-цитологов.

Патология щитовидной железы не всегда является первичной, она может являться отражением развивающихся патологических проблем в других органах: печени, почках, желудочно-кишечном тракте [2]. Хотя ТАБ для цитологической диагностики патологии щитовидной железы может определить наличие заболеваний щитовидной железы, воспаления железы, рака или кисты, нормальные результаты цитологической диагностики также не означают гарантированного отсутствия нарушений работы щитовидной железы, это может быть связано с тем, что проблема пока не поддается

диагностике [3]. Так, например, на самой ранней стадии развития рака при малигнизации щитовидной железы в некоторых случаях даже цитологическая диагностика не позволяет определить заболевание [4]. Иногда при заключении «неинформативное исследование» врач может порекомендовать повторную процедуру. Принято считать, что избышек крови в мазке способен отрицательно повлиять на достоверность результата [5].

При некоторых узлах, особенно кистозных, повторные ТАБ также могут оставаться неинформативными, но в итоге узлы, в большинстве своем, оказываются злокачественными [6, 7].

С целью совершенствования диагностики мазков при ТАБ щитовидной железы нами проведён анализ морфологической картины при заключениях с трактовкой «неинформативное исследование» с учётом характеристики форменных элементов крови.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено с учётом положений Хельсинкской декларации (с информированного со-

гласия пациентов или, в случае недееспособности, опекунов (2000)), с разрешением этического комитета ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет». Все пациенты обследованы согласно протоколу с заполнением медицинской карты больного формы № 043/у. По клиническим показаниям производили забор материала по стандартам, принятым ВОЗ от 16.01.2016. Использованы мазки, полученные с помощью классического метода ТАБ щитовидной железы с ДУЗ у 23 пациентов, из которых 22 – женщины, преимущественно в постменопаузе, 1 мужчина. Только 2 пациентки находились в репродуктивном возрасте: 29 и 48 лет. Старшая пациентка была в возрасте 73 лет. ТАБ проводили из трёх точек под контролем УЗИ, в некоторых случаях для большей полноты достоверности проводили до 5 биопсий. При этом нами было отмечено отсутствие признаков малигнизации и доброкачественное течение узловых новообразований у 16, а признаки патологии были выявлены у 2-х пациенток, 29 и 48 лет. У 2-х пациентов получен неинформативный мазок. Распределение материала представлено в таблице.

Окрашивание мазков проводили по классической стандартной схеме, принятой для окрашивания мазков, полученных с помощью ТАБ щитовидной железы.

Результаты интерпретировали на микроскопе Olympus Bx52 с цифровой камерой PD x 25 и фирменным программным обеспечением.

Распределение клинического материала

№ п/п	Возраст	пол		Диагноз	Количество ТАБ	Количество мазков	Выявление сопутствующей патологии
		м	ж				
1	29	–	+	ДУЗ	3	9	Фолликулярная опухоль, атипичная фолликулярная аденома Патология лимфоцитов в мазке
2	48	–	+	ДУЗ	3	9	Атипия, многоклеточность, увеличение ядерно-цитоплазматических отношений, аденома,
3	52	–	+	ДУЗ	3	9	Доброкачественные изменения
4	57	–	+	ДУЗ	3	9	Доброкачественные изменения
5	58 (2)	+	+	ДУЗ	3	9	Папиллярный рак, атипичный вариант
6	59	–	+	ДУЗ	3	9	Доброкачественные изменения
7	60 (2)	–	++	ДУЗ	3	9	Доброкачественные изменения
8	61	–	+	ДУЗ	3	9	Доброкачественные изменения
9	62	–	+	ДУЗ	3	9	Доброкачественные изменения
10	63	–	+	ДУЗ	3	9	Доброкачественные изменения
11	64	–	+	ДУЗ	3	9	Доброкачественные изменения
12	65	–	+	ДУЗ	3	9	Доброкачественные изменения
13	66	–	+	ДУЗ	3	9	Доброкачественные изменения
14	67 (2)	–	++	ДУЗ	5	15	Доброкачественные изменения
15	68	–	+	ДУЗ	5	15	Доброкачественные изменения
16	69	–	+	ДУЗ	5	15	Доброкачественные изменения
17	70	–	+	ДУЗ	5	15	Доброкачественные изменения
18	71	–	+	ДУЗ	5	15	Доброкачественные изменения
19	72	–	+	ДУЗ	5	15	Патология форменных элементов крови в мазке, пойкилоцитоз, анизоцитоз
20	73	–	+	ДУЗ	5	15	Доброкачественные изменения
Итого: 22		1	22	ДУЗ	74	222	2 – малигнизация, 16 – доброкачественные изменения, 2 – неинформативный результат

