

На правах рукописи

**СЛАЩУК КОНСТАНТИН ЮРЬЕВИЧ**

**ТЕХНОЛОГИИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ТОПИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В  
КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА**

**3.1.19 – Эндокринология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**МОСКВА**

**2021**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: **Румянцев Павел Олегович**  
доктор медицинских наук

Научный консультант: **Трошина Екатерина Анатольевна**  
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

Официальные оппоненты: **Рыжков Алексей Дмитриевич**  
доктор медицинских наук, ведущий научный  
сотрудник, врач-радиолог лаборатории  
радиоизотопной диагностики ФГБУ «НМИЦ  
онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Киселева Татьяна Петровна**  
доктор медицинских наук, профессор, главный  
специалист-эндокринолог МЗ РФ в Уральском  
федеральном округе, профессор кафедры  
факультетской терапии, эндокринологии,  
аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Уральский  
государственный медицинский университет МЗ РФ

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года, в \_\_\_\_\_ часов на  
заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России по  
адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ  
эндокринологии» Минздрава России или на сайте [www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

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) [Griebeler M.L. et al., 2015; Wermers R.A. et al., 2014].

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 [Мокрышева Н.Г. и соавт., 2017]. 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) [Michael W. Yeh et al., 2013, Sudhaker D. et al., 2018].

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 [Bilezikian J.P. et al., 2014; Киселёва Т.П. и соавт., 2017]. Несмотря на большое количество доступных современных методов лучевой и радионуклидной диагностики, точная анатомическая локализация функционально-активных образований ОЩЖ устанавливается далеко не всегда. 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 [Wilhelm S.M. et al., 2016]. 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 щее [Shafiei B. et al., 2012].

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.

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

### **Задачи исследования**

1. Оценить диагностическую информативность УЗИ, планарной сцинтиграфии и 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  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ);
4. Клинически апробировать и внедрить в практику технологии интраоперационной навигации в эндокринной хирургии: радионавигация с применением гамма-зонда ( $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ и ФАГ с ICG) у пациентов с ПГПТ.

## **Практическая значимость**

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

## **Основные 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  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -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.

## **Апробация работы**

Официальная апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании сотрудников кафедр эндокринологии, диабетологии и диетологии, детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, и научных сотрудников клинических и лабораторных подразделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 23.07.2021.

Результаты работы представлены 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, ROPR-2019 (Москва, 2019г.); в виде тезиса и электронного постера - 32nd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, EANM'19 (Барселона, 2019г.).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований; а также 1 монография в соавторстве “Ультразвуковое исследование околощитовидных и слюнных желез. От простого к сложному”, 2020 г. (глава по радионуклидной диагностике);

### **Объем и структура диссертации**

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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 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 в исследование:** пациенты с лабораторно подтвержденным гиперпаратиреозом ( $\text{ПТГ} \geq 65 \text{ пг/мл}$  ( $\text{N } 15\text{-}65 \text{ пг/мл}$ ) и/или повышение уровня кальция общего/альбумин-скорректированного кальция в крови  $> 1 \text{ мг/дл}$  ( $0,25 \text{ ммоль/л}$  и более), превышающее норму ( $\text{N}$  кальция общего  $2,15 - 2,5 \text{ ммоль/л}$ , ионизированного  $1,15 - 1,27 \text{ ммоль/л}$ ), в сочетании с гипофосфатемией или нормальным уровнем фосфора крови ( $0,9\text{-}1,3 \text{ ммоль/л}$ )) и показаниями к хирургическому лечению; все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании, проведение обследования и

хирургического лечения.

**Критерии исключения:** декомпенсация тяжелых сопутствующих заболеваний (декомпенсация ХСН, ХОБЛ, печеночная/почечная недостаточность и пр.), вторичные причины гиперпаратиреоза (**дефицит** витамина D, синдром мальабсорбции и др.), прием препаратов, потенциально влияющих на фосфорно-кальциевый обмен (препараты лития, бисфосфонаты и др.).

