

Величко А.В.¹, Грошева О.П.¹, Дундаров З.А.², Зыблев С.Л.², Похожай В.В.²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Velichko A.¹, Grosheva O.¹, Dundarov Z.², Zyblev S.², Pokhozhay V.²

¹ Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Интраоперационная дифференциальная диагностика патологии паращитовидной железы

Intraoperative differential diagnosis of pathology
of the parathyroid gland

Резюме

Проанализированы клинические наблюдения и результаты обследования 60 пациентов с гиперпаратиреозом. Всем пациентам проводилась паратиреоидэктомия по поводу гиперпаратиреоза с определением концентрации ПТГ за 30 мин до операции и через 20 мин после удаления измененной паращитовидной железы. Во время операции осуществлялась пункция измененной паращитовидной железы с определением концентрации паратгормона в смыве с иглы. Для верификации диагноза проводилось морфологическое исследование удаленной паращитовидной железы.

При аденоматозно измененной паращитовидной железе дооперационный уровень ПТГ равнялся 261,3 [164,7; 606,8] пг/мл, через 20 мин после удаления парааденомы достоверно снизился до 61,55 [33,6; 133,9] пг/мл. Концентрация ПТГ за 30 мин до операции при гиперплазированной паращитовидной железе равнялась 235,8 [103,2; 326,1] пг/мл с достоверным снижением через 20 мин после удаления железы до 44,1 [32,3; 49,6] пг/мл. Медиана показателей концентрации ПТГ в смыве при пункционной биопсии паращитовидных желез составила 11 471 [5451,0; 28114,5] пг/мл. По данным морфологического исследования аденома паращитовидной железы выявлена в 46 (77%) случаях, а гиперплазия – в 14 (23%). Нами установлено, что медиана значений концентрации ПТГ в смыве при пункции аденомы паращитовидной железы равнялась 17804,05 [8659; 30000] пг/мл, а при пункции гиперплазированной паращитовидной железы – 2304,15 [1056; 3600] пг/мл. В результате исследования выявлены отличные диагностические возможности предложенного метода интраоперационной дифференциальной диагностики парааденомы и гиперплазии паращитовидной железы, чувствительность которого составляла 95,65%, специфичность – 92,86%. Точка отсечения концентрации ПТГ находится на уровне 4902 пг/мл, площадь под ROC-кривой (AUC=0,96).

Предложенный метод можно использовать для интраоперационной дифференциальной диагностики гиперплазии и аденомы паращитовидной железы.

Ключевые слова: аденома, гиперплазия, паращитовидная железа, гиперпаратиреоз.

Resume

Clinical observations and the results of a survey of 60 patients with hyperparathyroidism were analyzed. All patients underwent parathyroidectomy for hyperparathyroidism with determination of PTH concentration 30 min before and 20 minutes after removal of the modified parathyroid. During the operation, carried out a puncture modified the definition of parathyroid hormone concentrations in run-off from the needle. To verify the diagnosis was carried out morphological study remote parathyroid.

When adenomatous parathyroid gland modified preoperative PTH level was equal to 261.3 [164.7; 406.8] pg/ml, 20 minutes after paraadenomectomy significantly decreased to 61.55 [33.6; 133.9] pg/ml. PTH concentration for 30 minutes before surgery in hyperplasia parathyroid glands equal 235.8 [103.2; 326.1] pg/ml with a significant reduction in 20 minutes after removal of the parathyroid to 44.1 [32.3; 49.6] pg/ml. Median concentrations of PTH in flushing with needle biopsy of the parathyroid glands was 11471 [5451.0; 28114.5] pg/ml. According to morphological studies parathyroid adenoma was detected in 46 (77%) cases, and hyperplasia – 14 (23%) cases. We found that the median concentrations of PTH in flushing the puncture parathyroid adenoma was equal to 17.804.05 [8659; 30000] pg/ml, and the puncture hyperplasia parathyroid gland was 2304.15 [1056; 3600] pg/ml. The study found «excellent» diagnostic capabilities of the proposed method of intraoperative differential diagnosis paradenomy and hyperplasia of the parathyroid gland, whose sensitivity was 95.65%, specificity – 92.86%. PTH concentration cut-off point is at the level of 4902 pg/ml, area under the ROC-curve (AUC=0.96).

