

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ ПУНКЦИОННОЙ БИОПСИИ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ В ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ШЕИ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»¹,
ГУ «Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»²

Статья посвящена повышению эффективности комплексной диагностики гиперпаратиреоза путем включения в алгоритм исследования ультразвуковых и лабораторных критериев. Показано, что базовая оценка ультразвуковых и лабораторных признаков (расположение образования, его эхогенность, наличие афферентной артерии, наличие симптома «артериальной дуги», уровень ПТГ в сыворотке крови и в смыве с пункционной иглы) является высокоинформативной в выявлении измененных паращитовидных желез. Показано, что использование соответствующих критериев позволяет с высокой диагностической чувствительностью (95,12%) и специфичностью (85,71%) проводить дифференциальную диагностику образований паращитовидных желез при гиперпаратиреозе с образованиями щитовидной железы.

Ключевые слова: паращитовидная железа, УЗИ, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, паратгормон.

**V. S. Kamyshnikov, O. P. Grosheva, A. V. Velichko,
E. A. Sleptsova, A. A. Gonchar**

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF THE TONKOIGOLLNY ASPIRATION PUNKTSIONNY BIOPSY UNDER ULTRASONIC CONTROL IN TOPICHESKY DIAGNOSTICS OF NEW GROWTHS OF THE NECK

This article is devoted to the effectivization of complex diagnosis of hyperparathyroidism by entry ultrasound and laboratory criteria into research algorithm of the study. It is determined that a trivial evaluation of ultrasound and laboratory signs (localization of the growth, its echogenicity, the presence of afferent artery, the presence of «arterial arc» symptom, the level of parathyroid hormone in blood serum and lavage from a puncture needle) is highly informative in detection of the altered parathyroid glands. It is determined that the use of appropriate criteria, allows to perform differential diagnostics of the growths in parathyroid glands in the presence of hyperparathyroidism and growths on thyroid gland, with a high diagnostic sensitivity (95,12%) and specificity (85,71%).

Key words: parathyroid gland, ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy, parathyroid hormone.

Гиперпаратиреоз – заболевание, обусловленное гиперсекрецией паратгормона. По патогенетическому принципу гиперпаратиреоз под-

разделяется на первичный, вторичный и третичный. Самостоятельным заболеванием является первичный гиперпаратиреоз. Вторичный и третичный ги-

□ Оригинальные научные публикации

перпаратиреоз – синдромами, осложняющими течение других заболеваний (почечной недостаточности, мальабсорбции).

Первичный гиперпаратиреоз – первичное заболевание паращитовидных желез, проявляющееся избыточной продукцией паратгормона с развитием синдрома гиперкальциемии. Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой компенсаторную гиперфункцию и гиперплазию паращитовидных желез, развивающуюся при длительной гипокальциемии и гиперфосфатемии различного генеза. При третичном гиперпаратиреозе происходит развитие автономной гиперпродукции паратгормона гиперплазированными паращитовидными железами или формирование аденомы паращитовидных желез при длительно существующем вторичном гиперпаратиреозе.

Классификация гиперпаратиреоза:

1. Первичный гиперпаратиреоз:

- 1) солитарная аденома (80 %), множественные аденомы (5 %);
- 2) гиперплазия паращитовидных желез (15 %);
- 3) карцинома паращитовидных желез (< 5 %);
- 4) первичный гиперпаратиреоз в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий I и II типов.

2. Вторичный гиперпаратиреоз:

- 1) почечный вторичный гиперпаратиреоз;
- 2) вторичный гиперпаратиреоз при нормальной почечной функции:
 - а) синдром мальабсорбции с нарушением всасывания кальция;
 - б) патология печени (редко) – цирроз (нарушение превращения холекальциферола), холестаз (нарушение резорбции холекальциферола);
- 3) дефицит витамина D (недостаточная солнечная экспозиция).

3. Третичный гиперпаратиреоз [3].

На современном этапе развития медицины методом выбора лечения больных гиперпаратиреозом является хирургическое удаление патологически измененных околощитовидных желез [3, 4]. Применение миниинвазивных методик в лечении данной патологии стало возможным в связи с совершенствованием методов предоперационной топической диагностики околощитовидных желез.

Комплексное исследование такими методами топической диагностики, как УЗИ, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -sestamibi, МРТ позволяют исключить наличие аденомы эктопированных паращитовидных желез и определить локализацию патологического очага на шее. Однако, одним из главных препятствий для широкого использования этих способов визуализации измененных ПЩЖ является большая частота ложноотрицательных результатов вследствие малых размеров опухоли, особенностей ее гистологического строения [5], а также вероятность появления ложноположительных результатов, обус-

ловленных сопутствующей патологией щитовидной железы [4].

