

Р.П.Ткаченко<sup>1</sup>  
О.Г.Курик<sup>1,2</sup>  
О.С.Губар<sup>1</sup>  
Н.І.Белемець<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами  
<sup>2</sup> НМУ імені О.О. Богомольця,  
Київ

**Ключові слова:** прищитоподібні залози, вторинний гіперпаратиреоз, третинний гіперпаратиреоз, мікроаденоматоз, аденома.

Надійшла: 07.05.2014  
Прийнята: 12.06.2014

УДК:616.447-008.61:616.441.-008.6-018

## ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗАХ ПРИ ВТОРИННОМУ І ТРЕТИННОМУ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗІ

*Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз, суглобів, зокрема із використанням імплантів на основі нанобіосенсорних технологій» (номер державної реєстрації 0114U002120).*

**Реферат.** Мета – дослідити морфологічні зміни у прищитоподібних залозах при вторинному і третинному гіперпаратиреозі. Досліджено прищитоподібні залози після хірургічного лікування у 31 пацієнта з хронічної ниркової недостатністю. Гістологічно були встановлені діагнози – дифузна гіперплазія – 4 випадки (13%), мікроаденоматоз (вузликова гіперплазія з розміром аденом 1-4 мм) – 7 (22%) і аденоми прищитоподібних залоз (діаметром 5 мм та більше) – 20 випадків (65%). У більшості випадків аденом (16) вони походили з головних клітин, в решті 4-х – з оксифільних. Більшість прищитоподібних залоз, видалених під час операцій з приводу важких форм вторинного гіперпаратиреозу ренального генезу, демонструють наявність аденоматозних змін залозистої паренхіми у вигляді мікро- та макроаденоматозу, причому в 2/3 випадків спостерігаються макроаденоми, що свідчить про перехід від вторинного до третинного гіперпаратиреозу.

**Morphologia.** – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 67-71.

© Р.П.Ткаченко, О.Г.Курик, О.С.Губар, Н.І.Белемець, 2014

✉ o.kuryk@oberig.ua

Tkachenko R.P., Kurik E.G., Gubar A.S., Belemets N.I. Pathomorphological features of parathyroid glands in secondary and tertiary hyperparathyroidism.

**ABSTRACT. Background.** Morphological methods of diagnosis in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism are very important, especially in the intraoperative and postoperative stages. In the end only able to detect microscopic examination microadenomatosis and macroadenomatosis of parathyroid glands, which are characteristic of tertiary hyperparathyroidism form. Intraoperative research of frozen sections allows to match of a similar macroscopic signs of external structures (parathyroid gland, thyroid gland, lymph node, fat, thymus) tissue is parathyroid glands. **Objective.** Aim – to research the morphological features of parathyroid glands in secondary and tertiary hyperparathyroidism. **Methods.** The morphological features of parathyroid glands in 31 patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism were studied. **Results.** Parathyroid hyperplasia – 4 cases (13%), nodulus hyperplasia (microadenoma) – 7 (22%) and parathyroid adenoma (more than 5 mm diameter) – 20 cases (65%) were found. **Conclusion.** In the most of parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism we found the eadenomatous changes of gland parenchyma such as micro- and macroadenomatosis. Macroadenomas were observed in 2/3 cases that that testifies to passing of secondary hyperparathyroidism to tertiary hyperparathyroidism.

**Key words:** parathyroid glands, secondary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism, microadenomatosis, adenoma.

### Citation:

Tkachenko RP, Kurik EG, Gubar AS, Belemets NI. [Pathomorphological features of parathyroid glands in secondary and tertiary hyperparathyroidism]. Morphologia. 2014;8(2):67-71. Ukrainian.