The proposed method can be used for intraoperative diagnosis of hyperplasia and differential parathyroid adenoma.

Keywords: adenoma, hyperplasia, parathyroid gland, hyperparathyroidism.

■ ВВЕДЕНИЕ

Гиперпаратиреоз (ГПТ) – эндокринопатия, в основе которой лежит избыточная продукция паратгормона (ПТГ) паращитовидными железами.

Выделяют первичный, вторичный и третичный ГПТ. Наиболее распространенным является первичный ГПТ (ПГПТ), связанный с опухолевым поражением паращитовидной железы. Распространенность данного заболевания составляет в популяции 0,05–0,1% [1].

Причина вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) – хроническая почечная недостаточность (ХПН). ПГПТ в последние годы привлекает все большее внимание врачей как в нашей стране, так и за рубежом. В настоящее время ПГПТ является 3-м по распространенности после сахарного диабета и патологии щитовидной железы эндокринным заболеванием и одной из наиболее частых причин остеопороза и переломов среди вторичных остеопатий [2]. Заболеваемость гиперпаратиреозом среди женщин отмечается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. Гиперпаратиреозу подвержены в большей степени женщины от 25 до 50 лет. ПГПТ относится к социально значимым проблемам в связи с вовлечением в патологический процесс большинства органов и систем, высоким риском инвалидизации и преждевременной смерти, а также со снижением качества жизни у пациентов вне зависимости от формы заболевания, обусловленным как наличием костно-висцеральных проявлений различной степени выраженности, так и неспецифическими нарушениями в психоэмоциональной сфере.

Гиперпаратиреоз ведет к повышению уровня кальция в крови, нарушению фосфорно-кальциевого обмена и патологическим изменениям, происходящим в первую очередь в костной ткани и почках.

Критерий успешности проведенного оперативного лечения – точная топическая диагностика заболевания, которая основывается на использовании ультразвукового исследования, сцинтиграфии с ^{99m}Tc -MIBI, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием и магнитно-резонансной томографии [3]. Однако использование всего арсенала диагностических исследований позволяет врачу лишь оценить функциональное состояние ПЩЖ, но не ее морфологические особенности. Известные способы дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии околощитовидной железы не обладают высокой чувствительностью и специфичностью [4]. Трудности в верификации заболевания паращитовидной железы при цитологическом исследовании ограничивают использование данного способа в топической диагностике [5].

Результат исследования основывается на разнице показателей до и после удаления железы.

В настоящее время основной лабораторный метод дифференциальной диагностики патологических образований паращитовидных желез от других образований шеи – определение уровня интактного паратгормона в сыворотке крови [6–11] в дооперационном периоде и спустя 20 мин после выполнения паратиреоидэктомии. Данный метод, по данным K. Hallfeldt и G.L. Irvin, позволяет в течение от 20 до 60 мин, в зависимости от методики, определить уровень ПТГ, что, в свою очередь, влияет на продолжительность и объем оперативного вмешательства [8, 10, 12].

Однако определение интактного ПТГ в сыворотке крови является неинформативным в дооперационной дифференциальной диагностике аденомы и гиперплазии паращитовидной железы, что существенно удлиняет время оперативного вмешательства при паратиреоидэктомии.

Достаточно перспективен в дифференциальной диагностике аденомы и гиперплазии околощитовидной железы, на наш взгляд, метод определения уровня ПТГ в смыве с иглы при пункционной биопсии железы. Метод, описанный в 1983 г. J.L. Doppman, применяется для топической диагностики паращитовидных желез и обладает высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью [6, 13].

