

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России

На правах рукописи

Прокина Виктория Евгеньевна

**РОЛЬ ПАРАТИРЕОСЦИНТИГРАФИИ И ЕЕ ГИБРИДНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ**

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
проф. Сергиенко Владимир Борисович
Научный консультант:
проф. Аметов Александр Сергеевич

Москва, 2022 г.

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ	4
ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ	6
ГЛАВА I. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ И ВТОРИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1 Первичный гиперпаратиреоз. Распространенность, клинические проявления, диагностика и лечение	10
1.2 Вторичный гиперпаратиреоз. Причины и сложности дифференциальной диагностики	17
1.3 Роль радионуклидной диагностики при гиперпаратиреозе. Возможности планарных, томографических и гибридных протоколов исследования	22
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.2.1 Измерение показателей крови.....	32
2.2.2 Сцинтиграфия области шеи	32
2.3 ПРОТОКОЛЫ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ.....	39
2.4 СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА.....	39
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ	41
3.1 СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ И ВГПТ	41
3.2 АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ И ВГПТ	43
3.3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СРОКА ВЫПОЛНЕНИЯ ОЭКТ/КТ ОБЛАСТИ ШЕИ С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ ИЗМЕНЕННЫХ ПЩЖ	47
3.4 РЕЗУЛЬТАТЫ СЦИНТИГРАФИИ И ОЭКТ/КТ ОБЛАСТИ ШЕИ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ДАННЫМИ УЗИ У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ	48
3.5 СОПОСТАВЛЕНИЕ СЦИНТИГРАФИЧЕСКИХ, АНАТОМИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ	54
3.6 РЕЗУЛЬТАТЫ СЦИНТИГРАФИИ И ОЭКТ/КТ ОБЛАСТИ ШЕИ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ДАННЫМИ УЗИ У ПАЦИЕНТОВ С ВГПТ	57
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ	59
4.1 ПРЕДПОСЫЛКИ К ИССЛЕДОВАНИЮ	59
4.2 ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЕВО-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С НГППТ, ГПГПТ И РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ВГПТ	62
4.3 ОСОБЕННОСТИ СЦИНТИГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПЩЖ И ПРОТОКОЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОБЛАСТИ ШЕИ С ^{99m} Tc-МИБИ.....	68
4.4 ВОЗМОЖНОСТИ СЦИНТИГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ.....	72
4.5 АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ СЦИНТИГРАФИЧЕСКИМИ, АНАТОМИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ	80
4.6 ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЦИНТИГРАФИИ ПРИ ВТОРИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95

Список сокращений

ROI – region of interest (зона интереса)

ВГПТ - вторичный гиперпаратиреоз

ГПТ – гиперпаратиреоз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

кэВ – килоэлектронвольт

^{99m}Tc -МИБИ – технеций-99m-метокси-изобутил-изонитрил

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

гПГПТ - гиперкальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза

нПГПТ – нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПТЭ – паратиреоидэктомия

ПЩЖ – паращитовидные железы

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РФП – радиофармпрепарат

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ЩЖ – щитовидная железа

ЩФ – щелочная фосфатаза

Введение: актуальность проблемы

Гиперпаратиреоз – это эндокринопатия, в основе которой лежит избыточная продукция паратиреоидного гормона (ПТГ) измененными паращитовидными железами (ПЩЖ). Данный клинический синдром имеет разнообразную этиологию и характеризуется ПТГ-индуцированной костной резорбцией и нарушениями обмена кальция и фосфора, сопряжен с множеством осложнений со стороны костей скелета, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы. При этом ГПТ может в течение длительного времени протекать бессимптомно или вызывать неспецифические симптомы и зачастую выявляется случайно во время обследования по поводу других заболеваний [1].

Первичные и вторичные формы ГПТ значительно отличаются по этиологии, тактике лечения и прогнозу. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является третьей по распространенности эндокринной патологией (после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы) и связан с первичной гиперфункцией одной или нескольких ПЩЖ, как правило, связанной с аденомой, реже с гиперплазией ПЩЖ [2].

У каждого пациента с установленным ГПТ необходимо в первую очередь исключить все возможные причины вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), и это накладывает особые требования к их дифференциальной диагностике. В российской популяции, особенно в северных регионах, причиной ВГПТ нередко является длительный дефицит витамина D, который относительно легко корректируется при помощи оптимальной медикаментозной терапии. Отдельными категориями пациентов с ВГПТ являются пациенты с различными вариантами мальабсорбции, а также пациенты с терминальной хронической болезнью почек, находящиеся на гемодиализе.

Единственным методом радикального лечения больных с ПГПТ (а также у некоторых пациентов с ВГПТ вследствие терминальной ХБП) является паратиреоидэктомия (ПТЭ) [3]. ПТЭ с двухсторонней ревизией шеи проводится при доказанном множественном поражении или при отсутствии возможности визуализации ПЩЖ методами лучевой диагностики, либо в случае отсутствия

необходимого снижения уровня интактного ПТГ во время оперативного вмешательства [4]. У некоторых пациентов с ПГПТ возможно выполнение селективной паратиреоидэктомии [5]. Определенным достоинством данной операции является её малоинвазивность, поскольку интраоперационный доступ к патологически измененной ПЩЖ основывается на объективных данных неинвазивных диагностических методов. Соответственно, это определяет более жесткие требования к уровню экспертизы предоперационного обследования [6].

Методами первой линии неинвазивной диагностики при ПГПТ являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и радиодиагностические методы – планарная сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная томография (ОЭКТ) [7]. УЗИ в выявлении аденомы ПЩЖ имеет среднюю чувствительность и высокую специфичность, однако метод является оператор-зависимым и требует высокой квалификации специалиста, что нередко оказывается проблемой в лечебных учреждениях первичного звена [8]. Преимуществом сцинтиграфии, в частности выполненной в гибридном томографическом режиме (ОЭКТ/КТ), является возможность обнаружения эктопически расположенных ПЩЖ и лучшая визуализация верхних ПЩЖ, часто располагающихся по задней поверхности щитовидной железы (ЩЖ) [9]. Кроме того, отмечено, что сцинтиграфия более эффективна в выявлении множественных аденом [10].

Большую роль в повышении точности визуализации аденом ПЩЖ играет возможность выполнения обоих исследований (УЗИ и сцинтиграфии) в экспертных клиниках и центрах. Согласно зарубежным литературным данным, это увеличивает уровень согласования результатов двух методов и повышает чувствительность диагностики с целью предоперационной подготовки до 95-98% [11]. Таким образом, представляется актуальным и обоснованным выполнение собственного исследования, посвященного сопоставлению клинической картины и лабораторных показателей нарушений кальциево-фосфорного обмена с данными сцинтиграфии, выполненной на экспертном уровне как в планарном режиме, так и в режиме ОЭКТ/КТ, у пациентов с различными вариантами первичного и вторичного гиперпаратиреоза.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

определить диагностическую значимость методов сцинтиграфии и гибридной однофотонной эмиссионной томографии (ОЭКТ/КТ) в выявлении поражений паращитовидных желез в рамках комплексного алгоритма обследования у пациентов с гиперпаратиреозом.

Задачи исследования:

1. Разработать оптимальный протокол выполнения планарной сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной томографии (ОЭКТ), совмещенной с компьютерной томографией (ОЭКТ/КТ) области шеи и верхнего средостения с ^{99m}Tc -МИБИ с целью топической диагностики измененных паращитовидных желез (ПЩЖ) у пациентов с гиперпаратиреозом (ГПТ)
2. Определить чувствительность планарной сцинтиграфии, ОЭКТ, ОЭКТ/КТ и ультразвукового исследования в диагностике измененных ПЩЖ при первичном ГПТ
3. Сопоставить параметры визуализации измененных ПЩЖ по данным сцинтиграфии с их анатомическими размерами по данным КТ, а также с уровнями лабораторных показателей у пациентов с первичном ГПТ
4. Определить частоту выявления измененных ПЩЖ по данным сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ при различных вариантах вторичного ГПТ

Научная новизна

Впервые в отечественной клинической практике продемонстрированы возможности использования гибридной однофотонно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией для визуализации измененных паращитовидных желез как при первичном, так и при вторичном

гиперпаратиреозе в рамках комплексного алгоритма обследования данных пациентов. У пациентов Российской популяции показана высокая частота симптоматического течения и наличия органических проявлений при гиперпаратиреозе на момент направления на диагностические визуализирующие исследования. Определены различия в спектре частоты симптомов и лабораторных показателей у пациентов с нормокальциемическим и гиперкальциемическим вариантами первичного гиперпаратиреоза, а также у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом вследствие приобретенного дефицита витамина D или тяжелой хронической болезни почек. Определена частота наличия дефицита или недостаточности витамина D в исследуемых группах. Продемонстрирована необходимость топической визуализации паращитовидных желез у при повышении уровня общего кальция выше верхне-нормальных значений. Выявлены особенности скинтиграфической картины в изучаемых группах пациентов с точки зрения частоты выявления эктопии измененных паращитовидных желез, выявления аденом с быстрым клиренсом, наиболее типичных паттернов расположения паращитовидных желез у этих пациентов. Разработан протокол проведения совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для визуализации измененных паращитовидных желез через 1 час после инъекции радиофармпрепарата. Рассчитана чувствительность ультразвукового исследования, планарной скинтиграфии, совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в выявлении измененных паращитовидных желез при нормо- и гиперкальциемическом вариантах первичного гиперпаратиреоза. Установлены взаимосвязи между интенсивностью визуализации измененных паращитовидных желез по данным скинтиграфии, анатомическими размерами паращитовидных желез по данным компьютерной томографии, уровнями паратгормона и общего кальция. Определены частоты визуализации измененных паращитовидных желез по данным скинтиграфии в исследуемых группах пациентов с вторичным гиперпаратиреозом.

Научно-практическая значимость

В контексте общеклинической практики уточнены показания к проведению сцинтиграфии ПЩЖ у пациентов с различными вариантами ПГПТ и ВГПТ. Определены возможности сцинтиграфии и гибридной однофотонно-эмиссионной томографии области шеи в рамках предоперационной подготовке пациентов с ПГПТ и ВГПТ при ХБП. Показано, что дополнение алгоритма диагностики пациентов с ПГПТ томографическим и гибридным режимами радионуклидного исследования, выполненными по оптимальному протоколу, значительно повышает чувствительность к выявлению аденом и гиперплазий ПЩЖ, что особенно важно у больных с нормокальциемическим вариантом заболевания, а также при подозрении на атипичное расположение аденомы ПЩЖ. Высказано предположение, что метод может иметь диагностическую ценность у резистентных к лечению пациентов с дефицитом витамина D и верхне-нормальными уровнями ПТГ и кальция в плане выявления нодулярной формы гиперплазии ПЩЖ.

Основные положения, вынесенные на защиту

1. У пациентов с гиперпаратиреозом топическая визуализация паращитовидных желез (ПЩЖ) рекомендуется у всех пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), в особенности при повышении уровня общего кальция выше верхне-нормальных значений, а также у пациентов с терминальной ХБП при наличии клинических показаний к паратиреоидэктомии.
2. У всех пациентов, направленных на проведение сцинтиграфии области шеи, стандартное планарное исследование необходимо дополнять выполнением гибридной однофотонной эмиссионной томографии (ОЭКТ/КТ) через 1 час после инъекции радиофармпрепарата, поскольку это значительно увеличивает чувствительность исследования.

3. Сцинтиграфия и ОЭКТ/КТ области шеи рекомендуется у резистентных к лечению пациентов с дефицитом витамина D и верхне-нормальными уровнями ПТГ и кальция с целью выявления нодулярной формы гиперплазии ПЩЖ. Выполнение сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ области шеи в ряде случаев может выполняться не только как метод топической диагностики у пациентов, направленных на оперативное лечение, но и до принятия такого решения, в рамках первичной и дифференциальной диагностики, особенно при получении сомнительных или неинформативных результатов УЗИ.

Апробация и реализация работы

Основные материалы диссертации доложены на Санкт-Петербургской “Ежегодной школе эндокринологов-2021”, на XVI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов “Радиология-2022”. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 4 печатных работах, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК. Работа апробирована на межотделенческой конференции ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ “НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова” Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав “Обзор литературы”, “Материал и методы исследования”, “Результаты исследования”, “Обсуждение полученных результатов”, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 23 рисунками, содержит 10 таблиц. Список литературы представлен 216 источниками литературы, из которых 7 отечественных и 209 зарубежных.

Глава I. Проблемы диагностики и планирования лечения при первичном и вторичном гиперпаратиреозе (обзор литературы)

1.1 Первичный гиперпаратиреоз. Распространенность, клинические проявления, диагностика и лечение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это эндокринное заболевание, вызванное первичной гиперфункцией одной или нескольких паращитовидных желез (ПЩЖ) [1, 2]. Основной причиной повышения продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) является аденома ПЩЖ, реже (<20% случаев) составляет гиперплазия ПЩЖ [12]. У большинства пациентов (85-90%) заболевание вызвано единичной аденомой, однако в 5-10% (по некоторым данным – в 12%) случаев встречаются множественные аденомы или гиперплазии (мультигландулярное поражение) [13, 14]. Аденома ПЩЖ – доброкачественное солидное образование преимущественно из главных клеток, реже как из главных, так и оксифильных [12]. Приблизительно у 1% пациентов ПГПТ обусловлена раком ПЩЖ. Более редкой причиной является эктопическая секреция ПТГ или подобных биологически активных пептидов из опухолевых клеток при бронхогенной или почечной карциноме [15].

У 90-95% пациентов ПГПТ носит спорадический характер, однако в 5-10% случаев является проявлением наследственных состояний (например, множественной эндокринной неоплазии типа 1, 2а и 4), протекающих как в форме изолированного заболевания ПЩЖ, так в комплексе с другими генетически обусловленными состояниями [14, 16]. Считается, что в патогенезе развития аденомы ПЩЖ играют роль некоторые протоонкогены и гены супрессоров роста опухоли, а также хронический дефицит витамина D [17].

Выявляемость и спектр клинических проявлений ПГПТ за последние 50 лет в мире в значительной мере изменились. По данным крупного исследования в клинике Mayo с 1965 по 1974 гг. заболеваемость ПГПТ была отмечена на уровне всего лишь $7,8 \pm 1,2$ случая на 100 тыс. населения, при этом среди этих

пациентов преобладали тяжелые формы заболевания – с нефролитиазом, патологическими переломами, деформацией скелета, фиброзно-кистозным остеитом, рецидивирующими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки [18]. К настоящему времени выявляемость ПГПТ в мире значительно возросла благодаря возросшим возможностям лабораторного скрининга и методов неинвазивной визуализации. В мировой популяции распространенность ПГПТ в настоящее время составляет порядка 0,86-1% [19]. Отмечается, что вероятность возникновения спорадического ПГПТ значительно возрастает у женщин в течение 10 лет после наступления менопаузы [20].

В Российской Федерации, несмотря на результаты пилотных исследований уровня кальция в небольших выборках населения, показавшие среднюю частоту обнаружения гиперкальциемии на уровне 3% (что соответствует мировым эпидемиологическим данным), выявляемость ПГПТ остается на крайне недостаточном уровне. Так, по данным онлайн-регистра ПГПТ по состоянию на конец 2017 года выявляемость ПГПТ в РФ на 100 тыс. населения составляет всего лишь 1,3 случая, в Москве – 7,6 случаев, в Московской области – 6,1 случая. При этом у 84,6% пациентов на момент установления диагноза заболевание протекало в активной фазе, из них 67,1% имело манифестное течение, в то время как в странах Европы и США уже к 2004 г. частота манифестных форм не превышала 20% [3].

Развитие и яркость клинической картины при ПГПТ связаны с патологическим влиянием гиперкальциемии. Повышение уровня кальция в крови связано с гиперсекрецией ПТГ, приводящей к нарушению обратной связи с уровнем внеклеточного кальция [21]. А именно – ПТГ снижает активность остеобластов и повышает активность остеокластов, что приводит к вымыванию из костной ткани солей кальция, повышая уровень кальция в крови. Кроме того, ПТГ стимулирует почечную экскрецию фосфатов, в свою очередь при гипофосфатемии увеличивается синтез кальцитриола, который способствует

всасыванию кальция из кишечника в кровь, что опять же приводит к гиперкальциемии [22].

Таким образом, гиперкальциемия приводит к развитию и прогрессированию проявлений и осложнений ПГПТ, в том числе усугубление костной резорбции, нефролитиаз и/или нефрокальциноз, снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение параметров жесткости артерий, повышение артериального давления, что ведет к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений [23-26]. Имеются данные о прямой связи между уровнем гиперкальциемии и анатомическим размером пораженной ПЩЖ [27].

Помимо “классических” симптомов, характеризующих активное течение заболевания, часто возникают неспецифические проявления (слабость, утомляемость, эмоциональная лабильность, нарушения сна, констипация), затрудняющие постановку диагноза в случае несвоевременного проведения лабораторных анализов крови [28, 29].

В большинстве случаев ПГПТ выявляется гиперкальциемический вариант ПГПТ (гПГПТ), который проявляется стойким повышением уровня общего кальция в крови в сочетании с повышенным (реже на верхней границе нормы) уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) [30-32]. Более редким типом ПГПТ является нормокальциемический гиперпаратиреоз (нПГПТ), при котором повышенная концентрация ПТГ сочетается с нормальными уровнями общего и ионизированного кальция [33, 34]. Для установления этого диагноза необходимо в течение нескольких месяцев хотя бы дважды провести определение уровней общего, ионизированного и альбумин-скорректированного кальция в крови [35, 36]. При данном типе ПГПТ необходимо исключать вторичные причины ГПТ (ВГПТ), которые также могут проявляться гиперпаратиреозом и нормокальциемией – дефицит или недостаточность витамина D [37-39], хроническую почечную недостаточность (определение уровня креатинина с расчетом СКФ необходимо также при планировании хирургического вмешательства) [40-43], другие причины

гиперкальциурии (в частности, мочекаменную болезнь) [44], заболевания ЖКТ, вызывающие мальабсорбцию [45, 46], прием препаратов от остеопороза, влияющих на уровень кальция/ПТГ (бифосфонаты, деносумаб), некоторых психотропных препаратов (препараты лития) [47-49].

До сих пор остается неясным вопрос, является ли нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза (нПГПТ) ранней стадией манифестного гиперпаратиреоза или его можно считать самостоятельной нозологической формой [1]. В любом случае, важно отметить, что при выявлении при повторном измерении у пациента повышенного уровня общего, ионизированного или альбумин-скорректированного кальция, пациент переходит из группы нПГПТ в группу гПГПТ. Несмотря на строгие критерии диагноза нПГПТ, частота выявления этого варианта постоянно увеличивается, составляя по данным регистра в настоящее время 14,5% всех случаев ПГПТ, и, по-видимому, она будет увеличиваться в будущем [3, 50]. нПГПТ в целом чаще может иметь бессимптомное течение, причем частота и тяжесть жалоб имеет прямую связь с уровнем кальция в крови, что затрудняет своевременную постановку диагноза даже при наличии органического поражения органов-мишеней гиперпаратиреоза. В частности, лишь развитие современных методов визуализации (УЗИ, КТ) позволило выявлять пациентов с бессимптомным нефролитиазом [51].

В связи с тем, что значительная часть пациентов с ПГПТ не имеет ярких симптомов и не предъявляет специфических жалоб, данный диагноз устанавливается на основании лабораторных показателей. Визуализирующие методы при данном заболевании не являются способом его подтверждения или исключения. Однако методы лучевой диагностики становятся обязательными к выполнению у пациентов с ПГПТ после принятия решения о хирургическом вмешательстве. Правильная предоперационная диагностика с локализацией пораженной ПЩЖ особенно важна в связи с возможностью проведения минимально инвазивного хирургического лечения – селективной

паратиреоидэктомии (сПТЭ). В свою очередь высокая вероятность возможности выполнения сПТЭ связана с тем, что у 85-90% пациентов заболевание вызвано односторонней единичной аденомой [1]. Методами первой линии неинвазивной диагностики при ППТ являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и радионуклидные методы – планарная сцинтиграфия и ОЭКТ [7]. К методам второй линии относится компьютерная томография с контрастом (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [1].

Согласно различным данным, УЗИ в выявлении аденомы ПЩЖ имеет среднюю чувствительность (76-91%) и высокую специфичность (96%) [8, 52-54]. Существуют достоверные эхо-признаки аденомы ПЩЖ, однако метод является оператор-зависимым и требует высокой квалификации специалиста, что нередко оказывается проблемой в лечебных учреждениях первичного звена. В 9-24% случаев результаты УЗИ области шеи оказываются ложно-отрицательными, как правило в связи с глубоким расположением ПЩЖ (например, за трахеей или за пищеводом) или их эктопией (расположением их вдоль пути эмбриональной миграции из третьего жаберного кармана – от края нижнего полюса ЩЖ и вплоть до средостения) [55]. Кроме того, чувствительность и специфичность метода резко снижаются после уже выполненного хирургического вмешательства в области шеи. Ложноположительные результаты исследования в основном связаны с сопутствующими узловыми образованиями ЩЖ, лимфатическими узлами, однако в последнее время удается дифференцировать эти ситуации при помощи исследования с контрастом, в качестве которого используется гексафторид серы [56].

Сцинтиграфия с целью выявления функционально-активных образований ПЩЖ выполняется с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -МИБИ. Данный РФП накапливается в щитовидной железе, однако его элиминация из ткани ПЩЖ обычно происходит медленнее, чем из ЩЖ, что позволяет

визуализировать их на определенном этапе исследования [57, 58]. Чувствительность сцинтиграфии зависит от множества факторов, и по этой причине по разным данным составляет от 54 до 96% (в среднем 88%) [55, 59, 60]. Преимуществом сцинтиграфии по сравнению с УЗИ является возможность обнаружения эктопически расположенных ПЩЖ и лучшая визуализация верхних ПЩЖ, часто располагающихся по задней поверхности щитовидной железы (ЩЖ) [9, 61]. Кроме того, сцинтиграфия более эффективна в выявлении множественных аденом, так как они обычно имеют меньший размер по сравнению с единичными и хуже определяются при УЗИ, а также позволяет более уверенно провести дифференциальную диагностику функционирующей аденомы и увеличенного лимфатического узла при тиреоидите с лимфаденопатией [10, 62, 63].

Большую роль в повышении точности визуализации аденом ПЩЖ играет возможность выполнения обоих исследований (УЗИ и сцинтиграфии) в экспертных клиниках и центрах, что увеличивает уровень согласования результатов двух методов и повышает чувствительность диагностики с целью предоперационной подготовки до 95-98% [11, 64, 65]. В случае расхождения данных этих двух исследований возникает необходимость в выполнении дополнительных методов исследования (КТ, МРТ и/или ПЭТ), которые, тем не менее, обладают меньшей диагностической точностью, сопряжены с использованием нефротоксичных контрастных средств (КТ, МРТ), что ограничивает их применение у пациентов с ХБП, и значительно увеличивают общую стоимость обследования (в первую очередь это касается ПЭТ и МРТ) [66-69]. Тем не менее, в случае наличия возможности выполнения, ПЭТ может рассматриваться как замена или дополнение сцинтиграфии в плане выявления функционально-активных изменений ПЩЖ. В мировую клиническую практику внедрены методики ПЭТ с ^{18}F - или ^{11}C -холином [70-75], а также ^{11}C -метионином [76-79].

Единственным методом радикального лечения больных с ПГПТ является паратиреоидэктомия [3, 50]. Операция показана всем категориям пациентов с характерными симптомами заболевания [23, 80, 81] поскольку она приводит к снижению уровня кальция до нормальных значения, устранению проявлений заболевания и улучшению состояния костей скелета и почек [82-85], в том числе увеличению толщины кортикальной пластины, снижению риска патологических переломов, замедлению усугубления морфологических изменений почек и дальнейшего снижения скорости клубочковой фильтрации [41, 43, 86-90]. Кроме того, было показано, что своевременное оперативное лечение является экономически более выгодным, чем длительное динамическое наблюдение, поскольку при увеличении времени дооперационного наблюдения за больным с ПГПТ возрастает риск развития специфических осложнений [3, 50]. После операции, как правило, наблюдается регрессия когнитивных симптомов, что влияет в том числе на трудоспособность пациента. По данным онлайн-регистра ПГПТ хирургическое лечение было проведено у 64,5% пациентов с данным заболеванием, ремиссия достигнута в 94% случаев, у остальных 6% пациентов были зарегистрированы рецидивы или персистенция заболевания в отдаленные сроки после вмешательства [3].

Двухсторонняя ревизия шеи проводится при доказанном множественном поражении или при отсутствии возможности визуализации ПЩЖ методами лучевой диагностики, либо в случае отсутствия необходимого снижения уровня интактного ПТГ во время операции [4, 91]. В том же случае, если неинвазивными способами удастся достоверно установить наличие единичного одностороннего образования ПЩЖ, у пациентов с ПГПТ выполняют селективную паратиреоидэктомию [5, 92]. Данный вид операции характеризуется высокой эффективностью (95-98%), сравнительно меньшей длительностью, размером разреза и частотой осложнений (1-3%), в том числе меньшей площадью косметических дефектов [93-95]. Селективная паратиреоидэктомия показана также и пациентам с бессимптомным и

нормокальциемическим вариантом [3, 50]. При всех преимуществах данной малоинвазивной операции, интраоперационный доступ к диагностированной патологически измененной ПЩЖ основывается на данных неинвазивных методов, что предъявляет жесткие требования к уровню экспертизы предоперационного обследования [6, 65, 96-98].

1.2 Вторичный гиперпаратиреоз. Причины и сложности дифференциальной диагностики

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – это компенсаторное повышение уровня ПТГ в ответ на хроническую гипокальциемию. В свою очередь, хроническое снижение уровня кальция крови возникает при различных состояниях, как правило связанных с нарушением метаболизма витамина D.

В частности, при хронической почечной недостаточности снижается продукция кальцитриола – активной формы витамина D, что приводит к снижению канальцевой реабсорбции и кишечной абсорбции кальция, и, как следствие, гипокальциемии. Кроме того, снижается канальцевая экскреция фосфора, что приводит к гиперфосфатемии [21]. Как правило, эта ситуация встречается у пациентов с тяжелой ХБП, требующей гемодиализа. Терапевтические меры при ренальной форме ВГПТ, помимо строгой диеты, включают применение кальцимитетиков, аналогов витамина D и препаратов, связывающих фосфор [99]. Тем не менее, у многих пациентов на фоне неэффективности терапии и усугубления ситуации также появляются показания к паратиреоидэктомии. Доля таких пациентов составляет 15% после 10 лет диализа и 38% после 20 лет [100]. Абсолютные показания к хирургическому лечению ВГПТ до сих пор являются предметом дискуссии. Наиболее общими критериями целесообразности операции являются не поддающаяся медикаментозной коррекции выраженная гиперкальциемия (уровень общего кальция >3.0 ммоль/л), уровень ПТГ выше 800 пг/мл,

инструментальное выявление значительно увеличенных ПЩЖ (более 1 см в любом сечении), кальцифилаксия, экстракостная кальцификация, наличие биомеханических проблем (прогрессирующая костная патология, в том числе сильные боли в костях, патологические переломы), а также желание пациента [101-104]. Целью более раннего хирургического вмешательства пациентов с ВГПТ может быть профилактика множественных переломов костей и трансформации ВГПТ в третичный. Одним из востребованных протоколов операции является тотальная паратиреоидэктомия с аутоперитрансплантацией одной из ПЩЖ в область плечелучевой мышцы предплечья [105, 106], причем кандидатом для сохранения или аутоперитрансплантации может быть железа, наименее активная по данным сцинтиграфии [107, 108].

Другими причинами дефицита витамина D являются его недостаточный синтез в связи с недостатком инсоляции, нарушение его усваивания с пищей при синдромах мальабсорбции (после резекции желудка по Бильрот II, при обструкции желчных путей и холестазах, циррозе печени, хроническом панкреатите, раке поджелудочной железы, муковисцидозе, лактазной недостаточности, амилоидозе, целиакии, болезни Крона и т.д.) [109, 110], в том числе у пациентов после бариатрических операций [111]. Определенную роль играет увеличение экскреции витамина D при нефротическом синдроме [112], а также на фоне приема сунитиниба, препаратов лития или магния [100], фенитоина, фенобарбитала, некоторых слабительных [113]. В ответ на гипокальциемию и гиперфосфатемию возникает гиперплазия паращитовидной железы и гиперпродукция ПТГ, что приводит к стимуляции остеокластной резорбции и развитию или прогрессированию остеопороза [114]. Схема регуляции кальциево-фосфорного обмена представлена на Рис. 1.

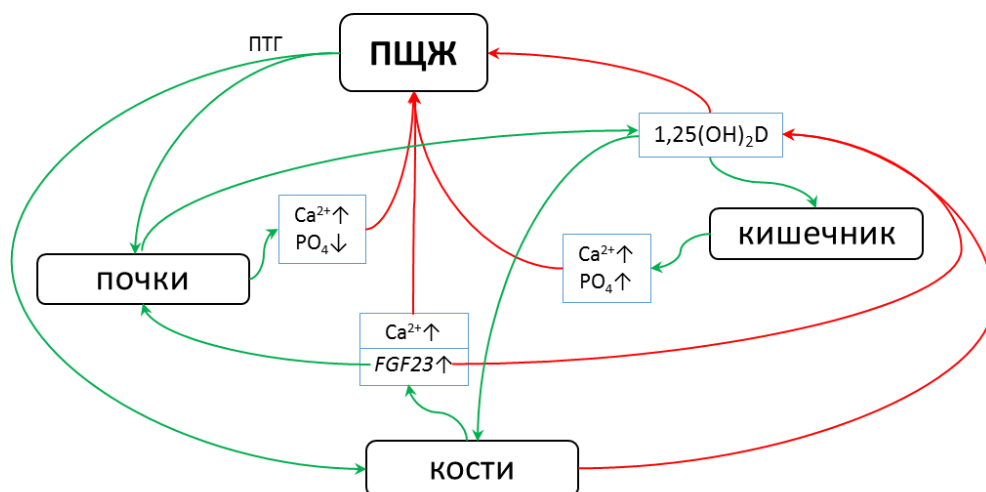


Рис. 1. Схема регуляции кальциево-фосфорного обмена. Основными регуляторами этого процесса являются ПТГ и витамин D (а также кальцитонин).

