

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616.441-006.5-089

**С. В. Дора, М. Г. Рыбакова,
М. Б. Гудиева, Г. В. Семикова,
А. Р. Волкова, Н. Э. Пейкришвили**

ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ, ПРООПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основным методом лечения больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) является консервативная терапия с длительным использованием (в течение 1,5–2 лет) анти тиреоидных препаратов [2, 3, 6]. В среднем через 1,5 года лечения оценивается вероятность наступления ремиссии ДТЗ. В случае ее отсутствия проводится оперативное лечение или радиойодтерапия. В последние годы частота ремиссий ДТЗ под влиянием анти тиреоидной терапии значительно уменьшилась. Так, до 1990 г. процент больных ДТЗ, имевших ремиссию заболевания, составил 24,9%, то в 2006–2011 гг. таких больных было всего 5,2% [6]. Проведение радиойодтерапии в РФ затруднено ввиду небольшого количества центров, осуществляющих данный вид лечения, в связи с этим при отсутствии ремиссии ДТЗ, как правило, осуществляется хирургическое лечение. В настоящее время приняты федеральные рекомендации, согласно которым, необходимо выполнять экстирпацию щитовидной железы (ЩЖ) с дальнейшим пожизненным приемом тиреоидных гормонов [11]. Радикальные подходы к хирургическому лечению обусловлены тем, что в настоящее время четких критериев, определяющих объем операции, нет [4, 6]. В связи с этим активно изучаются клинические, гормональные, иммунологические показатели. Многие авторы отмечают важность разработки показателей функциональной активности ЩЖ, которые можно оценить при проведении срочного гистологического исследования. Данные литературных источников, касающихся количественных морфологических особенностей паренхимы щитовидной железы при ДТЗ, носят противоречивый характер [8–10, 12, 13]. По данным R. Mornex et al. [13], при тиреотоксикозе размеры фолликулов, по сравнению с нормой, значительно уменьшаются, а Е. Б. Тупикова и др. [8] описывают увеличение сред-

него значения их диаметра. Имеются работы по изучению морфометрических показателей ЩЖ в зависимости от послеоперационного исхода. В работе Н. А. Суаришвили [7] было показано, что чем больше степень выраженности аутоиммунного процесса, тем меньше случаев тиреотоксикоза наблюдается в послеоперационном периоде. Схожие данные были получены и Н. В. Адриановской в 2007 г. [1].

Перспективными являются исследования по сопоставлению данных гистологического послеоперационного исследования с отдаленными результатами оперативного лечения — через 3–5 и более лет после операции. Актуальность таких исследований обусловлена назревшей необходимостью поиска новых подходов к прогнозированию результатов оперативного лечения больных ДТЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 92 пациента с ДТЗ, средний возраст обследуемых — $43,3 \pm 2,1$ года. Все пациенты ДТЗ за период с 1990 по 2011 г. перенесли субтотальную резекцию ЩЖ. Интраоперационно были взяты образцы ткани ЩЖ; проанализировано 920 гистологических препаратов (на пациента — не менее 5 из каждой доли, включая узловое образование). Для объективной оценки функциональной активности ЩЖ были использованы морфометрические количественные показатели, предложенные О. К. Хмельницким (2003) [10]: высота тиреоцитов, площадь фолликулов, доля фолликулярного и интрафолликулярного эпителия, доля стромального компонента и фолликулярно-коллоидный индекс. Оценка количественной характеристики структурных элементов щитовидной железы проводилась с помощью программы «ВидеоТест-Морфология 5.2». Обработка результатов исследования выполнена с помощью статистической программы «SPSS 16.0» (SPSS Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные были прооперированы в связи с отсутствием ремиссии ДТЗ на фоне длительной стандартной консервативной терапии. Объем оперативного лечения был следующим: у 74 больных (80,4%) была выполнена операция по методике Е. С. Драчинской (послеоперационный объем щитовидной железы составляет 4–8 см³); у 18 больных (19,6%) — по О. В. Николаеву (послеоперационный объем ЩЖ составляет 4–6 см³). На уровне средних третей удаленных долей ЩЖ делались поперечные срезы через всю их толщину высотой 5–8 мм, из которых вырезали кусочки прямоугольной формы с размерами граней до 8 мм. Приготовленные стандартным способом препараты окрашивали гематоксилин-эозином.

При гистологическом исследовании строение ЩЖ было весьма неоднородно как у разных боль-

ных, так и у одного больного. Участки с признаками повышенной активности соседствовали со «споконными», свидетельствующими об отсутствии функциональной активности. «Классический» токсический зоб встречался у 37 % больных ($n = 34$), зоб с диффузной умеренной пролиферацией эпителия и очаговым склерозом стромы — у 26 % больных ($n = 24$), зоб с выраженной лимфоидной инфильтрацией — у 27 % больных ($n = 25$), смешанный зоб — у 10 % ($n = 9$). Кроме того, у 4 больных (4 %) был диагностирован папиллярный рак, который до оперативного лечения выявлен не был.