Результаты исследования и их обсуждение

ТАБ играет ключевую роль в оценке пациентов с патологией щитовидной железы, однако, по данным многих авторов, от 15 % до 30 % при ТАБ составляют неинформативные результаты [8, 9]. В наших исследованиях неинформативные результаты составили только 9,54 %. Нами, как и другими авторами, установлено, что среди пациентов с патологией щитовидной железы преобладают женщины, только в одном случае пациентом был мужчина 58 лет, что составляет только 4 %. Злокачественные формы новообразований чаще идентифицируются в репродуктивном возрасте [10, 11]. Большая часть пациентов имела доброкачественное течение ДУЗ, только в двух случаях поставлен диагноз малигнизации щитовидной железы. Морфологическая картина мазков при диагностике процессов в щитовидной железе укладывалась в рамки классических описаний различных вариантов патологии.

Два случая с получением неинформативного материала диктовали дополнительный просмотр препаратов в связи с тем, что в мазке идентифицировались не только многочисленные форменные элементы крови, но и эпителиоциты с одним или двумя ядрами, многоядерные и без ядер (рис. 1).

Как и у других исследователей, по нашим данным большинство кистозных поражений (81 %) показали в биоптатах содержание примеси крови [12]. Кроме этого в мазке идентифицируются многочисленные лейкоциты, среди которых преобладают сегментоядерные нейтрофилы (рис. 2).

В мазках идентифицируются нейтрофилы и макрофаги с крупными гранулами, свидетельствующими о фагоцитозе коллоида при его избыточной секреции тироцитами (рис. 3, а).

Отмечено, что в мазках встречаются единичные дегранулирующие лейкоциты, с процессами дистрофии и гибели клетки, а также кровяные пластинки (рис. 4).

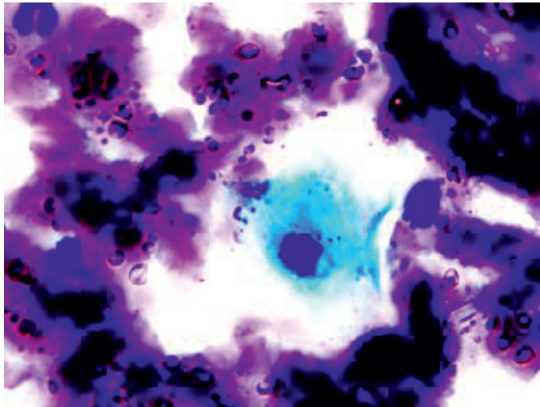
Наибольший интерес в мазках вызывает картина морфологических изменений эритроцитов. При наличии единичных в поле зрения ядер, окружённых узким ободком цитоплазмы, выявляются многочисленные эхиноциты. Также идентифицируются овальные и неправильной формы эритроциты (рис. 5).

Таким образом, нами отмечено, что в мазках, выполненных с помощью мето-

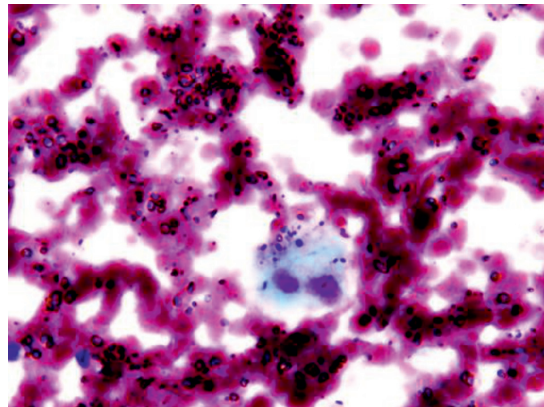
да ТАБ щитовидной железы, идентифицируется ярко выраженные пойкилоцитоз и анизоцитоз эритроцитов. Идентифицируются эхиноциты, клетки круглой формы с различными отростками, похожими на шипы, появление которых может быть связано с патологией ЖКТ, почечной недостаточностью; дакриоциты, которые характеризуются как клетки овальной формы с заострённым концом. Подобная форма эритроцитов может быть характерна для патологии костного мозга и проявляется как следствие нехватки железа в организме, с низким уровнем гемоглобина в крови [13]. Появляются при патологиях ЖКТ, почечной недостаточности. Дакриоциты выявляются как эллиптоциты, характеризующиеся как вытянутые клетки с закруглёнными краями, появляющиеся при малокровии, анемиях различных стадий [14]. Также нами были выявлены акантоциты, клетки с конусообразными отростками, расположенные на значительном расстоянии друг от друга. Они характерны для патологии печени [15]. В мазках содержатся лимфоциты неправильной формы, больших размеров, с неправильными контурами. Отмечены и эритроциты стареющих и патологических форм, а также гипохромные эритроциты. Известно, что появление пузырчатых клеток имеет неясную этиологию и связано с тем, что на поверхности эритроцита формируется образование в виде пузырька. Наблюдаются при тяжёлых формах анемии.