При дифференциальной диагностике необходимо отличать ПГПТ и ВГПТ, особенно при ВГПТ по причине дефицита витамина D, который приводит к повышению уровня ПТГ в сочетании с нормальным уровнем кальция в крови, что клинически и лабораторно имитирует нПГПТ [1, 50]. Это важно в связи с различными подходами к лечению. В частности, выполнение паратиреоидэктомии при ВГПТ, связанном с дефицитом витамина D, приводит к развитию постоперационных осложнений, прежде всего, гипокальциемическому синдрому [50]. С другой стороны, иногда ПГПТ и дефицит витамина D возникают одновременно, что приводит к сниженному или нормальному уровню кальция сыворотки. Поэтому у всех пациентов с ГПТ и нормокальциемией с целью дифференциальной диагностики между нПГПТ и ВГПТ рекомендована оценка статуса витамина D путем определения концентрации общего 25(OH)D в сыворотке крови [115, 116]. При уровне 25(OH)D ≥ 30 нг/мл следует начать неинвазивный поиск аденом ПЩЖ и в случае обнаружения решать вопрос о проведении хирургического лечения [3]. В случае же выявления недостаточности или дефицита витамина D необходимо проведение функциональных проб с активными/нативными метаболитами витамина D или (при наличии гиперкальциурии) с тиазидными диуретиками

[117-119]. У пациентов с ПГПТ при приеме препаратов витамина D изменения уровня ПТГ не будут значительными, однако уровень кальция в крови и моче возрастет, в то время как при ВГПТ произойдет нормализация уровня ПТГ на фоне восполнения недостатка кальция в крови и в моче до нормальных значений (Табл. 1) [1, 120].

Табл. 1. Варианты нарушений кальциево-фосфорного обмена при различных типах ПГПТ и ВГПТ.

		ПГПТ		ВГПТ	
		нПГПТ	гПГПТ	Дефицит D /остеопороз	ХБП
ПТГ		↑/N	↑	↑	↑↑
Общий/иониз. кальций в крови		N	↑	N/↓	↓
Кальций в моче		N	↑	↓	↓
Фосфор		N/↓	↓	N/↓	↑
Витамин D		N/↓	↓	↓	N/↓
ЩФ		N/↑	↑	N/↑	N/↑
СКФ		N	N	N	↓↓
Результат функциональной пробы	с метаболитами витамина D	Ca ↑, ПТГ - N		Ca - N, ПТГ ↓	
	с тиазидными диуретиками	Ca ↑↑		Ca ↑/N	
Денситометрия		N/↓	↓	↓↓	N/↓
Целесообразность скинтиграфии		+++	+++	+	++

Примечание. ПТГ – паратиреоидный гормон, ГПТ – гиперпаратиреоз, ПГПТ – первичный ГПТ, ВГПТ – вторичный ГПТ, ХБП – хроническая болезнь почек, ЩФ – щелочная фосфатаза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

При ВГПТ, в отличие от ПГПТ, чаще развивается гиперплазия ПЩЖ [121]. Первоначально отмечается диффузный, поликлональный рост клеток (диффузная гиперплазия) [122], который в дальнейшем сменяется моноклональным ростом быстро пролиферирующих клеток (узловая гиперплазия) [123]. Различная скорость пролиферации отдельных групп клеток приводит к появлению мультинодулярных образований из клеток с крупными

ядрами и большим количеством секреторных гранул, причем у этих узлов впоследствии образуются капсулы [123]. Такая узловая гиперплазия как результат прогрессирования диффузной гиперплазии характеризуется более агрессивной пролиферацией клеток, сходной с развитием аденомы при ПГПТ [124, 125]. Узловая пролиферация ассоциируется с выраженным снижением экспрессии кальций-чувствительных (CaSR) и витамин-D-чувствительных (VDR) рецепторов ПЩЖ и снижением чувствительности к ингибирующему действию кальция и кальцитриола на секрецию ПТГ [126], в результате чего снижается способность внеклеточного кальция к подавлению гиперсекреции ПТГ (нарушается отрицательная обратная связь) [127, 128].

Согласно текущим рекомендациям, для лечения дефицита и недостаточности витамина D рекомендуется использование холекальциферола (D3) [129-131]. Основной целью терапии является достижение нормализации уровня кальция и фосфора в крови, что в свою очередь приводит к снижению уровня ПТГ. Кроме того, терапия приводит к снижению активности пролиферации клеток ПЩЖ, регрессу гиперплазии и уменьшению объема ПЩЖ [132]. У пациентов с ХБП важным этапом лечения является трансплантация почки, которая способна устранить биохимические нарушения кальциево-фосфорного обмена у 57% пациентов [133]. При этом важно отметить, что наличие нодулярной гиперплазии ПЩЖ с меньшим количеством экспрессируемых VDR с большей вероятностью будет сопряжено с резистентностью к лечению [134, 135].

Таким образом, важным аспектом является дифференциация между диффузной гиперплазией, узловой гиперплазией и аденомой ПЩЖ. К сожалению, существуют лишь гистологические критерии, позволяющие отличить аденому ПЩЖ от гиперплазии [121], в то время как по данным визуализирующих методов эти два состояния, как правило, отличить не удастся даже при достаточно крупных размерах ПЩЖ. Например, у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП по данным УЗИ может выявляться значительное увеличение

одной или двух ПЩЖ до 2 см и более, что имитирует наличие аденомы [136]. Все это создает дополнительные сложности при дифференциальной диагностике ПГПТ и ВГПТ, ограничивая на практике целесообразность рутинного применения визуализирующих методов в пользу оценки ГПТ исключительно по лабораторной картине.

1.3 Роль радионуклидной диагностики при гиперпаратиреозе. Возможности планарных, томографических и гибридных протоколов исследования

Первые попытки радионуклидной визуализации ПЩЖ проводились с начала 1970-х годов с ^{75}Se -метионином, однако этот метод не нашел широкого клинического применения. Более успешным стало внедрение в практику в 1980-х годах ^{201}Tl -хлорида, уже к тому времени получившего клиническое применение для визуализации интактных кардиомиоцитов [137]. В 1989 году был предложен первый субтракционный протокол: для визуализации ПЩЖ впервые был использован еще один кардиотропный РФП – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, при этом для вычитания сигнала от щитовидной железы использовался ^{123}I -натрия йодид [138]. ^{123}I имеет преимущества в визуализации ЩЖ, поскольку он является наиболее физиологичным РФП для визуализации ЩЖ, так как он органифицируется тиреоцитами, присоединяясь к тирозину в составе тиреоглобулина, отражая не только фракцию захвата, но и физиологическое накопление и выведение. ^{123}I -хлорид удерживается в ткани ЩЖ в течении длительного срока, что позволяет получить изображения высокого качества [139]. Кроме того, запись исследования с ^{123}I и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ можно выполнять одновременно, поскольку их фотопики в достаточной мере различаются (159 кэВ и 140.5 кэВ, соответственно), в особенности на современных CZT-камерах, имеющих малую ширину фотопиков. Тем не менее, ^{123}I дорог в производстве, а исследование с этим РФП достаточно длительное (срок адекватного для

визуализации накопления ^{123}I в ЩЖ составляет несколько часов). По этим причинам рутинным РФП для визуализации ЩЖ в настоящее время является $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). Более того, в рутинной практике наиболее удобным оказался протокол с единственной инъекцией $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ. Этот РФП является липофильным катионом, который пассивно диффундирует через мембрану клеток, богатых митохондриями и накапливается в них пропорционально кровотоку. МИБИ накапливается и распределяется в тканях ЩЖ и ПЩЖ практически аналогично ^{201}Tl -хлориду [139, 140]. Парциальный захват МИБИ в ПЩЖ несколько меньше, чем у ^{201}Tl -хлорида, однако различия в захвате тканью ЩЖ и ПЩЖ у МИБИ более выражены, чем у ^{201}Tl -хлорида (а, к примеру, у $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмина эти различия выражены еще меньше). В результате митохондриального связывания МИБИ удерживается в оксифильных клетках ткани ПЩЖ достаточно долго. Следует отметить, что достаточное накопление МИБИ в ПЩЖ возможно лишь в условиях низкой экспрессии Р-гликопротеина, препятствующего внутриклеточному проникновению любых ксенобиотиков [141-143].

Таким образом, к для диагностики функциональных поражений ПЩЖ могут использоваться несколько вариантов двухфазных и субтракционных протоколов, которые можно разделить на одно- и двух-индикаторные:

1. $^{123}\text{I} + ^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ (однофазный двух-индикаторный субтракционный протокол). Вводится 12 МБк ^{123}I , через 2 часа вводится 500-700 МБк $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, сразу после этого выполняется запись с использованием двух непересекающихся окон фотопиков [144]. Как правило, исследование выполняется широким полем детектора для визуализации потенциальных зон эктопического расположения ПЩЖ [145]. Исследование может быть дополнено прицельной визуализацией ПЩЖ с помощью коллиматора “пинхол”, который позволяет достичь большей разрешающей способности изображений, что особенно важно при подозрении на множественное поражение ПЩЖ [146]. Преимуществом данного протокола является точное

анатомическое совпадение двух изображений, однако, как уже было упомянуто, недостатки данного протокола значительно перевешивают преимущества, даже в случае его применения в томографическом варианте [147-149]

2. $^{99m}\text{TcO}_4^- + ^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (двухфазный двух-индикаторный субтракционный протокол). Вводится 185 МБк $^{99m}\text{TcO}_4^-$, через 20 минут получают изображение ЩЖ, непосредственно за этим пациенту под гамма-камерой вводится 300 МБк ^{99m}Tc -МИБИ и выполняется 20-минутная запись в динамике [150]. Существуют модификации данного протокола, разработанные с целью уменьшить интенсивность сигнала от ЩЖ, которая может замаскировать сигнал от небольшой измененной ПЩЖ. В частности, предлагается уменьшение вводимой активности $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (до 40-60 МБк) и увеличение активности ^{99m}Tc -МИБИ до 600 МБк [151], а также использование калия перхлората (400 мг) перед второй инъекцией для ускорения выведения пертехнетата из ЩЖ [152]

3. ^{99m}Tc -МИБИ (двухфазный одно-индикаторный протокол). РФП активностью 740 МБк вводится однократно, запись изображений выполняется в раннюю (10 минут) и отсроченную (120 минут) фазы. В ранней фазе визуализируется ранний клиренс РФП в тканях ЩЖ и ПЩЖ, а в отсроченной фазе препарат остается преимущественно в гиперфункционирующих ПЩЖ и практически не определяется в нормальных тканях эндокринных желез шеи. В случае недостаточного вымывания РФП из ЩЖ, рекомендуется выполнять дополнительную запись через 4 часа [153]. При данном способе не удастся добиться идентичного расположения области шеи пациента при обоих этапах записи, однако смещение может быть легко скомпенсировано при использовании современных программ обработки изображений. Данный способ обычно не называют субтракционным, однако изображения в раннюю и отсроченную фазу также можно вычесть друг из друга для получения изображения аденомы ПЩЖ (Рис. 4).

Необходимо отметить, что ^{99m}Tc -тетрофосмин, наряду с МИБИ широко используемый для визуализации клеточной перфузии миокарда, не имеет

характерных для МИБИ различий в скорости выведения из ткани ЩЖ и в связи с этим не может быть использован для двухфазной одно-индикаторной сцинтиграфии, а только лишь для двух-индикаторной [154].

Планарные режимы записи являются наиболее широко используемыми в клинической практике, причем в целом субтракционные двух-индикаторные протоколы имеют лучшие показатели чувствительности (90-95% против 75-80%) при сохранении высокой специфичности (90-95%) [155-157]. Основная доля ложных результатов планарного исследования приходится на следующие ситуации:

- ложно-положительные результаты:

а) наличие узловых образований ЩЖ, которые при исследовании с ^{99m}Tc -МИБИ могут имитировать аденому ПЩЖ как по интенсивности накопления, так и по замедленной скорости выведения. В случае, если у пациента имеется известное узловое поражение ЩЖ, ему рекомендуется выполнение двух-индикаторного протокола [150]

б) наличие злокачественных образований, которые могут быть потенциально обнаружены в области шеи при лимфомах, саркоидозе, других метастазах, воспалении шейных лимфоузлов [158].

- ложно-отрицательные результаты:

а) множественное поражение ПЩЖ (мультинодулярная аденома, гиперплазия более чем одной ПЩЖ при ВГПТ), при котором по данным планарной сцинтиграфии могут быть выявлены не все пораженные ПЩЖ или даже ни одной из них. Это связано как с в целом меньшими размерами гиперплазированных ПЩЖ (по сравнению с аденомой), так и с высокой частотой ускоренного вымывания РФП из них. В результате чувствительность двухфазного исследования при множественной гиперплазии не превышает 40-50%, двух-индикаторного – 60-65% [159]. При этом диагностика мультинодулярного поражения является особенно важной, поскольку это влияет на хирургическую тактику. При неполной диагностике может

потребуется повторное хирургическое вмешательство, которое будет сопровождаться техническими сложностями и сниженной эффективностью в плане удаления целевых ПЩЖ.

б) аденомы ПЩЖ с быстрым клиренсом (отсутствием ее визуализации через 120 минут) [139, 160].

С учетом недостатков планарного исследования, важнейшей модификацией протокола сцинтиграфии ПЩЖ стало внедрение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ), а также гибридного исследования – ОЭКТ, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОЭКТ/КТ). Основное преимущество томографических режимов – возможности визуализации ПЩЖ, расположенных за щитовидной железой, а также намного более точная топическая диагностика, облегчающая навигацию при последующем хирургическом вмешательстве [7].

Объединенная чувствительность и положительная прогностическая значимость ОЭКТ в диагностике аденом ПЩЖ составляют 79% (49-91%) и 91% (84-96%) соответственно [161]. ОЭКТ/КТ демонстрирует еще большую чувствительность (86%, ДИ 81-90%) при сравнении с ОЭКТ (74%, ДИ 66-82%) и двухмерной планарной сцинтиграфией (70%, ДИ 61-80%), кроме того данный метод имеет преимущества перед другими методами при разнообразных вариантах эктопии ПЩЖ [59, 162]. В метаанализе международного опыта была показана высокая диагностическая ценность, рентабельность и в целом целесообразность применения ОЭКТ/КТ у всех пациентов при диагностике гиперфункции ПЩЖ [163]. К сожалению, в России гибридные томографические системы распространены недостаточно, в связи с чем масштабные исследования по применению ОЭКТ/КТ у пациентов с гиперпаратиреозом в Российской популяции отсутствуют.

В целом, в настоящее время подход, включающий выполнение ультразвукового исследования и сцинтиграфии ПЩЖ, является ключевым при предоперационной инструментальной диагностике и топической визуализации

аденомы и/или гиперплазии ПЩЖ [1]. При этом обеспечивается высокая диагностическая эффективность в раннем выявлении поражения ПЩЖ с чувствительностью на уровне 81-95% [164-167]. Комбинация ОЭКТ/КТ и УЗИ ПЩЖ экспертного класса на дооперационном этапе диагностики ПГПТ повышают чувствительность до 95-98%. Сочетание двух методов топической диагностики используется для определения возможности проведения минимально инвазивной паратиреоидэктомии, а также для определения последовательности визуализации ПЩЖ при двусторонней ревизии шеи [113, 114]. Однако в случае множественного поражения ПЩЖ чувствительность данной комбинации все еще остается невысокой и составляет 30-60% [115].

Представляется логичным предположение, что вероятность обнаружения поражения ПЩЖ увеличивается по мере увеличения концентрации кальция крови и ПТГ, однако результаты исследований дают различные результаты. В исследовании Faqeeh et al. показано, что результаты сцинтиграфии с ^{99m}Tc -МИБИ согласуются с уровнем ПТГ как при ПГПТ, так и при ВГПТ, а также с уровнем кальция при ПГПТ [168, 169]. Схожие результаты получены на пациентах с ХБП, находящихся на гемодиализе, в исследованиях Fuster et al. [170] и Ahmetbegovic et al. [171]. В других исследованиях такую зависимость обнаруживают либо только у пациентов с резкой гиперкальциемией [172], либо вообще не обнаруживают ее в значительном диапазоне уровня кальция [173, 174]. Судя по всему, в настоящее время нельзя с достоверностью ответить на вопрос – существуют ли пограничные значения уровней кальция и паратиреоидного гормона, при которой гиперфункционирующие ПЩЖ становятся видимыми. С другой стороны, это означает, что отсутствие или снижение интенсивности сигнала от ПЩЖ при ПГПТ само по себе может быть признаком мультигандулярного поражения [55, 60].

Таким образом, при ПГПТ сцинтиграфия играет ключевую роль в предоперационной инструментальной диагностике и топической визуализации аденомы и/или гиперплазии ПЩЖ, являясь наиболее чувствительным и

функциональным методом исследования, выполняемом с целью навигации при последующей двусторонней хирургической ревизией шеи и уменьшения длительности и объема данной операции, а также при отборе пациентов для минимально инвазивной паратиреоидэктомии [175-178]. При ВГПТ сцинтиграфия имеет несколько меньшую клиническую значимость, но является методом первой линии при персистенции или рецидиве ГПТ, в частности у пациентов с ХБП. В этой ситуации проведение сцинтиграфии дополняет результаты неинвазивных исследований, выполненных перед первичной операцией и позволяет определить показания для повторного хирургического вмешательства [150, 171, 179].

Суммируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что более точная функционально-топическая диагностика аденом ПЩЖ позволяет оптимизировать объем оперативного вмешательства, сократить длительность операции и, как следствие, период госпитализации и реабилитации. Все это обуславливает необходимость изучения как международного, так и отечественного опыта по внедрению дополнительных объективных диагностических подходов как к ПГПТ, в том числе при нормокальциемической форме, так и к ВГПТ. Одним из таких подходов может быть дополнение имеющихся алгоритмов обследования (включающих лабораторную диагностику, УЗИ и планарную сцинтиграфию) новыми томографическими протоколами радиоизотопного исследования – ОЭКТ и ОЭКТ/КТ. Более высокая чувствительность ОЭКТ и ОЭКТ/КТ в выявлении аденом ПЩЖ демонстрируется в нескольких зарубежных исследованиях, проведенных на небольших выборках пациентов. К сожалению, в настоящее время в отечественной практике томографические и гибридные протоколы исследования паращитовидных желез так же все еще не внедрены массово в клиническую практику и не стандартизованы. Кроме того, отсутствуют четкие показания к выполнению сцинтиграфического исследования ПЩЖ пациентам, у которых еще не принято решение о хирургическом вмешательстве. До конца

не выяснена связь между размерами аденом ПЩЖ, уровнем их гормональной активности и интенсивностью накопления ими ^{99m}Tc -МИБИ. Таким образом, целью настоящего исследования стала оценка диагностической значимости сцинтиграфии и гибридной однофотонной эмиссионной томографии в выявлении поражений паращитовидных желез в рамках комплексного алгоритма обследования у пациентов с гиперпаратиреозом.

Глава II. Материал и методы исследования

2.1 Материал исследования

В ретроспективное исследование последовательно включены данные 138 пациентов с установленным диагнозом первичного или вторичного ГПТ, направленных в ФГБУ “НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова” Минздрава России для выполнения сцинтиграфии области шеи и средостения в период с 2018 по 2021 годы. Работа выполнена на базе Отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ “НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова” Минздрава России. Обследование пациентов проводили на основе информированного добровольного согласия.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст ≥ 18 лет, наличие установленного диагноза ГПТ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст < 18 лет, наличие urgentных состояний, отказ пациента от участия в исследовании.

Исходно всем пациентам в лечебных учреждениях по месту жительства выполнялось УЗИ области шеи с целью оценки состояния ПЩЖ, а также определялись уровни лабораторных маркеров ГПТ: ПТГ, общего кальция, фосфора и 25(ОН)-витамина D. На этапе направления в ФГБУ “НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова” Минздрава России пациентам повторно были выполнен анализ крови на перечисленные выше маркеры, также проводился анализ уровня ионизированного кальция, альбумина (с целью вычисления уровня альбумин-скорректированного кальция), магния и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Общая характеристика обследованных пациентов представлена в Табл. 2.

Табл. 2. Общая характеристика обследованных пациентов (n=138).

Возраст, лет	60,3 ± 11,9
Первичный/вторичный ГПТ	74 (53,6%)/64 (46,4%)
Женщины	125 (90,6%)
Индекс массы тела	28,9 ± 5,6
Наличие жалоб	89 (64,5%)
Наличие симптомов/проявлений ГПТ	86 (62,3%)
Артериальная гипертензия	85 (61,6%)

Дизайн исследования приведен на Рис. 2.

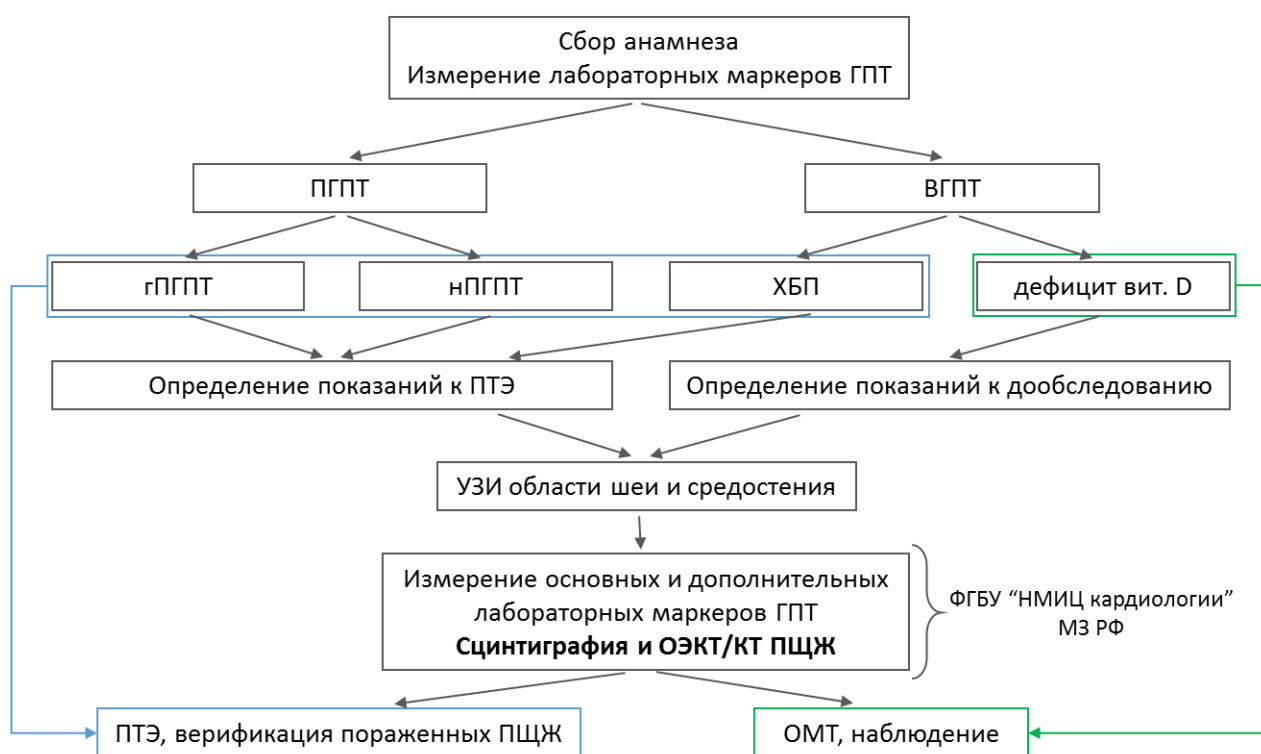


Рис. 2. Дизайн исследования. Примечание: ГПТ – гиперпаратиреоз, гПГПТ – гиперкальциемический вариант первичного ГПТ, нПГПТ – нормокальциемический вариант первичного ГПТ, ПТЭ – паратиреоидэктомия, ХБП – хроническая болезнь почек

2.2 Методы исследования

2.2.1 Измерение показателей крови

Для измерения уровней витамина D и ПТГ использовался дисковый иммунохимический анализатор cobas e411, использующий для анализа технологию электро-хемилюминесценции.

Для измерения уровня ионизированного кальция использовался портативный клинический анализатор Abbott I-STAT 1 серии 300 [32].

Для измерения других биохимических показателей крови использовался автоматический биохимический анализатор Thermo Konelab Prime 60. Для определения уровня кальция использовался набор реагентов Кат №981772 Thermo Fisher Scientific. С целью исключения неточных показателей кальциемии при изменении концентрации плазменных белков выполнялась корректировка кальция на уровень альбумина крови при уровне альбумина менее 40 г/л и более 45 г/л [180]: общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + 0.02 × (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)) [1].

2.2.2 Сцинтиграфия области шеи

Радионуклидное исследование (сцинтиграфия и ОЭКТ/КТ) области шеи с целью топической диагностики аденомы и/или гиперплазии ПЩЖ выполнялось на двухдетекторной ротационной гамма-камере Philips BrightView ХСТ с коллиматорами высокого разрешения для низких энергий (LEHR) и плоскопанельной КТ-подсистемой (Рис. 3). Активность введенного внутривенного РФП ^{99m}Tc -МИБИ составляла 740 МБк (20 мКи), эффективная доза сцинтиграфического исследования составила 6.66 мЗв при выполнении сцинтиграфии и 0.42 мЗв при выполнении КТ.



Рис. 3. Однофотонный эмиссионный томограф, совмещенный с КТ-подсистемой (ОЭКТ/КТ) Philips BrightView XCT.

Планарные исследования выполнялись в две фазы – раннюю (через 10 минут после инъекции РФП) и отсроченную (через 120 минут) [7] в передней проекции в матрицу 128×128 пиксел с набором статистики счета не менее 300 тыс. импульсов. При этом в поле зрения детекторы помещалась область от верхнего края околоушных слюнных желез (верхней границы возможного расположения верхней группы ПЩЖ) до средостения.

Анализ интенсивности накопления РФН в области измененных ПЩЖ по данным планарной сцинтиграфии проводился визуально. Ранние и отсроченные планарные сцинтиграфические изображения анализировались согласно практическим рекомендациям EANM (2021) [7]. Неизменное накопление РФП в типичном месте на отсроченных изображениях по сравнению с ранними на фоне сохранения или снижения накопления РФП в щитовидных железах считалось положительным результатом. Дополнительно выполнялось программное вычитание с помощью программы “Subtraction”, находящейся в

составе пакета обработки эндокринных исследований обрабатывающей станции Philips Extended Brilliance Workspace. Данная обработка предоставляла более наглядную визуализацию и в некоторых случаях позволяла описать выявленные изменения как гиперфункционирующее образование/гиперплазию парашитовидной железы [7] (Рис. 4).

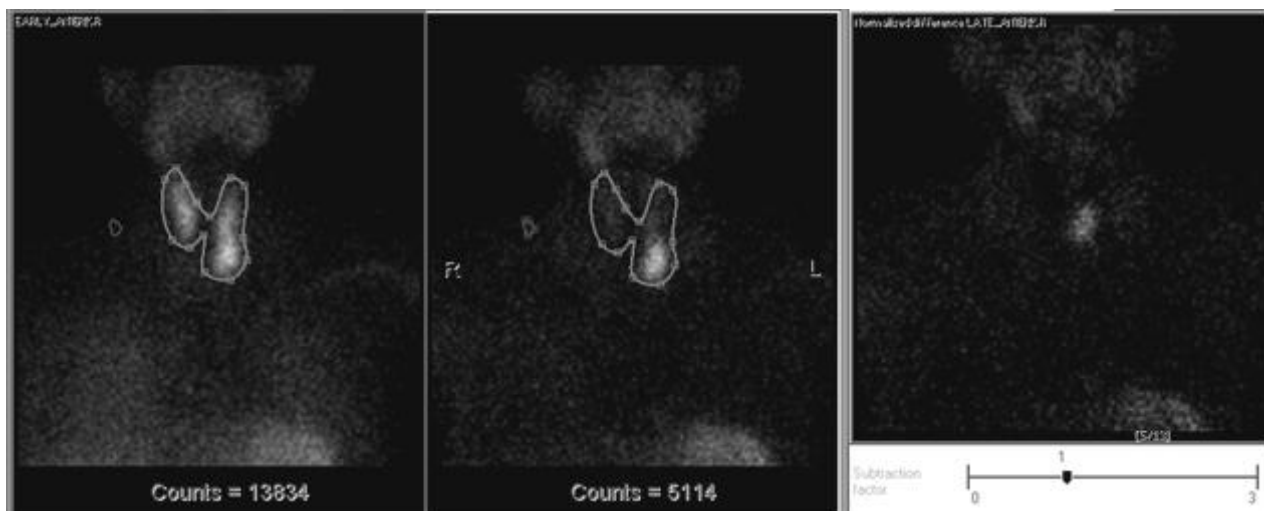


Рис. 4. Выполнение программного вычитания раннего и отсроченного сцинтиграфических изображений с ^{99m}Tc -МИБИ. Выявлена аденома левой нижней ПЩЖ.