■ ЦЕЛЬ

Разработать метод интраоперационной дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии паращитовидной железы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические наблюдения и результаты обследования 60 пациентов с гиперпаратиреозом, находившихся на лечении в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (РНПЦРМиЭЧ). Средний возраст пациентов – $55,4 \pm 2,4$ года, 7 мужчин (12%) и 53 женщины (88%). Клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и одобрено комитетом по этике РНПЦРМиЭЧ.

Всем пациентам в предоперационном периоде проведен комплекс диагностических исследований, включающий анализ жалоб, анамнеза, данных физикального обследования, исследование гормонального фона, общее и биохимическое исследование крови, общий анализ

мочи, методы топического исследования – УЗИ паразитовидных желез, сцинтиграфию с ^{99m}Tc -технетрилом, компьютерную томографию шеи и средостения.

Концентрацию паратгормона в сыворотке крови определяли на анализаторе серии Architect i100sr, США.

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате GE Voluson 730 Expert, США, с использованием линейных электронных датчиков частотой 6–12 МГц и шириной сканирующей поверхности 35–60 мм.

Всем пациентам проводилась паратиреоидэктомия по поводу гиперпаратиреоза с определением концентрации ПТГ в венозной крови за 30 мин до операции и через 20 мин после удаления измененной паразитовидной железы. Интраоперационно осуществлялась тонкоигльная пункция измененной паразитовидной железы с определением концентрации паратгормона в смыве при пункционной биопсии. Для верификации диагноза проводилось морфологическое исследование с использованием аппаратно-программного комплекса Nikon с программным обеспечением. Микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа Nikon Eclipse 50i с цифровой фотокамерой DS-F1 с разрешением 1689 на 1415 пикселей. Микропрепараты изучались на световом оптическом уровне при увеличении $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$.

Полученные данные обработаны с помощью программы Statistica 6.1 (Stat Soft, GS-35F-5899H). Статистический анализ осуществляли с использованием параметрических и непараметрических методов.

Нормальность полученных данных определяли, используя Shapiro – Wilk's test. Количественные параметры представлены: в случае соответствия закона распределения нормальному – в виде среднего значения (M) и ошибки среднего (m); в случае, когда распределение отличалось от нормального, – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й (LQ) – нижний квартиль и 75-й (UQ) – верхний квартиль). Был использован непараметрический метод статистического исследования: критерий Mann – Whitney U-test (для анализа различий 2 независимых групп по количественному признаку), критерий Wilcoxon (для анализа различий 2 зависимых групп по количественному признаку) и корреляционный анализ по Spearman (для определения меры связи 2 количественных параметров). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным и менее 0,05.

С целью демонстрации прогностической и диагностической значимости предложенного метода использовали ROC-анализ с помощью программы для статистической обработки данных MedCalc Software (Stat Soft, GS-35F-5899H). Для определения прогностической силы оцениваемого параметра определяли площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC). При $AUC=0,9-1,0$ качество модели признавалось отличным, при $0,8-0,89$ – очень хорошим, при $0,7-0,79$ – хорошим, при $0,6-0,69$ – средним, а при $0,5-0,59$ – неудовлетворительным.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За 30 мин до операции концентрация ПТГ крови составляла 261,3 [164,7; 561,1] пг/мл, а через 20 мин после удаления измененной паразитовидной железы – 58,7 [32,3; 132,6] пг/мл, что достоверно ниже дооперационного показателя (Wilcoxon test, $p<0,0001$; $z=5,905$).

Следует заметить, что при морфологической верификации диагноза выявлена следующая закономерность. При аденоматозно измененной паращитовидной железе дооперационный уровень ПТГ равнялся 261,3 [164,7; 606,8] пг/мл, а после извлечения парааденомэктомии достоверно снизился до 61,55 [33,6; 133,9] пг/мл (Wilcoxon test, $p < 0,0001$; $z = 6,247$). Концентрация ПТГ за 30 мин до операции при гиперплазированной паращитовидной железе равнялась 235,8 [103,2; 326,1] пг/мл с достоверным снижением после операции до 44,1 [32,3; 49,6] пг/мл (Wilcoxon test, $p = 0,043$; $z = 2,023$), что представлено в табл. 1.