Заключение

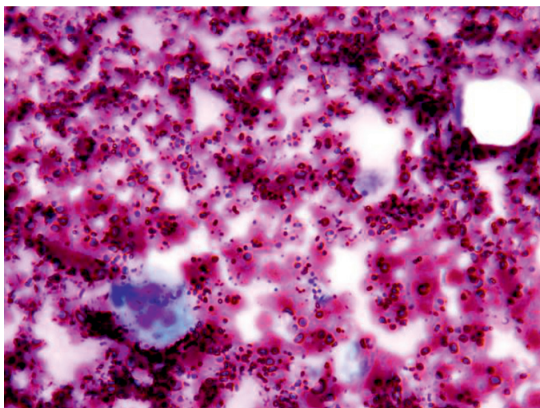
ТАБ играет ключевую роль в гистологической оценке и диагностике образцов ткани пациентов с патологией щитовидной железы [16]. Многие исследователи отмечают, что достаточное количество ткани для исследования получается только в половине случаев [17]. Однако проявление эндокринной патологии щитовидной железы может включать в себя гораздо больший спектр заболеваний, с широким охватом поражений рассеянных диффузных нейроэндокринных клеток, в том числе нейроэндокринных опухолей (нэо) легких, желудочно-кишечного тракта, вилочковой железы, молочной железы и простаты, а также параганглиев по всему телу, а не только в щитовидной железе. Понимание механизмов патологических процессов становится все более сложным с ростом понимания связи молекулярных и клеточных взаимодействий и индукции между различными системами органов.