Тем не менее, сомнительные результаты визуальной оценки и вычитательного протокола требовали поиска других способов более надежной визуализации ПЩЖ (Рис. 5).

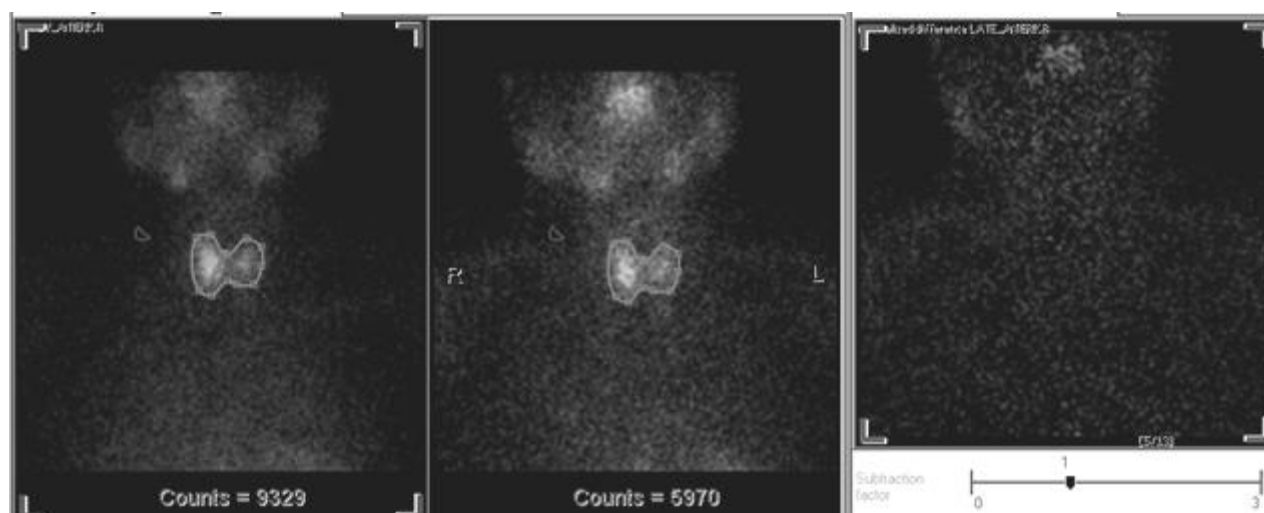


Рис. 5. Сомнительный результат двухфазной сцинтиграфии с МИБИ, который может соответствовать норме, множественному поражению ПЩЖ с низкой оксифильностью (при этом видно слабое накопление РФП только в нижней левой ПЩЖ), аденоме ПЩЖ с быстрым клиренсом, очаговым изменениям ЩЖ справа.

Таким образом, помимо программного вычитания, выполнялась полуколичественная оценка патологических очагов гиперфиксации РФП по данным планарных изображений, для чего использовалась модифицированная шкала, предложенная нами на основе исследования Cheon et al. (2011) [181]. Данная шкала основана на том, что у большинства пациентов поднижнечелюстные слюнные железы визуализируются более интенсивно, чем щитовидные железы как на ранних, так и на отсроченных изображениях. Таким образом, можно принять интенсивность свечения поднижнечелюстных желез и ЩЖ в качестве точек отсчета. При интенсивности сигнала от ПЩЖ на уровне ЩЖ или ниже (т.е. ПЩЖ не визуализируются) результат считается отрицательным (Grade 0). При интенсивности сигнала от ПЩЖ чуть выше уровня ЩЖ на ранних и/или отсроченных изображениях, не позволяющих достоверно говорить о наличии аденомы/гиперплазии, результат считается сомнительным (Grade 1). При интенсивности сигнала от ПЩЖ выше уровня ЩЖ и/или поднижнечелюстных желез на ранних и/или отсроченных изображениях, позволяющих уверенно говорить о наличии аденомы/гиперплазии, результат считается положительным (Grade 2). Возможные варианты результатов полуколичественной оценки планарного исследования приведены на Рис. 6.

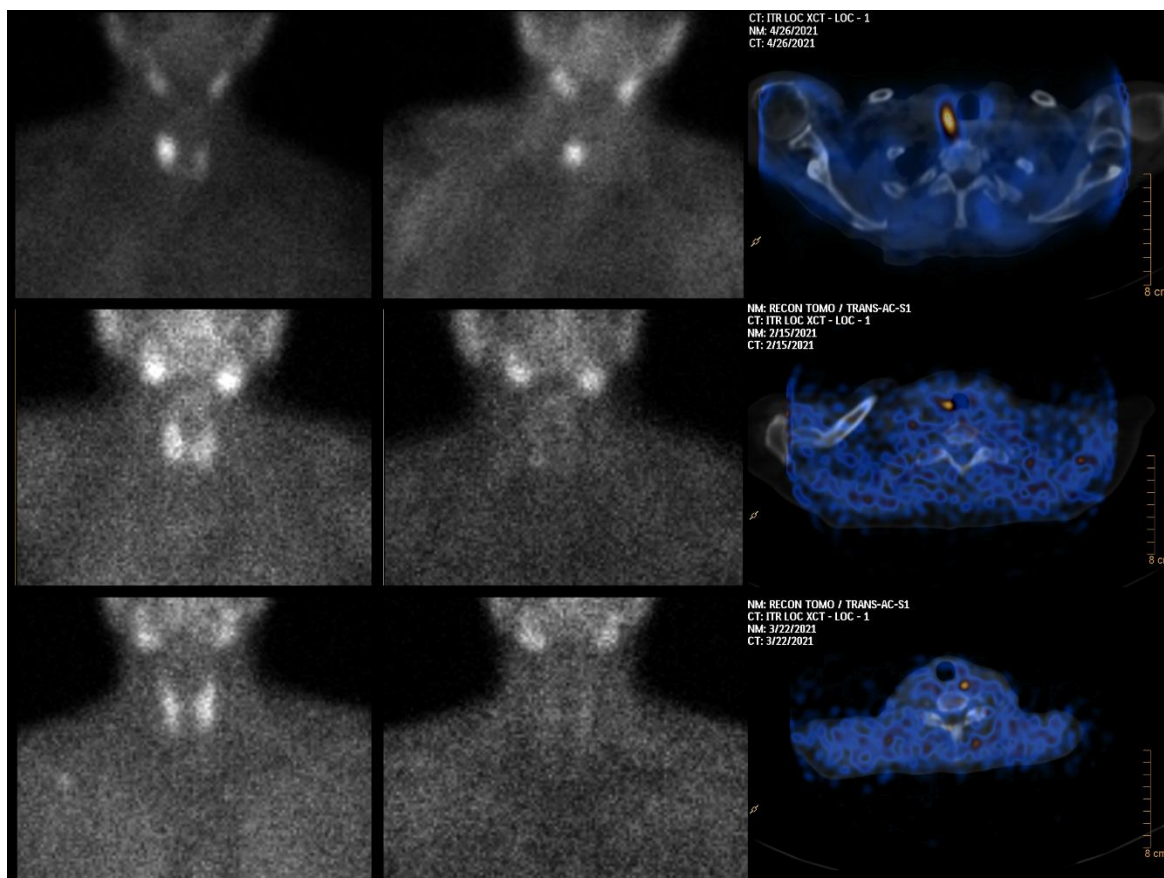


Рис. 6. Наиболее типичные результаты планарной скintiграфии и ОЭКТ/КТ органов шеи у пациентов с ГПТ. А. Grade 2, достоверная визуализация аденомы правой верхней ПЩЖ с типичным (замедленным) клиренсом. Б. Grade 1, сомнительная визуализация аденомы правой нижней ПЩЖ по данным планарного исследования, во-видимому, в связи с ее малыми размерами. Образование четко визуализируется по данным ОЭКТ, по данным КТ имеет диаметр 7 мм. В. Grade 0, отсутствие визуализации аденомы левой верхней ПЩЖ в связи с ее малыми размерами. Образование четко визуализируется по данным ОЭКТ, по данным КТ имеет диаметр 5 мм.

Тем не менее, данный способ оценки накопления РФП в проекции измененных ПЩЖ в ряде случаев также не позволял уверенно интерпретировать изображения, например, при подозрении на крупную аденому с быстрым клиренсом (с наличием объективного Grade 2 по ранним изображениям и отсутствием визуализации исходного накопления в ПЩЖ на отсроченных изображениях), а также при замедленном выведении РФП из ЩЖ

(Рис. 7). Все эти случаи с целью визуализации предполагаемых изменений требовали проведения ОЭКТ/КТ.

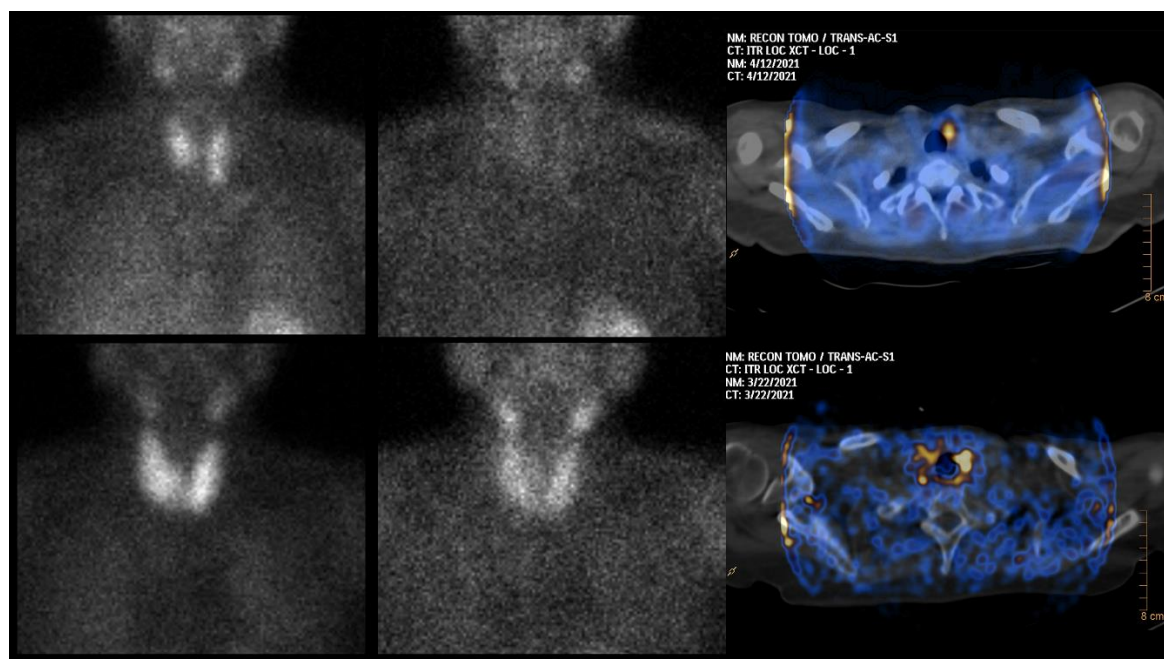


Рис. 7. А. Визуализация типичной аденомы левой нижней ПЩЖ с быстрым клиренсом. Образование хорошо визуализируется в раннюю фазу (Grade 2), и в режиме ОЭКТ/КТ через 1 час после инъекции РФП. К моменту выполнения планарного исследования в отсроченную фазу РФП полностью выводится из ЩЖ и ПЩЖ. Б. Затрудненная визуализация ПЩЖ (Grade 0) из-за замедленного клиренса РФП из ЩЖ. ОЭКТ/КТ, проведенная через 1 час после инъекции РФП, позволяет различить сигнал от ЩЖ и ПЩЖ.

Исследование в режиме ОЭКТ/КТ проводилось для уточнения локализации образований ПЩЖ, выявленных при планарной сцинтиграфии. ОЭКТ области шеи выполнялась в положении детекторов под углом 180° , число проекций – 64, время сбора данных одной проекции – 30 с, матрица – 128×128 пиксел, зум – $\times 2.19$. КТ проводилась в диагностическом режиме: сила тока – 20 мА, напряжение на трубке – 120 кВ, скорость вращения гентри – 24 с (без задержки дыхания), толщина среза – 1 мм. Общее время исследования составляло 5-7 минут в раннюю фазу и 15-20 минут в отсроченную фазу.

У всех пациентов ОЭКТ/КТ выполнялась через 1 час после инъекции РФП для обеспечения визуализации аденом с быстрым клиренсом. С целью

обоснования данного протокола, у 24 пациентов с ПГПТ и подозрением на наличие измененных ПЩЖ в типичном месте (не эктопированных) по данным планарной сцинтиграфии в раннюю фазу также выполнялась ОЭКТ области шеи непосредственно после получения планарных изображений в раннюю и отсроченную фазу.

Обработка ОЭКТ/КТ-изображений проводилась в приложении Auto SPECT Pro, в котором использовался шаблон обработки General STAS, производилось совмещение изображений ОЭКТ и КТ, после чего строились ортогональные томосцинтиграммы с использованием итеративного алгоритма реконструкции Philips Astonish. Дальнейший анализ ОЭКТ/КТ-изображений осуществлялся визуально в программе Fusion Viewer. У 24 пациентов с выполнением ОЭКТ-исследования в раннюю, промежуточную (через 1 час) и отсроченную фазы в данном режиме определялся аксиальный срез с наилучшей визуализацией измененной ПЩЖ. Затем с помощью округлой области интереса (ROI) определялось значение средней интенсивности накопления РФП в ПЩЖ ($ROI_{\text{ПЩЖ}}$), определялось значение средней интенсивности накопления РФП в целом на том же уровне ($ROI_{\text{общ}}$, которое включало суммарный сигнал от ЩЖ и ПЩЖ), после чего рассчитывалось отношение $ROI_{\text{ПЩЖ}}/ROI_{\text{общ}}$, более высокие значения которого являлись признаком более надежной визуализации измененных ПЩЖ на фоне сигнала от ЩЖ (Рис. 8).

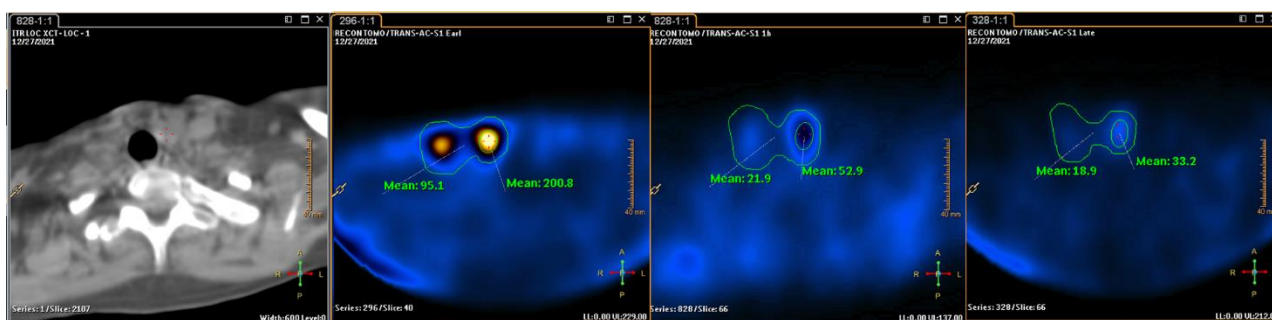


Рис. 8. Оценка интенсивности сигнала от измененной ПЩЖ на фоне суммарного сигнала от ЩЖ и ПЩЖ в различных фазах (через 10 минут, через 1 час и через 2 часа)

2.3 Протоколы паратиреоидэктомии

У всех пациентов с ПГПТ, а также у пациентов с ВГПТ вследствие ХБП, наличие измененных ПЩЖ (аденом(ы) и/или гиперплазии) было верифицировано в процессе плановой паратиреоидэктомии (ПТЭ). В большинстве случаев, на основании результатов топических визуализирующих исследований, предполагающих наличие единичного солидного поражения ПЩЖ (аденомы), выполнялась селективная (минимально инвазивная) паратиреоидэктомия (МИП ПТЭ). При этой операции удалялась только пораженная ПЩЖ, остальные железы не осматривались, что позволяло значительно уменьшить длину разреза. У некоторых пациентов применялась видеоассистированная МИП, позволяющая хорошо визуализировать операционное поле с возможностью при необходимости перейти к полноценной двусторонней ревизии. В немногочисленных случаях множественного поражения ПЩЖ, отсутствия достоверной визуализации ПЩЖ методами топической диагностики, а также в редких случаях отсутствия адекватного снижения уровня интраоперационного иПТГ при МИП выполнялась традиционная билатеральная ревизия шеи.

2.4 Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием программных пакетов MedCalc 15.8, Microsoft Excel 2013.

Данные в группах представлены в виде $M \pm \sigma$ в случае их нормального распределения, в виде $M_e (Q_1-Q_3)$ в случае невыполнения критериев нормальности по Шапиро-Уилку. Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%).

Для сравнения средних значений при нормальном распределении элементов группы и равных истинных дисперсиях использовался t-критерий Стьюдента, при неравных дисперсиях (при результате F-теста <0.05) – t-критерий Уэлча, при распределении, отличном от нормального, U-критерий Манна-Уитни. При сравнении бинарных данных в двух группах (таблица 2x2) использовался точный критерий Фишера. При сравнении других видов номинальных данных в двух или более группах (таблицы 2x3 или больше) использовался критерий χ^2 (в т.ч. с трендом по Кокрейну-Армитажу в случае порядковых категорий).

При определении связей между количественными параметрами выполнялся корреляционный анализ (по Пирсону, с дополнительной проверкой по Спирмену).

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0.05. При уровне значимости $p < 0.05$ межгрупповые различия трактовались как достоверные, $0.05 < p < 0.1$ – как тенденция.

Глава III. Результаты

3.1 Сопоставление клинических характеристик пациентов с ПГПТ и ВГПТ

Из 138 пациентов, включенных в исследование, у 74 (53,6%) на основании клинико-лабораторных данных был установлен диагноз ПГПТ, у 64 (46,4%) – ВГПТ. Из 74 пациентов с ПГПТ у 59 (79,7%) был диагностирован гиперкальциемический вариант ПГПТ (гПГПТ), у 15 (20,3%) – нормокальциемический (нПГПТ). Из 64 пациентов с ВГПТ, включенных в исследование, большую часть составили пациенты с приобретенным дефицитом витамина D и остеопорозом (n=50, 78,1%), еще 14 пациентов (21,9%) имели терминальную ХБП и находились на гемодиализе.

Наличие жалоб, предположительно связанных с ГПТ, отмечалось у 89 пациентов из 138 (64,5%). Среди жалоб преобладала слабость (44,9%), ощущение сердцебиения/перебоев в работе сердца (20,1%), головная боль (19,6%), боль в суставах (12,4%), боль в костях (10,9%), дискомфорт в области шеи (10,1%), судороги (4,3%), боль в мышцах (0,7%). Наличие симптомов/проявлений ГПТ, отмечалось у 86 пациентов (62,3%). Среди таковых наиболее часто диагностировались: остеопороз (34,1%), мочекаменная болезнь (26,1%), патологические переломы (15,9%), холелитиаз (13,0%). Среди пациентов, не относящихся к группе ХБП при ВГПТ, нарушение функции почек было диагностировано у 1 пациента с дефицитом витамина D. Анализ различий групп пациентов по возрасту, полу и частоте симптомов приведен в Табл. 3.

Табл. 3 Сравнение исследуемых групп по возрасту, полу и частоте симптомов и проявлений ГПТ.

	ПГПТ (n=74)			ВГПТ (n=64)			p
	нПГПТ (n=15)	гПГПТ (n=59)	p	деф. D (n=50)	ХБП (n=14)	p	
Возраст, лет	60,3 ± 11,9			57,7 ± 13,5			0,23
	61,7 ± 12,0	59,9 ± 11,9	0,62	59,1 ± 12,5	52,4 ± 16,0	0,10	

Мужской пол	8,1%			10,9%			0,57
	6,7%	8,5%	0,82	8,0%	21,4%	0,16	
Слабость	45,9%			43,8%			0,80
	40,0%	47,5%	0,61	44,0%	42,9%	0,94	
Остеопороз	32,4%			35,9%			0,67
	20,0%	35,6%	0,26	34,0%	42,9%	0,55	
МКБ	24,3%			28,1%			0,62
	6,7%	28,8%	0,07	30,0%	21,4%	0,54	
Головная боль	23,0%			15,6%			0,28
	33,3%	20,3%	0,29	16,0%	14,3%	0,88	
Ощущение перебоев в сердце	22,9%			17,2%			0,42
	14,3%	25,0%	0,40	16,0%	21,4%	0,64	
Переломы	17,6%			14,1%			0,58
	13,3%	18,6%	0,63	12,0%	21,4%	0,38	
Боль в костях	17,6%			3,1%			0,006
	20,0%	16,9%	0,78	4,0%	0,0%	0,45	
Боль в суставах	15,1%			9,4%			0,32
	13,3%	15,5%	0,84	8,0%	14,3%	0,48	
Холелитиаз	12,2%			14,1%			0,74
	20,0%	10,2%	0,30	16,0%	7,1%	0,41	
Дискомфорт в области шеи	10,8%			9,4%			0,78
	6,7%	11,9%	0,57	10,0%	7,1%	0,75	
Судороги	8,1%			0,0%			0,02
	13,3%	6,8%	0,41	0,0%	0,0%	1,00	
Боль в мышцах	0,0%			1,6%			0,28
	0,0%	0,0%	1,00	2,0%	0,0%	0,60	

Как следует из Табл. 3, пациенты с ПГПТ достоверно чаще предъявляли жалобы на боль в костях ($p=0.006$) и судороги ($p=0.02$). Кроме того, у пациентов

с гПГПТ чаще диагностировалась мочекаменная болезнь, чем у пациентов с нПГПТ ($p=0.076$).

3.2 Анализ лабораторных показателей у пациентов с ПГПТ и ВГПТ

Из 74 пациентов с ПГПТ у 59 (79.7%) одно- или двукратно были получены повышенные уровни общего кальция (>2.65 ммоль/л) и/или ионизированного кальция (>1.32 ммоль/л), что позволило отнести их в группу гиперкальциемического варианта ПГПТ (гПГПТ). У 15 (20.3%) были двукратно получены повышенные уровни ПТГ и верхне-нормальные уровни общего и ионизированного кальция, что позволило отнести их в группу нПГПТ.

В группе пациентов с нПГПТ отмечена особенность распределения уровня общего кальция – диапазон значений при первом и втором измерении составил от 2.34 до 2.64 ммоль/л, в основном находясь на верхней границе нормы (Рис. 9).

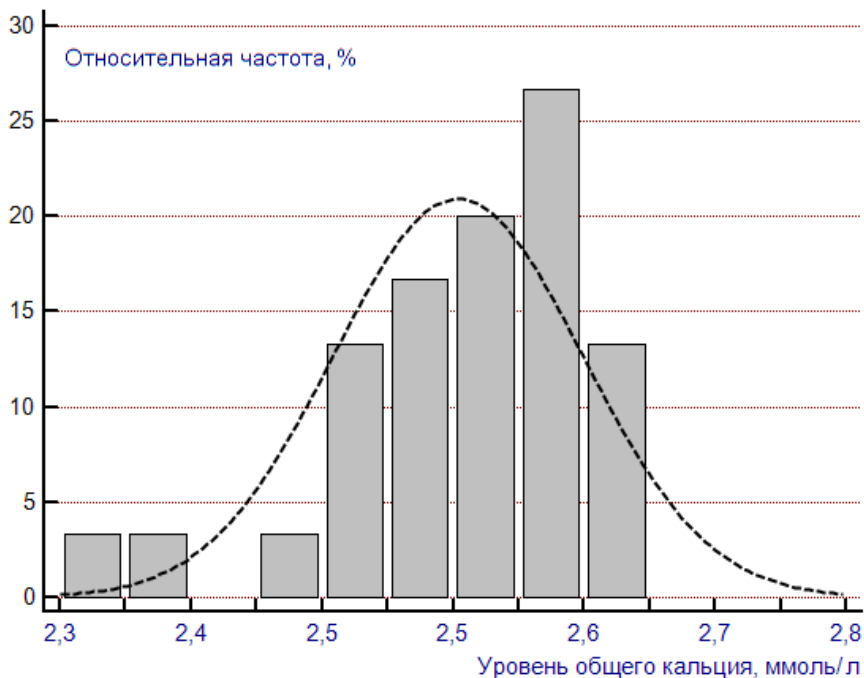


Рис. 9. Распределение пациентов с нПГПТ по уровню общего кальция.

В обеих группах пациентов (гПГПТ и нПГПТ) отмечались стабильно повышенные уровни ПТГ, нормальные уровни альбумина, фосфора, магния и щелочной фосфатазы. В группе нПГПТ уровень витамина D у 9 пациентов был в пределах нормальных значений, у 6 (40%) отмечалась его недостаточность (уровень от 20 до 29.9 нг/мл), в то время как в группе гПГПТ недостаточность или дефицит витамина D различной степени отмечался у 41 пациента из 59 (69.5%). Основные лабораторные показатели в группах пациентов с нормо- и гиперкальциемическим вариантом ПГПТ приведены в Табл. 4.

Табл. 4. Основные лабораторные показатели в группах пациентов с нормо- и гиперкальциемическим вариантом ПГПТ (n=74).

Показатель	Измерение	нПГПТ (n=15)	гПГПТ (n=59)	p	Референсные значения
ПТГ, пг/мл	1	113.1 ± 37.9	139,5 ± 54,8	0,08	16.0-62.0
	2	115.2 ± 57.8	131,1 ± 81,2	0,48	
Кальций (общий), ммоль/л	1	2.54 ± 0.07	2.86 ± 0.23	- *	2.08-2.65
	2	2.57 ± 0.08	2.94 ± 0.28	- *	
Кальций (ионизированный), ммоль/л		1,27 ± 0,04	1,43 ± 0,14	<0.01	1.12-1.32
Доля ионизированного кальция в общем, %		49.3±1.5%	49.8±4.7%	0.80	≈50
Альбумин, г/л		44.7 ± 3.3	46.5 ± 3.1	0.050	34-54
Кальций (альбумин-скорректированный), ммоль/л		2.45 ± 0.09	2.75 ± 0.24	<0.01	-
Фосфор, ммоль/л	1	0.89 ± 0.16	0.96 ± 0.21	0.55	0.78-1.65
	2	0.99 ± 0.19	1.00 ± 0.28	0.96	
витамин D (25-ОН), нг/мл	1	34.09 ± 15.57	26.23 ± 17.78	0.12	30.0-60.0
	2	42.04 ± 15.80	29.91 ± 17.20	0.02	
Магний, ммоль/л		0.87 ± 0.08	0.92 ± 0.09	0.08	0.66-1.07

Щелочная фосфатаза, ед/л	178.1 ± 44.6	253.0 ± 125.3	0.03	70.0-270.0
-----------------------------	--------------	---------------	-------------	------------

* вычисление p неприменимо, т.к. параметр является критерием разделения на группы

Как следует из Табл. 4, в группе нППТ исходно отмечалась тенденция к менее выраженному повышению уровня ПТГ ($p=0.08$), достоверно более низкий уровень ионизированного кальция ($p<0.01$), альбумина крови ($p=0.05$), альбумин-скорректированного кальция ($p<0.01$), ЩФ ($p=0.03$), более высокий уровень витамина D, особенно при повторном измерении ($p=0.02$), а также отмечается тенденция к меньшим значениям концентрации магния ($p=0.08$).

Основные лабораторные показатели в группах пациентов с ВГПТ приведены в Табл. 5.

Табл. 5. Основные лабораторные показатели в группах пациентов с различными вариантами ВГПТ (n=64).

Показатель	Измерение	деф. D (n=50)	ХБП (n=14)	p	Референсные значения
ПТГ, пг/мл	1	107,0 ± 40,2	210,8 ± 103,0	<0,001	16.0-62.0
	2	75,7 ± 51,5	151,2 ± 117,0	0,001	
Кальций (общий), ммоль/л	1	2,48 ± 0,19	2,47 ± 0,27	0,86	2.08-2.65
	2	2,60 ± 0,30	2,4 ± 0,44	0,047	
Кальций (ионизированный), ммоль/л		1,21 ± 0,1	1,19 ± 0,17	0,83	1.12-1.32
Доля ионизированного кальция в общем, %		48,6±4,9	50,2±6,2	0.48	≈50
Альбумин, г/л		44,9 ± 2,9	43,8 ± 2,9	0,20	34-54
Кальций (альбумин- скорректированный), ммоль/л		2,38 ± 0,20	2,37 ± 0,26	0,94	-
Фосфор, ммоль/л	1	1,11 ± 0,20	1,39 ± 0,65	0,051	0.78-1.65
	2	1,11 ± 0,30	1,39 ± 0,35	0,006	

витамин D (25-ОН), нг/мл	1	19,9 ± 9,3	24,9 ± 14,3	0.12	30.0-60.0
	2	29,5 ± 16,0	29,7 ± 16,8	0.97	
Магний, ммоль/л		0,91 ± 0,20	0,88 ± 0,13	0.59	0.66-1.07
Щелочная фосфатаза, ед/л		233,8 ± 112,8	407,7 ± 338,1	0,004	70.0-270.0

Как следует из Табл. 5, в группе пациентов с ХБП как причиной ВГПТ отмечается наиболее выраженное повышение уровня ПТГ ($210,8 \pm 103,0$ пг/мл против $107,0 \pm 40,2$ пг/мл у пациентов с дефицитом витамина D и $134,2 \pm 61,1$ пг/мл в среднем у пациентов с ПГПТ, $p < 0,001$). У пациентов с ХБП уровень общего кальция в целом находился в пределах нормальных значений (у 2 пациентов отмечалось снижение уровня кальция до нижней границы нормы), в то время как у пациентов с дефицитом витамина D отмечалась тенденция к его повышению как минимум до верхней границы нормы ($p = 0,047$). Кроме того, у пациентов с ХБП отмечались нарушения фосфорного обмена, что выражалось в более высоком уровне фосфора ($1,39 \pm 0,51$ ммоль/л в среднем за два измерения, $p < 0,01$) и превышении нормальных уровней щелочной фосфатазы ($407,7 \pm 338,1$ ед/л, $p = 0,004$). На Рис. 10 представлены средние значения основных лабораторных показателей кальциево-фосфорного обмена в исследуемых группах.