В результате исследования определен уровень ПТГ в смыве при пункционной биопсии паращитовидных желез, медиана значений – 11471 [5451,0; 28114,5] пг/мл. По данным морфологического исследования аденома паращитовидной железы выявлена в 46 (77%) случаях, а гиперплазия – в 14 (23%). Нами установлено, что медиана значений концентрации ПТГ в смыве при пункции парааденомы равнялась 17804,05 [8659; 30000] пг/мл, а при пункции гиперплазированной паращитовидной железы – 2304,15 [1056; 3600] пг/мл. При анализе корреляционных зависимостей выявлена связь средней силы концентрации ПТГ в крови до операции и в смыве при пункции парааденомы: $r_s = 0,438$ ($p < 0,05$), а зависимости от уровня ПТГ крови до операции и при пункции гиперплазированной паращитовидной железы выявлено не было: $r_s = 0,77$ ($p > 0,05$) (табл. 2).

Диагностические характеристики концентрации ПТГ в смыве при пункции измененной паращитовидной железы при выявлении аденомы и гиперплазии паращитовидной железы представлены в табл. 3. Точка отсечения находится на уровне 4902 пг/мл. При проведении оценки диагностической ценности предложенного метода с указанным показателем концентрации ПТГ с использованием ROC-кривой выявлены отличные диагностические возможности данного показателя (AUC=0,96) (табл. 4).

ROC-кривая диагностической значимости концентрации паратгормона в смыве при пункции измененной паращитовидной железы в дифференциальной диагностике аденомы и гиперплазии паращитовидной железы представлена на рисунке.

Таблица 1
Концентрация ПТГ до и после операции (Me [Q₂₅; Q₇₅])

ПТГ, пг/мл	За 30 мин	Через 20 мин
Аденома	261,3 [164,7; 606,8]	61,55 [33,6; 133,9]*
Гиперплазия	235,8 [103,2; 326,1]	44,1 [32,3; 49,6]*

Примечание: * – значимо с показателем до операции при $p < 0,05$.

Таблица 2
Зависимость концентрации ПТГ до операции и в смыве при пункции паращитовидной железы (Me [Q₂₅; Q₇₅])

ПТГ, пг/мл	ПТГ в смыве	За 30 мин	r_s
Аденома	17804,05 [8659; 30000]	261,3 [164,7; 606,8]	0,438*
Гиперплазия	2304,15 [1056; 3600]	235,5 [103,2; 326,1]	0,77

Примечание: * – значимо при $p < 0,05$.

Таблица 3

Операционные характеристики концентрации ПТГ в смыве при пункции измененной паращитовидной железы в дифференциальной диагностике аденомы и гиперплазии паращитовидной железы

Уровень ПТГ, пг/мл	Чувствительность	95% доверительный интервал	Специфичность	95% доверительный интервал	Отношение правдоподобия для положительного результата	Отношение правдоподобия для отрицательного результата
>4902	95,65	85,2–99,5	92,86	66,1–99,8	13,39	0,047

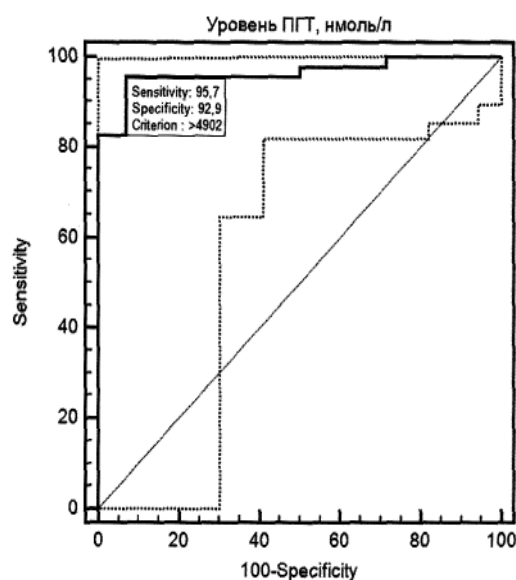
Таблица 4

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,964286
Standard Error	0,0222
95% Confidence interval	0,881201 to 0,995161
z statistic	20,934
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Youden index J	0,8851
Associated criterion	>4902

Выводы

1. Интраоперационную дифференциальную диагностику гиперплазии и аденомы паращитовидной железы можно проводить на основании определения концентрации ПТГ в смыве при пункции паращитовидной железы.