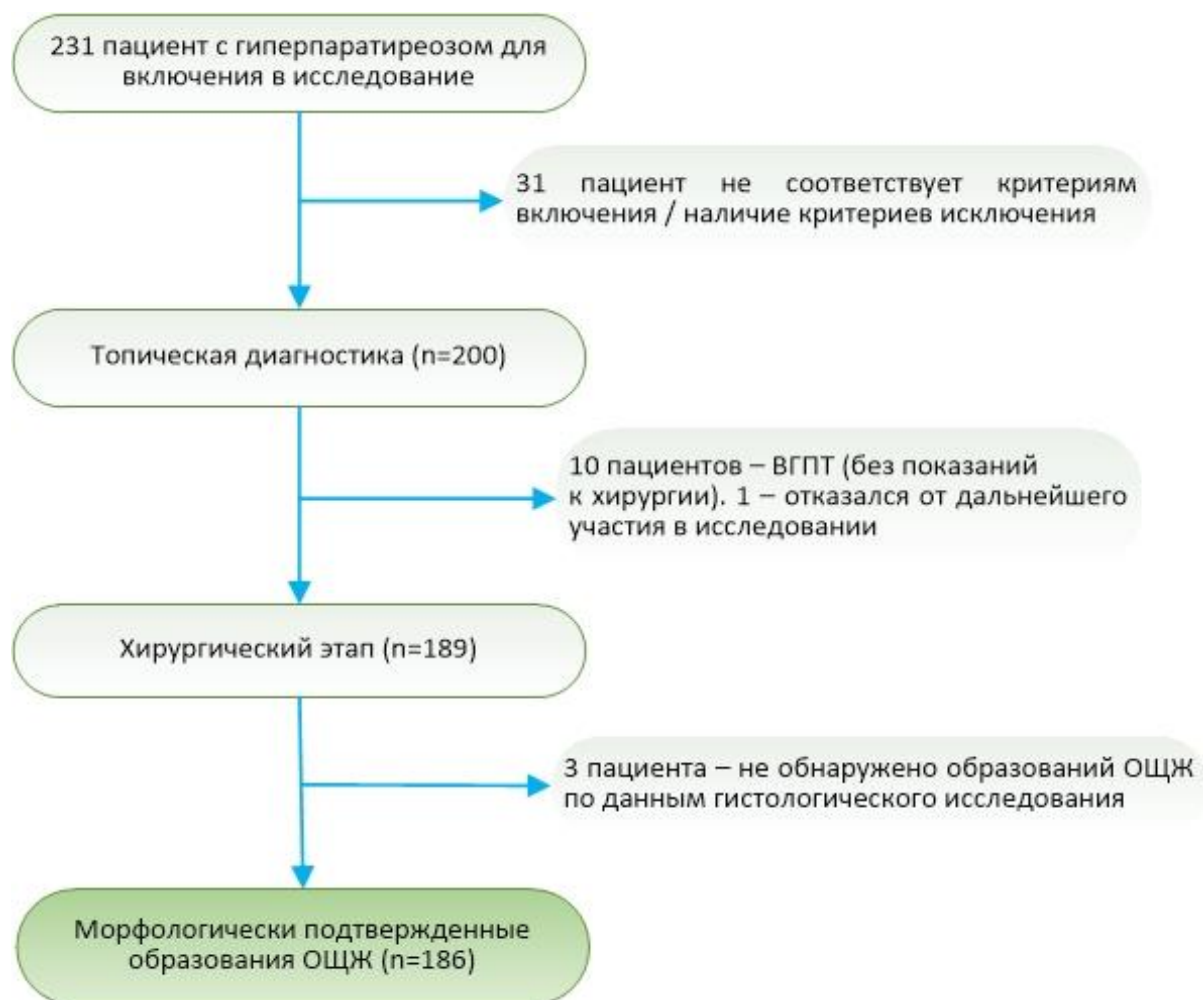


Рисунок 1. Поэтапная схема формирования выборки

Из отобранных исходно для включения в исследование 231 пациента, после дополнительного обследования было включено 200 пациентов. Все пациенты, включенные в исследование, проходили лабораторную диагностику с целью подтверждения диагноза ПГПТ, 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 паратиреоидэктомии (ПТЭ), во всех случаях, когда это было возможно, с применением технологий интраоперационной навигации. С последующим гистологическим исследованием послеоперационного материала вместе с ИГХ-исследованием ряда специфических маркеров (анти-митохондриальные

антитела, ПТГ, Ki-67, Cyclin D1, П-гликопротеин). В большинстве случаев, хирургическое лечение было проведено в сроки от нескольких недель, до 3 месяцев после завершения диагностического этапа исследования. 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. Схема-дизайн исследования представлены на рисунке 2.

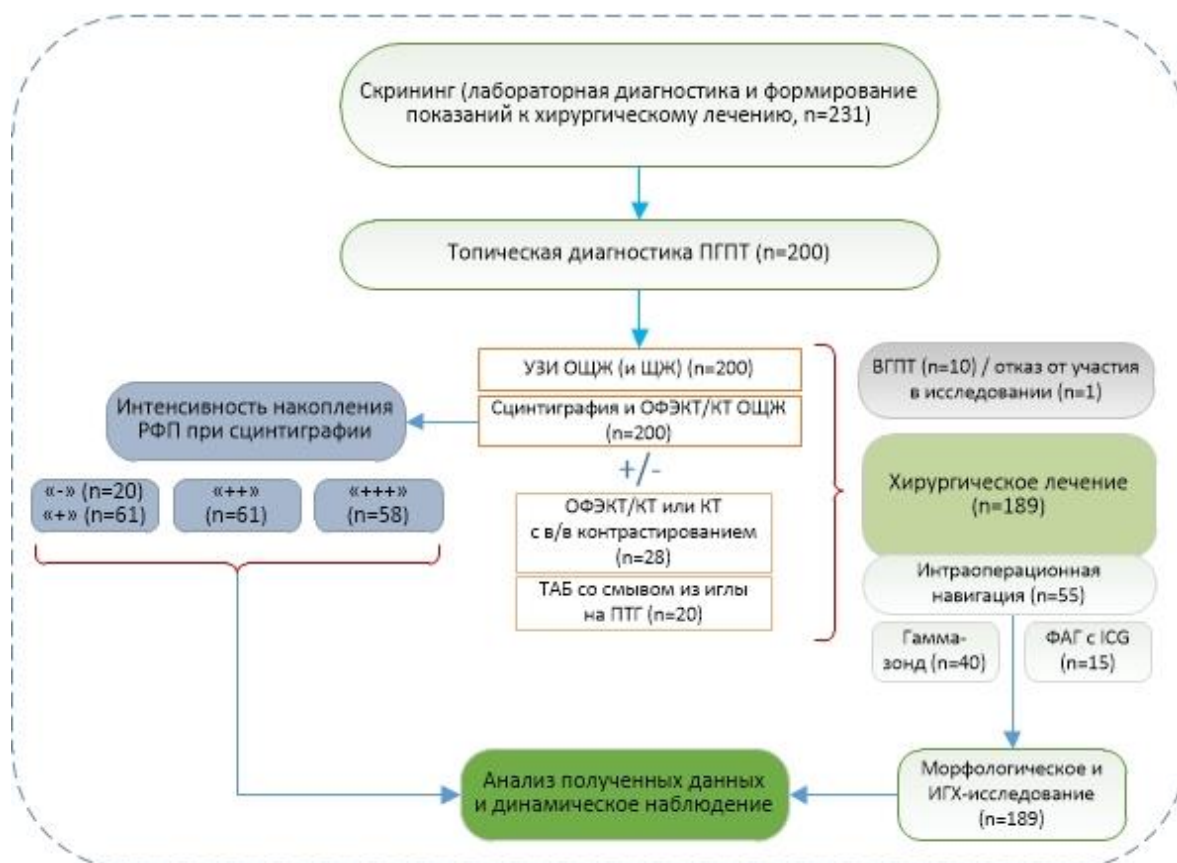


Рисунок 2. Схема-дизайн исследования

Оценивались методы: УЗИ ЩЖ и ОЩЖ, планарная сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, КТ или ОФЭКТ/КТ с в/в контрастированием, ТАБ со смывом из иглы на ПТГ. Интервал между различными диагностическими исследованиями не был более 2 месяцев, во всех случаях.

Референсным тестом, для всех случаев проведенного хирургического лечения – являлось гистологическое исследование удаленных образований ОЩЖ вместе с клиническим течением заболевания, подтвержденной лабораторной ремиссией ГПТ при динамическом наблюдении за пациентом в течение не менее 6 месяцев. Для расчета параметров информативности (ДЧ, ДС, ОТ, ПЦПР, ПЦОР) комбинации диагностических тестов (УЗИ, ОФЭКТ/КТ ± КТ с к/у и/или ТАБ со смывом на ПТГ), окончательный результат исследований оценивался как выявленный хотя бы одним из методов визуализации.

При анализе данных оценивалась диагностическая информативность методов топической визуализации, независимо друг от друга и в комбинации (диагностическая чувствительность - ДЧ, диагностическая специфичность - ДС, общая точность - ОТ,



прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов – ПЦПР и ПЦОР). Все полученные результаты в зависимости от их совпадения с клинико-морфологическим диагнозом или результатами динамического наблюдения подразделялись на четыре вида: истинно положительные (ИП), истинно отрицательные (ИО), ложно положительные (ЛП) и ложно отрицательные (ЛО). Затем, по специальным формулам производится вычисление основных показателей информативности 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.

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 ( $^{99m}\text{Tc}$ -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.

Подробное описание всех методов исследования приведено в главе 2 текста диссертационной работы.

### **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 ( $\chi^2$ ). При необходимости, применялась поправка Йетса. Имеющиеся пропуски в данных не заполнялись, с целью избежать статистического смещения результатов. Для выявления предикторов, потенциально влияющих на 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).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Из 200 включенных пациентов, которым проведена топическая диагностика образований ОЩЖ, включающая УЗИ ЩЖ и ОЩЖ, планарную сцинтиграфию с ОФЭКТ/КТ, в ряде случаев дополненную КТ с в/в контрастированием или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ, у 189 с показаниями к хирургическому лечению и выявленной локализацией образований ОЩЖ была выполнена минимально инвазивная ПТЭ и последующее гистологическое и ИГХ-исследование, с целью верификации характера патологических изменений образований ОЩЖ. Технологии интраоперационной навигации образований ОЩЖ применялись у 55 пациентов (гамма-зонд с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ – 40; ФАГ с индоцианином зеленым – 15). 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.

### 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 2.

Таблица 2. Общие клинико-лабораторные характеристики пациентов.

| Показатель                                 | Me [Q1; Q3]          |
|--|----------------------|
| Возраст на момент лечения ГПТ, 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(ОН)-D, нг/мл (n=116)                    | 15,38 [0,0; 25,3]    |

По данным регистра пациентов с ГПТ в Российской Федерации [Мокрышева Н.Г. и соавт. 2017], 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±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 3. 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.

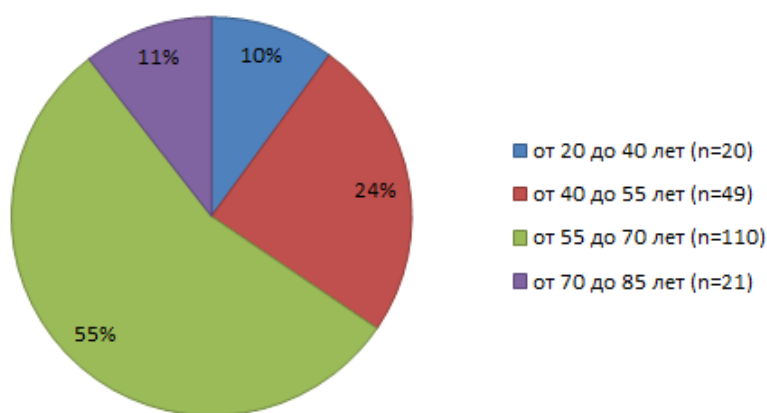


Рисунок 3. Распределение пациентов по возрасту (n=200)

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. 4).

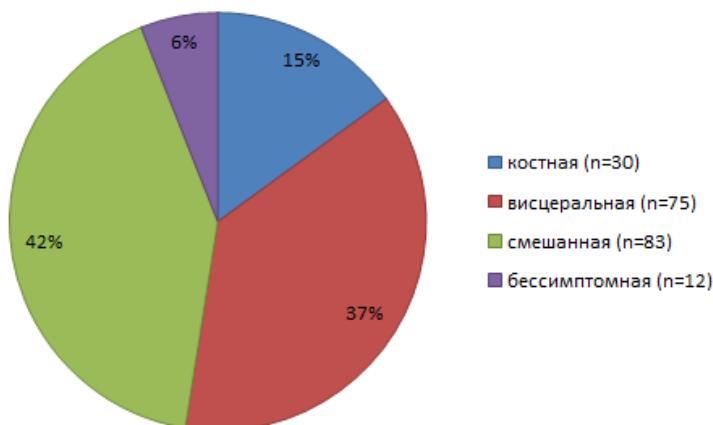


Рисунок 4. Распределение форм ГПТ среди пациентов (n=200)

Как видно на рисунке 5, 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.

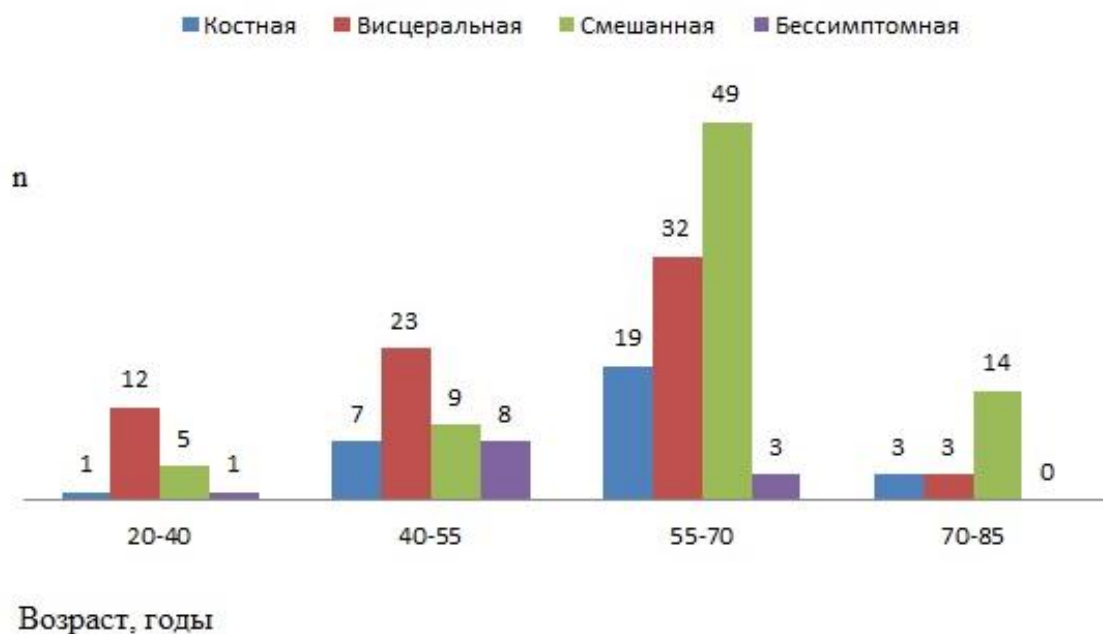


Рисунок 5. Распределение форм ПГПТ в различных возрастных группах (n=200).