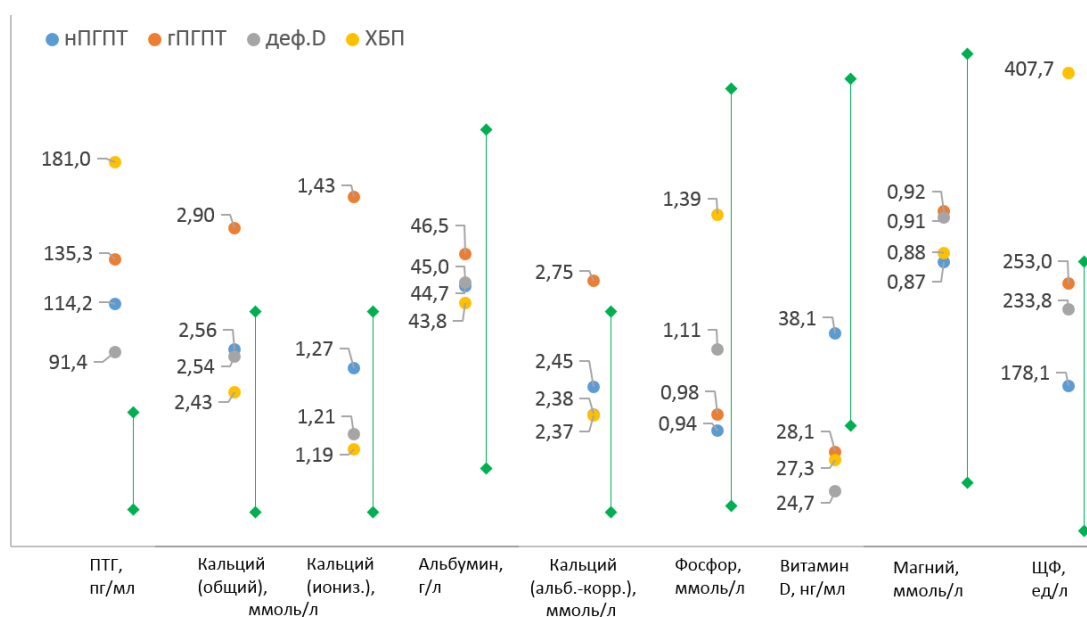


Рис. 10. Средние значения основных лабораторных показателей кальциево-фосфорного обмена в исследуемых группах. Зеленым отрезком отмечен диапазон нормальных значений.

3.3 Определение оптимального срока выполнения ОЭКТ/КТ области шеи с целью выявления измененных ПЩЖ

ОЭКТ/КТ области шеи в раннюю, промежуточную (через 1 час) и отсроченную фазы была выполнена у 24 пациентов с ПГПТ и подозрением на наличие измененных ПЩЖ в типичном месте (по данным планарной сцинтиграфии). Целью трехкратного выполнения томографического исследования было определение оптимального срока его выполнению для наиболее контрастной визуализации измененных ПЩЖ. На основании результатов планарной сцинтиграфии пациенты были разделены на две группы – с наличием аденом с нормальным (n=14) и быстрым (n=10) клиренсом

Динамика показателя $ROI_{\text{пщж}}/ROI_{\text{общ}}$, принятого в качестве критерия более четкой визуализации ПЩЖ на фоне общего сигнала от ЩЖ, в обеих группах пациентов в значительной мере различалась. В группе пациентов с аденомами с нормальным клиренсом данный показатель во все фазы исследования превышал 2.0-2.5, что позволяло четко визуализировать сигнал от аденомы на фоне фонового свечения от ткани ЩЖ во все фазы томографического исследования (Рис. 11). В то же время в группе пациентов с аденомами с быстрым клиренсом показатель $ROI_{\text{пщж}}/ROI_{\text{общ}}$ был достаточно высоким только в раннюю и промежуточную фазы исследования, значительно снижаясь к моменту визуализации в отсроченную фазу ($2,42 \pm 0,21$ против $2,11 \pm 0,16$ в раннюю фазу, $p=0.06$, и против $1,76 \pm 0,24$ в отсроченную фазу, $p=0,003$, Рис. 11).

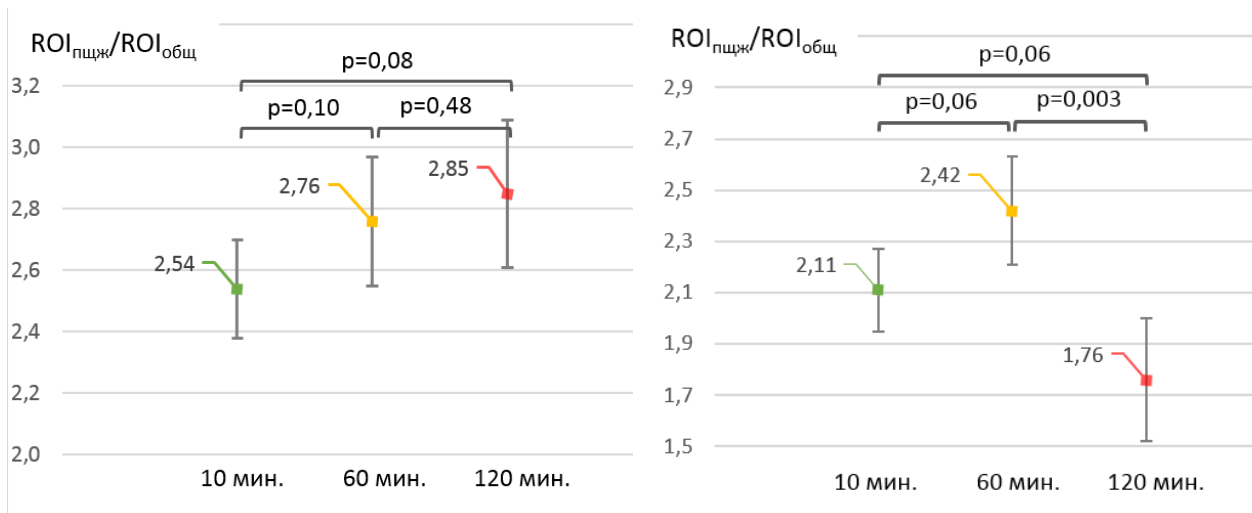


Рис. 11. Сравнение значений $ROI_{пщж}/ROI_{общ}$ по данным ОЭКТ в раннюю, промежуточную (через 1 час) и отсроченную фазы исследования. А. Группа пациентов с аденомами с нормальным клиренсом. Б. Группа пациентов с аденомами с быстрым клиренсом.

3.4 Результаты скинтиграфии и ОЭКТ/КТ области шеи в сопоставлении с данными УЗИ у пациентов с ПГПТ

У пациентов с ПГПТ (n=74) УЗИ и скинтиграфия области шеи проводилась последовательно с целью топической диагностики измененных ПЩЖ. Медиана срока между выполнением обоих исследований составила 52 [28-89] дней. У всех пациентов наличие аденомы/гиперплазии ПЩЖ было верифицировано в процессе последующей ПТЭ.

У пациентов с нПГПТ (n=15) и гПГПТ (n=59) узлы ЩЖ по данным УЗИ шеи визуализировались в 7 (46,7%) и 30 случаях (50,8%), соответственно. Измененные ПЩЖ по данным УЗИ визуализировались в 10 (чувствительность УЗИ – 66,7%) и 46 случаях (чувствительность УЗИ – 78,0%), соответственно.

По данным планарной скинтиграфии у пациентов с нПГПТ критериям Grade 2 соответствовали 5 пациентов, Grade 1 – 8 пациентов, Grade 0 - 2 пациента. С учетом выполнения вычитательного протокола, заключение о наличии измененных ПЩЖ по данным планарного исследования было сделано

у 8 пациентов из 15 (Табл. 6). Таким образом, чувствительность планарной сцинтиграфии в визуализации измененных ПЩЖ у пациентов с нПГПТ составила $8/15=53,3\%$.

Табл. 6. Результаты планарной сцинтиграфии ПЩЖ у пациентов с нПГПТ.

Grade	0	1	2	
Число пациентов	2	8	5	
Заключение: визуализация измененных ПЩЖ	нет		да	
Число пациентов	2	5	3	5
Итого	7		8	

У пациентов с гПГПТ критериям Grade 2 соответствовали 27 пациентов, Grade 1 – 23 пациента, Grade 0 – 9 пациентов. С учетом выполнения вычитательного протокола, заключение о наличии измененных ПЩЖ по данным планарного исследования было сделано у 45 пациентов из 59 (Табл. 7). Таким образом, чувствительность планарной сцинтиграфии в визуализации измененных ПЩЖ у пациентов с гПГПТ составила $45/59=76,3\%$.

Табл. 7. Результаты планарной сцинтиграфии ПЩЖ у пациентов с гПГПТ.

Grade	0	1	2	
Число пациентов	9	23	27	
Заключение: визуализация измененных ПЩЖ	нет		да	
Число пациентов	9	5	18	27
Итого	14		45	

В режиме ОЭКТ у пациентов с нПГПТ были дополнительно визуализированы 5 образований ПЩЖ (чувствительность $13/15=86,7\%$). В режиме ОЭКТ/КТ по данным КТ было заподозрено наличие измененной ПЩЖ

еще у 1 пациента, после чего ее удалось визуализировать по данным ОЭКТ (чувствительность $14/15=93,3\%$). Расширенные данные касательно результатов и чувствительности УЗИ и различных протоколов сцинтиграфии у пациентов с нПППТ приведены в Табл. 8.

Табл. 8. Результаты и чувствительность УЗИ и различных протоколов сцинтиграфии у пациентов с нПППТ.

	Визуализация измененных ПЦЖ	УЗИ		Всего	Чувствительность различных протоколов сцинтиграфии
		Есть	Нет		
Планарная сцинтиграфия	Есть	8	0	8	53,3%
	Нет	2	5	7	
ОЭКТ	Есть	10	3	13	86,7%
	Нет	0	2	2	
ОЭКТ/КТ	Есть	10	4	14	93,3%
	Нет	0	1	1	
Всего		10	5	15	
	Чувствительность УЗИ	66,7%			

У пациентов с гПППТ в режиме ОЭКТ были дополнительно визуализированы 10 образований ПЦЖ (чувствительность $55/59=93,2\%$). В режиме ОЭКТ/КТ по данным КТ было заподозрено наличие измененной ПЦЖ еще у 3 пациентов, после чего их удалось визуализировать по данным ОЭКТ (чувствительность $58/59=98,3\%$). Расширенные данные касательно результатов и чувствительности УЗИ и различных протоколов сцинтиграфии у пациентов с нПППТ приведены в Табл. 9.

Табл. 9. Результаты и чувствительность УЗИ и различных протоколов сцинтиграфии у пациентов с гППТ.

	Визуализация измененных ПЩЖ	УЗИ		Всего	Чувствительность различных протоколов сцинтиграфии
		Есть	Нет		
Планарная сцинтиграфия	Есть	45	0	45	76,3%
	Нет	1	13	14	
ОЭКТ	Есть	46	9	55	93,2%
	Нет	0	4	4	
ОЭКТ/КТ	Есть	46	12	58	98,3%
	Нет	0	1	1	
Всего		46	13	59	
	Чувствительность УЗИ	78,0%			

В двух случаях (1 у пациента с нППТ, 1 у пациента с гППТ) измененные ПЩЖ не удалось визуализировать ни по данным УЗИ, ни по данным ОЭКТ/КТ, в последующем у обоих пациентов интраоперационно при двусторонней ревизии шеи были выявлены измененные левая верхняя (размером 6×4×4 мм) и правая верхняя ПЩЖ (размером 7×5×4 мм), соответственно.

У пациентов с гППТ по данным планарного исследования несколько чаще визуализировались более яркие изменения ПЩЖ (Grade 2 – 46% против 33% при нППТ, Рис. 12), однако эти различия не достигали критериев достоверности, $p=0.49$. Кроме того, у пациентов с гППТ размеры измененных ПЩЖ по данным КТ были несколько больше ($12,0 \pm 3,5$ мм против $11,1 \pm 2,5$ при нППТ), однако эти различия также не достигали критериев достоверности, $p=0.36$.

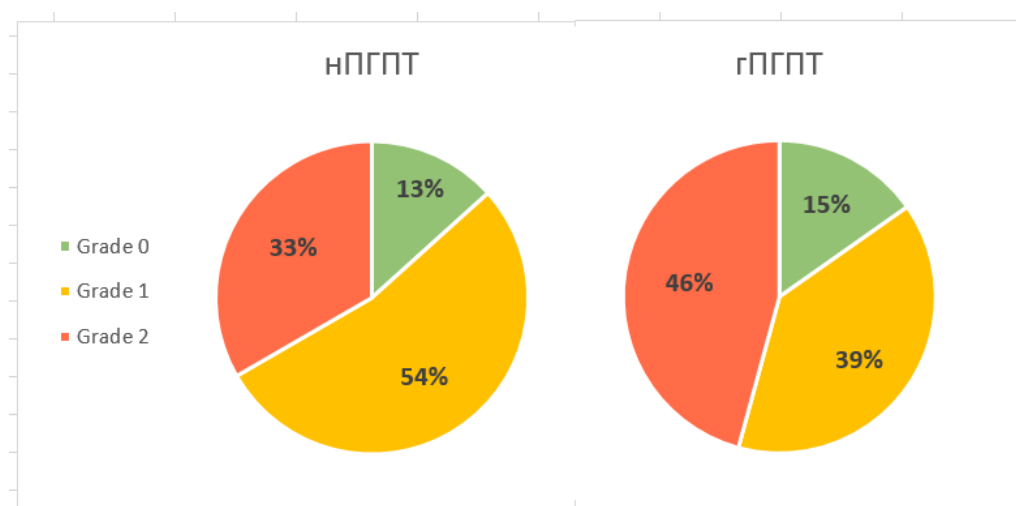


Рис. 12. Сопоставление частот выявления измененных ПЩЖ с различной интенсивностью визуализации по данным планарной скintiграфии области шеи. Различия частот не достоверны ($p=0.49$).

Суммарные данные чувствительности УЗИ и различных протоколов скintiграфии у пациентов с ПГПТ, включая подгруппы нормокальциемического и гиперкальциемического вариантов, представлены на Рис. 13.

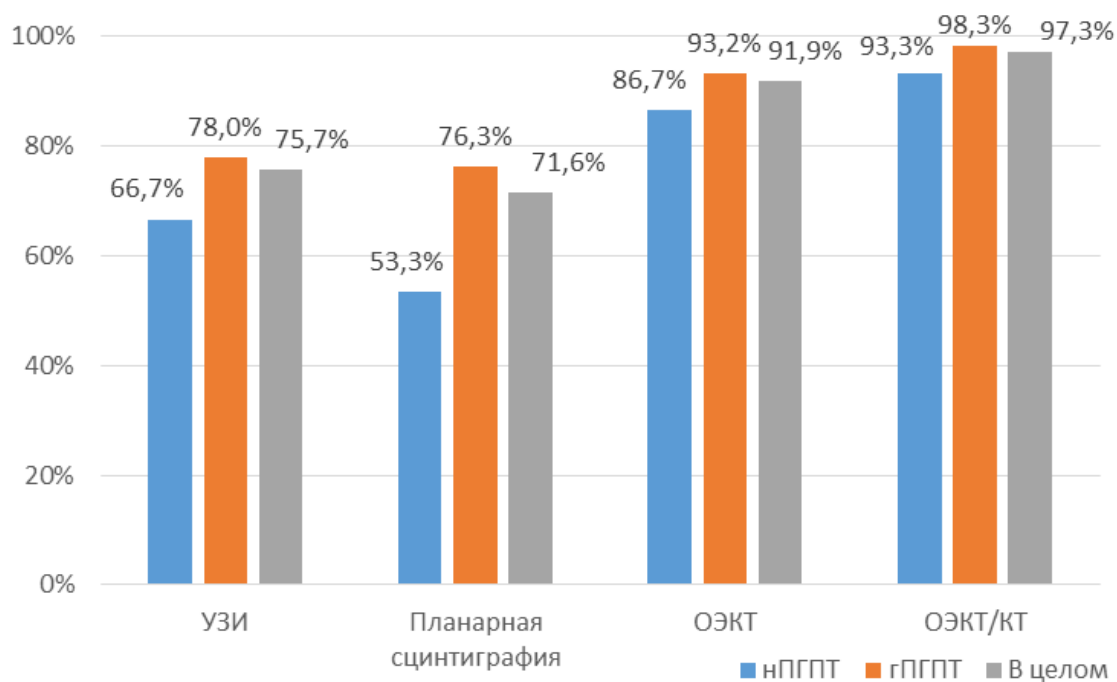


Рис. 13. Чувствительность УЗИ и различных протоколов скintiграфии у пациентов с ПГПТ.

В целом у большинства пациентов с ПГПТ (39 против 34) определялось поражение левых ПЩЖ (в одном случае выявлено мультигландулярное поражение – нижние правая и левая ПЩЖ, причем выявлено оно было у пациента с нПГПТ). В 18 случаях (24,3%) аденомы были выявлены в ПЩЖ, расположенных ниже нижнего полюса ЩЖ, в том числе в 1 случае – в верхнем средостении справа, то есть считались эктопическими. У одного пациента аденома была выявлена по данным ОЭКТ/КТ интратиреоидно. Частоты вариантов расположения выявленных по данным сцинтиграфии и верифицированных при послеоперационном гистологическом исследовании новообразований ПЩЖ у пациентов с ПГПТ приведены на Рис. 14.

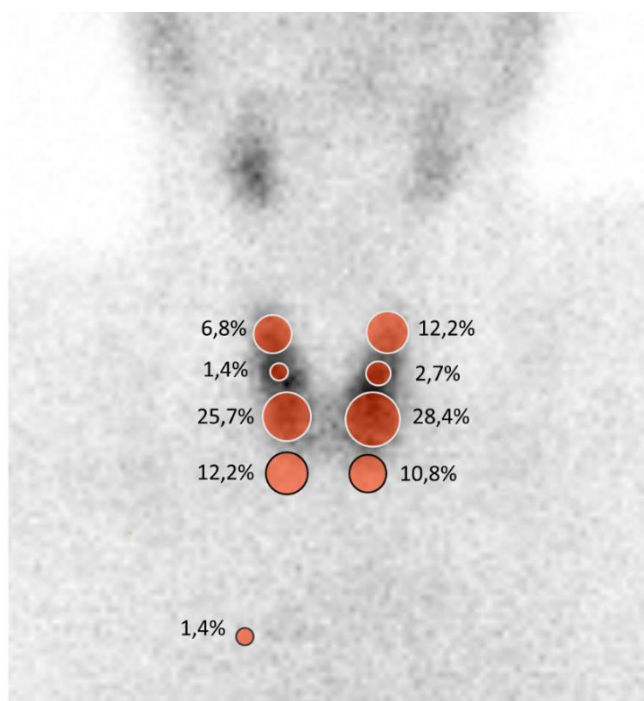


Рис. 14. Частота вариантов локализации выявленных аденом ПЩЖ у пациентов с ПГПТ.

Общая характеристика измененных ПЩЖ по данным сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ у пациентов с ПГПТ приведена в Табл. 10.

Табл. 10. Характеристика измененных ПЩЖ по данным сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ у пациентов с ПГПТ

Признак	Число пациентов (n=74)
---------	------------------------

Визуализация измененных ПЩЖ при ОЭКТ/КТ	72 (97,3%)
Визуализация более чем 1 измененной ПЩЖ при ОЭКТ/КТ	1 (1,3%)
Измененные ПЩЖ справа/слева	34/39 (46,6%/53,4%)
Эктопическое расположение ПЩЖ	18 (24,3%)
Аденомы ПЩЖ с быстрым клиренсом	32 (43,2%)

3.5 Сопоставление скинтиграфических, анатомических и лабораторных данных у пациентов с ПГПТ

У пациентов с ПГПТ отмечалась достоверная связь между интенсивностью накопления РФП в измененных ПЩЖ и диаметром визуализируемых образований по данным КТ. Так, у пациентов с Grade 0 размеры образования ПЩЖ составили в среднем $10,0 \pm 2,4$ мм, с Grade 1 – $12,1 \pm 2,8$ мм, с Grade 2 – $13,4 \pm 3,6$ мм ($p=0,03$, $0,12$, $0,01$, соответственно, Рис. 15).

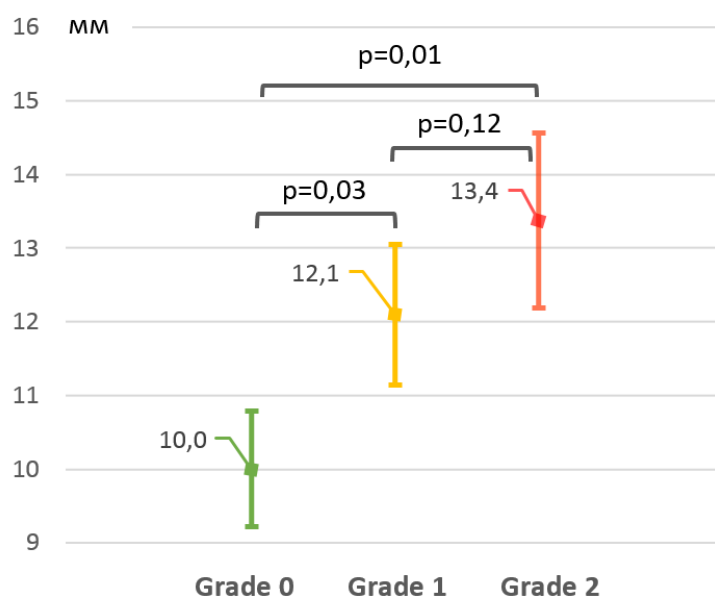


Рис. 15. Сопоставление анатомических размеров измененной ПЩЖ с интенсивностью накопления в ней РФП по данным планарной скинтиграфии.

У пациентов с ПГПТ и достоверной визуализацией измененных ПЩЖ по данным планарной сцинтиграфии отмечались более высокие уровни ПТГ, эта связь достигла критериев тенденции ($p=0.09$, Рис. 16).

При этом отмечалась слабая корреляция между уровнем ПТГ и размером измененной ПЩЖ по данным КТ ($r=0.28$, $p=0.015$, Рис. 17).

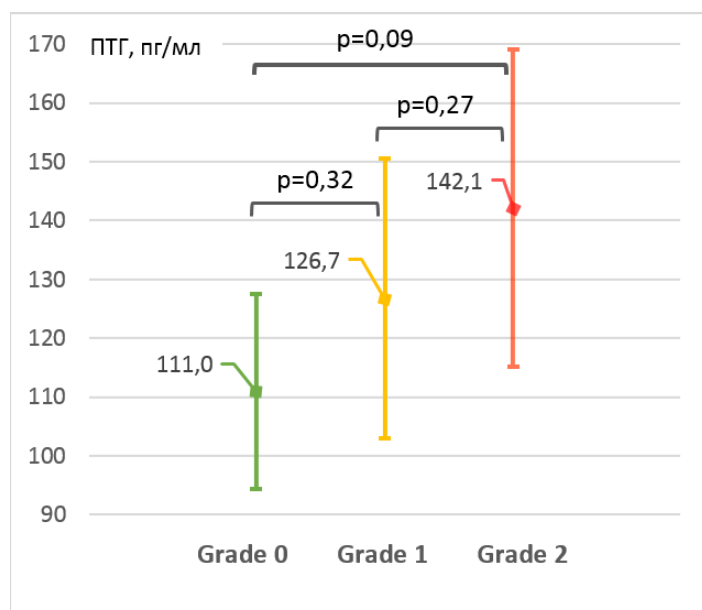


Рис. 16. Сопоставление уровня ПТГ у пациентов с ПГПТ и интенсивности накопления РФП в измененных ПЩЖ по данным планарной сцинтиграфии.

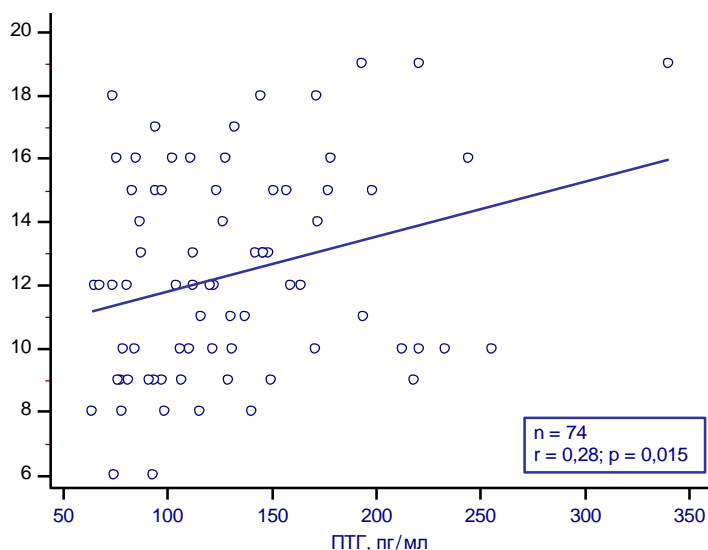


Рис. 17. Связь между уровнем ПТГ и размером измененной ПЩЖ по данным КТ у пациентов с ПГПТ.

Аналогичная связь между скintiграфической визуализацией измененных ПЩЖ и уровнем общего кальция достигла уровня тенденции ($p=0.08$, Рис. 18). При этом значимой корреляционной связи между уровнем Са и размером измененной ПЩЖ по данным КТ выявлено не было ($r=0.08$, $p=0.48$, Рис. 19).

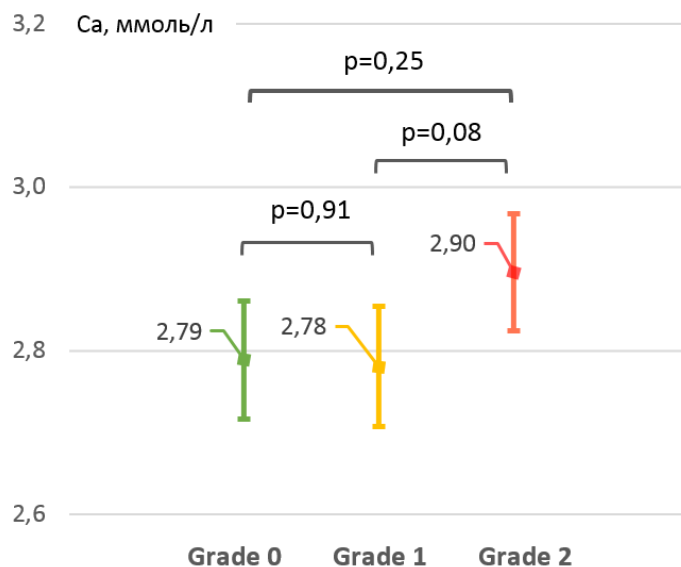


Рис. 18. Сопоставление уровня общего кальция у пациентов с ПГПТ и интенсивности накопления РФП в измененных ПЩЖ по данным планарной скintiграфии

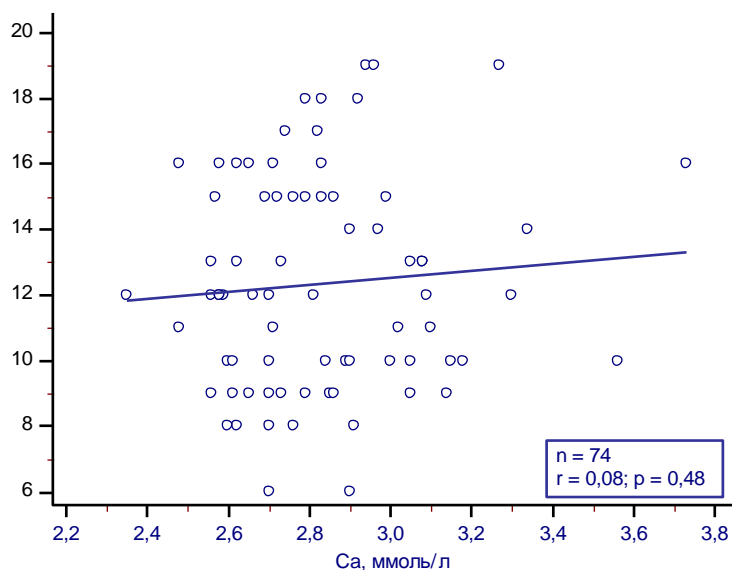


Рис. 19. Связь между уровнем общего кальция и размером измененной ПЩЖ по данным КТ у пациентов с ПГПТ.

3.6 Результаты сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ области шеи в сопоставлении с данными УЗИ у пациентов с ВГПТ

У пациентов с ВГПТ (n=64) УЗИ и сцинтиграфия области шеи проводилась последовательно с целью исключения гиперфункционирующих образований ПЩЖ. Медиана срока между выполнением обоих исследований составила 56 [29-96] дней.