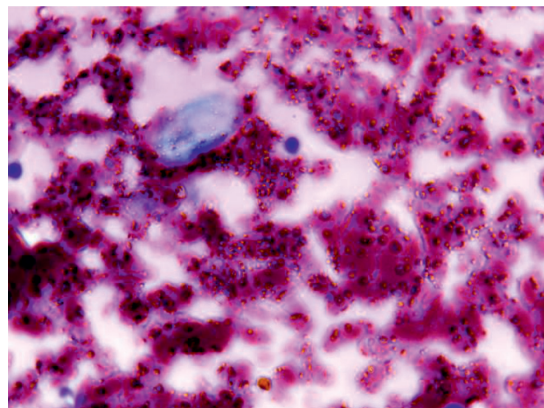
А



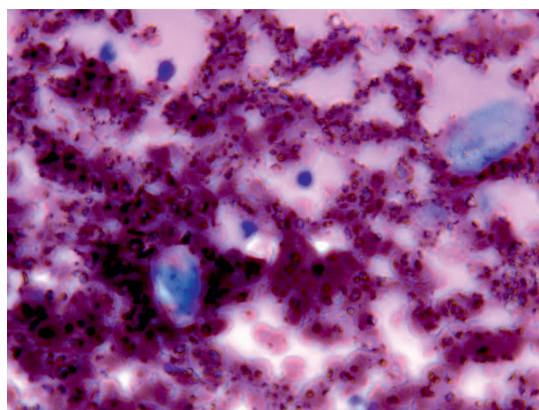
Б



В

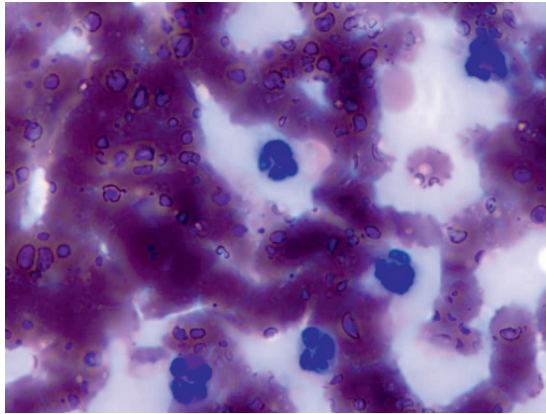


Г

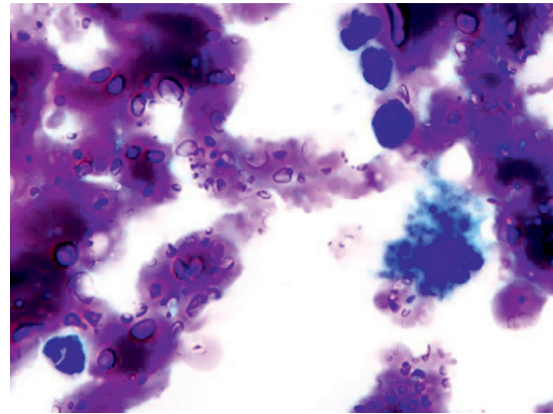


Д

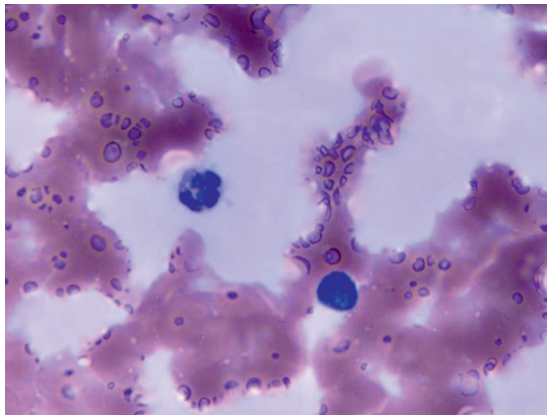
Рис. 1. Мазки, выполненные методом ТАБ цитовидной железы. Окраска г/э.
 А) одноядерная клетка. Распределение хроматина в ядре неравномерное. Б) Двухъядерная клетка.
 В) Многоядерный эпителиоцит. Г) Атрофия, безъядерная клетка. Д) Эпителиоциты с признаками
 дистрофии. Идентифицируются лимфоциты с небольшим количеством цитоплазмы, с ядрами
 неправильной формы, с выростами цитоплазмы. Окраска г/э. Микрофото. Ув. x800