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).

### Результаты предоперационной диагностики

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 селективной 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 скинтиграфии) 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. 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. Обобщенная таблица диагностической информативности методов с ДИ (таблица 3).

Таблица 3. Характеристики методов предоперационной диагностики:

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

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 ПГПТ. 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. 6-9). 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).

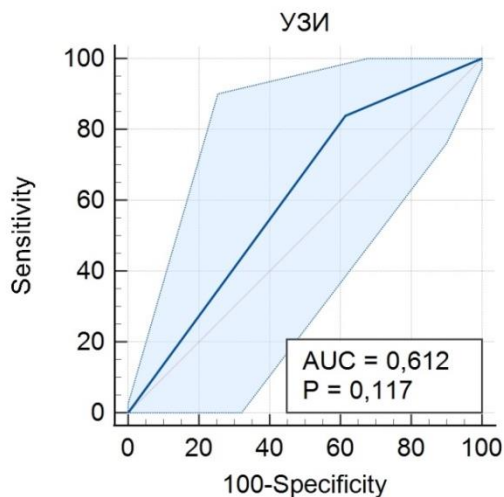


Рисунок 6. график, иллюстрирующий чувствительность и специфичность УЗИ для предоперационной диагностики ПГПТ.

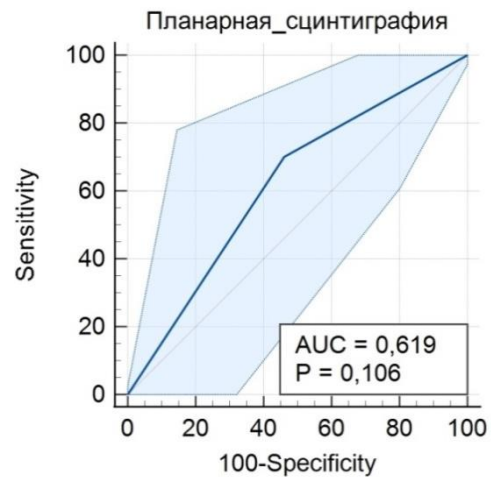


Рисунок 7. график, иллюстрирующий чувствительность и специфичность планарной сцинтиграфии для предоперационной диагностики ПГПТ.

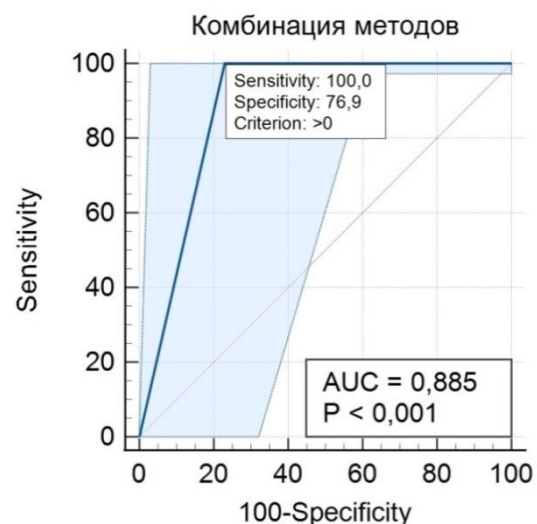
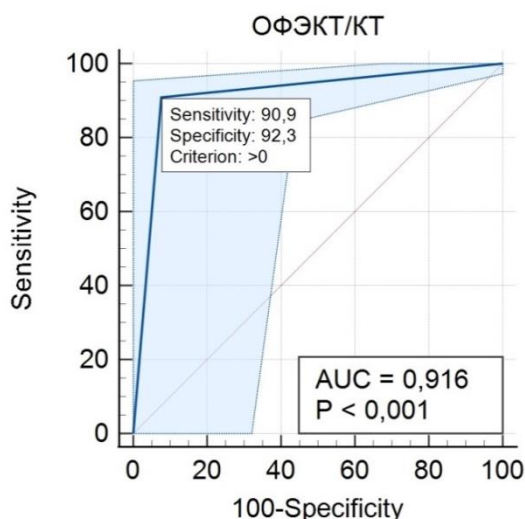


Рисунок 8. график, иллюстрирующий чувствительность и специфичность ОФЭКТ/КТ для предоперационной диагностики ППТ.

Рисунок 9. график, иллюстрирующий чувствительность и специфичность для комбинации УЗИ и ОФЭКТ/КТ, дополненные КТ с к/у и/или ТАБ со смывом из иглы на ППТ.

### **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 (51%); 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 (7%).

### **Факторы, влияющие на результаты радиоизотопной диагностики**

Проведен анализ факторов, оказывающих потенциальное влияние на результат предоперационной диагностики (УЗИ, планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -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 4 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 4. Сравнительная характеристика групп по индексу захвата РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ в зависимости от исследуемых признаков:



| Признаки  | 1 группа<br>(интенсивность<br>накопления<br>РФП - и +)<br>(n=67) | 2 группа<br>(интенсивность<br>накопления<br>РФП ++)<br>(n=61) | 3 группа<br>(интенсивность<br>накопления<br>РФП +++)<br>(n=58) | p, $\chi^2$  |
|---|--|---|--|--------------|
| Структурная<br>патология ЩЖ<br>(МУЗ, УЗ, включая<br>РЩЖ и ФА)   | 25 (37%)   | 30 (49%)  | 30 (52%)   | 0,218        |
| <b>Функциональная<br/>патология ЩЖ<br/>(ХАИТ, ДТЗ/УТЗ)</b>  | <b>17 (25%)</b>  | 6 (10%)   | 10 (17%)   | <b>0,070</b> |
| Операции на шее в<br>анамнезе (по поводу<br>заболевания ЩЖ<br>или ОЩЖ)                                      | 5 (7%)   | 5 (8%)  | 4 (7%)   | 0,964        |
| Костные<br>осложнения ГПТ<br>(снижение МПК,<br>остеопороз,<br>патологические<br>переломы)                   | 40 (60%)   | 33 (54%)  | 29 (50%)   | 0,548        |
| Висцеральные<br>осложнения ГПТ<br>(МКБ, поражение<br>ЖКТ, артериальная<br>гипертензия и<br>нарушения ритма) | 58 (86%)   | 47 (77%)  | 45 (77%)   | 0,307        |

### Данные 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%).

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 атипические 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 проведено 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=  $\geq 0,5\%$ . 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).

**Особенности данных предоперационной диагностики, лабораторных и клинических показателей, результатов 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, Ki-67) а также с размерами образования ОЩЖ по данным визуализирующих методов исследования и результатами морфологического заключения (таблица 5).

