

# Исследование паратгормона из смыва при пункционной биопсии околощитовидных желез как метод топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе

Ким И.В., Кузнецов Н.С., Кузнецов С.Н.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения России, Москва

Ким И.В. – канд. мед. наук, врач-хирург ФГБУ ЭНЦ; Кузнецов Н.С. – профессор, доктор мед. наук, зав. хирургическим отделением ФГБУ ЭНЦ; Кузнецов С.Н. – врач-хирург ФГБУ ЭНЦ.

Основной сложностью хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза является возможное атипичное расположение околощитовидных желез и множественный характер поражения. Предложено значительное количество методов как для дооперационной, так и для интраоперационной топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе, и поиск новых методов продолжается и по настоящее время.

Предложенный метод топической диагностики исследования паратгормона из смыва с иглы при пункционной биопсии имеет высокие статистические параметры чувствительности, специфичности и прогностической ценности. Данный метод необходим как дополнительный, уточняющий параметр в топической диагностике первичного гиперпаратиреоза, особенно в случае неоднозначных и сомнительных данных, полученных основными методами топического исследования при первичном гиперпаратиреозе.

**Ключевые слова:** гиперпаратиреоз, паратгормон, пункция.

## Study of PTH-FNAB of the Parathyroid Glands as a Method of Topical Diagnosis in Primary Hyperparathyroidism

Kim I.V., Kuznetsov N.S., Kuznetsov S.N.

Federal Research Centre of Endocrinology, Moscow

The main difficulty of primary hyperparathyroidism in the surgical aspect, it is possible atypical location of the parathyroid glands and multiple nature of the lesion. Proposed significant number of methods for pre-operative and intraoperative for topical diagnosis in primary hyperparathyroidism and the search for new methods and continues to the present.

The proposed method of topical diagnostic studies of PTH-FNAB has a high statistical parameters of sensitivity, specificity and predictive value. This method is needed as an additional parameter specifying, in the topical diagnosis of primary hyperparathyroidism, especially in the case of ambiguous and questionable data received basic methods of topical studies in primary hyperparathyroidism.

**Key words:** hyperparathyroidism, parathyroid hormone, PTH-FNAB.

### Введение

С появлением скрининга по уровню кальция крови, с 60-х годов XX века, в мире резко возросло количество диагностируемых патологий околощитовидных желез (ОЩЖ). На сегодняшний день гиперпаратиреоз занимает по частоте третью строчку в мире среди патологии органов эндокринной сис-

темы, уступая лишь сахарному диабету и патологии щитовидной железы.

В подавляющем большинстве случаев первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это солитарное спорадическое доброкачественное поражение ОЩЖ (80–85%). Множественное поражение в рамках спорадического и геннодетерминированного поражения



Ким Илья Викторович – e-mail: [ilyakim@yandex.ru](mailto:ilyakim@yandex.ru)

## Методы топической диагностики при ПГПТ

Дооперационные	Интраоперационные
УЗИ (7,5–10 МГц) Сцинтиграфия <sup>99m</sup> Tc-MIBI SPECT (ОФЭКТ) ПЭТ-КТ МРТ, МСКТ с контрастированием Ангиография с селективным забором крови из яремных вен для оценки уровня иПТГ Пункция ОЩЖ с цитологическим исследованием и определением ПТГ в смыве с иглы	Интраоперационное УЗИ Исследование с помощью гамма Probe 2000 Контрастирование ОЩЖ (Alasens) Исследование иПТГ до и после удаления парааденом Срочное гистологическое исследование удаленной ОЩЖ

представлено в 15–20% случаев. Именно множественное поражение, а также атипичное расположение ОЩЖ и вызывают наибольшие трудности в топической диагностике ПГПТ.

На сегодняшний день предложено значительное количество методов для поиска парааденом как на дооперационном этапе, так и во время операции (табл.). Еще не так давно “золотым стандартом” дооперационной диагностики являлось сочетание ультразвукового исследования (УЗИ) и сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом (<sup>99m</sup>Tc-MIBI). На сегодняшний день доминирующим методом топической диагностики ОЩЖ на шее является УЗИ, выполненное подготовленным специалистом, однако в случае негативных или сомнительных ультразвуковых результатов к диагностике присоединяется весь спектр методов топической локализации патологии ОЩЖ.

Пункционная биопсия ОЩЖ с цитологическим исследованием пунктата в большинстве случаев не используется для топической диагностики ПГПТ. Это обусловлено тем, что цитологическое исследование ОЩЖ крайне затруднительно в дифференциальной диагностике с патологией щитовидной железы. Большинство цитологов считают, что отличить фолликулярные клетки щитовидной железы от клеток ОЩЖ – самый трудный аспект цитологической диагностики [1–13].

Тем не менее подавляющее большинство исследователей выделяют цитологические характеристики ОЩЖ. В отличие от фолликулярных клеток щитовидной железы клетки ОЩЖ меньше и имеют меньше цитоплазмы. Ядра клеток ОЩЖ, как правило, круглые или

овальные с точечным ядерным хроматином, внешний вид которого обычно описывается как “salt-and-pepper”. Митотическая активность клеток ОЩЖ в целом очень невыраженная. Цитоплазма клеток бледная и крайне скудная. Примечательно, что в мазках могут встречаться группы клеток, имеющие округленную конфигурацию и напоминающие микро- и макрофолликулы щитовидной железы [1–13].

Некоторые цитологи отмечают значимость исследования фона мазка для дифференциальной диагностики клеток ОЩЖ от фолликулярных клеток щитовидной железы [2, 14]. U. Kini и соавт. и A. Abati и соавт. пришли к заключению, что наличие коллоида и макрофагов является дифференциальным критерием наличия фолликулярных клеток щитовидной железы в мазке, однако в дальнейшем было доказано, что в 9–24% случаев цитологический пунктат из ОЩЖ содержит указанные структуры [1, 5, 9].

Некоторые исследователи выделяют даже цитологические особенности гиперплазии ОЩЖ в отличие от аденом при ПГПТ [3–5, 15]. По мнению авторов, при гиперплазии ОЩЖ отмечаются клеточный мноморфизм и слоистое расположение клеток, в то время как при аденомах описывается клеточный плеоморфизм с анизокариозом и микрофолликулярным расположением клеток. Однако большинство цитологов не согласны с подобным утверждением. Единственным заболеванием ОЩЖ, при котором морфологическое сообщество определяет особенности цитологической картины, является рак ОЩЖ, однако обязательно в сочетании с клинико-лабораторными данными. Цитологическая картина при раке ОЩЖ опи-

сывает наличие клеточного плеоморфизма с причудливыми гигантскими клетками, высокую клеточность мазка, наличие злокачественной анаплазии, ненормальное число митозов и некроз [16–19].

Таким образом, сложность цитологической верификации ОЩЖ затрудняет использование данного метода в топической диагностике ПГПТ.

Перспективным в топической диагностике ПГПТ оказался метод исследования уровня паратгормона (ПТГ) при смыве с иглы во время пункционной биопсии ОЩЖ. Метод относительно прост в исполнении. Под УЗ-контролем линейным датчиком 7,5 МГц длиной 60 мм выполняется пункция патологически измененной ОЩЖ (как правило, аденомы или гиперплазии) шприцем 5,0 или 10,0 мл с иглой 21–23G. Далее через пункционную иглу (несколько раз) осуществляется лаваж стабилизирующим раствором в объеме 1,0 мл. В полученном смыве проводится определение уровня ПТГ.

Впервые этот метод топической диагностики был описан J.L. Dorрман и соавт. в 1983 г. [20]. Однако тогда пункция ОЩЖ выполнялась под контролем КТ. Дальнейшие исследовательские работы подтвердили высокую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность данного метода топической диагностики [21, 22, 24–27, 29], особенно с целью выполнения миниинвазивных и видеоассистированных оперативных вмешательств [23, 28]. Наиболее показательным исследованием ПТГ в кистозной жидкости представлено в дифференциальной диагностике кистозных образований шеи [30].

По результатам исследований ПТГ из смыва при пункционной биопсии ОЩЖ было доказано, что при уровне ПТГ менее 100 нг/мл в подавляющем большинстве случаев пунктат получен из щитовидной железы. В подобных случаях для точной верификации поможет исследование уровня тиреоглобулина (ТГ) из данного смыва. Высокий уровень ТГ в сравнении с уровнем ПТГ в одном и том же смыве подтверждает факт пункции ткани щитовидной железы. Уровень ПТГ из смыва более 100 нг/мл преимущественно соответствует либо нормальной (крайне редко),

либо гиперплазированной (наиболее часто) ОЩЖ. Уровень ПТГ более 1000 нг/мл, как правило, соответствует аденоме или раку ОЩЖ [27, 29].

Средний размер образований ОЩЖ в проанализированных нами исследованиях колебался от 0,8 до 1,8 см [21, 29], однако размеры ОЩЖ, по всей видимости, не имеют принципиального значения. Главное, чтобы патологически измененная ОЩЖ была визуализирована на УЗИ и доступна для пункционной биопсии.

Количество пункций одной ОЩЖ за одну процедуру в указанных исследованиях составило от 1–2 [21–26, 29] до 2–9 [27]. При этом обсуждался вопрос о возможности развития паратироматоза при множественных пункциях аденом ОЩЖ, однако ни в одном из исследований не выявлено развитие паратироматоза после пункционной биопсии аденом ОЩЖ. Тем не менее большинство исследователей склоняются к мнению, что для адекватного анализа уровня ПТГ из смыва при пункционной биопсии достаточно не более двух пункций одной патологически измененной ОЩЖ [21–26, 29].

Среди неблагоприятных последствий пункционной биопсии ОЩЖ с целью исследования уровня ПТГ из смыва исследователи выделяют местные изменения (боль, гиперемия, локальное воспаление, кровоизлияние и др.) и общие (обморочные состояния, коллапс и др.). Y. Erbil и соавт. вообще отмечают отсутствие каких-либо значимых последствий пункционной биопсии ОЩЖ [23, 24]. D. Abraham и соавт. на первое место среди осложнений ставят коллаптоидные состояния [21], С. Maser и соавт. – местное инфекционное воспаление [27], С. Marcossi и соавт. – локальные кровоизлияния [26].

Исследование ПТГ из смыва при пункции патологически измененных ОЩЖ в проанализированных нами работах показало очень высокую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность данного метода топической диагностики, сопоставимые с таковыми “основных” (в том числе “золотого стандарта”) методов дооперационной диагностики ПГПТ. Так, M. Barczynski и соавт. сообщают о чувствительности 91% и специфичности 100% [22] указанного метода

топической диагностики. Y. Erbil и соавт. показали 100%-ю чувствительность и 100%-ю положительную прогностическую ценность метода [23, 24]. G. Massimo и соавт. показали, что при отсутствии тиреоидной патологии чувствительность метода составила 100%, однако при наличии узловых образований щитовидной железы снизилась до 82% [29].

Тем не менее указанные результаты сопоставимы со статистическими параметрами топической диагностики ведущих методов дооперационного обследования при ПГПТ, таких как УЗИ, сцинтиграфия, МСКТ и другие, что позволяет рекомендовать данный метод исследования как дополнительный, особенно в случаях атипичного или интратиреоидного расположения ОЩЖ и при сомнительных или противоречивых результатах “основных” методов топической диагностики.

### Клиническое наблюдение

В ФГБУ “Эндокринологический научный центр” госпитализирована пациентка Н. 40 лет с жалобами на общую слабость, периодические умеренные боли в тазобедренных суставах, нарушение менструального цикла.

Из анамнеза выяснено, что в 2011 г. при динамическом УЗИ по месту жительства по поводу узлового зоба впервые высказано предположение о патологии левой нижней ОЩЖ. При исследовании выявлено повышение уровня ПТГ до 276 пг/мл (10–69), повышение уровня общего кальция до 3,3 ммоль/л (2,15–2,60), ионизированный кальций – 1,28 ммоль/л (1,1–1,32). По данным сцинтиграфии ОЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом выявлено патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) в проекции обеих долей щитовидной железы. В 2011 г. диагностирована язвенная болезнь желудка, осложненная кровотечением. После консервативной эндоскопической остановки кровотечения и проведенной эрадикационной терапии достигнута ремиссия язвенной болезни. По данным рентгенденситометрии позвоночника и бедренной кости снижения минеральной плотности костной ткани не выявлено. Низкоэнергетичных переломов пациентка также не отмечает. По результатам обследования поставлен диагноз: “Первичный гиперпаратиреоз, висцеральная форма. Аденомы? (гиперплазия?) околощитовидных желез”. Больной неоднократно

предлагалось оперативное лечение, от которого пациентка первоначально отказывалась.