Для цитологического исследования образования паращитовидной железы, выявленного при использовании инструментальных методов анализа, используют тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАПБ) с последующим цитологическим исследованием пункционного материала.

С 1998 года ТАПБ была дополнена исследованием уровня ПТГ в смыве с пункционной иглы [6]. Определение содержания ПТГ в смыве с пункционной иглы является высокочувствительным лабораторным тестом выявления образований паращитовидной железы (с показателями диагностической чувствительности и диагностической специфичности 84,2% и 97,1%, соответственно) [1].

Цель исследования

Оценить диагностические возможности ТАПБ под ультразвуковым контролем в топической диагностике новообразований шеи.

Материалы и методы

Для топической диагностики новообразований шеи было обследовано 76 пациентов, обратившихся в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», из них: 41 человек с патологией ПЩЖ (3 мужчины и 38 женщин, медиана возраста составила 51 года (49,0; 60,0)) и 35 пациентов с патологией ЩЖ (мужчин – 7, женщин – 28, медиана возраста – 55,0 год (51,0; 60,0)), прооперированных с подтверждением диагноза морфологически.

Для подтверждения первичного гиперпаратиреоза и определения функциональной активности образований ПЩЖ всем пациентам проводилось определение концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови хемилуминесцентным методом с использованием анализатора ARCHITECT i2000 SR, ABBOTT, производства США, коммерческих реагентов «Intact PTH», ABBOTT, США. Нормальные показатели ПТГ в интервале 15,0–68,3 нг/л.

Ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате «VOLUSON-730 EXPERT», производства General Electric, США, с использованием линейного мультисекторного датчика с частотой 7,5–12,5 МГц.

Последовательно выполнялось поперечное и продольное сканирование долей ЩЖ, а так же справа и слева областей возможной локализации ПЩЖ в режиме серой шкалы и в режиме доплеровского картирования. Выявленные образования оценивали по следующим параметрам:

- форма (округлая, эллипсоидная);
- контур;
- размеры и объем (три линейных размера во взаимно перпендикулярных плоскостях, объем рас-

считывается по формуле для расчета объема трёхосного эллипса $V = W \times D \times L \times 0.524$, где W, D, L – соответственно ширина, толщина и длина образования, 0.524 – коэффициент поправки на эллипсоидность);

- структура (однородная, неоднородная за счет участков кистозной дегенерации, фиброза или кальцинатов);
- экзогенность (гипо- или изоэзогенное);
- наличие или отсутствие центральной гиперэзогенной зоны в образовании;
- отсутствие или наличие афферентной артерии;
- наличие симптома «сосудистой дуги».

Всем пациентам была выполнена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия выявленных образований с цитологическим исследованием пунктата и выполнением смыва с пункционной иглы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 и MedCalc 12. Проверка на соответствие распределения нормальному закону проводилась с использованием теста Шапиро-Уилкса [2]. Распределение в группах отличалось от нормального, сравнительный анализ между двумя группами проводился с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и χ^2 . Значения в таблицах представлены медианой (Me) и первым/третьим квартилями (Q25–Q75). Различия считались значимыми при $p < 0,05$. С помощью обобщенного дискриминантного анализа были установлены ультразвуковые признаки с наибольшей дискриминационной способностью в выявлении пациентов с патологией паразитовидных желез. При проведении ROC – анализа оценена диагностическая значимость каждого из признаков, и формулы в целом.

Результаты и обсуждение

Сравниваемые группы были однородны по полу и возрасту. Медиана уровня ПТГ в группе пациентов с гиперпаратиреозом составила 173,68 нг/л (121,5; 355,80), уровня ПТГ в смыве с пункционной иглы 601,55 нг/л (241,5; 1580,8). У пациентов с патологией ЩЖ медиана уровня ПТГ составила 48,15 нг/л (42,10; 52,90), уровня ПТГ в смыве с пункционной иглы 1,5 нг/л (0,6; 6,1). По уровню паратгормона в сыворотке и в смыве с пункционной иглы в группах выявлены высокозначимые статистические различия ($p < 0,0001$).

Средний объем образований ПЩЖ составил 1,11 см³ (0,61; 2,51), объем образований ЩЖ – 1,06 см³ (0,61; 1,58).

При сравнении групп пациентов с гиперпаратиреозом и патологией ЩЖ с использованием критерия χ^2 статистически значимые различия ($p < 0,05$) выявлены по следующим ультразвуковым признакам: по расположению образований, по экзогенности, по наличию симптома «сосудистой дуги» и афферентной артерии. По форме, объему, структуре образований, а так же по наличию кровотока в образованиях значимых различий выявлено не было.

На основании этого была предложена следующая формула:

- расположение образования у полюсов ЩЖ оценивают в 1 балл, интратиреоидное расположение – 0 баллов;
- пониженную экзогенность образования оценивают в 1 балл, отличную от пониженной экзогенности – 0 баллов;
- отсутствие афферентной артерии оценивают в 0 баллов, наличие афферентной артерии оценивают в 1 балл;
- отсутствие симптома «сосудистой дуги» оценивают – 0 баллов, а его наличие в 1 балл;
- уровень ПТГ в сыворотке $< 68,4$ нг/мл оценивают в 0 баллов; уровень ПТГ $\geq 68,4$ нг/л оценивают в 1 балл;
- уровень ПТГ в смыве с пункционной иглы < 130 нг/л оценивают в 0 баллов; уровень ПТГ ≥ 130 нг/л оценивают в 1 балл.

При сумме баллов $\Sigma < 3$ диагностируют образование ЩЖ, при сумме $\Sigma \geq 3$ баллов – образование паразитовидной железы.

Для оценки значимости каждого из перечисленных критериев использовался обобщенный дискриминантный анализ. Оценивались следующие параметры: балл по расположению образования, балл по экзогенности, балл по наличию «сосудистой дуги», балл по наличию афферентной артерии, баллы по уровню ПТГ в сыворотке и смыве с пункционной иглы.

Как видно из таблицы 1 значимыми будут эффекты следующих предикторов: балл по наличию симптома «сосудистой дуги», балл по расположению образования, балл по уровню ПТГ в сыворотке (уровни значимости p критерия Фишера (F) меньше 0,05) (таблица 1).

Таблица 1. Оценка значимости каждого признака, включенного в модель

Признаки включенные в модель	Критерий Фишера (F)	Значение p
Балл по расположению образования	21,47	$p < 0,001$
Балл по экзогенности	2,0	$p = 0,16$
Балл по наличию симптома «сосудистой дуги»	24,66	$p < 0,001$
Балл по наличию афферентной артерии	0,2	$p = 0,65$
Балл по уровню ПТГ в сыворотке	11,98	$p < 0,001$
Балл по уровню ПТГ в смыве с пункционной иглы	1,4	$p = 0,23$

Оригинальные научные публикации

Таблица 2. Коэффициенты линейных дискриминантных функций для каждого из признаков

Признаки включенные в модель	Группа пациентов с патологией ПЩЖ	Группа пациентов с патологией ЛУ
Балл по расположению образования	4,08	-5,47
Балл по экзогенности	-0,15	-1,58
Балл по наличию симптома «сосудистой дуги»	-4,58	5,79
Балл по наличию афферентной артерии	0,5	-0,14
Балл по уровню ПТГ в сыворотке	3,46	-4,34
Балл по по уровню ПТГ в смыве с пункционной иглы	1,1	-0,51

Таблица 3. Диагностическая значимость каждого из критериев, используемых в формуле

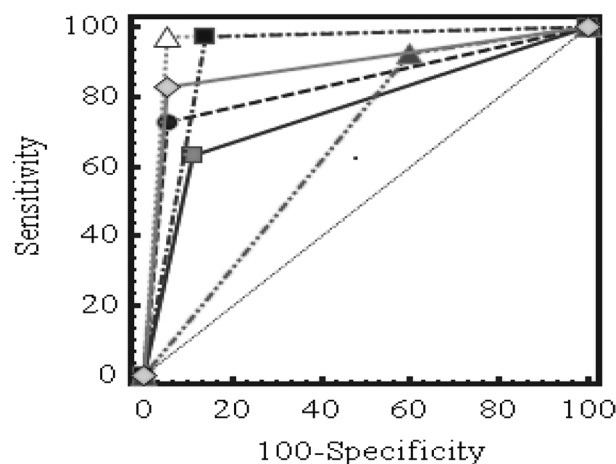
Критерий	Площадь под кривой	95% ДИ	p
Балл по расположению образования	0,92	0,83; 0,97	<0,0001
Балл по экзогенности	0,66	0,55; 0,77	<0,0001
Балл по наличию симптома «сосудистой дуги»	0,76	0,65; 0,851	<0,0001
Балл по наличию афферентной артерии	0,84	0,74; 0,91	<0,0001
Балл по уровню ПТГ в сыворотке	0,96	0,89; 0,99	<0,0001
Балл по по уровню ПТГ в смыве с пункционной иглы	0,89	0,79; 0,95	<0,0001

Несмотря на то, что балльные показатели по экзогенности, наличию афферентной артерии и смыву с пункционной иглы не являются статистически значимым, данные параметры было решено включить в формулу, т. к. они имели значимый характер ($p < 0,05$) при расчете с использованием критерия χ^2 . В обеих группах для каждого из признаков были определены коэффициенты линейных дискриминантных функций. Как видно из таблицы 2 в обеих группах наиболее значимой является оценка наличия «сосудистой дуги», оценка расположения образования и уровень ПТГ в сыворотке.