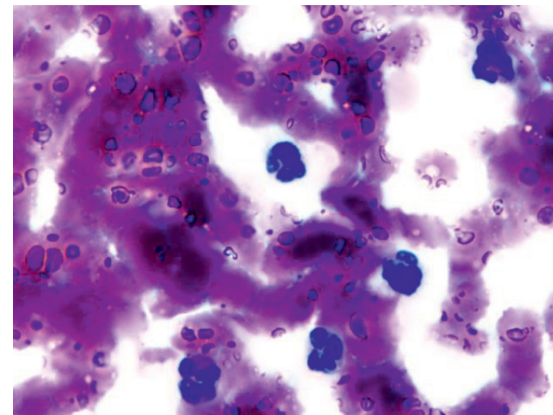
А



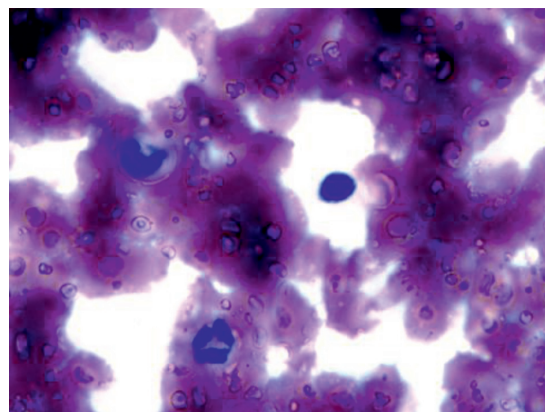
Б



В

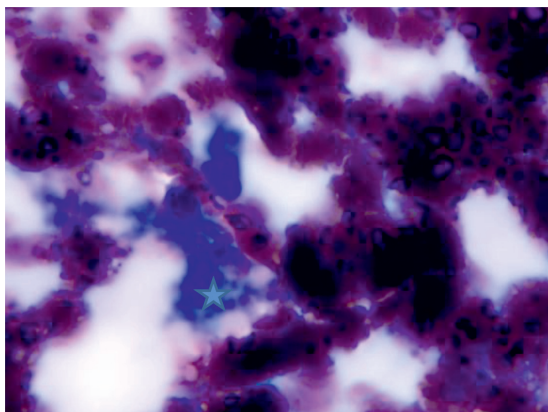


Г

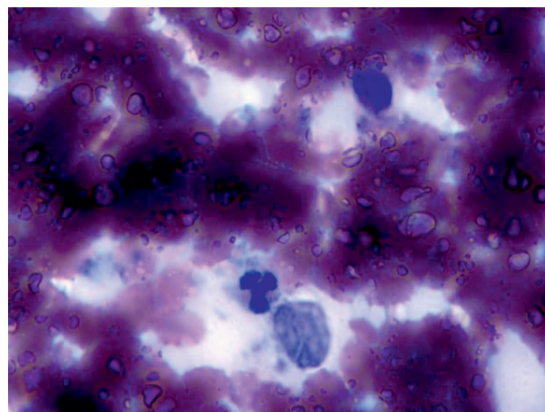


Д

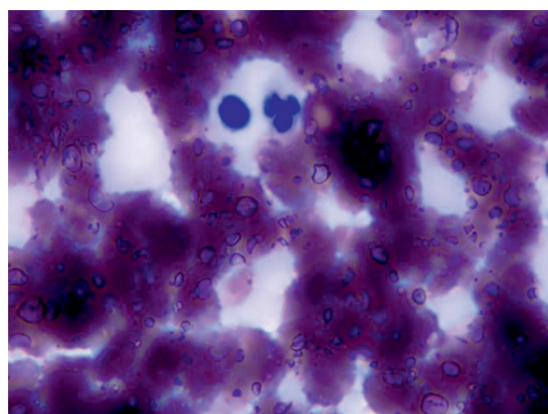
Рис. 2. Мазки, выполненные методом ТАБ щитовидной железы. А) Нейтрофилы. Б) Моноциты и нейтрофилы. В) Моноцит и нейтрофил. Г) Многочисленные нейтрофилы. Д) Нейтрофил, макрофаг и ядро лимфоцита без цитоплазмы. Окраска г/э. Микрофото. Ув. x800



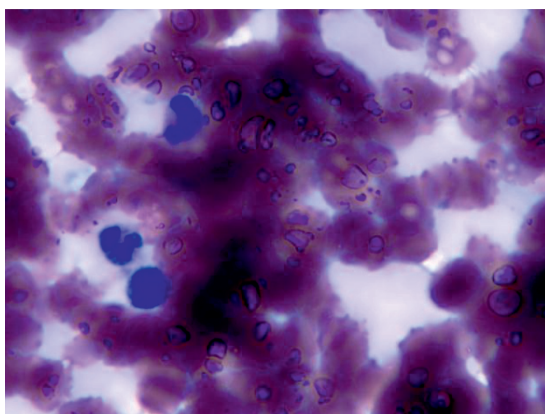
А



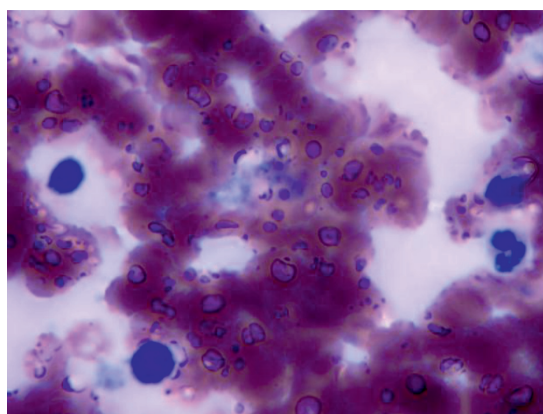
Б



В

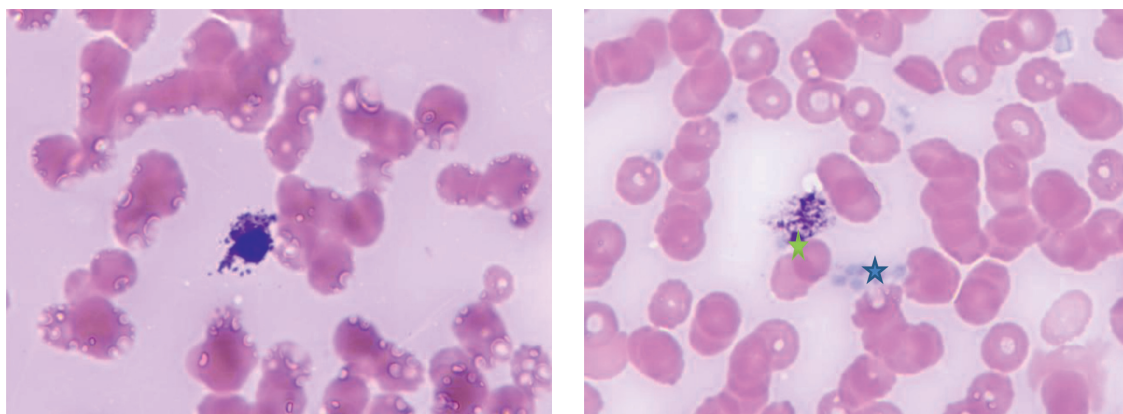


Г



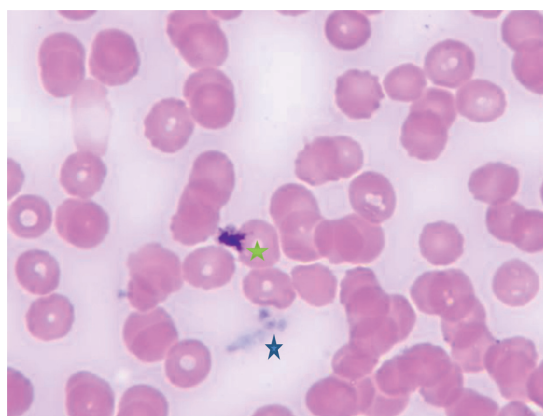
Д

Рис. 3. Мазки, выполненные методом ТАБ щитовидной железы. А) Нейтрофилы с крупными гранулами в цитоплазме. Б, В, Г) Комплексы нейтрофилов и лимфоцитов. На рис. 3, А, звёздочкой отмечены кровяные пластинки. Окраска г/э. Микрофото. Ув. x800



А

Б



В

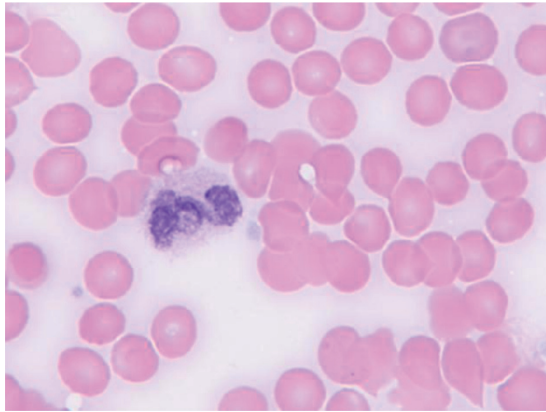
Рис. 4. Мазки, выполненные методом ТАБ щитовидной железы. А) Дегранулирующая клетка, Б, В) Дистрофия клеток. Синей звёздочкой отмечены кровяные пластинки, зелёной звёздочкой указаны апоптозирующие лейкоциты. Окраска г/э. Микрофото. Ув. х800

Анализ и интерпретация ложноотрицательных случаев, интерпретационные ошибки, связанные с отсутствием клеток с функциями злокачественности, свидетельствует о том, что большинство ложноотрицательных случаев не было досконально изучено и поэтому фактически пропущены реальные данные из-за отсутствия клинического подозрения на злокачественность структур в щитовидной железе. Чувствительность ТАБ для малигнизации составляет по данным большинства авторов 44,3%, а риск злокачественности при доброкачественной диагностике составляет 3,5%. Интерпретационные ошибки, связанные с редкими находками клеток с выраженными признаками злокачественности, диктуют искать причины развития изменений щитовидной железы в патологии других органов