Диагностическая значимость концентрации паратгормона в смыве при пункции измененной паращитовидной железы в дифференциальной диагностике аденомы и гиперплазии паращитовидной железы

2. Точка отсечения для дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии паращитовидной железы в предложенном нами методе находится на уровне 4902 пг/мл.
 3. Разработанная методика интраоперационной дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии паращитовидной железы обладает хорошими диагностическими характеристиками: чувствительность – 95,65%, специфичность – 92,86%.
-

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Dedov I., Vasil'eva T., Rozhinskaya L., Mokrysheva N. (2010). E'pidemiologiya pervichnogo giperparatireoza. *Problemy e'ndokrinologii*, vol. 5, pp. 3–7.
2. Samohvalov N., Majstrenko N., Romashhenko P. (2013). Programmnyj podhod k lecheniyu vtorichnogo giperparatireoza pri hronicheskoj bolezni pochek [A programmatic approach to the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease]. *Vestnik hirurgii*, vol. 2, pp. 43–46.
3. Hindie E., Ugur O., Fuster D. (2009) Parathyroid Task Group of the EANM. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 36, pp. 1201–1216.
4. Raul G., Carlini (2000) Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 36, no 2, pp. 106–166.
5. Guazzi A, Gabrielli M, Guadagni G. (1982) Cytologic features of a functioning parathyroid carcinoma: a case report. *Acta Cytol*, vol. 26, pp. 709–713.
6. Kim I., Kuznecov N., Kuznecov S. (2014) Issledovanie paratgormona iz smyva pri punkcionnoj biopsii okoloshhitovidnyh zhelez kak metod topicheskoj diagnostiki pri pervichnom giperparatireoze [Study of the flow of the parathyroid hormone in parathyroid puncture biopsy as topical diagnosis in primary hyperparathyroidism]. *E'ndokrinnaya hirurgiya*, vol. 2, pp. 14–19.
7. Doppman J., Krudy A., Marx S. (1983) Aspiration of enlarged parathyroid glands for parathyroid hormone assay. *Radiology*, vol. 148, no 1, pp. 31–35.
8. Irvin G., Deriso G. (1994) A new practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg*, no 1, pp. 466–468.
9. Carneiro D., Irvin G. (2002) New point of care intraoperative parathyroid hormone assay for intraoperative guidance in parathyroidectomy. *World J Surg*, vol. 26: pp. 1074–1077.
10. Carneiro D., Irvin G. (2000) Late parathyroid function after successful parathyroidectomy guided by intraoperative hormone assay (QPTH) compared with the standard bilateral neck exploration. *Surgery*, vol. 128. pp. 925–929.
11. Udelsman R., Donovan P.I., Sokoll L. (2000) One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg*, vol. 2: pp. 331–339.
12. Hallfeldt K., Trupka A., Gallwas J. (2002) Intraoperative monitoring of intact parathyroid hormone during surgery for primary hyperparathyroidism. *Zentralbl. Chir*, vol. 3, pp. 448–452.
13. Kuznecov N., Kim I., Kuznecov S. (2011) Intraoperacionnoe opredelenie paratgormona v strategii hirurgicheskogo lecheniya pervichnogo giperparatireoza [Intra-operative parathyroid hormone determination in the strategy of surgical treatment of primary hyperparathyroidism]. *E'ndokrinnaya hirurgiya*, no 2, pp. 18–25.

Поступила в редакцию 03.03.2015

Контакты: velichkoav@rambler.ru

(Величко Александр Владимирович – к.м.н., доцент, заведующий хирургическим отделением (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека)