

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Слащук Константин Юрьевич

**Технологии функционально-топической визуализации в
комплексной диагностике гиперпаратиреоза**

3.1.19 – эндокринология

Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, Румянцев Павел Олегович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, член-корр. РАН Трошина Екатерина Анатольевна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Классификация:.....	12
1.2 Эпидемиология:	13
1.3 Клинические проявления:	13
1.4 Анатомические и физиологические особенности:	15
1.5 Инструментальная диагностика:	18
1.5.1 Ультразвуковое исследование:	21
1.5.2 Радионуклидная визуализация:	23
1.5.3. Мультиспиральная компьютерная (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ):	28
1.5.4. Другие (инвазивные) методы диагностики:	31
1.6. Методы лечения:.....	31
1.7. Интраоперационная навигация.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Материалы исследования.....	40
2.2 Методы исследования	44
2.2.1 Лабораторная диагностика.....	44
2.2.2 Инструментальная диагностика	45
2.3 Хирургическое лечение.....	49
2.4 Морфологическое и ИГХ-исследование	51
2.5 Методы статистического анализа результатов исследования	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	56
3.1 Общая характеристика пациентов.....	56
3.2 Результаты предоперационной диагностики	58
3.3 Результаты морфологического и ИГХ-исследования	68
3.4 Особенности результатов предоперационной диагностики, лабораторных и клинических показателей, морфологического и ИГХ-исследований.....	71
3.5 Интраоперационная навигация.....	79
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

БИК – ближний инфракрасный диапазон

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ГПТ – гиперпаратиреоз

ДРЩЖ - дифференцированный рак щитовидной железы

ДТЗ – диффузный токсический зоб

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИОГЗ – Интраоперационный одноканальный гамма-зонд

ИОПГ – интраоперационное определение уровня ПТГ

КТ – компьютерная томография

МИП – минимально-инвазивная паратиреоидэктомия

МКБ – мочекаменная болезнь

МПК – минеральная плотность костной ткани

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МУЗ – многоузловой зоб

МЭН – синдром множественных эндокринных неоплазий

НЭО – нейроэндокринные опухоли

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с (рентгеновской) компьютерной томографией

ОЩЖ – околощитовидная железа (паращитовидная железа)

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПТЭ – паратиреоидэктомия

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с (рентгеновской) компьютерной томографией.

РОЩЖ – рак околощитовидной железы

РФП – радиофармацевтический препарат

СЗК – селективный забор крови

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГПТ – третичный гиперпаратиреоз

ТГ – тиреоглобулин

УЗ – узловой зоб

УЗИ – ультразвуковое исследование

УТЗ – узловой токсический зоб

ФА – фолликулярная аденома

ФАГ – флуоресцентная ангиография

ФРЩЖ – фолликулярный рак щитовидной железы

ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЩЖ – щитовидная железа

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭДК – энергетическое доплеровское картирование

ЭСВ – эластография сдвиговой волной

Ca⁺⁺ – ионизированный кальций

DEXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ФНП – семейный изолированный гиперпаратиреоз

НРТ-ЛТ – синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти

ICG – индоцианин зеленый

NIR – аутофлуоресцентная визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне

¹¹C-М – 11-углерод-метионин

5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота

¹⁸F-ФДГ – 18-фтор-фтордезоксиглюкоза

¹⁸F-ФХ – 18-фтор-флюорохолин

^{99m}Tc-МИБИ – 2-метоксиизобутилизонитрил (МИБИ, коммерческое название в РФ ^{99m}Tc-технетрил)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гиперпаратиреоз (ГПТ) - одно из самых распространенных заболеваний эндокринной системы, занимающее третье место после сахарного диабета (СД) и патологий щитовидной железы (ЩЖ). Подавляющее большинство случаев приходится на первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), который более чем в 85-90% является спорадическим и обусловлен солитарной аденомой околощитовидной железы (ОЩЖ), до 10-15% случаев встречаются множественные аденомы и/или гиперплазии нескольких ОЩЖ и, примерно в 1% выявляется рак ОЩЖ. Кроме того, от 5 до 15% случаев ПГПТ могут быть генетически детерминированными и являться одним из компонентов наследственных форм заболевания: синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН 1, 2а, 4), синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЈТ) или семейный изолированный гиперпаратиреоз (FHP) [85,220].

Заболеваемость ПГПТ в Российской Федерации, по данным регистра на 2017 год составила 1,3-7,6 случаев на 100 000 взрослого населения/год, в зависимости от региона [4]. Показатели распространенности ПГПТ значительно варьируют по всему миру, это обусловлено сложностями в диагностике ранних форм заболевания, наличием нормокальциемического варианта болезни и недостаточной осведомленностью врачей о ПГПТ. В среднем, ПГПТ выявляется у 0,5-1% людей трудоспособного возраста, с преобладанием женского пола, однако заболеваемость может достигать 2% населения в старшей возрастной группе (55-75 лет) [146, 200].

Ранняя диагностика и лечение ГПТ позволяют избежать тяжелых поражений костей скелета, почек, других органов и систем, тем самым снижая частоту инвалидизации и улучшая качество жизни пациентов. Единственным радикальным методом лечения ПГПТ является хирургическое удаление патологически измененных, гиперфункционирующих ОЩЖ. При этом диагноз ГПТ устанавливается исключительно лабораторно, при определении уровня кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови. После лабораторного подтверждения диагноза ПГПТ, при наличии показаний к хирургическому лечению, с целью топической диагностики образований ОЩЖ проводятся инструментальные методы исследования. Несмотря на большое количество доступных современных методов лучевой и радионуклидной диагностики, таких как: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), планарная сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с (рентгеновской) компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с (рентгеновской) компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), точная анатомическая локализация функционально-

активных образований ОЩЖ устанавливается далеко не всегда [7]. В таких случаях невозможно их прецизионное хирургическое удаление, что зачастую приводит к прогрессированию заболевания. Основную сложность представляют атипично расположенные ОЩЖ, которые составляют до 15-20% всех случаев ПГПТ, а также их множественное поражение, в том числе как один из компонентов МЭН-синдрома. Второй проблемой является топическая визуализация образований ОЩЖ у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями ЩЖ, либо при рецидивах или персистенции ГПТ после ранее проведенных хирургических вмешательств на шее.

На практике, наибольшей диагностической точностью обладает оптимальная комбинация нескольких доступных методов визуализации (УЗИ, КТ/МРТ, планарной сцинтиграфии), вместе с применением гибридных технологий молекулярной визуализации (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ). С целью контроля эффективности хирургического лечения чаще всего применяют срочное гистологическое исследование и интраоперационное определение уровня ПТГ. На сегодняшний день, доступны современные методы дифференциальной диагностики и интраоперационной навигации, такие как, радионавигационная хирургия с применением гамма-зонда и комплекса технеция ^{99m}Tc и 2-метоксиизобутилнитрила (^{99m}Tc -МИБИ или ^{99m}Tc -технетрил), позволяющая локализовать гиперфункционирующие ОЩЖ во время операции и судить о радикальности их удаления по снижению излучения в зоне вмешательства; флуоресцентная ангиография (ФАГ) *in vivo* с внутривенным введением красителя - индоцианина зеленого (ICG), которая дает информацию об анатомическом расположении и функциональной активности образований ОЩЖ (по степени кровоснабжения), а также, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), ОЩЖ под контролем УЗИ, с определением уровня ПТГ в смыве из пункционной иглы.

Таким образом, необходимо совершенствовать алгоритмы диагностики образований ОЩЖ на всех этапах лечения (пред- и интраоперационном), изучать иммуногистохимические и биохимические особенности гиперфункции ОЩЖ, а также возможные дополнительные причины и факторы, затрудняющие предоперационную диагностику. Более широкое внедрение гибридных методов визуализации позволит повысить эффективность и безопасность хирургического лечения ПГПТ, по сравнению со стандартными вариантами ревизии ОЩЖ, при меньшей частоте хирургических осложнений и рецидивов/персистенции ГПТ.

Степень разработанности темы исследования:

Методы предоперационной визуализации и интраоперационной навигации активно развиваются в различных странах мира. Однако до настоящего момента в РФ нет единого алгоритма топической диагностики ГПТ, а работы по изучению иммуногистохимических (ИГХ)

особенностей гиперфункции ОЩЖ отсутствуют. ^{99m}Tc -МИБИ рутинно применяется для сцинтиграфии ОЩЖ в мировой клинической практике, с целью топической диагностики образований ОЩЖ и является самым часто выполняемым радионуклидным исследованием при ПГПТ. Планарная сцинтиграфия обладает сравнительно невысокой чувствительностью и специфичностью. Для уменьшения ложноотрицательных и ложноположительных результатов была создана методика ОФЭКТ/КТ, сочетающая в себе преимущества радионуклидных методов диагностики и компьютерной томографии. ОФЭКТ/КТ фактически является составной частью сцинтиграфического исследования и обеспечивает трехмерную реконструкцию, что значительно улучшает возможности локализации очага поглощения радиофармацевтического препарата (РФП), с минимальным пространственным разрешением 7-8 мм, что позволяет выявлять практически все патологически измененные ОЩЖ.

Цель работы: повысить эффективность пред- и интраоперационной топической диагностики образований ОЩЖ при ПГПТ.

Задачи:

1. Оценить диагностическую информативность УЗИ, планарной сцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ в комплексе методов топической визуализации образований ОЩЖ и провести сравнительный анализ информативности комбинации методов УЗИ и ОФЭКТ/КТ, дополненной КТ с в/в контрастированием и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ, на этапе предоперационного обследования пациентов с ПГПТ;
2. Изучить клинические, биохимические и гормональные характеристики пациентов с ПГПТ, уточнить морфологические и ИГХ-особенности патологически измененных ОЩЖ, и сопоставить полученные данные с интенсивностью накопления ^{99m}Tc -МИБИ при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ;
3. Определить основные факторы, влияющие на результат предоперационной радиоизотопной диагностики образований ОЩЖ (планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ);
4. Клинически апробировать и внедрить в практику технологии интраоперационной навигации в эндокринной хирургии: радионавигация с применением гамма-зонда (^{99m}Tc -МИБИ) и ФАГ с индоцианином зеленым;

Научная новизна:

В ходе исследования будут получены данные о диагностической точности методов предоперационной топической визуализации образований ОЩЖ. Результаты предоперационных диагностических исследований будут сопоставлены с лабораторными данными и ИГХ-исследованием экспрессии ряда специфических биомаркеров (анти-митохондриальные антитела, ПТГ, Ki67, циклин D1, П-гликопротеина), в патологически измененных ОЩЖ. Впервые в РФ будут апробированы два новых метода интраоперационной навигации в эндокринной хирургии (гамма-зонд с ^{99m}Tc -МИБИ и ФАГ с ICG) у пациентов с ПГПТ.

Теоретическая и практическая значимость работы:

На основании полученных данных в результате комплексного обследования пациентов, будет разработан оптимальный алгоритм предоперационной диагностики ПГПТ и внедрена в практику приборная база интраоперационной навигации, что позволит повысить эффективность и безопасность хирургического лечения.

Личный вклад автора в проведенное исследование:

Автор работы принимал непосредственное участие в работе с пациентами, подготовке и проведении клинических и инструментальных исследований, внедрении в практику аппаратной базы интраоперационной навигации, апробации результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы. Основной объем статистической обработки данных и интерпретация полученных результатов выполнены лично автором.

Методология и методы диссертационного исследования:

Работа выполнена в дизайне одномоментного, сравнительного исследования с использованием клинических и статистических методов.

В исследовании анализировались данные:

1. Лабораторной и инструментальной диагностики:

- Проведение лабораторной диагностики: контроль уровня ПТГ, кальция общего и ионизированного, 25(OH)-D, креатинина в сыворотке крови;
- Наличие показаний к хирургическому лечению (осложнения/степень гиперкальциемии);
- УЗИ ЩЖ и ОЩЖ;
- Планарная двухфазная сцинтиграфия ОЩЖ (^{99m}Tc -МИБИ, активностью ≥ 700 МБк);
- ОФЭКТ/КТ с расширением зоны исследования до средостения (в раннюю или позднюю фазу, в зависимости от клинической необходимости);
- КТ или ОФЭКТ/КТ с в/в контрастированием и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ, при

дискордантном диагностическом результате УЗИ и ОФЭКТ/КТ;

2. Данные, полученные в ходе и после оперативного вмешательства (селективной паратиреоидэктомии (ПТЭ) с возможностью конверсии доступа для выполнения ревизии, при необходимости);
- Интраоперационное гамма-зондирование (*in vivo*), введение 150-300 МБк ^{99m}Tc -МИБИ за 60-90 мин. до операции, с прямой радиометрией удаленных макропрепаратов вне операционной раны (контроль качества) с применением одноканального гамма-зонда; дозиметрия удаленного макропрепарата в дозкалибраторе (*in vitro*);
- интраоперационная ФАГ с индоцианином зеленым (по показаниям);
- Интраоперационное определение уровня ПТГ (0` и 15`);
- Морфологическое исследование удаленных ОЩЖ и ИГХ исследование экспрессии специфических биомаркеров (анти-митохондриальные антитела, ПТГ, Ki-67, cyclin D1, П-гликопротеин);
3. Клиническое состояние пациента (отсутствие персистенции/рецидива ГПТ);

Положения, выносимые на защиту:

1. При подготовке к минимально инвазивной паратиреоидэктомии (МИП), высокой диагностической информативностью для выявления образований ОЩЖ у пациентов с ПППТ, обладает сочетание УЗИ ОЩЖ и ОФЭКТ/КТ, дополненное КТ с в/в контрастированием и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ;
2. Сопутствующие заболевания ЩЖ - основные факторы, осложняющие предоперационную топическую диагностику образований ОЩЖ, влияние которых может быть в значительной степени снижено за счет применения комбинации анатомических и функциональных методов визуализации на предоперационном этапе, вместе с технологиями интраоперационной навигации;
3. Интенсивность накопления ^{99m}Tc -МИБИ при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ зависит от объема образования ОЩЖ, и вероятно, от концентрации митохондрий в них.
4. Радионавигационная хирургия с интраоперационным гамма-зондом рекомендуется во всех случаях, при положительном результате планарной сцинтиграфии и/или ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ, для быстрой верификации удаленных образований ОЩЖ.
5. ФАГ с индоцианином зеленым позволяет оценить жизнеспособность ткани ОЩЖ, по степени кровоснабжения и может применяться для поиска образований ОЩЖ интраоперационно, в случае хирургического лечения после ранее проведенной тиреоидэктомии или гемитиреоидэктомии, если образование ОЩЖ локализуется на стороне удаленной доли ЩЖ.

Степень достоверности и апробация результатов:

Степень достоверности результатов исследования определяется большим объемом выборки пациентов. Исследование проведено в стандартизированных условиях на материале, достаточном для выполнения поставленных задач. В работе использовано современное лабораторное и инструментальное оборудование. Анализ результатов исследования и статистическая обработка выполнены с применением соответствующих методов сбора и обработки научных данных.

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 23.07.2021 на расширенной межкафедральной научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Основные материалы диссертации доложены на научных конференциях: III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием (Москва, 2017г.); Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения – 2018» (Санкт-Петербург, 2018г.); V Ежегодном конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи (Москва, 2019г.); VIII (XXVI) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019г.); XIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2019» (Москва, 2019г.); Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов, РОПР-2019 (Москва, 2019г.); в виде тезиса и электронного постера - 32nd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, EANM'19 (Барселона, 2019г.); IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021г).

Данные, полученные в ходе работы вошли в отчет по клинической апробации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии» выполняемой на базе ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, в период с 2018 по 2020 гг.

Внедрение результатов работы:

Научные положения и практические рекомендации, полученные в результате исследования, внедрены на базе различных подразделений в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, а также используются в обучающей программе клинических ординаторов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Положения и результаты диссертационного исследования, также внедрены в практическую деятельность Клиники (Центра) маммологии и эндокринной хирургии, в отделении хирургических методов лечения онкологических больных №1 ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, и используются в учебном процессе на кафедре хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 – в журналах, входящих в перечень журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Опубликована 1 монография в соавторстве “Ультразвуковое исследование околощитовидных и слюнных желез. От простого к сложному”, Москва, 2020г. (глава по радионуклидной диагностике).

Структура и объем диссертационной работы:

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материал и методы исследований, главы отражающей результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, из них 9 отечественных и 229 зарубежных. Работа иллюстрирована 30 рисунками и 15 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе.

ГПТ — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной продукцией ПТГ клетками ОЩЖ, и вследствие этого повышением уровня кальция в крови.

Гиперпродукция ПТГ может быть, как результатом первичного поражения ОЩЖ, так и результатом вторичной их стимуляции при нарушениях фосфорно-кальциевого обмена различного генеза.

1.1 Классификация:

ПГПТ – является наиболее частой причиной гиперкальциемии, обусловлен первоначальной патологией ОЩЖ (аденомой/гиперплазией одной или нескольких ОЩЖ, реже карциномой), что является причиной нерегулируемой продукции и секреции ПТГ и, следовательно, повышением содержания кальция в сыворотке крови.

Гиперкальциемический вариант ПГПТ является самым распространенным, при этом встречается также и бессимптомная гиперкальциемия (ранее “мягкая” форма заболевания), либо персистирующий «высоко-нормальный» уровень кальция в сочетании, с повышенным уровнем ПТГ (нормокальциемический вариант ГПТ). Подтвердить диагноз нормокальциемического варианта ПГПТ достаточно сложно, это возможно при условии исключения гиперкальциурии и всех причин вторичного ГПТ (ВГПТ), дефицита 25(ОН)-D, патологии печени и почек, синдрома мальабсорбции, приема специфических лекарственных препаратов и некоторых других состояний. Формы заболевания можно подразделить на бессимптомную и манифестную (или симптоматическую), в рамках которой встречаются висцеральные (нефрокальциноз, поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), артериальная гипертензия (АГ) и др.) и костные проявления (остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, патологические переломы), либо смешанные варианты. В 85-95% случаев ПГПТ - спорадическое заболевание, этиология которого остается неизвестной. Помимо возраста и пола, важным фактором, увеличивающим риск, считается облучение области шеи. В большинстве случаев ПГПТ выявляется солитарная аденома (85-90%), реже — гиперплазии/множественные аденомы (10-15%) и карциномы ОЩЖ (0,7–5%) [33,36,74,75].

Генетически-детерминированные формы ПГПТ, по разным данным, встречаются от 5 до 15% случаев и связаны с герминальными мутациями генов *MEN1*, *HRPT2*, *CDC73*, *CASR*, *PTH* или некоторыми другими. Согласно данным литературы, в спорадических случаях заболевания, ведущая роль отводится соматическим мутациям гена *MEN1* (около 35%), в 10% определяются мутации в других генах, (*RET*, *ZFX*, *EZH2*, *POT1* и пр). Группу риска наследственных форм заболевания составляют пациенты моложе 40 лет с множественным поражением ОЩЖ [52,61,153,223]. Некоторые молекулярно-генетические исследования продемонстрировали

значимость избыточной экспрессии онкогенов CCND1 или PRAD1 (регуляторов клеточного цикла) для спорадических опухолей ОЩЖ, способствующие росту и делению клеток, а также ингибиторов различных циклин-зависимых киназ (CDKs). Ген белка PRAD1 и циклина D1 избыточно экспрессируется в аденомах ОЩЖ. [19,37,67]

ВГПТ возникает в ответ на гипокальциемию и/или гиперфосфатемию, в основном, при хронической почечной недостаточности или дефиците 25(OH)-D, к другим причинам относится синдром мальабсорбции, что впоследствии приводит к гиперплазии всех ОЩЖ.

Третичный ГПТ (ТГПТ) чаще всего возникает при длительно существующем ВГПТ и/или после купирования второстепенных причин заболевания и характеризуется сохраняющейся автономной продукцией ПТГ за счет гиперплазии/аденоматозных изменений одной или нескольких ОЩЖ.

1.2 Эпидемиология:

По данным европейских и американских исследований ГПТ занимает третье место в структуре эндокринопатий после СД и заболеваний ЩЖ [85,220].

В Российской Федерации, по данным Российского регистра пациентов с ПГПТ (71 регион РФ), на 2017 год, заболеваемость ПГПТ колеблется в диапазоне 1,3-7,6 случаев на 100 000 взрослого населения/год, в зависимости от региона. Однако, эти данные значительно ниже общей частоты гиперкальциемии выявляемой в популяции, а ожидаемое число больных может составлять до 1% общей популяции или достигать 1 465 000 пациентов в РФ [4]. Для сравнения, в США распространенность за последние годы увеличилась с 8 до 50, а в Европе, по данным некоторых эпидемиологических исследований, до 200-300 случаев на 100 000 населения в год, в основном среди лиц в возрасте от 55 до 75 лет. В целом, частота ПГПТ сильно отличается по данным различных исследований, что может быть связано с разным уровнем скрининга гиперкальциемии среди населения, недостаточной осведомленностью врачей смежных специальностей, сложностями в диагностике ранних форм заболевания, наличием нормокальциемического варианта ПГПТ и выборкой пациентов. По данным большинства эпидемиологических исследований по всему миру, средняя ежегодная заболеваемость для обоих полов составляет около 20-30 случаев на 100 000 населения в год. Распространенность в общей популяции 0,5-1%, увеличивающаяся до 2% и более, с возрастом (старше 50 лет), с преобладанием женского пола в структуре заболеваемости, в соотношении, приближающемся к 4:1 [81,146,163,170,200]. При этом необходимо помнить, что ПГПТ может встречаться во всех возрастных группах, включая детей и подростков.

1.3 Клинические проявления:

Проявления ГПТ не патогномоничны и обусловлены поражением различных систем организма (табл.1). Диагноз ГПТ более чем в половине случаев устанавливается впервые при случайно выявленном повышении уровня кальция и/или ПТГ в крови.

Наиболее характерными клиническими проявлениями заболевания являются: остеопороз, низкотравматичные переломы и фиброзно-кистозный остеоит, нефролитиаз, язвенная болезнь верхних отделов ЖКТ, остальные проявления менее специфичны (АГ, общая и мышечная слабость, повышенная утомляемость и др.) и могут отмечаться практически у 90% пациентов при более тщательном сборе анамнеза [2,9,50]. Также стоит помнить о возрастающем риске возникновения острого или обострения хронического панкреатита у пациентов при длительно существующей гиперкальциемии [6, 207].

Таблица 1. Клинические проявления гиперпаратиреоза

Система	Проявления	Осмотр
Общая симптоматика	инсипидарный синдром, слабость, утомляемость, лихорадка неясного генеза	-
Кожа и придатки кожи	сухость, зуд, ломкость волос	расчесы на коже
Опорно-двигательная система	скованность по утрам, мышечные и костные (в том числе суставные) боли, остеопороз, фиброзно-кистозный остеоит, деформация костей, малотравматичные переломы	снижение мышечного тонуса (невозможность встать из положения сидя без помощи рук), слабость мышц проксимальных отделов верхних и нижних конечностей (вплоть до атрофии), снижение роста, нарушение походки, артралгии
Сердечно-сосудистая система	кардиалгии, нарушения ритма и проводимости сердца, гипертрофия миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка	повышение АД
Желудочно-кишечный тракт	жажда, сниженный аппетит, вплоть до анорексии тошнота, рвота, боли в животе, склонность к запорам	полидипсия, абдоминальная боль без четкой локализации и связи с приемом пищи, язвенное поражение верхних отделов ЖКТ, панкреатит
Мочевыделительная система	частое мочеиспускание (в т.ч. ночное), нефролитиаз/нефрокальциноз, снижение СКФ, боли при мочеиспускании	полиурия, никтурия, полидипсия, мочекаменная болезнь (МКБ)
Нервная система	головная боль	моторные нарушения
Психический статус	нарушения концентрации внимания, депрессия, галлюцинации, нарушение ориентации в пространстве	депрессия, психозы, деменция

1.4 Анатомические и физиологические особенности:

В типичных случаях четыре ОЩЖ располагаются по задней поверхности ЩЖ, у ее верхних и нижних полюсов. Количество ОЩЖ может варьировать от 3 до 12, но в подавляющем большинстве случаев (81-85%) их 4 - две верхние и две нижние; аномальное количество ОЩЖ встречается достаточно редко, при этом добавочные железы могут выявляться в 5-13% случаев, а 3 или меньше ОЩЖ менее чем у 3% пациентов [93].

ОЩЖ развиваются из эпителиального листка дорсальной энтодермы, третьего и четвертого глоточных карманов, после 5-ой недели внутриутробного развития. «Верхние» ОЩЖ, развиваются из 4-го глоточного кармана, в процессе эмбрионального развития они мигрируют вместе с ЩЖ, с чем связано их относительно стабильное расположение. По мере потери связи со стенкой глотки они прикрепляются позади среднего/верхнего сегментов ЩЖ (до 80% случаев) и, в редких случаях, могут располагаться позади трахеи или пищевода. «Нижние» ОЩЖ развиваются из 3-го глоточного кармана и следуют к нижним полюсам ЩЖ, так как их миграция связана с тимусом. Примерно в 15-20% случаев расположение ОЩЖ может быть атипичным и достаточно переменным – фактически от подъязычной кости и до перикарда, но чаще всего они располагаются книзу, позади и латеральнее нижних полюсов ЩЖ (около 70% случаев) [25,103,160,177].

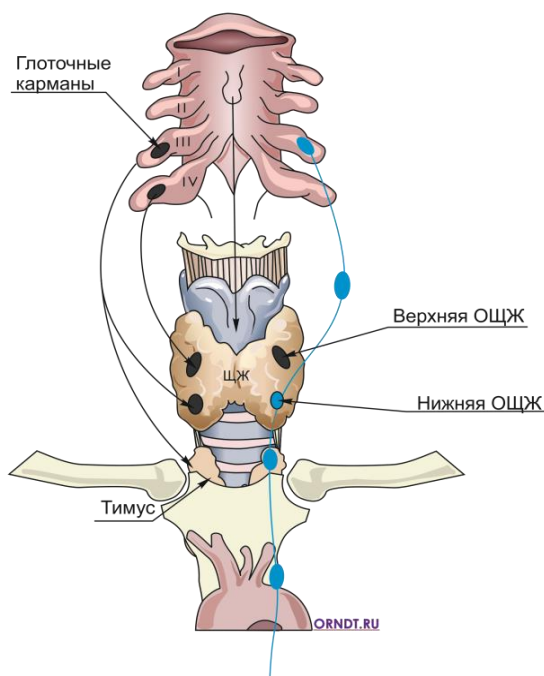


Рис. 1. Схема закладки и пути миграции ОЩЖ.

Учитывая эмбриологические пути миграции ОЩЖ (рис. 1), известны и наиболее характерные локализации их эктопированного расположения, эта информация имеет большое значение не только для эндокринных хирургов, планирующих ПТЭ, но и для рентгенологов, радиологов и специалистов УЗ-диагностики, проводящих предоперационное обследование.

Как правило, эктопированные ОЩЖ могут располагаться: в около/позади-пищеводном

пространстве, каротидном пространстве шеи (чаще нижние), в около/позади-глоточном или пред/околопозвоночном пространстве (чаще верхние), в толще тимуса или щито-тимической связки, либо передне-верхнем средостении (чаще нижние), редко ОЩЖ могут располагаться «истинно интратиреоидно» (0,2-2%) [133,167]. Также описаны единичные случаи локализации аденом ОЩЖ в глоточных и окологлоточных пространствах [45]. (рис. 2)

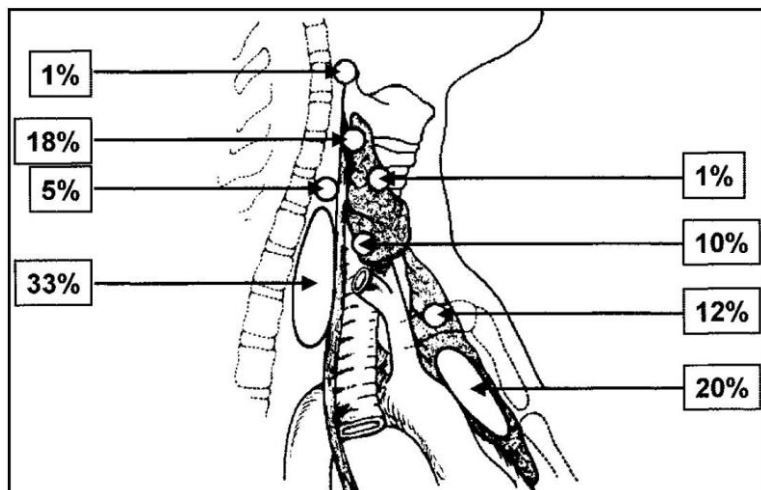


Рис.2 Наиболее частые локализации эктопии ОЩЖ (изображение из Giuliano Mariani J. Nucl. Med., 2003 vol. 44, no.9)

Структурно ОЩЖ представлены, в основном, главными (активные/неактивные) и оксифильными клетками, окруженными разным количеством жировой ткани. ГПТ характеризуется биохимической гиперсекрецией ПТГ вместе с увеличением пролиферативной активности клеток и, соответственно, их массы, при уменьшении массовой доли жира, определяемых морфологически. Механизмы развития первичного и вторичного ГПТ имеют разную патофизиологию, которая остается малоизученной. Агуа и соавторы с помощью протеомного подхода, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, обнаружили белки с нарушенной регуляцией и выявили, что сигнальные пути ERK, MAPK, PLC, PI и организации хроматина задействованы в онкогенезе доброкачественных образований ОЩЖ [20,21].

Гистологически измененные ОЩЖ могут быть представлены гиперплазией, аденомой, атипичической аденомой и карциномой [87]. Гиперплазия ОЩЖ определяется как абсолютное увеличение массы паренхиматозных клеток, которое происходит, более чем в 50% случаев симметрично, в результате пролиферации главных, оксифильных и переходных клеток, сразу в нескольких ОЩЖ [13]. При асимметричном поражении ОЩЖ, дифференциальная диагностика между гиперплазией и аденомой может представлять значительные сложности.

Аденома ОЩЖ, как правило, единичное инкапсулированное образование, состоящее преимущественно из главных клеток, весом от 100 мг до нескольких грамм, размерами от нескольких миллиметров до 10 см и более, в ряде случаев [221]. Встречаются также аденомы, полностью состоящие из оксифильных клеток, но, они редко могут быть функционально

активными (~6% случаев) [95], в основном встречаются смешанно-клеточные варианты с преобладанием главных клеток. При этом, стромальный жир отсутствует, либо может присутствовать в незначительном количестве, часть нормальной или атрофичной ткани ОЩЖ обычно визуализируется рядом с аденоматозной тканью. Проллиферативная активность, как правило, низкая и составляет 1 митоз на 10 полей зрения [189], увеличение количества митозов и/или появление некрозов может быть ассоциировано с возможностью малигнизации [46]. Морфологический диагноз двух и более аденом ОЩЖ всегда вызывает множество вопросов у клиницистов, кроме того, эти пациенты нередко возвращаются с рецидивом заболевания после первичного хирургического лечения. В первую очередь, у таких пациентов необходимо исключить семейный анамнез заболевания, другие компоненты наследственных синдромов заболевания (опухоль гипофиза, поджелудочной железы, надпочечников и т.д.) и интраоперационно убедиться в том, что две оставленные ОЩЖ структурно не изменены. После операции таким пациентам требуется длительное динамическое наблюдение [29,236]. Распространенность множественного поражения ОЩЖ при спорадическом ПППТ варьирует от 8 до 33%, в морфологической структуре преобладают гиперплазии нескольких ОЩЖ, однако, встречаются аденомы двух или редко трех ОЩЖ [Barczyński M. Langenbeck's Arch Surg. 2015; 400(8):887-905].

Некоторые новообразования ОЩЖ могут проявлять признаки злокачественности, включая ядерную атипичность, увеличение количества митозов, некрозы, фиброзы и десмопластическую реакцию стромы. Однако, однозначные признаки злокачественного новообразования включают только прямую инвазию соседних тканей или капсулы образования вместе с сосудистой/лимфатической/периневральной инвазией, либо наличие метастазов [56,197]. Дифференциальная диагностика между атипичной аденомой и карциномой ОЩЖ может представлять большую трудность для патоморфолога, по некоторым данным использование ИГХ-маркеров Ki67, парафибромина, bcl-1, p27 может способствовать правильной верификации диагноза и дополнительно помочь прогнозировать рецидив [71,94,111,121,154]. При этом, в обоих случаях требуется регулярное динамическое наблюдение за пациентом.

Карциномы ОЩЖ, в основном, спорадические, но встречаются также наследственные формы (НРТ-ЖТ, FHP, спорадический рак ОЩЖ с герминальной мутацией CDC73) [55,110]. Проведение генетических исследований в последние годы подтвердило наличие дополнительных драйверных мутаций в канцерогенезе опухолей ОЩЖ, кроме CCND1 еще PIK3CA, PRUNE2, HMT2D, ADCK1, MTOR, THRAP3, CDKN2C [43].

Существует несколько теорий о связи определенных морфологических ИГХ-особенностей образований ОЩЖ с вероятностью их визуализации не инвазивными методами предоперационной диагностики [168]. Так одна из наиболее распространенных гипотез - обильное количество митохондрий, содержащихся в оксифильных клетках, способствующих повышенному захвату РФП при сцинтиграфии [64]. Carpentier и соавторы в 1998 году на небольшой выборке пациентов одними из первых показали положительную корреляцию между количеством оксифильных клеток

по данным патоморфологического исследования (>25%) и интенсивностью захвата РФП при двухфазной планарной сцинтиграфии [42], это подтверждалось некоторыми другими исследованиями [34,145,196], но в дальнейшем опровергалось по данным более поздних работ [95,118]. Вторая теория заключается в том, что избыточная экспрессия белка множественной лекарственной резистентности (MDR-белка или P-гликопротеина) клетками образований ОЩЖ снижает интенсивность захвата РФП при сцинтиграфии, за счет ускорения процессов выведения липофильных катионов РФП через мембрану клетки [88,203,229], однако, и эти данные опровергались в результате других исследований [104,227]. Единичные исследования, сравнивающие индекс пролиферативной активности Ki67 с результатами предоперационной диагностики, показав положительную корреляцию [165], позднее не подтверждались.

В настоящее время большинство авторов придерживаются мнения, что ведущее значение имеет размер образования ОЩЖ и клеточный состав (масса функционально активных, главных и оксифильных клеток) [31,40,66,148,213]. Биохимическая активность образований ОЩЖ коррелирует с уровнем ПТГ (при уровне ПТГ >200 пг/мл вероятность положительной сцинтиграфии близка к 100%, как при первичном, так и при вторичном ГПТ) [14,62,98,193], и/или степенью гиперкальциемии [97,186]. Так, Mshelia и соавторы не рекомендуют проводить сцинтиграфию пациентам с умеренно повышенным ПТГ и высоко-нормальным уровнем кальция в крови (<2,51 ммоль/л) [150]. Кроме того, в своих исследованиях Trébouet и Lim с соавторами, указывают на высокую вероятность полигландулярного поражения при нормокальциемическом варианте ПГПТ, тогда как при классическом варианте ПГПТ, с вероятностью >90% заболевание будет вызвано единичной аденомой ОЩЖ [131,209].

1.5 Инструментальная диагностика:

Верификация диагноза ГПТ осуществляется исключительно лабораторно – при определении ПТГ и уровня кальция (общего и альбумин-скорректированного) в крови и кальция в суточной моче. Дополнительно определяются уровень фосфор, креатинин, 25(ОН)-D в крови. Помимо этого, необходим тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование пациентов (измерение роста, оценка состояния мышц и костей скелета). При сомнительных результатах лабораторных исследований рекомендуется повторный контроль и/или проведение функциональных (стимуляционных) проб, например, с альфакальцидолом.

Переходить к поиску измененных ОЩЖ целесообразно только в случае перспективы хирургического лечения. Никакие методы визуализации не должны использоваться при скрининге заболевания. Наиболее оправдано их применение при планировании минимально инвазивной, селективной ПТЭ. Для пациентов, которым изначально планируется двусторонняя ревизия ОЩЖ, использование комбинации методов предоперационной диагностики не является обязательным, как правило, достаточно УЗИ и/или планарной сцинтиграфии.

С момента открытия ОЩЖ, их гиперфункции и, ассоциированных с этим заболеваний, в конце 19 века и до настоящего времени происходит накопление опыта, в связи с чем улучшилось понимание патогенеза ГПТ. Параллельно неуклонно совершенствуются неинвазивные методы медицинской визуализации, от анатомических (УЗИ, КТ, МРТ), позволяющих увидеть различные по плотности структуры, к функциональным (сцинтиграфия, ОФЭКТ, ПЭТ), дающих информацию о метаболизме, функциональной активности этих образований, и до гибридных (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ), сочетающих в себе эту информацию одновременно.

Чувствительность и специфичность всех доступных методов диагностики напрямую зависит от квалификации специалиста, проводящего исследование, технических характеристик оборудования, на котором это исследование выполняется и, следовательно, сильно варьирует между медицинскими центрами. В таблице 2 представлены обобщенные данные о диагностической точности наиболее распространенных методов топической диагностики ППТ, по данным литературы. По данным литературы, к наиболее значимым факторам, ухудшающим результаты предоперационной диагностики ППТ относятся: сопутствующая узловатая патология ЩЖ, полигландулярное поражение ОЩЖ и умеренная гиперкальциемия (“высоко-нормальный” кальций) [144].

Таблица 2. Основные методы визуализации ОЩЖ при ППТ [7, 10, 14, 17, 38, 48, 69, 78, 99, 100, 103, 115, 127, 135, 136, 157, 158, 179, 182, 184, 187, 204, 214, 230, 235]

	Метод	Преимущества	Недостатки	Эффективность
Первая линия диагностики	УЗИ	- распространенность (оснащенность клиник) - доступность (цена) - возможность оценить сопутствующую патологию ЩЖ - отсутствие лучевой нагрузки	- крайне высокая оператор-зависимость - существование «слепых» зон (трахеопищеводная борозда, средостение) - ограниченная эффективность при множественном поражении ОЩЖ или сопутствующем МУЗ - анатомические особенности (пациент с короткой и/или толстой шеей; малые размеры образования ОЩЖ)	Чувствительность 51 – 91% Специфичность 61 – 91% Общая точность 56 – 98% ПЦПР 90 – 95% ПЦОР 33 – 50%
	Планарная сцинтиграфия	- просто интерпретировать - информативно для эктопированных ОЩЖ	- время выполнения исследования - ограниченная эффективность при множественном поражении ОЩЖ,	Чувствительность 51 – 79% Специфичность 77 – 87% Общая точность 71 – 88%

	ОФЭКТ	- дополнительная информация о примерной анатомической локализации ОЦЖ	малых размерах образования ОЦЖ или сопутствующей патологии ЩЖ - отсутствие точной информации об анатомической локализации	Чувствительность 64 – 90% Специфичность 77 – 87% Общая точность 78 – 88% ПЦПР 83 – 96%
	ОФЭКТ/КТ	- дополнительная информация о точной анатомической локализации ОЦЖ, в том числе при наличии образований с низкой метаболической активностью	- ограниченная эффективность при множественном поражении или интратиреоидном расположении ОЦЖ - оператор-зависимость	Чувствительность 81 – 91% Специфичность 89 – 90% Общая точность 83– 94% ПЦПР 83 – 96% ПЦОР 83 – 88%
Вторая линия диагностики (альтернативные методы)	КТ с в/в контрастированием (4D-КТ)	- информативно для эктопированных ОЦЖ - лучшие результаты при множественном поражении ОЦЖ и сопутствующей патологии ЩЖ - разрешающая способность от 1-2 мм (шаг 0,625 мм)	- стоимость - доза облучения при использовании несовременных томографов - оператор-зависимость	Чувствительность 87 – 93% Специфичность 84 – 95% Общая точность 88 – 96% ПЦПР 90 – 97%
	ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ с ¹⁸ F-холином (либо ¹¹ C - метионином)	- может помочь локализовать образования ОЦЖ не выявленные другими методами - информативно для эктопированных ОЦЖ	- низкая доступность и распространенность - оператор-зависимость	Чувствительность 56,8 – 96% Специфичность 80 – 98% Общая точность 80 – 95% ПЦПР 90 – 98% ПЦОР 90 – 97%
	МРТ с в/в контрастированием	- возможно проводить беременным - информативно для эктопированных ОЦЖ	- стоимость - время выполнения исследования - оператор-зависимость	Чувствительность 64 – 89% Специфичность 75 – 89% Общая точность 64 – 84%
	Ангиография и селективный забор крови (СЗК)	- может латерализовать сторону поражения и помочь локализовать образования ОЦЖ не выявленные другими методами	- стоимость - сложность в выполнении - риски осложнений - низкая доступность - высокая оператор-зависимость	Чувствительность 70 – 94% Специфичность 89 – 99%

1.5.1 Ультразвуковое исследование:

УЗИ для диагностики ПГПТ используется с конца 1970-х годов. Не инвазивный и широкодоступный метод, который позволяет одновременно оценить сопутствующую патологию ЩЖ, до сих пор остается первым методом топической диагностики, применяемым не только перед операцией, но и интраоперационно. Предпочтительно использование в режиме высокого разрешения, с использованием УЗ-датчиков, имеющих частоту не менее 7.5 - 10 МГц. УЗИ обладает достаточно высокими показателями чувствительности и положительной прогностической ценности (в диапазоне 51-96%), специфичность составляет около 71-91%, однако, при сравнительно низкой отрицательной прогностической ценности метода <50%. Эффективность, в значительной степени, зависит от опыта специалиста по ультразвуковой диагностике [78,79]. Ряд зарубежных публикаций показывает более высокую чувствительность УЗИ при выполнении исследования эндокринным хирургом перед операцией [190]. В некоторых случаях УЗИ может рассматриваться как единственный предоперационный метод визуализации, однако, обычно выполняется вместе с планарной сцинтиграфией, что позволяет повысить чувствительность такой диагностической комбинации до 80-95% [10,69,126,137,181]. Нормальные ОЩЖ чаще всего не могут быть визуализированы при УЗИ, наилучшая результативность исследования достигается при единичных, типично расположенных (вблизи от ЩЖ), образованиях ОЩЖ средних размеров (рис. 3). При рецидиве ГПТ, множественном поражении или атипичном расположении ОЩЖ (в трахеопищеводной борозде, средостении и др.), а также у пациентов с анатомически «короткой» шеей, чувствительность метода значительно снижается [179].

Как правило, образование ОЩЖ (предположительно аденома) – гомогенное, гипоехогенное или изоэхогенное по плотности и гиперваскулярное, чаще округлой/овальной формы. В ряде случаев, при больших размерах образований, могут визуализироваться кисты и/или кальцинаты. Основную сложность при проведении исследования представляет дифференциальная диагностика с лимфатическими узлами шеи или узловыми образованиями ЩЖ, в обоих случаях пункционная биопсия со смывом из пункционной иглы на ПТГ может помочь отличить эти структуры.

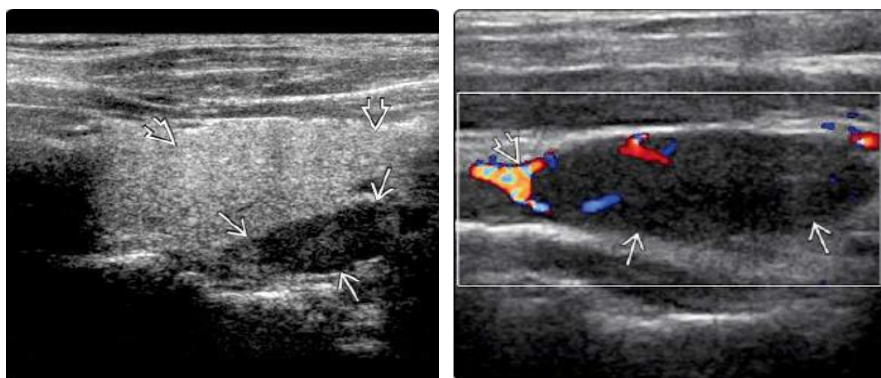


Рис. 3. (Слева) УЗИ, при продольно расположенном датчике, гипоехогенное образование (→) позади левой доли ЩЖ (⇒); (Справа) в режиме цветной доплерографии, гипоехогенное образование ОЩЖ (→), с типично усиленной васкуляризацией у одного из полюсов (⇒) (изображения из Diagnostic Imaging: head and neck, 3d edition, Elsevier 2017).

При проведении УЗИ, доступны дополнительные функциональные опции, такие как: режим трехмерной реконструкции, эластография, режимы цветного (ЦДК) и энергетического (ЭДК) доплеровского картирования, сонография с использованием ультразвуковых контрастных веществ [144].

УЗ-контрастирование позволяет качественно и количественно оценить васкуляризацию микрососудистого русла ОЩЖ (рис. 4), что помогает дифференцировать образования ОЩЖ от близлежащих структур (при узловом зобе, шейной лимфаденопатии, измененной анатомии после ранее проведенной хирургии) [11]. В 2020 году, в НМИЦ Эндокринологии, создан способ дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований ОЩЖ у пациентов с ПППТ [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., Солдатова Т.В., Злотникова О.А. Патент на изобретение 2738305 С1, 11.12.2020. Заявка № 2020132592 от 03.10.2020.].

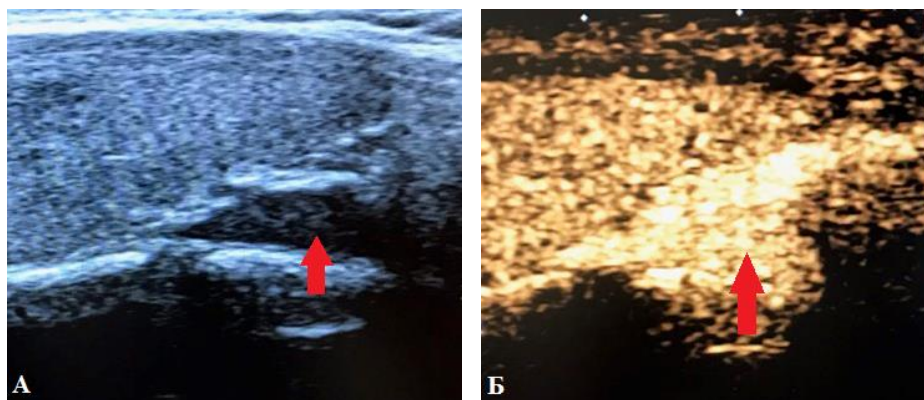


Рис. 4. (Слева) Образование ОЩЖ (→); (Справа) с усиленным кровотоком после введения в/в УЗ-контраста SonoVue (→) (изображения Солдатовой Т.В., НМИЦ эндокринологии).

Не существует четких УЗ-признаков злокачественного поражения ОЩЖ. Подозрительны в этом отношении: крупные размеры (3 см и более), неоднородная структура, неправильная форма (неровные края), признаки местной инвазии, чрезвычайно интенсивная васкуляризация образования (рис.5) [151].

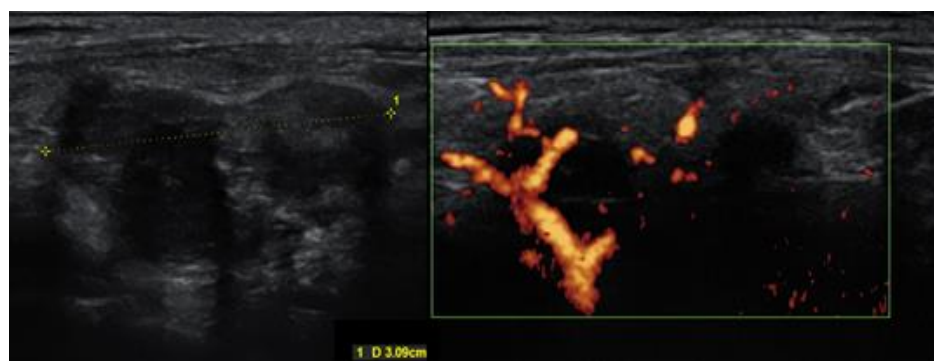


Рис. 5. (Слева) Образование ОЩЖ, подозрительное в отношении злокачественности (>3см, неоднородное, неправильной формы с неровными краями); (Справа) интенсивно кровоснабжаемое при доплерографии (изображения Захарова С.М., НМИЦ эндокринологии).

Эластография сдвиговой волной (ЭСВ)

Различия в структуре обычной и патологически измененной ОЩЖ можно оценить по плотности, аденомы ОЩЖ как правило более плотные, по сравнению с тканью ЩЖ и лимфатическими узлами, из-за уменьшения объема жировой ткани [53]. В исследовании Nattapoglu и др, на выборке из 36 пациентов, затем Azizi и соавторов была показана значительная разница между нормальной тканью ЩЖ и аденомой ОЩЖ, между паренхимой ЩЖ и узлами ЩЖ, однако между узлами ЩЖ и аденомой ОЩЖ не было выявлено значительных различий [23,90]. Применение ЭСВ с количественной визуализацией тканей Virtual Touch (VTIQ) позволило различить аденому и гиперплазию ОЩЖ, а также лимфатический узел [166]. Golu и др. предложил установить для ЭСВ в качестве “cut-off” значение на уровне 12,5 кПа, так как у пациентов со средними значениями ниже 12,5 кПа увеличивалась вероятность наличия аденомы ОЩЖ [82].

1.5.2 Радионуклидная визуализация:

Радиоизотопная диагностика образований ОЩЖ основана на способности богатых митохондриями клеток в патологически измененных ОЩЖ избирательно захватывать и длительно удерживать РФП, испускающий гамма излучение, которое регистрируется детекторами гамма-камеры. ОЩЖ обычного строения при сцинтиграфии не визуализируются.

В настоящее время не существует специфических РФП тропных только к клеткам или каким-либо рецепторам именно в ОЩЖ. Все используемые для сцинтиграфии ОЩЖ препараты - метаболические, т.е. накапливающиеся, в наибольшей степени, в органах и тканях, обладающих ускоренным метаболизмом (усиленным кровотоком). Первоначально многие из этих РФП применялись для сцинтиграфии миокарда.

Исторически, первым широко применяемым препаратом был ^{201}Tl -таллия хлорид, накапливающийся клетками как ЩЖ так ОЩЖ, для верификации использовался второй изотоп $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) накапливающийся только ЩЖ посредством натрий-йодного симпортера, но при этом не органифицирующийся в клетках ЩЖ. При данной методике выполняли как бы “вычитание” второго изображения из первого, выясняя при этом локализацию гиперфункционирующей паратиреоидной ткани, однако, этот метод имел множество ограничений и не обладал высокой чувствительностью.

Следующий РФП - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин, накапливающийся и клетками ЩЖ и ОЩЖ в равной степени, не показал значимых различий в скорости “вымывания”, что также делает необходимым выполнение вторым этапом сцинтиграфии ЩЖ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом или радиоiodом (^{123}I).

Для проведения сцинтиграфии ОЩЖ, в повседневной практике, наибольшее распространение получил РФП на основе изотопа технеция ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) и лиофилизата 2-метоксиизобутилизонитрила (МИБИ) – коммерческое название наиболее распространенного препарата в РФ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрил.

Молекула данного препарата представляет липофильный катион, проникающий через клеточную

мембрану, и попадающий через мембрану в богатые митохондриями клетки согласно электрохимическому градиенту. ^{99m}Tc -МИБИ накапливается и тканью ЩЖ, однако, при нормальном функциональном статусе ЩЖ, характеризуется меньшей степенью накопления и быстрым выведением [175].

Средний диапазон используемых в РФ активностей 370-740 МБк, при этом ряд американских авторов рекомендует использовать активности выше (740-1110 МБк) для улучшения параметров визуализации [84]. В единственном исследовании Vaiman и соавторов говорится об идентичной эффективности при выполнении стандартной двухфазной сцинтиграфии со 185 МБк ^{99m}Tc -МИБИ, что позволяет снизить лучевую нагрузку на пациента [214], однако, эти данные требуют дополнительного подтверждения. Сцинтиграфия позволяет выявить патологически измененную паратиреоидную ткань, при любых, в том числе атипичных вариантах их расположения на шее или в средостении. Кроме топографических особенностей метод позволяет визуализировать функциональную (метаболическую) активность ткани ОЩЖ. Может выполняться в планарном (2D) режиме, ОФЭКТ (3D), ОФЭКТ/КТ (3D с анатомической реконструкцией), возможно также одновременное с КТ выполнение в/в контрастирования (4D).

Вероятность идентификации гиперфункционирующих ОЩЖ может зависеть, по разным данным, от их размера, веса, количества содержащихся в них оксифильных клеток, уровня ПТГ и кальция в крови [66,145], кроме того, возможно влияние интенсивности экспрессии Р-гликопротеина (или белка множественной лекарственной устойчивости, MDR-белок) и фазы клеточного цикла [168]. При этом, по данным большинства авторов, не выявлено зависимости между результатами предоперационной визуализации и уровнем 25(ОН)-D [182,206].

Чувствительность метода снижается при полигландулярном поражении или интратиреоидном расположении ОЩЖ, наличии сопутствующей патологии ЩЖ (УЗ, аутоиммунных заболеваний); шейной лимфаденопатии, распространенных опухолевых процессах (раке ЩЖ, лимфоме и др.).

На сегодняшний день в большинстве медицинских центров применяется двухфазная сцинтиграфия в режиме планарных снимков и ОФЭКТ. Одноизотопное двухфазное исследование основано на эффекте разной скорости «вымывания» ^{99m}Tc -МИБИ из ткани ЩЖ и из паратиреоидной ткани. Скорость вымывания РФП из нормальной ткани ЩЖ физиологически происходит быстрее, чем из аденомы ОЩЖ (рис. 6). Однако, при аутоиммунном поражении тиреоидной ткани и/или УЗ, эта закономерность может быть нарушена. В некоторых случаях скорость «вымывания» РФП из ОЩЖ может происходить намного быстрее, чем из ЩЖ. По этой причине некоторые аденомы и, в большей степени, гиперплазированные ОЩЖ (в частности тесно прилежащие к ЩЖ), не обладая типичными признаками длительного удержания РФП остаются не выявленными [72,92].

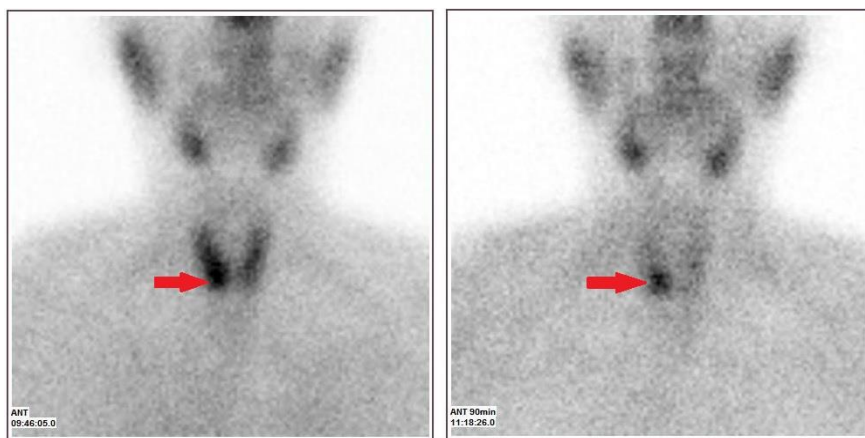


Рис. 6. Двухфазная скintiграфия с ^{99m}Tc -МИБИ. Ранний и отсроченный скан, визуализируется образование ОЩЖ в проекции правой доли ЩЖ (→) сохраняющее повышенный захват РФП в отсроченную фазу (изображения Дегтярев М.В., НМИЦ эндокринологии).

Альтернативной разновидностью планарной скintiграфии является двухизотопный (субтракционный) метод, при которой применяются два РФП (рис. 7). Для этого используется программное обеспечение станции, за счет которого, как бы, «вычитают» полученное изображение накопления РФП тропного только к ткани ЩЖ (например, ^{99m}Tc -пертехнетат или ^{123}I) из изображения накопления другого РФП тропного и к тиреоидной и паратиреоидной ткани (^{99m}Tc -МИБИ) [152,204]. Важно отметить, что недавнее введение рентгеноконтрастных препаратов (<1мес), прием тиреостатиков, левотироксина, йодсодержащих препаратов делает невозможным интерпретацию исследования с ^{123}I .

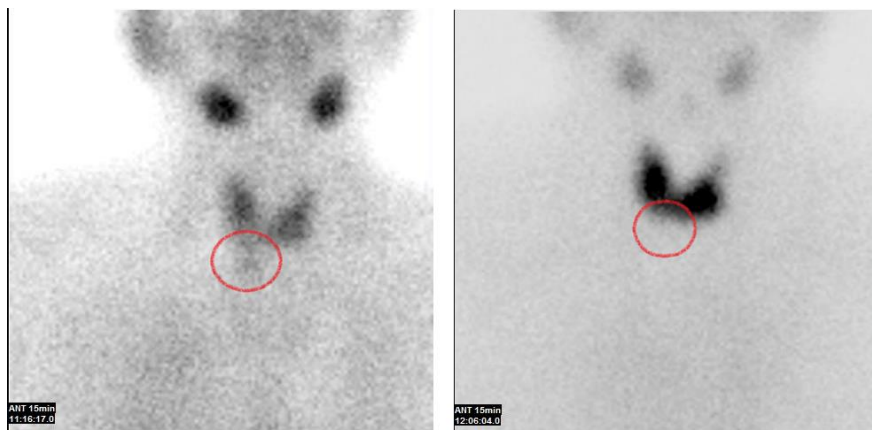


Рис 7. Двухизотопная скintiграфия. Слева ^{99m}Tc -МИБИ, визуализируется образование с повышенным накоплением РФП книзу от нижнего полюса правой доли щитовидной железы (o); справа ^{99m}Tc -пертехнетат, отсутствует накопление РФП в данной проекции (o) (изображения Дегтярев М.В., НМИЦ эндокринологии).

При доступности ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ, двухфазная скintiграфия представляется намного более информативной и удобной в практике [139]. Показатели чувствительности и специфичности варьируют в зависимости от дизайна исследования и центра, в котором они оценивались. Для так называемых центров компетенции чувствительность и специфичность может

достигать 90% (с высокой положительной и отрицательной прогностической ценностью, 83-96% и 83-88% соответственно), при сцинтиграфии с ОФЭКТ [49,187].

С целью уменьшения ложноотрицательных и ложноположительных результатов была создана методика ОФЭКТ/КТ, сочетающая в себе преимущества радионуклидных методов диагностики и КТ, улучшая показатели информативности и обеспечивая точную анатомическую визуализацию патологически измененных ОЩЖ, в том числе не определяющихся на планарных снимках [224]. Пространственное разрешение ОФЭКТ/КТ позволяет выявлять практически все увеличенные ОЩЖ размерами $\geq 7-8$ мм (средняя лучевая нагрузка при исследовании 7-9 мЗв, за счет РФП и КТ-части исследования) [226,235]. (рис. 8)

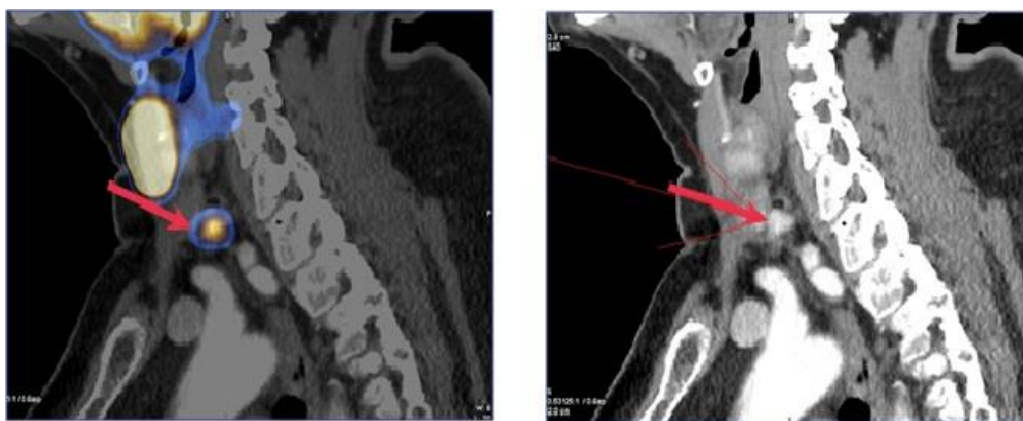


Рис. 8. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ, образование ОЩЖ позади и книзу от нижнего полюса левой доли (\rightarrow) накапливающее РФП (изображения Дегтярев М.В., НМИЦ эндокринологии).

Выполнение ОФЭКТ в раннюю фазу может быть оправдано, так как позволяет не пропустить аденому с атипично быстрым вымыванием РФП [77]. Положительно коррелирует с вероятностью интенсивного накопления РФП именно в раннюю фазу более высокий уровень ПТГ и больший размер ОЩЖ [123], что может потребовать проведения вторым этапом сцинтиграфии ЩЖ для дифференциальной диагностики при помощи субтракционного метода.

Большинство последних работ демонстрируют наибольшую информативность ОФЭКТ/КТ в качестве единственного метода предоперационной диагностики солитарных аденом при ПППТ, даже по сравнению с комбинацией нескольких диагностических тестов, со средней выявляемостью около 88% [22,157,210]. Ложноположительные результаты исследования, как правило, связаны с узловой патологией ЩЖ, кроме этого, достаточно редко «не специфическое» накопление РФП может наблюдаться также в костях скелета, л/у шеи и средостения, тимусе, молочной железе, легких [169]. При выраженных костных изменениях, характерных для длительно существующего ГПТ (фиброзно-кистозный остеоит, наличие «бурых опухолей»), возможно очаговое накопление ^{99m}Tc -МИБИ в костях скелета, что в ряде случаев может быть расценено как обширное, множественное поражение костей скелета.

К основным факторам, ограничивающим возможности радионуклидной диагностики можно отнести следующие [108]:

1. крайне малые размеры (вес) аденомы или гиперплазированной ОЩЖ (при планарной сцинтиграфии/ОФЭКТ без КТ) и/или их множественное поражение;
2. разные структурные особенности ОЩЖ - дегенеративно-кистозные изменения, малое количество функционально активных клеток;
3. операции на ЩЖ или ОЩЖ в анамнезе;
4. заболевания ЩЖ (тиреоидит, тиреотоксикоз, аденома ЩЖ, РЩЖ, метастазы РЩЖ);
5. интратиреодные ОЩЖ;

Во всех вышеуказанных случаях выполнение ОФЭКТ/КТ может улучшить информативность исследования [126,135,184]. Данные полученные при сцинтиграфии не позволяют дифференцировать вариант патологии ОЩЖ (аденома/гиперплазия/рак), однако в последние годы появились работы доказывающие возможность полуколичественной оценки степени накопления РФП при сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ (аналогичные SUV при ПЭТ/КТ). А также, была выявлена взаимосвязь между пиковым и средним индексами накопления и удержания РФП, и индексом накопления РФП по отношению к “фону” для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ОЩЖ [201,234]. Важным условием является отсутствие сопутствующей патологии ЩЖ, что делает практически невозможным применение этой методики у подавляющего большинства пациентов. Поэтому, на сегодняшний день, намного более доступным способом клинически заподозрить карциному ОЩЖ на предоперационном этапе, является сочетание трех критериев: размер образования более 3 см в наибольшем измерении, уровень альбумин-скорректированного кальция более 3 ммоль/л и повышение уровня ПТГ в сыворотке крови более чем в 3 раза [5].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ):

Отличие ПЭТ от других методов получения томографического изображения заключается в использовании принципа электронной коллимации. Возможности данного метода во многом определяются арсеналом доступных РФП. ПЭТ может быть рекомендована, в некоторых случаях, при отсутствии локализации измененных ОЩЖ с помощью рутинных методов диагностики. Для визуализации ОЩЖ при ПЭТ используются ^{11}C -метионин/холин, ^{18}F -холин, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), ^{18}F -DOPA [116]. Недостатком ПЭТ в диагностике опухолей ОЩЖ являются ложноположительные результаты, связанные с трудностью дифференциального диагноза воспалительных заболеваний, а также с большим количеством зон физиологического накопления РФП в этой части тела и отсутствием четких анатомических ориентиров. Многие из недостатков нивелируются при использовании ПЭТ-КТ/МРТ. Средняя лучевая нагрузка при ПЭТ/КТ незначительно превышает таковую при ОФЭКТ/КТ, и в среднем составляет 10,4-13,8 мЗв.

ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ демонстрирует крайне низкую чувствительность в отношении аденом ОЩЖ. В отличие от ^{11}C -метионина, принцип накопления данного РФП основан на поглощении незаменимой аминокислоты тканью ОЩЖ при синтезе ПТГ, или ^{18}F -холина, в который играет

важную роль в биосинтезе фосфолипидов клеточных мембран [101,127,158].

До настоящего времени, ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином использовался для первичного стадирования и рестадирования пациентов со светлоклеточным раком почки и раком предстательной железы (РПЖ). Имеющиеся в настоящее время данные, демонстрируют повышенное накопление холина в аденоме/гиперплазии ОЩЖ: исследования Broos и соавт. и Beheshti и соавт., показали высокую эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином (чувствительность 77-96% и специфичность 80-98%); вместе с высокой положительной и отрицательной прогностической ценностью метода (90-98%), в том числе у пациентов без локализации ОЩЖ по данным предшествующих методов визуализации (УЗИ, сцинтиграфии, КТ) или с рецидивом/персистенцией заболевания после ранее проведенного лечения. Авторы рекомендуют выполнять исследование через 60 минут после введения ^{18}F -холина активностью 3,2 МБк/кг для достижения описываемых результатов [26,38].

Для ПЭТ/МРТ опубликованы несколько работ на немногочисленных выборках (Huber, Kluijfhout и соавт.), также подтверждающие высокую чувствительность ^{18}F -холина (90% специфичность, 100% прогностическая положительная ценность); руководствуясь полученными данными авторы показали, что SUVmax (количественный показатель оценки степени накопления РФП при ПЭТ) для средней аденомы значительно выше, чем для ЩЖ (4,9 против 2,7; $p=0.008$) [96,117]. Riccardo и соавт. показали значимое увеличение чувствительности метода при одномоментном выполнении мультифазного КТ вместе с радионуклидным исследованием [164].

К значимым минусам относятся: крайне малая оснащенность ПЭТ-томографами центров в РФ (ПЭТ/МРТ практически не проводится), часто отсутствие необходимых РФП и высокая стоимость самого исследования.

1.5.3. Мультиспиральная компьютерная (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ):

МСКТ, для поиска образований ОЩЖ, должна использоваться только при условии контрастного усиления, с выполнением исследования в артериальную и венозную фазы!

4D-КТ - мультифазное КТ, который позволяет быстро получить изображения высокого разрешения, его суть заключается в выполнении обычного 3D-КТ, а четвертым измерением является перфузия контрастного вещества в тканях за единицу времени. Обычно аденомы ОЩЖ быстро накапливают контрастное вещество и достаточно быстро его выводят по сравнению с тканью ЩЖ. Протокол 4D-КТ для визуализации ОЩЖ включает 4 сканирования (с толщиной срезов 0.625 мм): преконтрастное (нативное исследование), затем в артериальную фазу (25-30 секунд после болюсного введения контраста), в венозную фазу (~ 30 секунд после сканирования в артериальную фазу) и в отсроченную фазу (~ 30 секунд после сканирования в венозную фазу). По данным литературы, метод обладает высокой информативностью, средняя чувствительность метода более 88%, положительная прогностическая ценность ~93,5%. Стоит отметить, что при выполнении исследований на несовременных томографах, лучевая нагрузка на пациента может увеличиваться более 20 мЗв [99,136,182,194]. Но при использовании самых современных,

двухэнергетических КТ-томографов с применением итеративных реконструкций, лучевая нагрузка при 4-х фазном исследовании может составлять всего 4-5 мЗв.

Основной задачей рентгенолога по-прежнему остается дифференцировать аденомы ОЩЖ от лимфатических узлов, узловых образований ЩЖ и разных васкуляризированных структур (рисунок 9). По некоторым данным, использование 4D-КТ наиболее предпочтительно у пациентов с умеренным повышением уровня ПТГ и кальция в крови и небольшими аденомами ОЩЖ (весом менее 500 мг) [63], или при полигландулярном поражении ОЩЖ [230]. Метод обладает высокой чувствительностью (в среднем > 88%), в том числе позволяя выявлять атипично расположенные ОЩЖ или их множественное поражение [48,115], разрешающая способность, чаще всего, позволяет выявлять образования размерами более 1-2 мм, в зависимости от характеристик КТ-томографа. При этом, количество ложноположительных результатов при КТ - одно из самых больших среди всех методов топической диагностики. Использование КТ в качестве «моно-метода» в первой линии диагностического поиска целесообразно только при условии в/в контрастирования и интерпретации изображений высоко-опытным рентгенологом, в совокупности с недоступностью ОФЭКТ-КТ.



Рис 9. (Слева) аксиальный срез КТ с контрастом, образование (→) позади левой доли ЩЖ (⇒) в трахеопищеводной борозде, чуть менее контактируемое на отсроченном снимке; (Справа) сагиттальный срез, неоднородное овальное образование (→) позади левой доли щитовидной железы (⇒). (изображения из Diagnostic Imaging: head and neck, 3d edition, Elsevier 2017)

При выполнении исследования, важно выбирать зону сканирования от основания черепа до средостения, для поиска эктопированных ОЩЖ. Наиболее сложным является поиск небольших аденом ОЩЖ, которые из-за большого количества лимфатических узлов или извитых сосудов, могут быть ошибочно приняты за аденому. В большинстве случаев в/в контрастирование, с получением изображений в артериальную фазу (~30 сек) в венозную (60-90 сек) и отсроченную фазу, может помочь дифференцировать между собой эти образования (рисунок 10). По данным разных исследований - аденомы ОЩЖ, как правило, имеют более низкую начальную плотность при нативном КТ и большой прирост плотности в артериальную фазу с последующим быстрым вымыванием контрастного вещества в венозную и отсроченные фазы по сравнению с тканью ЩЖ [65,217].

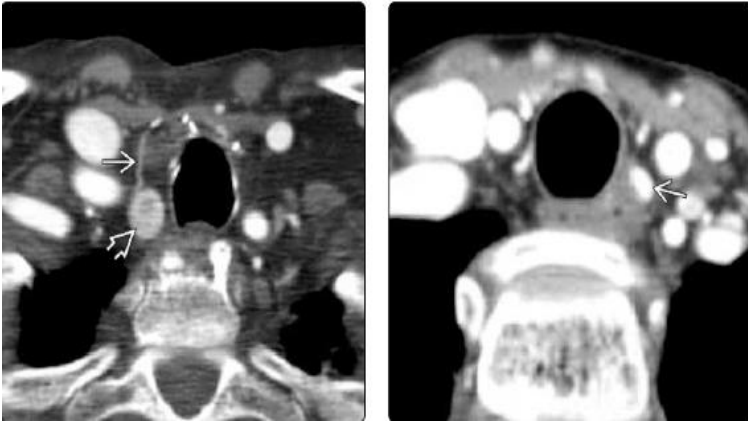


Рис. 10. Аксиальные срезы КТ с контрастом, (Слева) типичная картина артерии (→) кровоснабжающей образование ОЩЖ (⇒); (Справа) активно накапливающее контраст образование ОЩЖ, которое однако слабо визуализировалась в отсроченную (венозную) фазу, по плотности практически соответствовало пищеводу. (изображения из Diagnostic Imaging: head and neck, 3d edition, Elsevier 2017)

МРТ - еще один метод лучевой диагностики, применяемый для поиска образований ОЩЖ, имеет те же ограничения что и КТ (лимфатические узлы шеи, узловые образования ЩЖ и извитые сосуды), и не обладает какими-либо преимуществами, кроме отсутствия лучевой нагрузки. В дополнение к высокой стоимости и времени, затрачиваемом для получения изображения, МРТ характеризуется невысокой чувствительностью (64-84% - при использовании МР-томографа 1,5Т) и рутинным использованием срезов в 5 мм, что делает невозможным выявить большую часть образований ОЩЖ, вследствие чего данный метод не нашел широкого применения [83,147]. При проведении МРТ, аденома ОЩЖ обычно представляет собой структуру от изо- до гипоинтенсивной плотности на T1-взвешенных изображениях и от изо- до гиперинтенсивной на T2-взвешенных изображениях, по сравнению с ЩЖ. (рисунок 11)

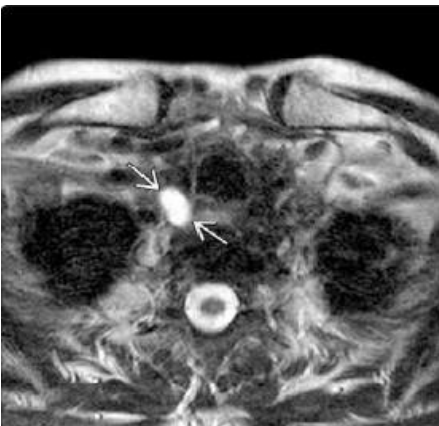


Рис. 11. Аксиальный срез МРТ в T2WI, отмечено овальное образование (→) имеет высокую интенсивность сигнала по сравнению с ЩЖ или л/у. (изображения из Diagnostic Imaging: head and neck, 3d edition, Elsevier 2017)

Ряд авторов рекомендует МРТ у пациентов с рецидивом/персистенцией ПГПТ. В единичных работах, при использовании МР-томографа не менее 3Т и специализированных протоколов для шеи (Argirò и соавт.), сообщается о чувствительности и специфичности > 97%, с высокой положительной (93,7%) и отрицательной (99,2%) прогностической ценностью, однако, эти данные получены на небольшой выборке пациентов (менее 50 человек) [17].

1.5.4. Другие (инвазивные) методы диагностики:

Пункционная биопсия ОЩЖ под контролем УЗИ (с определением уровня ПТГ и тиреоглобулина (ТГ) в смыве из пункционной иглы), впервые была проведена еще в 1980 г. Данный метод показан в случае необходимости дифференцировать образование ОЩЖ от узловых образований ЩЖ/лимфатических узлов шеи, при неоднозначной УЗ-картине или дискордантных результатах рутинных методов диагностики (УЗИ, ОФЭКТ/КТ, КТ, МРТ), а также, в случае невозможности их проведения. Исследование выполняется аналогично технике пункции ЩЖ (шприцем 5,0 или 10,0 мл с иглой 21-23 Gauge). Определение ПТГ в смыве из пункционной иглы проводится в биохимическом анализаторе, стандартным набором (тем же что используется для его определения ПТГ в крови). Цитологическое исследование ОЩЖ как правило не проводится, ввиду крайне низкой информативности. При уровне ПТГ <100 нг/мл наиболее вероятно, что пунктат получен из ЩЖ, тогда вторым этапом, из этого же смыва, определяется ТГ. Высокий уровень ТГ в сравнении с низким уровнем ПТГ подтверждает факт пункции ЩЖ. Уровень ПТГ в смыве > 100 нг/мл соответствует ткани ОЩЖ. Уровень ПТГ >500 нг/мл, как правило, соответствует аденоме ОЩЖ [1,3,80].

При подозрении в отношении злокачественности образования ОЩЖ по УЗИ, выполнение пункционной биопсии противопоказано!

Ангиография и СЗК – сложный инвазивный метод, который может рассматриваться у небольшой группы пациентов с персистенцией или рецидивом заболевания и отсутствием визуализации патологически измененных ОЩЖ, при условии использования всех возможных диагностических модальностей [76]. Технология заключается в селективной катетеризации вен шеи и средостения и определении концентрации ПТГ в пробах крови, взятых на разных уровнях венозного оттока, в результате селективной катетеризации внутренних яремных, брахиоцефальных и/или вен ЩЖ относительно периферических вен. По некоторым данным чувствительность метода достигает 94%, а специфичность приближается к 100% [100,228]. На сегодняшний день в широкой практике, вышеописанный метод, практически не используется ввиду риска осложнений и высокой информативности менее инвазивных методов диагностики.

1.6. Методы лечения:

С момента первой успешной ПТЭ, выполненной в 1925 году в объеме двусторонней ревизии шеи, удаление патологически измененных ОЩЖ стало методом выбора при ПГПТ и

остаётся единственным радикальным методом лечения. Консервативная терапия рассматривается, в ряде случаев, при подготовке к хирургическому лечению, наличии абсолютных противопоказаний или отказе больного от операции. Динамическое наблюдение и медикаментозная терапия менее целесообразны, в том числе экономически, даже в случае бессимптомного ПГПТ [16,35,205,216,232].

ПТЭ показана всегда при манифестной форме ПГПТ и, в ряде случаев, при бессимптомной форме заболевания, а также развитии ТГПТ на фоне перитонеального диализа или гемодиализа, либо при неконтролируемом прогрессировании ВГПТ. Показаниями к хирургическому лечению бессимптомной формы ПГПТ является наличие у пациента одного или нескольких из следующих признаков [32,211,222]:

- Возраст < 50 лет;
- Повышение уровня альбумин-скорректированного кальция в крови > 1 мг/дл (0,25 ммоль/л и более) превышающее норму, установленную в данной лаборатории для данной возрастной группы;
- Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м², нефролитиаз/нефрокальциноз (включая бессимптомные формы);
- Снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) < -2,5 SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, либо снижение МПК < -2,0 SD по Z-критерию у лиц моложе 50 лет, в позвоночнике, бедре и лучевой кости; компрессионные переломы тел позвонков по данным рентгенографии и/или низкотравматичные переломы в анамнезе;
- Кальций в суточной моче > 400 мг/сут + повышение других маркеров риска камнеобразования в моче (фосфор, сульфат SO₄, мочевая кислота и др.);
- Персистенция или рецидив ГПТ после ранее проведенного хирургического лечения;

Хирургическая техника при ПТЭ совершенствуется и движется от двусторонней ревизии к минимально инвазивной, в том числе видеоассистированной и роботизированной хирургии. Эффективность хирургического лечения может достигать 95-99% с достаточно низкой частотой осложнений (менее 3%) при условии выполнения операции опытным эндокринным хирургом в специализированном центре. В связи с отсутствием возможности проведения срочного гистологического исследования с квалифицированным заключением, интраоперационное определение ПТГ (ИОПГ) представляется крайне полезной опцией при минимально инвазивных операциях и/или множественном поражении ОЩЖ, отрицательных или сомнительных результатах предоперационной визуализации. Определение ПТГ осуществляется до, и через 10-15 минут после удаления образования ОЩЖ – при успешно выполненной операции уровень ПТГ снижается на 50% и более от исходного значения [39,86,89,174]. В ряде исследований, у пациентов с сомнительными результатами предоперационных методов диагностики интраоперационное определение ПТГ (ИОПГ) более чем в 15% случаев изменило ход операции и повысило

эффективность хирургического лечения [28,231]. При лечении ПГПТ используются разные хирургические методики, выбор доступа зависит от характера поражения ОЩЖ, опыта эндокринного хирурга, оснащённости клиники, и, во всех случаях, при условии обязательной оценки наличия сочетанной патологии ЩЖ [195].

Двусторонняя/односторонняя ревизия ОЩЖ - длительно оставалась «золотым стандартом» лечения ПГПТ, при выполнении опытным эндокринным хирургом эффективность составляет 90-95%, кроме того обычно выполняется в случае, когда образование ОЩЖ не было выявлено методами предоперационной диагностики, при предполагаемом полигландулярном поражении, в случаях повторных операций, либо, при недоступности методов предоперационной визуализации [18,109,218]. По данным клиники Нормана (США) при долгосрочном наблюдении более 15000 больных с ПГПТ рецидив заболевания был выявлен менее чем в 1% случаев при двусторонней ревизии, при одностороннем доступе - у 5% пациентов в последующие годы наблюдался рецидив ГПТ [155].

Минимально инвазивная паратиреоидэктомия (МИП) – (открытая/видеоассистированная/роботизированная), как правило, ассоциирована с лучшим косметическим результатом, низкой травматичностью, минимальным риском осложнений, меньшей продолжительностью операции и нахождения пациента в стационаре вместе с высокой эффективностью (до 97-99%), однако методика требует строго отбора пациентов с солитарной аденомой ОЩЖ [134,202,212,215]. При наличии подтвержденной генетически наследственной формы ПГПТ, подразумевающей множественное поражение ОЩЖ, отягощенного семейного анамнеза или подозрения в отношении рака ОЩЖ выполнение МИП не рекомендовано.

При условии выполнения операции опытным эндокринным хирургом, и МИП и двусторонняя ревизия с высокой вероятностью позволяют достигать стойкой ремиссии заболевания. Однако, учитывая тот факт, что большинство пациентов имеют только одну патологически измененную ОЩЖ, ревизия всех четырех ОЩЖ не столь целесообразна и сопряжена с большей продолжительностью операции и вероятностью осложнений (кровотечения, повреждение возвратного гортанного нерва). МИП, по-видимому, связана с более низкой частотой гипокальциемии и повреждения возвратного гортанного нерва, лучшим качеством жизни в раннем послеоперационном периоде (выраженность болевого синдрома) [188]. После хирургического лечения большинство клинических симптомов ПГПТ регрессирует. Нормализация уровня кальция и ПТГ, в большинстве случаев, происходит уже через несколько часов после операции. Состояние МПК улучшается, несколько снижается риск переломов и образования конкрементов в почках. В случае не радикальной хирургии возможно развитие персистирующего ГПТ (<6 месяцев после операции) или рецидив заболевания (≥6 месяцев). Персистенция ГПТ чаще обусловлена ошибками в диагностике (нераспознанные аденомы), а рецидив – нерадикальным объемом удаленных гиперплазированных ОЩЖ. Резкое снижение уровня кальция в послеоперационном периоде

может быть обусловлено длительной эндогенной супрессией нормальных ОЩЖ, послеоперационным отеком или синдромом «голодных костей», часто, при сочетанном исходном дефиците 25(ОН)-D. В последующем (от нескольких дней до 6 мес.) чувствительность паратиреоцитов нормальных ОЩЖ к кальцию восстанавливается.

Хирургия ПЩЖ и ОЩЖ нередко сопровождается развитием гипокальциемии (частота варьирует от 5 до 30%). Как правило, снижение уровня кальция ниже референсного диапазона носит транзиторный характер (до 30% случаев), стойкий гипопаратиреоз после первичного хирургического лечения встречается достаточно редко (<3,6% случаев) [176]. В таких случаях аутотрансплантация ткани ОЩЖ может успешно обеспечить источник эндогенного ПТГ, а криоконсервация позволяет хранить паратиреоидную ткань для аутотрансплантации, с минимальным ущербом для целостности и функции клеток [51].

Альтернативные методы лечения могут рассматриваться при невозможности хирургического лечения вследствие тяжелой сопутствующей патологии у пациентов с ГПТ. В настоящее время доступно множество минимально инвазивных методик, например, склеротерапия (чрескожное введение этанола или кальцитриола под контролем УЗИ), лазерная фотокоагуляция, криотерапия и радиочастотная абляция. Обязательным условием является достоверная визуализация ОЩЖ при УЗИ и доступность для чрескожного вмешательства. Противопоказания - подозрение на рак ОЩЖ или эктопированные ОЩЖ и близкое расположение жизненно важных структур с высоким риском их повреждения [41,114,119,132,237,238].

Учитывая возможность ангиографии ОЩЖ и СЗК, теоретически, возможно и выполнение их селективной эмболизации. Такой подход может рассматриваться при эктопированных в средостение ОЩЖ и невозможности выполнения открытого, так и эндоскопического хирургического лечения.

1.7. Интраоперационная навигация

Во время операции взаиморасположение анатомических структур смещается и возникает необходимость навигации в операционном поле. На сегодняшний день активно развиваются и совершенствуются методы интраоперационной навигации – интраоперационное УЗИ, ФАГ, а также другие оптические методы визуализации, радиометрия с ^{99m}Tc -МИБИ при помощи гамма-зонда, одноканального либо многоканального сцинтилляционного/полупроводникового детектора. В условиях операционной предпочтению всегда отдаётся быстрым и интуитивно понятным методам визуализации, позволяющим хирургу оценить локализацию изотоп/флуорисцин-накапливающие ткани и, в последующем, радикальность ее удаления, что снижает травматичность и время операции, риски рецидива/персистенции заболевания. Эти методы, особенно востребованы при проведении МИП [24,156].

Интраоперационный гамма-зонд/портативная гамма камера, используются при минимально

инвазивной радиоассистированной ПТЭ, с достаточно строгими критериями отбора пациентов (в случае солитарной аденомы, полностью опираясь на данные предоперационной визуализации - УЗИ высокого разрешения и сцинтиграфии и/или ОФЭКТ/КТ) [105,208].

Существует два основных варианта выполнения: введение низкой активности ^{99m}Tc -МИБИ (30–150 МБк) непосредственно перед операцией, за 10-15 минут; или полноценной диагностической активности (300-700 МБк) за 1,5-2 часа до операции (при этом возможно еще и выполнение планарной сцинтиграфии с целью исключения эктопии ОЩЖ) [140]. Гамма-зонд используется в операционном поле, чтобы определить фокус максимального счета гамма-квантов, соответствующий патологически измененной ОЩЖ. Радиоактивность измеряется в удаленном образовании ОЩЖ, в ложе удаленной ОЩЖ и в ЩЖ. По снижению счета в операционном поле и его сохранении в удаленном образовании можно судить о радикальности операции (при снижении на 20% и более операция считается радикальной) [199]. Для контроля этой методики используется интраоперационное экспресс-определение уровня ПТГ. Необходимо помнить, что в ряде случаев, особенно при наследственных формах ГПТ, другие ОЩЖ, пораженные в меньшей степени, макроскопически и сцинтиграфически классифицированные как нормальные, могут клинически проявить себя позже рецидивом ГПТ [178].

Фотодинамическая визуализация с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК).

После перорального приема, 5-АЛК избыточно накапливается в аденоматозно-измененных ОЩЖ, что и позволяет их визуализировать интраоперационно, облучая операционное поле поляризованным синим светом с использованием эндоскопа (либо схожего устройства) с системой фильтров для регистрации свечения [12]. Использование 5-АЛК может достаточно четко визуализировать различия между ОЩЖ и прилегающими тканями [8]. Однако, применение метода сопряжено с определенными неудобствами (препарат, в зависимости от протокола, необходимо принимать несколько раз до операции из расчета на вес пациента, после процедуры требуется изоляция от освещения), также необходимо полное выключение света в операционной. Кроме того, на сегодняшний день отсутствует программное обеспечение, позволяющее записывать полученные изображения и проводить в последующем их количественную и сравнительную оценку, по сути, возможна лишь качественная оценка флуоресценции в момент операции «на глаз».

Флуоресцентная визуализация (в около инфракрасном спектре):

- с метиленовым синим, методика исторически рассматривалась для визуализации ОЩЖ и, изначально показала эффективность [30,130], однако, результаты последующих исследований не показали никаких значимых различий по сравнению с контрольной группой, что, возможно, обусловлено использованием недостаточных доз препарата. При проведении исследований с использованием более высоких доз, были зарегистрированы побочные эффекты, такие как нейротоксичность и кожные осложнения, ввиду чего в настоящее время метиленовый синий не используется на практике [122,171].

- с индоцианином зеленым (ICG) - препарат, длительное время используемый для ангиографии сетчатки в офтальмологии, но, за последние годы показавший эффективность при проведении холангиографии, оценке перфузии желудочно-кишечных анастомозов или кожных лоскутов в пластической хирургии, при адrenaлэктомии или картировании лимфатических узлов в режиме реального времени, оценке перфузии тканей при диабетической стопе, а также для визуализации ОЦЖ [57,180]. ICG - это нетоксичное, инертное органическое соединение, которое вводится внутривенно и связывается с белками плазмы, которые в конечном итоге отражают свет от низкоэнергетического лазера с длиной волны около 806 нм, это свойство и позволяет камере детектировать свечение [125]. При этом, нужно понимать, что ICG не является селективным агентом, позволяющим визуализировать кровоснабжение всех тканей, но, поскольку ОЦЖ кровоснабжаются значительно активнее окружающих тканей, метод может помочь дифференцировать ОЦЖ от близлежащих структур [172]. Техника выполнения заключается во в/в введении р/р индоцианина зеленого (с водой для инъекций) объемом 3-4 мл, непосредственно во время операции, когда осуществлен хирургический доступ. После чего, с помощью камеры, улавливающей спектр свечения определенной длиной волны, возможно визуализировать кровоснабжение в режиме реального времени уже через 30-60 секунд после введения препарата, и, при необходимости, введение препарата можно повторять несколько раз (рисунок 12).

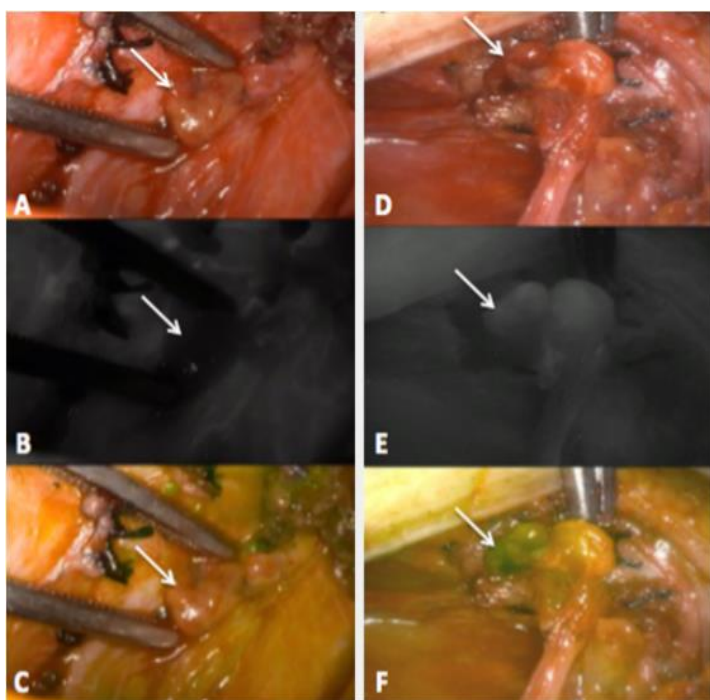


Рис. 12. Интраоперационные изображения ОЦЖ (→); А,В,С – не выскуляризированная ОЦЖ в видимом, ИК и зеленом спектрах; D,E,F – интенсивно кровоснабжаемая ОЦЖ в видимом, ИК и зеленом спектрах. (изображения из [111])

Первое успешное определение аденомы ОЦЖ с использованием ICG было описано в 2015 году Chakedis и соавторами [44]. В аналогичном исследовании, проведенном DeLong и соавторами, у 18 из 54 пациентов с не выявленными образованиями ОЦЖ по данным рутинных методов

предоперационной диагностики, использование ICG позволило выявить их во всех случаях интраоперационно [57]. К преимуществам применения ICG можно отнести отсутствие ложноположительных случаев обнаружения ОЩЖ по данным опубликованных исследований. Кроме того, методика безопасна и проста для выполнения хирургами [191]. К недостаткам ICG относится содержание йода в составе, который может приводить к аллергическим реакциям, а также необходимость наличия определенного дорогостоящего оборудования и источника света и камеры со специальными фильтрами.

Второй областью применения ICG является оценка жизнеспособности ОЩЖ после хирургии ЩЖ, что позволяет прогнозировать развитие послеоперационного гипотиреоза, и, представляется крайне перспективным направлением [102,180].

Аутофлуоресцентная визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне (NIR, без использования красителей) - принцип основан на возможности тканей, в частности ОЩЖ, «отражать» излучение при облучении лазером определенной длинной волны с разной интенсивностью, при этом не оценивается их кровоснабжение (как при использовании ICG) [58,161]. Эффект «свечения» возникает за счет присутствия природного флуорофора, возможным источником этого свойства могут являться рецепторы 25(OH)-D или кальций-чувствительные рецепторы, присутствующие в клетках ОЩЖ [73,142]. Ткань ЩЖ демонстрирует во много раз меньшую степень «свечения» (эмиссии) по сравнению с ОЩЖ, тогда как другие ткани присутствующие в операционном поле, совсем не проявляют аутофлуоресценции (рисунки 13.1 и 13.2).

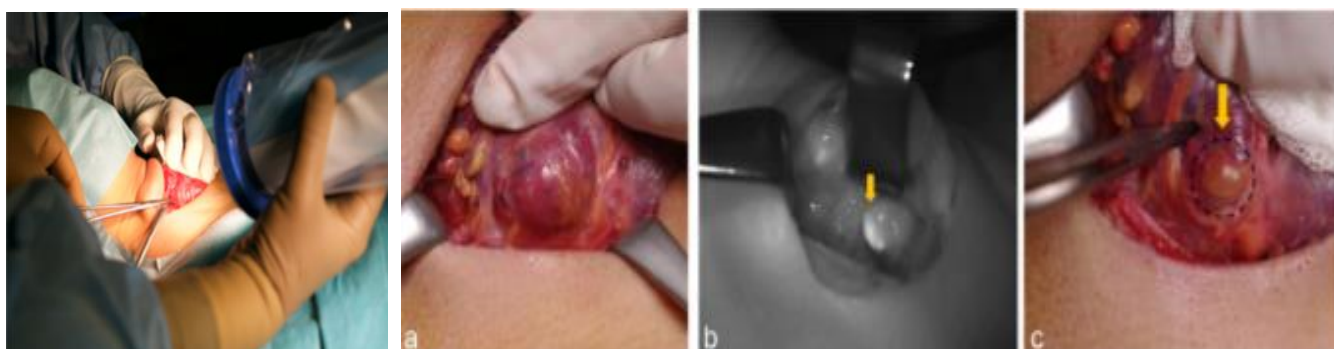


Рис. 13.1 (Слева) операционное поле в свете камеры; 13.2 (Справа) а - левая доля ЩЖ до выделения; б - изображение в инфракрасном спектре этой же доли ЩЖ и ОЩЖ (→); с - изображение доли после выделения ОЩЖ (→). (изображения из [112])

В эндокринной хирургии метод может быть полезен для хирургии ЩЖ и ОЩЖ, за счет физиологических аутофлуоресцентных свойств ОЩЖ. При использовании лазера с длиной волны ~785 Нм, в условиях выключенного света в операционной, изображение детектируется с помощью обычной камеры с фильтром для флуоресценции 820-870 Нм, оборудованной дополнительно белым светом (3000К) [141,161]. NIR – не инвазивный и простой метод, позволяющий достаточно эффективно локализовать ОЩЖ в операционном поле, чувствительность и специфичность

которого, по некоторым данным, достигает 95-100% [27,59].

Использование NIR для локализации ОЦЖ имеет множество преимуществ, включая отсутствие необходимости введения экзогенных веществ, мгновенную обратную связь, не инвазивность [113,143]. Один из основных приборов, зарегистрированных на рынке представил Falco и соавторы, это Fluobeam 800 (Fluoptics, Гренобль, Франция) [68], другие исследовательские группы используют различные коммерческие или самодельные устройства [106,124,192]. Единственное исследование при ПГПТ провел Kose и соавторы, в котором на материале из 199 ОЦЖ аутофлуоресценция была обнаружена в 192 железах (устройство Fluobeam) [120]. В этом исследовании гиперфункционирующие ОЦЖ показали более низкую аутофлуоресценцию и ее гетерогенный характер по сравнению с нормально функционирующими железами. В 2019 году Henegan и соавторы представили случай интратироидальной аденомы ОЦЖ, выявленной с помощью NIR-визуализации [91]. Применение NIR не дает информации о жизнеспособности ОЦЖ, поскольку флуоресценция сохраняется даже после деваскуляризации, следовательно, Alesina и соавторы предложили комбинировать аутофлуоресценцию с применением ICG для оценки васкуляризации ОЦЖ во время операции [15]. К недостаткам NIR можно также отнести необходимость полного выключения освещения в операционной для регистрации флуоресценции, что увеличивает время операции. На сегодняшний день, единственным нечувствительным к свету прибором является PTeue [112]. Кроме того, NIR демонстрирует ограниченную способность локализовать ОЦЖ, расположенные глубоко (покрытые другими тканями), поскольку свет проникает только через несколько миллиметров ткани [54,107]. В сравнительном исследовании, проведенном Kahramangil и Verber, оба метода (флуоресценция ICG и аутофлуоресценция ОЦЖ) показали сопоставимую чувствительность в обнаружении ОЦЖ, равную 95% (60 из 63 ОЦЖ) и 98% (61 из 62 ОЦЖ), соответственно. Частота послеоперационной гипокальциемии для аутофлуоресценции была выше (9%) по сравнению с ICG (5%). Основное отличие этих методов - время, затрачиваемое для обнаружения ОЦЖ [106].

Рамановская спектроскопия - потенциальный метод оптической диагностики, который измеряет неупругое рассеяние света (эффект Рамана), описанный лауреатом Нобелевской премии в 1928 году [198]. В последующем, этого эффект комбинационного рассеяния использовался для многих медицинских изделий, поскольку рассеянное излучение уникально для каждой биомолекулы [173], например, для определения границ опухоли при меланоме, диагностике эндометриоза, дифференциальной диагностике между нормальными тканями головного мозга и опухолью или между аденомой и гиперплазией ОЦЖ [70,159,162,233]. В исследовании Palermo и соавторы, показали, что использование рамановской спектроскопии дает возможность дифференцировать “здоровые” и аденоматозно-измененные ОЦЖ, со 100% точностью на выборке из 18 пациентов [159]. Рамановская спектроскопия представляется многообещающим методом интраоперационной дифференциальной диагностики нормальных и патологически измененных ОЦЖ.

Использование углеродных наночастиц, углеродные наночастицы были впервые изобретены и использовались в качестве трейсера для визуализации лимфатических узлов и анатомии сосудов [138]. Это наноразмерные углеродные элементы с диаметром обычно менее 100 нм. Углеродные наночастицы имеют высокую аффинность к лимфатической системе, быстро окрашиваются в темно-синий (или черный) цвет и выражено контрастируют с окружающими тканями в операционном поле. Последние исследования подтвердили возможность использования углеродных наночастиц для обнаружения ОЩЖ: Shi и соавторы вводили углеродные наночастицы в виде суспензии (1мл/50мг) в нижнюю треть передней поверхности обеих долей ЩЖ [185]. Углеродные наночастицы не проникают в кровеносные сосуды из-за их определенных размеров (<150 нм) и распределяются по лимфатическим сосудам и капиллярам [128]. Введенные во время операции углеродные наночастицы, окрашивают ЩЖ и лимфатические узлы в черный цвет, оставляя ОЩЖ неокрашенными, что позволяет легко различать ОЩЖ и прилегающие ткани между собой. В своей работе Shi и соавторы, показали 100% идентификацию ОЩЖ интраоперационно, что помогло значительно снизить частоту послеоперационного гипопаратиреоза (19,2%) по сравнению с контрольной группой (42,2%) и уменьшить общее время операции. Применение углеродных наночастиц представляется перспективным методом интраоперационной навигации за счет окрашивания ЩЖ и лимфатических узлов, но не самих ОЩЖ, в связи с чем, с помощью данного метода возможна только визуальная оценка здоровых ОЩЖ от патологически измененных. Вторая область применения углеродных наночастиц - локализация лимфатических узлов, в том числе метастатических при тиреоидэктомии по поводу рака ЩЖ [129,219,225]. Также, опубликован ряд работ о возможной комбинации углеродных наночастиц и ^{99m}Tc -МИБИ для лучшей визуализации ОЩЖ [47]. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для определения положения данной методики в современной эндокринной хирургии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Материалом для настоящей работы послужили пациенты с ГПТ, проходившие обследование и последующее лечение в различных подразделениях ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России в период с 2017 по 2020 гг. Исходя из поставленной цели и задач, первоначально для включения в исследование был отобран 231 пациент (рисунок 14). Способ формирования выборки – сплошной. Для включения в исследование рассматривались пациенты обоих полов, старше 18 лет, обратившиеся в Центр или направленные из других подразделений Центра, с входящим диагнозом ГПТ.

Критерии включения:

- Лабораторно подтвержденный ГПТ:

- уровень ПТГ ≥ 65 пг/мл (N 15-65 пг/мл) и/или повышение уровня кальция общего/альбумин-скорректированного кальция в крови > 1 мг/дл (0,25 ммоль/л и более), превышающее норму (N кальция общего 2,15 - 2,5 ммоль/л, ионизированного 1,15 – 1,27 ммоль/л), в сочетании с гипофосфатемией или нормальным уровнем фосфора крови (0,9-1,3 ммоль/л);

- Показания к хирургическому лечению (**наличие одного или нескольких из следующих критериев**):

- снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м²;

- нефролитиаз/нефрокальциноз (включая бессимптомные формы);

- снижение МПК $< -2,5$ SD по T-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, либо снижение МПК $< -2,0$ SD по Z-критерию у лиц моложе 50 лет, в позвоночнике, бедренной и лучевой кости; компрессионные переломы тел позвонков по данным рентгенографии и/или низкотравматичные переломы в анамнезе;

- кальций в суточной моче > 400 мг/сут + повышение других маркеров риска камнеобразования в моче (фосфор, сульфат SO₄, мочевая кислота и др.);

- возраст < 50 лет.

Критерии исключения:

- тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), печеночная/почечная недостаточность и пр.);

- прием препаратов, потенциально влияющих на фосфорно-кальциевый обмен (препараты лития, бисфосфонаты и др.);

- ВГПТ;

- отказ от участия в исследовании на любом этапе.

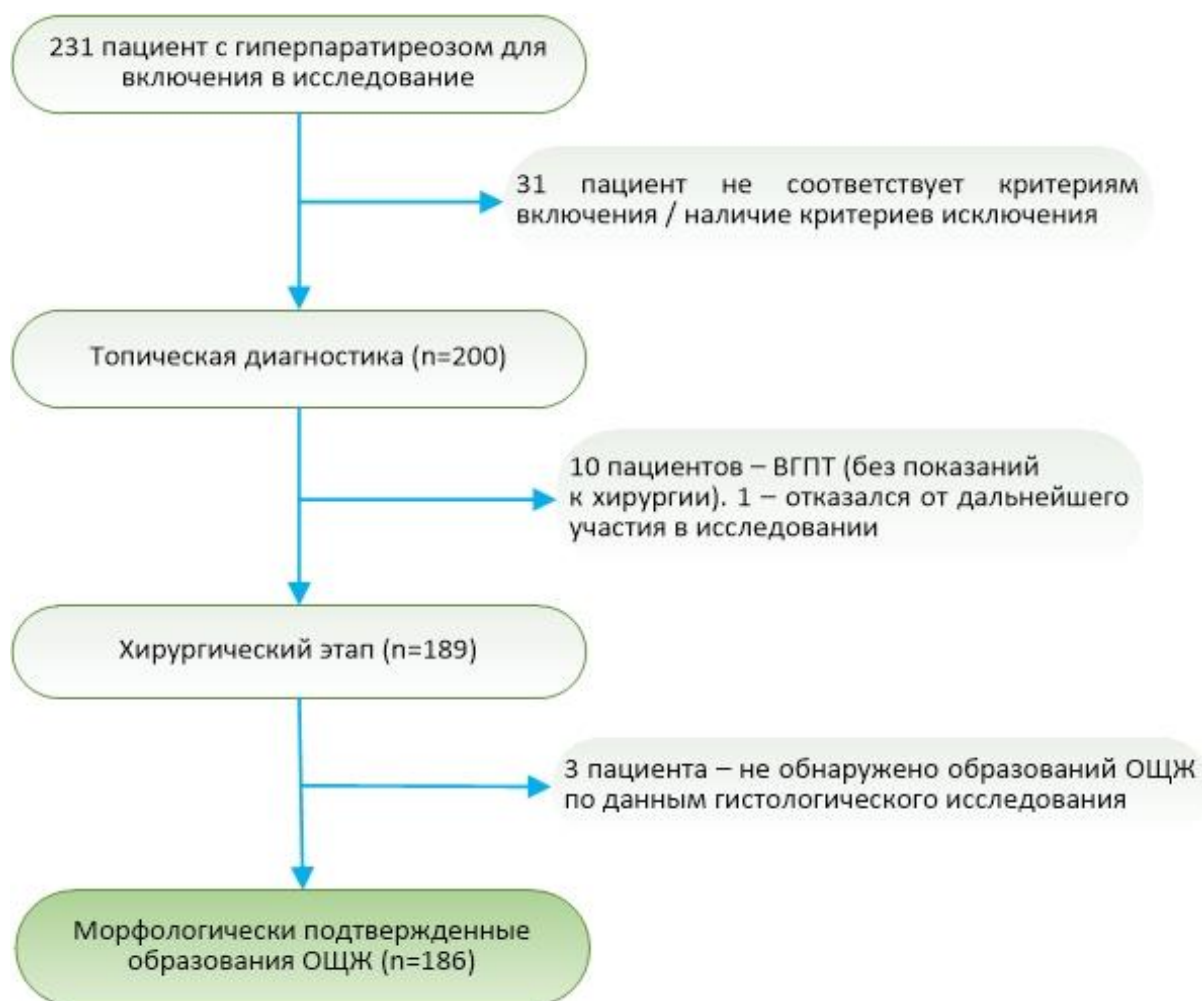


Рисунок 14. Поэтапная схема формирования выборки

Из 231 пациента, на этапе скрининга у 31 пациента выявлены вторичные причины ГПТ, либо отсутствовали показания к хирургическому лечению, таким образом, они были исключены в связи с несоответствиями критериям включения, либо отказом пациента от дальнейшего участия в исследовании. Все пациенты, включенные в исследование ($n=200$), проходили лабораторную диагностику с целью подтверждения диагноза ГПТ, а также обследования на предмет наличия осложнений для формирования показаний к хирургическому лечению и предоперационную топическую диагностику в ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России. Следующим этапом проводилось хирургическое лечение в объеме минимально инвазивной селективной ПТЭ во всех случаях, когда это было возможно. С последующим гистологическим исследованием послеоперационного материала вместе с ИГХ-исследованием ряда специфических маркеров (анти-митохондриальные антитела, ПТГ, Ki-67, Cyclin D1, П-гликопротеин). Схема-дизайн исследования представлены на рисунке 15.

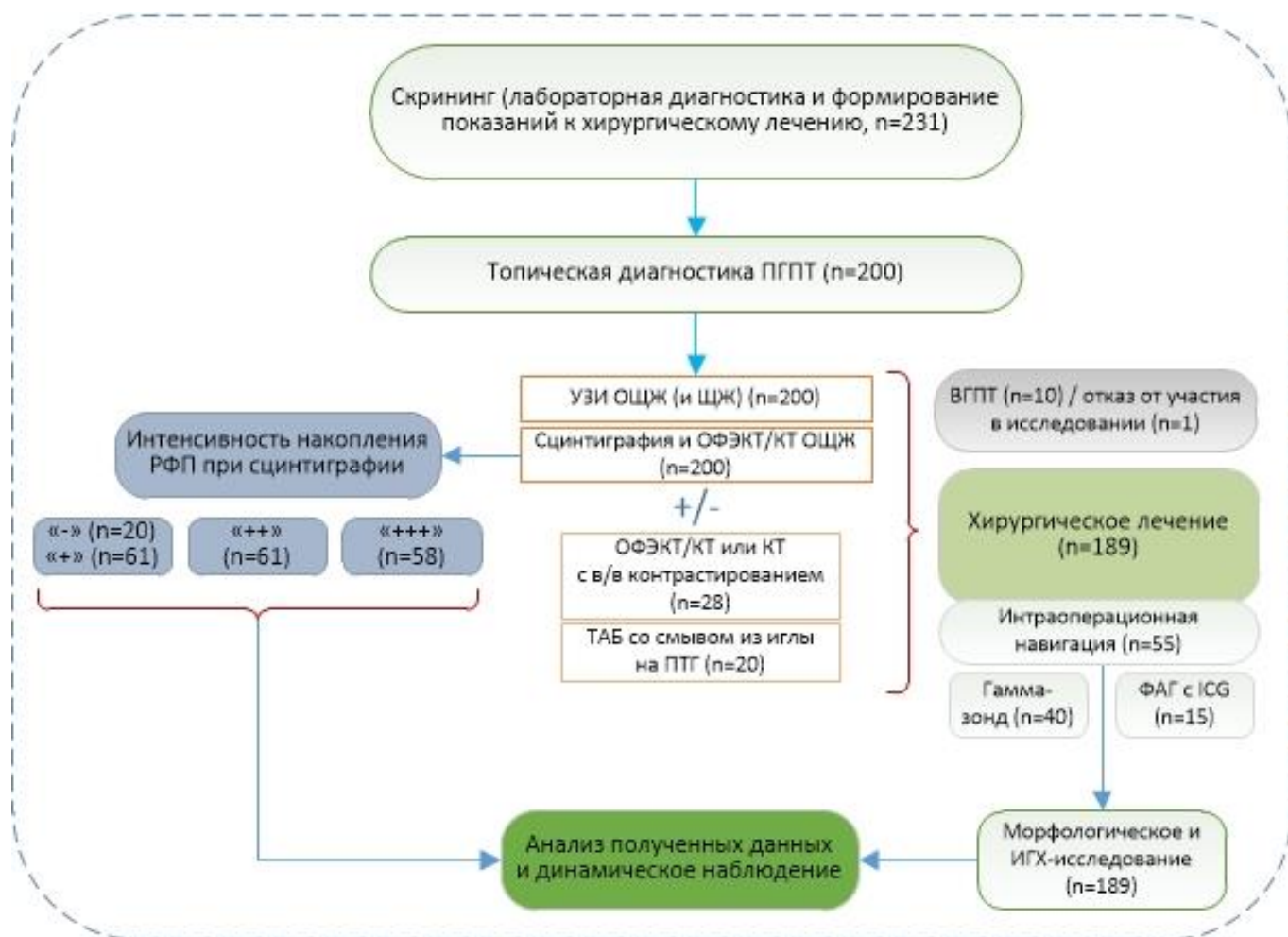


Рисунок 15. Схема-дизайн исследования

Оценивались следующие методы топической диагностики:

- 1) УЗИ ЩЖ и ОЩЖ,
- 2) планарная сцинтиграфия,
- 3) ОФЭКТ/КТ,
- 4) КТ или ОФЭКТ/КТ с в/в контрастированием,
- 5) ТАБ со смывом из иглы на ПТГ,
- 6) комбинация методов – выявление образований ОЩЖ хотя бы одним из методов (УЗИ, ОФЭКТ/КТ ± КТ с к/у и/или ТАБ со смывом на ПТГ).

Интервал между различными диагностическими исследованиями составлял не более 2 месяцев для всех случаев.

Референсный тест:

- 1) результат гистологического исследования удаленных образований ОЩЖ (для пациентов, получивших хирургическое лечение) вместе с лабораторной ремиссией ГПТ при динамическом наблюдении за пациентом в течение не менее 6 месяцев или
- 2) отсутствие визуализируемых образований ОЩЖ в результате применения комбинации методов топической диагностики, подтвержденное лабораторной ремиссией ГПТ при

динамическом наблюдении за пациентом в течение не менее 6 месяцев (для пациентов, не подвергшихся хирургическому лечению).

Оценивалась диагностическая информативность методов топической визуализации. Все полученные результаты в зависимости от их совпадения с референсным тестом подразделялись на четыре вида:

- истинно положительные (ИП),
- истинно отрицательные (ИО),
- ложноположительные (ЛП),
- ложноотрицательные (ЛО).

Рассчитывались показатели информативности - диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), общая точность (ОТ), прогностические ценности положительного и отрицательного результатов (ПЦПР и ПЦОР).

После проведения диагностического этапа, экспертным образом (заведующим отделением радионуклидной диагностики Дегтяревым М.В.) определены и сформированы 3 группы пациентов, в зависимости от результатов планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, различающиеся по интенсивности накопления РФП (^{99m}Tc -технетрила) в образованиях ОЩЖ:

1 группа пациентов без накопления РФП или с признаками накопления РФП слабой интенсивности (- и +), n= 81 (из них 61 с накоплением РФП слабой интенсивности и 20 без накопления РФП)

2 группа с признаками умеренного накопления РФП (++), n= 61

3 группа с интенсивным накоплением РФП (+++), n= 58

Работа выполнена при непосредственном участии сотрудники из различных подразделений Центра: отделение радионуклидной диагностики (зав. отделением Дегтярев М.В.); отделение хирургии (зав. отделением Кузнецов Н.С.); отделение ультразвуковой диагностики (зав. отделением Солдатов Т.В.); отделение компьютерной и магнитно-резонансной томографии (зав. отделением Тарбаева Н.В.); отделение патологии околощитовидных желез (зав. отделением Еремкина А.К.); отделение нейроэндокринологии и остеопатий (зав. отделением Белая Ж.Е.); отдел терапевтической эндокринологии (зав. отделом Трошина Е.А.); отделение фундаментальной патоморфологии (зав. отделением Абросимов А.Ю.); отделение лабораторной диагностики (зав. отделением Никанкина Л.В.); консультативно-диагностический центр (зав. отделением Волеводз Н.Н.). Статистическая обработка полученных данных проведена совместно с д.м.н., проф. Ребровой О.Ю. и Айнетдиновой А.Р.

2.2 Методы исследования

План обследования пациентов включал сбор анамнеза жизни, заболевания и семейного анамнеза, физикальное обследование, лабораторную и инструментальную диагностику.

У всех пациентов диагноз ПГПТ устанавливался в соответствии со стандартными алгоритмами [32,222]. Формы ПГПТ подразделялись на манифестную и бессимптомную.

Манифестная форма включала:

- костную (при наличии остеопороза, патологических переломов, фиброзно-кистозного остита, “бурых” опухолей в костях);
- висцеральную (при наличии нефролитиаза, нефрокальциноза, снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ; гастрита, дуоденита, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки; панкреатита);
- смешанную, или костно-висцеральную (при сочетанном поражении почек и/или ЖКТ и костей скелета).

Бессимптомная форма, помимо отсутствия поражения органов-мишеней включала вариант наличия клинически незначимых изменений (например, снижение МПК по данным двух энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) не более -2,5 SD по Т- критерию, без переломов).

2.2.1 Лабораторная диагностика

Исследования были выполнены в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующая КДЛ – к.м.н. Никанкина Л.В.).

Для подтверждения диагноза ПГПТ, всем пациентам проводилось определение уровня интактного ПТГ в сыворотке крови на иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария); определение биохимических маркеров: кальция общего, кальция ионизированного, креатинина на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott, США). Повышение уровня кальция крови подтверждено минимум двукратным определением. При планировании исследования, в рутинный перечень не был включен альбумин крови, необходимый для расчета альбумин-скорректированного кальция, вместо этого определялся кальций-ионизированный.

Некоторым пациентам было проведено определение уровня фосфора (n=64), щелочной фосфатазы (n=38) в сыворотке крови, кальция в суточной моче (n=25) на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott, США) и 25(OH)-D (n=116) на иммунохимическом анализаторе Liason XL (Diasorin, Италия). Кальций в суточной моче определялся только в спорных диагностических ситуациях (для исключения семейной гипокальциурической гиперкальциемии). Референсные значения лаборатории: ПТГ – 15-65 пг/мл, кальций общий – 2,15-2,55 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,03-1,29 ммоль/л, фосфор 0,74-1,52 ммоль/л, для креатинина и щелочной фосфатазы – возраст-специфические референсные интервалы.

Фильтрационная функция почек оценивалась на основании расчета СКФ по формуле СКД-ЕPI (https://qxmd.com/calculate/calculator_251/egfr-using-ckd-epi).

Пациентам моложе 40 лет с ПГПТ проводилось расширенное обследование для выявления наследственных форм заболевания: исследование гормонов аденогипофиза, маркеров нейроэндокринных опухолей (НЭО), молекулярно-генетические исследования и определение других показателей в зависимости от конкретной клинической ситуации.

2.2.2 Инструментальная диагностика

На предоперационном этапе, после лабораторного подтверждения диагноза и при наличии показаний к хирургическому лечению пациентам проводились инструментальные методы исследования в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Интервал между выполнением исследований во всех случаях составлял не более 2 месяцев. Результаты исследований не всегда анализировались независимо друг от друга (в некоторых случаях диагност знал результаты предыдущего исследования, однако заключения не подвергались корректировке). Все диагностические исследования выполнены одними и теми же специалистами с использованием одного и того же оборудования. Для топической диагностики образований ОЩЖ, всем пациентам выполнены:

- ультразвуковое исследование ОЩЖ и ЩЖ в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующая отделением – к.м.н. Солдатова Т.В.), на аппаратах Voluson E8 Expert с использованием линейного датчика, с диапазоном частот 5.0 — 13.0 МГц и Toshiba (Canon) Aplio 500, с линейным датчиком, с диапазоном частот: 7.0 — 18.0 МГц.

Методика проведения ультразвукового исследования: УЗИ у пациентов с ПГПТ проводится без предварительной подготовки в положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой и подложенным под плечевой пояс валиком для максимального разгибания шеи.

Линейный датчик располагался на передней поверхности шеи, последовательно осматривалась ЩЖ с перешейком, затем типичные места расположения ОЩЖ: задняя поверхность обеих долей, латеральнее и кзади от верхних и нижних полюсов, а также пространство книзу от нижних полюсов ЩЖ, по мере возможности, передне-верхнее средостение.

Исследование проводилось полипозиционно, сначала при прямом положении головы, затем в положении головы, направленной вправо или влево, для улучшения визуализации глубоко расположенных структур. Осмотр передне-верхнего средостения осуществлялся при поперечном расположении датчика в проекции яремной вырезки грудины.

Использовались режимы “серой шкалы” и цветового доплеровского картирования для оценки васкуляризации выявленных образований. Измерялась длина, ширина и передне-задний размер выявленных ОЩЖ (мм). Полученные в процессе исследования изображения и данные измерений регистрировались в медицинской информационной системе (МИС).

Как правило, позитивным случаем при УЗИ является визуализация образования ОЩЖ (предположительно аденома), которое по своей структуре гомогенное, гипоэхогенное или изоэхогенное и гипervasкулярное, чаще округлой/овальной формы.

Для метода УЗИ ЩЖ и ОЩЖ - ИП результат означал визуализацию действительно существующих образований ОЩЖ (подтвержденных морфологически). ИО результат подразумевал отсутствие визуализируемых образований ОЩЖ (диагноз ПППТ исключен). ЛП результат выявлялся в случае визуализации кандидатных образований, по своим характеристикам схожих ОЩЖ (при отсутствии морфологического подтверждения и/или персистенции ГПТ). ЛО результат означал отсутствие визуализации реально существующих образований ОЩЖ (диагноз ПППТ подтвержден).

- Планарная сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ ОЩЖ с ^{99m}Tc -технетрилом в отделении радионуклидной диагностики (заведующий отделением – Дегтярев М.В.), с использованием ОФЭКТ/КТ, GE Discovery NM/CT 670. При наличии показаний пациентам одновременно выполнялось в/в контрастирование вместе с выполнением ОФЭКТ/КТ в раннюю или позднюю фазу.

Методика проведения радионуклидного исследования с ^{99m}Tc -технетрилом:

Перед выполнением исследования собиралась необходимая клиническая информация:

- уровень ПТГ, кальция общего, ионизированного (альбумин-скорректированного) в крови (обязательно)
- уровень 25(ОН)-D, фосфора, креатинина, щелочной фосфатазы, маркеров костной резорбции в крови, суточной мочи на кальциурию (дополнительно)
- результаты ультразвукового исследования ЩЖ и ОЩЖ
- результаты других визуализирующих методов (КТ, МРТ, ПЭТ/КТ, планарной сцинтиграфии) при наличии
- анамнез (операции на шее; онкологические заболевания; применение йод-контрастных веществ; заместительная терапия L-тироксина; использование блокаторов кальциевых каналов)

Этап приготовления препарата: в асептических условиях во флакон с лиофилизатом добавлялось 3 мл элюата из генератора ^{99m}Tc (производитель - АО "В/О" ИЗОТОП"). При необходимости, предварительно проводилось разбавление элюата 0.9% раствором NaCl до требуемой объемной активности. Флакон с препаратом помещался в свинцовый контейнер и нагревался на кипящей водяной бане (90 градусов Цельсия) в течение 15-20 мин с момента закипания воды. Уровень воды в водяной бане должен быть выше уровня раствора препарата во флаконе. Препарат готов к применению после охлаждения содержимого флакона до комнатной температуры. Запрещается использование воздушной иглы. Готовый препарат, приготовленный на основе реагента, содержащегося в 1 флаконе, использовался для исследования 5 пациентов (срок хранения флакона, после приготовления РФП составляет <10 часов, так как период полураспада ^{99m}Tc – 6 часов).

Планарная сцинтиграфия выполнялась после внутривенного введения РФП ^{99m}Tc -технетрила, активностью $\geq 700,0$ МБк. Эффективная доза составляла $0,009$ мЗв/МБк.

Двухфазная планарная сцинтиграфия включала в себя два снимка продолжительностью ~ 10 мин каждый. Ранний - выполнялся через 15-20 минут и отсроченный через 85-100 минут после в/в введения РФП. Зона интереса (ROI) - шея и верхнее средостение. Информация собиралась на матрицу 128×128 . Исследование проводилось на аппарате ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670, с дополнительными принадлежностями. Из обязательных физико-технических условий проведения исследования следует считать использование коллиматоров низких энергий высокого разрешения (LEHR), для поглощения гамма-квантов с энергией 141 кэВ. Аппаратные настройки: энергетический пик 141,0 кэВ, ширина окна дискриминатора – 20%.

Сразу после отсроченного планарного снимка, на втором этапе, для более детального изучения выявленных на сцинтиграммах патологических очагов повышенного накопления РФП и сопоставления их с анатомическими структурами, выполнялась ОФЭКТ/КТ шеи и верхнего средостения. К этому времени (100 мин после введения РФП), для качественной визуализации создается оптимальный градиент фон/очаг. ОФЭКТ/КТ выполнялся в режиме “Step and Shoot” (с применением опции определения контуров тела «Body Contour»), ротация - 180° по часовой стрелке на каждый детектор, сбор информации с 60 последовательных проекций, экспозиция на проекцию – 40 сек. Размер матрицы – 128×128 .

Обработка результатов сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ осуществлялась на рабочей станции радиолога. Оценка планарной сцинтиграфии выполнялась стандартными приемами: сглаживание (фильтрация), контрастирование (изменение градиентной шкалы), качественное сравнение симметричных зон интереса. Качественная характеристика сцинтиграмм, является достаточной для оценки гипераккумуляции РФП. На этом этапе оценивались участки активного накопления РФП на раннем снимке и участки повышенного удержания РФП на отсроченном снимке в проекции ЩЖ, других отделах шеи и верхнего средостения. Для обработки данных ОФЭКТ/КТ полученных с аппарата, программно выполнялась реконструкция томографических срезов с использованием итерационного алгоритма. Интерпретация данных эмиссионной томографии производилась с помощью динамического трехпроекционного анализа томографических срезов в гибридном режиме (эмиссионная и рентгеновская томография) с применением коррекции аттенуации. Такой подход облегчал анатомо-топографическую привязку выявленных при эмиссионной томографии патологических очагов накопления РФП.

Позитивным случаем для сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ считается визуализация очагов патологического, повышенного накопления РФП вне зон его физиологической аккумуляции, соответствующее патологически измененным ОЩЖ. Физиологическое распределение ^{99m}Tc -технетрила подразумевает накопление РФП в ЩЖ, слюнных железах и миокарде. Определяющиеся на КТ-сканах анатомические образования, накапливающие РФП, свидетельствуют о наличии гиперфункционирующей ткани ОЩЖ и ее локализации. ^{99m}Tc -

технетрил при в/в введении быстро покидает сосудистое русло, и уже через 3–5 мин его содержание в циркулирующей крови составляет не более 2% от введенного количества. ^{99m}Tc выводится из организма преимущественно через гепатобиллиарный тракт и тонкий кишечник (около 40% в течение двух суток) и частично почками — 15%.

Полученные в процессе исследования изображения и данные измерений регистрировались в медицинской информационной системе (МИС).

Для метода планарной сцинтиграфии ОЩЖ и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ - ИП результат означал сцинтиграфическую или ОФЭКТ/КТ визуализацию действительно существующих образований ОЩЖ (подтвержденных морфологически). ИО результат подразумевал отсутствие очагов гиперфиксации РФП при реальном отсутствии ткани ОЩЖ с повышенной функциональной активностью (диагноз ПГПТ исключен). ЛП результат выявлялся в случае обнаружения патологических очагов гиперфиксации РФП при действительном отсутствии ткани ОЩЖ с повышенной функциональной активностью, либо артефактное накопление РФП не в ткани ОЩЖ (отсутствие морфологического подтверждения). ЛО результат означал отсутствие радионуклидной визуализации реально существующих образований ОЩЖ (диагноз ПГПТ подтвержден).

Дополнительно у части пациентов выполнялись КТ с внутривенным контрастированием и/или тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАБ) со смывом из иглы на ПТГ.

- КТ ОЩЖ с внутривенным контрастированием в отделении компьютерной и магнитно-резонансной томографии (заведующая отделением – к.м.н. Тарбаева Н.В.).

Методика проведения компьютерной томографии:

Исследование проводилось на мультidetекторном компьютерном томографе Optima СТ фирмы General Electric. Толщина срезов при исследовании составляла 0,625 мм. Область сканирования - от основания черепа до бифуркации трахеи.

Исследование выполнялось с внутривенным болюсным контрастированием (не ионное контрастное вещество, Йомепрол, 400 мг/мл). Введение осуществлялось через катетер двухколбовым автоматическим инъектором со скоростью 4 мл/с 50 мл, с болюсом 40 мл 0,9% раствора NaCl. Для получения артериальной и венозной фаз сканирования начинали исследование на 5 и 20 секундах с момента достижения порогового контрастирования аорты (программный пакет bolus tracking). Отсроченную фазу проводили у всех пациентов на 3 минуте после введения контрастного препарата. Метод основан на разнице в степени аккумуляции и скорости вымывания препарата из ОЩЖ, ЩЖ, лимфатических узлов и окружающих структур шеи.

Позитивный результат КТ с к/у – визуализация образований ОЩЖ, которые, как правило, имеют более низкую начальную плотность при нативном КТ и больший прирост плотности в артериальную фазу с последующим быстрым вымыванием контрастного вещества в венозную и отсроченные фазы по сравнению с тканью ЩЖ

Для метода мультифазного КТ с к/у - ИП результат означал визуализацию действительно существующих образований ОЩЖ (подтвержденных морфологически). ИО результат подразумевал отсутствие визуализируемых образований ОЩЖ (диагноз ПГПТ исключен). ЛП результат выявлялся в случае визуализации кандидатных образований, по своим характеристикам схожих ОЩЖ (при отсутствии морфологического подтверждения и/или персистенции ГПТ). ЛО результат означал отсутствие визуализации реально существующих образований ОЩЖ (диагноз ПГПТ подтвержден).

- Пункционная биопсия ОЩЖ под контролем УЗИ, с определением уровня ПТГ в смыве из пункционной иглы (заведующая КДО – Волеводз Н.Н.).

Методика проведения пункционной биопсии со смывом из иглы на ПТГ:

Исследование выполняется аналогично технике пункции ЩЖ (шприцем 5,0 или 10,0 мл с иглой 21-23 Gauge). Определение ПТГ в смыве из пункционной иглы проводится в биохимическом анализаторе, стандартным набором (тем же что используется для его определения ПТГ в крови).

Уровень ПТГ в смыве >100 нг/мл соответствует ткани ОЩЖ. Уровень ПТГ >500 нг/мл, как правило, соответствует аденоме ОЩЖ. При уровне ПТГ <100 нг/мл наиболее вероятно, что пунктат получен из ЩЖ, тогда вторым этапом, из этого же смыва, определяется ТГ. Высокий уровень ТГ в сравнении с низким уровнем ПТГ подтверждает факт пункции ЩЖ.

Для метода ТАБ со смывом из иглы на ПТГ - ИП результат означал пункцию образований ОЩЖ с уровнем ПТГ в смыве из иглы >500 нг/мл (подтвержденных морфологически). ИО результат не мог быть оценен, так как ТАБ не выполнялась здоровым добровольцам. ЛП результат выявлялся в случае получения уровня ПТГ >100 нг/мл в смыве из пункционной иглы (при отсутствии морфологического подтверждения и/или персистенции ГПТ). ЛО результат означал получение уровня ПТГ <100 нг/мл в смыве из пункционной иглы (при морфологическом подтверждении кандидатного образования в качестве образования ОЩЖ).

- Для подтверждения наличия осложнений (патологии почек, поражения ЖКТ, остеопороза), проводилось УЗИ почек; DEXA трех отделов скелета (поясничный отдел позвоночника, бедренная кость, лучевая кость) на аппаратах Prodigy Lunar (GE, США) и Hologic (Hologic, США), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Исследования выполнялись как на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и в других лечебных учреждениях по стандартным методикам.

2.3 Хирургическое лечение

В соответствии с международными рекомендациями по диагностике и лечению ПГПТ, у 189 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом и показаниями к хирургическому лечению, после подтверждения топической локализации образований ОЩЖ, была проведена ПТЭ. В условиях комбинированной анестезии проводилась селективная ПТЭ, в некоторых случаях с

расширением объема операции до одно- или двусторонней ревизии ОЩЖ, либо удаления опухоли “единым блоком” с ЩЖ, все операции выполнены в отделе хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий отделением – д.м.н., профессор Кузнецов Н.С.). В большинстве случаев, хирургическое лечение было проведено в сроки от нескольких недель, до 3 месяцев после завершения диагностического этапа исследования. Период динамического наблюдения за пациентами составлял не менее 6 месяцев после хирургического лечения, для исключения персистенции гиперпаратиреоза.

Методы интраоперационной навигации:

- Интраоперационный одноканальный гамма-зонд (ИОГЗ) - Gamma Finder2, прибор представляющий собой моноблок, выполненный из нетоксичного материала, с тремя видами индикации. Цифровой на лицевой стороне, световой на задней части прибора и звуковой сигнал с переменной частотой пропорциональной интенсивности излучения. Количественные данные о присутствии источника ионизирующего излучения отображаются в режиме реального времени на цифровом табло, размещенном в корпусе прибора. Прибор обладает высокой чувствительностью, достаточной для гамма-навигации ПТЭ в условиях фонового излучения от ближайших тканей при введении небольших активностей ^{99m}Tc . Данный факт позволяет уменьшить радиационное воздействие на медицинский персонал и пациента. Качественно выполнена коллимация анализируемого пучка гамма-квантов, в условиях операции полностью отсекается латеральное излучение, не попадающее в геометрическую зону апертуры прибора.

Методика позволяет локализовать месторасположение гиперфункционирующей ткани ОЩЖ во время операции и судить о радикальности удаления патологически измененных ОЩЖ по степени снижения излучения в зоне вмешательства.

Методика проведения интраоперационного гамма-зондирования

Проводится в/в введение навигационной активности ^{99m}Tc -технетрила (150-300 МБк) за 60-90 минут, перед операцией (до наркоза). Поиск аденомы ОЩЖ производили визуально, учитывая данные предоперационной топической диагностики (УЗИ, КТ, планарной сцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ), гамма-зонд используется для дифференциальной диагностики образований на шее, и, в качестве метода, подтверждающего удаление функционирующей ткани ОЩЖ. Дополнительно, после удаления образования ОЩЖ, в течение 10 минут проводили in-vitro исследование удаленной ткани в доз-калибраторе с регистрацией остаточной активности РФП в ткани.

- Система ФАГ с использованием красителя (ICG) - это устройство (Novodaq, SPY 3000), состоящее из видеопроцессора-осветителя, видеокамеры (CMOS-матрица), кабеля световода (оптоволокну), лапароскопа (с объективом, стержневой линзой и разъемом для световода) и монитора. Предназначена эта система для того, чтобы в реальном времени выполнять открытую или лапароскопическую визуализацию в белом свете и флуоресцентную визуализацию в ближнем

инфракрасном диапазоне (БИК), позволяя проводить дополнительную оценку кровообращения (кровотока) в сосудах и микрососудистом русле, в том числе перфузию тканей и органов за счет флуоресцирующего агента при малоинвазивных операциях.

Методика проведения ФАГ с ICG

Препарат для ФАГ, готовится непосредственно в операционной, после того как осуществлен хирургический доступ к интересующей анатомической области (операционное поле), в данном случае области шеи. Во флакон с индоцианином зеленым вводится 10 мл воды для инъекций, тщательно перемешивается до исчезновения осадка, вводится пациенту в/в болюсно в объеме 3-4 мл, с последующим введением 10 мл 0,9% NaCl, через 30-60 сек после введения, препарат появляется непосредственно в тканях, детектирующее устройство (эндоскоп) необходимо держать на расстоянии от 5 до 20 см от интересующей области, в результате чего представляется возможным выявлять топическую локализацию гиперфункционирующих (патологически измененных) ОЩЖ, судить по степени кровоснабжения о жизнеспособности оставшихся ОЩЖ при операциях на ЩЖ.

2.4 Морфологическое и ИГХ-исследование

Патоморфологическое и ИГХ-исследование удаленных образований ОЩЖ проводилось в отделе фундаментальной патоморфологии (заведующий отделом – д.м.н. Абросимов А.Ю.). Материал, полученный после оперативного вмешательства, фиксировали в 10% забуференном формалине, обрабатывали в аппарате гистологической проводки фирмы «Leica ASP200» и заливали в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала не превышало, как правило, 48 часов. Затем готовили серийные срезы (не менее 10) толщиной 3-4 мкм, которые помещали на полилизиновые стекла (Leica, Германия) и инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 12 часов. Далее срезы депарафинировали последовательно в ряде растворов, состоящим из 3-х ксилолов, 2-х абсолютных спиртов, 80% и 70% спирта и дистиллированной воды. Затем препараты окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. По результатам морфологического исследования были верифицированы 4 формы заболевания: аденома, гиперплазия, атипичная аденома или рак околощитовидных желез (РОЩЖ).

Иммуногистохимические методы

ИГХ-исследование проводилось на срезах толщиной 3 мкм, расположенных на стеклах с полилизиновым слоем (Leica, Германия). Исследование проводили на полностью автоматизированном иммуногистостейнере Leica Bond III (Германия) с использованием безбиотиновой полимерной системы Bond Polymer Refine Detection System, позволяющим депарафинизировать срезы, проводить инкубацию с антителами при постоянной заданной температуре, проводить энзиматическую демаскировку антигенов, высокотемпературную

демаскировку антигенов в буферах pH 6,0 и 8,8, подкрашивать препараты гематоксилином. Исследование проводилось по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем с антителами, представленными в таблице 3.

Таблица 3. Антитела, использованные в работе

Антитело	Клон	Характеристика	Фирма-производитель	Разведение
Ki-67	MIB-1	Мышиное/ моноклональное	Leica Biosystems	Готовы к использованию
ПТГ	PTH-488	Кроличье/ моноклональное	Leica Biosystems	1:100
Cyclin D1	EP12	Мышиное/ моноклональное	Ventana	1:100
P-glycoprotein	ab170904	Мышиное/ моноклональное	Abcam	1:100
Anti-Mitochondria Antibody	113-1	Мышиное/ моноклональное	Sigma	1:200

Для ИГХ-реакций ставили положительные и отрицательные контроли, которые выбирали в соответствии со спецификациями от фирмы производителя.

Все препараты были отсканированы на сканирующей системе Leica - уникальной системе получения высокоточных изображений гистологических препаратов, позволяющей создавать полноценное изображение, которое можно многократно увеличивать, просматривая отдельные фрагменты в высоком качестве максимально приближенному к тому, которое традиционно получают с помощью обычного микроскопа.

Выбор ИГХ-маркеров обусловлен опубликованными в литературе данными. Так, интенсивно экспрессирующийся П-гликопротеин предположительно ускоряет выведение РФП из ткани ОЩЖ [88,203,229]. Индекс пролиферативной активности Ki67 положительно коррелирует с вероятностью обнаружения ОЩЖ [165]. Фаза клеточного цикла [168] и большее количество митохондрий ассоциированы с более высоким захватом РФП [64], ввиду отсутствия других достоверных маркеров этих двух параметров, были выбраны циклин D1 и анти-митохондриальные антитела. А также, по некоторым данным, с увеличением уровня ПТГ увеличивается и вероятность положительной сцинтиграфии ОЩЖ [14,98].

Проводили полуколичественную и количественную оценку результатов реакций. Результаты ИГХ-реакции с ПТГ, Cyclin D1, P-glycoprotein, anti-mitochondria antibody оценивали полуколичественным методом в баллах по количеству позитивно окрашенных клеток. Подсчет индекса пролиферации Ki-67 выполняли по формуле: число окрашенных ядер/2000 клеток x 100%, в месте наибольшей экспрессии маркера.

В исследовании применяли следующие критерии оценки ИГХ-реакции:

- Отрицательной считали реакцию при отсутствии специфического окрашивания клеток ОЩЖ или при наличии менее 10% окрашенных клеток от всей площади ткани ОЩЖ (-).
- Слабоположительной реакцию расценивали при окрашивании от 10 до 25% (+) клеток.
- Умеренно положительной считали реакцию при экспрессии маркера от 25 до 75% (++) клеток.
- Экспрессию маркера более 75% клеток расценивали как выраженную реакцию (+++).

2.5 Методы статистического анализа результатов исследования

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Excel Microsoft Office 2013 (Microsoft, США) и пакета прикладных программ StatSoft© STATISTICA 13.3.0 (TIBCO Software Inc., США), IBM SPSS Statistics v23 (IBM, США) для Microsoft® Windows10.

При анализе данных использовались следующие параметры изучаемых признаков: для описания количественных признаков – медиана [Me], нижний и верхний квартили [Q1; Q3], в ряде случаев – минимальные и максимальные значения (min; max); для описания качественных признаков – абсолютные и относительные частоты (n, %). Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$). Для нивелирования проблем множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. После применения поправки, значения p в диапазоне между рассчитанными и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

Доверительные интервалы рассчитывались с помощью онлайн-калькулятора JavaStat (<https://statpages.info/ctab2x2.html>).

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Сравнение трёх независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2). При необходимости, применялась поправка Йетса. Имеющиеся пропуски в данных не заполнялись, с целью избежать статистического смещения результатов.

Для выявления предикторов, потенциально ассоциированных со интенсивность накопления РФП образованиями ОЩЖ, при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, был использован бинарный и порядковый логистический регрессионный анализ. С целью оценки пригодности полученной модели применялся критерий Хосмера-Лемешоу.

Еще одним критерием для оценки качества функционирования прогностической модели являлось построение ROC-кривой. Данный метод основан на графическом представлении взаимосвязи чувствительности и специфичности и позволяет анализировать их (использовался онлайн калькулятор <https://www.medcalc.org/>). Важной величиной, которая характеризует ROC-кривую, является площадь под кривой (AUC).

Эффективность диагностического метода рассчитывалась по следующей схеме. Все полученные результаты в зависимости от их совпадения с клинико-морфологическим диагнозом или результатами клинического наблюдения подразделялись на четыре вида:

- Истинно положительный (ИП) результат: при помощи исследуемого метода выявлена измененная ОЩЖ, правильность ее локализации подтверждена при выполнении оперативного вмешательства с последующим гистологическим исследованием, а также снижением уровня ПТГ в сыворотке крови на 50% и более от исходных значений через 15 минут после операции (дополнительно учитывая сохранения ремиссии ПГПТ в течение не менее 6 месяцев при динамическом наблюдении);
- Истинно отрицательный (ИО) результат: измененная ОЩЖ не выявлена исследуемым и оперативным методом (у пациента нет ПГПТ, либо заболевание носит вторичный характер);
- Ложноположительный (ЛП) результат: при помощи исследуемого метода выявлена измененная ОЩЖ, но результат не подтвержден при выполнении оперативного вмешательства и/или по данным гистологического исследования, либо при помощи исследуемого метода выявлен не весь объем патологически измененных ОЩЖ (рецидив/персистенция ПГПТ в течение 6 месяцев после хирургического лечения, при динамическом наблюдении);
- Ложноотрицательный (ЛО) результат: измененная ОЩЖ не выявлена исследуемым методом, но ее локализация может быть установлена другим методом (комбинацией) и/или выявлена при выполнении оперативного вмешательства, результат подтвержден гистологическим исследованием и снижением уровня ПТГ в сыворотке крови на 50% и более от исходных значений через 15 минут после операции;

Затем, по специальным формулам производится вычисление основных показателей эффективности диагностического метода: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), общей точности (ОТ), прогностической ценности положительного результата (ПЦПР) и прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР). ПЦПР – вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста. ПЦОР – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста.

Для оценки информативности методов используют параметры:

- ДЧ – процент ИП пациентов среди всех пациентов с патологией
- ДС – процент ИО пациентов среди всех здоровых пациентов
- ОТ – доля верных предсказаний относительно всего количества наблюдений
- ПЦПР – доля ИП пациентов с положительным результатом диагностического теста
- ПЦОР – доля ИО пациентов с отрицательным результатом диагностического теста

Для расчёта соответствующих параметров, определенных выше, необходимо представить выборку, полученную в ходе реализации модели в виде таблицы:

Результат исследования	Диагноз подтвержден морфологически (учитывая клинико-лабораторные данные)		Сумма
	ПГПТ (Истина)	Нет ПГПТ (Ложь)	
Выявлено (Положительный)	a	b	a+b
Не выявлено (Отрицательный)	c	d	c+d
Сумма	a+c	b+d	a+b+c+d=n

a – ИП, b – ЛП, c – ИО, d – ЛО;

Для расчета чувствительности использовалась следующая формула: $ДЧ = a/(a+c) \cdot 100\%$

Для расчета специфичности использовалась следующая формула: $ДС = d/(b+d) \cdot 100\%$

Для расчета точности модели применялась формулу: $ОТ = (a+d)/n \cdot 100\%$

Положительная прогностическая ценность вычислялась по следующей формуле:

$$ПЦПР = a/(a+b) \cdot 100\%$$

Отрицательная прогностическая ценность вычислялась по формуле: $ПЦОР = d/(c+d) \cdot 100\%$

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате первичного скрининга 231 пациента, в исследование было включено 200 пациентов с ГПТ, которым проведена топическая диагностика образований ОЩЖ, включающая УЗИ ЩЖ и ОЩЖ, планарную скintiграфию с ОФЭКТ/КТ, в ряде случаев дополненную КТ с в/в контрастированием или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ. Из 200 включенных пациентов, у 189 с показаниями к хирургическому лечению и выявленной локализацией образований ОЩЖ была выполнена ПТЭ и последующее гистологическое и ИГХ-исследование, с целью верификации характера патологических изменений образований ОЩЖ. Суммарно, у 55 пациентов, получивших хирургическое лечение, применялись технологии интраоперационной навигации образований ОЩЖ (гамма-зонд – 40; ФАГ с ICG – 15). В раннем послеоперационном периоде (первые и вторые сутки) определяли уровень ПТГ и кальция общего в сыворотке крови для оценки эффективности хирургического вмешательства и исключения персистенции ГПТ. Период динамического наблюдения за пациентами после операции варьировал от 6 до 24 месяцев, в среднем составил 12 месяцев. Среди 11 пациентов, которым не было проведено хирургическое лечение, у 10 были диагностированы вторичные причины повышения ПТГ в процессе предоперационного обследования и отсутствовали показания к хирургическому лечению, однако, их данные, полученные в результате топической диагностики, учитывались при расчете показателей диагностической точности методов визуализации (ДЧ, ДС, ОТ, ПЦПР, ПЦОР). Все 10 пациентов продолжили наблюдаться на фоне консервативной терапии с положительным эффектом. Один пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании и не был прооперирован после проведения диагностического этапа.

3.1 Общая характеристика пациентов

Согласно полученным лабораторным данным, показатели кальция и ПТГ на момент проведения обследования значительно варьировали, при этом, у нескольких пациентов определялся высоко-нормальный уровень ПТГ в сочетании с повышенным уровнем кальция в крови. Во всех случаях (n=200) биохимически установлен диагноз ГПТ. Уровень ПТГ был определен у всех пациентов, медиана 140,9 пг/мл [111,5; 218,2], максимальный ПТГ составил 1754 пг/мл; кальций общий определен у подавляющего большинства пациентов (n=198), медиана 2,8 ммоль/л [2,69; 2,96], максимальный 3,96 ммоль/л; кальций ионизированный у 80% пациентов (n=160), медиана 1,37 ммоль/л [1,32; 1,48], максимальный 1,9 ммоль/л; 25(ОН)-D в крови был определен лишь у 58% пациентов (n=116), медиана 15,38 нг/мл [0,0; 25,3], минимальный 4 нг/мл.

Остальные параметры биохимические параметры: фосфор (n=64) и щелочная фосфатаза (n=38) в крови, кальций в суточной моче (n=25) - не анализировались, ввиду малой наполненности данных.

Возраст пациентов варьировал от 21 до 82 лет (средний возраст 57 лет), соотношение женщин к мужчинам составило 11 к 1 (183 женщины - 91,5% и 17 мужчин - 8,5%). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4. Общие клинико-лабораторные характеристики пациентов.

Показатель	Me [Q1; Q3]
Возраст на момент лечения ПГПТ, лет (n=200)	57,5 [51;65]
ПТГ, пг/мл (n=200)	140,9 [111,5; 218,2]
Кальций общий, ммоль/л (n=198)	2,8 [2,69; 2,96]
Кальций ионизированный, ммоль/л (n=160)	1,37 [1,32; 1,48]
25(OH)-D, нг/мл (n=116)	15,38 [0,0; 25,3]

По данным регистра пациентов с ПГПТ в Российской Федерации [4], средний возраст на момент установки диагноза $55,6 \pm 10$ лет; мужчины составляют всего 9,3%; активная форма заболевания регистрируется у 84,6% (из них – костная форма 48,4%, висцеральная 15,8%, смешанная 35,8%); лабораторные показатели – ПТГ 197 [134;370] пг/мл, кальций общий $2,86 \pm 0,34$ ммоль/л, кальций ионизированный $1,42 \pm 0,2$ ммоль/л. Соответственно данные были сопоставимы с исследуемой нами группой пациентов, за исключением несколько меньшего среднего уровня ПТГ и отличающейся распространенности различных форм ГПТ, следовательно, выборку можно считать ограниченно репрезентативной.

Среди пациентов, прошедших предоперационное обследование (n=200), можно выделить четыре возрастные группы: от 20 до 40 лет - 20 пациентов (10%); от 40 до 55 лет - 49 пациентов (24,5%); от 55 до 70 лет - 110 пациентов (55%); от 70 до 85 лет - 21 пациент (10,5%). Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 16. Как видно из рисунка, в нашем исследовании более половины составили пациенты с дебютом заболевания в возрасте от 55 до 70 лет, имеющие клинические проявления заболевания.

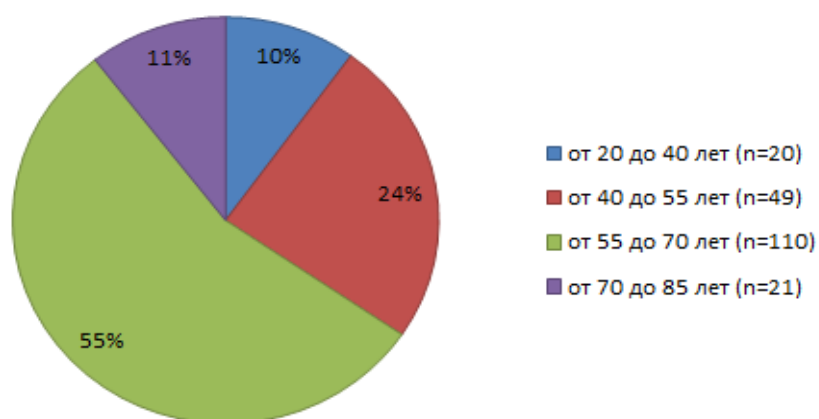


Рисунок 16. Распределение пациентов по возрасту (n=200)

В ходе обследования, у 188 пациентов (94%) диагностированы манифестные формы заболевания, среди них: изолированно костная – у 30 пациентов (16%), висцеральная – у 75 пациентов (40%), смешанная – у 83 (44%). Соответственно, бессимптомная форма выявлена у 12 пациентов (6%). (рис. 17).

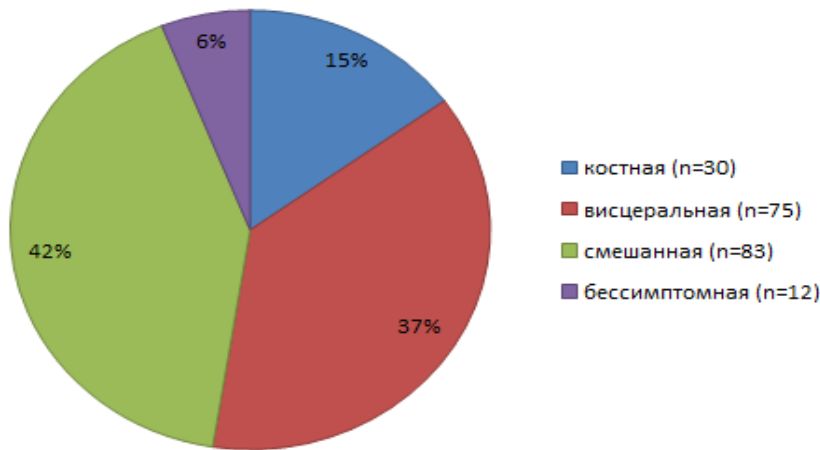


Рисунок 17. Распределение форм ГПТ среди пациентов (n=200)

Как видно на рисунке 18, среди различных возрастных групп преобладали манифестные формы заболевания: 20-40 лет – 19 манифестных/1 бессимптомная; 40-55 лет – 41/8; 55-70 лет – 108/3; 70-85 лет – 20/0.

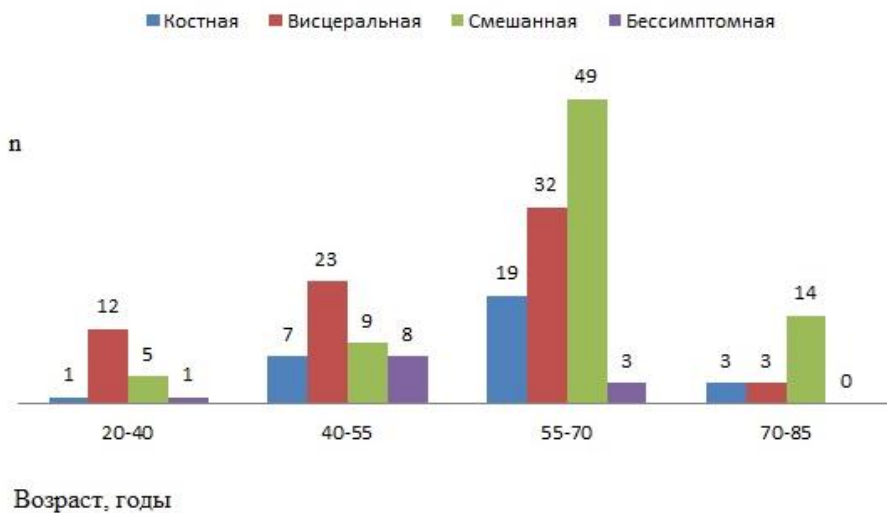


Рисунок 18. Распределение форм ППТ в различных возрастных группа (n=200).

У 127 пациентов (63,5%) имелась сопутствующая структурная и функциональная патология ЩЖ (узловой зоб (УЗ) - 46; многоузловой зоб (МУЗ) - 45, диффузный и узловой токсический зоб (ДТЗ и УТЗ) - 5, хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) - 33; из них УЗ сочетался с ХАИТ в 21 случае). В 16 случаях (8%) в анамнезе были ранее проведенные операции на органах шеи, из них 6 по поводу заболеваний ЩЖ и 10 по поводу ГПТ (6 случаев персистенции гиперпаратиреоза, 4 рецидива заболевания).

3.2 Результаты предоперационной диагностики

Для расчета параметров диагностической информативности методов визуализации использованы данные, полученные в результате обследования всех 200 пациентов. В результате медицинской визуализации на предоперационном этапе, у 189 из 200 пациентов была выявлена локализация образований ОЩЖ. Не было получено данных о топической локализации образований

ОЩЖ у 10 пациентов, в последующем у них были диагностированы вторичные причины повышения ПТГ и 1 пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании, не смотря на выявленную локализацию образования ОЩЖ. Всем 189 пациентам, с установленной локализацией образований ОЩЖ, было проведено хирургическое лечение в объеме селективного ПТЭ, в ряде случаев, с расширенным объемом операции до односторонней ревизии. По показаниям, ПТЭ была выполнена совместно с гемитиреоидэктомией или тотальной тиреоидэктомией, при сопутствующих заболеваниях ЩЖ. Уровень кальция крови и ПТГ нормализовался у 186 из 189 оперированных пациентов (98%). У 3-х пациентов, по данным морфологического исследования не было выявлено образований ОЩЖ. Данные предоперационной диагностики (УЗИ и планарной сцинтиграфии) были ошибочно расценены как образования ОЩЖ, при этом, по данным ОФЭКТ/КТ убедительных данных за наличие образований ОЩЖ получено не было. В послеоперационном периоде нормализовался уровень кальция общего в крови при сохранном, повышенном уровне ПТГ, назначена консервативная терапия с положительным эффектом, ввиду чего диагноз расценен как ВГПТ. В 48 случаях (24%) кроме выполнения УЗИ, планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, потребовалось дополнительное проведение КТ или ОФЭКТ/КТ с в/в контрастированием (n=28), либо пункционной биопсии кандидатного образования со смывом из иглы на ПТГ (n=20), для определения объекта, подлежащего прецизионному хирургическому лечению (таблицы 5.4, 5,5, 5,6). Длительность наблюдения составляла от 6 до 24 месяцев после хирургического лечения, в среднем - 12 месяцев. За отведенный период, не было выявлено ни одного рецидива/персистенции заболевания среди пациентов, получивших хирургическое лечение. Под динамическим наблюдением находились 10 из 200 пациентов без хирургического лечения, во всех случаях повышение ПТГ расценено как вторичное, назначена консервативная терапия с положительным эффектом. Один пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании и не был прооперирован. Результаты, полученные в ходе инструментальной диагностики 11 пациентов без хирургического лечения, также вошли в финальный анализ данных диагностической информативности методов предоперационной визуализации.

Таким образом, при расчете параметров информативности (ДЧ, ДС, ОТ, ПЦПР, ПЦОР) методов топической диагностики с целью унификации полученных данных, результат оценивался как ИП, ИО, ЛП, ЛП; сомнительные результаты топической диагностики, если они подтверждались при выполнении дополнительного диагностического теста и по данным гистологического исследования вместе с клинико-лабораторными данными, относились к ИП или ИО результатам, соответственно.

Стандартная методика расчета параметров информативности (ДЧ, ДС, ОТ, ПЦПР, ПЦОР) методов топической диагностики исходя из количества случаев (таблицы 5.1, 5.2, 5.3, n=200):

Таблица 5.1. Результат УЗИ (по количеству случаев)

УЗИ	Диагноз подтвержден лабораторно и морфологически		Сумма
	ПГПТ	Нет ПГПТ	
Выявлено	157	8	165
Не выявлено	30	5	35
Сумма	187	13	200

Таблица 5.2. Результат планарной сцинтиграфии (по количеству случаев)

Планарная сцинтиграфия	Диагноз подтвержден лабораторно и морфологически		Сумма
	ПГПТ	Нет ПГПТ	
Выявлено	129	6	135
Не выявлено	57	8	65
Сумма	186	14	200

Таблица 5.3. Результат ОФЭКТ/КТ (по количеству случаев)

ОФЭКТ/КТ	Диагноз подтвержден лабораторно и морфологически		Сумма
	ПГПТ	Нет ПГПТ	
Выявлено	170	1	171
Не выявлено	17	12	29
Сумма	187	13	200

Результаты дополнительных методов инструментальной диагностики (КТ или ОФЭКТ/КТ с в/в контрастированием и ТАБ со смывом из иглы на ПТГ – таблицы 5.4, 5.5):

Таблица 5.4. Результаты КТ и ОФЭКТ/КТ с в/в контрастированием (по количеству случаев)

КТ или ОФЭКТ/КТ с в/в контрастированием	Диагноз подтвержден лабораторно и морфологически		Сумма
	ПГПТ	Нет ПГПТ	
Выявлено	25	1	26
Не выявлено	0	2	2
Сумма	25	3	28

Таблица 5.5. Результаты ТАБ со смывом из иглы на ПТГ (по количеству случаев)

ТАБ со смывом из иглы на ПТГ	Диагноз подтвержден лабораторно и морфологически		Сумма
	ПГПТ	Нет ПГПТ	
Выявлено	19	1	20
Не выявлено	0	0	0
Сумма	19	1	20

Обобщенная таблица диагностической информативности дополнительных методов с ДИ (исходя из количества случаев – таблица 5.6).

Таблица 5.6. Характеристики дополнительных методов предоперационной диагностики, альтернативный метод подсчета (по количеству ОЦЖ)

	ДЧ (95% ДИ)	ДС (95% ДИ)	ОТ (95% ДИ)	ПЦПР (95% ДИ)	ПЦОР (95% ДИ)
КТ с в/в контрастированием	100% (98 – 100%)	67% (13-100%)	96% (90-100%)	96% (89-100%)	100% (98 – 100%)
ТАБ со смывом из иглы на ПТГ	100% (98 – 100%)	-	95% (85-100%)	95% (85-100%)	-

В данном случае, из-за малого количества выполненных дополнительных методов исследования, корректный расчет ДС и ПЦОР не представляется возможным. При этом ДЧ равна 100%, так как КТ с к/у и ТАБ со смывом из иглы на ПТГ использовались для дополнительной верификации кандидатных образований, обнаруженных по данным комбинации УЗИ + ОФЭКТ/КТ, и в нашем исследовании позволили подтвердить, либо исключить локализацию образования ОЩЖ у пациентов с ПППТ, подтверждаясь результатам послеоперационного гистологического исследования.

Обобщенная таблица диагностической информативности методов с ДИ (исходя из количества случаев – таблица 5.7).

Таблица 5.7. Характеристики методов предоперационной диагностики (по количеству случаев):

	ДЧ (95% ДИ)	ДС (95% ДИ)	ОТ (95% ДИ)	ПЦПР (95% ДИ)	ПЦОР (95% ДИ)
Планарная сцинтиграфия	69% (63-76%)	57% (31-100%)	69% (62-75%)	96% (92-100%)	12% (4-20%)
ОФЭКТ/КТ	91% (87-95%)	92% (78-100%)	91% (87-95%)	99% (98-100%)	41% (23-100%)
УЗИ	84% (79-89%)	38% (12-65%)	81% (76-86%)	95% (92-98%)	14% (3-26%)
УЗИ + ОФЭКТ/КТ / + КТ с к/у либо ТАБ со смывом на ПТГ	100% (98 – 100%)	77% (54-100%)	99% (97-100%)	98% (97-100%)	100% (98-100%)

Важно отметить высокую ДС и ПЦОР ОФЭКТ/КТ по сравнению с другими исследуемыми методами визуализации, что является основным критерием для выбора дальнейшей лечебной тактики у пациентов с ПППТ. За счет применения дополнительных методов предоперационной визуализации удастся повысить ДЧ и ОТ, что позволяет рекомендовать комбинацию методов для большинства пациентов, при планировании МИП. При расчете ДС комбинации методов визуализации, вошли все ИО и ЛП результаты, для каждого из методов, в связи с чем был получен широкий ДИ 54-100%.

Дополнительно, были построены ROC-кривые для иллюстрации чувствительности и специфичности методов предоперационной диагностики изолированно друг от друга и в комбинации (рис. 19, 19.1, 19.2, 20). В результате, на практике, для диагностического поиска патологически измененных ОЩЖ наибольшей ДЧ, ОТ и ПЦОР обладает комбинация ОФЭКТ/КТ и УЗИ, дополненные КТ с к/у и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ (рисунок 20).

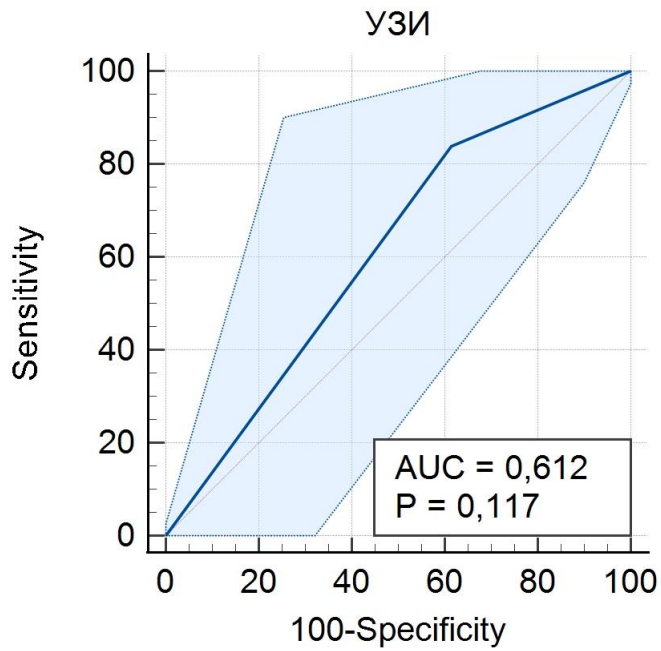


Рисунок 19. график, иллюстрирующий чувствительность и специфичность УЗИ для предоперационной диагностики ПППТ.

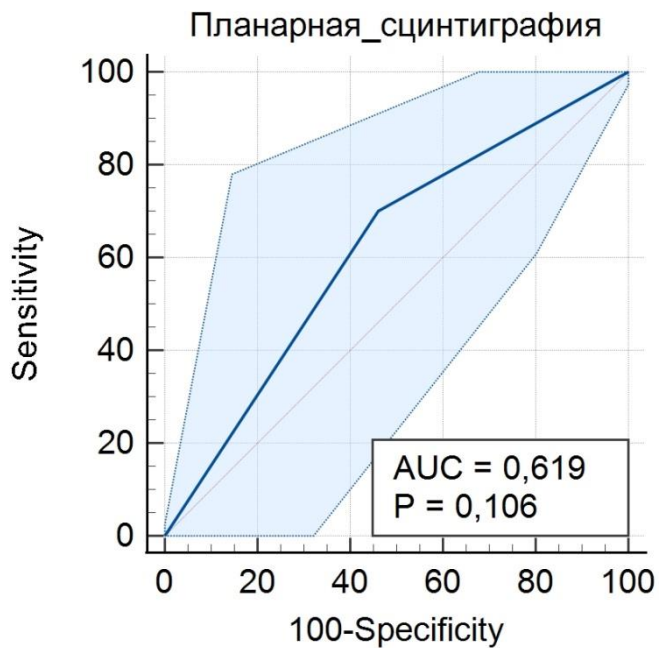


Рисунок 19.1. график, иллюстрирующий чувствительность и специфичность планарной сцинтиграфии для предоперационной диагностики ПППТ.

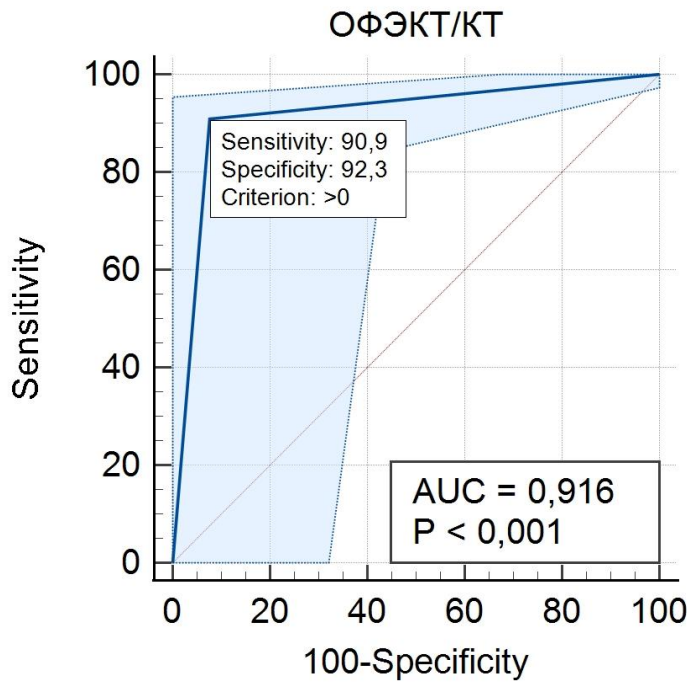


Рисунок 19.2. график, иллюстрирующий чувствительность и специфичность ОФЭКТ/КТ для предоперационной диагностики ПГПТ.

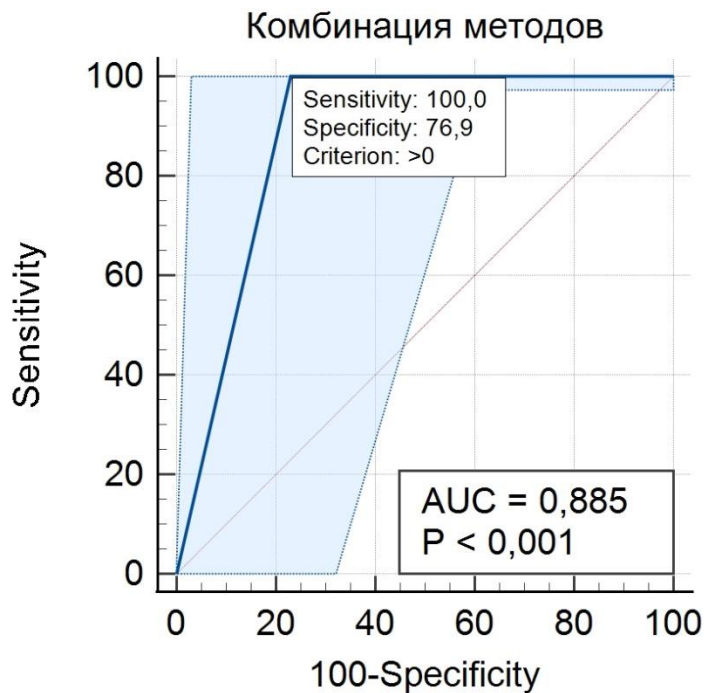


Рисунок 20. график, иллюстрирующий чувствительность и специфичность для комбинации УЗИ и ОФЭКТ/КТ, дополненные КТ с к/у и/или ТАБ со смывом из иглы на ПГПТ.

В качестве альтернативного способа расчета показателей информативности (ДЧ, ДС, ОТ, ПЦПР, ПЦОР) методов топической диагностики был использован подход, где вышеописанные параметры получены исходя из количества измененных ОЩЖ, а не пациентов (таблицы 6.1, 6.2, 6.3, при этом стандартно считалось, что у каждого пациента 4 ОЩЖ, $n=752$):

Таблица 6.1. Результат УЗИ (по количеству ОЩЖ)

УЗИ	Диагноз подтвержден лабораторно и морфологически		Сумма
	ПППТ	Нет ПППТ	
Выявлено	157	8	165
Не выявлено	30	557	587
Сумма	187	565	752

Таблица 6.2. Результат планарной сцинтиграфии (по количеству ОЩЖ)

Планарная сцинтиграфия	Диагноз подтвержден лабораторно и морфологически		Сумма
	ПППТ	Нет ПППТ	
Выявлено	129	6	135
Не выявлено	57	560	617
Сумма	186	566	752

Таблица 6.3. Результат ОФЭКТ/КТ (по количеству ОЩЖ)

ОФЭКТ/КТ	Диагноз подтвержден лабораторно и морфологически		Сумма
	ПППТ	Нет ПППТ	
Выявлено	170	1	171
Не выявлено	17	564	581
Сумма	187	565	752

Обобщенная таблица диагностической информативности методов с ДИ (исходя из количества ОЩЖ – таблица 6.4):

Таблица 6.4. Характеристики методов предоперационной диагностики, альтернативный метод подсчета (по количеству ОЩЖ):

	ДЧ (95% ДИ)	ДС (95% ДИ)	ОТ (95% ДИ)	ПЦПР (95% ДИ)	ПЦОР (95% ДИ)
Планарная сцинтиграфия	72% (65-78%)	99% (99-100%)	92% (90-94%)	97% (95-100%)	91% (88-93%)
ОФЭКТ/КТ	98% (96-100%)	99% (99 - 100%)	99% (98-100%)	99% (96-100%)	98% (99-100%)
УЗИ	84% (79-90%)	98% (97 - 99%)	95% (93-96%)	94% (91-98%)	95% (93-96%)
УЗИ + ОФЭКТ/КТ / + КТ с к/у либо ТАБ со смывом на ПТГ	100% (98 – 100%)	99% (99-100%)	100% (98-100%)	98% (96-100%)	100% (98 – 100%)

Таким образом, в результате альтернативного метода подсчета показателей диагностической информативности (ДЧ, ДС, ОТ, ПЦПР, ПЦОР) – не было выявлено достоверных различий, по сравнению со стандартным методом. Использование данной методики, возможно преимущественно оправдано при оценке случаев ГПТ с множественным поражением ОЩЖ, для получения более достоверных показателей диагностической информативности, по сравнению со стандартным методом.

Локализация измененных ОЩЖ

В результате нашей работы, на основании данных предоперационной визуализации и морфологического исследования, образования ОЩЖ были представлены следующими локализациями: образование верхней ОЩЖ – 52 (28%); образование нижней ОЩЖ – 99 (53%); атипично расположенные образования ОЩЖ - 26 (14%). Из атипичных локализаций: рог тимуса - 8; трахеопищеводная борозда и предпозвоночное расположение - 12; интратиреоидно - 3; в средостении - 2; поднижнечелюстная локализация - 1. Множественное поражение ОЩЖ - 15 (5%).

Факторы, влияющие на результаты радиоизотопной диагностики

Проведен анализ факторов, оказывающих потенциальное влияние на результат предоперационной диагностики (УЗИ, планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ). Основные факторы, рассматриваемые в качестве влияющих на результат топической диагностики - это предшествующие операции на ЩЖ или ОЩЖ в анамнезе, структурная патология ЩЖ (УЗ, МУЗ, включая ДРЩЖ, ФА), функциональная патология ЩЖ (ХАИТ, УТЗ/ДТЗ), факт наличия костных осложнений ГПТ (снижение МПК, остеопороз, патологические переломы) или висцеральные осложнения ГПТ (МКБ, поражение ЖКТ, АГ и нарушения ритма). Для уменьшения

количества анализируемых признаков, вышеописанные факторы были объединены в следующие группы: структурные патологии ЩЖ, функциональные патологии ЩЖ, операции на органах шеи в анамнезе, факт наличия костных и висцеральных осложнений. Пропуски в данных обусловлены фактической представленностью исследуемого фактора в соответствующей группе пациентов, разделенных по признаку - интенсивности накопления РФП. В таблице 7 отражены результаты сравнительного анализа сопутствующих патологий, которые были проанализированы в качестве факторов, влияющих на результат предоперационной диагностики. Однако с учетом необходимости рассматривать большое количество гипотез, потребовалось внести поправку уровня статистической значимости на множественные сравнения (поправки Бонферрони), в результате чего статистически значимых различий для выбранных параметров выявлено не было. На уровне статистической тенденции, можно говорить о влиянии наличия функциональной патологии ЩЖ на результат планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ ($p=0,070$).

Таблица 7. Сравнительная характеристика групп по индексу захвата РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ в зависимости от сопутствующих заболеваний ЩЖ и осложнений ГПТ:

Признаки	1 группа (интенсивность накопления РФП - и +) (n=67)	2 группа (интенсивность накопления РФП ++) (n=61)	3 группа (интенсивность накопления РФП +++) (n=58)	p, χ^2
Структурная патология ЩЖ (МУЗ, УЗ, включая РЩЖ и ФА)	25 (37%)	30 (49%)	30 (52%)	0,218
Функциональная патология ЩЖ (ХАИТ, ДТЗ/УТЗ)	17 (25%)	6 (10%)	10 (17%)	0,070
Операции на шее в анамнезе (по поводу заболевания ЩЖ или ОЩЖ)	5 (7%)	5 (8%)	4 (7%)	0,964
Костные осложнения ГПТ (снижение МПК, остеопороз, патологические переломы)	40 (60%)	33 (54%)	29 (50%)	0,548

Висцеральные осложнения ГПТ (МКБ, поражение ЖКТ, АГ и нарушения ритма)	58 (86%)	47 (77%)	45 (77%)	0,307
--	----------	----------	----------	-------

3.3 Результаты морфологического и ИГХ-исследования

Диагноз подтвержден гистологическим исследованием у 186 из 189 прооперированных пациентов (микро- и макропрепараты представлены на рисунке 21): 173 аденом (93%); 5 гиперплазированных ОЩЖ (2,7%); 5 случаев рака ОЩЖ (2,7%); 3 атипичские аденомы ОЩЖ (1,6%). Полученные данные сопоставимы с данными регистра пациентов с ПГПТ в Российской Федерации [4].

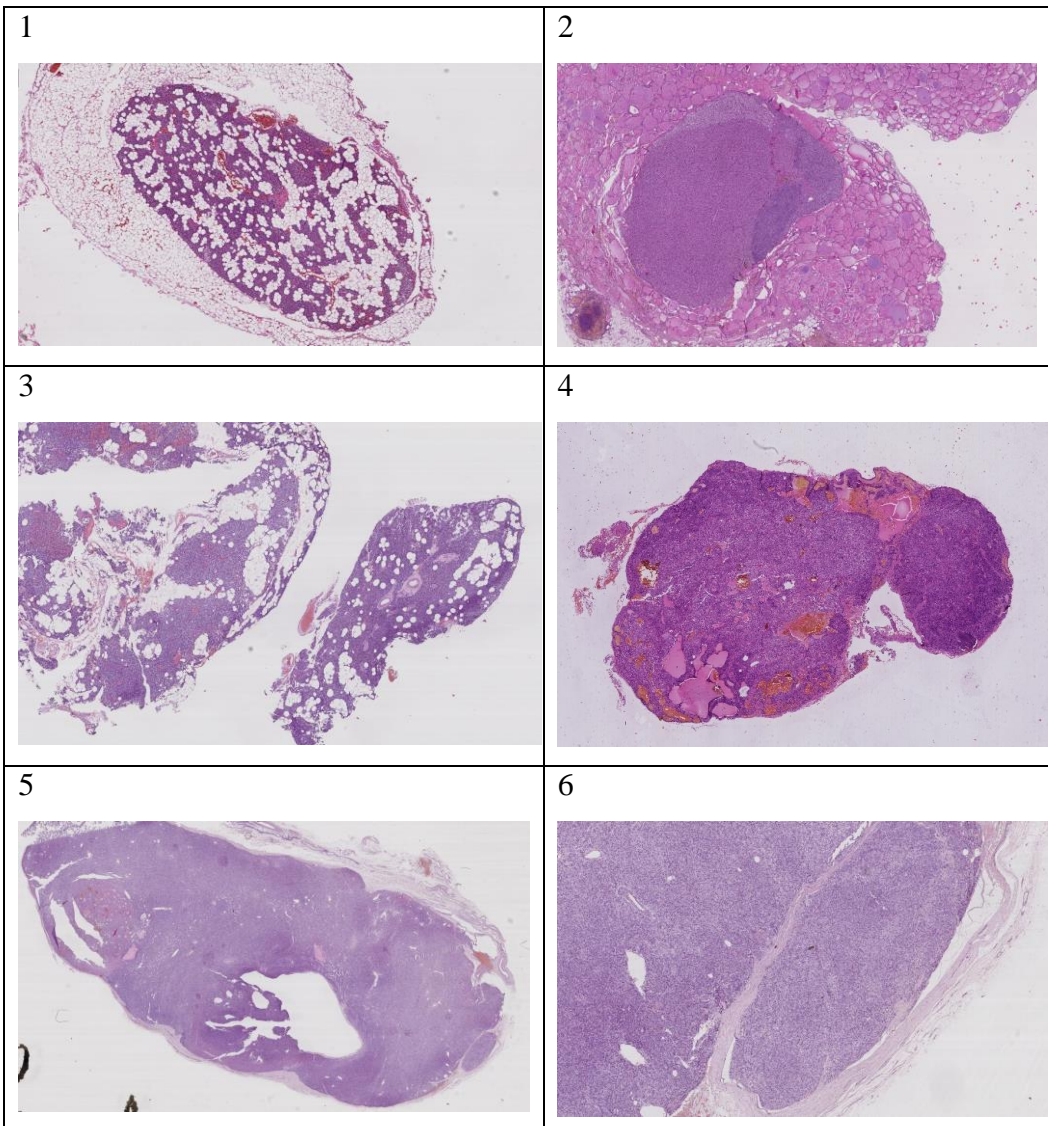
У 3-х из 189 пациентов (<2%) в результате патоморфологического исследования не было обнаружено образований ОЩЖ (из них у 2-х выявлены ФА ЩЖ; в одном случае сочетающаяся с папиллярной микрокарциномой ЩЖ (pT1a), в другом ткань ЩЖ нормального гистологического строения вместе с не измененной ОЩЖ), которые были ошибочно приняты за образования ОЩЖ при предоперационной топической диагностике. Уровень кальция после операции нормализовался, однако, сохранялся повышенный уровень ПТГ, все 3 пациента получали консервативную терапию с положительным эффектом, в связи, с чем предположен вторичный генез ГПТ, пациенты находятся под динамическим наблюдением.

Множественные образования ОЩЖ, от 2-х до 4-х патологически измененных ОЩЖ, выявлены в 15 случаях. Размеры образований ОЩЖ варьировали от 0,5 до 8 см. По данным нашего исследования, при размере образований ОЩЖ от 1 до 2 см, в одном случае выявлен РОЩЖ (однако, это была не первичная опухоль, а местный рецидив после ранее проведенного хирургического лечения, размерами 2 см в диаметре), при размере образований от 2-х до 3-х см, также один случай РОЩЖ (первичная опухоль, 3 см в д.), при размере образований более 3 см в диаметре, выявлено 3 случая РОЩЖ и 3 атипичские аденомы ОЩЖ (опухоли от 4,5 до 6,0 см в д.), что подтверждает опубликованные ранее данные, о более высокой вероятности рака ОЩЖ при размере образования ОЩЖ 3 см и более. Клеточный состав образований ОЩЖ был представлен в основном образованиями, преимущественно состоящими из главных клеток, либо смешанно-клеточными вариантами, в единичных случаях выявлялись аденомы с преобладанием оксифильных клеток.

Было поведено ИГХ - исследование ряда специфических маркеров в ткани образований ОЩЖ: антимитохондриальные антитела, ПТГ, Ki-67, cyclin D1, П-гликопротеин (рисунок 22). В результате, интенсивность экспрессии ПТГ и антимитохондриальных антител оценивалась в % и была подразделена на 3 группы: 1= 10-25%; 2= 25-75%; 3= >75% клеток экспрессируют исследуемые маркеры. Индекс пролиферативной активности Ki67, оценивался в % и подразделялся на 2 группы: 1= 0%; 2= ≥0,5%. Для аденом или гиперплазированных ОЩЖ, Ki67

всегда варьировал в диапазоне от 0 до 1%, во всех случаях, когда Ki67 был более 1%, образования были представлены атипической аденомой или РОЩЖ с максимальным Ki67 - 10% в 2-х случаях. Экспрессия Cyclin D1 и П-гликопротеина (MDR-белка), в патологически измененных ОЩЖ отмечалась в единичных случаях и в виде окрашивания одиночных клеток, в подавляющем же большинстве (>95%) не определялась вовсе, в связи с этим данные параметры не учитывались при дальнейшем анализе.

У 9 из 189 пациентов был диагностирован папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) в качестве сопутствующего заболевания, у одного пациента одновременно выявлено две опухоли (ПРЩЖ и фолликулярный РЩЖ (ФРЩЖ)). Все 9 случаев представлены микрокарциномами, из которых в 7 случаях выявлена локализованная форма заболевания (pT1aN0); а в 2-х случаях – местно-распространенный РЩЖ с метастазами в лимфатические узлы шеи (pT1bN1b). Оба пациента с распространенными формами ДРЩЖ прошли курс терапии радиоактивным йодом, находятся в ремиссии по обоим заболеваниям на момент окончательного сбора информации. Также, 5 пациентов имели фолликулярные аденомы ЩЖ, и у одного пациента была фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (FT-UMP).



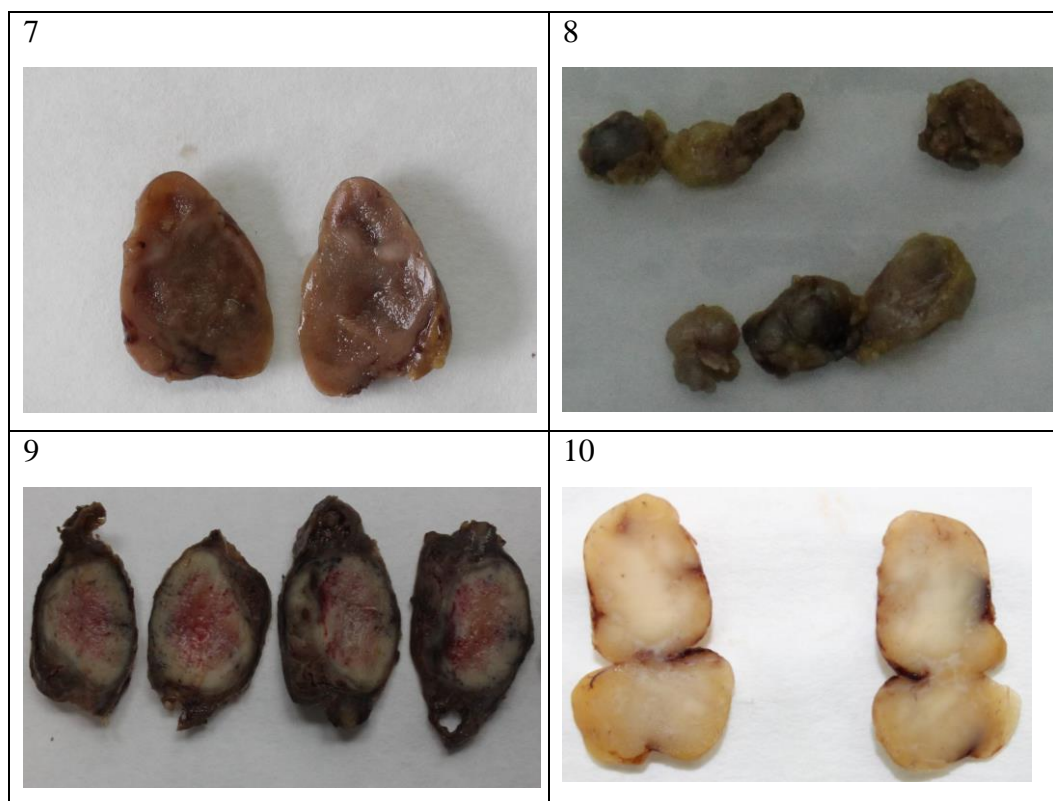


Рисунок 21. Микро- и макропрепараты образований ОЩЖ:

Микропрепараты:

- 1) ОЩЖ нормального гистологического строения, окраска гематоксилин-эозин (Г-Э), увеличение x50;
- 2) Аденома околощитовидной железы, расположенная в ткани щитовидной железы, Г-Э, увеличение x200;
- 3) Гиперплазия ОЩЖ, Г-Э, увеличение x100;
- 4) Атипическая аденома ОЩЖ, Г-Э, увеличение x50;
- 5) Рак ОЩЖ, Г-Э, увеличение x50;
- 6) Рак ОЩЖ, видна инвазия опухоли в кровеносный сосуд, Г-Э, увеличение x200;

Макропрепараты:

- 7) Аденома ОЩЖ, вид на разрезе;
- 8) Три гиперплазированные ОЩЖ, вместе с жировой клетчаткой;
- 9) Рак ОЩЖ в толще ткани ЩЖ, вид на разрезе;
- 10) Атипическая аденома ОЩЖ, вид на разрезе.

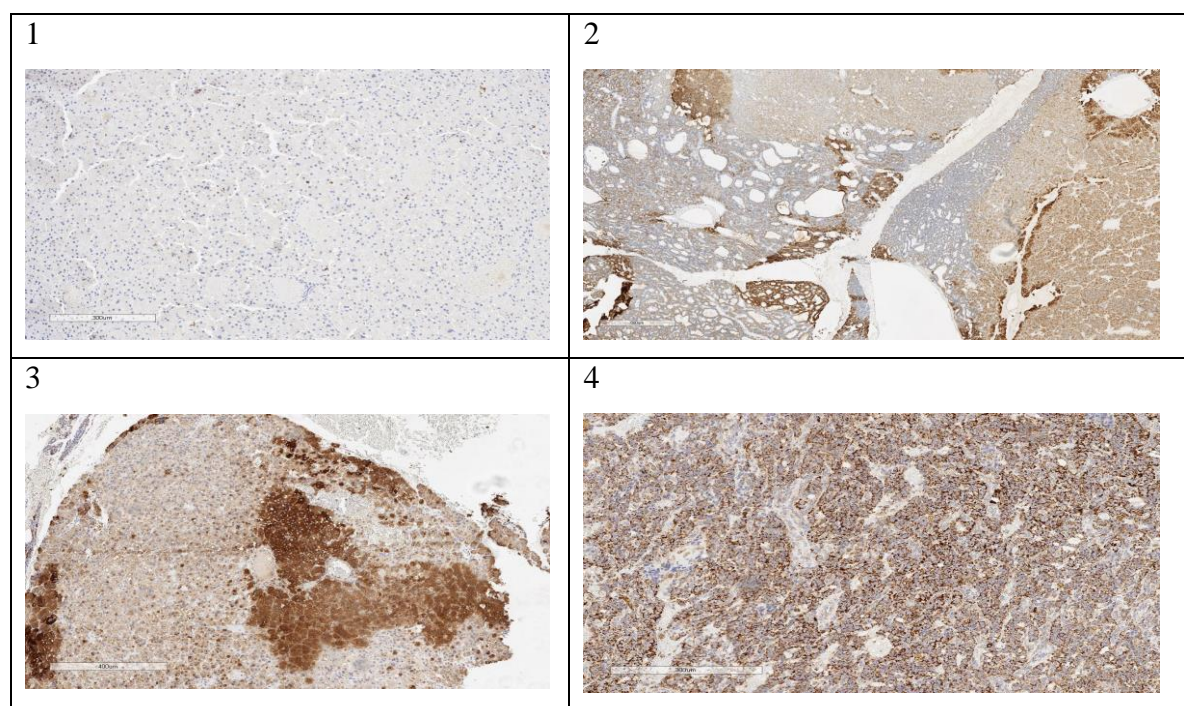


Рисунок 22. ИГХ-маркеры в образованиях ОЩЖ:

- 1) индекс пролиферативной активности Кi67 (0,5%);
- 2) диффузно-очаговая экспрессия ПТГ (++);
- 3) очаговая экспрессия антимитохондриальных антител (+++);
- 4) диффузная экспрессия антимитохондриальных антител (++)

3.4 Особенности результатов предоперационной диагностики, лабораторных и клинических показателей, морфологического и ИГХ-исследований

Проведен сравнительный анализ 3-х групп пациентов, прошедших предоперационную топическую диагностику (n=200), они были разделены по интенсивности накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ:

- 1 группа (n=81) - отсутствующая (-), n=20 и слабая (+), n=61 - степень накопления РФП;
- 2 группа (n=61) - умеренная (++);
- 3 группа (n=58) - выраженная (+++);

Результаты предоперационной диагностики (в частности интенсивность накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ) сопоставлены с клиническими (пол, возраст), биохимическими (уровень ПТГ, кальция общего в крови) и данными ИГХ-исследования ряда специфических маркеров (антимитохондриальные антитела, ПТГ, Кi-67) а также с размерами образования ОЩЖ по данным визуализирующих методов исследования и результатами морфологического заключения (таблица 8). Имеющиеся пропуски в данных обусловлены фактической представленностью признака, в исследуемой группе. Данные об объеме ОЩЖ (при УЗИ, ОФЭКТ/КТ и гистологическом исследовании) соответствуют количеству визуализируемых образований ОЩЖ, для каждого метода. Лабораторные данные (уровень ПТГ, кальция общего и ионизированного) соответствуют количеству фактически определенных в исследуемой группе.

Количество пациентов, у которых определялись ИГХ-признаки образований ОЩЖ равно количеству прооперированных пациентов с морфологически подтвержденными образованиями ОЩЖ.

Таблица 8. Сравнительная характеристика групп по интенсивности захвата РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ в зависимости от клинико-лабораторных, морфологических и ИГХ-данных:

Признаки	1 группа (интенсивность накопления РФП - и +) N=67	2 группа (интенсивность накопления РФП ++) N=61	3 группа (интенсивность накопления РФП +++) N=58	p, χ^2 / критерий Краскела- Уоллиса**/ критерий Манна- Уитни***
Возраст, годы (n=200)	61 [52; 66]	57 [51; 64]	57 [48; 64]	0,194
Пол, М (n=16)	4 (6%)	8 (13%)	4 (7%)	0,303
Наибольшие размер образования ОЩЖ, см (при гистологическом исследовании, n=186)	1,5 [1,2; 2,0]	1,5 [1,2; 2,0]	2,25 [1,5; 3,0]	<0,001 p ₁₋₂ = 0,279 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Объем образования ОЩЖ, при УЗИ, см ³ (n=167)	0,28 [0,13; 0,47] (n=58)	0,73 [0,31; 1,21] (n=56)	1,49 [0,73; 2,78] (n=54)	<0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Объем образования ОЩЖ, при ОФЭКТ/КТ, см ³ (n=183)	0,29 [0,16; 0,45] (n=66)	0,49 [0,27; 1,16] (n=61)	1,35 [0,52; 2,52] (n=58)	<0,001 p ₁₋₂ = 0,005 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Объем образования ОЩЖ, см ³ (при гистологическом исследовании, n=186)	0,4 [0,26; 1,01]	0,52 [0,39; 1,04]	1,4 [0,52; 3,12]	<0,001 p ₁₋₂ = 0,177 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
ПТГ, пг/мл (кровь, n=197)	143,33 [118; 191]	139 [110,7; 218,2]	139,4 [109,7; 239,5]	0,926
Кальций общий, ммоль/л (кровь, n=195)	2,81 [2,69; 2,96] (n=66)	2,82 [2,69; 2,9] (n=60)	2,77 [2,68; 2,99] (n=58)	0,927
Кальций ион., ммоль/л (кровь, n=160)	1,37 [1,31; 1,49] (n=52)	1,37 [1,31; 1,46] (n=53)	1,38 [1,33; 1,47] (n=46)	0,935

ПТГ, (в ткани, ИГХ, n=186) интенсивность экспрессии, клеток: 10-25% 25-75% >75%	36 (53,7%) 23 (34,3%) 8 (12%)	21 (34,4%) 35 (57,4%) 5 (8,2%)	26 (44,8%) 25 (43,1%) 7 (12,1%)	0,132
Антимитохондриальные антитела, (в ткани, ИГХ, n=186) интенсивность экспрессии, клеток: 10-25% 25-75% >75%	39 (58,2%) 26 (38,8%) 2 (3,0%)	39 (58,2%) 26 (38,8%) 2 (3,0%)	21 (36,2%) 28 (48,3%) 9 (15,5%)	0,040 p ₁₋₂ = 0,137 p₁₋₃ < 0,010 p ₂₋₃ = 0,345
Ki67, % (в ткани, ИГХ, n=186) 0% ≥ 0,5%	44 (65,7%) 23 (34,3%)	38 (62,3%) 23 (37,7%)	33 (56,9%) 25 (43,1%)	0,599
Клеточный состав (n=186) главные клетки оксифильный + смешанно клеточный вариант	47 (70,1%) 20 (29,9%)	46 (75,4%) 15 (24,6%)	40 (69%) 18 (31%)	0,704
Локализация ОЦЖ (n=186) верхняя нижняя атипичная + множественная	14 (20,9%) 39 (58,2%) 14 (20,9%)	17 (27,9%) 34 (55,7%) 10 (16,4%)	21 (36,2%) 26 (44,8%) 11 (19%)	0,391

* Для количественных признаков приводится медиана, нижний и верхний квартили - Me [Q1;Q3]; для качественных признаков абсолютные и относительные частоты (n, %)

** Для критериев χ^2 и Краскела-Уоллиса, пороговый $P_0=0,0035$ (после применения поправки Бонферрони)

*** Для признаков с рассчитанным уровнем $p<0,05$, проведен попарный анализ с использованием критерия Манна-Уитни ($P_0 = 0,017$)

В результате, между группами с различной интенсивностью накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ не было обнаружено статистически значимых различий по данным ИГХ-исследования образований ОЦЖ (экспрессии антимитохондриальных антител, ПТГ, и показателем пролиферативной активности Ki67), а также по различному клеточному составу (преобладанием оксифильных клеток/главных клеток/смешанным вариантом строения) или локализации образований ОЦЖ. Следует отметить, что ввиду необходимости внесения поправки Бонферрони, зависимость степени экспрессии антимитохондриальных антител ($p=0,040$) также не является значимой, однако может рассматриваться на уровне статистической тенденции.

При перекрестном сравнении методов визуализации, по объему образований ОЩЖ, между собой - статистически значимых различий между группами УЗИ и ОФЭКТ/КТ не выявлено (0,56 [0,29; 1,50] см³ против 0,47 [0,25; 1,60] см³, p=0,687). После применения поправки Бонферрони, не выявлены статистически значимые различия также и между объемом ОЩЖ при УЗИ и по данным гистологического исследования (0,56 [0,29; 1,50] см³ против 0,64 [0,32; 1,56] см³, p=0,381).

Затем, после применения критерия χ^2 и критерия Краскела-Уоллиса для признаков с рассчитанными уровнями значимости p<0,05. Дополнительно был проведен попарный анализ с использованием критерия Манна-Уитни. Полученные результаты свидетельствуют о наличии статистически значимых различий между группами (интенсивностью накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ), по объему образований ОЩЖ, а также, получена статистически значимая зависимость интенсивности экспрессии антимитохондриальных антител, по данным ИГХ-исследования удаленных образований ОЩЖ и степени накопления РФП между группами 1 и 3 (низкая и высокая интенсивность накопления РФП).

С целью выявления предикторов накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ был проведен порядковый логистический регрессионный анализ. Анализируемый отклик – степень накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ. Набор предикторов был выбран экспертно из исходно включенных: уровень ПТГ и кальция общего крови, наибольший размер образований ОЩЖ по УЗИ и ОФЭКТ/КТ, сопутствующие заболевания ЩЖ. Наилучшими характеристиками обладала прогностическая модель, включившая единственный предиктор - объем образований ОЩЖ по данным УЗИ (табл.9).

Таблица 9. Коэффициент объема образования ОЩЖ по УЗИ, ранжированного по силе влияния на зависимую переменную

Фактор	Оценка	95% ДИ	p
Объем по УЗИ	0,193	0,054; 0,333	0,007

Полученная порядковая регрессионная модель оказалась статистически значимой, p<0,001 (χ^2). Пороговые оценки параметров регрессии для зависимой переменной приведены в таблице 10.

Таблица 10. Пороговые оценки параметров регрессии

Значения зависимой переменной	Оценка
Степень накопления РФП отсутствует или слабая (-/+)	Выше 1,058
Степень накопления РФП умеренная (++)	-1,058
Степень накопления РФП выраженная (+++)	-0,403

На основании полученных оценок параметров регрессии, возможна оценка вероятности степени накопления РФП (+++) и (-/+) по интенсивности, представленный в виде следующей формулы:

$$P_{,\%} = e^z / (1 + e^z) * 100\%;$$

$$z = -1,058 + 0,193 * X_{\text{УЗИ}}$$

На основании полученных оценок параметров регрессии был разработан алгоритм расчета вероятности степени накопления РФП (+++) и (++) по интенсивности, представленный в виде следующей формулы:

$$P_{,\%} = e^z / (1 + e^z) * 100\%;$$

$$z = -0,403 + 0,193 * X_{\text{УЗИ}}$$

Матрица классификации модели представлена в таблице 11.

Таблица 11. Матрица классификации порядковой логистической регрессионной модели дифференциальной диагностики образований ОЩЖ ($p < 0,001$, χ^2)

Степень захвата РФП (- или +) / ++ / +++	Оценка моделью степени захвата РФП			Всего
	1 группа	2 группа	3 группа	
1 группа	<u>51 (87,9%)</u>	4 (6,9%)	3 (5,2%)	58 (100%)
2 группа	40 (71,4%)	12 (21,4%)	4 (7,1%)	56 (100%)
3 группа	21 (38,9%)	15 (27,8%)	18 (33,3%)	54 (100%)
Всего	112 (66,7%)	31 (18,5%)	25 (14,9%)	168 (100%)

Таким образом, в результате оценки качества модели: ДЧ составляет 48% (95%ДИ: 40% - 56%). Однако, отсутствующая или слабая степень накопления РФП (-/+) правильно классифицируется в 88% случаев (95%ДИ: 77% - 95%), а степень накопления РФП высокой интенсивности (+++) правильно прогнозируется с вероятностью 72% (95%ДИ: 51% - 88%). Данная модель может применяться для прогнозирования низкого или отсутствующего захвата РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ исходя из размеров образований ОЩЖ, полученных по данным УЗИ. При построении модели были включены только пациенты не имеющих пропусков в данных для всех исследуемых предикторов ($n=168$).

Для дальнейшего анализа с построением альтернативной модели методом логистического регрессионного анализа и ROC-кривой, были объединены степень накопления РФП умеренной (++) и высокой (+++) в группу 1, а отсутствующая или слабая степень накопления РФП (-/+) переклассифицированы в группу 0. Анализируемый отклик – умеренная/высокая степень накопления РФП и отсутствующая/слабая степень накопления РФП.

В анализ было включено 13 потенциальных предикторов:

- Возраст, лет
- Пол (ж/м)
- ПТГ в крови, пг/мл
- Кальций общий в крови, ммоль/л
- Наибольший размер образований ОЦЖ по данным УЗИ, см
- Объем образований ОЦЖ по данным УЗИ, см³
- Локализация образования ОЦЖ (типичная)
- Локализация образования ОЦЖ (атипичная)
- Сопутствующая узловатая патология ЦЖ
- Сопутствующая функциональная патология ЦЖ
- Операции на шее в анамнезе по поводу заболеваний ЦЖ или ОЦЖ
- Наличие костных осложнений ГПТ
- Наличие висцеральных осложнений ГПТ

Выполнен логистический регрессионный анализ, выбранные предикторы представлены в таблице 12 (n=167).

Таблица 12. Предикторы, включенные в логистическую регрессионную модель

Предикторы	ОШ [95% ДИ]	P
Возраст, лет	0,982 [0,951; 1,015]	0,297
Пол (ж/м)	1,000 [0,998; 1,002]	0,513
ПТГ в крови, пг/мл	0,728 [0,127; 4,148]	0,721
Кальций общий в крови, ммоль/л	1,397 [0,804; 2,429]	0,235
Наибольший размер образований ОЦЖ по УЗИ, см	1,016 [0,859; 1,203]	0,845
Объем образований ОЦЖ по УЗИ, см ³	0,655 [0,186; 2,305]	0,510
Локализация (типичная)	1,529 [0,511; 4,571]	0,257
Локализация (атипичная)	0,899 [0,335; 2,409]	0,383
Сопутствующая узловатая патология ЦЖ	0,490 [0,241; 0,993]	0,047
Сопутствующая функциональная патология ЦЖ	1,486 [0,630; 3,506]	0,365

Операции на шее в анамнезе по поводу заболеваний ЩЖ или ОЩЖ	0,775 [0,164; 3,660]	0,748
Наличие костных осложнений ГПТ	1,627 [0,804; 3,293]	0,175
Наличие висцеральных осложнений ГПТ	2,162 [0,853; 5,481]	0,103

Полученная многомерная логистическая регрессионная модель обладает приемлемым качеством прогнозирования (критерий Хосмера-Лемешоу = 4,6301), $p=0,796$. С целью оценки диагностической точности модели был проведен ROC-анализ ($AUC=0,707$), что свидетельствует о средней диагностической точности.

Сопутствующая патология ЩЖ обладает обратной корреляционной связью со степенью накопления РФП. Таким образом, при наличии сопутствующей узловой патологии ЩЖ, снижается вероятность накопления РФП в образованиях ОЩЖ до 5 раз.

Матрица классификации для отрезной точки объема ОЩЖ - 0,5 см³ (принята по умолчанию) представлена в таблице 13.

Таблица 13. Матрица классификации 168 пациентов с ПГПТ, логит-функция при отрезной точке 0,5 см³

		Степень накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ	
		(++), (+++)	(-/+)
Логит-функция	$\geq 0,5$	101	36
	$< 0,5$	9	22

Операционные характеристики отрезной точки ($n=168$):

- ДЧ = 92% (95%ДИ: 85%-96%)
- ДС = 38% (95%ДИ: 26%-52%)
- ПЦПР = 74% (95%ДИ: 66%-81%)
- ПЦОР = 71% (95%ДИ: 52%-86%)

Таким образом, представленная модель может прогнозировать отсутствующее или низкоинтенсивное накопление РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, в случаях, когда объем образований ОЩЖ по данным УЗИ $< 0,5$ см³ (ПЦОР 71%), но может быть рекомендована только с поправкой на широкий ДИ ПЦОР (52-86%).

Был проведен ROC-анализ, с целью получить отрезную точку для объема образования ОЦЖ по данным УЗИ в отношении интенсивности накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ (рисунок 23). $AUC=0,775$ (95%ДИ 0,697; 0,853), что свидетельствует о средней диагностической точности изучаемого предиктора.

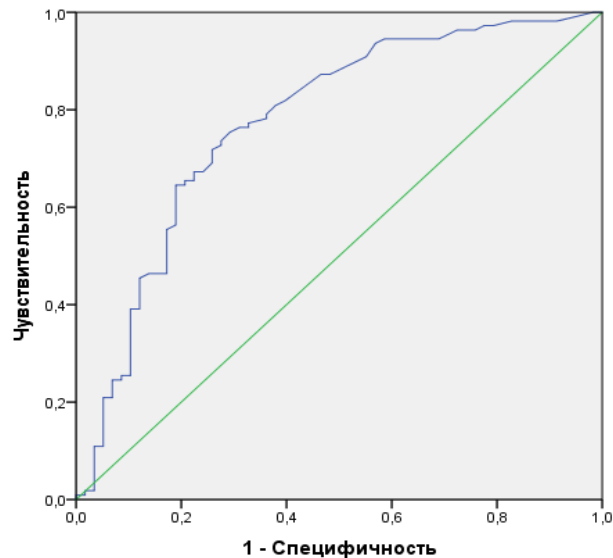


Рисунок 23. ROC-анализ объема образования ОЦЖ по данным УЗИ для дифференцирования интенсивности накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ (n=168)

В соответствии с поставленной задачей, поиска отрезной точки объема образований ОЦЖ для прогнозирования, отсутствующего/слабого накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, применен критерий баланса ПЦПР и ПЦОР (рисунок 24):

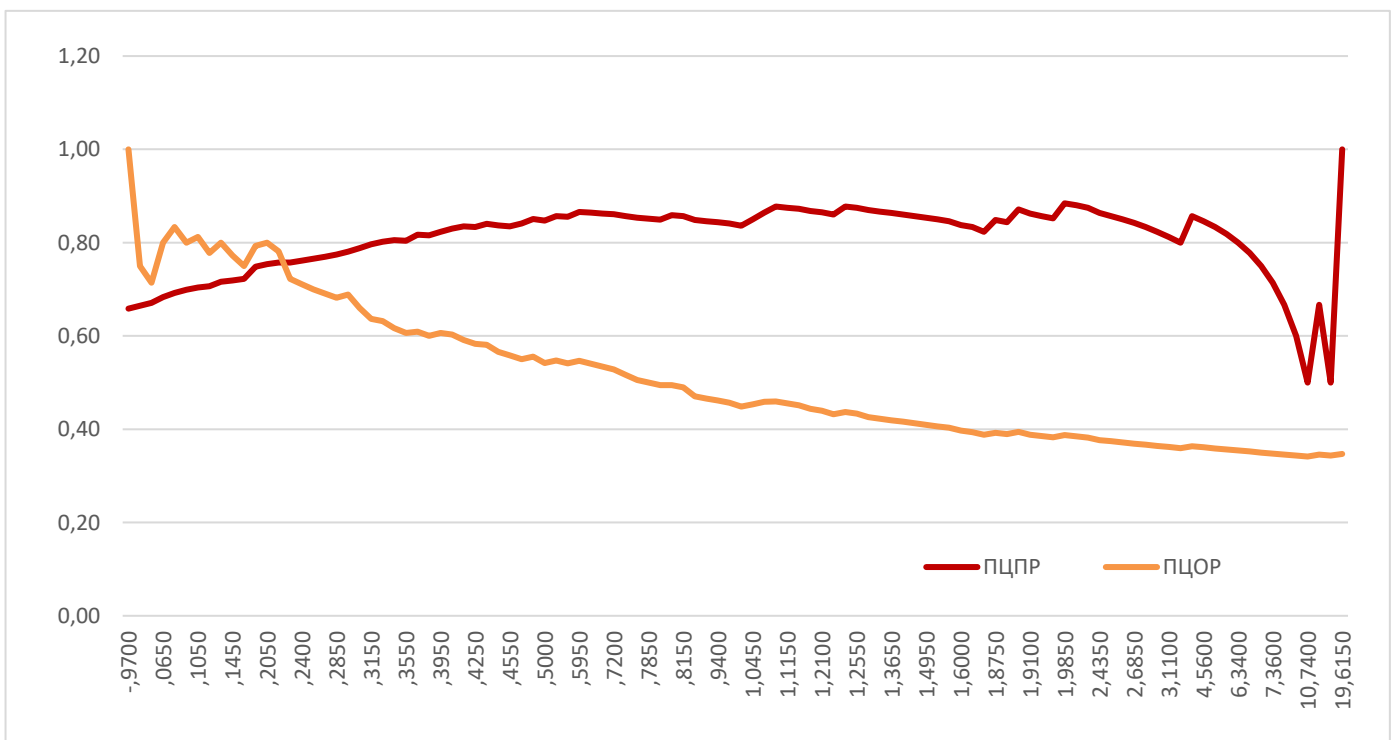


Рисунок 24. График критерия баланса ПЦПР и ПЦОР с отрезной точкой 0,215 см³.

Таким образом, полученная отрезная точка равна 0,215 см³ или линейный размер образования ОЩЖ менее 4-5 мм соответственно.

Матрица классификации для данной отрезной точки представлена в таблице 14.

Таблица 14. Матрица классификации 168 пациентов с ПГПТ по объему образования ОЩЖ по данным УЗИ с отрезной точкой 0,215 см³

		Степень накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ	
		(++), (+++)	(-/+)
Объем по УЗИ	≥0,215	104	34
	<0,215	6	24

Операционные характеристики отрезной точки (n=168):

- ДЧ = 95% (95% ДИ: 90%-99%)
- ДС = 41% (95% ДИ: 29%-55%)
- ПЦПР = 75% (95% ДИ: 67%-82%)
- ПЦОР = 80% (95% ДИ: 61%-92%)

ПЦПР и ПЦОР рассчитаны в предположении репрезентативности выборки (т.е. соответствия соотношения степени накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ в образованиях ОЩЖ в исследуемой выборке, по отношению к этому же соотношению в целевой популяции).

Представленная модель статистически значимо не отличается от предыдущих, так как получены пересекающиеся ДИ, но, является более предпочтительной в связи с простотой и доступностью данных для прогнозирования. Данная модель может применяться для прогнозирования отсутствующего или низкоинтенсивного захвата РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ (ПЦОР 80%) исходя из результатов УЗИ, при объеме образований ОЩЖ < 0,215 см³ (линейный размер образований ОЩЖ ≤ 5мм). Примечательно, что данное значение меньше фактического порогового, заявленного в качестве разрешающей способности большинства ОФЭКТ/КТ гамма-камер и равного 7-8 мм.

3.5 Интраоперационная навигация

Апробирована и внедрена в практическую деятельность центра приборная база для интраоперационной навигации в эндокринной хирургии (гамма-зонд для поиска патологически измененных ОЩЖ и верификации удаленных образований ОЩЖ наравне с интраоперационным определением ПТГ и срочным гистологическим исследованием; ФАГ с ICG, в качестве метода, позволяющего локализовать образования ОЩЖ интраоперационно, а также оценивать

кровоснабжение, а, следовательно, и жизнеспособность ОЦЖ, например, при операциях на ЩЖ, в качестве предиктора развития послеоперационного гипопаратиреоза).

Гамма-зонд:

В ходе эксперимента была определена оптимальная активность ^{99m}Tc -МИБИ для проведения операций с гамма-навигацией на тестовой выборке из 10 пациентов, задачей которого было выявить закономерности очагового и фонового накопления РФП усредненного пациента. Навигационная активность ^{99m}Tc -МИБИ (от 55 до 450 МБк) вводилась за 30-180 минут до операции. Поиск образования ОЦЖ производили визуально, учитывая данные предоперационной топической диагностики (УЗИ, КТ, сцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ), гамма-зонд использовали в качестве подтверждения удаления функционирующей ткани ОЦЖ. После удаления, в течение 10 минут проводили *in vitro* исследование удаленной ткани в доз-калибраторе, с регистрацией остаточной активности РФП в ткани удаленной ОЦЖ, подтверждая полученные с прибора данные. В ходе исследования измерялись показатели до операции в предполагаемой зоне; кроме того, фон от сердца (счет 140-190), от мочевого пузыря (счет 100-150), нижних конечностей (счет 10-15), а также в операционном поле: ЩЖ, ОЦЖ, аденома ОЦЖ, мышцы, жировая ткань. После анализа тестовых данных 10 пациентов, наблюдается уменьшение погрешности (девиации) измерения счета при увеличении введенной активности (более 150 МБк, до 300 МБк) и времени до измерения во время операции, таким образом, была определена оптимальная активность ^{99m}Tc -МИБИ. Рекомендуется вводить ~300 МБк ^{99m}Tc -МИБИ, за 60-90 минут до операции (перед премедикацией). По данной методике было выполнено 30 операций с применением одноканального гамма-зонда, в 100% случаев достигнуто снижение уровня излучения после удаления функционально активного образования ОЦЖ на 20% и более, что свидетельствовало о радикальности хирургического лечения. Важно отметить, что применение гамма-зонда позволяет идентифицировать образования ОЦЖ интраоперационно, еще до их удаления, но в большей степени информативно для верификации уже удаленных, кандидатных образований. В качестве дополнительного контроля радикальности хирургического лечения определялся интраоперационно ПТГ (0', 15' после удаления образования ОЦЖ) и выполнялось плановое гистологическое исследование удаленного материала. В 6 случаях из 30, ход операции был изменен (продолжен в виде односторонней ревизии мест типичного расположения ОЦЖ), в связи с отсутствием снижения уровня излучения по данным получаемым с гамма-зонда, после удаления одного кандидатного образования. Специальный отбор пациентов отсутствовал, были включены 30 пациентов в случайном порядке, с положительным результатом планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, с ^{99m}Tc -МИБИ.

Клинический случай №1:

Пациент К. 70-ти лет, более 30 лет страдает от МКБ, неоднократно оперирован

(дистанционные и контактные литотрипсии). В течение последних 5-ти лет отмечается усиление образования конкрементов, кроме того, снижение СКФ (по СКД-ЕРІ) до 52 мл/мин/1,73м². За 2 месяца проведено 3 контактные литотрипсии. В анамнезе простатэктомия в 2008г., по поводу РПЖ. В 2017г. впервые исследован уровень ПТГ и кальция, зафиксировано повышение ПТГ до 16,3 пмоль/л (1,6-6,9) и кальция общего - 2,92 ммоль/л (2,15-2,55); ионизированного - 1,49 ммоль/л (1,03-1,29); кальция в суточной моче - 11,55 ммоль/сут (2,5-7,5). При УЗИ двусторонний МУЗ, слева (TIRADS 4a) до 2 см. в диаметре, гипоехогенные образования у нижнего полюса правой и в средней трети левой доли ЩЖ (гиперплазированные ОЩЖ?). Пациенту неоднократно проводилась ТАБ узловых образований ЩЖ, по результатам цитологического исследования справа получена цитологическая картина, соответствующая коллоидному зубу. Была выполнена планарная сцинтиграфия (рисунок 25) и ОФЭКТ/КТ (рисунок 26) с ^{99m}Tc-технетрилом, на ранних и отсроченных снимках определяются участки гиперфиксации радиоиндикатора в проекции нижней трети правой доли и средней и нижней трети левой доли ЩЖ. По данным ОФЭКТ/КТ позади нижнего полюса правой доли определяется образование с четкими ровными контурами, округлой формы, рентгеновская плотностью - 43 НУ, линейными размерами 18x14x13 мм, активно накапливающее радиометку – образование ОЩЖ. В нижней трети левой доли (интратиреоидно) определяется образование округлой формы, линейными размерам 29x26x29 мм, с кальцинатами, без четких границ с тканью ЩЖ, рентгеновской плотностью 30 НУ, активно накапливающее РФП. Также, позади средней трети левой доли определяется образование округлой формы, рентгеновской плотностью 32 НУ, линейными размерами 16x12x12 мм, не накапливающее радиоиндикатор (узел ЩЖ? лимфоузел?). В других областях шеи и верхнего средостения патологического очагового накопления РФП не выявлено.

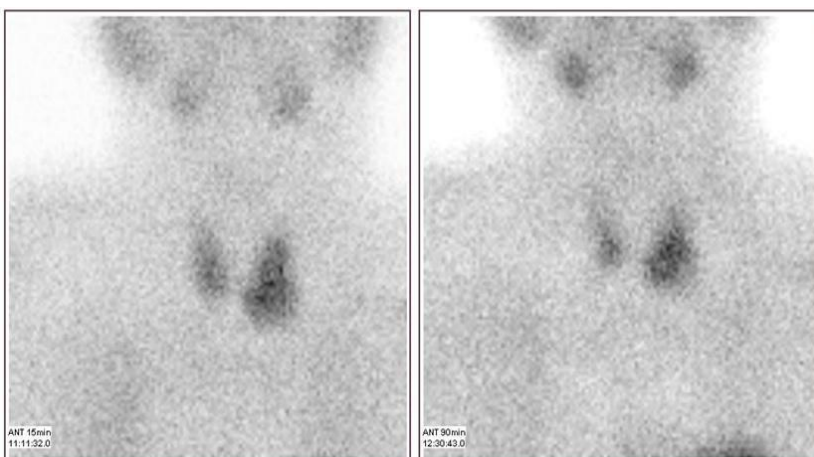


Рисунок 25. Планарная сцинтиграфия ОЩЖ с ^{99m}Tc-технетрилом в раннюю (слева) и отсроченную (справа) фазу, отчетливо образования ОЩЖ не визуализируются, обращает на себя внимание длительное удержание РФП в левой доле ЩЖ.

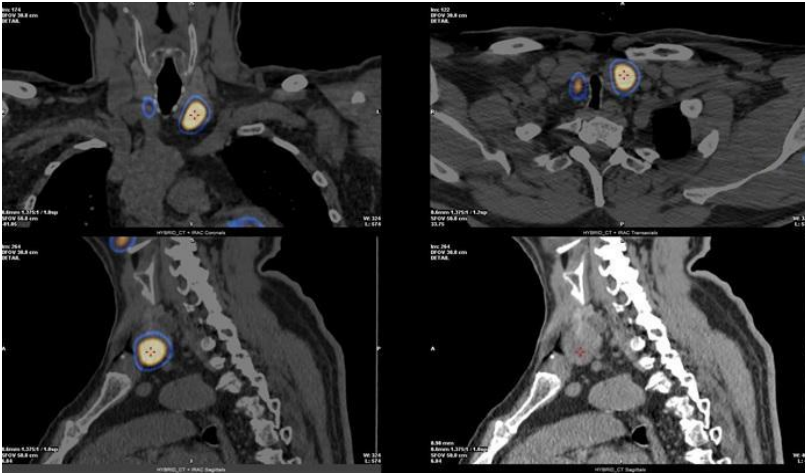


Рисунок 26. ОФЭКТ/КТ ОЩЖ с ^{99m}Tc -технетрилом в раннюю фазу, визуализируется образование правой нижней ОЩЖ и узел левой доли ЩЖ активно накапливающий РФП.

С учетом полученных данных было принято решение выполнить оперативное вмешательство в объеме гемитиреоидэктомии слева, удаления образования правой нижней ОЩЖ, ревизии в зоне левой верхней ОЩЖ, под контролем интраоперационного гамма-зонда. За 60 минут до операции пациенту была введена диагностическая активность ^{99m}Tc -технетрила, 150 МБк. Интраоперационно проводился поиск образований ОЩЖ: позади верхнего и нижнего полюсов левой доли, удаленные образования расценены как л/у, так как не произошло снижения излучения над операционным полем после их удаления. Образование, расположенное непосредственно позади и латерально, вплотную к нижнему полюсу правой доли, расценено как образование ОЩЖ, так как фиксировалось снижение излучения над операционным полем более чем на 20%, от исходного (рисунок 27).



Рисунок 27. Интраоперационное использование одноканального гамма-зонда, через 60 минут после введения 150 МБк ^{99m}Tc -технетрила (слева); контроль излучения в удаленном образовании, предположительно ОЩЖ, вне операционного поля (справа).

Достигнуто адекватное снижение уровня ПТГ в раннем послеоперационном периоде - до 13,6 пг/мл (N=15-65 пг/мл). По результатам планового гистологического исследования: в левой доле обнаружена фрагментированная фолликулярная аденома ЩЖ (положительная экспрессия

тиреоглобулина в клетках опухоли), частично инкапсулированная папиллярная микрокарцинома ЩЖ, с инвазивным ростом в капсулу доли, а также узел ФРЩЖ с двумя участками инвазии в сосуды капсулы железы, прилежащий к левой доле лимфоузел с микрометастазом высокодифференцированного РЩЖ, вероятнее всего ФРЩЖ и аденома ОЩЖ из главных клеток, альвеолярного строения.

Учитывая морфологические данные, вторым этапом выполнена окончательная тиреоидэктомия, центральная лимфодиссекция. При морфологическом исследовании: в правой доле обнаружены 2 инкапсулированных узла ПРЩЖ фолликулярного строения, без признаков инвазивного роста в капсулу доли и одна ОЩЖ нормального гистологического строения. Таким образом, диагноз ПММР: ФРЩЖ II стадии (pT2ViN1aM0), ПРЩЖ (pT1a(m)N0M0); РПЖ, состояние после хирургического лечения. ПГПТ, аденома правой нижней ОЩЖ. Первичный послеоперационный гипотиреоз.

Согласно рекомендациям EANM 2009 и АТА 2015, пациент относится к группе промежуточного риска рецидива РЩЖ, в связи с чем, на фоне 4-х недельной отмены левотироксина натрия, была проведена радиойодаблация активностью ^{131}I 1,1 ГБк (уровень стимулированного ТГ 9,60 нг/мл). По результатам посттерапевтической сцинтиграфии всего тела (СВТ), отмечено накопление ^{131}I в проекции ложа ЩЖ, что соответствует остаточной тиреоидной ткани. Пациент динамически наблюдался в течение года, отмечено уменьшение камнеобразования, улучшение общего самочувствия. Через год после радиойодтерапии выполнена диагностическая СВТ с введением 74 МБк ^{131}I на фоне отмены левотироксина натрия сроком на 4 недели, выявлено накопление РФП (0,9 %) в нижней трети шеи, соответствующее образованию с неровными контурами 7х6мм, рентгеновской плотностью - 70 НУ. Проведена повторная РЙТ активностью ^{131}I 5,0 ГБк (уровень стимулированного ТГ 4,2 нг/мл), при посттерапевтической СВТ накопление ^{131}I соответствует выявленному образованию, других патологических очагов накопления не отмечено. Пациент наблюдается в течение 4-х лет, данных за рецидив заболевания не получено.

Заключение:

Приведенный клинический случай иллюстрирует сочетание первично-множественного, метахронного рака (ДРЩЖ с метастазами в лимфоузлы центральной клетчатки шеи и РПЖ) и ПГПТ с неоднозначной топической локализацией по результатам двух основных методов обследования. На данном примере показаны недостатки различных методов визуализации, которые в комбинации позволяют получить дополнительную информацию о заболевании и выбрать оптимальную лечебную тактику. РЩЖ не был диагностирован по результатам ТАБ, вероятнее всего это связано с фолликулярным строением опухоли, однако был заподозрен по данным сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ. Чрезвычайно важно проводить обследование пациента последовательно, «от простого к сложному», а при получении противоречивых результатов использовать методы «экспертной диагностики».

В повседневной практике следует обратить внимание на сочетание ПППТ и ДРЩЖ, на сегодняшний день не выявлено никакой генетической предрасположенности, кроме МЭН-синдрома (в комбинации с медуллярным раком ЩЖ). При выявлении узлов в ЩЖ накапливающих ^{99m}Tc -МИБИ, крайне важно проводить ТАБ и оценивать состояние регионарных лимфатических узлов шеи по УЗИ для выбора правильного объема хирургического лечения. Технология одноканального гамма-зонда позволяет проводить дифференциальную диагностику кандидатных образований на шее интраоперационно, снижая тем самым частоту персистенции ГПТ, по причине не радикальной хирургии.

Флуоресцентная ангиография:

При обобщении результатов 15 операций, выполненных по поводу ПППТ, с применением технологии ФАГ (краситель – ICG, индоцианин зеленый), показано, что при использовании методики с целью поиска измененных ОЩЖ, имеются свои ограничения, ввиду активного кровоснабжения близлежащих структур на шее, что затрудняет дифференциальную диагностику образований. При ПППТ метод ФАГ, может быть наиболее эффективен в случае хирургического лечения после ранее проведенной тиреоидэктомии или гемитиреоидэктомии, если образование ОЩЖ локализуется на стороне удаленной доли ЩЖ. Альтернативная область применения вышеуказанной методики - прогнозирование риска развития послеоперационного гипопаратиреоза после операций на ЩЖ (или сочетанных операций на ЩЖ и ОЩЖ), в особенности, при наличии в анамнезе ранее проведенных хирургических вмешательств на органах шеи (при рецидиве или персистенции заболевания). По интенсивности кровоснабжения ОЩЖ можно судить об их жизнеспособности и принимать решение о назначении терапии препаратами активных метаболитов 25(OH)-D и/или кальция.

Клинический случай №2:

Пациентка В., 46 лет, в 2004 году впервые, по данным УЗИ, выявлено узловое образование правой доли ЩЖ диаметром 20 мм, подозрительное в отношении злокачественности. По месту жительства проведена экстрафасциальная гемитиреоидэктомия справа с удалением перешейка. По предоставленному гистологическому заключению – картина фолликулярной аденомы правой доли ЩЖ с вторичными изменениями в виде склероза и кальциноза. Материал не доступен для пересмотра. В 2009 году диагностирован нефросклероз на фоне хронического пиелонефрита, нефролитиаз, впервые зафиксировано снижение фильтрационной функции почек (креатинин 110 мкмоль/л, СКФ 51 мл/мин/1,73м²), а также повышение уровня ПТГ до 2500 пг/мл (15-65), общего кальция до 3,36 ммоль/л (2,15-2,55). В декабре 2010 года госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. При поступлении уровень ПТГ составил 3910 пг/мл (15-65), альбумин-скорректированного кальция 3,26 ммоль/л (2,15-2,55), ионизированного кальция (Ca⁺⁺) 1,67 ммоль/л (1,03-1,29), фосфора 1,5 ммоль/л (0,74-1,52), креатинина 287 мкмоль/л (СКФ 15 мл/мин/1,73м²). По данным УЗИ визуализировалось образование левой верхней ОЩЖ размерами

68 x 32 x 26 мм, активно накапливающее ^{99m}Tc -технетрил при планарной сцинтиграфии. Дополнительно проводилась МСКТ органов грудной клетки, по результатам которой выявлены очаги диаметром 5,5 -7,5 мм в среднем и нижнем легочных полях слева и в среднем легочном поле справа (самые крупные в S4). Дифференциальный диагноз между поствоспалительными изменениями и вторичными очаговыми образованиями не представлялся возможным.

Проведено удаление левой нижней ОЩЖ с резекцией левой доли ЩЖ. Интраоперационно обращало на себя внимание дополнительное образование 10 мм в диаметре каменистой плотности в нижнем полюсе левой доли ЩЖ, которое также было удалено хирургически. Через 15 минут после удаления образования ОЩЖ отмечалось значимое снижение уровня ПТГ с 2259 до 230,9 пг/мл, что свидетельствовало о радикальности операции.

При плановом гистологическом исследовании, на разрезе опухоль представлена множеством сливающихся бело-желтых узелков с темно-багровыми включениями и участками розоватого цвета в центре. При микроскопическом анализе визуализирована опухоль смешанного клеточного состава, преимущественно из главных, оксифильных, транзиторных и вакуолинизированных клеток ОЩЖ. В основном, клетки имели крупный размер с увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, а также наблюдались небольшие группы с резко выраженным ядерным полиморфизмом. Новообразование характеризовалось смешанным строением с формированием солидных, трабекулярных и фолликулярных структур с узлообразованием. В опухоли отмечались участки кровоизлияний различной степени давности, «ложных» кист, заполненных геморрагическим содержимым, фокус некроза, полосы фиброза. Опухоль прорастала за пределы собственной капсулы в окружающие мягкие ткани и на ограниченном участке - в ткань ЩЖ. Таким образом, диагноз - РОЩЖ pT2Nx (в соответствии TNM классификации, AJCC от 2017 г). При проведении дополнительного ИГХ-исследования - клетки опухоли диффузно интенсивно экспрессировали ПТГ, индекс пролиферации Ki-67 подсчитанный в очагах наибольшей пролиферации (“горячие точки”) составил 5%.

На протяжении последующих 3-х лет сохранялась ремиссия ГПТ с тенденцией к гипокальциемии на фоне приема активных метаболитов 25(OH)-D и карбоната кальция. Уровень СКФ оставался стабильным в пределах 12-15 мл/мин/1,73 м². По данным МСКТ органов грудной клетки в динамике - очаги в легких сохранялись в прежних размерах и количестве. С 2014 года стала прогрессивно снижаться СКФ вплоть до развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). После формирования артериовенозной фистулы на правом предплечье начата заместительная почечная терапия программным гемодиализом.

В 2017 году диагностирован структурный рецидив карциномы ОЩЖ. При УЗИ определялись множественные гипоэхогенные образования размером до 4-8 мм вокруг нижнего сегмента левой доли ЩЖ и в ее ложе справа. Несмотря на выявленный рецидив рака ОЩЖ, у пациентки сохранялась нормокальциемия (кальций общий 2,47 ммоль/л), гиперфосфатемия (фосфор 3,2 ммоль/л), ПТГ составлял 1713 пг/мл (15-65). Учитывая множественные измененные

лимфатические узлы при УЗИ и данные лабораторных исследований, было принято решение о консервативной терапии цинакальцетом (30 мг в сутки) и фосфатбиндером (севеламер 800 мг 3 раза в сутки). На фоне проводимой терапии отмечено снижение ПТГ до 679 пг/мл, фосфора до 2,28 ммоль/л, уровень кальция оставался в пределах референсного диапазона (кальций общий - 2,49 ммоль/л). Доза цинакальцета увеличена до 60 мг в сутки, севеламера до 800 мг по 2 капсуле 3 раза в сутки. Кроме того, в связи со значимым снижением МПК в бедренной кости до -2,5 SD, в L1-L4 до -2,6 SD, в лучевой кости до -4,8 SD по Т-критерию инициирована терапия ибандроновой кислотой (3 мг в/в 1 раз в 3 месяца).

В 2018 году зафиксирована отрицательная динамика в виде увеличения размеров и количества образований в ложе ЩЖ. При УЗИ в проекции левой доли визуализированы множественные образования пониженной эхогенности размерами 12 x 7 мм, 9 x 6 мм, 11 x 6 мм и 9 x 5 мм, книзу на 1,4 см – отмечено появление нового образования до 0,6 см в диаметре. По данным планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом, над яремной вырезкой претрахеально, несколько правее срединной линии, дополнительно фиксировалось образование округлой формы с четкими контурами, неоднородной структуры размерами 14 x 10 x 15 мм, интенсивно накапливающее РФП (рисунок 27). Вторым этапом выполнена диагностическая сцинтиграфия всего тела с ^{131}I для верификации характера поражения лимфатических узлов шеи, очаговых образований в легких и их дифференциальной диагностики с метастазами ДРЩЖ (рисунок 28). Дополнительно была выполнена ТАБ образования со смывом из иглы на ПТГ и ТГ.

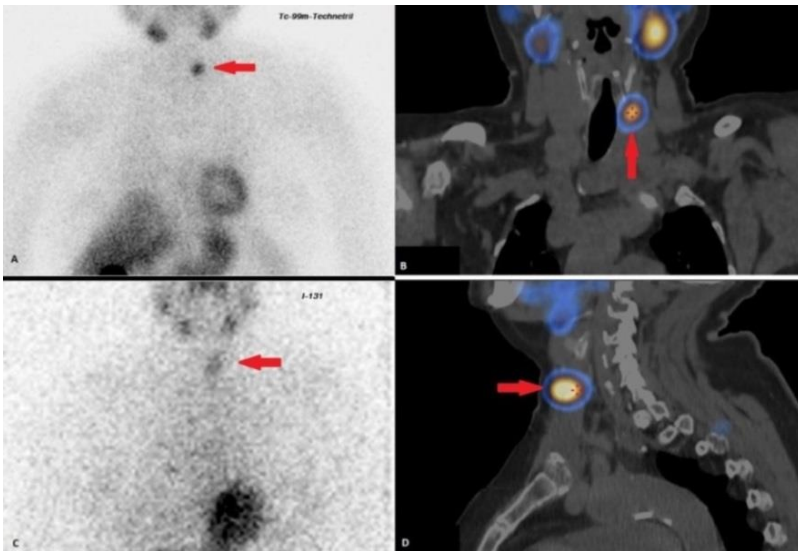


Рисунок 28. А - планарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом, визуализируется очаговое накопление РФП в проекции средней/нижней трети ложа ЩЖ слева (→); В - ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -технетрилом, исследования выполнены через 1,5 часа после введения РФП. (Визуализируется образование с гиперфиксацией РФП, расположенное слева в ложе ЩЖ (→); С – фрагмент планарной сцинтиграфия с ^{131}I с низкоинтенсивным накоплением ^{131}I в проекции ложа левой доли ЩЖ (→); D - ОФЭКТ-КТ с I-131 выполненная после 48 часов с момента введения РФП. Визуализируется ткань, накапливающая ^{131}I , в проекции ложа ЩЖ слева (→).

Принимая во внимание данные сцинтиграфии и результаты смыва с пункционной иглы на ПТГ (>5000 пг/мл) и ТГ (150 пг/мл) – образование, по всей видимости, представлено конгломератом тиреоидной и паратиреоидной ткани. Учитывая верифицированный рецидив РОЦЖ и отрицательную динамику в виде увеличения размеров и количества очагов, в марте 2019 года проведена окончательная тиреоидэктомия с тотальной паратиреоидэктомией и центральной лимфодиссекцией, с использованием методов интраоперационной навигации (одноканальный гамма-зондом, Gamma Probe2 и ФАГ с ICG, SPY3000). Интраоперационно определялось образование в ложе ЩЖ слева, активно накопившее ^{99m}Tc -технетрилом и обильно кровоснабжаемое по данным ФАГ с ICG (рисунок 29).

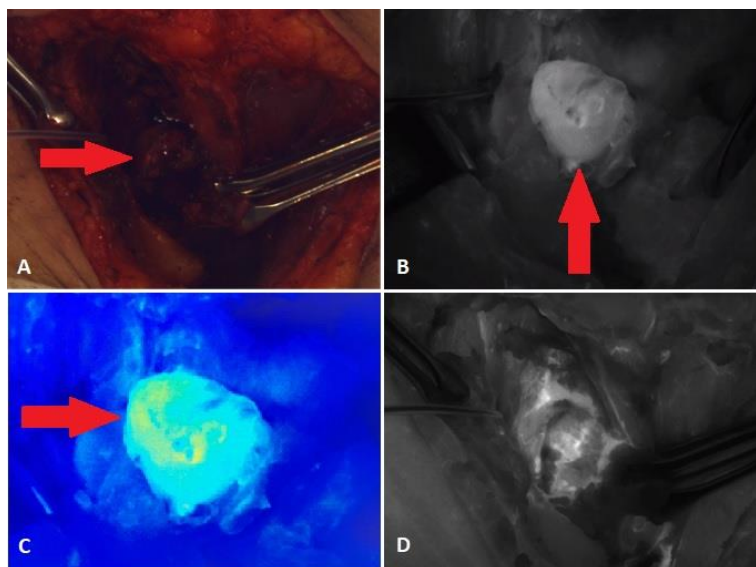


Рисунок 29. Операционное поле (А) в видимом спектре, осуществлен доступ к образованию; в инфракрасном спектре, при выключенном свете (В,С); после удаления образования (D), (→) указан конгломерат опухолевой ткани в ложе левой доли ЩЖ.

В доставленном для гистологического исследования материале визуализирована жировая клетчатка размером 30 x 25 x 20 мм, в которой определялся узел диаметром 15 мм белесоватого цвета плотной консистенции. Рядом с узловым образованием обнаружены мелкие структуры, диаметром до 5 мм серо-розового цвета. Микроскопическое исследование определило очаг роста РОЦЖ (диаметром около 15 мм) в жировой клетчатке, а также два лимфатических узла с субтотальным замещением метастазами ПРЦЖ, фолликулярного варианта строения. В прилежащих скелетных мышцах наблюдались очаги роста РОЦЖ и ПРЦЖ. Морфологическое строение РОЦЖ схоже с гистологической картиной карциномы ОЩЖ, удаленной в 2010 г.

В послеоперационном периоде назначен альфакальцидол 2 мкг в сутки, карбонат кальция 1500 мг в сутки, левотироксин натрия 100 мкг. На фоне терапии отмечена положительная динамика показателей: ПТГ - 160 пг/мл, достигнута нормокальциемия (альбумин-скорректированный кальций - 2,53 ммоль/л, Ca^{++} - 1,23 ммоль/л, фосфор - 1,0 ммоль/л).

По данным инструментальной диагностики в 2019 году (УЗИ, МСКТ, ОФЭКТ/КТ) сохраняется структурный рецидив заболевания с множественными метастазами РОЦЖ в лимфатические узлы

шей и легкие. Однако, ввиду стабилизации заболевания, общего соматического состояния пациентки, а также, учитывая отсутствие неконтролируемой гиперкальциемии, принято решение продолжить динамическое наблюдение.

Заключение:

В представленном случае, в первую очередь, манифестировала патология ЩЖ, однако, выбранный нерадикальный объем хирургии в 2004 году привел к дальнейшему прогрессированию заболевания. Кроме того, диагноз ПРЩЖ был установлен отсрочено, при гистологическом исследовании послеоперационного материала, полученного после повторного хирургического вмешательства по поводу рецидива РОЩЖ. Гистологические препараты от 2004г для пересмотра не доступны, однако, микроскопическое описание препаратов от первой операции («фолликулярная аденома узла правой доли с вторичными изменениями в виде склероза и кальциноза») и строение метастазов от 2019 г. (фолликулярный вариант ПРЩЖ) позволяют предположить наличие первичного очага опухоли в удаленной доле ЩЖ от 2004г. Диагностика карциномы ОЩЖ на дооперационном этапе и в ходе хирургического вмешательства - сложная задача. Определяющее значение имеет опыт эндокринного хирурга, который интраоперационно может заподозрить злокачественную опухоль и, соответственно, провести необходимый объем хирургического вмешательства. Для РОЩЖ характерна плотная, часто каменистая консистенция, а также толстая фиброзная капсула. Как правило, опухоль либо спаяна с окружающими тканями, либо прорастает в них. В описанном случае, размер опухоли достигал 68 мм, и она плотно прилегала к окружающим структурам. Несмотря на оптимальный объем хирургического лечения в 2010 году, спустя 6 лет у пациентки развился рецидив карциномы ОЩЖ, что послужило поводом для повторной операции. В таких случаях ФАГ с ICG может позволить хирургу провести максимально радикальное удаление опухоли, за счет четко визуализируемых границ опухоли и её метастазов.

В настоящее время, у пациентки сохраняется лабораторная ремиссия заболевания при наличии структурного рецидива. Определяются множественные вторично измененные шейные лимфатические узлы и образования в обоих легких, что является прогностически неблагоприятным фактором для дальнейшего течения болезни и обуславливает повышенную настороженность в отношении лабораторного рецидива (риска развития выраженной гиперкальциемии). Принимая во внимание коморбидность пациентки, выбор оптимальной тактики затруднен. Проведение РЙТ менее целесообразно, так как распространенный РОЩЖ, очевидно, в большей степени представляет угрозу для жизни пациентки по сравнению с метастазами ПРЩЖ. Для лечения обоих заболеваний эффективных схем химио- или лучевой терапии не разработано. В литературе описаны случаи лечения, распространенного РОЩЖ мультикиназными ингибиторами – сорафениб, эффективного также и при ДРЩЖ. Однако решение об инициации таргетной терапии может быть принято только при условии прогрессирования опухоли или развития жизнеугрожающих состояний на основании решения онкологического консилиума.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Так как хирургическое лечение является единственным радикальным методом лечения ПГПТ и, в большинстве случаев, ТГПТ – точная дооперационная топическая диагностика патологически измененных ОЩЖ, на сегодняшний день, остается актуальной проблемой в медицине. Показатели информативности и диагностической точности всех известных методов визуализации, описанные в литературе, значительно варьируют между медицинскими учреждениями, и, в основном, применимы для центров экспертного уровня [7, 48, 78, 115]. Выбор какого-либо одного оптимального исследования крайне затруднителен, поскольку ни один из них не обладает 100% диагностической точностью, при этом, каждый из методов имеет свои ограничения и, безусловно, всегда в значительной степени оператор-зависим. Проведенное нами исследование позволило выделить необходимую комбинацию наиболее информативных и доступных диагностических методов на предоперационном этапе, а также показало возможность и область применения современных технологий интраоперационной навигации в эндокринной хирургии [24, 156]. Хотя использование нескольких методов визуализации связано с большей начальной стоимостью для пациента, но при этом и с большей вероятностью достоверной предоперационной локализации измененных ОЩЖ, что в совокупности с использованием интраоперационной навигации позволяет максимально повысить эффективность и безопасность хирургического лечения, с перспективой долгосрочной нормализации кальция в крови, при меньшей частоте рецидивов и хирургических осложнений, подтверждая результаты зарубежных исследований [134, 202, 212, 215].

Из отобранных исходно для включения в исследование 231 пациента, после дополнительного обследования было включено 200 пациентов. После диагностического этапа, проведенного 200 пациентам, у 10 были выявлены вторичные причины ГПТ, и, ввиду отсутствия показаний, хирургическое лечение не было проведено, 1 пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании, однако, данные визуализирующих методов исследования для всех 200 пациентов вошли в анализ диагностической информативности методов топической диагностики. В работе представлены результаты предоперационного обследования 200 пациентов с ГПТ, средний возраст составил 57 лет и подавляющее большинство из них (94%) имело манифестную форму ГПТ. Полученные данные клинко-лабораторного обследования у пациентов с ПГПТ, в целом, сопоставимы с результатами зарубежных исследований [74,146]. Однако несколько отличалось соотношение женщин и мужчин, которое составило около 11:1, что в несколько раз выше описанных в литературе (3-4:1), даже с учетом того, что более половины пациентов относились к старшей возрастной группе (>55 лет).

По результатам планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ пациенты были подразделены на три группы: 1 группа - с признаками слабого накопления РФП (n=61) или без накопления РФП вовсе (n=20); 2 группа - умеренно накапливающие РФП (n=61); 3 группа - имеющие интенсивное

накопление РФП (n=58).

Локализация измененных ОЩЖ была правильно распознана у 186 из 189 пациентов (98%) с ПГПТ и показаниями к хирургическому лечению, с помощью УЗИ ОЩЖ в сочетании ОФЭКТ/КТ и дополненное КТ с контрастным усилением, либо ТАБ со смывом из иглы на ПТГ, что позволяет рекомендовать эту наиболее информативную и комплементарную друг другу комбинацию методов в качестве стандарта диагностики для пациентов с ПГПТ, как при первичной диагностике, так и по поводу рецидива/персистенции заболевания, после проведенных ранее операций на шее, полученные результаты несколько превосходят описанные в литературе [157, 179, 181, 210].

По локализации, в 51% случаев выявлены образования нижних ОЩЖ, в 28% верхних ОЩЖ, в 7% случаев наблюдалось множественное поражение ОЩЖ и 14% образований ОЩЖ были расположены атипично, что, в целом, соответствует имеющимся на сегодняшний день данным [25, 160]. Во всех случаях результат был подтвержден гистологическим и ИГХ-исследованием удаленных образований ОЩЖ. В 2-х случаях фолликулярная аденома ЩЖ и в 1 случае папиллярная микрокарцинома ЩЖ, были ошибочно приняты за образования ОЩЖ по данным методов предоперационной топической диагностики. Период наблюдения за пациентами, в среднем, составил 12 месяцев, за это время не было выявлено ни одного случая персистенции или рецидива ГПТ.

Стоит также отметить, что в 24% случаев (48 пациентов) предлагаемую комбинацию диагностических методов (УЗИ и планарная сцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ) потребовалось дополнить ОФЭКТ/КТ или КТ с в/в контрастированием 14% пациентов (n=28), либо пункционной биопсией образований со смывом из иглы на ПТГ 10% пациентов (n=20), во всех случаях у пациентов была диагностирована сопутствующая структурная или функциональная патология ЩЖ. Среди включенных в исследование пациентов 63,5% имели сопутствующую структурную и/или функциональную патологию ЩЖ, что затрудняло проведение предоперационной диагностики. Также 8,3% пациентов имели в анамнезе предшествующие операции на органах шеи, по поводу заболеваний ЩЖ или ГПТ. В качестве конкурирующего заболевания, у 9 пациентов был выявлен ДРЩЖ и у 5 пациентов ФА ЩЖ.

По данным, полученным в результате построения различных статистических моделей, на уровне тенденции можно говорить о влиянии сопутствующих заболеваний ЩЖ, в первую очередь функциональной патологии ЩЖ (ХАИТ или УТЗ/ДТЗ) и узловой патологии ЩЖ (УЗ, МУЗ, включая РЩЖ), на результат предоперационной диагностики, что соответствует данным ряда зарубежных авторов [135, 184]. В результате анализа диагностической информативности методов предоперационной топической диагностики и факторов, потенциально влияющих на точность визуализации, таких как предшествующие операции на ЩЖ или ОЩЖ в анамнезе, факта наличия костных или висцеральных осложнений ГПТ – статистически значимого влияния на исследуемый параметр, в нашей выборке выявлено не было.

Таким образом, для комбинации УЗИ ОЩЖ и ОФЭКТ/КТ, дополненной КТ с в/в

контрастированием и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ (табл. 15) - общая точность при визуализации образований ОЩЖ составила 99% [97-100%], диагностическая специфичность 77% [54-100%], диагностическая чувствительность 100% [98-100%], прогностическая ценность положительного результата 98% [97-100%], прогностическая ценность отрицательного результата составила 100% [98-100%], что несколько выше данных опубликованных в литературе [22, 49, 210, 224]. Основная операционная характеристика методов визуализации в спорных диагностических случаях - прогностическая ценность отрицательного результата, наибольшая для ОФЭКТ/КТ или комбинации УЗИ и ОФЭКТ/КТ [69,157]. Планарную сцинтиграфию требуется во всех случаях дополнять УЗИ, что в значительной степени повышает диагностическую точность обоих методов [148]. Представленные операционные характеристики получены с учетом описания исследований специалистами экспертного класса, с опытом работы >10 лет, в профильном медицинском учреждении, имеющим большой поток профильных пациентов, >500 ежегодно.

Следует отметить, что изолированная информативность планарной сцинтиграфии и КТ без контрастного усиления является крайне низкой, ввиду чего мы не рекомендуем выполнять эти исследования для предоперационной диагностики у пациентов с ПППТ. Применение ТАБ со смывом из иглы на ПТГ, под контролем УЗИ, рекомендуется в качестве дополнительного теста, при необходимости верификации кандидатных образований ОЩЖ и не может использоваться в качестве самостоятельного метода предоперационной диагностики.

Таблица 15. Операционные характеристики методов топической диагностики:

	Комбинация УЗИ ОЩЖ и ЩЖ + ОФЭКТ/КТ, дополненная КТ с к/у и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ, % [95% ДИ]
Диагностическая чувствительность	100% [98-100%]
Диагностическая специфичность	77% [54-100%]
Общая точность	99% [97-100%]
Прогностическая ценность положительного результата	98% [97-100%]
Прогностическая ценность отрицательного результата	100% [98-100%]

Хирургическое лечение было проведено 189 пациентам. По результатам планового гистологического исследования удаленных образований ОЩЖ, материал был предоставлен 176 аденомами ОЩЖ (93%), 5 гиперплазированными ОЩЖ (2,5%), 5 случаями РОЩЖ и 3 атипическими аденомами ОЩЖ (суммарно 4,5%). Размеры образований ОЩЖ варьировали от 0,5 до 8 см. При этом, 4 РОЩЖ и 3 атипические аденомы ОЩЖ были представлены образованиями ≥ 3 см в диаметре [5]. Несколько больший процент случаев РОЩЖ и атипических аденом ОЩЖ [46, 220], связан с тем, что в учреждения Федерального уровня, обращаются большее количество тяжелых пациентов и сложных диагностических случаев.

В результате анализа данных, полученных в ходе текущего исследования, направленного на поиск предикторов, ассоциированных с интенсивность накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ (а соответственно и на положительную вероятность обнаружения образований ОЩЖ этим методом) – не выявлено статистически значимого влияния ни одного из следующих морфологических и ИГХ-маркеров: клеточный состав образований ОЩЖ (с преобладанием оксифильных клеток / главных клеток / смешанным вариантом строения ОЩЖ) [34, 42, 145], индекс пролиферативной активности Ki67 и степень экспрессии ПТГ, П-гликопротеина и циклина D1 (основываясь на данных экспрессии специфических маркеров в результате ИГХ-исследования) [88, 165, 203, 229]. Также, в нашем исследовании не выявлено статистически значимого влияния уровней ПТГ, кальция общего и ионизированного, 25(ОН)-D в крови на интенсивность накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ [98, 168, 186]. Тем самым частично опровергая результаты, представленные в ранее опубликованных работах, на меньших выборках пациентов.

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии статистически значимого влияния объема образований ОЩЖ [40, 66, 148], определенного при УЗИ, на интенсивность захвата РФП, с отрезной точкой $> 0,215 \text{ см}^3$ или линейным размером образований ОЩЖ $\leq 5 \text{ мм}$. Данная величина меньше описанной пограничной разрешающей способности большинства ОФЭКТ/КТ гамма-камер, равной 7-8мм.

На уровне статистической тенденции можно говорить о положительной корреляции между интенсивностью экспрессии антимитохондриальных антител при ИГХ-исследовании в удаленных ОЩЖ и высокой степенью накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ [64]. Однако ввиду отсутствия других доступных способов определить митохондриальную активность, нами были использованы антимитохондриальные антитела, которые не в полной мере могут отражать количество митохондрий и их активность при ИГХ-исследовании, эта гипотеза требует дальнейших исследований, в качестве доступной и не инвазивной методики определения митохондриальной активности *in vivo* возможно применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ВnTP, ^{18}F -BCPP-EP и другими радиотрейсерами. Таким образом, на описываемой нами выборке, основным фактором положительно коррелирующими со степенью накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ является объем образований ОЩЖ по данным УЗИ.

В эпоху минимально инвазивной хирургии, технологии интраоперационной навигации имеют широкую область применения в эндокринной хирургии. ИОГЗ рекомендуется использовать для МИП, при положительном результате планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом, наравне с интраоперационным определением уровня ПТГ, что позволит снизить частоту не радикальных операций, при этом, существенно не увеличивая время операции [24, 105, 199, 208]. ФАГ с ICG позволяет визуализировать кровоснабжение ОЩЖ в режиме реального времени и может применяться для оценки их жизнеспособности после операций на ЩЖ [24, 57, 102, 180].

Результаты нашей работы позволили разработать алгоритм предоперационной топической диагностики образований ОЩЖ у пациентов с ПГПТ (рисунок 30). Одним из определяющих факторов, для выбора последовательности и непосредственно метода топической диагностики образований ОЩЖ, остается оснащенность клиники и опыт специалистов-диагностов. Мы рекомендуем использовать следующий алгоритм: после лабораторного подтверждения ПГПТ и при наличии показаний к хирургическому лечению, выполнять всем пациентам УЗИ ЩЖ и ОЩЖ на первом этапе, в отсутствии выраженных изменений ЩЖ, на втором этапе выполнять ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ и при совпадении результатов двух диагностических тестов переходить к МИП с интраоперационной навигацией, а при сомнительных результатах выполнять КТ с в/в контрастированием или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ; в случаях с сопутствующей функциональной или структурной патологией ЩЖ проводить КТ с в/в контрастированием, при необходимости дополняя ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ.

Основным недостатком является ограниченная, по сроку выполнения плана научно-исследовательской работы, клиническая выборка пациентов, недоступность ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином (или ^{11}C -метионином) среди сравниваемых методов предоперационной диагностики ввиду крайне низкой распространенности исследования в РФ, а также отсутствие исследования кальциурии в качестве рутинного теста для всех пациентов с подозрением на ПГПТ в нашей выборке. Также, в данном исследовании не оценивались такие важные, при оценке медицинских изображений, параметры, как сходимости и воспроизводимости инструментальных методов, что, несомненно, имеет существенное значение и требует отдельных исследований.



Рисунок 30. Алгоритм предоперационной топической диагностики образований ОЩЖ при ПГПТ

ВЫВОДЫ

1. Наиболее высокой диагностической информативностью для предоперационной топической визуализации образований ОЩЖ у пациентов с ПГПТ обладает комбинация УЗИ ОЩЖ и ЩЖ вместе с ОФЭКТ/КТ (^{99m}Tc -МИБИ), дополненная КТ с в\в контрастированием и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ, общая точность такой комбинации методов составляет 99% (95%ДИ 97-100%).
2. Интенсивность накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ зависит от размеров образования ОЩЖ, что является ведущим диагностическим критерием, ассоциированным с функциональной активностью ОЩЖ. Статистически значимой ассоциации уровня ПТГ и кальция в крови, а также локализации и клеточного состава образований ОЩЖ, индекса пролиферативной активности Ki67 и экспрессией ПТГ, П-гликопротеина или циклина D1 в ткани ОЩЖ с интенсивностью накопления ^{99m}Tc -МИБИ не обнаружено, соответственно перечисленные критерии относятся к дополнительным.
3. Единственным значимым фактором, препятствующим накоплению ^{99m}Tc -МИБИ, а соответственно затрудняющим интерпретацию результатов планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, у пациентов с образованиями ОЩЖ, являются сопутствующие заболевания ЩЖ.
4. Клинически апробирована и внедрена в практику методика радионавигационной хирургии, с применением одноканального гамма-зонда (^{99m}Tc -МИБИ) при МИП, которая позволяет интраоперационно судить о радикальности хирургического лечения по снижению уровня излучения в операционном поле и сохранении его в удаленном образовании ОЩЖ. ФАГ с индоцианином зеленым позволяет проводить поиск образований ОЩЖ интраоперационно в случаях рецидива/персистенции ПГПТ, при условии локализации образования на стороне удаленной доли ЩЖ после ранее проведенной тиреоидэктомии или гемитиреоидэктомии, а также дает возможность оценить жизнеспособность ткани ОЩЖ, по степени кровоснабжения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании МИП, в качестве первого метода предоперационной диагностики, рекомендуется выполнять всем пациентам УЗИ ЩЖ и ОЩЖ высокого разрешения. В отсутствии значимой структурной или функциональной патологии ЩЖ вторым этапом проводить планарную сцинтиграфию и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ. В случае отрицательного или дискордантного диагностического результата, выполнять КТ с в/в контрастированием и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ;
2. Для предоперационной диагностики у пациентов с исходно известной, значимой сопутствующей патологией ЩЖ, рекомендуется выполнять мультифазное КТ с в/в контрастированием в качестве второго метода топической диагностики, дополняемое ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ;
3. В случае совпадения результатов двух исследований, рекомендуется проводить МИП с использованием технологий интраоперационной навигации. У пациентов с ПГПТ и показаниями к хирургическому лечению, без выявленной топической локализации образований ОЩЖ, при условии невозможности консервативной терапии, рекомендовано проведение двусторонней ревизии мест типичного расположения ОЩЖ, выполняемой опытным эндокринным хирургом в специализированном центре;
4. Радионавигационная хирургия с использованием одноканального гамма-зонда (^{99m}Tc -МИБИ) рекомендована для МИП, при условии положительного результата планарной сцинтиграфии и/или ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ на предоперационном этапе, в качестве метода, позволяющего быстро верифицировать удаляемые образования ОЩЖ;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельцевич Д.Г., Воскобойников В.В., Клычева Г.М., Рослякова А.А., Ладыгина Д.О. Роль прицельной тонкоигольной аспирационной биопсии со смывом на паратгормон в топической диагностике интратиреоидных парааденом при первичном гиперпаратиреозе. Остеопороз и остеопатии. 2017;20(3):108-113. <https://doi.org/10.14341/osteo20173108-113>
2. Каронова Т.Л., Погосян К.А., Яневская Л.Г., Беляева О.Д., Гринева Е.Н. Механизмы повреждения сердечнососудистой системы при заболеваниях околощитовидных желез. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):64-72. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-1-64-72>
3. Ким И.В., Кузнецов Н.С., Кузнецов С.Н. Исследование паратгормона из смыва при пункционной биопсии околощитовидных желез как метод топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе // Эндокринная хирургия. - 2014. - Т. 8. - №2. - С. 14-19. doi: 10.14341/serg2014214-19;
4. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // Проблемы Эндокринологии. - 2019. - Т. 65. - №5. - С. 300-310. doi: 10.14341/probl10126;
5. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Мирная С.С. Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околощитовидных желез. Эндокринная хирургия. - 2017. 11(3), 136-145. doi: 10.14341/serg20173136-145;
6. Погосян К.А., Каронова Т.Л., Яневская Л.Г., Андреева А.Т., Рыжкова Д.В., Белоусова Л.В., Цой У.А., Гринева Е.Н. Первичный гиперпаратиреоз как причина кальцифицирующего панкреатита и сахарного диабета у молодой женщины. Терапия. 2021;6(48):128-135. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.6.128-135>
7. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы. Эндокринная хирургия. 2019;13(4):153-174. <https://doi.org/10.14341/serg12241>
8. Слепцов И. В., Бубнов А. Н., Черников Р. А. и др. Фотодинамическая визуализация околощитовидных желез – результаты клинического применения. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология, - 2009. - 5(1), 35-40;
9. Яневская Л.Г., Каронова Т.Л., Слепцов И.В., Борискова М.Е., Бахтиярова А.Р., Иванова Е.В., Погосян К.А., Фарафонова У.В., Андреева А.Т., Цой У.А., Гринёва Е.Н. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019;15(1):19-29. <https://doi.org/10.14341/ket10213>
10. Agcaoglu O., Aliyev S., Heiden K. et al. A New Classification of Positive Sestamibi and

- Ultrasound Scans in Parathyroid Localization. *World Journal of Surgery*. 2012; 36(10), 2516–2521. doi:10.1007/s00268-012-1666-1;
11. Agha A. et al. The role of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in comparison with ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy for localization diagnostic of primary hyperparathyroidism. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2014; 58(4): p. 515-520;
 12. Akasu H., Igarashi T., Tanaka K. et al. Photodynamic identification of human parathyroid glands with 5-aminolevulinic acid. *J. Nippon Med. Sch.* 2006; Vol. 73. N5. P. 246–247;
 13. Akerström G, Rudberg C, Grimelius L, et al. Histologic parathyroid abnormalities in an autopsy series. *Hum Pathol*. 1986;17(5):520-527. doi:10.1016/s0046-8177(86)80043-0;
 14. Alabdulkarim Y, Nassif E. Sestamibi (^{99m}Tc) scan as a single localization modality in primary hyperparathyroidism and factors impacting its accuracy. *Indian J Nucl Med*. 2010;25(1):6-9. doi:10.4103/0972-3919.63591;
 15. Alesina PF, Meier B, Hinrichs J, Mohmand W, Walz MK. Enhanced visualization of parathyroid glands during video-assisted neck surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2018;403(3):395-401. doi:10.1007/s00423-018-1665-2;
 16. Ambrogini E. et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92(8): p. 3114-3121;
 17. Argirò R, Diacinti D, Sacconi B et al. Diagnostic accuracy of 3T magnetic resonance imaging in the preoperative localisation of parathyroid adenomas: comparison with ultrasound and ^{99m}Tc-sestamibi scans. *Eur Radiol*. 2018;28(11):4900-4908. doi:10.1007/s00330-018-5437-8;
 18. Arnalsteen L., Quievreux J.L., Huglo D. et al. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. Seventy-seven cases among 1888 operated patients. *Ann Chir*. 2004; 129: 224-31;
 19. Arnold A., Agarwal S.K., Thakker R.V. et al. Familial states of primary hyperparathyroidism. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 2018; 1, 629–638 <https://doi.org/10.1002/9781119266594.ch83>;
 20. Arya AK, Bhadada SK, Singh P et al. Quantitative proteomics analysis of sporadic parathyroid adenoma tissue samples. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(5):577-590. doi:10.1007/s40618-018-0958-1;
 21. Arya AK, Singh P, Saikia UN et al. Dysregulated mitogen-activated protein kinase pathway mediated cell cycle disruption in sporadic parathyroid tumors. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(2):247-253. doi:10.1007/s40618-019-01098-3
 22. Assante R, Zampella E, Nicolai E et al. Incremental Value of Sestamibi SPECT/CT Over Dual-Phase Planar Scintigraphy in Patients With Primary Hyperparathyroidism and Inconclusive Ultrasound. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:164. Published 2019 Jul 16. doi:10.3389/fmed.2019.00164;

23. Azizi G, Piper K, Keller JM et al. Shear wave elastography and parathyroid adenoma: A new tool for diagnosing parathyroid adenomas. *Eur J Radiol.* 2016;85(9):1586-1593. doi:10.1016/j.ejrad.2016.06.009;
24. Baj J, Sitarz R, Łokaj M et al. Preoperative and Intraoperative Methods of Parathyroid Gland Localization and the Diagnosis of Parathyroid Adenomas. *Molecules.* 2020;25(7):1724. Published 2020 Apr 9. doi:10.3390/molecules25071724;
25. Baloch Z., LiVolsi V. et al. Pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 2013; 30(3), 165–77;
26. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z et al. 18F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(10):1762-1771. doi:10.1007/s00259-018-3980-9;
27. Benmiloud F., Rebaudet S., Varoquaux A. et al. Impact of autofluorescence-based identification of parathyroids during total thyroidectomy on postoperative hypocalcemia: a before and after controlled study. *Surgery.* 2018 Jan; 163(1):23-30 doi: 10.1016/j.surg.2017.06.022;
28. Bergenfelz A.O., Jansson S.K., Wallin G.K. et al. Impact of modern techniques on short-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: a multicenter study comprising 2708 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 851-60;
29. Bergson EJ, Heller KS. The clinical significance and anatomic distribution of parathyroid double adenomas. *J Am Coll Surg.* 2004;198(2):185-189. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2003.09.012;
30. Bewick J, Pfliederer A. The value and role of low dose methylene blue in the surgical management of hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(7):526-529. doi:10.1308/003588414X13946184903883;
31. Biertho LD, Kim C, Wu HS, Unger P, Inabnet WB. Relationship between sestamibi uptake, parathyroid hormone assay, and nuclear morphology in primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* 2004;199(2):229-233. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2004.04.013;
32. Bilezikian J. P., Brandi M. L., Eastell R. et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014; 99(10), 3561–9;
33. Bilezikian J.P., Bandeira L., Khan A. et al. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018; 391(10116):168-178 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31430-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31430-7);
34. Bleier BS, LiVolsi VA, Chalian AA, Gimotty PA, Botbyl JD, Weber RS. Technetium Tc 99m sestamibi sensitivity in oxyphil cell-dominant parathyroid adenomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(7):779-782. doi:10.1001/archotol.132.7.779;
35. Bollerslev J. et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *The Journal of Clinical*

- Endocrinology & Metabolism. 2007; 92(5): p. 1687-1692;
36. Brendan C. Stack et al. Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases an Evidence-Based Approach. Springer. 2017 (Lukasz Czerwonka, Nidal Muhanna, Jeremy Freeman);
 37. Brewer K, Costa-Guda J, Arnold A. Molecular genetic insights into sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(2):R53-R72. doi:10.1530/ERC-18-0304;
 38. Broos WAM, van der Zant FM, Knol RJJ, Wondergem M. Choline PET/CT in parathyroid imaging: a systematic review. *Nucl Med Commun*. 2019;40(2):96-105. doi:10.1097/MNM.0000000000000952;
 39. Calò PG, Pisano G, Loi G et al. Surgery for primary hyperparathyroidism in patients with preoperatively negative sestamibi scan and discordant imaging studies: the usefulness of intraoperative parathyroid hormone monitoring *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2013; 6: 63-7;
 40. Calva-Cerqueira D, Smith BJ, Hostetler ML et al. Minimally invasive parathyroidectomy and preoperative MIBI scans: correlation of gland weight and preoperative PTH. *J Am Coll Surg*. 2007;205(4 Suppl):S38-S44. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.322;
 41. Cao X., Cheng Z., Yu X. et al. Ultrasound-Guided Percutaneous Microwave Ablation of Parathyroid Adenoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2016; 27(12), 1929–1931 <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.08.021>;
 42. Carpentier A, Jeannotte S, Verreault J et al. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-99m-MIBI uptake and oxyphil cell content. *J Nucl Med*. 1998;39(8):1441-1444;
 43. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid Carcinoma. *Front Horm Res*. 2019;51:63-76. doi:10.1159/000491039;
 44. Chakedis JM, Maser C, Brumund KT, Bouvet M. Indocyanine green fluorescence-guided redo parathyroidectomy. *BMJ Case Rep*.;2015:bcr2015211778. Published 2015 Sep 2. doi:10.1136/bcr-2015-211778;
 45. Chan TJ, Libutti SK, McCart JA, et al. Persistent primary hyperparathyroidism caused by adenomas identified in pharyngeal or adjacent structures. *World J Surg*. 2003;27(6):675-679. doi:10.1007/s00268-003-6812-3;
 46. Chang YJ, Mittal V, Remine S, et al. Correlation between clinical and histological findings in parathyroid tumors suspicious for carcinoma. *Am Surg*. 2006;72(5):419-426;
 47. Chen J, Zhou Q, Feng J, Wang J. Combined use of a nanocarbon suspension and 99mTc-MIBI for the intra-operative localization of the parathyroid glands. *Am J Otolaryngol*. 2018;39(2):138-141. doi:10.1016/j.amjoto.2017.12.008;
 48. Cheung, K. et al. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Annals of surgical oncology*. 2012; 19(2): p. 577-583;
 49. Ciappuccini R, Morera J, Pascal P et al. Dual-phase 99mTc-sestamibi scintigraphy with neck

- and thorax SPECT/CT in primary hyperparathyroidism: a single institution experience *Clin Nucl Med* 2012; 37:223-228;
50. Clarke B.L. et al. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism, in *Parathyroid Disorders*, Karger Publishers. 2019; p. 13-22;
 51. Cohen MS, Dilley WG, Wells SA et al. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: 13-year prospective analysis. *Surgery*. 2005; 138:1033-1040;
 52. Costa-Guda J., Arnold A. et al. Hyperparathyroidism. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease: Second Edition*. 2018; 391, 599–615 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804182-6.00033-2>;
 53. Cotoi L, Borcan F, Sporea I, et al. Shear Wave Elastography in Diagnosing Secondary Hyperparathyroidism. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(4):213. Published 2019 Dec 5. doi:10.3390/diagnostics9040213;
 54. De Leeuw F, Breuskin I, Abbaci M, et al. Intraoperative Near-infrared Imaging for Parathyroid Gland Identification by Auto-fluorescence: A Feasibility Study. *World J Surg*. 2016;40(9):2131-2138. doi:10.1007/s00268-016-3571-5;
 55. DeLellis RA. Parathyroid carcinoma: an overview. *Adv Anat Pathol*. 2005;12(2):53-61. doi:10.1097/01.pap.0000151319.42376.d4;
 56. DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. *Mod Pathol*. 2011; 24 Suppl 2:S78-S93. doi:10.1038/modpathol.2010.132;
 57. DeLong JC, Ward EP, Lwin TM, et al. Indocyanine green fluorescence-guided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2018;163(2):388-392. doi:10.1016/j.surg.2017.08.018;
 58. Demarchi MS, Karenovics W, Bédard B, Triponez F. Intraoperative Autofluorescence and Indocyanine Green Angiography for the Detection and Preservation of Parathyroid Glands. *J Clin Med*. 2020;9(3):830. Published 2020 Mar 18. doi:10.3390/jcm9030830;
 59. DiMarco A., Chotalia R., Bloxham R. et al. Autofluorescence in Parathyroidectomy: Signal Intensity Correlates with Serum Calcium and Parathyroid Hormone but Routine Clinical Use is Not Justified. *World Journal of Surgery*. 2019; 43(6), 1532–1537 <https://doi.org/10.1007/s00268-019-04929-9>;
 60. Duan K, Mete Ö. Parathyroid Carcinoma: Diagnosis and Clinical Implications. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31 Suppl 1:80-97. doi:10.5146/tjpath.2015.01316;
 61. Duan K., Hernandez K. G., Mete O. et al. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Pathology*. 2015; 68(10), 771–787 <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203186>;
 62. Dugonjić S, Šišić M, Radulović M, Ajdinović B. Positive ^{99m}Tc-MIBI and the subtraction parathyroid scan are related to intact parathyroid hormone but not to total plasma calcium in primary hyperparathyroidism. *Hell J Nucl Med*. 2017;20(1):46-50. doi:10.1967/s002449910506;