В группах пациентов с дефицитом витамина D (n=50) и ХБП (n=14) узлы ЩЖ по данным УЗИ шеи визуализировались в 28 (56,0%) и 4 случаях (28,6%) соответственно.

У пациентов с дефицитом витамина D (n=50) измененные ПЩЖ по данным УЗИ визуализировались в 15 случаях (30,0%). По данным сцинтиграфии измененные ПЩЖ визуализировались в 4 случаях (8%, из них 3 – у пациентов с наличием изменений по данным УЗИ), у всех из них были выявлены единичные образования. Интенсивность накопления РФП по данным планарного исследования у всех 4 пациентов соответствовала Grade 1, поражения ПЩЖ достоверно визуализировались исключительно в режиме ОЭКТ/КТ. Достоверных различий в среднем уровне витамина D у пациентов с отсутствием (n=46) и наличием (n=4) сцинтиграфической визуализацией измененных ПЩЖ не отмечалось ($26,06 \pm 13,19$ и $25,82 \pm 18,80$ нг/мл, соответственно, $p=0,97$). Аналогичных различий в уровнях ПТГ и кальция также не отмечалось ($91,3 \pm 39,2$ против $89,2 \pm 29,5$ пг/мл, $p=0,90$, $2,53 \pm 0,21$ против $2,58 \pm 0,15$ ммоль/л, $p=0,64$, соответственно).

У пациентов с ХБП (n=14) измененные ПЩЖ по данным УЗИ визуализировались в 4 случаях (28,6%), по данным сцинтиграфии в режиме ОЭКТ/КТ – в 2 случаях (14,3%, все из них 1 – у пациента с наличием изменений по данным УЗИ). У 1 пациента без изменений по данным УЗИ, при ОЭКТ/КТ было выявлено единичное гиперфункционирующее образование верхней правой ПЩЖ. У 1 пациента, находящегося на гемодиализе, по данным ОЭКТ/КТ было выявлено патологическое накопление РФП в 3 из 4 ПЩЖ,

соответствующее их анатомическому увеличению по данным УЗИ и КТ. У обоих пациентов интенсивность накопления РФП соответствовала Grade 1. По результатам инструментальных исследований у обоих пациентов была выполнена ПТЭ.

Глава IV. Обсуждение

4.1 Предпосылки к исследованию

В настоящее время как в отечественной, так и в мировой клинической практике остается устойчивым интерес к проблеме гиперпаратиреоза. Этот клинический синдром с характерными симптомами и признаками, обусловленными повышением продукции ПТГ измененными ПЩЖ, ПТГ-индуцированной костной резорбцией и нарушениями обмена кальция и фосфора, имеет разнообразную этиологию и сопряжен с множеством осложнений со стороны костей скелета, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы. Гиперпаратиреоз является дополнительным фактором развития ожирения, выраженных нарушений липидного состава крови и вторичной гиперурикемии. Также он может стать причиной осложнения сахарного диабета 2 типа из-за ухудшения инсулинорезистентности. При этом ГПТ может в течение длительного времени протекать бессимптомно или вызывать неспецифические симптомы и выявляться случайно во время обследования по поводу другого заболевания. Первичные и вторичные формы ГПТ значительно отличаются по прогнозу и тактике лечения, что накладывает особые требования к их дифференциальной диагностике.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является третьим по частоте возникновения эндокринным заболеванием после сахарного диабета и патологий щитовидной железы. За последнее время произошли значительные изменения в представлениях об эпидемиологии данного заболевания. В мировой клинической практике отмечено резкое увеличение выявляемости ПГПТ, в том числе бессимптомных форм, не сопровождающихся выраженной гиперкальциемией. Это связано в первую очередь с массовым внедрением в развитых странах автоматических биохимических анализаторов и скринингового определения уровня кальция у населения. К сожалению, у

значительной части пациентов в Российской Федерации гиперкальциемия выявляется в недостаточно ранние сроки, поскольку определение уровня кальция не входит в общетерапевтический биохимический анализ крови [1].

До недавнего времени в Российской Федерации не было проведено достаточно широкомасштабных эпидемиологических исследований по ПГПТ. Пилотные скрининговые исследования уровня кальция крови проводились только в четырех регионах России с 2005 по 2017 гг. (n=1608), по их результатам частота гиперкальциемии составила в среднем 3.17% [1]. По данным онлайн-регистра ПГПТ по состоянию на конец 2017 года выявляемость ПГПТ в РФ на 100 тыс. населения в Москве составляла 7,6 случаев, в регионах – в 5 раз ниже, что можно связать с различными скрининговыми возможностями в регионах России [1].

Важно отметить, что нормокальциемический гиперпаратиреоз ранее считался относительно редким типом, однако за последние годы частота его выявления также увеличилась и составляет около 8-14% среди пациентов с ПГПТ [3, 50]. При любом варианте ПГПТ основным методом лечения остается паратиреоидэктомия [3, 50]. При этом очень важна правильная предоперационная диагностика с локализацией пораженной ПЩЖ, что позволяет провести минимально инвазивное хирургическое лечение – селективную паратиреоидэктомию. Клинический опыт показывает, что при увеличении времени дооперационного наблюдения за больным с ПГПТ возрастает риск развития специфических осложнений, в то время как своевременное оперативное лечение является экономически более выгодным, чем длительное динамическое наблюдение [3, 50].

У каждого пациента с установленным ГПТ необходимо в первую очередь исключить все возможные причины вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). В российской популяции, особенно в северных регионах, причиной ВГПТ нередко является длительный дефицит витамина D, который относительно легко корректируется при помощи оптимальной медикаментозной терапии.

Выполнение паратиреоидэктомии у этих пациентов противопоказано (за редким исключением), так как приводит к развитию осложнений, прежде всего, гипокальциемическому синдрому после операции [50]. Поэтому у всех пациентов с высоким уровнем ПТГ и нормальным уровнем общего и ионизированного кальция необходимо проверять концентрацию 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) с целью определения дефицита витамина D. Только при уровне 25(OH)D \geq 30 нг/мл следует инициировать поиск аденом ПЩЖ и решать вопрос о проведении хирургического лечения [3].

В настоящее время “золотым стандартом” предоперационной инструментальной диагностики и топической визуализации аденомы и/или гиперплазии ПЩЖ является комбинация ультразвукового исследования (УЗИ) и планарной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -МИБИ [1]. Такой клинический подход обеспечивает высокую диагностическую эффективность в раннем выявлении аденом с чувствительностью на уровне 81-95% [164-167]. Основным преимуществом сцинтиграфии по сравнению с УЗИ является возможность обнаружения эктопически расположенных ПЩЖ, а также более высокая в выявлении множественных аденом. При ВГПТ сцинтиграфия имеет несколько меньшую клиническую ценность, но является методом первой линии при персистенции или рецидиве ГПТ, в частности у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе. В этой ситуации проведение сцинтиграфии дополняет результаты неинвазивных исследований, выполненных перед первичной операцией и позволяет определить показания для повторного хирургического вмешательства.

Тем не менее, в некоторых случаях гиперфункционирующие ПЩЖ не удерживают ^{99m}Tc -МИБИ в течение длительного времени (аденомы с быстрым клиренсом), или напротив, РФП не вымывается достаточно быстро из ткани ЩЖ, что препятствует визуализации ПЩЖ [139, 160]. Исходя из этого, целесообразно использовать дополнительные протоколы – вычитание изображений, промежуточную съемку между ранней и поздней фазой,

динамическую визуализацию и т.д. Однако важнейшей модификацией на современном оборудовании является проведение гибридного исследования – однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОЭКТ/КТ). В метаанализе международного опыта была показана высокая диагностическая ценность, рентабельность и в целом целесообразность применения ОЭКТ/КТ у всех пациентов при диагностике гиперфункции ПЩЖ [163]. К сожалению, в России гибридные томографические системы распространены недостаточно, в связи с чем масштабные исследования по применению ОЭКТ/КТ у пациентов с гиперпаратиреозом в Российской популяции отсутствуют.

В связи с этим наше исследование было посвящено оценке диагностической значимости сцинтиграфии и гибридной однофотонной эмиссионной томографии в выявлении поражений паращитовидных желез в рамках комплексного алгоритма обследования у пациентов с гиперпаратиреозом. Цель и задачи исследования исходили из предположения, что более точная функционально-топическая диагностика аденом ПЩЖ позволяет оптимизировать объем оперативного вмешательства, при этом четких показаний к выполнению сцинтиграфического исследования ПЩЖ у пациентов, у которых еще не принято решение о хирургическом вмешательстве, в клинической практике не определено, и не выяснена в полной мере связь между размерами аденом ПЩЖ, уровнем их гормональной активности и интенсивностью накопления ими ^{99m}Tc -МИБИ.

4.2 Особенности нарушений кальциево-фосфорного обмена у пациентов с нПГПТ, гПГПТ и различными вариантами ВГПТ

Согласно современным рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов и Ассоциация эндокринных хирургов по диагностике и лечению пациентов с первичным гиперпаратиреозом (2020 г.) [1], диагноз

ПГПТ основывается только на данных лабораторного обследования. Гиперкальциемический вариант ПГПТ составляет большинство случаев заболевания, поэтому при подозрении на ПГПТ пациентам с впервые выявленной гиперкальциемией с целью исключения ложноположительных результатов рекомендуется повторное определение уровня общего кальция, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция) и/или ионизированного кальция. Корректировка уровня кальция по альбумину крови необходима при уровне альбумина менее 40 г/л и более 45 г/л. Ложных результатов можно также избежать путем прямого определения ионизированного кальция, так как эта форма является метаболически активной. Данный показатель считается менее переменчивым, однако требует наличия специального анализатора с поправкой на ацидоз (при котором уменьшается связывание ионизированного кальция с белками крови и происходит повышение его уровня) или алкалоз (снижающий уровень ионизированного кальция в крови). По этой причине в рутинной практике рекомендуется определение альбумин-скорректированного кальция, а не ионизированной фракции. Тем не менее, в нашем исследовании уровни ионизированного кальция определялись на современном анализаторе, имеющем поправки на pH крови.

Согласно рекомендациям, нормокальциемический вариант ПГПТ (нПГПТ) может быть установлен у пациентов с неизменно верхне-нормальным уровнем общего и ионизированного кальция в сыворотке крови в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ, в отсутствие очевидных причин вторичного гиперпаратиреоза (дефицит витамина D, патология печени и почек, синдром мальабсорбции, гиперкальциурии и др.) [1]. Из 74 пациентов с установленным ПГПТ, включенных в данное исследование, данным критериям нПГПТ на момент поступления в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, удовлетворяло 23 пациента (31.1%). Однако выполнение повторного анализа крови выявило у 8 из них увеличение уровня общего и/или ионизированного

кальция выше 2.65 ммоль/л, в результате чего они были исключены из группы нПГПТ, составившей в итоге 15 пациентов.

Согласно результатам нашего исследования, в группе нПГПТ по сравнению с гПГПТ исходно отмечалась тенденция к менее выраженному повышению уровня ПТГ ($p=0.08$). К моменту повторного выполнения анализа крови в ФГБУ “НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова” Минздрава России эти различия перестали быть достоверными за счет некоторого снижения уровня ПТГ у пациентов с гПГПТ, что скорее всего связано с началом в этот период медикаментозного лечения. Кроме того, у пациентов с нПГПТ отмечается достоверно более низкий уровень ионизированного кальция ($p<0.01$), альбумина крови ($p=0.05$), альбумин-скорректированного кальция ($p<0.01$), ЩФ ($p=0.03$), более высокий уровень витамина D, особенно при повторном измерении ($p=0.02$), а также отмечается тенденция к меньшим значениям концентрации магния ($p=0.08$).

По данным литературы считается, что при нПГПТ редко возникают выраженные отклонения лабораторных показателей крови [3, 182], в то время как при гПГПТ нарушения биохимического состава крови по ряду показателей (магний, фосфор, ЩФ) отмечаются чаще [1]. Кроме того, по некоторым данным, нПГПТ может выявляться у более молодых пациентов [3, 183]. Однако на нашей выборке пациентов это предположение не подтвердилось: средний возраст больных с нПГПТ составил 61.9 ± 11 лет, с гПГПТ – 59.5 ± 7.5 .

Следует отметить, что в группе пациентов с нПГПТ минимальный уровень общего кальция составил 2.34 ммоль/л, и в целом значения находились на верхней границе нормы. При этом известно, что уровень общего кальция у пациентов с нПГПТ может изменяться с течением времени, периодически выходя за границы нормы [184], что также было отмечено и в нашем исследовании. Фактически, между нормо- и гиперкальциемическим вариантами ПГПТ существует “серая зона”, затрудняющая анализ

лабораторных показателей в динамике для более точной дифференциальной диагностики этих двух форм ПГПТ.

Для решения этой проблемы в работе Schini et al. была предложена методика расчета наименьшего значимого изменения (“least significant change”) уровня альбумин-скорректированного общего кальция, которое для больных нПГПТ было предложено равным ± 0.25 ммоль/л [185]. К примеру, если у пациента исходно был получен уровень общего кальция 2.55 ммоль/л, то следующее измерение будет ожидаться в диапазоне от 2.30 до 2.80 ммоль/л, то есть вероятность превышения границы нормальных значений оказывается достаточно высокой. Авторы методики предлагают использовать данную методику для планирования персонализированной тактики лечения. С другой стороны, данная методика представляется актуальной уже на этапе выполнения диагностического алгоритма. А именно – уже при уровне общего кальция более 2.40 ммоль/л следует предполагать наличие метаболически активного новообразования ПЩЖ, поэтому этим пациентам также показано выполнение скинтиграфического исследования.

Как уже отмечалось, повышенные уровни ПТГ отмечались обеих группах пациентов с ПГПТ, причем в большинстве случаев (66 пациентов из 74) – при обоих измерениях. У 8 пациентов уровень ПТГ >65 пг/мл был получен только при одном из двух измерений, при этом у 16 пациентов уровень ПТГ при одном из двух измерений был ниже 75 пг/мл. Учитывая, что у всех из них интраоперационно было верифицировано наличие аденомы ПЩЖ, наши наблюдения подтверждают уже описанное в литературе утверждение, что даже начальное превышение уровня ПТГ верхней границы нормы может свидетельствовать о формировании в ПЩЖ аденомы и/или гиперплазии [13, 34].

Среди пациентов с ВГПТ в группе ХБП выявлено более выраженное повышение уровня ПТГ ($210,8 \pm 103,0$ пг/мл против $107,0 \pm 40,2$ пг/мл у пациентов с дефицитом витамина D и $134,2 \pm 61,1$ пг/мл в среднем у пациентов

с ПГПТ, $p < 0,001$). У пациентов с ХБП уровень общего кальция в целом находился в пределах нормальных значений, в то время как у пациентов с дефицитом витамина D отмечалась тенденция к его повышению как минимум до верхней границы нормы ($p = 0,047$). Кроме того, у пациентов с ХБП отмечались нарушения фосфорного обмена, что выражалось в более высоком уровне фосфора ($1,39 \pm 0,51$ ммоль/л в среднем за два измерения, $p < 0,01$) и превышении нормальных уровней щелочной фосфатазы ($407,7 \pm 338,1$ ед/л, $p = 0,004$).

Необходимо отметить, что во всех обследованных группах имелись пациенты с дефицитом или недостаточностью витамина D, которым по показаниям назначалась терапия препаратами витамина D₃. В соответствующей группе пациентов с установленным ВГПТ, таковых исходно (при первом измерении) было 100%, в том числе 56% с недостаточностью витамина D, 38% - с дефицитом, 6% - с тяжелым дефицитом (авитаминозом D), уровень витамина D составлял в среднем $19,9 \pm 9,3$ нг/мл. На фоне лечения препаратами витамина D₃ к моменту второго измерения уровень витамина D в этой группе вырос до $29,5 \pm 16,0$ нг/мл. Одновременно с этим уровень ПТГ у этих пациентов снизился с $107,0 \pm 40,2$ до $75,7 \pm 51,5$ пг/мл, а уровень общего кальция изменился незначительно (с $2,48 \pm 0,19$ до $2,60 \pm 0,30$ ммоль/л), что являлось в том числе аргументами в пользу диагноза ВГПТ вследствие дефицита/недостаточности витамина D.

В группе нПГПТ недостаточность витамина D отмечалась у 40%. В группе гПГПТ недостаточность витамина D исходно отмечалась у 27,1%, дефицит – у 39,0%, тяжелый дефицит – у 3,4%. На фоне терапии у пациентов с выраженным снижением уровня витамина D, в группе нПГПТ достоверной динамики уровней ПТГ и общего кальция не отмечалось ($113,1 \pm 37,9$ и $115,2 \pm 57,8$ пг/мл, $2,54 \pm 0,07$ и $2,57 \pm 0,08$ ммоль/л, соответственно), в то время как в группе гПГПТ на фоне незначительного снижения уровня ПТГ (с $139,5 \pm 54,8$ до $131,1 \pm 81,2$ пг/мл) отмечалось увеличения уровня общего кальция (с $2,86 \pm$

0.23 до 2.94 ± 0.28), что вполне соответствовало ожидаемому эффекту терапии витамином D₃ у этих пациентов и в случаях повышения уровня кальция до отметки 2.9 ммоль/л требовало снижения дозировки препаратов витамина D до поддерживающих значений. Вероятно, этим можно частично объяснить тот факт, что на фоне терапии у этих пациентов значимого повышения уровня витамина D к моменту повторного измерения в целом не отмечалось (34.09 ± 15.57 и 42.04 ± 15.80 нг/мл у пациентов с нПГПТ, 26.23 ± 17.78 и 29.91 ± 17.20 нг/мл у пациентов с гПГПТ).

У пациентов с ВГПТ вследствие ХБП недостаточность витамина D исходно отмечалась у 21,4%, дефицит – у 14,3%, тяжелый дефицит – у 21,4%. К моменту второго измерения уровень витамина D у них незначительно увеличился (с $24,9 \pm 14,3$ до $29,7 \pm 16,8$ нг/мл) на фоне снижения уровней ПТГ (с $210,8 \pm 103,0$ до $151,2 \pm 117,0$ пг/мл) и общего кальция (с $2,47 \pm 0,27$ до $2,4 \pm 0,44$ ммоль/л).

В целом, следует отметить, что по нашим данным дефицит/недостаточность витамина D у пациентов с ГПТ возникает не только как корректируемая причина ВГПТ, но и часто сопровождает течение ПГПТ, в особенности гиперкальциемической формы. На практике нередко оказывается сложной дифференциальная диагностика между нПГПТ и ВГПТ вследствие снижения уровня витамина D. При этом в случае ВГПТ длительный дефицит витамина D способен провоцировать не только развитие гиперплазии ПЩЖ, но и переходу имеющейся гиперплазии в узловую форму, при которой медикаментозная коррекция уровня витамина D уже может оказаться запоздалой и не столь эффективной. При нПГПТ и гПГПТ снижение уровня витамина D является элементом общей патологической цепи, способствующим переходу нПГПТ в гиперкальциемическую форму, а при уже имеющейся гПГПТ – усугублению ситуации в плане более высоких предоперационных показателей ПТГ, более выраженных костных симптомов и изменений, более высокой вероятности послеоперационной гипокальциемии (синдрома

“голодных костей”), увеличению сердечно-сосудистых рисков [186-188]. Кроме того, показано что субоптимальный уровень витамина D является независимым от гипокальциемии фактором роста аденом ПЩЖ, сдвигая вверх значения уровня кальция, при которых начинает работать его отрицательная обратная связь на продукцию ПТГ [189].

Таким образом, при всех случаях дефицита витамина D его восполнение способно снижать вероятность появления и прогрессирования аденом паращитовидных желез, одновременно с этим осуществляется дифференциальный диагноз по характеру динамики лабораторных показателей (уровень ПТГ, кальция, витамина D), а в случае подтверждения диагноза ПГПТ “насыщение” витамином D является этапом предоперационной подготовки. Согласно нашим данным, помимо оценки динамики лабораторных показателей (см. Рис. 10), определенную роль в дифференциальной диагностике также может играть наличие таких симптомов, как боль в костях и судороги, которые в нашем исследовании чаще возникали у пациентов с ПГПТ ($p=0.006$ и 0.02 , соответственно).

4.3 Особенности скинтиграфической визуализации ПЩЖ и протоколы исследования области шеи с ^{99m}Tc -МИБИ

Метокси-изобутил-изонитрил, меченный технецием-99m (^{99m}Tc -МИБИ), широко используемый в качестве кардиотропного РФП, является также эффективным препаратом для визуализации измененных ПЩЖ. Являясь липофильным катионом, МИБИ пассивно, по электрохимическому градиенту, проникает через мембраны клеток и накапливается в митохондриях [190]. В течение 5 минут после инъекции 92-98% препарата элиминируется из кровотока, накапливаясь в клетках с большим относительным содержанием митохондрий. Нормальное накопление препарата отмечается также в слюнных железах, ЩЖ, печени, тонком и толстом кишечнике, почках. Через час после

введения препарата отмечается увеличение его накопления в ЖКТ и мочевом пузыре. Элиминация МИБИ происходит через гепатобилиарную и мочевыделительную системы.

Как правило, уровень накопления ^{99m}Tc -МИБИ в неизмененных ПЩЖ недостаточен для их визуализации и в планарном, и в томографическом режимах. Это связано как с небольшими размерами неизмененных ПЩЖ (до 6-8 мм), так и с тем, что в норме большое число митохондрий содержится только в оксифильных клетках ПЩЖ, доля которых в структуре ткани ПЩЖ может варьироваться в широких пределах. Визуализация аденом/гиперплазии ПЩЖ с ^{99m}Tc -МИБИ возможна при сочетании нескольких факторов:

- аденома ПЩЖ имеет достаточные размеры (как правило, более 7 мм) и массу.
- аденома ПЩЖ имеет высокую метаболическую активность, в целом связанную с более высоким уровнем ПТГ и общего кальция, низким уровнем витамина D
- в ткани ПЩЖ произошло увеличение кровотока и усиление процессов аэробного клеточного метаболизма, обеспечивающее потребности растущей опухоли, что сопровождается увеличением числа митохондрий как в оксифильных, так и в главных клетках [191-193]
- достаточно большая доля оксифильных клеток в аденоме. Так, согласно данным Grzela et al., при доле оксифильных клеток более 25% накопление ^{99m}Tc -МИБИ отмечается у 78% пациентов с аденомой ПЩЖ, в то время как большое число ложноотрицательных результатов связано с низким числом вовлеченных оксифильных клеток или недостаточного количества митохондрий в них [193]
- имеются данные о том, что прием блокаторов кальциевых каналов может уменьшить интенсивность накопления МИБИ в ткани аденомы, что снижает чувствительность метода [194]
- важным фактором, влияющим на захват и удержание РФП в аденомах ПЩЖ, является уровень экспрессии Р-гликопротеина. Этот мембранный белок

кодируется геном MDR1 (ген множественной лекарственной устойчивости) и функционирует как АТФ-зависимый обратный насос, выводящий из клетки различные субстраты и препятствующий накоплению в клетке в том числе липофильных катионов [195]. По-видимому, он также отвечает и за различное время выведения РФП из ЩЖ и ПЩЖ, что является ключевым механизмом визуализации измененных ПЩЖ при двухфазном одно-индикаторном протоколе сцинтиграфической визуализации с МИБИ. Эффективное время полувыведения МИБИ, с учетом биологического периода полувыведения и радиоактивного распада, обычно составляет порядка 60 минут для ЩЖ и несколько больше для патологически измененной ПЩЖ [196]. Однако вариабельность активности Р-гликопротеина велика как в ЩЖ, так и в измененных ПЩЖ. Это может проявляться как замедленным выведением РФП из ЩЖ, что препятствует четкой визуализации ПЩЖ, так и ускоренным выведением РФП из ПЩЖ, что и характеризуется понятием “аденомы или гиперплазии с быстрым клиренсом”, при которых велика вероятность получения ложноотрицательных результатов при сцинтиграфии [139, 197, 198]. Так, согласно данным Gupta et al., 71% (10/14) аденом с высокой активностью мембранного Р-гликопротеина не визуализируются при сцинтиграфии, в то время как 70% (45/64) аденом с отсутствующей экспрессией Р-гликопротеина были успешно визуализированы ($p=0.006$) [199].

В нашем исследовании доля аденом с быстрым клиренсом (то есть не визуализируемых при планарном исследовании через 120 минут) у пациентов с ПППТ составила 43.2%. Стандартный протокол двухфазного сцинтиграфического исследования (в том числе приведенный в новейшем документе EANM 2021 года) предполагает проведение ОЭКТ/КТ в дополнение к стандартной двукратной записи планарных изображений, однако не уточняет рекомендуемое время его выполнения [7]. В документе указывается, что “в некоторых случаях быстрого выведения РФП из аденомы имеет смысл выполнить дополнительную съемку между ранней и отсроченной фазами или

использовать динамическую съемку”. Такая формулировка по-прежнему допускает у этих пациентов высокую вероятность получения ложноотрицательного результата, поскольку информацию о том, что мы имеем дело с аденомой с быстрым клиренсом, можно получить только после выполнения исследования в отсроченную фазу. Это означает, что дополнительную съемку необходимо проводить у всех пациентов, у которых аденома не визуализируется достаточно четко по планарным изображениям в раннюю фазу (а это, как правило, возможно только при эктопии ПЩЖ и интенсивности Grade 2).

Имеются единичные зарубежные данные об использовании ОЭКТ/КТ после завершения ранней фазы планарного исследования (например, через 30 минут после инъекции РФП) [200]. В России в некоторых изотопных лабораториях достаточно давно используется эмпирический подход, при котором всем пациентам с отрицательным или сомнительным результатом планарной сцинтиграфии в раннюю фазу выполняется ОЭКТ или ОЭКТ/КТ через 1 час после инъекции РФП [57]. Тем не менее, этот подход до настоящего времени не имеет какого-либо статистического обоснования. В нашем исследовании эта модификация протокола использовалась у всех пациентов, а для его обоснования у 24 пациентов с ПГПТ и расположением измененной ПЩЖ в типичном месте ОЭКТ выполнялась трехкратно – в раннюю, промежуточную (через 1 час) и отсроченную фазы исследования, с расчетом по данным ОЭКТ показателя $ROI_{\text{пщж}}/ROI_{\text{общ}}$, отражающего контрастность визуализации ПЩЖ на фоне сигнала от ЩЖ в разные фазы. Было показано, что в группе пациентов с аденомами с нормальным клиренсом данный показатель во все фазы исследования превышал 2.0-2.5, что позволяло в любой момент времени четко визуализировать сигнал от аденомы относительно фонового свечения от ткани ЩЖ. В то же время в группе пациентов с аденомами с быстрым клиренсом показатель $ROI_{\text{пщж}}/ROI_{\text{общ}}$ был достаточно высоким только в раннюю и промежуточную фазы исследования, значительно снижаясь к

моменту визуализации в отсроченную фазу. Таким образом, наши результаты указывают на то, что с целью минимизации вероятности получения ложноотрицательных результатов у пациентов с аденомой/гиперплазией ПЩЖ с быстрым клиренсом, необходимо во всех случаях выполнять ОЭКТ или ОЭКТ/КТ в промежуточную фазу.

4.4 Возможности скинтиграфической визуализации в комплексной диагностике больных первичным гиперпаратиреозом

В нашем исследовании было показано, что при выполнении различных протоколов скинтиграфии области шеи применение томографического и гибридного исследований значительно повышает чувствительность к выявлению аденом и гиперплазий, причем в большей мере у пациентов с нППТ. Планарная скинтиграфия показала низкую чувствительность в выявлении аденом ПЩЖ: доля негативных (Grade 0) и сомнительных (Grade 1) результатов при нППТ составила 66,7%, при гППТ – 54,2%, с учетом возможностей вычитательного протокола итоговая чувствительность составила 53,3% и 76,3%, соответственно [201]. Относительно высокая чувствительность планарного протокола при гППТ обусловлена более крупными анатомическими размерами аденом, с большим количеством оксифильных клеток, которые более активно захватывают и удерживают ^{99m}Tc -МИБИ, обеспечивая более контрастную визуализацию образований (Grade 2) [139].

В то же время чувствительность планарного исследования у пациентов с нППТ была намного ниже (53,3%), что связано с тем, что при нППТ аденомы и участки гиперплазии имеют в среднем меньшие размеры и вследствие этого в целом хуже визуализируются вследствие невысокой пространственной разрешающей способности метода [166]. Кроме того, по данным планарной скинтиграфии аденома может быть выявлена исключительно как очаг гиперфиксации РФП, который в большинстве случаев накладывается на

изображение ЩЖ. Отсутствие четких анатомических ориентиров, небольшой размер образований, а также общий эффект суммации, наиболее выраженный при заднем расположении ПЩЖ (например, по заднему контуру ЩЖ и при пара- или ретро-эзофагеальной эктопии ПЩЖ) приводят к получению ложноотрицательных результатов планарной сцинтиграфии.

В нашем исследовании было показано, что проведение ОЭКТ и ОЭКТ/КТ значительно повышает чувствительность выявления метаболически активных образований ПЩЖ до 93.2% и 98.3% при гППТ и до 86.7% и 93.3% при нППТ [202]. Эти результаты оказались достижимыми только с учетом проведения ОЭКТ/КТ-исследования в промежуточную фазу (через 1 час после инъекции РФП), что позволило достоверно визуализировать аденомы с быстрым клиренсом. Выполнение исследования в режиме ОЭКТ позволило достоверно дифференцировать аденомы и гиперплазии даже при их “неудобном” или атипичном расположении, а дополнение исследования совмещением с данными КТ позволило определить линейные размеры образований и особенности их расположения относительно прилежащих органов и тканей, что является критически важным для навигации при последующем хирургическом вмешательстве. Большую роль играет использование современных алгоритмов реконструкции (мы использовали Philips Astonish), позволяющих улучшить визуализацию мелких образований.

Результаты нашего исследования позволяют заключить, что указанный протокол исследования настоятельно рекомендуются к выполнению у всех пациентов с нППТ, особенно в тех случаях, когда предполагаемое образование по данным планарного исследования не выявляется. С другой стороны, сложности визуализации измененных ПЩЖ у пациентов с нППТ сами по себе поднимают вопрос о целесообразности визуализации у этих пациентов. В этой связи заслуживает внимания точка зрения, изложенная в обзоре Mazokorakis et al. Речь идет о том, что у каждого пациента с нормокальциемическим гиперпаратиреозом в первую очередь стоит вопрос дифференциальной

диагностики (нППТ, ВППТ вследствие дефицита витамина D или же сочетание ПППТ и дефицита витамина D). В связи с этим проведение сцинтиграфии рекомендуется как у пациентов с предполагаемым ПППТ, маскирующимся под дефицит витамина D (после успешного восполнения уровня витамина D), так и у пациентов с предполагаемым истинным нППТ, направленных на оперативное вмешательство [203]. Следует также отметить, что в отличие от зарубежных стран, где стоимость сцинтиграфии может быть высокой (и тем не менее, метод считается экономически эффективным [204]), в России стоимость данного исследования невелика и его выполнение может быть экономически целесообразным у большинства пациентов даже с учетом определенной вероятности получения отрицательного результата.

Отметим, что чувствительность УЗИ в выявлении аденом ПЩЖ у пациентов с гППТ была сопоставима с таковой при планарной сцинтиграфии (78.0% против 76.3%), в то время как при нППТ чувствительность УЗИ была значительно выше, чем при планарной сцинтиграфии (66.7% против 53.3%), но в обоих случаях чувствительность УЗИ была значительно ниже, чем ОЭКТ/КТ (98,3% и 93,3%, соответственно) [205]. Значения чувствительности УЗИ в выявлении измененных ПЩЖ в нашем исследовании оказались ниже, чем в аналогичных по дизайну зарубежных исследованиях. Например, в крупной ретроспективной работе Xue et al., включавшей данные 187 пациентов с верифицированной аденомой или гиперплазией ПЩЖ, чувствительность УЗИ, планарной сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ составила 90.70%, 95.56% и 100% для аденом ПЩЖ и 93.55%, 90.85% и 93.10% для гиперплазии ПЩЖ, соответственно [200]. По-видимому, это связано в том числе с тем, что качество проводимого пациентам с ГПТ ультразвукового обследования на этапах первичного диагностического звена оставляет желать лучшего. Так, в рамках нашего исследования нередко отмечались случаи ложноотрицательных результатов УЗИ у пациентов с достаточно крупными аденомами, расположенными в типичном месте (см. Клинический пример 1), и даже случаи

ошибочного определения стороны поражения ПЩЖ (см. Клинический пример 2).

Клинический пример 1.

Пациентка К., 62 лет, рак правой почки (резекция в 2015 году), контрольная КТ через 1 год – деструктивных изменений костной ткани выявлено не было. Хронический гастрит. В марте 2020 года впервые пожаловалась на боли в костях, судороги мышц ног, слабость, тогда же впервые выявлено повышение ПТГ до верхней границы нормы (63,2 пг/мл), общий кальций на верхней границе нормы (2,64 ммоль/л), ионизированный кальций – 1.36 ммоль/л, альбумин – 46,26 г/л, кальций в моче – 5.71 ммоль/сут, ЩФ – 82 Ед/л, фосфор – 1,42 ммоль/л. Анализ на уровень витамина D был взят своевременно, снижения не выявлено 45,9 нг/мл. Медикаментозной терапии не назначено, оперативное вмешательство не рассматривалось, принято решение о динамическом наблюдении. Однако уже через 6 месяцев, в октябре 2020 года существенное ухудшение самочувствия. Выполнена рентгеновская абсорбциометрия предплечья, позвоночника и бедра, выявлены признаки остеопороза, в связи с чем была назначена терапия препаратами витамина D, бисфосфонатами (алендроновой кислотой 70 мг/нед, что было возможным в связи с отсутствием дефицита витамина D). На этом фоне уровень ПТГ повысился несущественно (до 68,8 пг/мл), общий кальций – по-прежнему на верхней границе нормы (2,54 ммоль/л), однако следует отметить, что данный уровень кальция отмечен в условиях разнонаправленного действия на этот показатель холекальциферола и алендроновой кислоты. В это время впервые выявлена дислипидемия (ОХС 7,47 ммоль/л, ХС ЛНП 5,38 ммоль/л), что является важным с точки зрения более высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

В связи с ухудшением состояния, пациентку еще до принятия решения о хирургическом вмешательстве впервые направили на УЗИ области шеи. Несмотря на то, что исследование было выполнено в известном научно-исследовательском клиническом учреждении, заключение не выглядело экспертным: “явной УЗИ-патологии не выявлено“, ПЩЖ не были описаны. В декабре 2020 года, несмотря на терапию витамином D, уровень ПТГ повысился до 77,3 пг/мл. В связи с этим, а также с дальнейшим ухудшением самочувствия, диагностированным остеопорозом, пациентку направили на сцинтиграфию ПЩЖ.

Результат планарного исследования был скорее отрицательным (Grade 0), поскольку на отсроченных изображениях визуализировались очаги задержки РФП, однако определить, относятся ли они к ПЩЖ или же к ЩЖ, не представляется возможным. Тем не менее, в томографическом режиме, выполненном через 1 час после инъекции РФП, были выявлены 2 небольших, но достаточно активных ПЩЖ слева и справа (Рис. 20).

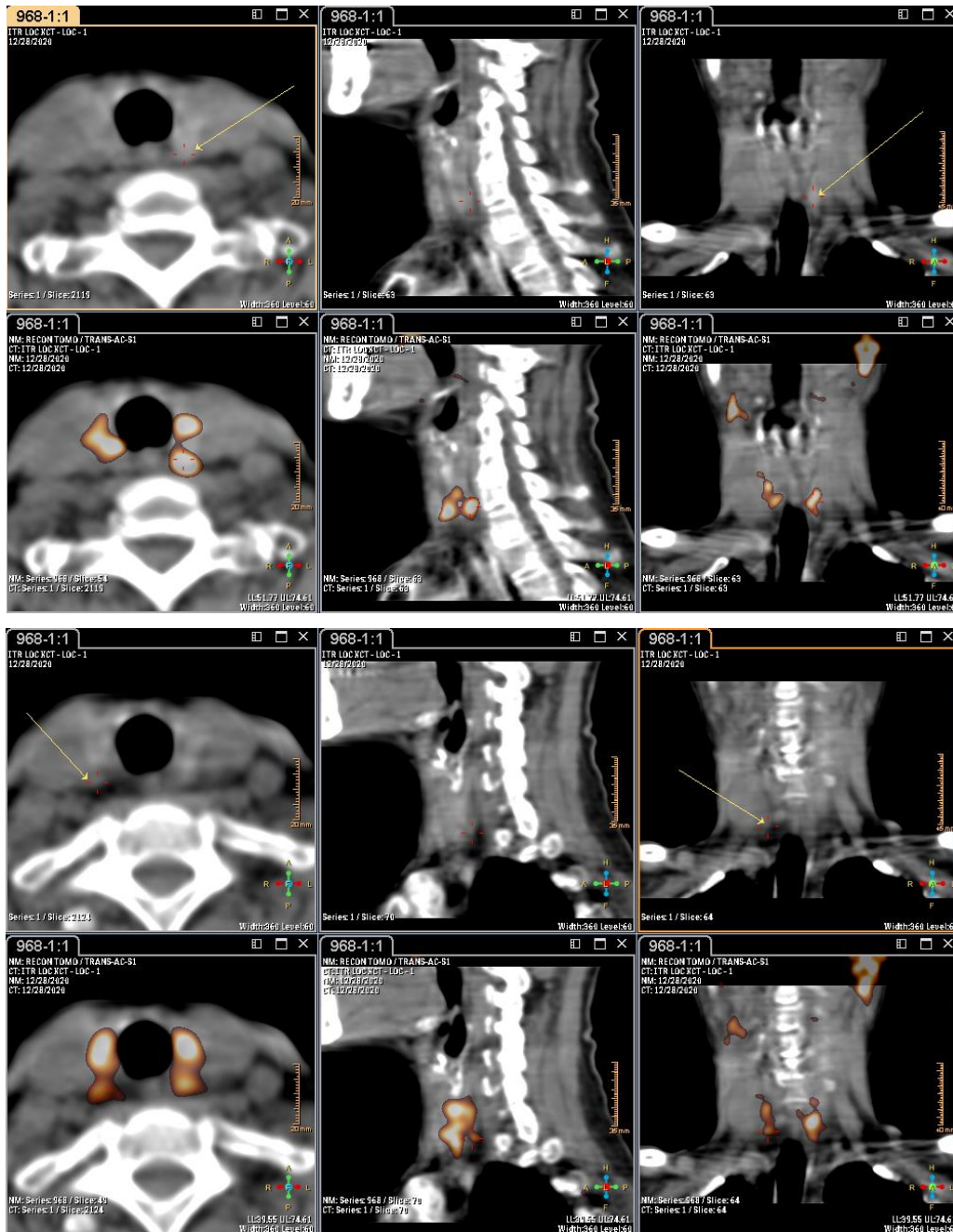
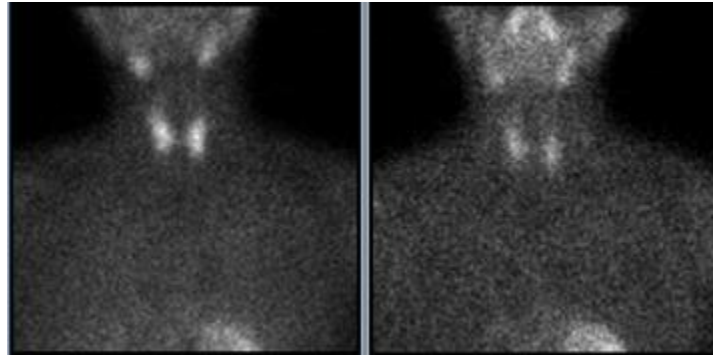


Рис. 20. Результаты сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ ПЩЖ пациентки К., 62 г. По данным планарного исследования – Grade 0. По данным ОЭКТ/КТ – признаки гиперплазии/аденом

нижних ПЩЖ с обеих сторон: более активная – слева на границе средней и нижней трети левой доли ЩЖ, менее активная – справа, по заднелатеральной поверхности правой доли ЩЖ на уровне нижней ее трети.

Несмотря на прямое указание в рекомендациях о том, что результаты визуализирующих методик не должны влиять на принятие решения об оперативном вмешательстве, в данном случае результаты сцинтиграфии помогли врачу-эндокринологу принять своевременное решение о целесообразности операции, даже несмотря на еще не очень высокий уровень ПТГ и отрицательные результаты УЗИ (которые фактически оказались ложноотрицательными). Кроме того, по результатам сцинтиграфии нами сразу был дан ответ о необходимости двусторонней ревизии шеи, поскольку выявлено билатеральное поражение. Операция была выполнена, диагноз гистологически подтвержден. Данный пример демонстрирует возможности сцинтиграфии не только как метода топической предоперационной визуализации, но как непосредственно диагностического метода, а также демонстрирует возможность визуализации активных аденом ПЩЖ у пациентки с наличием симптомов гиперпаратиреоза даже при небольшом повышении уровня паратгормона.

Клинический пример 2.

Пациентка 66 лет, в течение длительного времени – жалобы на слабость, боли в костях, судороги, головную боль, периодический дискомфорт при глотании. Диагностированный остеопороз смешанного генеза, ХБП 2 ст., тубулоинтерстициальный нефрит в анамнезе, хронический калькулёзный холецистит, хронический панкреатит. Многоузловой нетоксический зуб 1 ст. На момент обследования (август 2020 г.) уровень ПТГ 132 пг/мл, Са 2.9 ммоль/л, ионизированный Са – 1,5 ммоль/л, витамин D – 44 нг/мл. С одной стороны, имеется совместное повышение уровней ПТГ и Са, витамин D в норме, поэтому наиболее вероятной причиной является ПГПТ, с другой стороны – имеются и причины для ВГПТ – хронический панкреатит и ХБП. В этой ситуации визуализация имеет смысл как для дифференциальной диагностики, так и для обсуждения самого вопроса об оперативном вмешательстве, и в таком случае – непосредственно для топической диагностики предполагаемого объекта вмешательства. В конце октября 2020 года пациентка направлена на УЗИ шеи, получен протокол исследования низкого качества: “на фоне выявленных узлов ЩЖ нельзя исключить патологию паращитовидной железы **слева**”. Пациентка была направлена на сцинтиграфию ПЩЖ.

Результат планарного исследования отрицательный (Grade 0), поскольку на отсроченных изображениях очаги задержки РФП не визуализировались. Тем не менее, в томографическом режиме, выполненном через 1 час после инъекции РФП, был выявлен очаг накопления РФП по задней поверхности **правой** доли ЩЖ на уровне верхней ее трети (признаки гиперплазии/аденомы верхней правой ПЩЖ КТ-размерами 7 × 5.1 × 5.4 мм, Рис. 21).

Пациентка была прооперирована, была удалена аденома справа. В данном случае сцинтиграфия позволила исправить ошибочный результат УЗИ шеи в плане стороны поражения у пациентки с уровнем ПТГ 2 ВГН.

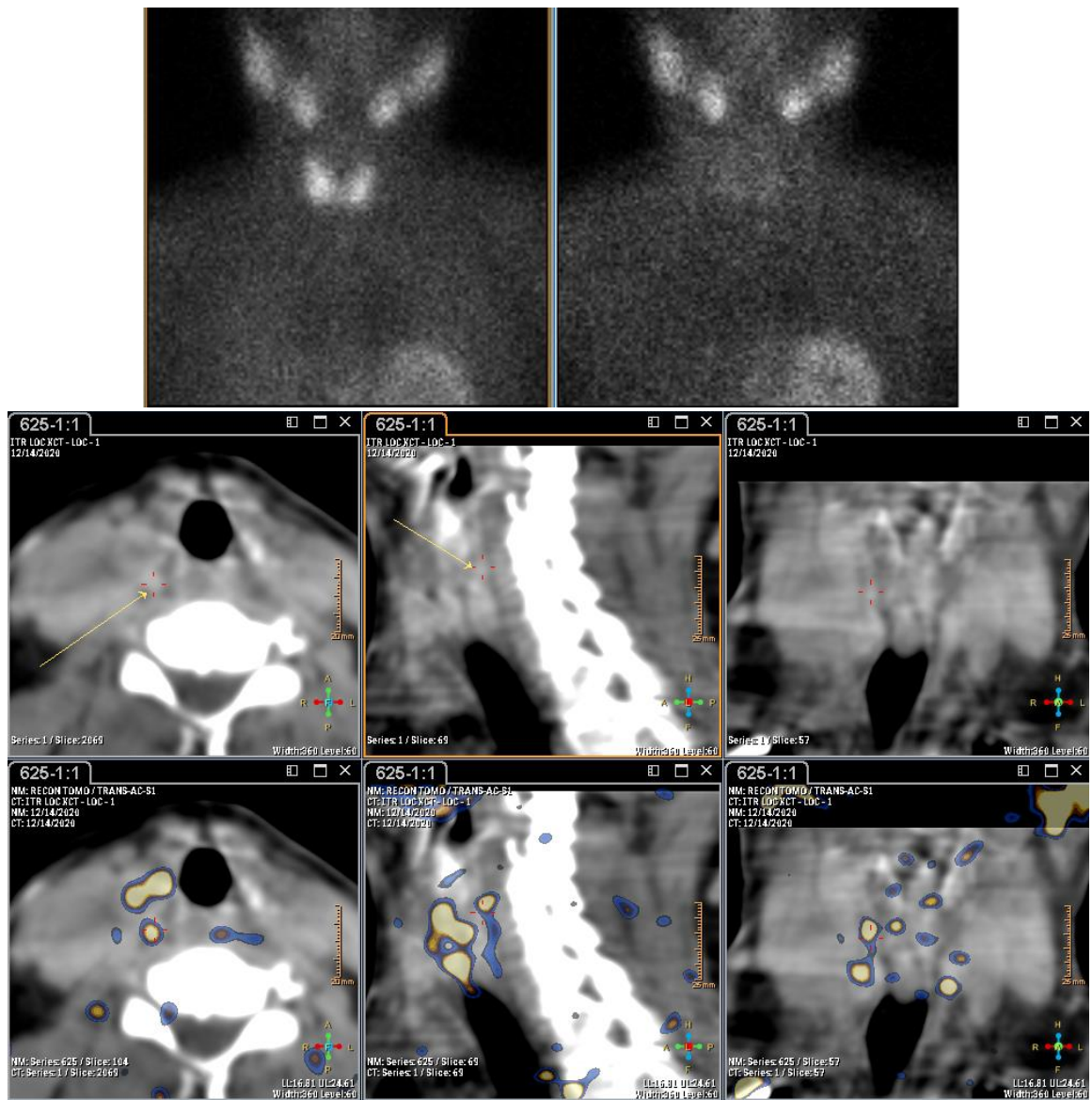


Рис. 21. Результаты скintiграфии и ОЭКТ/КТ ПЩЖ пациентки В., 66 л. По данным планарного исследования – Grade 0. По данным ОЭКТ/КТ – очаг накопления РФП по задней поверхности правой доли ЩЖ на уровне верхней ее трети (признаки гиперплазии/аденомы верхней правой ПЩЖ)

Отметим, что в 2 случаях из 74 аденомы не были визуализированы, несмотря на выполнение расширенных протоколов исследования. В процессе хирургического вмешательства по итогам двусторонней диагностической ревизии шеи, новообразования в обоих случаях были расположены паравerteбрально, относились скорее к верхним ПЩЖ, а их размеры не превышали 7 мм в наибольшем измерении. Таким образом, можно предположить, что ключевым фактором, препятствующими обнаружению

аденом ПЩЖ сцинтиграфическими методами, является не глубина их залегания (что является проблемой для УЗИ, но не для ОЭКТ и других видов томографии), а их небольшой размер (<7 мм).

Согласно данным литературы, частота встречаемости эктопических аденом составляет от 5 до 20% [3, 139, 206], однако в нашем исследовании этот показатель оказался несколько выше – 24.3%. Возможно, это связано с тем, что количество изотопных лабораторий, и, как следствие, объем выполняемых сцинтиграфических исследований в РФ остается катастрофически низким, не покрывающим потребностей клинических дисциплин, в частности эндокринологии. В настоящее исследование были включены пациенты, у которых имелась крайняя необходимость в выполнении сцинтиграфии ПЩЖ в том числе в связи со спорными клиническими ситуациями, когда гиперпаратиреоз сохранялся и прогрессировал при повторных отрицательных результатах ультразвукового исследования. Таким образом, можно предположить, что более частое выявление нами эктопических локализаций аденом связано со сложностью их диагностического поиска другими визуализирующими методами. В этих ситуациях выполнение протокола ОЭКТ/КТ ПЩЖ также является краеугольным камнем в визуализации таких образований.

Следует отметить, что до сих пор нет единого алгоритма обследования и лечения пациентов с предполагаемым ПГПТ и нормальными значениями общего кальция [1]. Эта проблема является важной прежде всего с точки зрения сроков своевременного выявления поражения ПЩЖ и принятия решения о хирургическом вмешательстве. Так, медиана продолжительности динамического наблюдения пациентов с момента выявления повышенного ПТГ и до удаления аденомы или гиперплазированной ПЩЖ у пациентов с гПГПТ составила 13 [6; 24] месяцев, в то время как у пациентов с нПГПТ этот срок оказался практически в 2 раза больше – 24 [12; 36] месяцев. При этом в обеих

группах временной промежуток между проведением радионуклидного исследования и операцией составил в среднем всего лишь 3-4 месяца.

4.5 Анализ взаимосвязей между скинтиграфическими, анатомическими и лабораторными параметрами у пациентов с ПГПТ

Как указывалось выше, на вероятность успешной скинтиграфической визуализации измененных ПЩЖ у пациентов с ПГПТ влияют множество факторов, а именно: достаточно большие анатомические размеры образования, его высокая метаболическая активность (обусловленная степенью повышения ПТГ и кальция), значительные изменения его ультраструктуры (вовлечение большого числа оксифильных клеток, богатых митохондриями), низкий уровень экспрессии Р-гликопротеина (влияющий как на интенсивность накопления РФП, так и на скорость его клиренса). В связи с этим было выполнено множество исследований, целью которых было установление каких-либо воспроизводимых взаимосвязей между скинтиграфическими, анатомическими и лабораторными параметрами у пациентов с ПГПТ, при этом в большинстве исследований были получены противоречивые результаты [55, 60, 168-174]. В целом, согласно литературным данным, можно считать верными следующие тезисы:

- солидные аденомы ПЩЖ характеризуются относительно меньшим уровнем ПТГ, большим уровнем кальция, меньшим уровнем фосфора, большей массой и размерами измененных ПЩЖ, лучшей их визуализацией по данным скинтиграфии, чем гиперплазированные ПЩЖ [200]. При этом более четкая визуализация аденом ПЩЖ сопряжена с высоким уровнем автономии патологических клеток аденомы (т.е. утратой супрессирующего эффекта гиперкальциемии на уменьшение гиперпродукции ПТГ) по сравнению с клетками гиперплазированных желез, частично сохраняющими возможности отрицательной обратной регуляции.

- вероятность выявления аденомы ПЩЖ, требующей оперативного вмешательства, достаточно высока даже при небольшом повышении уровня ПТГ и при отсутствии выраженных клинических симптомов ГПТ [13, 34].

- имеющиеся данные о взаимосвязях между анатомическими, функциональными и лабораторными данными у пациентов с ПГПТ ненадежны. Например, помимо данных, приведенных выше, в исследовании Melloul et al. были получены умеренные корреляции между уровнем захвата МИБИ, объемом аденомы и уровнями ПТГ и кальция [207]. Прямые связи между анатомическими размерами образований и их видимостью при сцинтиграфии были обнаружены в исследованиях Chen et al. [208] и Bhatnagar et al. [209], и, с другой стороны, не обнаружены в исследованиях Thompson et al. [210] и Carpentier et al. [211]

Эти тезисы диктуют необходимость более настороженного отношения к пациентам с ПГПТ в плане своевременного назначения диагностических процедур, которые должны быть проведены, с одной стороны, без промедления в связи со своевременным решением об оперативном вмешательстве, и с другой стороны, на том этапе течения ГПТ, когда они способны дать минимум ложноотрицательных результатов. Например, согласно результатам нашего исследования, вероятность достоверной сцинтиграфической визуализации аденом при планарном исследовании увеличивается по мере увеличения анатомических размеров аденомы, однако при этом отрицательный результат (Grade 0) часто можно получить даже при размере аденомы по данным УЗИ или КТ до 10-12 мм. Это еще один аргумент в пользу необходимости использования режима ОЭКТ/КТ у всех пациентов, в особенности у тех, у кого по данным выполненного ранее анатомического исследования определяются измененные ПЩЖ относительно небольшого размера. Это тем более важно в связи с тем, что по нашим данным связь между уровнем ПТГ и достоверной сцинтиграфической визуализацией хоть и обнаруживается, но не достигает критериев достоверности ($p=0.09$). аналогичная связь сцинтиграфической

картины и уровня кальция достигла значения $p=0.08$ только между Grade 1 и 2. Это означает, что по данным планарной сцинтиграфии есть вероятность получить ложноотрицательный результат даже у пациентов с высокими уровнями ПТГ и общего кальция. Наконец, нами отмечена слабая корреляция между уровнем ПТГ и анатомическим размером аденомы ($r=0,28$, $p=0.015$), причем аналогичной связи с уровнем кальция не отмечалось ($r=0.08$, $p=0.48$).

Таким образом, мы подтверждаем имеющиеся литературные данные о более высокой эффективности томографических протоколов области шеи по сравнению с планарными [163], а также о наибольшей клинической ценности комбинации УЗИ и ОЭКТ/КТ [165, 212, 213]. Результаты нашего исследования позволяют добавить к этим данным три уточнения:

- у пациентов с ПГПТ УЗИ области шеи должно проводиться высококвалифицированным специалистом, т.е. быть экспертным
- при проведении сцинтиграфии области шеи выполнение протокола ОЭКТ/КТ в дополнение к планарному исследованию является не рекомендательным, а **обязательным** к выполнению у всех пациентов
- срок выполнения ОЭКТ/КТ может варьироваться в зависимости от устоявшихся практик конкретного подразделения. В нашем исследовании оценивался вариант записи ОЭКТ/КТ через 1 час после инъекции РФП, продемонстрировавший оптимальный результат в плане качества визуализации измененных ПЩЖ.

4.6 Целесообразность применения сцинтиграфии при вторичном гиперпаратиреозе

В настоящее исследование было включено две группы с ВГПТ различного генеза – 50 пациентов с дефицитом витамина D и 14 пациентов с тяжелой ХБП. Несмотря на то, что это абсолютно разные группы по

клинической картине, течению заболевания и прогнозу, механизмы развития ГПТ и функционального изменения ПЩЖ у них имеют некоторые общие черты, связанные в первую очередь с дефицитом витамина D. Несмотря на то, что собственно дефицит витамина D у этих пациентов возникает по разным причинам (у пациентов с ХБП – вследствие снижения почечной продукции кальцитриола, в другой группе – вследствие климатических, алиментарных причин, реже при различной патологии ЖКТ), дальнейший механизм развития ГПТ в обеих группах схож. При дефиците витамина D снижается абсорбция кальция из ЖКТ в кровь и его реабсорбция в почках, что приводит к гипокальциемии, которая в свою очередь является триггером для увеличения продукции ПТГ. В отличие от ППТ, когда в основном выявляют солидные образования одной ПЩЖ, при ВГПТ чаще развивается гиперплазия ПЩЖ как компенсаторный механизм, затрагивающий обычно более чем одну железу. Как уже упоминалось выше, гиперплазированные ПЩЖ, как правило, имеют меньший размер и более высокую скорость вымывания ^{99m}Tc -МИБИ, что существенно затрудняет их ультразвуковую и сцинтиграфическую визуализацию. Кроме того, отрицательные результаты сцинтиграфии могут быть связаны с приемом препаратов витамина D (в частности, кальцитриола), кальцимитетиков и блокаторов кальциевых каналов, которые препятствуют накоплению РФП в ПЩЖ [194]. Поэтому при обследовании пациентов с ВГПТ рекомендуется отменить прием кальцимитетиков за 2 недели, а препаратов витамина D – за 4 недели, однако проблема заключается в том, что это условие выполнимо далеко не у всех пациентов в связи с тяжестью заболевания. При ВГПТ отмечается более четкая связь между интенсивностью визуализации измененных ПЩЖ и уровня ПТГ, а также связь с фазой клеточного цикла. Наилучшая визуализация отмечается в синтетическую (S) и постсинтетическую фазы (G2), наихудшая – в фазу покоя (G0), независимо от анатомического размера образований [214]. Таким образом, при ВГПТ с большей вероятностью

можно визуализировать активно растущие образования с высокой автономией патологических клеток.

Пациенты с дефицитом витамина D

Среди всех обследованных нами пациентов (n=138), поступивших по направлениям от врачей-эндокринологов, наиболее противоречивой является группа пациентов с ВГПТ вследствие дефицита или недостаточности витамина D, у которых исключены ХБП, синдромы мальабсорбции и другие возможные органические причины (n=50). Дело в том, что с точки зрения современных рекомендаций у этих пациентов вообще не было показаний к выполнению каких-либо визуализирующих исследований, поскольку у этих пациентов основной задачей было “насыщение” витамином D и вопрос об оперативном вмешательстве исходно не стоял. Однако, принимая таких пациентов, мы исходим из того, что их направление на сцинтиграфию области шеи является частью хоть и некорректной, но все же устоявшейся клинической практики. Эта практика, по нашему мнению, исходит из того, что у этих пациентов в связи с общностью клинических проявлений диапазон дифференциального диагностического поиска очень широк, включая не только вышеуказанные состояния, но и нПППТ. Это вынуждает врачей-эндокринологов уже на раннем этапе использовать все доступные диагностические возможности, в том числе проведение УЗИ и/или сцинтиграфии, даже если они выполняются не по четким показаниям или несвоевременно. В результате основной целью выполнения сцинтиграфии области шеи у этих пациентов становится не топическая визуализация, а первичная диагностика функционально активных измененных ПЩЖ, причем с ожиданием именно их исключения, а не подтверждения. Зачастую на момент проведения сцинтиграфии у этих пациентов их диагноз все еще находится в стадии уточнения, иногда у них даже все еще нет результатов анализа на уровень витамина D (если пациент, к примеру, исходно не входит в группы риска, требующего скрининга дефицита витамина D), либо результаты

данного анализа имеются, но пациенту еще не назначены препараты витамина D.