При обследовании в ФГБУ ЭНЦ по данным гормонального исследования: ПТГ – 287 пг/мл (15–65), 25-ОН-витD – 26,4 нг/мл (30–100), св.Т<sub>4</sub> – 11,74 пмоль/л (9 – 20), ТТГ – 0,899 мЕд/л (0,25–3,5). По данным биохимического исследования выявлено повышение уровня общего кальция до 2,98 ммоль/л (2,15–2,55), ионизированного кальция – до 1,33 ммоль/л (1,03–1,29), снижение уровня неорганического фосфора до 0,74 ммоль/л (0,87–1,45), остальные показатели в пределах референсных значений. По данным УЗИ щитовидной и околощитовидных желез: объем щитовидной железы – 8,3 мл. В правой доле, в нижнем полюсе гипоехогенное округлое образование размерами 1,1 × 0,8 × 0,7 см. В левой доле фокальная зона 0,4 см в диаметре. За нижним полюсом левой доли гипоехогенное образование 1,4 × 0,7 × 0,4 см – аденома? (гиперплазия?) левой нижней околощитовидной железы. По данным сцинтиграфии ОЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI + SPECT: патологическое накопление РФП в проекции нижнего полюса левой доли щитовидной железы и по задненижнему контуру правой доли щитовидной железы. По данным эзофагогастродуоденоскопии признаков обострения язвенной болезни нет, хронический гастрит, дуоденит, эзофагит, недостаточность кардии. По данным УЗИ почек признаков мочекаменной болезни не выявлено. По данным рентгенденситометрии скелета снижения минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника в целом не выявлено ( $T_{L_1-L_4} = -0,5$ ); остеопения шейки бедра ( $T = -2,4$ ). По данным пункционной биопсии узла правой доли получена цитограмма узлового коллоидного зоба.

По результатам обследования диагностирован первичный гиперпаратиреоз, смешанная форма. Аденома левой нижней и правой нижней (?) околощитовидных желез. Язвенная болезнь желудка, ремиссия. Хронический гастрит, дуоденит, эзофагит, недостаточность кардии. Остеопения шейки бедра. Правосторонний узловой эутиреоидный зоб I ст. (ВОЗ). Фокальные изменения щитовидной железы.

Учитывая неоднозначные результаты топических методов исследования, выполнена повторная пункция узла правой доли щитовидной железы с целью исследования ПТГ из смыва с иглы данного пунктата. Уровень ПТГ в смыве



превышал 1000 нг/мл, таким образом подтвердив предположение об интратиреоидном расположении аденомы ОЩЖ.

В плановом порядке под общим обезболиванием пациентка оперирована. Выполнена правосторонняя гемитиреоидэктомия, удалена аденома левой нижней околощитовидной железы. Интраоперационно макроскопически на разрезе в правой доле узел в нижнем полюсе размером 1,0 см в диаметре серо-вишневого цвета, аденоматозного вида. Образование за нижним полюсом левой доли размерами 1,5 × 1,0 × 0,5 см в капсуле, на разрезе серо-вишневого цвета, аденоматозного вида. При контрольном интраоперационном УЗИ дополнительных объемных образований в местах типичного расположения ОЩЖ, а также в местах возможных атипичных локализаций выявлено не было.

Уровень ПГТ через 15 мин после удаления левой нижней околощитовидной железы снизился с 287 до 71 нг/мл, а после правосторонней гемитиреоидэктомии – до 22,6 нг/мл.

По данным окончательного гистологического исследования: слева – аденома ОЩЖ из главных светлых клеток; справа – ткань щитовидной железы без опухолевого роста, интратиреоидная аденома ОЩЖ из главных светлых клеток.

Послеоперационный период у пациентки протекал с клиническими проявлениями гипопаратиреоза, в связи с чем пациентка получала терапию активными метаболитами витамина D (альфакальцидол) и препаратами кальция (карбонат кальция).

Данное клиническое наблюдение убедительно доказывает целесообразность использования метода определения уровня ПГТ из смыва при пункции патологически измененных ОЩЖ, особенно в случае неоднозначных или сомнительных результатов топической диагностики основными методами исследования или атипичного (в том числе интратиреоидного) расположения ОЩЖ при ПГПТ.