63. Eichhorn-Wharry LI, Carlin AM, Talpos GB. Mild hypercalcemia: an indication to select 4-dimensional computed tomography scan for preoperative localization of parathyroid adenomas. *Am J Surg*. 2011;201(3):334-338. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.08.033;
64. Elgazzar AH, Anim JT, Dannoos SF, Farghaly MM. Ultrastructure of Hyperfunctioning Parathyroid Glands: Does it Explain Various Patterns of 99mTc-sestamibi Uptake. *World J Nucl Med*. 2017;16(2):145-149. doi:10.4103/1450-1147.203073;
65. Ellika S, Patel S, Aho T, Marin H. Preoperative localization of parathyroid adenomas using 4-dimensional computed tomography: a pictorial essay. *Can Assoc Radiol J*. 2013;64(3):258-268. doi:10.1016/j.carj.2012.03.002;
66. Erbil Y, Kapran Y, İşsever H, et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2008;195(1):34-39. doi:10.1016/j.amjsurg.2007.01.040;
67. Falchetti A. et al. Genetics of parathyroids disorders: Overview. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018; Volume 32, Issue 6, Pages 781-790 <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.006>;
68. Falco J, Dip F, Quadri P, de la Fuente M, Rosenthal R. Cutting Edge in Thyroid Surgery: Autofluorescence of Parathyroid Glands. *J Am Coll Surg*. 2016;223(2):374-380. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2016.04.049;
69. Feingold DL, Alexander HR, Chen CC, et al. Ultrasound and sestamibi scan as the only preoperative imaging tests in reoperation for parathyroid adenomas. *Surgery*. 2000;128(6):1103-1110. doi:10.1067/msy.2000.109963;
70. Feng X, Fox MC, Reichenberg JS, et al. Superpixel Raman spectroscopy for rapid skin cancer margin assessment. *J Biophotonics*. 2020;13(2):e201960109. doi:10.1002/jbio.201960109;
71. Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Jensen K, et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis?. *Cancer*. 2007;110(2):255-264. doi:10.1002/cncr.22790;
72. Fernando N., et al. Parathyroid Scintigraphy A Technologist's Guide Contributors. 2005 EANM Guidelines;
73. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:36-45. doi:10.1016/j.mce.2017.04.008
74. Fraser W.D. et al. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009; 374(9684): 145–58;
75. Bilezikian J.P. et al. Primary hyperparathyroidism. *Nature reviews Disease primers*. 2016; 2:p. 16033;
76. Fulla Y., Bonnichon P., Tisier F. et al. Biology of primary hyperparathyroidism: selective venous sampling *J Radiol*. 2009; 90: 413-21;
77. García-Talavera P, Díaz-Soto G, Montes AA, et al. Contribution of early SPECT/CT to 99mTc-MIBI double phase scintigraphy in primary hyperparathyroidism: Diagnostic value and

- correlation between uptake and biological parameters. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35(6):351-357. doi:10.1016/j.remnm.2016.03.001;
78. Ghervan C. et al. Thyroid and parathyroid ultrasound. *Medical Ultrasonography.* 2011; 13(1): 80-84;
79. Lee L., Steward D.L. et al. Techniques for parathyroid localization with ultrasound. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2010; 43: 1229-1239; doi: 10.1016/j.otc.2010.08.002;
80. Giusti M., et al., Institutional experience of PTH evaluation on fine-needle washing after aspiration biopsy to locate hyperfunctioning parathyroid tissue. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B.* 2009; 10(5): p. 323-330 doi: 10.1631/jzus.B0820372;
81. Golden S.H., Robinson K.A., Saldhana I. et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review, *J Clin Endocr Metabol.* 2009; 94: 1853-78 doi: 10.1210/jc.2008-2291;
82. Golu I, Sporea I, Moleriu L, et al. 2D-Shear Wave Elastography in the Evaluation of Parathyroid Lesions in Patients with Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:9092120. doi:10.1155/2017/9092120;
83. Grayev AM, Gentry LR, Hartman MJ et al. Presurgical localization of parathyroid adenomas with magnetic resonance imaging at 3.0 T: an adjunct method to supplement traditional imaging. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19:981-989 doi: 10.1245/s10434-011-2046-z;
84. Greenspan B.S., Dillehay G., Intenzo C. et al. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *J. Nucl. Med. Technol.* 2012; 40(2):111–8;
85. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E et al. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone.* 2015; 73:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.12.003>;
86. Guerrero M.A., Clark O.H. et al. A Comprehensive review of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *World Journal of Endocrine Surgery.* 2010; 2(1): p. 21-27;
87. Guilmette J, Sadow PM. Parathyroid Pathology. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):1007-1019. doi:10.1016/j.path.2019.08.006;
88. Gupta Y, Ahmed R, Happerfield L, Pinder SE, Balan KK, Wishart GC. P-glycoprotein expression is associated with sestamibi washout in primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2007;94(12):1491-1495. doi:10.1002/bjs.5882;
89. Hathaway TD, Jones G, Stechman M et al. The value of intraoperative PTH measurement in patients with mild hyperparathyroidism *Langenbecks Arch Surg.* 2013; 398: 723-7;
90. Hattapoğlu S, Göya C, Hamidi C, et al. Evaluation of Parathyroid Lesions With Point Shear Wave Elastography. *J Ultrasound Med.* 2016;35(10):2179-2182. doi:10.7863/ultra.15.10074;
91. Henegan J, McGrath S, Shah K, Bendinelli C. On the use of autofluorescence for detection of intrathyroidal parathyroid adenoma. *ANZ J Surg.* 2020;90(5):916-917. doi:10.1111/ans.15425;
92. Hindié E., Ugur Ö., Fuster D. et al. EANM parathyroid guidelines. *European Journal of Nuclear*

- Medicine and Molecular Imaging. 2009; 36(7), 1201–1216. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1131-z>;
93. Hojaj F., Vanderlei F., Plopper C. et al. Parathyroid gland anatomical distribution and relation to anthropometric and demographic parameters: a cadaveric study. *Anatomical Science International*. 2011; 86(4), 204–212 doi:10.1007/s12565-011-0111-0;
 94. Howell VM, Gill A, Clarkson A, et al. Accuracy of combined protein gene product 9.5 and parafibromin markers for immunohistochemical diagnosis of parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):434-441. doi:10.1210/jc.2008-1740;
 95. Howson P, Kruijff S, Aniss A, et al. Oxyphil Cell Parathyroid Adenomas Causing Primary Hyperparathyroidism: a Clinico-Pathological Correlation. *Endocr Pathol*. 2015;26(3):250-254. doi:10.1007/s12022-015-9378-3;
 96. Huber GF, Hüllner M, Schmid C, et al. Benefit of 18F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol*. 2018;28(6):2700-2707. doi:10.1007/s00330-017-5190-4;
 97. Hughes DT, Sorensen MJ, Miller BS, Cohen MS, Gauger PG. The biochemical severity of primary hyperparathyroidism correlates with the localization accuracy of sestamibi and surgeon-performed ultrasound. *J Am Coll Surg*. 2014;219(5):1010-1019. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.020;
 98. Hung GU, Wang SJ, Lin WY. Tc-99m MIBI parathyroid scintigraphy and intact parathyroid hormone levels in hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med*. 2003;28(3):180-185. doi:10.1097/01.RLU.0000053529.71776.37;
 99. Hunter GJ, Schellinger D, et al. Accuracy of four-dimensional CT for the localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Radiology*. 2012; 264:789-795;
 100. Ibraheem K., Toraih E., Haddad A., et al. Selective parathyroid venous sampling in primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis., *Laryngoscope*. 2018 Nov; 128(11): 2662-2667 doi:10.1002/lary.27213;
 101. Imperiale A., Taïeb D., Hindié E. et al. 18F-Fluorocholine PET/CT as a second line nuclear imaging technique before surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018; 45(4), 654–657. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3920-0>;
 102. Jin H, Cui M. New Advances of ICG Angiography in Parathyroid Identification. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(7):936-940. doi:10.2174/1871530319666190206212456
 103. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1706-1715. doi:10.2214/AJR.06.0938;
 104. Jorna FH, Hollema H, Hendrikse HN, Bart J, Brouwers AH, Plukker JT. P-gp and MRP1 expression in parathyroid tumors related to histology, weight and (99m)Tc-sestamibi imaging

- results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(8):406-412. doi:10.1055/s-0028-1105925;
105. Judson B. L., Shaha, A. R. Nuclear imaging and minimally invasive surgery in the management of hyperparathyroidism. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008; 49(11), 1813–8 doi:10.2967/jnumed.107.050237;
 106. Kahramangil B, Berber E. The use of near-infrared fluorescence imaging in endocrine surgical procedures. *J Surg Oncol*. 2017;115(7):848-855. doi:10.1002/jso.24583;
 107. Kahramangil B, Dip F, Benmiloud F, et al. Detection of Parathyroid Autofluorescence Using Near-Infrared Imaging: A Multicenter Analysis of Concordance Between Different Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(4):957-962. doi:10.1245/s10434-018-6364-2;
 108. Kannan S, Milas M, Neumann D, Parikh RT, Siperstein A, Licata A. Parathyroid nuclear scan. A focused review on the technical and biological factors affecting its outcome. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(1):25-30;
 109. Karakas E., Müller H.H., Schlosshauer T. et al. Reoperation for primary hyperparathyroidism: improvement of outcome over two decades. *Langenbecks Arch Surg*. 2013; 398: 99-106;
 110. Kasaian K, Wiseman SM, Thiessen N, et al. Complete genomic landscape of a recurring sporadic parathyroid carcinoma. *J Pathol*. 2013;230(3):249-260. doi:10.1002/path.4203;
 111. Kim HK, Oh YL, Kim SH, et al. Parafibromin immunohistochemical staining to differentiate parathyroid carcinoma from parathyroid adenoma. *Head Neck*. 2012;34(2):201-206. doi:10.1002/hed.21716;
 112. Kim SW, Lee HS, Ahn YC, et al. Near-Infrared Autofluorescence Image-Guided Parathyroid Gland Mapping in Thyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2018;226(2):165-172. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.10.015;
 113. Kim SW, Song SH, Lee HS, et al. Intraoperative Real-Time Localization of Normal Parathyroid Glands With Autofluorescence Imaging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4646-4652. doi:10.1210/jc.2016-2558;
 114. Kitaoka M. et al. Ultrasonographic diagnosis of parathyroid glands and percutaneous ethanol injection therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (3): 27-30;
 115. Kluijfhout W.P. et al. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology*. 2017; 88: p. 117-128 doi: 10.1016/j.ejrad.2017.01.004;
 116. Kluijfhout W.P. et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*. 2016; 401(7): p. 925-935.; doi:10.1007/s00423-016-1425-0;
 117. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Gosnell JE, et al. 18F Fluorocholine PET/MR Imaging in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Inconclusive Conventional Imaging: A Prospective Pilot Study. *Radiology*. 2017;284(2):460-467. doi:10.1148/radiol.2016160768;
 118. Kobylecka M, Koperski Ł, Chudziński W, et al. Relationship between parathyroid gland

- scintigraphy and its histopathology, oxyphil cell content and volume: a retrospective study. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2019;22(1):29-33. doi:10.5603/NMR.2019.0005;
119. Korkusuz H., Wolf T., Grünwald F. et al. Feasibility of bipolar radiofrequency ablation in patients with parathyroid adenoma: a first evaluation. *International Journal of Hyperthermia.* 2018; 34(5), 639–643 <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1453552>;
 120. Kose E, Kahramangil B, Aydin H, Donmez M, Berber E. Heterogeneous and low-intensity parathyroid autofluorescence: Patterns suggesting hyperfunction at parathyroid exploration. *Surgery.* 2019;165(2):431-437. doi:10.1016/j.surg.2018.08.006;
 121. Kruijff S, Sidhu SB, Sywak MS, Gill AJ, Delbridge LW. Negative parafibromin staining predicts malignant behavior in atypical parathyroid adenomas. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(2):426-433. doi:10.1245/s10434-013-3288-8;
 122. Kuriloff DB, Sanborn KV. Rapid intraoperative localization of parathyroid glands utilizing methylene blue infusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(5):616-622. doi:10.1016/j.otohns.2004.04.026;
 123. Kushchayeva YS, Tella SH, Kushchayev SV, Van Nostrand D, Kulkarni K. Comparison of hyperparathyroidism types and utility of dual radiopharmaceutical acquisition with Tc99m sestamibi and 123I for localization of rapid washout parathyroid adenomas. *Osteoporos Int.* 2019;30(5):1051-1057. doi:10.1007/s00198-019-04846-6;
 124. Ladurner R, Sommerey S, Arabi NA, Hallfeldt KKJ, Stepp H, Gallwas JKS. Intraoperative near-infrared autofluorescence imaging of parathyroid glands. *Surg Endosc.* 2017;31(8):3140-3145. doi:10.1007/s00464-016-5338-3;
 125. Lang BH, Wong CK, Hung HT, Wong KP, Mak KL, Au KB. Indocyanine green fluorescence angiography for quantitative evaluation of in situ parathyroid gland perfusion and function after total thyroidectomy. *Surgery.* 2017;161(1):87-95. doi:10.1016/j.surg.2016.03.037;
 126. Lee JY, Song HS, Choi JH, et al. Detecting Synchronous Thyroid Adenoma and False-Positive Findings on Technetium-99m MIBI Single Photon-Emission Computed Tomography/Computed Tomography. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(2):57. Published 2019 Jun 1. doi:10.3390/diagnostics9020057;
 127. Lezaic L., Rep S., Sever M.J. et al. 18F-Fluorocholine PET/TC for localization of hyperfunctioning parathyroid in primary hyperprathyroidims: a pilot study *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 doi:10.1007/s00259-014-2837-0;
 128. Li J, Li X, Wang Z. Negative developing of parathyroid using carbon nanoparticles during thyroid surgery. *Gland Surg.* 2013;2(2):100-101. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2013.04.05;
 129. Li Y, Jian WH, Guo ZM, Li QL, Lin SJ, Huang HY. A Meta-analysis of Carbon Nanoparticles for Identifying Lymph Nodes and Protecting Parathyroid Glands during Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(6):1007-1016. doi:10.1177/0194599815580765;
 130. Lieberman ED, Thambi R, Pytynia KB. Methylene blue and parathyroid adenoma localization:

- Three new cases of a rare cutaneous complication. *Ear Nose Throat J.* 2016;95(2):70-72;
131. Lim JY, Herman MC, Bubis L, et al. Differences in single gland and multigland disease are seen in low biochemical profile primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2017;161(1):70-77. doi:10.1016/j.surg.2016.08.054;
 132. Liu C., Wu B., Huang P. et al. US-Guided Percutaneous Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism with Parathyroid Nodules: Feasibility and Safety Study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2016; 27(6), 867–875 <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.02.013>;
 133. LiVolsi V, Montone K, Baloch Z. et al. Parathyroid: The Pathology of Hyperparathyroidism. *Surg Pathol Clin.* 2014; 7(4):515-531. <https://doi.org/10.1016/j.path.2014.08.004>;
 134. Lombardi C.P. et al. Video-assisted minimally invasive parathyroidectomy: benefits and long-term results. *World journal of surgery.* 2009; 33(11): p. 2266;
 135. Lorberboym M, Ezri T, Schachter PP. Preoperative technetium Tc 99m sestamibi SPECT imaging in the management of primary hyperparathyroidism in patients with concomitant multinodular goiter. *Arch Surg.* 2005;140(7):656-660. doi:10.1001/archsurg.140.7.656;
 136. Lubitz C.C. et al. Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2010; 148(6): p. 1129-1138;
 137. Lumachi F. et al. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *European journal of endocrinology.* 2000; 143(6): p. 755-760;
 138. Ma JJ, Zhang DB, Zhang WF, Wang X. Application of Nanocarbon in Breast Approach Endoscopic Thyroidectomy Thyroid Cancer Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020;30(5):547-552. doi:10.1089/lap.2019.0794;
 139. Maccora D, Rizzo V, Fortini D, et al. Parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism: comparison between double-phase and subtraction techniques and possible affecting factors. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(8):889-895. doi:10.1007/s40618-018-0996-8;
 140. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med.* 2003;44(9):1443-1458;
 141. McWade M. A., Thomas G., Nguyen J. Q. et al. Enhancing Parathyroid Gland Visualization Using a Near Infrared Fluorescence-Based Overlay Imaging System. *Journal of the American College of Surgeons.* 2019; 228(5), 730–743 <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2019.01.017>;
 142. McWade MA, Paras C, White LM, Phay JE, Mahadevan-Jansen A, Broome JT. A novel optical approach to intraoperative detection of parathyroid glands. *Surgery.* 2013;154(6):1371-1377. doi:10.1016/j.surg.2013.06.046;
 143. McWade MA, Sanders ME, Broome JT, Solórzano CC, Mahadevan-Jansen A. Establishing the clinical utility of autofluorescence spectroscopy for parathyroid detection. *Surgery.* 2016;159(1):193-202. doi:10.1016/j.surg.2015.06.047;

144. Medas F, Erdas E, Longheu A, et al. Retrospective evaluation of the pre- and postoperative factors influencing the sensitivity of localization studies in primary hyperparathyroidism. *Int J Surg*. 2016;25:82-87. doi:10.1016/j.ijssu.2015.11.045;
145. Mehta N.Y., Ruda J.M., Kapadia S., et al. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2005; Vol.131, -P. 493-498. doi:10.1001/archotol.131.6.493;
146. Michael W. Yeh et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 doi:10.1210/jc.2012-4022;
147. Michlel L., Dupont M., Rosiere A. et al. The rationale to performing MR imaging before surgery for primary hyperparathyroidism *Acta Chir Belg*. 2013; 113: 112-22 doi: 10.1080/00015458.2013.11680896;
148. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg*. 2006;30(5):697-704. doi:10.1007/s00268-005-0338-9;
149. Mohammadi A., Moloudi F., Ghasemirad M. et al. Preoperative localization of parathyroid lesion: diagnostic usefulness of color doppler ultrasonography. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2012; 5 (1): 80-86;
150. Mshelia DS, Hatutale AN, Mokgoro NP, Nchabaleng ME, Buscombe JR, Sathekge MM. Correlation between serum calcium levels and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32(1):19-24. doi:10.1111/j.1475-097X.2011.01048.x;
151. Nam M., Jeong H.-S., Shin J.H. et al. Differentiation of parathyroid carcinoma and adenoma by preoperative ultrasonography. *Acta Radiologica*. 2017; 58(6): p. 670-675;
152. Neumann D.R., Obuchowski N.A., DiFilippo F.P. et al. Preoperative 123I/99mTc-Sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med*. 2008; 49: 2012-7. doi:10.2967/jnumed.108.054858;
153. Newey P.J., Nesbit M.A., Rimmer A.J., et al. Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(10):E1995-2005 <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2303>;
154. Newey PJ, Bowl MR, Thakker RV. Parafibromin--functional insights. *J Intern Med*. 2009;266(1):84-98. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02107.x;
155. Norman J., Lopez J., Politz D. et al. Abandoning unilateral parathyroidectomy: Why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012; 214(3), 260–269 <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.007>;
156. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surg*. 2015;4(5):410-419. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.03.07;

157. Okudan B, Seven B, Coskun N, Albayrak A. Comparison between single-photon emission computed tomography/computed tomography and ultrasound in preoperative detection of parathyroid adenoma: retrospective review of an institutional experience. *Nucl Med Commun.* 2019;40(12):1211-1215. doi:10.1097/MNM.0000000000001104;
158. Orevi M., Freedman N., Mishani E. et al. Localization of Parathyroid Adenoma by 11C-Choline PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine.* 2014; 39(12), 1033–1038 <https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000000607>;
159. Palermo A, Fosca M, Tabacco G, et al. Raman Spectroscopy Applied to Parathyroid Tissues: A New Diagnostic Tool to Discriminate Normal Tissue from Adenoma. *Anal Chem.* 2018;90(1):847-854. doi:10.1021/acs.analchem.7b03617;
160. Palestini N. et al. *Surgical Anatomy of the Parathyroid Glands.* 2016; https://doi.org/10.1007/978-88-470-5758-6_2;
161. Paras C, Keller M, White L, Phay J, Mahadevan-Jansen A. Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands. *J Biomed Opt.* 2011;16(6):067012. doi:10.1117/1.3583571;
162. Parlatan U, Inanc MT, Ozgor BY, et al. Raman spectroscopy as a non-invasive diagnostic technique for endometriosis. *Sci Rep.* 2019;9(1):19795. Published 2019 Dec 24. doi:10.1038/s41598-019-56308-y;
163. Percivale A., Gnerre P., Damonte G. et al. Primary hyperparathyroidism: epidemiology, clinical features, diagnostic tools and current management. *Italian Journal of Medicine.* 2015; 9(4), 330-345 <https://doi.org/10.4081/itjm.2015.547>;
164. Piccardo A, Trimboli P, Rutigliani M, et al. Additional value of integrated 18F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the localization of hyperfunctioning parathyroid glands and correlation with molecular profile. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(3):766-775. doi:10.1007/s00259-018-4147-4;
165. Piñero A, Rodríguez JM, Martínez-Barba E, Canteras M, Stiges-Serra A, Parrilla P. Tc99m-sestamibi scintigraphy and cell proliferation in primary hyperparathyroidism: a causal or casual relationship?. *Surgery.* 2003;134(1):41-44. doi:10.1067/msy.2003.158;
166. Polat AV, Ozturk M, Akyuz B, Celenk C, Kefeli M, Polat C. The diagnostic value of shear wave elastography for parathyroid lesions and comparison with cervical lymph nodes. *Med Ultrason.* 2017;19(4):386-391. doi:10.11152/mu-1089;
167. Policeni B. A., Smoker W. R. K., Reede D. L. et al. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* 2012; 33(2), 104–114 doi:10.1053/j.sult.2011.12.005;
168. Pons F, Torregrosa JV, Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Commun.* 2003;24(2):121-124. doi:10.1097/00006231-200302000-00003;
169. Prasad P, Clout C, Lorenz E, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Incidentalomas during imaging for primary hyperparathyroidism--incidence and clinical outcomes. *World J Surg Oncol.*

- 2015;13:272. Published 2015 Sep 17. doi:10.1186/s12957-015-0687-2;
170. Press D.M., Siperstein A.E., Berber E. et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record, *Surgery*. 2013; 154: 1232-7;
 171. Prosst RL, Weiss J, Hupp L, Willeke F, Post S. Fluorescence-guided minimally invasive parathyroidectomy: clinical experience with a novel intraoperative detection technique for parathyroid glands. *World J Surg*. 2010;34(9):2217-2222. doi:10.1007/s00268-010-0621-2;
 172. Razavi AC, Ibraheem K, Haddad A, et al. Efficacy of indocyanine green fluorescence in predicting parathyroid vascularization during thyroid surgery. *Head Neck*. 2019;41(9):3276-3281. doi:10.1002/hed.25837;
 173. Reyes-Goddard JM, Barr H, Stone N. Photodiagnosis using Raman and surface enhanced Raman scattering of bodily fluids. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005;2(3):223-233. doi:10.1016/S1572-1000(05)00066-9;
 174. Richards M.L. et al. An optimal algorithm for intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Archives of Surgery*. 2011; 146(3): p. 280-285;
 175. Robin P, Klein R, Gardner J, et al. Quantitative analysis of technetium-99m-sestamibi uptake and washout in parathyroid scintigraphy supports dual mechanisms of lesion conspicuity. *Nucl Med Commun*. 2019;40(5):469-476. doi:10.1097/MNM.0000000000000996;
 176. Roche AM, Brant JA, Chai RL. Predictors of Readmission and Reoperation in Patients Undergoing Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(5):828-834. doi:10.1177/0194599818758019;
 177. Roy M., Mazeh H., Chen H. et al. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. *World Journal of Surgery*. 2012; 37(1):102-106 <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1773-z>;
 178. Rubello D., Mariani G., Pelizzo M.R. et al. Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy on a group of 452 primary hyperparathyroid patients: refinement of preoperative imaging and intraoperative procedure. *Nuklearmedizin*. 2007; Vol.46, №3. -P.85-92;
 179. Ruda J.M., Hollenbeak C.S., Stack Jr B.C. et al. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 2005. 132(3): p. 359-372;
 180. Rudin A.V., McKenzie T.J., Thompson G.B. et al. Evaluation of Parathyroid Glands with Indocyanine Green Fluorescence Angiography After Thyroidectomy. *World J Surg*. 2019; 43: 1538 <https://doi.org/10.1007/s00268-019-04909-z>;
 181. Scattergood S, Marsden M, Kyrimi E, Ishii H, Doddi S, Sinha P. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(2):97-102. doi:10.1308/rcsann.2018.0158;

182. Schwartz IE, Capra GG, Mullin DP et al. Parathyroid Computed Tomography Angiography: Early Experience with a Novel Imaging Technique in Primary Hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Aug; 161(2):251-256 doi: 10.1177/0194599819842106;
183. Sencar, M. E., Sakiz, D., Unsal, I. O., Hepsen, S., Calapkulu, M., Gumus, P., Ucan, B., Ozbek, M., Cakal, E. (2019). Serum Vitamin D Level Does not Affect The Sensitivity of Parathyroid Adenoma Localization Tests. *Scientific reports*, 9(1), 12035. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48536-z>;
184. Shafiei B, Hoseinzadeh S, Fotouhi F, et al. Preoperative ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant nodular goiter: comparison of SPECT-CT, SPECT, and planar imaging. *Nucl Med Commun.* 2012;33(10):1070-1076. doi:10.1097/MNM.0b013e32835710b6;
185. Shi C, Tian B, Li S, Shi T, Qin H, Liu S. Enhanced identification and functional protective role of carbon nanoparticles on parathyroid in thyroid cancer surgery: A retrospective Chinese population study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(46):e5148. doi:10.1097/MD.00000000000005148;
186. Silov G, Ozdal A, Erdoğan Z, Turhal O, Karaman H. The relationship between technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile parathyroid scintigraphy and hormonal and biochemical markers in suspicion of primary hyperparathyroidism. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2013;22(1):8-13. doi:10.4274/Mirt.21931;
187. Singer M.C., Pucar D., Mathew M. et al. Improved localization of sestamibi imaging at high volume centers. *Laryngoscope.* 2013; 123:298-301. doi:10.1002/lary.23675;
188. Singh Ospina N. M., Rodriguez-Gutierrez R., Maraka S., et al., Outcomes of Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *World Journal of Surgery.* 2016; 40(10), 2359–2377 doi:10.1007/s00268-016-3514-1;
189. Snover DC, Foucar K. Mitotic activity in benign parathyroid disease. *Am J Clin Pathol.* 1981;75(3):345-347. doi:10.1093/ajcp/75.3.345;
190. Soon PSH, Delbridge LW, Sywak MS et al. Surgeon performed ultrasound facilitates minimally invasive parathyroidectomy by the focused lateral mini-incision approach. *World J Surg.* 2008; 32(5):766-771. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9436-1>;
191. Sound S, Okoh A, Yigitbas H, Yazici P, Berber E. Utility of Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Intraoperative Localization in Reoperative Parathyroid Surgery. *Surg Innov.* 2019;26(6):774-779. doi:10.1177/1553350615613450;
192. Squires MH, Jarvis R, Shirley LA, Phay JE. Intraoperative Parathyroid Autofluorescence Detection in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(4):1142-1148. doi:10.1245/s10434-019-07161-w;
193. Stack BC Jr, Moore ER, Belcher RH, Spencer HJ, Bodenner DL. Hormone, relationships of parathyroid gamma counts, and adenoma mass in minimally invasive parathyroidectomy.

- Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;147(6):1035-1040. doi:10.1177/0194599812458767;
194. Starker L.F. et al. 4D parathyroid CT as the initial localization study for patients with de novo primary hyperparathyroidism. *Annals of surgical oncology*. 2011; 18(6): p. 1723-1728;
 195. Stavrakis A.L., Ituarte P.H., Ko C.Y. et al. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery*. 2007; 142: 887-99;
 196. Stephen AE, Roth SI, Fardo DW, et al. Predictors of an accurate preoperative sestamibi scan for single-gland parathyroid adenomas. *Arch Surg*. 2007;142(4):381-386. doi:10.1001/archsurg.142.4.381;
 197. Stojadinovic A, Hoos A, Nissan A, et al. Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis. *Hum Pathol*. 2003;34(1):54-64. doi:10.1053/hupa.2003.55;
 198. Stone, Nicholas & Kendall, Catherine & Shepherd, Neil & Crow, Paul & Barr, Hugh. Near-infrared Raman spectroscopy for the classification of epithelial cancers and precancers. *Journal of Raman Spectroscopy*. 2002;33. 564 - 573. 10.1002/jrs.882;
 199. Suárez JP, Domínguez ML, de Santos FJ, González JM, Fernández N, Enciso FJ. Radioguided surgery in primary hyperparathyroidism: Results and correlation with intraoperative histopathologic diagnosis. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2018;69(2):86-94. doi:10.1016/j.otorri.2017.04.005;
 200. Sudhaker D. et al. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018; Volume 32, Issue 6, Pages 773-780 <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.12.003>;
 201. Suh HY, Na HY, Park SY, et al. The Usefulness of Maximum Standardized Uptake Value at the Delayed Phase of Tc-99m sestamibi single-photon emission computed tomography/computed tomography for Identification of Parathyroid Adenoma and Hyperplasia. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(28):e21176. doi:10.1097/MD.00000000000021176;
 202. Suliburk J.W. et al. 1000 minimally invasive parathyroidectomies without intra-operative parathyroid hormone measurement: lessons learned. *ANZ journal of surgery*. 2011; 81(5): p. 362-365;
 203. Sun SS, Shiau YC, Lin CC, Kao A, Lee CC. Correlation between P-glycoprotein (P-gp) expression in parathyroid and Tc-99m MIBI parathyroid image findings. *Nucl Med Biol*. 2001;28(8):929-933. doi:10.1016/s0969-8051(01)00259-1;
 204. Taieb D, Hindie E, Grassetto G. et al. Parathyroid scintigraphy: When, how, and why? A concise systematic review. *Clinical Nuclear Medicine*. 2012; 37(6), 568–574. <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e318251e408>;
 205. Tassone, F., et al., Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100(8): p. 3069-3073;

206. Tay YD, Yeh R, Kuo JH, McManus C, Lee JA, Bilezikian JP. Pre-operative localization of abnormal parathyroid tissue by ^{99m}Tc-sestamibi in primary hyperparathyroidism using four-quadrant site analysis: an evaluation of the predictive value of vitamin D deficiency. *Endocrine*. 2018;60(1):36-45. doi:10.1007/s12020-018-1528-1;
207. Thareja S, Manrai M, Shukla R, et al. Pancreatitis and hyperparathyroidism: Still a rare association!. *Med J Armed Forces India*. 2019;75(4):444-449. doi:10.1016/j.mjafi.2018.11.004
208. Thomas G., McWade M. A., Nguyen J et al. Innovative surgical guidance for label-free real-time parathyroid identification. *Surgery (United States)*. 2019; 165(1), 114–123 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.079>;
209. Trébouet E, Bannani S, Wargny M, et al. Mild sporadic primary hyperparathyroidism: high rate of multiglandular disease is associated with lower surgical cure rate. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(4):431-438. doi:10.1007/s00423-019-01782-1;
210. Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jäntti C, et al. Detection rate of (^{99m}) Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E2159-E2172. doi:10.1002/hed.24027;
211. Udelsman R. et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99(10): p. 3595-3606;
212. Udelsman R., Lin Z., Donovan P. et al. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Annals of surgery*. 2011; 253(3): p. 585-591;
213. Ugur O, Bozkurt MF, Hamaloglu E, et al. Clinicopathologic and radiopharmacokinetic factors affecting gamma probe-guided parathyroidectomy. *Arch Surg*. 2004;139(11):1175-1179. doi:10.1001/archsurg.139.11.1175;
214. Vaiman M, Cohenpur M, Halevy A, et al. Low-radiation of technetium-^{99m}-sestamibi and single-photon emission computed tomography/computed tomography to diagnose parathyroid lesions. *World J Nucl Med*. 2019;18(1):52-57. doi:10.4103/wjnm.WJNM_29_18;
215. Venkat R. et al. Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who underwent minimally invasive parathyroidectomy. *World journal of surgery*. 2012; 36(1): p. 55-60;
216. Vestergaard P., Mosekilde L. et al. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2003; 327(7414): p. 530-4;
217. Vu TH, Guha-Thakurta N, Harrell RK, et al. Imaging characteristics of hyperfunctioning parathyroid adenomas using multiphase multidetector computed tomography: a quantitative and qualitative approach. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35(5):560-567. doi:10.1097/RCT.0b013e31822a1e70;

218. Wachtel H, Bartlett Ek, Kelz RR et al. Primary hyperparathyroidism with negative imaging: a significant clinical problem. *Ann Surg.* 2014; 260:474-480 doi:10.1097/SLA.0000000000000875;
219. Wang L, Yang D, Lv JY, Yu D, Xin SJ. Application of carbon nanoparticles in lymph node dissection and parathyroid protection during thyroid cancer surgeries: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017;10:1247-1260. Published 2017 Feb 27. doi:10.2147/OTT.S131012;
220. Wermers R. A., Clarke B. L. et al. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism. *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts: Third Edition.* 2014; 297–308. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397166-1.00019-9>;
221. Wieneke, J.A., Smith, A. Parathyroid Adenoma. *Head and Neck Pathol* 2, 2008; 305–308. <https://doi.org/10.1007/s12105-008-0088-8>;
222. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016; 151(10):959–968 doi:10.1001/jamasurg.2016.2310;
223. William F. Simonds et al. Genetics of Hyperparathyroidism, Including Parathyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2017; Volume 46, Issue 2, Pages 405-418 <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.011>;
224. Wong K.K., et al., Parathyroid adenoma localization with ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nuclear medicine communications.* 2015; 36(4): p. 363-375. doi: 10.1097/MNM.0000000000000262;
225. Xu XF, Gu J. The application of carbon nanoparticles in the lymph node biopsy of cN0 papillary thyroid carcinoma: A randomized controlled clinical trial. *Asian J Surg.* 2017;40(5):345-349. doi:10.1016/j.asjsur.2015.11.004;
226. Xue J, Liu Y, Ji T, et al. Comparison between technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy and ultrasound in the diagnosis of parathyroid adenoma and parathyroid hyperplasia. *Nucl Med Commun.* 2018;39(12):1129-1137. doi:10.1097/MNM.0000000000000921;
227. Xue J, Liu Y, Yang D, et al. Dual-phase ^{99m}Tc-MIBI imaging and the expressions of P-gp, GST- π , and MRP1 in hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun.* 2017;38(10):868-874. doi:10.1097/MNM.0000000000000721;
228. Yamada T., Ikuno M., Shinjo Y. et al. Selective venous sampling for primary hyperparathyroidism: how to perform an examination and interpret the results with reference to thyroid vein anatomy. *Jpn J Radiol.* 2017 Aug; 35(8):409-416 doi:10.1007/s11604-017-0658-3;
229. Yamaguchi S, Yachiku S, Hashimoto H, et al. Relation between technetium ^{99m}-methoxyisobutylisonitrile accumulation and multidrug resistance protein in the parathyroid glands. *World J Surg.* 2002;26(1):29-34. doi:10.1007/s00268-001-0177-2;

230. Yeh R, Tay YD, Tabacco G, et al. Diagnostic Performance of 4D CT and Sestamibi SPECT/CT in Localizing Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. *Radiology*. 2019;291(2):469-476. doi:10.1148/radiol.2019182122;
231. Ypsilantis E., Charfare H., Wassif W.S. et al. Intraoperative PTH assays during minimally invasive parathyroidectomy may be helpful in the detection of double adenomas and may minimize the risk of recurrent surgery. *Int J Endocrinol*. 2010;
232. Zanoocco K., Sturgeon C. et al. How should age at diagnosis impact treatment strategy in asymptomatic primary hyperparathyroidism? A cost-effectiveness analysis. *Surgery*. 2008; 144(2): p. 290-298;
233. Zhang J, Fan Y, He M, et al. Accuracy of Raman spectroscopy in differentiating brain tumor from normal brain tissue. *Oncotarget*. 2017;8(22):36824-36831. doi:10.18632/oncotarget.15975;
234. Zhang M, Sun L, Rui W, et al. Semi-quantitative analysis of ^{99m}Tc-sestamibi retention level for preoperative differential diagnosis of parathyroid carcinoma. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9(8):1394-1401. doi:10.21037/qims.2019.07.02;
235. Zhou J, Lu DY, Xia L, Cheng XJ. Diagnosis performance of ^{99m}Tc-MIBI and multimodality imaging for hyperparathyroidism. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2017;37(4):582-586. doi:10.1007/s11596-017-1776-y;
236. Zhou W, Katz MH, Deftos LJ, Snyder CS, Baird S, Bouvet M. Metachronous double parathyroid adenomas involving two different cell types: chief cell and oxyphil cell. *Endocr Pract*. 2003;9(6):522-525. doi:10.4158/EP.9.6.522;
237. Zhuo L., Peng L., Zhang, Y. et al. US-guided Microwave Ablation of Hyperplastic Parathyroid Glands: Safety and Efficacy in Patients with End-Stage Renal Disease—A Pilot Study. *Radiology*. 2016; 282(2), 576–584 <https://doi.org/10.1148/radiol.2016151875>;
238. Zhuo L., Zhang L., Peng L. et al. Microwave ablation of hyperplastic parathyroid glands is a treatment option for end-stage renal disease patients ineligible for surgical resection. *International Journal of Hyperthermia: The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2019; 36(1), 29–35 <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1528392>;