### Вступ

Морфологічні методи діагностики у пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом (ВГПТ) і третинним гіперпаратиреозом (ТГПТ) мають велике значення. На відміну від первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ), де гіперфункція прищитоподібних залоз (ПЩЗ) обумовлена початковим переважно пухлинним збільшенням однієї чи кількох

ПЩЗ, вторинний ВГПТ розвивається внаслідок хронічної стимуляції паратиреоцитів зовнішніми факторами [1]. Основні компоненти патогенезу – гіпокальціємія, гіперфосфатемія та зменшення синтезу активного 1,25-дігідроксивітаміну D<sub>3</sub> – є наслідками низки патофізіологічних подій, пов'язаних з хронічною нирковою недостатністю (ХНН), переважно в її термінальній стадії. Ін-

шими, набагато рідкіснішими причинами ВГПТ є первинний гіповітаміноз D, порушення всмоктування в кишківнику, що призводять до стану важкої малабсорбції з дефіцитом надходження кальція до організму, тривале застосування діуретиків, особливо в дитячому віці, казуїстичні спадкові захворювання (псевдогіпаратиреоз, ідіопатична сімейна гіпокальційурічна гіперкальціємія).

Ці захворювання викликають не більше 1-2% випадків ВГПТ та не потребують хірургічного втручання, тому в хірургічному аспекті доцільно розглядати лише типову ренальну форму ВГПТ [2]. Тривале стимулювання паратиреоцитів призводить до автономізації функції та некерованого пухлинного росту ПЩЗ з розвитком одиночних чи множинних аденом (вузликова гіперплазія). Такий стан носить назву третинного гіперпаратиреозу (ТГПТ), який має тенденцію до прогресування навіть при зникненні причин розвитку ВГПТ (наприклад після трансплантації нирки) [3].

Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) ускладнює перебіг хронічної ниркової недостатності як в термінальній стадії, так і у пацієнтів з консервативною стадією, суттєво впливаючи на якість та тривалість їх життя. В сучасних умовах лікування хворих з хронічною нирковою недостатністю та подовження їх життя гемодіалізом, в Україні не менше 25% пацієнтів мають ознаки вторинного гіперпаратиреозу важкого ступеня [4]. Хірургічна операція при вторинному гіперпаратиреозі є високоефективним та безпечним методом лікування, який швидко нормалізує лабораторні показники, значно поліпшує клінічну симптоматику, покращує якість їх життя та створює умови для успішної трансплантації нирки [5; 6].

Морфологічні методи діагностики у хворих з ВГПТ та ТГПТ мають дуже важливе значення, особливо як на інтраопераційному, так і на післяопераційному етапах. Врешті решт тільки гістологічне дослідження здатне виявити мікро- та макроаденоматоз ПЩЗ, що характерні для третинної форми ГПТ. Інтраопераційне дослідження заморожених зрізів дозволяє встановити відповідність тієї чи іншої схожої за зовнішніми макроскопічними ознаками структури (ПЩЗ, щитовидна залоза, лімфатичний вузол, жирова клітковина, тимус) саме тканині ПЩЗ [7].

**Мета** – дослідити морфологічні зміни у ПЩЗ після хірургічного лікування з приводу гіперпаратиреозу.

#### **Матеріали та методи**

Досліджено ПЩЗ після хірургічного лікування у 31 пацієнта з ВГПТ і ТГПТ. Видалені ПЩЗ фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Далі матеріал проводили у гістопроекторі карусельного типу STP-120. Для заливки парафінових блоків використовували станцію

EC-350, для різки парафінових блоків – ротаційний мікротом серії НМ - 340Е, для фарбування гістологічних препаратів - автомат Robot-Stainer HMS-740. Препарати зафарбовували гематоксиліном-еозином, Використовували мікроскоп Ахioskop 40 з фотокамерою Axio Cam MRc5 (Carl Zeiss).

#### **Результати та їх обговорення**

Гістологічна картина гіперплазії ПЩЗ при ВГПТ характеризувалась наступними складовими. З поступовим розвитком гіперплазії ПЩЗ відбувалось послідовне зменшення кількості жирових клітин стромы та дифузна проліферація головних клітин, яка могла набувати форми окремих вогнищ, тяжів або формувати ацинарні структури. З прогресом захворювання проліферація головних та онкоцитарних клітин набувала нодулярного типу (вузликова гіперплазія або мікроаденоматоз) (рис.1), поширювались дегенеративно-дистрофічні зміни у вигляді ділянок фіброзу (рис. 2), крововиливів (рис.3) та кістоутворення (рис. 4, 5).

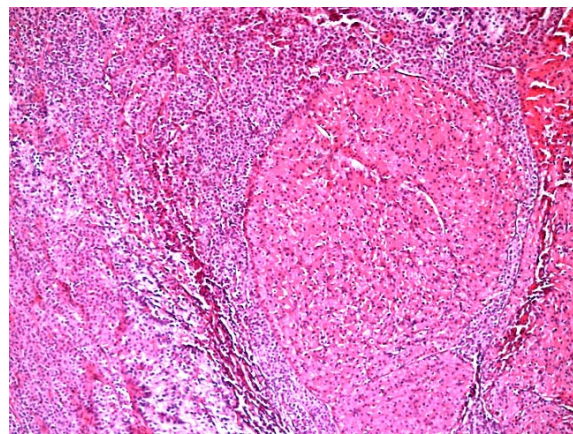


Рис. 1. ПЩЗ - мікроаденоматоз (формування мікроаденоми з оксифільних клітин). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ .

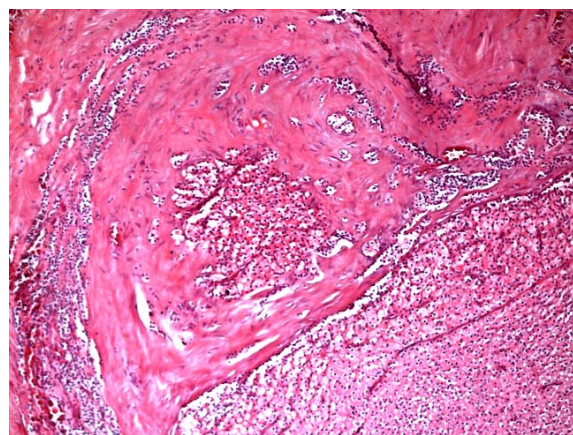


Рис. 2. ПЩЗ - ділянки фіброза. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ .

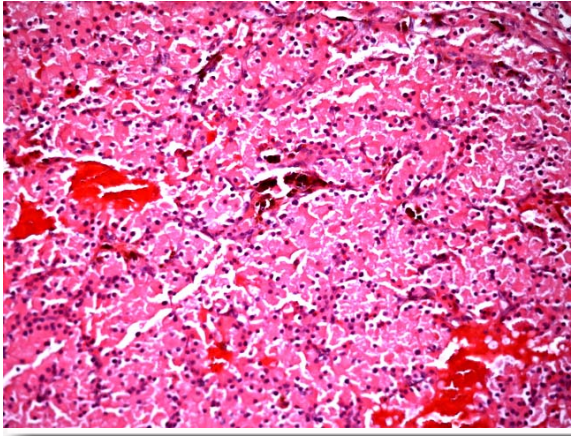


Рис. 3. ПЩЗ - оксифільні клітини; крововиливи. Забарвлення гематоксином і еозином.  $\times 200$ .

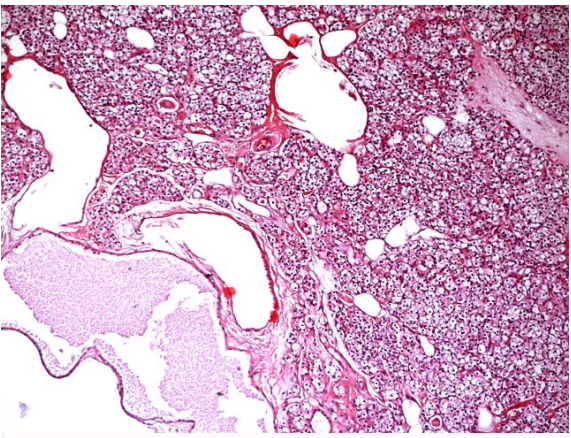


Рис. 4. ПЩЗ - кісти різних розмірів і форми в зоні головних клітин. Забарвлення гематоксином і еозином.  $\times 100$ .

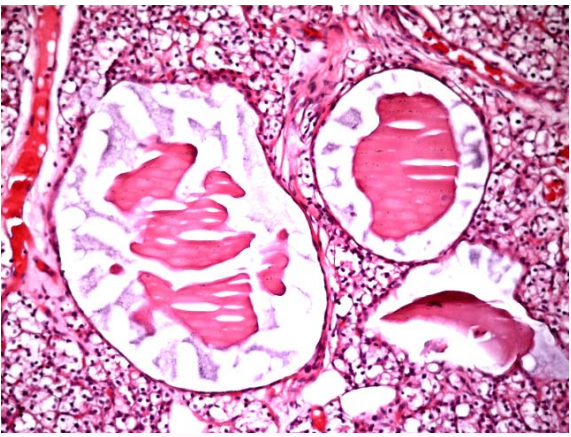


Рис. 5. ПЩЗ - кісти в зоні головних клітин. Забарвлення гематоксином і еозином.  $\times 200$ .

Типовими клітинами стають вакуалізовані головні паратиреоцити з маленьким ексцентричним ядром. Поступово збільшується частка онкоцитарних клітин. Проліферація клітин набуває

більш вогнищового характеру з формуванням множинних чи поодиноких макроаденом діаметром 5 мм та більше. Гістологічна картина мікроаденоматозу, або вузликової гіперплазії ПЩЗ, яка загалом відповідає поступовому формуванню стану автономізації паратиреоїдної функції при ТГПТ, характеризувалась наступними складовими. Формування окремих вузлів проліферації головних та онкоцитарних клітин стає очевидним (рис. 6). Типовими є фокуси фіброзу, кальцифікації та депозитів заліза (рис. 7, 8). Паренхіма залози між вузлами відповідає ознакам дифузної гіперплазії.

При розвитку аденом в одній чи кількох ПЩЗ на тлі тривало існуючого ВГПТ з гіперплазією та мікроаденоматозом ПЩЗ гістологічна картина такої пухлини буде залежати від того, з яких клітин складається аденома – головних (рис. 9) чи оксифільних (рис. 10). У більшості випадків аденом (16) пухлини були побудовані з головних клітин, в решті (4) – з онкоцитарних.

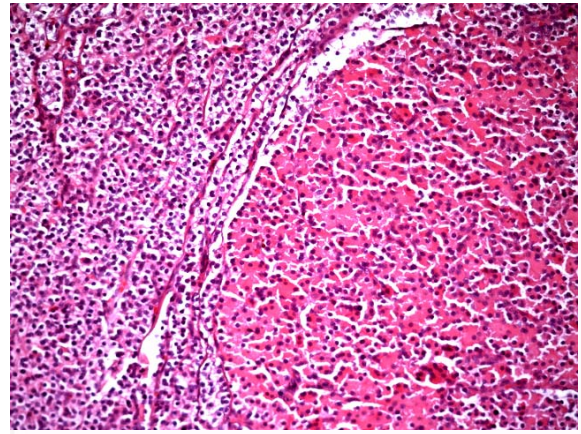


Рис. 6. ПЩЗ - формування мікроаденоматозу з оксифільних (онкоцитарних) клітин. Забарвлення гематоксином і еозином.  $\times 200$ .

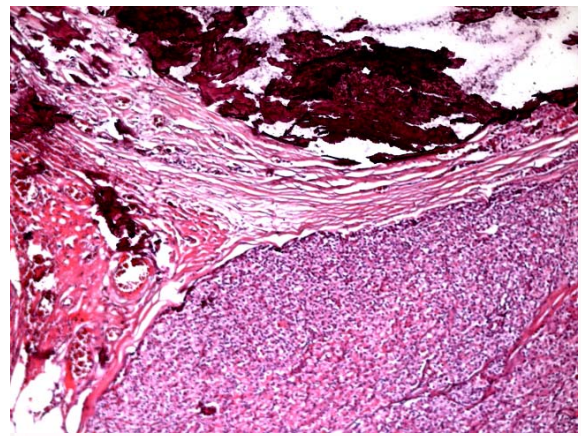


Рис. 7. ПЩЗ – фіброз і відкладання солей кальцію. Забарвлення гематоксином і еозином.  $\times 200$ .

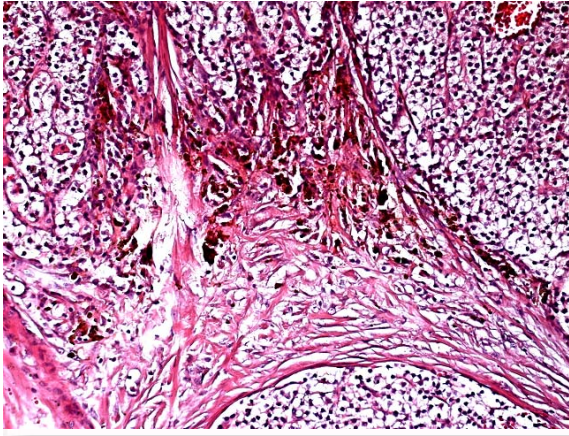


Рис. 8. ПЩЗ - фіброз і відкладання депозитів заліза. Забарвлення гематоксилином і еозином. ×200.

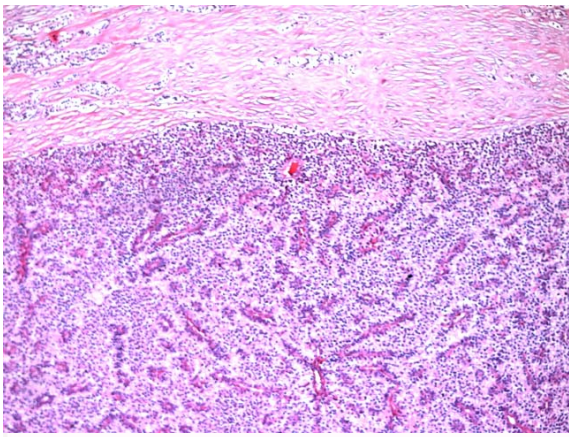


Рис. 9. ПЩЗ - аденома з головних клітин з вираженою фіброзною капсулою. Забарвлення гематоксилином і еозином. ×100.

Гістологічно були встановлені діагнози – дифузна гіперплазія – 4 випадки (13%), мікроаденоматоз (вузликова гіперплазія з розміром аденом 1-4 мм) -7 (22%) і аденоми ПЩЗ (діаметром 5 мм та більше) - 20 випадків (65%).

Таким чином, переважна більшість препаратів ПЩЗ, видалених під час операцій з приводу важких форм вторинного гіперпаратиреозу ренального генезу, демонструвала наявність аденоматозних змін залозистої паренхіми у вигляді макро- та мікроаденоматозу. При цьому в 65 % випадків спостерігались очевидні макроаденоми ПЩЗ. Поява макроаденом свідчить про перехід

ВГПТ до ТГПТ з автономізацію синтезу паратгормону та безперспективність консервативного лікування [8].

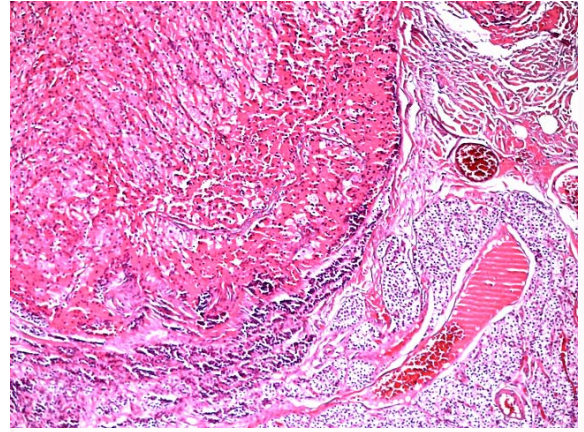


Рис. 10. ПЩЗ - аденома з оксифільних клітин. Забарвлення гематоксилином і еозином. ×100.

Великою виявилась частка випадків ТГПТ за даними заключного патогістологічного дослідження вказує на занедбаність досліджуваної категорії пацієнтів, недооцінку лікарями грубих ендокринологічних порушень у хворих з ХНН. До цього треба додати ще більше 20 % хворих з мікроадено-матозом (вузликовою гіперплазією) ПЩЗ, які складають пограничну групу пацієнтів з морфологічними передумовами для розвитку автономізації пара-тиреоїдної функції та переходу ВГПТ у ТГПТ.