В нашей практике критерием направления таких пациентов на сцинтиграфию области шеи нередко является подозрение на развитие узловой формы гиперплазии ПЩЖ. Такое подозрение может возникнуть у эндокринолога еще до назначения препаратов витамина D, и в этом случае целью визуализации становится оценка эффективности планируемого лечения. Но в большинстве случаев исследование назначается пациентам, у которых терапия препаратами витамина D уже проводится или проводилась, но не принесла ожидаемого эффекта в виде увеличения уровня витамина D и снижения уровня ПТГ. Выявление признаков узловой пролиферации по данным визуализирующих методов в таких случаях позволяет установить возможную причину низкой эффективности терапии, и в некоторых частных случаях может поднять вопрос о целесообразности оперативного вмешательства (Рис. 22). Так, в нашем исследовании в данной группе пациентов измененные ПЩЖ по данным УЗИ визуализировались в 30.0%, а по данным сцинтиграфии – лишь в 8%, причем у всех из них были выявлены единичные образования и исключительно в режиме ОЭКТ/КТ. Значимой связи между визуализацией измененных ПЩЖ и уровнями витамина D, ПТГ и кальция отмечено не было, вероятно, в связи с тем, что функционально активные измененные ПЩЖ визуализировались лишь у 4 пациентов, что значительно снизило мощность статистического анализа.

Клинический пример 3.

Пациентка В., 75 лет, жалоб, характерных для ГПП – нет. Хронический панкреатит, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертония, хронический пиелонефрит. В феврале 2020 года выполнено УЗИ шеи в ГKB г. Зеленограда, получен экспертный информативный протокол, гиперплазия левой ПЩЖ под вопросом. В марте 2020 г. – ПТГ 81,5 пг/мл, общий Са 2.37 ммоль/л, ионизированный Са 1.07 ммоль/л, фосфор – 1.12 ммоль/л, ЩФ 200 Ед/л, при этом анализ на витамин D не проводился, терапия препаратами витамина D не инициирована. В октябре 2020 г – ПТГ 81,5 пг/мл, Са 2.44 ммоль/л, выполнен анализ на уровень витамин D – 8,4 нг/мл, что и позволило установить диагноз ВГПП, а также инициировать терапию препаратами витамина D.

В декабре 2020 г. пациентка была направлена на сцинтиграфию для исключения узлового образования ПЩЖ и определения функционального статуса измененной ПЩЖ, визуализированной при УЗИ. По данным планарного исследования – Grade 1, при отсроченных изображениях нельзя исключить наличие образования левой верхней ПЩЖ. При ОЭКТ/КТ-исследовании через 1 час – очаг накопления РФП по задней поверхности левой доли щитовидной железы на уровне средней ее трети (признаки гиперплазии/аденомы левой верхней ПЩЖ, Рис. 22).

Согласно текущим рекомендациям, данную пациентку отправили на визуализацию не по показаниям, поскольку у нее исходно не стоит вопрос об операции и визуализация аденомы никак не должна влиять на тактику ведения – необходимо следить за динамикой уровней ПТГ, кальция и витамина D, и на этом фоне можно ожидать уменьшение размеров ПЩЖ и ее функциональной активности. С другой стороны, в случае резистентности к терапии витамином D и появления в связи с этим подозрения на то, что вторичная гиперплазия ПЩЖ переходит в узловую форму (с поражением рецепторного аппарата ПЩЖ, с упорным ростом уровня Ca), возможно уже после назначения бисфосфонатов с их недостаточной эффективностью, в этом случае у пациента появляются показания для поиска функционально активных образований ПЩЖ.

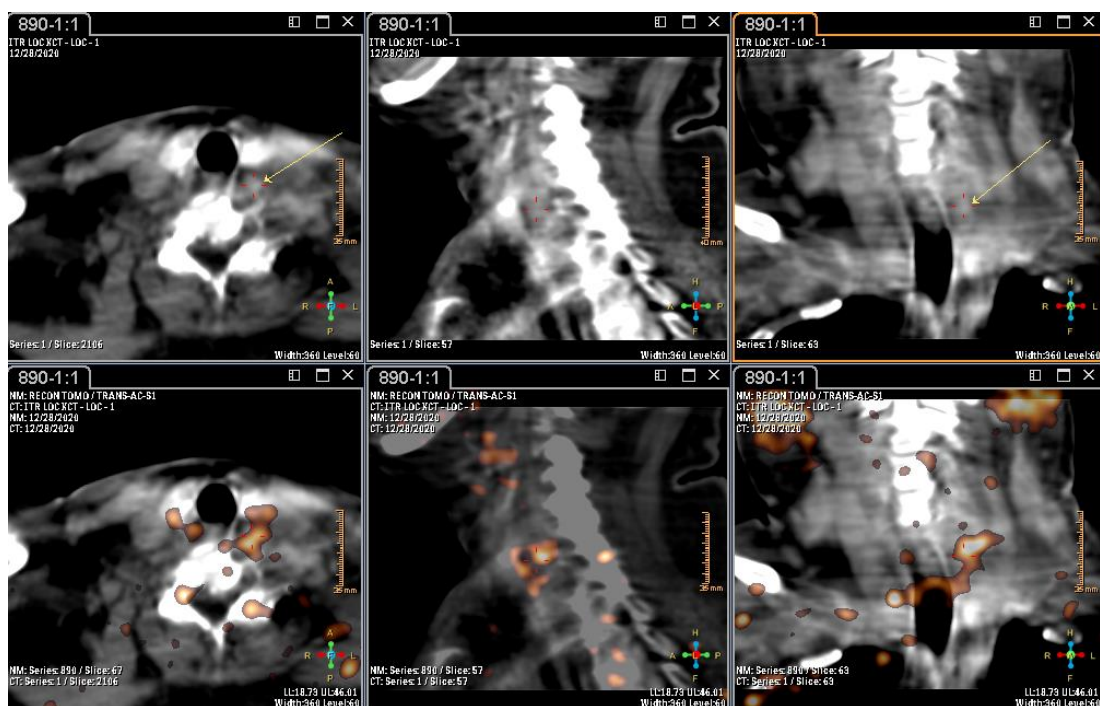
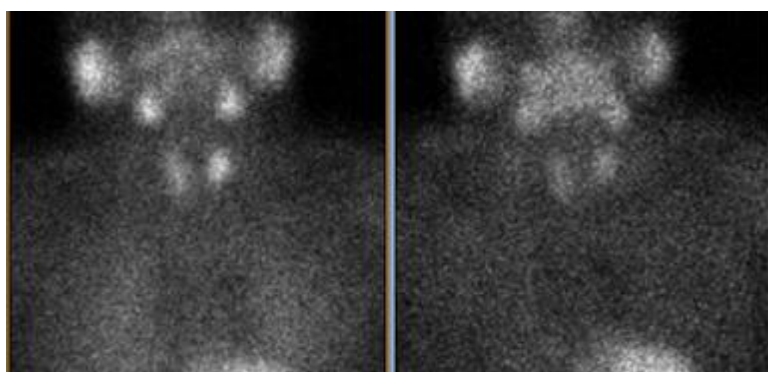


Рис. 22. Результаты сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ ПЩЖ пациентки В., 75 л. По данным планарного исследования – Grade 1. По данным ОЭКТ/КТ – очаг накопления РФП по задней поверхности левой доли щитовидной железы на уровне средней ее трети (признаки гиперплазии/аденомы левой верхней ПЩЖ).

Пациенты с ХБП

ВГПТ развивается у большинства пациентов с терминальной ХБП. В случае наличия возможностей для трансплантации почки, эта операция позволяет решить проблему вторичного ГПТ в течение 1-3 лет у большинства пациентов [133]. Однако у большей части пациентов, находящихся в очереди на трансплантацию почки, развитие тяжелых органических проявлений и клинических симптомов, связанных с ВГПТ, а также уровень ПТГ > 600 пг/мл являются показаниями к паратиреоидэктомии. У данной категории пациентов, как и при ПГПТ, целесообразность выполнения сцинтиграфии области шеи не вызывает сомнений, особенно при наличии резистентности к медикаментозной терапии ГПТ. Основная цель проведения исследования, также как при ПГПТ, состоит в предоперационной топической визуализации измененных ПЩЖ. С другой стороны, по данным сцинтиграфии определяют степень патологической активности и автономии клеток гиперплазированных ПЩЖ, а также (как и у пациентов с дефицитом витамина D) признаки развития нодулярной формы гиперплазии, что может предоставить дополнительную аргументацию в пользу собственно решения о выполнении ПТЭ [215]. Отчасти этот принцип основан на том, что при диффузной гиперплазии измененные ПЩЖ визуализируются по данным планарной сцинтиграфии лишь в 40-50% случаев, а при ОЭКТ/КТ – в 60-70% случаев [9, 216]. В случае четкой визуализации образований ПЩЖ по данным сцинтиграфии (Grade 2) у этих пациентов велика вероятность отсутствия эффекта дальнейшей медикаментозной терапии ГПТ, в связи с чем должна быть рассмотрена ПТЭ [217]. При менее интенсивной сцинтиграфической визуализации ПЩЖ, даже при наличии крупных измененных ПЩЖ по данным УЗИ, можно рассмотреть варианты усиления

медикаментозной терапии, в случае ее неэффективности предполагая выполнение ПТЭ [217].

При этом необходимо помнить, что, как указывалось выше, на скинтиграфическую визуализацию ПЩЖ влияет прием ряда препаратов. В исследовании Fuster et al. было проведено динамическое исследование ПЩЖ у 74 пациентов с ХБП и ВГПТ с уровнем ПТГ > 600 пг/мл. Исходно по данным скинтиграфии у большинства пациентов выявлялись от 1 до 3 измененных ПЩЖ. На фоне супрессивного теста (2 мг кальцитриола внутривенно после каждой процедуры гемодиализа в течение 2 недель) при повторной скинтиграфии было отмечено снижение накопления МИБИ как минимум в одной ПЩЖ у 57% пациентов и полное подавление накопления МИБИ у 36% пациентов (независимо от изменения уровня ПТГ) [170]. В связи с этим чувствительность скинтиграфии может оказаться недостаточно высокой при предоперационной визуализации у пациентов с тяжелой ВГПТ и уремией, однако ценность метода возрастает при необходимости локализации гиперфункционирующих ПЩЖ, нетронутых при субтотальной ПТЭ, а также при рецидиве ГПТ после тотальной ПТЭ, в том числе после аутотрансплантации ПЩЖ [170]. Клинический пример молодого пациента с терминальной ХБП и тяжелой ВГПТ, потребовавшей проведение ПТЭ с предоперационной скинтиграфической навигацией, приведен на Рис. 23.

Клинический пример 4.

Пациент К., 30 лет, хронический гломерулонефрит, ХБП 5д, терминальная стадия. Процедуры гемодиализа с декабря 2020 г. Тяжелая анемия. Постоянный амбулаторный автоматизированный перитонеальный диализ с января 2021 г. SARS-CoV-2 от ноября 2020г. Диагностированный ВГПТ. На момент обследования – жалобы на слабость, боли в костях, онемение ног, ПТГ 1435 пг/мл, Са 2,18 ммоль/л, фосфор 3,54 ммоль/л, альбумин 35,9 г/л, общий белок 62 г/л. В данном случае стоит вопрос об оперативном вмешательстве, поэтому пациент направлен на УЗИ, получен экспертный протокол, выявлено три аденомы ПЩЖ.

По данным скинтиграфии и ОЭКТ/КТ определяются признаки гиперплазии/аденомы трех ПЩЖ: по задней поверхности левой доли ЩЖ на уровне средней её трети, книзу от нижнего полюса левой доли ЩЖ, кзади от нижней трети правой доли ЩЖ паратрахеально, что полностью соответствует данным УЗИ. В этом случае визуализация позволяет хирургу в

процессе тотальной ПТЭ обратить внимание на оставшуюся верхнюю правую железу, которая не была визуализирована, поскольку она может быть вероятным кандидатом на аутотрансплантацию в область плечелучевой мышцы предплечья.

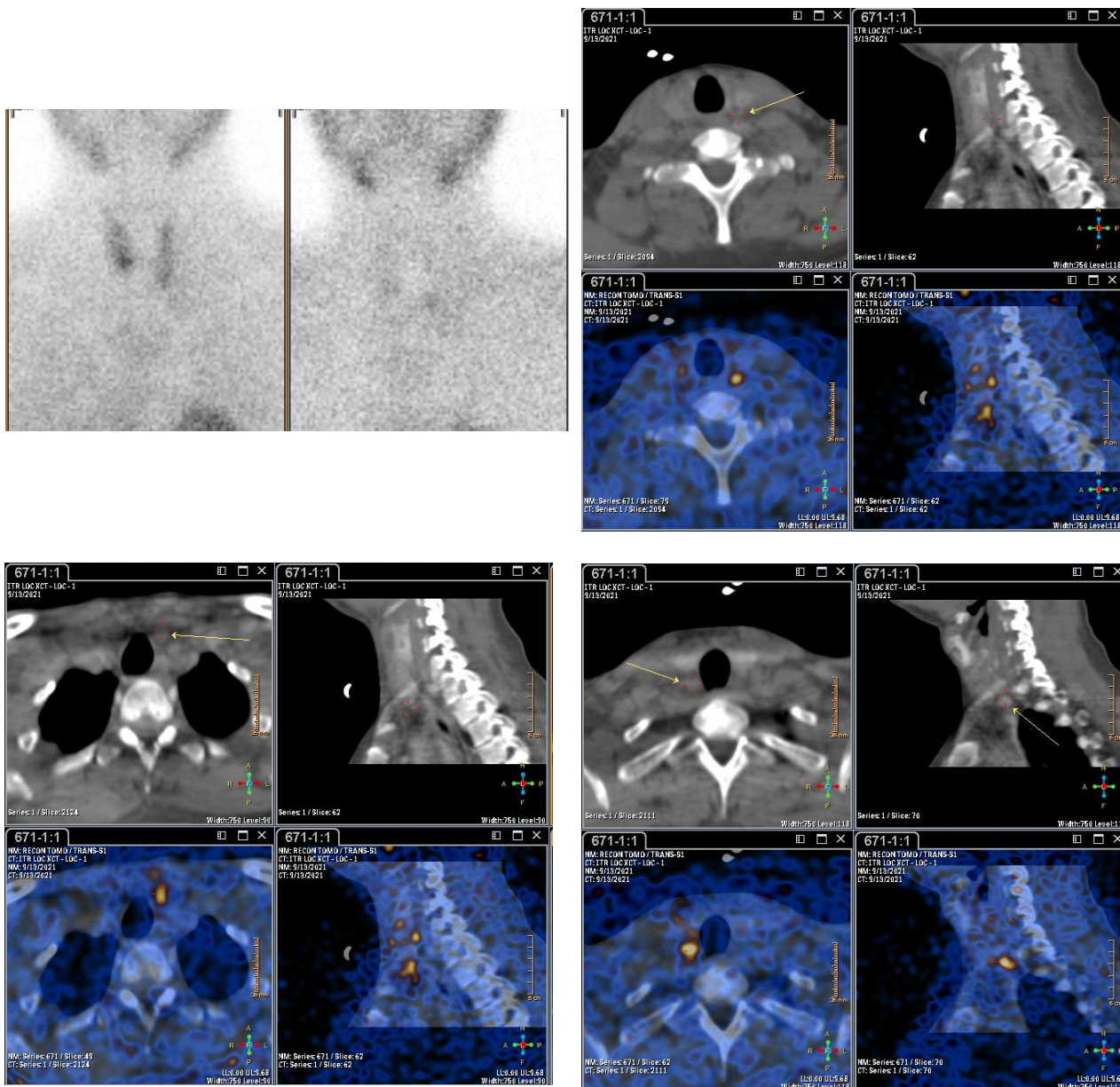


Рис. 23. Результаты сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ ПЩЖ пациента К., 30 л. По данным планарного исследования – Grade 1-2. По данным ОЭКТ/КТ – очаги накопления РФП по задней поверхности левой доли ЩЖ на уровне средней её трети, книзу от нижнего полюса левой доли ЩЖ, кзади от нижней трети правой доли ЩЖ паратрахеально (признаки гиперплазии/аденомы левой верхней, левой нижней, правой нижней ПЩЖ). Правая верхняя ПЩЖ не визуализируется и может быть кандидатом для аутотрансплантации.

Заключение

Наш опыт свидетельствует о недостаточной информированности врачей клинических специальностей об особенностях инструментальной дифференциальной диагностики различных вариантов ПГПТ и ВГПТ. У пациентов, направляемых на УЗИ и/или сцинтиграфию области шеи, зачастую не имеется строгих показаний к проведению визуализации согласно современным рекомендациям. Однако именно этот факт позволил нам в рамках настоящего исследования предложить некоторые изменения к перечню показаний к проведению сцинтиграфии у пациентов с ПГПТ и ВГПТ. Так, по нашим данным, повышение уровня общего кальция выше 2.40 ммоль/л у пациентов с гиперпаратиреозом уже свидетельствует о высокой вероятности наличия метаболически активных новообразований ПЩЖ. Несвоевременное выявление образований ПЩЖ у этих пациентов приводит к откладыванию оперативного лечения, что приводит к ухудшению качества их жизни. Ситуация усугубляется тем, что по данным Российского регистра ПГПТ, а также данным настоящего исследования, в отечественной практике ГПТ чаще, чем за рубежом, протекает в симптоматической форме и с наличием органических проявлений, что прямо указывает на недостаточно своевременную диагностику этого заболевания в рамках первичного звена. В этой связи, результаты нашего исследования демонстрируют, что сцинтиграфия области шеи у ряда пациентов действительно может выполняться не только как метод топической диагностики у пациентов, направленных на оперативное лечение, но и до принятия такого решения, в рамках первичной и дифференциальной диагностики, особенно у тех пациентов, у которых по данным УЗИ получены сомнительные результаты или же есть сомнения в экспертном качестве проведенного ультразвукового исследования, с чем мы регулярно встречаемся в рутинной практике.

Этот принцип также работает для пациентов, у которых гиперпаратиреоз возникает вторично, на фоне приобретенного дефицита витамина D. Несмотря на то, что эти пациенты, согласно рекомендациям, не должны направляться на визуализирующие исследования, поскольку у них исходно не стоит вопрос об оперативном вмешательстве, в нашем исследовании эти пациенты, направляемый врачами-эндокринологами, составили значительную часть общей когорты. Мы лишь можем предположить, что у этих пациентов в связи с общностью клинических проявлений диапазон дифференциального диагностического поиска очень широк, с необходимостью исключения не только всех других причин ВГПТ, но и нПГПТ. Это вынуждает врачей-эндокринологов уже на раннем этапе обследования пациента использовать все доступные диагностические возможности, в том числе проведение УЗИ и/или сцинтиграфии, даже если они выполняются не по четким показаниям или несвоевременно. По нашим данным, основной целью выполнения сцинтиграфии области шеи у этих пациентов становится не сколько топическая визуализация, а первичная диагностика функционально активных измененных ПЩЖ, причем с ожиданием именно их исключения, а не подтверждения. Выявление измененных ПЩЖ у этих пациентов может указывать на развитие узловой формы гиперплазии ПЩЖ, что может стать причиной резистентности или низкой эффективности планируемой или уже назначенной медикаментозной терапии, и в некоторых частных случаях может поднять вопрос о целесообразности оперативного вмешательства.

Таким образом, необходимо более широко использовать современные возможности методов радионуклидной диагностики с целью визуализации новообразований ПЩЖ и подготовки пациентов к оперативному вмешательству, в том числе к селективной паратиреоидэктомии. В условиях невысокой стоимости сцинтиграфии ПЩЖ в России (в отличие от зарубежных стран, где ограничение скринингового использования данного метода обусловлено более высокой стоимостью в условиях более жесткой системы

страхования пациентов), расширение показаний к проведения сцинтиграфии у пациентов с ГПТ позволит более своевременно определять тактику и объем лечения у этих пациентов, предоставляя ценные диагностические данные до принятия решения об операции, особенно при сомнительной УЗИ-картине.

Мы акцентируем внимание на необходимости выполнения сцинтиграфии области шеи на экспертном уровне. Дополнение алгоритма диагностики пациентов с любым вариантом ГПТ томографическим и гибридным режимами радионуклидного исследования, по наши данным, является не рекомендательным, а необходимым, поскольку это значительно повышает чувствительность к выявлению аденом и гиперплазий ПЩЖ, особенно у больных с нормокальциемическим вариантом заболевания, а также при подозрении на атипичное расположение аденомы ПЩЖ. В нашем исследовании подчеркивается целесообразность выполнения ОЭКТ/КТ в промежуточную фазу исследования (через 1 час после введения РФП) для визуализации аденом с быстрым клиренсом, а также использования итеративных алгоритмов реконструкции для достижения максимально возможного качества томосцинтиграмм. Только в этом случае достигается высокая точность визуализации измененных ПЩЖ, позволяющая провести пациентам с ГПТ, имеющим показания к вмешательству, минимально инвазивное хирургическое лечение, а также контролировать эффективность медикаментозной терапии.

Таким образом, проведенное исследование, в соответствии с поставленными задачами, позволило сделать следующие выводы:

Выводы

1. Выполнение оптимального протокола, включающего проведение однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией области шеи и верхнего средостения, необходимо всем пациентам

с гиперпаратиреозом, направленным на сцинтиграфию. Проведение томографического этапа в промежуточную фазу через 1 час после инъекции радиофармпрепарата позволяет более надежно визуализировать аденомы паращитовидных желез с быстрым клиренсом ($ROI_{\text{пщж}}/ROI_{\text{общ}}$ $2,42 \pm 0,21$ vs $2,11 \pm 0,16$ в раннюю фазу, $p=0.06$, vs $1,76 \pm 0,24$ в отсроченную фазу, $p=0,003$), что улучшает точность топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе.

2. Чувствительность планарной сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией и ультразвукового исследования в выявлении измененных паращитовидных желез при нормокальциемическом варианте первичного гиперпаратиреоза составила 53.3%, 86.7%, 93.3% и 66.7%, соответственно, при гиперкальциемическом варианте – 76.3%, 93.2%, 98.3% и 78.0%, соответственно, что позволяет рекомендовать приоритетное выполнение совмещенной однофотонной эмиссионной томографии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

3. У пациентов с первичным гиперпаратиреозом более интенсивное накопление радиофармпрепарата в измененных паращитовидных железах по данным планарной сцинтиграфии сопряжено с их большим анатомическим размером ($p=0,01$) и тенденцией к более высоким уровням паратиреоидного гормона ($p=0.09$) и общего кальция ($p=0.08$), что устанавливает связь между функциональными, анатомическими и лабораторными показателями первичного гиперпаратиреоза.

4. У пациентов с приобретенным дефицитом витамина D измененные паращитовидные железы по данным однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, визуализируются в 8.0% случаев, у пациентов с терминальной хронической болезнью – в 14.3% случаев, что позволяет своевременно проводить коррекцию проводимой терапии в данных группах пациентов.

Практические рекомендации

Алгоритм обследования у пациентов с гиперпаратиреозом должен включать топическую визуализацию ПЩЖ у всех пациентов с ПГПТ, в том числе при верхне-нормальном уровне общего кальция, а также у пациентов с терминальной ХБП при наличии клинических показаний к паратиреоидэктомии.

У всех пациентов, направленных на проведение сцинтиграфии области шеи, стандартное планарное исследование необходимо дополнять выполнением гибридной однофотонной эмиссионной томографии (ОЭКТ/КТ) через 1 час после инъекции радиофармпрепарата, поскольку это значительно увеличивает чувствительность исследования.

Сцинтиграфия и ОЭКТ/КТ области шеи рекомендуется у резистентных к лечению пациентов с дефицитом витамина D и верхне-нормальными уровнями ПТГ и кальция с целью выявления нодулярной формы гиперплазии ПЩЖ.

Список литературы

1. Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации. 2020.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Пигарова Е.А., Воронкова И.А., Липатенкова А.К., Егшатын Л.В., Мамедова Е.О., Крупинова Ю.А. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62. № 6. С. 40-77.
3. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., Маганева И.С., Ковалева Е.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. Проблемы эндокринологии. 2019. Т. 65. № 5. С. 300-310.
4. Abdulla A.G., Ituarte P.H.G., Harari A., Wu J.X., Yeh M.W. Trends in the Frequency and Quality of Parathyroid Surgery. *Ann Surg.* 2015. 261(4): 746-750. doi: 10.1097/sla.0000000000000812.
5. Udelsman R., Lin Z., Donovan P. The Superiority of Minimally Invasive Parathyroidectomy Based on 1650 Consecutive Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2011. 253(3): 585-591. doi: 10.1097/sla.0b013e318208fed9.
6. Casara D., Rubello D., Cauzzo C., Pelizzo M.R. 99mTc-MIBI Radio-Guided Minimally Invasive Parathyroidectomy: Experience with Patients with Normal Thyroids and Nodular Goiters. *Thyroid.* 2002. 12(1): 53-61. doi: 10.1089/105072502753451977.
7. Petranovic Ovcaricek P., Giovanella L., Carrio Gasset I., Hindie E., Huellner M.W., Luster M., Piccardo A., Weber T., Talbot J.N., Verburg F.A. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021. 48(9): 2801-2822. doi: 10.1007/s00259-021-05334-y.
8. Nafisi Moghadam R., Amlshahbaz A.P., Namiranian N., Sobhan-Ardekani M., Emami-Meybodi M., Dehghan A., Rahmanian M., Razavi-Ratki S.K. Comparative Diagnostic Performance of Ultrasonography and 99mTc-Sestamibi Scintigraphy for Parathyroid Adenoma in Primary Hyperparathyroidism; Systematic Review and Meta- Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017. 18(12): 3195-3200. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3195.
9. Jiang S.Q., Yang T., Zou Q., Xu L., Ye T., Kang Y.Q., Li W.R., Jiao J., Zhang Y. The role of (99m)Tc-MIBI SPECT/CT in patients with secondary hyperparathyroidism: comparison with (99m)Tc-MIBI planar scintigraphy and ultrasonography. *BMC Med Imaging.* 2020. 20(1): 115. doi: 10.1186/s12880-020-00517-9.
10. Zeng M., Liu W., Zha X., Tang S., Liu J., Yang G., Mao H., Yu X., Sun B., Zhang B., Ouyang C., Zhang L., Guo J., Wang J., Huang Y., Purrusing Y., Qian H., Wang N., Xing C. (99m)Tc-MIBI SPECT/CT imaging had high sensitivity in accurate localization of parathyroids before parathyroidectomy for patients with secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail.* 2019. 41(1): 885-892. doi: 10.1080/0886022X.2019.1662804.
11. Michaud L., Balogova S., Burgess A., Ohnona J., Huchet V., Kerrou K., Lefevre M., Tassart M., Montravers F., Perie S., Talbot J.N. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the

- Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism: Influence of Thyroid Anomalies. *Medicine (Baltimore)*. 2015. 94(41): e1701. doi: 10.1097/MD.0000000000001701.
12. Fleischer J., Becker C., Hamele-Bena D., Breen T.L., Silverberg S.J. Oxyphil parathyroid adenoma: a malignant presentation of a benign disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004. 89(12): 5948-5951. doi: 10.1210/jc.2004-1597.
 13. Silva B.C., Cusano N.E., Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018. 101247. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.013.
 14. Duan K., Gomez Hernandez K., Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Pathology*. 2015. 68(10): 771-787. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203186.
 15. Papworth K., Grankvist K., Ljungberg B., Rasmuson T. Parathyroid hormone-related protein and serum calcium in patients with renal cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2005. 26(4): 201-206. doi: 10.1159/000086953.
 16. Bilezikian J.P., Cusano N.E., Khan A.A., Liu J.-M., Marcocci C., Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nature reviews Disease primers*. 2016. 2: 16033-16033. doi: 10.1038/nrdp.2016.33.
 17. Walker M.D., Bilezikian J.P. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine*. 2017. 55(1): 3-5. doi: 10.1007/s12020-016-1169-1.
 18. Wermers R.A. The Rise and Fall of Primary Hyperparathyroidism: A Population-Based Study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med*. 1997. 126(6): 433. doi: 10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00003.
 19. Khan A.A., Hanley D.A., Rizzoli R., Bollerslev J., Young J.E.M., Rejnmark L., Thakker R., D'Amour P., Paul T., Van Uum S., Shrayyef M.Z., Goltzman D., Kaiser S., Cusano N.E., Bouillon R., Mosekilde L., Kung A.W., Rao S.D., Bhadada S.K., Clarke B.L., Liu J., Duh Q., Lewiecki E.M., Bandeira F., Eastell R., Marcocci C., Silverberg S.J., Udelsman R., Davison K.S., Potts J.T., Jr., Brandi M.L., Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017. 28(1): 1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2.
 20. Clarke B.L. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Parathyroid Disorders: S. Karger AG*; 2018. p. 13-22.
 21. Palestro C.J., Tomas M.B., Tronco G.G. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med*. 2005. 35(4): 266-276. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2005.06.001.
 22. Lofrese J.J., Basit H., Lappin S.L. Physiology, Parathyroid. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
 23. Vestergaard P., Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003. 327(7414): 530-534. doi: 10.1136/bmj.327.7414.530.
 24. Fang W.-L., Tseng L.-M., Chen J.-Y., Chiou S.-Y., Chou Y.-H., Wu C.-W., Lee C.-H. The management of high-risk patients with primary hyperparathyroidism – minimally invasive

- parathyroidectomy vs. medical treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008. 68(4): 520-528. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03076.x.
25. Rao D.S., Phillips E.R., Divine G.W., Talpos G.B. Randomized Controlled Clinical Trial of Surgery Versus No Surgery in Patients with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. 89(11): 5415-5422. doi: 10.1210/jc.2004-0028.
26. Schillaci G., Pucci G., Pirro M., Monacelli M., Scarponi A.M., Manfredelli M.R., Rondelli F., Avenia N., Mannarino E. Large-artery stiffness: A reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism. *Atherosclerosis*. 2011. 218(1): 96-101. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.010.
27. Akerstrom G., Rastad J., Ljunghall S., Johansson H. Clinical and experimental advances in sporadic primary hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand*. 1990. 156(1): 23-28.
28. Coker L.H., Rorie K., Cantley L., Kirkland K., Stump D., Burbank N., Tembreull T., Williamson J., Perrier N. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg*. 2005. 242(5): 642-650. doi: 10.1097/01.sla.0000186337.83407.ec.
29. Morris G.S., Grubbs E.G., Hearon C.M., Gantela S., Lee J.E., Evans D.B., Holmes H.M., Busaidy N.L., Jimenez C., Perrier N.D. Parathyroidectomy Improves Functional Capacity in “Asymptomatic” Older Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2010. 251(5): 832-837. doi: 10.1097/sla.0b013e3181d76bb3.
30. Amin A.L., Wang T.S., Wade T.J., Yen T.W.F. Normal PTH Levels in Primary Hyperparathyroidism: Still the Same Disease? *Ann Surg Oncol*. 2011. 18(12): 3437-3442. doi: 10.1245/s10434-011-1744-x.
31. Christensen S.E., Nissen P.H., Vestergaard P., Heickendorff L., Brixen K., Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008. 69(5): 713-720. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03259.x.
32. Nordenström E., Katzman P., Bergenfelz A. Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH. *Clin Biochem*. 2011. 44(10-11): 849-852. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.04.002.
33. Баранова И.А., Зыкова Т.А. Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз - «новая эра» в диагностике старого заболевания. *Проблемы эндокринологии*. 2017. 63(4): 236-244.
34. Silverberg S.J., Lewiecki E.M., Mosekilde L., Peacock M., Rubin M.R. Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009. 94(2): 351-365. doi: 10.1210/jc.2008-1760.
35. Martinez I., Saracho R., Montenegro J., Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*. 1997. 29(4): 496-502. doi: 10.1016/s0272-6386(97)90330-9.