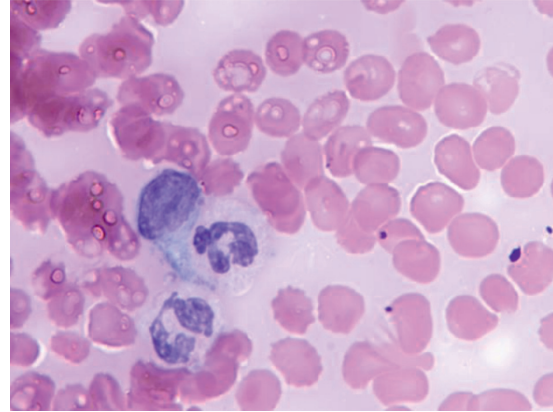
и систем, которая может быть ассоциирована с ДУЗ. Существует мало доказательств, что ложноотрицательные показатели на фоне риска малигнизации доброкачественных образований щитовидной железы при ТАБ, требуют более расширенного анализа полученных мазков.

Полученная картина показателей крови в мазке свидетельствует не только о риске малигнизации. Наши данные об изменениях эритроцитов в структуре мазков, полученных при ТАБ щитовидной железы, расширяют диагностический ресурс и могут быть использованы для назначения дополнительных диагностических мероприятий с исследованием других органов и систем.

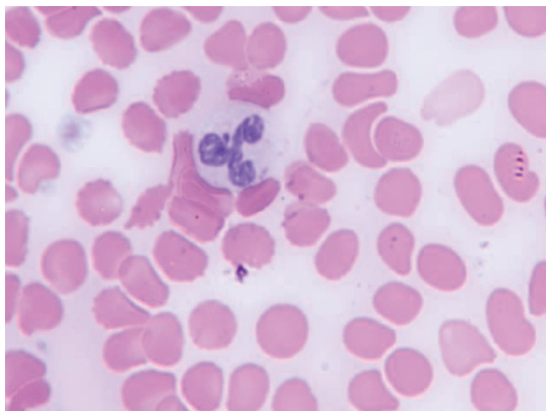
Работа выполнена при поддержке научного фонда ДВФУ, в рамках государственного задания 2014/36 от 03.02.2014 г.



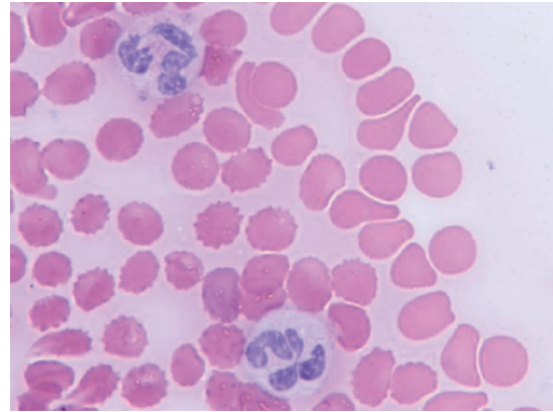
А



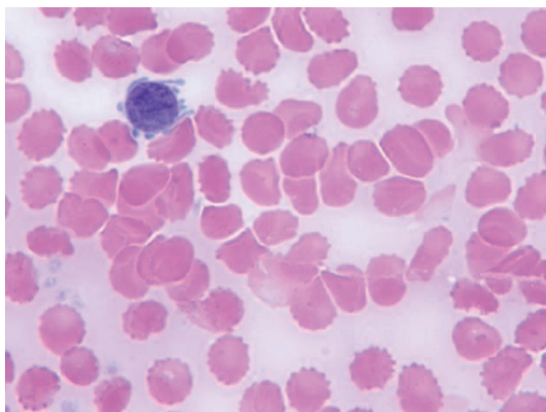
Б



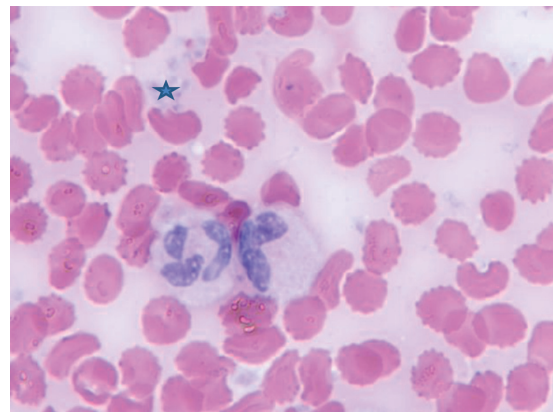
В



Г



Д



Ж

Рис. 5. Мазки, выполненные методом ТАБ щитовидной железы. А) Дегранулирующая клетка. Б, В) Дистрофия клеток. Г, Д, Ж) Эхиноциты, акантациты, дакриоциты. Синей звёздочкой указаны кровяные пластинки. Окраска г/э. Микрофото. Ув. x800