Оценка результатов оперативного лечения, проведенная, как минимум, через два года, показала, что стойкий эутиреоз сохранялся у 31,5 % больных ($n = 29$), гипотиреоз развился у 40,2 % ($n = 37$), а рецидив тиреотоксикоза — у 28,3 % ($n = 26$) больных. Для дальнейшего анализа, в зависимости от послеоперационного исхода, больные были разделены на 3 группы: группа 1 — больные, которые сохраняли стойкий эутиреоз; группа 2 — больные, у которых развился послеоперационный гипотиреоз; группа 3 — больные, у которых был диагностирован послеоперационный тиреотоксикоз. При анализе изображений были получены достоверные различия по морфометрическим параметрам, представленным в таблице.

Высота тиреоцита — это расстояние между его базальным и апикальным краем. Данный показатель может косвенно указывать на функциональную активность клетки, т. е. чем больше высота тиреоцита, тем функционально он активнее. Высота тиреоцитов в группе 3 (пациентов с послеоперационным тиреотоксикозом) была достоверно больше ($5,94 \pm 0,41 \mu\text{m}$), чем в группе 2 (пациентов с послеоперационным гипотиреозом) ($4,88 \pm 0,25 \mu\text{m}$), $p = 0,013$.

Площадь фолликулов — показатель, косвенно отражающий накопление коллоида щитовидной железой. Площадь фолликулов в группе 2 была достоверно ниже ($7500 \pm 1200 \mu\text{m}$), чем у больных группы 3 ($12790 \pm 2100 \mu\text{m}$), $p = 0,01$.

Эпителиально-коллоидный индекс служит показателем отношения объема, занимаемого в ЩЖ фолликулярным эпителием, к объему, занимаемому коллоидом. Чем выше этот показатель, тем более выражена пролиферация эпителия, что косвенным образом указывает на высокую функциональную активность ЩЖ. Эпителиально-коллоидный индекс в группе пациентов с послеоперационным тиреотоксикозом составил $1,07 \pm 0,09$, что достоверно выше, чем в группе пациентов с послеоперационным гипотиреозом, — $0,73 \pm 0,08$ ($p = 0,001$).

Сравнительная характеристика морфометрических показателей щитовидной железы в зависимости от послеоперационного исхода

Показатель	Группа 1 ($n = 29$)	Группа 2 ($n = 37$)	Группа 3 ($n = 26$)
Высота тиреоцитов, μm	$5,37 \pm 0,99$	$4,88 \pm 0,25$	$5,94 \pm 0,41$
Площадь фолликулов, μm	9160 ± 1420	7500 ± 1200	12790 ± 2100
Эпителиально-коллоидный индекс	$0,81 \pm 0,09$	$0,73 \pm 0,08$	$1,07 \pm 0,09$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы отмечается изменение характера течения ДТЗ. В связи с этим в настоящее время при отсутствии ремиссии заболевания ставится вопрос о проведении экстирпации ЩЖ, что влечет за собой необходимость пожизненной заместительной терапии тиреоидными гормонами. В качестве критериев, которые, возможно, могут помочь в прогнозировании послеоперационного исхода, описывают предоперационный уровень антител к рецептору ТТГ, активность инфильтративной офтальмопатии, объем ЩЖ. Однако этих критериев недостаточно для выработки единого подхода. В связи с этим важной задачей является поиск критериев, позволяющих прогнозировать результаты оперативного лечения. По результатам проведенного исследования были выявлены морфологические показатели, свидетельствующие о значительно большей функциональной активности ткани ЩЖ у пациентов с послеоперационным тиреотоксикозом. Это требует дальнейшего изучения и использования различных иммуногистохимических маркеров, отражающих функциональную активность ЩЖ при ДТЗ, что, возможно, внесет существенный вклад в прогнозирование послеоперационных исходов у этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агриановская Н. В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом в эндемическом районе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2007.
2. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 415 с.
3. Болезни щитовидной железы / под ред. Л. И. Бравермана; пер. с англ. — М., 2000. — 432 с.
4. Ванушко В. Э. Современные аспекты хирургического лечения наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — С. 48.
5. Дегов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М., 2008. — 432 с.
6. Дора С. В. Современные представления о патогенезе и особенностях клинического течения диффузного токсического зоба / С. В. Дора, А. Р. Волкова, Н. Э. Пейкришвили, М. Б. Гудиева // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2014. — Т. XXI. — № 3. — С. 18–20.
7. Суаришвили Н. З., Трунин Е. М. Дисфункция щитовидной железы после оперативного лечения диффузного токсического зоба // Вестник Санкт-Петербург. ун-та. Медицина. — 2007. — № 3. — С. 128–133.
8. Туликина Е. Б., Степанов С. А., Богомолова Н. В. Морфофункциональная характеристика клеточных и тканевых

компонентов щитовидной железы при ее патологии // Архив патол. — № 5. — 2000. — С. 24–29.