Таблица 5. Сравнительная характеристика групп по интенсивности захвата РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ в зависимости от клинико-лабораторных, морфологических и ИГХ-данных:

| <b>Признаки</b>  | <b>1 группа<br/>(интенсивность<br/>накопления<br/>РФП - и +)<br/>N=67</b> | <b>2 группа<br/>(интенсивность<br/>накопления<br/>РФП ++)<br/>N=61</b> | <b>3 группа<br/>(интенсивность<br/>накопления<br/>РФП +++)<br/>N=58</b> | <b>P*, ANOVA<br/>K-W<sup>1</sup>/<br/>U-тест<sup>2</sup> /<br/><math>\chi^2</math><sup>3</sup></b>  |
|--|---|--|---|---|
| Возраст, годы<br>(n=200)   | 61 [52; 66]   | 57 [51; 64]  | 57 [48; 64]   | 0,194 <sup>1</sup>  |
| Пол, м (n=16)  | 4 (6%)  | 8 (13%)  | 4 (7%)  | 0,303 <sup>3</sup>  |
| <b>Наибольшие размер<br/>образования ОЩЖ,<br/>см (при<br/>гистологическом<br/>исследовании,<br/>n=186)</b> | 1,5 [1,2; 2,0]  | 1,5 [1,2; 2,0]   | 2,25 [1,5; 3,0]   | <b>&lt;0,001<sup>1</sup></b><br><br>p <sub>1-2</sub> = 0,279 <sup>2</sup><br><b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,001<sup>2</sup></b><br><b>p<sub>2-3</sub> &lt; 0,001<sup>2</sup></b>         |
| <b>Объем образования<br/>ОЩЖ, при УЗИ,<br/>см<sup>3</sup> (n=167)</b>                                      | 0,28 [0,13; 0,47]<br>(n=58)   | 0,73 [0,31; 1,21]<br>(n=56)  | 1,49 [0,73; 2,78]<br>(n=54)   | <b>&lt;0,001<sup>1</sup></b><br><br><b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001<sup>2</sup></b><br><b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,001<sup>2</sup></b><br><b>p<sub>2-3</sub> &lt; 0,001<sup>2</sup></b> |
| <b>Объем образования<br/>ОЩЖ, при<br/>ОФЭКТ/КТ, см<sup>3</sup><br/>(n=183)</b>                             | 0,29 [0,16; 0,45]<br>(n=66)   | 0,49 [0,27; 1,16]<br>(n=61)  | 1,35 [0,52; 2,52]<br>(n=58)   | <b>&lt;0,001<sup>1</sup></b><br><br><b>p<sub>1-2</sub> = 0,005<sup>2</sup></b><br><b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,001<sup>2</sup></b><br><b>p<sub>2-3</sub> &lt; 0,001<sup>2</sup></b>    |
| <b>Объем образования<br/>ОЩЖ, см<sup>3</sup> (при<br/>гистологическом<br/>исследовании,<br/>n=186)</b>     | 0,4 [0,26; 1,01]  | 0,52 [0,39; 1,04]  | 1,4 [0,52; 3,12]  | <b>&lt;0,001<sup>1</sup></b><br><br>p <sub>1-2</sub> = 0,177<br><b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b>  |

|   |  |  |                                       |  |
|---|--|--|---------------------------------------|--|
| ПТГ, пг/мл<br>(кровь, n=197)  | 143,33 [118; 191]                      | 139 [110,7; 218,2]                     | 139,4[109,7; 239,5]                   | 0,926 <sup>1</sup>   |
| Кальций общий,<br>ммоль/л<br>(кровь, n=195)   | 2,81 [2,69; 2,96]<br>(n=66)            | 2,82 [2,69; 2,9]<br>(n=60)             | 2,77 [2,68; 2,99]<br>(n=58)           | 0,927 <sup>1</sup>   |
| Кальций ион.,<br>ммоль/л<br>(кровь, n=160)  | 1,37 [1,31; 1,49]<br>(n=52)            | 1,37 [1,31; 1,46]<br>(n=53)            | 1,38 [1,33; 1,47]<br>(n=46)           | 0,935 <sup>1</sup>   |
| ПТГ, (в ткани, ИГХ,<br>n=186)<br>интенсивность<br>экспрессии, клеток:<br>10-25%<br>25-75%<br>>75%   | 36 (53,7%)<br>23 (34,3%)<br>8 (12%)    | 21 (34,4%)<br>35 (57,4%)<br>5 (8,2%)   | 26 (44,8%)<br>25 (43,1%)<br>7 (12,1%) | 0,132 <sup>1</sup>   |
| <b>Антимитохондриал<br/>ные антитела,</b><br>(в ткани, ИГХ,<br>n=186)<br>интенсивность<br>экспрессии, клеток:<br>10-25%<br>25-75%<br>>75% | 39 (58,2%)<br>26 (38,8%)<br>2 (3,0%)   | 39 (58,2%)<br>26 (38,8%)<br>2 (3,0%)   | 21 (36,2%)<br>28 (48,3%)<br>9 (15,5%) | <b>0,040<sup>1</sup></b><br><br>$p_{1-2} = 0,137^2$<br><b><math>p_{1-3} &lt; 0,010^2</math></b><br>$p_{2-3} = 0,345^2$ |
| Ki67, % (в ткани,<br>ИГХ, n=186)<br>0%<br>≥ 0,5%  | 44 (65,7%)<br>23 (34,3%)               | 38 (62,3%)<br>23 (37,7%)               | 33 (56,9%)<br>25 (43,1%)              | 0,599 <sup>1</sup>   |
| Клеточный состав<br>(n=186)<br>главные клетки<br>оксифильный +<br>смешанно клеточный<br>вариант   | 47 (70,1%)<br>20 (29,9%)               | 46 (75,4%)<br>15 (24,6%)               | 40 (69%)<br>18 (31%)                  | 0,704 <sup>3</sup>   |
| Локализация ОЦЖ<br>(n=186)<br>верхняя<br>нижняя<br>атипичная +<br>множественная   | 14 (20,9%)<br>39 (58,2%)<br>14 (20,9%) | 17 (27,9%)<br>34 (55,7%)<br>10 (16,4%) | 21 (36,2%)<br>26 (44,8%)<br>11 (19%)  | 0,391 <sup>3</sup>   |

\* Для количественных признаков приводится медиана, нижний и верхний квартили - Me [Q1;Q3];

для качественных признаков абсолютные и относительные частоты (n, %).

Для признаков с рассчитанным уровнем  $p < 0,05$ , проведен попарный анализ с использованием критерия Манна-Уитни ( $P_0 = 0,017$ ). Для критериев  $\chi^2$  и Краскела-Уоллиса, пороговый  $P_0 = 0,0035$  (после применения поправки Бонферрони)

В результате, между группами с различной интенсивностью накопления РФП при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ не было обнаружено статистически значимых

различий по данным ИГХ-исследования образований ОЩЖ (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 ОЩЖ. 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 ( $0,56 [0,29; 1,50] \text{ см}^3$  против  $0,47 [0,25; 1,60] \text{ см}^3$ ,  $p=0,687$ ). После применения поправки Бонферрони, не выявлены статистически значимые различия также и между объемом ОЩЖ при УЗИ и по данным гистологического исследования ( $0,56 [0,29; 1,50] \text{ см}^3$  против  $0,64 [0,32; 1,56] \text{ см}^3$ ,  $p=0,381$ ).

Затем, после применения критерия  $\chi^2$  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.6).

Таблица 6. Оценка коэффициента (объем 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,  $p<0,001$  ( $\chi^2$ ).

Пороговые оценки параметров регрессии для зависимой переменной приведены в табл. 7.

Таблица 7. 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     |

Матрица классификации модели представлена в таблице 8.

Таблица 8. Матрица классификации порядковой логистической регрессионной модели дифференциальной диагностики образований ОЦЖ ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ )

| Степень захвата РФП (- или +) / ++ / +++ | Оценка моделью степени захвата РФП |            |            | Всего      |
|--|------------------------------------|------------|------------|------------|
|  | 1 группа                           | 2 группа   | 3 группа   |            |
| 1 группа                                 | <b><u>51 (87,9%)</u></b>           | 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 ОЦЖ, полученных по данным УЗИ.

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, см<sup>3</sup>
- Локализация образования ОЦЖ (типичная)
- Локализация образования ОЦЖ (атипичная)
- Сопутствующая узловатая патология ЩЖ
- Сопутствующая функциональная патология ЩЖ
- Операции на шее в анамнезе по поводу заболеваний ЩЖ или ОЦЖ
- Наличие костных осложнений ГПТ
- Наличие висцеральных осложнений ГПТ

Выполнен логистический регрессионный анализ, выбранные предикторы представлены в таблице 9 (n=167).

Таблица 9. Предикторы, включенные в пошаговую логистическую регрессию

| Предикторы                                    | Коэффициент | p            | ОШ [95% ДИ]                 |
|---|-------------|--------------|-----------------------------|
| Возраст, лет                                  | -0,018      | 0,297        | 0,982 [0,951; 1,015]        |
| Пол (ж/м)                                     | 0,001       | 0,513        | 1,000 [0,998; 1,002]        |
| ПТГ в крови, пг/мл                            | -0,317      | 0,721        | 0,728 [0,127; 4,148]        |
| Кальций общий в крови, ммоль/л                | 0,334       | 0,235        | 1,397 [0,804; 2,429]        |
| Наибольший размер образований ОЦЖ по УЗИ, см  | 0,016       | 0,845        | 1,016 [0,859; 1,203]        |
| Объем образований ОЦЖ по УЗИ, см <sup>3</sup> | -0,423      | 0,510        | 0,655 [0,186; 2,305]        |
| Локализация (типичная)                        | 0,425       | 0,257        | 1,529 [0,511; 4,571]        |
| Локализация (атипичная)                       | -0,106      | 0,383        | 0,899 [0,335; 2,409]        |
| <b>Сопутствующая структурная патология ЩЖ</b> | -0,713      | <b>0,047</b> | <b>0,490 [0,241; 0,993]</b> |
| Сопутствующая функциональная патология ЩЖ     | 0,396       | 0,365        | 1,486 [0,630; 3,506]        |

|   |        |       |                      |
|---|--------|-------|----------------------|
| Операции на шее в анамнезе по поводу заболеваний ЩЖ или ОЩЖ | -0,255 | 0,748 | 0,775 [0,164; 3,660] |
|---|--------|-------|----------------------|

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 см<sup>3</sup> (принята по умолчанию) представлена в таблице 10.

Таблица 10. Матрица классификации 168 пациентов с ПППТ, логит-функция при отрезной точке 0,5 см<sup>3</sup>

|               |            | Степень накопления РФП при 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  $< 0,5$  см<sup>3</sup> (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 ОЩЖ по данным УЗИ в отношении интенсивности накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ (рисунок 10).  $AUC = 0,775$  (95%ДИ 0,697; 0,853), что свидетельствует о средней диагностической точности изучаемого предиктора.



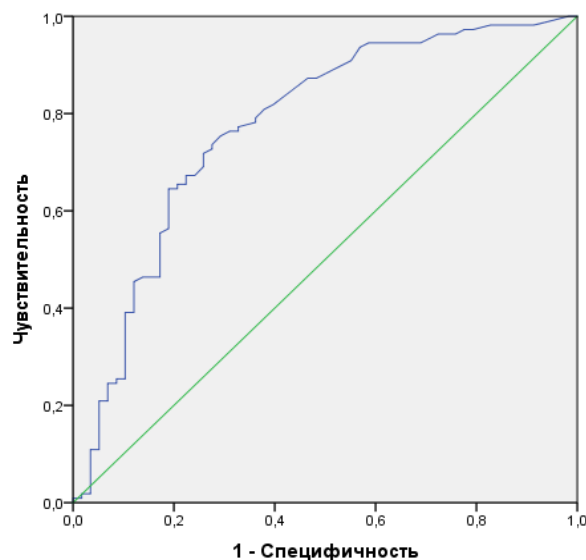


Рисунок 10. ROC-анализ объема образования ОЦЖ по данным УЗИ для дифференцирования интенсивности накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ (n=168)

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 11).

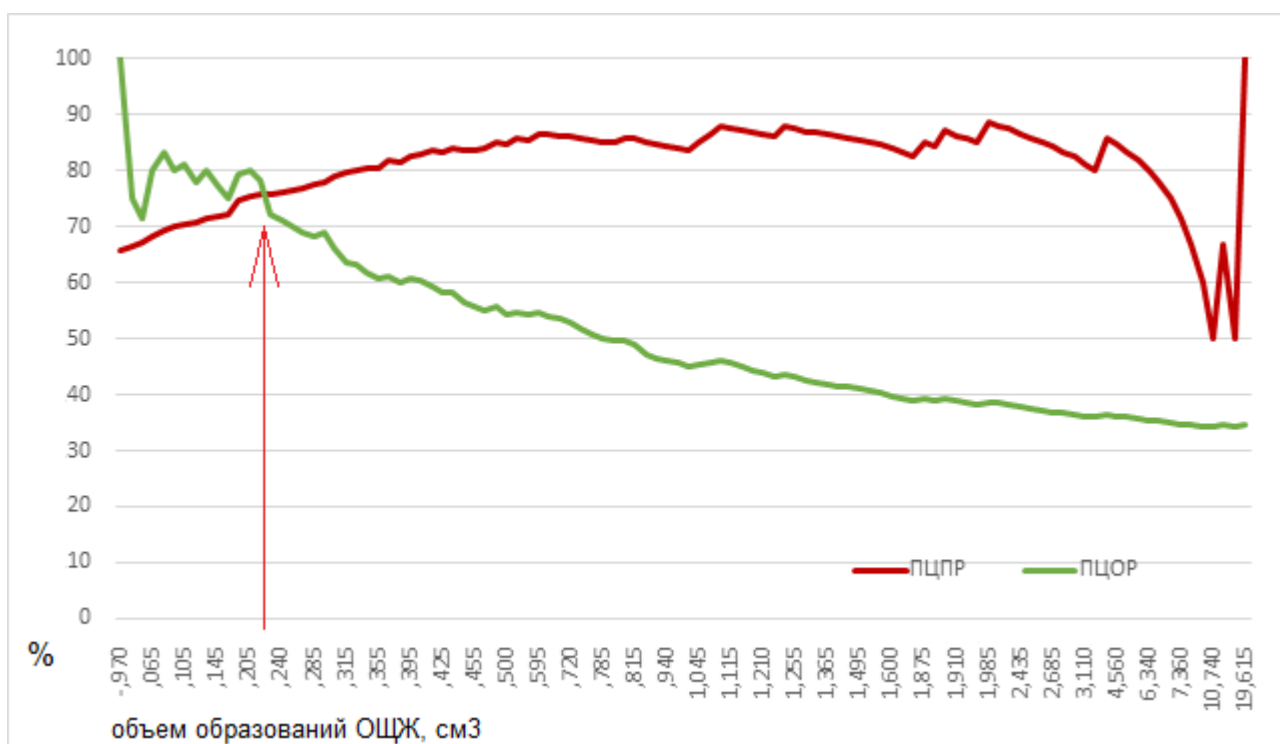


Рисунок 11. График критерия баланса ПЦПР и ПЦОР с отрезной точкой 0,215 см³.

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

Матрица классификации для данной отрезной точки представлена в таблице 11.

Таблица 11. Матрица классификации 168 пациентов с ПГПТ по объему образования ОЦЖ

по данным УЗИ с отрезной точкой  $0,215 \text{ см}^3$

|                 |              | Степень накопления РФП при сцинтиграфии и<br>ОФЭКТ/КТ |       |
|-----------------|--------------|---|-------|
|                 |              | (++), (+++)   | (-/+) |
| Объем по<br>УЗИ | $\geq 0,215$ | 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  $< 0,215 \text{ см}^3$  (линейный размер образований ОЩЖ  $\leq 5 \text{ мм}$ ). Примечательно, что данное значение меньше фактического порогового, заявленного в качестве разрешающей способности большинства ОФЭКТ/КТ гамма-камер и равного 7-8 мм.

**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 быстрой верификации удаленных образований ОЩЖ по степени снижения излучения в операционном поле и сохранении в удаленном образовании ОЩЖ; ФАГ с индоцианином зеленым, в качестве метода, позволяющего локализовать образования ОЩЖ интраоперационно, а также оценивать кровоснабжение, а следовательно и жизнеспособность ОЩЖ, например при операциях на ЩЖ, в качестве предиктора развития послеоперационного гипопаратиреоза).

**Гамма-зонд:** в ходе эксперимента была определена оптимальная активность  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (от 55 до 450 МБк) вводилась за 30-180 минут до операции. Поиск образования ОЩЖ производили визуально, учитывая данные предоперационной топоческой диагностики (УЗИ, КТ, сцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ), гамма-зонд использовали в качестве подтверждения удаления функционирующей ткани ОЩЖ. После удаления, в течение 10 минут проводили *in vitro* исследование удаленной ткани в доз-калибраторе, с регистрацией остаточной активности РФП в ткани удаленной ОЩЖ, 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, ОЩЖ, аденома ОЩЖ, 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  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ. Рекомендуется вводить ~300 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -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 ОЩЖ на 20% и более, что свидетельствовало о радикальности хирургического лечения. Важно отметить, что применение гамма-зонда позволяет идентифицировать образования ОЩЖ 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 ОЩЖ) и выполнялось плановое гистологическое исследование удаленного материала. В 6 случаях из 30, ход операции был изменен (продолжен в виде односторонней ревизии мест типичного расположения ОЩЖ), 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  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ.

**Флуоресцентная ангиография:** при обобщении результатов 15 операций, выполненных по поводу ПГПТ, 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 ПГПТ 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).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашей работы позволили разработать алгоритм предоперационной топической диагностики образований ОЩЖ у пациентов с ПГПТ (рисунок 12). 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  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ и/или ТАБ со смывом из иглы на ПТГ.