#### Висновки

Більшість ПЩЗ, видалених під час операцій з приводу важких форм ВГПТ ренального генезу, демонструє наявність аденоматозних змін залозистої паренхіми у вигляді мікро- та макроаденоматозу, причому в 2/3 випадків спостерігались макроаденоми, що свідчить про перехід ВГПТ до ТГПТ.

Морфологічна діагностика ПЩЗ разом з клініко-лабораторною характеристикою захворювання дозволяє встановити найбільш коректний заключний діагноз та впливає на подальшу оцінку прогнозу захворювання та тактику лікування.

**Перспективою досліджень** бачимо подальше вивчення пато-і морфогенезу змін ПЩЗ при вторинному і третинному ГПТ.

#### Літературні джерела References

1. Michels TC, Kelly KM. Parathyroid disorders / Am Fam Physician. 2013 Aug 15;88(4):249-57.
2. Jofré R, López Gómez JM, Menárguez J, Polo JR, Guinsburg M, Villaverde T, Pérez Flores I, Carretero D, Rodríguez Benitez P, Pérez García R.

Parathyroidectomy: whom and when? // Kidney Int Suppl. 2003 Jun;(85):97-100.

3. Triponez F, Kebebew E, Dosseh D, Duh QY, Hazzan M, Noel C, Chertow GM, Wambergue F, Fleury D, Lemaitre V, Proye CA, Clark OH. Less-

than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*. 2006;140(6):990-7

4. Zavgorodniy SN, Polyakov NN, Vilhovoy SO. [Role of subtotal parathyroidectomy in regulation of calcium-phosphorus metabolism in patients receiving hemodialysis treatment program]. *Transplantation*. 2004;7(3):99-103. Russian.

5. Andress DL, Coyne DW, Kalantar-Zadeh K, Molitch ME, Zangeneh F, Sprague SM. Management of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Endocr Pract*. 2008;14(1):18-27.

6. Shen WT, Kebebew E, Suh I, Duh QY, Clark OH. Two hundred and two consecutive operations

for secondary hyperparathyroidism: has medical management changed the profiles of patients requiring parathyroidectomy? *Surgery*. 2009 Aug;146(2):296-9.

7. Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, Carvalho AB, Abrahão M, Neves MC, Lazaretti-Castro M, Cervantes O, Vieira JG. Intraoperative PTH cutoff definition to predict successful parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism / *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013 Aug;79(4):494-9. doi: 10.5935/1808-8694.20130088.

8. Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004 Sep;139(9):974-7.

**Ткаченко Р.П., Курик Е.Г., Губарь АС, Белемец Н.И. Патоморфологические изменения в паращитовидных железах при вторичном и третичном гиперпаратиреозе.**

**Реферат.** Цель – исследовать морфологические изменения в паращитовидных железах при вторичном и третичном гиперпаратиреозе. Исследованы паращитовидные железы после хирургического лечения у 31 пациента с хронической почечной недостаточностью. Гистологически были установлены диагнозы – диффузная гиперплазия – 4 случая (13%), микроаденоматоз (узелковая гиперплазия с размером аденом 1-4 мм) – 7 (22%) и аденомы паращитовидных желез (диаметром 5 мм и более) – 20 случаев (65%). В большинстве случаев аденом (16) они происходили из главных клеток, в остальных 4-х – из оксифильных. Большинство паращитовидных желез, удаленных во время операций по поводу тяжелых форм вторичного гиперпаратиреоза ренального генеза, демонстрируют наличие аденоматозных изменений железистой паренхимы в виде микро-и макроаденоматоза, причем в 2/3 случаев наблюдаются макроаденомы, что свидетельствует о переходе от вторичного к третичному гиперпаратиреозу.

**Ключевые слова:** паращитовидные железы, вторичный гиперпаратиреоз, третичный гиперпаратиреоз, микроаденоматоз, аденома.