При построении матрицы классификации процент правильной классификации случаев в обеих группах составил 97,36%.

При помощи ROC-анализа оценена диагностическая значимость показателей используемых в тесте (таблица 3).

Сравнивая площади под характеристическими кривыми для каждого из показателей, можно определить, что наибольшую диагностическую значимость имеет оценка расположения образования и визуализация афферентной артерии. Оценка лабораторных показателей так же является высокозначимой (рисунок 1).



- Балл по наличию симптома "артериальной дуги"
- Балл по наличию приносящей артерии
- Балл по уровню ПТГ в сыворотке
- Балл по расположению образования
- Балл по экзогенности образования
- Балл по уровню ПТГ в смыве

Рисунок 1. ROC-кривые характеризующие чувствительность и специфичность каждого из ультразвуковых признаков, используемых в формуле

Таблица 4. Результаты диагностического тестирования каждого из показателей, входящего в формулу

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	ОППР	ОПОР	ППЦ, %	ОПЦ, %
Балл по расположению образования	97,56	85,71	6,83	0,03	88,9	96,8
Балл по экзогенности	92,68	40,0	1,54	0,18	64,4	82,4
Балл по наличию симптома «сосудистой дуги»	63,41	88,57	5,55	0,41	86,7	67,4
Балл по наличию афферентной артерии	73,17	94,29	12,8	0,28	93,7	75,0
Балл по уровню ПТГ в сыворотке	97,56	94,29	17,07	0,02	95,2	97,1
Балл по по уровню ПТГ в смыве с пункционной иглы	83,93	94,29	14,51	0,18	94,4	82,5

ОППР – отношение правдоподобия положительного результата.

ОПОР – отношение правдоподобия отрицательного результата.

ППЦ – положительная прогностическая ценность.

ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность.

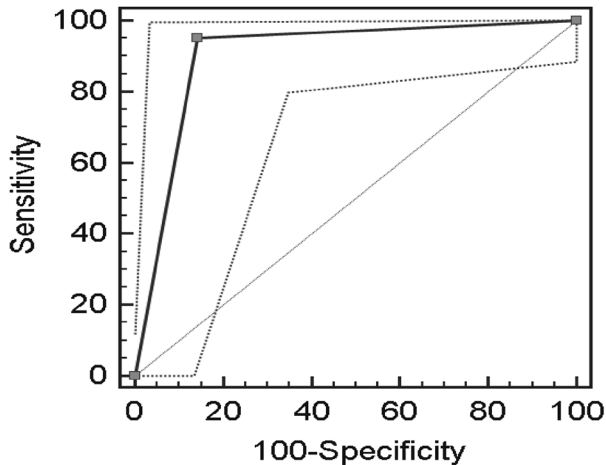


Рисунок 2. ROC-кривая характеризующая чувствительность и специфичность предложенной формулы

Для метода в целом, площадь под кривой составила 0,9 (95% ДИ 0,81 – 0,96), $p < 0,0001$, что говорит о достаточно высокой диагностической значимости предложенного теста. Чувствительность метода составила 95,12% (95% ДИ 83,5–99,4) специфичность 85,71% (95% ДИ 69,7–95,2) (рисунок 2). Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составили 88,6% и 93,7% соответственно.

Таким образом, проведенное исследование показало, что бальная оценка ультразвуковых и лабораторных признаков (расположение образования, экзогенность его, наличие афферентной артерии, наличие симптома «артериальной дуги», уровень ПТГ в сыворотке крови и в смыве с пункционной иглы) является высокоинформативной в выявлении измененных паращитовидных желез (чувстви-

тельность и специфичность метода составили соответственно 95,12% и 85,71%).

Данный способ позволяет проводить дифференциальную диагностику образований паращитовидных желез при гиперпаратиреозе с образованиями щитовидной железы.

Литература

1. Камышников, В. С., Величко А. В., Грошева О. П., Гончар А. А., Слепцова Е. А. «Исследование уровня паратиреоидного гормона в смывах с пункционной иглы в диагностике образований паращитовидной железы» // Лабораторная диагностика. Восточная Европа, 2(10) 2014: 42–49.
2. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
3. Эндокринная хирургия: руководство для врачей / под ред. С. С. Харнаса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 490 с.
4. *Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism and unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients / R. Mihai [et al.] // World J. Surg. – 2006. – Vol. 30, № 5. – P. 697–704.*
5. *Significant differences in primary hyperparathyroidism between patients with and those without concomitant thyroid disease / T. Masatsugu [et al.] // Surg. Today. – 2005. – Vol. 35, № 5. – P. 351–356.*
6. *Utility of ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid adenomas for localization before minimally invasive parathyroidectomy / D. Abraham [et al.] // Endocr. Pract. – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 333–337.*