Список литературы

1. Asa S.L., Mete O. Endocrine pathology: past, present and future // *Pathology*. 2017 Nov 10. pii: S0031-3025(17)30442-7. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.003.
2. Yang J., Schnadig V., Logrono R., Wasserman P. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007;111:306-315.
3. Eble J.N., Delahunt B. Emerging entities in renal cell neoplasia: thyroid-like follicular renal cell carcinoma and multifocal oncocytoma-like tumours associated with oncocytosis // *Pathology*. 2017 Nov 10. pii: S0031-3025(17)30448-8. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.005.
4. Renshaw A.A., Gould E.W. Characteristics of False-Negative Thyroid Fine-Needle Aspirates // *Acta Cytol*. 2017 Nov 4. DOI: 10.1159/000481722.
5. Vahidi S., Stewart J., Amin K., Racila E., Li F. Metastatic medullary thyroid carcinoma or calcitonin-secreting carcinoid tumor of lung? A diagnostic dilemma in a patient with lung mass and thyroid nodule // *Diagn Cytopathol*. 2017 Nov 10. DOI: 10.1002/dc.23852.
6. Harshan M., Crapanzano J.P., Aslan D.L., Vazquez M.F., Saqi A. Papillary thyroid carcinoma with atypical histiocytoid cells on fine-needle aspiration // *Diagn Cytopathol*. 2009 Apr;37(4):244-50. DOI: 10.1002/dc.20990.
7. de los Santos E.T., Keyhani-Rofagha S., Cunningham J.J., Mazzaferri E.L. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions // *Arch Intern Med*. 1990 Jul;150(7):1422-7.
8. Karstrup S. Ultrasonically guided localization, tissue verification, and percutaneous treatment of parathyroid tumours // *Dan Med Bull*. 1995 Apr;42(2):175-91.
9. Mullen D., Mullins S., Doyle A., Crowley R.K., Skehan S., McDermott E.W., Prichard R.S., Gibbons D. Atypia of Undetermined Significance in Thyroid Fine Needle Aspirates: a 4-Year Audit of Thy3a Reporting // *Eur Thyroid J*. 2017 Sep;6(5):271-275. DOI: 10.1159/000478773.
10. Lim H.K., Kim D.W., Baek J.H., Huh J.Y., Ryu J.H., Sung J.Y., Park S.H. Factors influencing the outcome from ultrasonography-guided fine-needle aspiration of benign thyroid cysts and partially cystic thyroid nodules: A multicenter study // *Endocr Res*. 2017 Oct 16:1-8. DOI: 10.1080/07435800.2017.1381973.
11. Poller D.N. Value of cytopathologist review of ultrasound examinations in non-diagnostic/unsatisfactory thyroid FNA // *Diagn Cytopathol*. 2017 Dec;45(12):1084-1087. DOI: 10.1002/dc.23822.
12. Strickland K.C., Howitt B.E., Marqusee E., et al. The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories. *Thyroid*. 2015;25:987-992.
13. Strickland K.C., Howitt B.E., Barletta J.A., Cibas E.S., Krane J.F. Suggesting the cytologic diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): A retrospective analysis of atypical and suspicious nodules // *Cancer*. 2017 Sep 15. DOI: 10.1002/ency.21922.
14. Onenerk A.M., Pusztaszeri M.P., Canberk S., Faquin W.C. Triage of the indeterminate thyroid aspirate: What are the options for the practicing cytopathologist? // *Cancer*. 2017 Jun;125(S6):477-485. DOI: 10.1002/ency.21828.
15. Wang C.C., Friedman L., Kennedy G.C., et al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid*. 2011;21:243-251.
16. Baloch Z.W., Fleisher S., LiVolsi V.A., Gupta P.K. Diagnosis of «follicular neoplasm»: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2002;26:41-44.
17. Liu S., Gao Z., Zhang B., et al. Assessment of molecular testing in fine-needle aspiration biopsy samples: an experience in a Chinese population. *Exp Mol Pathol*. 2014;97:292-297.