## Список литературы

1. Dimashkieh H, Krishnamurthy S. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of parathyroid gland and lesions. *Cytojournal*. 2006;3:6.
2. Abati A, Skarulis MC, Shawker T, Solomon D. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid lesions: a morphological and immunocytochemical approach. *Hum Pathol*. 1995;26:338-343.
3. Halbauer M, Crepinko I, Tomc Brzac H, Simonovic I. Fine needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of ultrasonically enlarged parathyroid glands. *Acta Cytol*. 1991;35:728-735.
4. Mincione GP, Borrelli D, Cicchi P et al. Fine needle aspiration cytology of parathyroid adenoma. A review of seven cases. *Acta Cytol*. 1986;30:65-69.
5. Tseng FY, Hsiao YL, Chang TC. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of parathyroid lesions. A review of 72 cases. *Acta Cytol*. 2002;46:1029-1036.
6. Friedman M, Shimaoka K, Lopez CA, Shedd DP. Parathyroid adenoma diagnosed as papillary carcinoma of thyroid on needle aspiration smears. *Acta Cytol*. 1983;27:337-340.
7. Layfield LJ. Fine needle aspiration cytology of cystic parathyroid lesions. A cytomorphologic overlap with cystic lesions of the thyroid. *Acta Cytol*. 1991;35:447-450.
8. Glenthøj A, Karstrup S. Parathyroid identification by ultrasonically guided aspiration cytology. Is correct cytological identification possible? *APMIS*. 1989;97:497-502.
9. Bondeson L, Bondeson AG, Nissborg A, Thompson NW. Cytopathological variables in parathyroid lesions: a study based on 1,600 cases of hyperparathyroidism. *Diagn Cytopathol*. 1997;16:476-482.
10. Davey DD, Glant MD, Berger EK. Parathyroid cytopathology. *Diagn Cytopathol*. 1986;2:76-80.
11. Lowhagen T, Sprenger E. Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear: a review of 60 cases. *Acta Cytol*. 1974;18:192-197.
12. Winkler B, Gooding GA, Montgomery CK et al. Immunoperoxidase confirmation of parathyroid origin of ultrasound-guided fine needle aspirates of the parathyroid glands. *Acta Cytol*. 1987;31:40-44.
13. Marco V, Carrasco MA, Marco C, Bauza A. Cytomorphology of a mediastinal parathyroid cyst. Report of a case mimicking malignancy. *Acta Cytol*. 1983;27:688-692.
14. Kini U, Shariff S, Thomas JA. Ultrasonically guided fine needle aspiration of the parathyroid. A report of two cases. *Acta Cytol*. 1993;37:747-751.
15. Liu F, Gnepp DR, Pisharodi LR. Fine needle aspiration of parathyroid lesions. *Acta Cytol*. 2004;48:133-136.
16. Guazzi A, Gabrielli M, Guadagni G. Cytologic features of a functioning parathyroid carcinoma: a case report. *Acta Cytol*. 1982;26:709-713.
17. de la Garza S, de la Garza EF, Batres FH. Functional parathyroid carcinoma: cytology, histology, and ultrastructure of a case. *Diagn Cytopathol*. 1985;1:232-235.
18. Holmquist N. Fine-needle aspiration and parathyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 1986;2:179-180.
19. Sulak LE, Brown RW, Butler DB. Parathyroid carcinoma with occult bone metastases diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol*. 1989;33:645-648.
20. Doppman JL, Krudy AG, Marx SJ et al. Aspiration of enlarged parathyroid glands for parathyroid hormone assay. *Radiology*. 1983;148(1):31-35.

21. Abraham D, Sharma PK, Bentz J et al. Utility of ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid adenomas for localization before minimally invasive parathyroidectomy. *Endocr Pract.* 2007;13(4):333-337.
22. Barczynski M, Golkowski F, Konturek A et al. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in preoperative localization of adenomas and in directing surgical approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65(1):106-113.
23. Erbil Y, Barbaros U, Salmaslioglu A et al. Values of parathyroid assay for preoperative sonographically guided parathyroid aspirates for minimally invasive parathyroidectomy. *J Clin Ultrasound.* 2006;34(9):425-429.
24. Erbil Y, Salmaslioglu A, Kabul E et al. Use of preoperative parathyroid fine-needle aspiration and parathormone assay in primary hyperparathyroidism with concomitant thyroid nodules. *Am J Surg.* 2007;193(6):665-671.
25. Kiblut NK, Cussac JF, Soudan B et al. Fine needle aspiration and intraparathyroid intact parathyroid hormone measurement for reoperative parathyroid surgery. *World J Surg.* 2004; 28(11):1143-1147.
26. Marcocci C, Mazzeo S, Bruno-Bossio G et al. Preoperative localization of suspicious parathyroid adenomas by assay of parathyroid hormone in needle aspirates. *Eur J Endocrinol.* 1998;139(1):72-77.
27. Maser C, Donovan P, Santos F et al. Sonographically guided fine needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(12):1690-1695.
28. Miccoli P, Berti P. Minimally invasive parathyroid surgery. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001;15(2):139-147.
29. Giusti M., Dolcino M., Vera L. et al. Institutional experience of PTH evaluation on fine-needle washing after aspiration biopsy to locate hyperfunctioning parathyroid tissue, *J Zhejiang Univ Sci B.* 2009;10(5): 323-330.
30. Dutta D., Selvan Ch., Kumar M. et al. Needle aspirate PTH in diagnosis of primary hyperparathyroidism due to intrathyroidal parathyroid cyst, *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2013; 2013: 130019. Published online 2013 July 1.