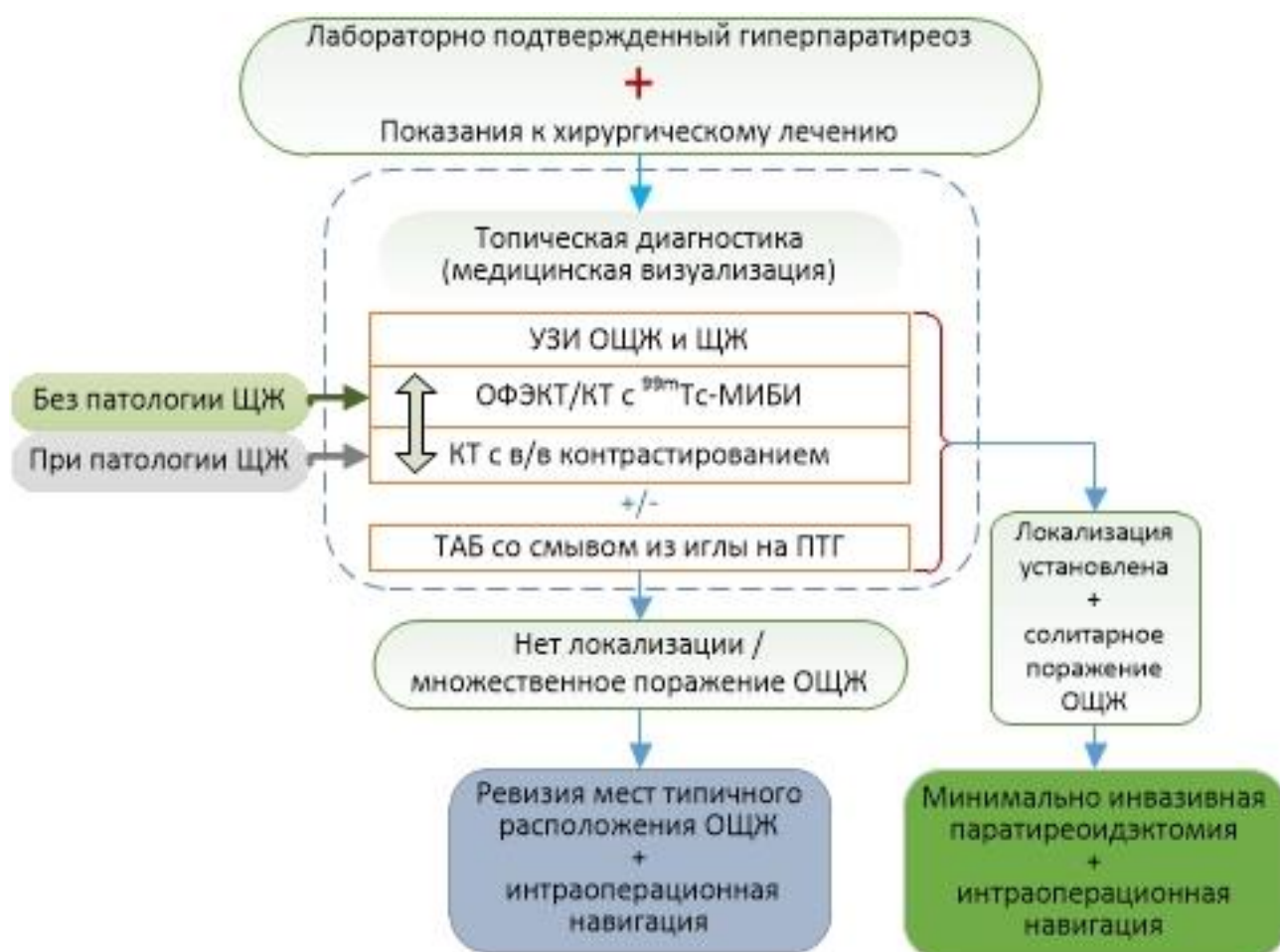


Рисунок 12. Алгоритм предоперационной топической диагностики образований ОЩЖ при ПГПТ

## 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 ( $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ не обнаружено, соответственно перечисленные критерии относятся к дополнительным.
3. Единственным значимым фактором, препятствующим накоплению  $^{99m}\text{Tc}$ -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 ( $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -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  $^{99m}\text{Tc}$ -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 ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ) рекомендована для МИП, при условии положительного результата планарной сцинтиграфии и/или ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ на предоперационном этапе, в качестве метода, позволяющего быстро верифицировать удаляемые образования ОЩЖ;

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Слащук К.Ю.**, Румянцев П.О., Дегтярев М.В. Функционально-топическая визуализация гиперфункции околощитовидных желез // В книге: Инновационные технологии в эндокринологии. сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». 2017. С. 413.
2. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., **Слащук К.Ю.**, Беспалов А.И., Воронкова И.А., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Кузнецов Н.С., Латкина Н.В. Атипичная аденома околощитовидной железы с клинически агрессивным течением первичного гиперпаратиреоза: наблюдение из практики // Эндокринная хирургия. 2018. Т. 12. № 1. С. 55-63. DOI: 10.14341/serg9587
3. **Слащук К.Ю.**, Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Серженко С.С., Трухин А.А., Сирота Я.О. Молекулярная визуализация околощитовидных желез при гиперпаратиреозе // В книге: Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием "Персонализированная медицина и практическое здравоохранение". 2019. С. 519-520.
4. **Слащук К.Ю.**, Дегтярев М.В., Серженко С.С., Румянцев П.О., Шеремета М.С., Ясюченя В.С., Трухин А.А., Сирота Я.И., Баранова О.Д., Никифорович П.А. Клинический случай сочетания дифференцированного рака щитовидной железы и первичного гиперпаратиреоза: сложности топической дифференциальной диагностики // Проблемы эндокринологии. 2019. Т. 65. № 4. С. 243-250. DOI: [10.14341/probl10107](https://doi.org/10.14341/probl10107)

5. **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. Т. 13. № 4. С. 153-174. DOI: [10.14341/serg12241](https://doi.org/10.14341/serg12241)
6. P. Rumyantsev, **K. Slaschuck**, M. Degtyarev, S. Serzhenko, A. Trukhin, Y. Sirota, P. Nikiforovich, M. Sheremeta, O. Baranova. SPECT/CT with <sup>99m</sup>Tc-MIBI in Diagnosing Primary Hyperparathyroidism // 32nd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, EANM'19, Abstract Book, EP-0222.
7. Сенча А.Н. (в соавторстве - глава по радионуклидной диагностике Румянцев П.О., Дегтярев М.В., **Слащук К.Ю.**) Монография “Ультразвуковое исследование околощитовидных и слюнных желез. От простого к сложному” 2020г.
8. Румянцев П.О., Бубнов А.А., Дегтярев М.В., **Слащук К.Ю.**, Захарова, С.М., Агибалов, Д.Ю., и Тимошенко, В.Ю. Современные технологии визуализации и термоабляции очагов гиперпаратиреоза // Digital Diagnostics. - 2021. - Т. 2. - №3. - С. 369-385. DOI: 10.17816/DD71434

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ГПТ – гиперпаратиреоз

ДРЩЖ - дифференцированный рак щитовидной железы

ДТЗ – диффузный токсический зоб

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КТ – компьютерная томография

МИП – минимально-инвазивная паратиреоидэктомия

МКБ – мочекаменная болезнь

МПК – минеральная плотность костной ткани

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

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПТЭ – паратиреоидэктомия

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

РОЩЖ – рак околощитовидной железы

РФП – радиофармацевтический препарат

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

УЗ – узловой зоб

УЗИ – ультразвуковое исследование

УТЗ – узловой токсический зоб

ФА – фолликулярная аденома

ФАГ – флуоресцентная ангиография

ХАИТ – хронический аутоимунный тиреоидит

ЩЖ – щитовидная железа

ICG – индоцианин зеленый

<sup>99m</sup>Tc-MIBI – 2-метоксиизобутилизонитрил (МИБИ, коммерческое название в РФ <sup>99m</sup>Tc-технетрил)