9. Шадалинский В. Б., Исаев А. Б., Ганиева Г. М. Особенности морфометрических показателей элементов паренхимы щитовидной железы при различных видах зоба // Журн. анатомии и гистол. — 2013. — Т. 2. — № 2. — С. 56–59.

10. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — СПб.: Сотис, 2002. — 288 с.

11. <http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/tireo.pdf>

12. Roher H. D. Morphology and function-based surgery in different forms of hyperthyroidism / H. D. Roher, F. A. Horster, A. Frilling, P. E. Goretzki // Chirur. — 1991. — Vol. 3. — № 62. — P. 176–181.

13. Szczurek Z., Zych F., Zwirska-Korczala K. Morphological picture of the thyroid gland in Graves — Basedow's disease // PolTyg Lek. — 1980. — Vol. 41. — № 35. — P. 1565–1567.

РЕЗЮМЕ

С. В. Дора, М. Г. Рыбакова, М. Б. Гудиева, Г. В. Семикова, А. Р. Волкова, Н. Э. Пейкришвили

Оценка морфологических показателей у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба

В настоящее время при отсутствии ремиссии диффузного токсического зоба (ДТЗ) после проведения антигипертиреозной терапии ставится вопрос о выполнении экстирпации щитовидной железы. Однако критериев, определяющих объем операции и прогнозирующих исход оперативного вмешательства больных ДТЗ, в настоящее время нет. В связи с этим важной задачей тиреологии является поиск критериев, позволяющих прогнозировать

результаты оперативного лечения. По данным проведенного исследования были выявлены морфологические показатели, свидетельствующие о значительно большей функциональной активности ткани щитовидной железы у пациентов с послеоперационным тиреотоксикозом. Это требует дальнейшего изучения, и, возможно, полученные результаты внесут существенный вклад в прогнозирование послеоперационных исходов больных ДТЗ.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, высота тиреоцита, площадь фолликулов, эпителиально-коллоидный индекс.

SUMMARY

S. V. Dora, M. G. Rybakova, M. B. Gudieva, G. V. Semikova, A. R. Volkova, N. E. Peykrishvili

Evaluation of morphological parameters in patients operated on for diffuse toxic goiter

Currently, in a case if the remission of Graves' disease is not achieved during the long-term antithyroid medication, thyroidectomy should be considered as the treatment of choice. However, the predictive criteria of the surgical treatment outcome are not defined. In this regard, it is important to search criteria contributing to prediction of the results of surgical treatment. According to the findings of the study revealed morphological indicators showing a significantly greater functional activity of the thyroid tissue in patients with postoperative thyrotoxicosis. This requires further study, which may have a significant contribution to the prognosis of postoperative outcomes among patients with Graves' disease.

Key words: Graves' disease, the height of thyrocytes, the area of follicles, epithelial-colloidal index.

© М. В. Пчелинцев, 2015 г.
УДК 616.89-008.441.33(470.23-2)

М. В. Пчелинцев

АНАЛИЗ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОТРЕБЛЕНИЯ СИЛЬНЫХ ОПИАТОВ И ОПИОИДОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ: ТЕНДЕНЦИИ НАЧАЛА XXI в.

Кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Лаборатория фармакоэпидемиологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Эффективная борьба с острой и хронической болью является одной из важнейших задач в работе врача, поскольку боль очень часто служит причиной страданий и обращения пациента за помощью. Наиболее эффективными болеутоляющими

средствами при интенсивной острой и хронической боли на сегодня остаются алкалоиды опия и их синтетические аналоги — опиоидные анальгетики (опиаты, опиоиды). Рациональное применение сильных опиатов и опиоидов, достаточное в качественном и количественном аспектах, является важным фактором эффективной борьбы с интенсивной болью. Всемирная организация здравоохранения и Международный Комитет по контролю за использованием наркотиков (International Narcotics Control Board, INCB) активно занимаются мониторингом потребления опиоидов в различных странах мира. Целью этого мониторинга является достижение разумного равновесия в национальной политике стран в отношении использования сильных опиатов и опиоидов. Это равновесие предполагает, с одной стороны, создание эффективного режима контроля за использованием сильных опиатов и опиоидов с целью недопущения их утечки в нелегальный оборот (диверсификации), а с другой стороны, обеспечение адекватной доступности препаратов группы для медицинского использования, как в организационном, так и законодательном плане. Доступность опиатов и опиоидов и их потребление в адекватных количествах обеспечивают эффективное противо-