36. Walker M.D., Dempster D.W., McMahon D.J., Udesky J., Shane E., Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. 97(5): 1501-1507. doi: 10.1210/jc.2011-3072.
37. Bandeira F., Caldas G., Freese E., Griz L., Faria M., Bandeira C. Relationship Between Serum Vitamin D Status and Clinical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine Practice.* 2002. 8(4): 266-270. doi: 10.4158/ep.8.4.266.
38. Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2010. 54(2): 106-109. doi: 10.1590/s0004-27302010000200004.
39. Moosgaard B., Vestergaard P., Heickendorff L., Melsen F., Christiansen P., Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005. 63(5): 506-513. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02371.x.
40. Hedback G.M., Oden A.S. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med.* 2002. 251(6): 476-483. doi: 10.1046/j.1365-2796.2002.00984.x.
41. Tassone F., Gianotti L., Emmolo I., Ghio M., Borretta G. Glomerular Filtration Rate and Parathyroid Hormone Secretion in Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009. 94(11): 4458-4461. doi: 10.1210/jc.2009-0587.
42. Wang W.-H., Chen L.-W., Lee C.-C., Sun C.-Y., Shyu Y.-C., Hsu H.-R., Chien R.-N., Wu I.W. Association between Parathyroid Hormone, 25 (OH) Vitamin D, and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Biomed Res Int.* 2017. 2017: 7435657-7435657. doi: 10.1155/2017/7435657.
43. Yamashita H., Noguchi S., Uchino S., Watanabe S., Murakami T., Ogawa T., Masatsugu T., Takamatsu Y., Miyatake E., Yamashita H. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology.* 2003. 597-602. doi: 10.1530/eje.0.1480597.
44. Coe F.L., Canterbury J.M., Firpo J.J., Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1973. 52(1): 134-142. doi: 10.1172/JCI107156.
45. Balsa J.A., Botella-Carretero J.I., Peromingo R., Zamarrón I., Arrieta F., Muñoz-Malo T., Vázquez C. Role of calcium malabsorption in the development of secondary hyperparathyroidism after biliopancreatic diversion. *J Endocrinol Invest.* 2008. 31(10): 845-850. doi: 10.1007/bf03346429.
46. Selby P.L., Davies M., Adams J.E., Mawer E.B. Bone Loss in Celiac Disease Is Related to Secondary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1999. 14(4): 652-657. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.4.652.
47. Lowe H., McMahon D.J., Rubin M.R., Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Further Characterization of a New Clinical Phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007. 92(8): 3001-3005. doi: 10.1210/jc.2006-2802.

48. Makras P., Polyzos S.A., Papatheodorou A., Kokkoris P., Chatzifotiadis D., Anastasilakis A.D. Parathyroid hormone changes following denosumab treatment in postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013. 79(4): 499-503. doi: 10.1111/cen.12188.
49. Mallette L.E., Khouri K., Zengotita H., Hollis B.W., Malini S. Lithium Treatment Increases Intact and Midregion Parathyroid Hormone and Parathyroid Volume*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1989. 68(3): 654-660. doi: 10.1210/jcem-68-3-654.
50. 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. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2019. Т. 15. № 1. С. 19-29.
51. Cipriani C., Biamonte F., Costa A.G., Zhang C., Biondi P., Diacinti D., Pepe J., Piemonte S., Scillitani A., Minisola S., Bilezikian J.P. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. 100(4): 1309-1315. doi: 10.1210/jc.2014-3708.
52. Untch B.R., Adam M.A., Scheri R.P., Bennett K.M., Dixit D., Webb C., Leight G.S., Jr., Olson J.A., Jr. Surgeon-performed ultrasound is superior to ⁹⁹Tc-sestamibi scanning to localize parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: results in 516 patients over 10 years. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011. 212(4): 522-531. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.038.
53. Carlier T., Oudoux A., Mirallié E., Seret A., Daumy I., Leux C., Bodet-Milin C., Kraeber-Bodéré F., Ansquer C. ^{99m}Tc-MIBI pinhole SPECT in primary hyperparathyroidism: comparison with conventional SPECT, planar scintigraphy and ultrasonography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008. 35(3): 637-643. doi: 10.1007/s00259-007-0625-9.
54. Witteveen J.E., van Thiel S., Romijn J.A., Hamdy N.A.T. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *European Journal of Endocrinology*. 2013. 168(3): R45-R53. doi: 10.1530/eje-12-0528.
55. Ruda J.M., Hollenbeak C.S., Stack B.C. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2005. 132(3): 359-372. doi: 10.1016/j.otohns.2004.10.005.
56. Agha A., Hornung M., Schlitt H.J., Stroszczynski C., Jung E.-M. The role of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in comparison with ^{99m}Technetium-sestamibi scintigraphy for localization diagnostic of primary hyperparathyroidism. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014. 58(4): 515-520. doi: 10.3233/ch-131800.
57. Паша С.П. Клиническая значимость радионуклидных методов визуализации парашитовидных желез при гиперпаратиреозе. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2015. 5(3): 11-21.

58. Eslamy H.K., Ziessman H.A. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics*. 2008. 28(5): 1461-1476. doi: 10.1148/rg.285075055.
59. Wong K.K., Fig L.M., Gross M.D., Dwamena B.A. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT. *Nucl Med Commun*. 2015. 36(4): 363-375. doi: 10.1097/mnm.0000000000000262.
60. Lavelly W.C., Goetze S., Friedman K.P., Leal J.P., Zhang Z., Garret-Mayer E., Dackiw A.P., Tufano R.P., Zeiger M.A., Ziessman H.A. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and Planar Imaging with Single- and Dual-Phase 99mTc-Sestamibi Parathyroid Scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007. 48(7): 1084-1089. doi: 10.2967/jnumed.107.040428.
61. Listewnik M.H., Piwowarska-Bilska H., Safranow K., Ostrowski M., Iwanowski J., Chosia M., Birkenfeld B. The diagnostic value of dual-phase SPECT/CT scintigraphy based on transport kinetics of 99mTc-sestamibi confirmed with histopathological findings in patients with secondary hyperparathyroidism - practical consideration. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2020. 23(2): 71-77. doi: 10.5603/NMR.a2020.0017.
62. Li P., Liu Q., Tang D., Zhu Y., Xu L., Sun X., Song S. Lesion based diagnostic performance of dual phase (99m)Tc-MIBI SPECT/CT imaging and ultrasonography in patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Med Imaging*. 2017. 17(1): 60. doi: 10.1186/s12880-017-0235-3.
63. Zhen L., Li H., Liu X., Ge B.H., Yan J., Yang J. The application of SPECT/CT for preoperative planning in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun*. 2013. 34(5): 439-444. doi: 10.1097/MNM.0b013e32835f9447.
64. Haciyanli M., Lal G., Morita E., Duh Q.-Y., Kebebew E., Clark O.H. Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003. 197(5): 739-746. doi: 10.1016/s1072-7515(03)00676-8.
65. Lumachi F., Zucchetta P., Marzola M.C., Boccagni P., Angelini F., Bui F., D'Amico D.F., Favia G. 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. 755-760. doi: 10.1530/eje.0.1430755.
66. Kluijfhout W.P., Pasternak J.D., Drake F.T., Beninato T., Gosnell J.E., Shen W.T., Duh Q.-Y., Allen I.E., Vriens M.R., de Keizer B., Pampaloni M.H., Suh I. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2016. 401(7): 925-935. doi: 10.1007/s00423-016-1425-0.
67. Noureldine S.I., Aygun N., Walden M.J., Hassoon A., Gujar S.K., Tufano R.P. Multiphase computed tomography for localization of parathyroid disease in patients with primary hyperparathyroidism: How many phases do we really need? *Surgery*. 2014. 156(6): 1300-1307. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.002.

68. Wakamatsu H., Noguchi S., Yamashita H., Tamura S., Jinnouchi S., Nagamachi S., Futami S. Parathyroid scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI and ¹²³I subtraction: a comparison with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Nucl Med Commun.* 2003. 24(7): 755-762. doi: 10.1097/00006231-200307000-00004.
69. Beggs A.D., Hain S.F. Localization of parathyroid adenomas using ¹¹C-methionine positron emission tomography. *Nucl Med Commun.* 2005. 26(2): 133-136. doi: 10.1097/00006231-200502000-00009.
70. Chen Y.H., Chen H.T., Lee M.C., Liu S.H., Wang L.Y., Lue K.H., Chan S.C. Preoperative F-18 fluorocholine PET/CT for the detection of hyperfunctioning parathyroid glands in patients with secondary or tertiary hyperparathyroidism: comparison with Tc-99m sestamibi scan and neck ultrasound. *Ann Nucl Med.* 2020. 34(8): 527-537. doi: 10.1007/s12149-020-01479-2.
71. Parvinian A., Martin-Macintosh E.L., Goenka A.H., Durski J.M., Mullan B.P., Kemp B.J., Johnson G.B. (11)C-Choline PET/CT for Detection and Localization of Parathyroid Adenomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2018. 210(2): 418-422. doi: 10.2214/AJR.17.18312.
72. Noltes M.E., Kruijff S., Jansen L., Westerlaan H.E., Zandee W.T., Dierckx R., Brouwers A.H. A retrospective analysis of the diagnostic performance of (11)C-choline PET/CT for detection of hyperfunctioning parathyroid glands after prior negative or discordant imaging in primary hyperparathyroidism. *EJNMMI Res.* 2021. 11(1): 32. doi: 10.1186/s13550-021-00778-7.
73. Treglia G., Piccardo A., Imperiale A., Strobel K., Kaufmann P.A., Prior J.O., Giovanella L. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019. 46(3): 751-765. doi: 10.1007/s00259-018-4123-z.
74. Cuderman A., Senica K., Rep S., Hocevar M., Kocjan T., Sever M.J., Zaletel K., Lezaic L. (18)F-Fluorocholine PET/CT in Primary Hyperparathyroidism: Superior Diagnostic Performance to Conventional Scintigraphic Imaging for Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands. *J Nucl Med.* 2020. 61(4): 577-583. doi: 10.2967/jnumed.119.229914.
75. Lopez-Mora D.A., Sizova M., Estorch M., Flotats A., Camacho V., Fernandez A., Abouzian S., Fuentes-Ocampo F., Garcia J.I.P., Ballesteros A.I.C., Duch J., Domenech A., Duarte A.M., Carrio I. Superior performance of 18F-fluorocholine digital PET/CT in the detection of parathyroid adenomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020. 47(3): 572-578. doi: 10.1007/s00259-020-04680-7.
76. Kluijfhout W.P., Pasternak J.D., Drake F.T., Beninato T., Gosnell J.E., Shen W.T., Duh Q.Y., Allen I.E., Vriens M.R., de Keizer B., Pampaloni M.H., Suh I. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2016. 401(7): 925-935. doi: 10.1007/s00423-016-1425-0.
77. Noltes M.E., Coester A.M., van der Horst-Schrivers A.N.A., Dorgelo B., Jansen L., Noordzij W., Lemstra C., Brouwers A.H., Kruijff S. Localization of parathyroid adenomas using (11)C-methionine pet after prior inconclusive imaging. *Langenbecks Arch Surg.* 2017. 402(7): 1109-1117. doi: 10.1007/s00423-017-1549-x.

78. Weber T., Gottstein M., Schwenzer S., Beer A., Luster M. Is C-11 Methionine PET/CT Able to Localise Sestamibi-Negative Parathyroid Adenomas? *World J Surg.* 2017. 41(4): 980-985. doi: 10.1007/s00268-016-3795-4.
79. Prior J.O. New scintigraphic methods for parathyroid imaging. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015. 76(2): 145-147. doi: 10.1016/j.ando.2015.03.026.
80. Silverberg S.J., Shane E., Jacobs T.P., Siris E., Bilezikian J.P. A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery. *New England Journal of Medicine.* 1999. 341(17): 1249-1255. doi: 10.1056/nejm199910213411701.
81. Kouvaraki M.A., Greer M., Sharma S., Beery D., Armand R., Lee J.E., Evans D.B., Perrier N.D. Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: Practice patterns of endocrine surgery. *Surgery.* 2006. 139(4): 527-534. doi: 10.1016/j.surg.2005.09.006.
82. Khosla S., Melton L.J., Wermers R.A., Crowson C.S., O'Fallon W.M., Riggs B.L. Primary Hyperparathyroidism and the Risk of Fracture: A Population-Based Study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1999. 14(10): 1700-1707. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.10.1700.
83. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Nephrolithiasis and Renal Calcifications in Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011. 96(8): 2377-2385. doi: 10.1210/jc.2011-0569.
84. Tassone F., Guarnieri A., Castellano E., Baffoni C., Attanasio R., Borretta G. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015. 100(8): 3069-3073. doi: 10.1210/jc.2015-2132.
85. Vestergaard P., Mosekilde L. Fractures in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Nationwide Follow-up Study of 1201 Patients. *World J Surg.* 2003. 27(3): 343-349. doi: 10.1007/s00268-002-6589-9.
86. VanderWalde L.H., Liu I.-L.A., Haigh P.I. Effect of Bone Mineral Density and Parathyroidectomy on Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2008. 33(3): 406-411. doi: 10.1007/s00268-008-9720-8.
87. Vestergaard P., Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med.* 2004. 255(1): 108-114. doi: 10.1046/j.0954-6820.2003.01237.x.
88. Salahudeen A.K., Thomas T.H., Sellars L., Tapster S., Keavey P., Farndon J.R., Johnston I.D.A., Wilkinson R. Hypertension and renal dysfunction in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Clinical Science.* 1989. 76(3): 289-296. doi: 10.1042/cs0760289.
89. Belli M., Martin R.M., Brescia M.D.G., Nascimento C.P., Jr., Massoni Neto L.M., Arap S.S., Ferraz-de-Souza B., Moyses R.M.A., Peacock M., Montenegro F.L.M. Acute and long-term kidney function after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *PLoS One.* 2020. 15(12): e0244162. doi: 10.1371/journal.pone.0244162.
90. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res.* 2002. 17 Suppl 2: N87-94.

91. Allendorf J., DiGorgi M., Spanknebel K., Inabnet W., Chabot J., LoGerfo P. 1112 Consecutive Bilateral Neck Explorations for Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2007. 31(11): 2075-2080. doi: 10.1007/s00268-007-9068-5.
92. Venkat R., Kouniavsky G., Tufano R.P., Schneider E.B., Dackiw A.P.B., Zeiger M.A. Long-Term Outcome in Patients with Primary Hyperparathyroidism who Underwent Minimally Invasive Parathyroidectomy. *World J Surg.* 2011. 36(1): 55-60. doi: 10.1007/s00268-011-1344-8.
93. Aspinall S.R., Boase S., Malycha P. Long-Term Symptom Relief from Primary Hyperparathyroidism Following Minimally Invasive Parathyroidectomy. *World J Surg.* 2010. 34(9): 2223-2227. doi: 10.1007/s00268-010-0687-x.
94. Lombardi C.P., Raffaelli M., Traini E., De Crea C., Corsello S.M., Bellantone R. Video-Assisted Minimally Invasive Parathyroidectomy: Benefits and Long-Term Results. *World J Surg.* 2009. 33(11): 2266-2281. doi: 10.1007/s00268-009-9931-7.
95. Suliburk J.W., Sywak M.S., Sidhu S.B., Delbridge L.W. 1000 minimally invasive parathyroidectomies without intra-operative parathyroid hormone measurement: lessons learned. *ANZ Journal of Surgery.* 2010. 81(5): 362-365. doi: 10.1111/j.1445-2197.2010.05488.x.
96. Casara D., Rubello D., Pelizzo M., Shapiro B. Clinical role of ^{99m}TcO₄/MIBI scan, ultrasound and intra-operative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med.* 2001. 28(9): 1351-1359. doi: 10.1007/s002590100564.
97. Casara D., Rubello D., Piotto A., Pelizzo M.R. ^{99m}Tc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroid surgery planned on the basis of a preoperative combined ^{99m}Tc-pertechnetate/^{99m}Tc-MIBI and ultrasound imaging protocol. *Eur J Nucl Med.* 2000. 27(9): 1300-1304. doi: 10.1007/s002590000297.
98. Purcell G.P. Parathyroid Localization With High-Resolution Ultrasound and Technetium Tc ^{99m} Sestamibi. *Archives of Surgery.* 1999. 134(8): 824. doi: 10.1001/archsurg.134.8.824.
99. Almquist M., Isaksson E., Clyne N. The treatment of renal hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer.* 2020. 27(1): R21-R34. doi: 10.1530/ERC-19-0284.
100. Lau W.L., Obi Y., Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018. 13(6): 952-961. doi: 10.2215/CJN.10390917.
101. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003. 42(4 Suppl 3): S1-201.
102. Pitt S.C., Sippel R.S., Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin North Am.* 2009. 89(5): 1227-1239. doi: 10.1016/j.suc.2009.06.011.
103. Ozmen T., Manukyan M., Sen S., Kahveci A., Yegen C., Gulluoglu B.M. Is three-gland-or-less parathyroidectomy a clinical failure for secondary hyperparathyroidism? *Ulus Cerrahi Derg.* 2014. 30(4): 201-206. doi: 10.5152/UCD.2014.2154.
104. Saliba W., El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med.* 2009. 22(5): 574-581. doi: 10.3122/jabfm.2009.05.090026.

105. Richards M.L., Wormuth J., Bingener J., Sirinek K. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery*. 2006. 139(2): 174-180. doi: 10.1016/j.surg.2005.08.036.
106. Tominaga Y., Matsuoka S., Uno N. Surgical and medical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continuous dialysis. *World J Surg*. 2009. 33(11): 2335-2342. doi: 10.1007/s00268-009-9943-3.
107. Taieb D., Urena-Torres P., Zanotti-Fregonara P., Rubello D., Ferretti A., Henter I., Henry J.F., Schiavi F., Opocher G., Blickman J.G., Colletti P.M., Hindie E. Parathyroid scintigraphy in renal hyperparathyroidism: the added diagnostic value of SPECT and SPECT/CT. *Clin Nucl Med*. 2013. 38(8): 630-635. doi: 10.1097/RLU.0b013e31829af5bf.
108. Uchiyama T., Ohkido I., Nakashima A., Saito Y., Okabe M., Yokoo T. Severe chronic kidney disease environment reduced calcium-sensing receptor expression in parathyroid glands of adenine-induced rats even without high phosphorus diet. *BMC Nephrol*. 2020. 21(1): 219. doi: 10.1186/s12882-020-01880-z.
109. Yang L., Weaver V., Smith J.P., Bingaman S., Hartman T.J., Cantorna M.T. Therapeutic effect of vitamin d supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013. 4: e33. doi: 10.1038/ctg.2013.1.
110. Nuti R., Martini G., Valenti R., Giovani S., Salvadori S., Avanzati A. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med*. 2001. 250(4): 361-366. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00895.x.
111. Chakhtoura M.T., Nakhoul N.N., Shawwa K., Mantzoros C., El Hajj Fuleihan G.A. Hypovitaminosis D in bariatric surgery: A systematic review of observational studies. *Metabolism*. 2016. 65(4): 574-585. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.004.
112. Aggarwal A., Yadav A.K., Ramachandran R., Kumar V., Kumar V., Sachdeva N., Khandelwal N., Jha V. Bioavailable vitamin D levels are reduced and correlate with bone mineral density and markers of mineral metabolism in adults with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2016. 21(6): 483-489. doi: 10.1111/nep.12638.
113. Grober U., Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol*. 2012. 4(2): 158-166. doi: 10.4161/derm.20731.
114. Da W., Tao L., Zhu Y. The Role of Osteoclast Energy Metabolism in the Occurrence and Development of Osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. 12: 675385. doi: 10.3389/fendo.2021.675385.
115. Giustina A., Adler R.A., Binkley N., Bollerslev J., Bouillon R., Dawson-Hughes B., Ebeling P.R., Feldman D., Formenti A.M., Lazaretti-Castro M., Marcocci C., Rizzoli R., Sempos C.T., Bilezikian J.P. Consensus statement from 2(nd) International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020. 21(1): 89-116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w.
116. Giustina A., Bouillon R., Binkley N., Sempos C., Adler R.A., Bollerslev J., Dawson-Hughes B., Ebeling P.R., Feldman D., Heijboer A., Jones G., Kovacs C.S., Lazaretti-Castro M., Lips P., Marcocci C., Minisola S., Napoli N., Rizzoli R., Scragg R., White J.H., Formenti A.M., Bilezikian

- J.P. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBMR Plus*. 2020. 4(12): e10417. doi: 10.1002/jbm4.10417.
117. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Eastell R., Silverberg S.J., Udelsman R., Marcocci C., Potts J.T., Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. 99(10): 3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
118. Eisner B.H., Ahn J., Stoller M.L. Differentiating Primary from Secondary Hyperparathyroidism in Stone Patients: The “Thiazide Challenge”. *Journal of Endourology*. 2009. 23(2): 191-192. doi: 10.1089/end.2008.0567.
119. Björkman M., Sorva A., Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: A systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009. 48(2): 160-166. doi: 10.1016/j.archger.2007.12.005.
120. Saliba W., Barnett O., Rennert H.S., Lavi I., Rennert G. The Relationship Between Serum 25(OH)D and Parathyroid Hormone Levels. *Am J Med*. 2011. 124(12): 1165-1170. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.009.
121. Efareed B., Sani R., Tahiri L., Smahi M., Mazaz K., Ousadden A., Chbani L. Comparative analysis of clinicopathologic features between adenoma and hyperplasia in surgically treated patients for hyperparathyroidism: A retrospective study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021. 71: 102929. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102929>.
122. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Ковалева Е.В. Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза. *Ожирение и метаболизм*. 2017. Т. 14. № 3. С. 48-53.
123. Drueke T.B. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2000. 11(6): 1141-1152. doi: 10.1681/ASN.V1161141.
124. Yamaguchi S., Yachiku S., Morikawa M. Analysis of proliferative activity of the parathyroid glands using proliferating cell nuclear antigen in patients with hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997. 82(8): 2681-2688. doi: 10.1210/jcem.82.8.4117.
125. Demiralay E., Altaca G., Demirhan B. Morphological evaluation of parathyroid adenomas and immunohistochemical analysis of PCNA and Ki-67 proliferation markers. *Turk Patoloji Derg*. 2011. 27(3): 215-220. doi: 10.5146/tjpath.2011.01078.
126. Yano S., Sugimoto T., Tsukamoto T., Chihara K., Kobayashi A., Kitazawa S., Maeda S., Kitazawa R. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2000. 58(5): 1980-1986. doi: 10.1111/j.1523-1755.2000.00370.x.
127. Canadillas S., Canalejo A., Santamaria R., Rodriguez M.E., Estepa J.C., Martin-Malo A., Bravo J., Ramos B., Aguilera-Tejero E., Rodriguez M., Almaden Y. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol*. 2005. 16(7): 2190-2197. doi: 10.1681/ASN.2004080657.

128. McCann L.M., Beto J. Roles of calcium-sensing receptor and vitamin d receptor in the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism. *J Ren Nutr.* 2010. 20(3): 141-150. doi: 10.1053/j.jrn.2010.01.004.
129. Tripkovic L., Lambert H., Hart K., Smith C.P., Bucca G., Penson S., Chope G., Hypponen E., Berry J., Vieth R., Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012. 95(6): 1357-1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070.
130. Binkley N., Gemar D., Engelke J., Gangnon R., Ramamurthy R., Krueger D., Drezner M.K. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. 96(4): 981-988. doi: 10.1210/jc.2010-0015.
131. Romagnoli E., Mascia M.L., Cipriani C., Fassino V., Mazzei F., D'Erasmo E., Carnevale V., Scillitani A., Minisola S. Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. 93(8): 3015-3020. doi: 10.1210/jc.2008-0350.
132. Tokumoto M., Taniguchi M. [The mechanisms of parathyroid hyperplasia and its regression]. *Clin Calcium.* 2007. 17(5): 665-676. doi: CliCa0705665676.
133. Lou I., Foley D., Odorico S.K., Levenson G., Schneider D.F., Sippel R., Chen H. How Well Does Renal Transplantation Cure Hyperparathyroidism? *Ann Surg.* 2015. 262(4): 653-659. doi: 10.1097/SLA.0000000000001431.
134. Hirai T., Nakashima A., Takasugi N., Yorioka N. Association of nodular hyperplasia with resistance to cinacalcet therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2010. 14(6): 577-582. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00843.x.
135. Jager M.D., Serttas M., Beneke J., Muller J.A., Schrem H., Kaltenborn A., Ramackers W., Ringe B.P., Gwiasda J., Trankenschuh W., Klempnauer J., Scheumann G.F.W. Risk-factors for nodular hyperplasia of parathyroid glands in sHPT patients. *PLoS One.* 2017. 12(10): e0186093. doi: 10.1371/journal.pone.0186093.
136. Артемова А.М., Сморщок В.Н., Кузнецов Н.С., Д.Г. Б. Возможности УЗ-томографии в диагностике вторичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ.* 2001. Т. 3. № 2. С. 147-161.
137. Ferlin G., Borsato N., Camerani M., Conte N., Zotti D. New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J Nucl Med.* 1983. 24(5): 438-441.
138. Coakley A.J., Kettle A.G., Wells C.P., O'Doherty M.J., Collins R.E. 99Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun.* 1989. 10(11): 791-794. doi: 10.1097/00006231-198911000-00003.
139. O'Doherty M.J., Kettle A.G., Wells P., Collins R.E., Coakley A.J. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med.* 1992. 33(3): 313-318.
140. Wakamatsu H., Noguchi S., Yamashita H., Yamashita H., Tamura S., Jinnouchi S., Nagamachi S., Futami S. Technetium-99m tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: a direct comparison with

- (99m)Tc-MIBI, (201)Tl, MRI and US. *Eur J Nucl Med*. 2001. 28(12): 1817-1827. doi: 10.1007/s002590100627.
141. Dugonjic S., Cerovic S., Jankovic Z., Ajdinovic B. Correlation of subtraction parathyroid scintigraphy with weight, pathohistologic finding and oxyphil cell content of parathyroid glands in parathyroid hyperplasia. *Vojnosanit Pregl*. 2012. 69(4): 345-352.
142. Kao A., Shiau Y.C., Tsai S.C., Wang J.J., Ho S.T. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging for parathyroid adenoma: relationship to P-glycoprotein or multidrug resistance-related protein expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002. 29(8): 1012-1015. doi: 10.1007/s00259-002-0817-2.
143. Pons F., Torregrosa J.V., Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Commun*. 2003. 24(2): 121-124. doi: 10.1097/00006231-200302000-00003.
144. Hindie E., Melliere D., Jeanguillaume C., Perlemuter L., Chehade F., Galle P. Parathyroid imaging using simultaneous double-window recording of technetium-99m-sestamibi and iodine-123. *J Nucl Med*. 1998. 39(6): 1100-1105.
145. Gunasekaran S., Wallace H., Snowden C., Mikl D., England R.J. Parathyroid ectopia: development of a surgical algorithm based on operative findings. *J Laryngol Otol*. 2015. 129(11): 1115-1120. doi: 10.1017/S0022215115002273.
146. Dontu V.S., Kettle A.G., O'Doherty M.J., Coakley A.J. Optimization of parathyroid imaging by simultaneous dual energy planar and single photon emission tomography. *Nucl Med Commun*. 2004. 25(11): 1089-1093. doi: 10.1097/00006231-200411000-00004.
147. Neumann D.R., Esselstyn C.B., Jr., Madera A., Wong C.O., Lieber M. Parathyroid detection in secondary hyperparathyroidism with 123I/99mTc-sestamibi subtraction single photon emission computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998. 83(11): 3867-3871. doi: 10.1210/jcem.83.11.5241.
148. Asseeva P., Paladino N.C., Guerin C., Castinetti F., Vaillant-Lombard J., Abdullah A.E., Farman-Ara B., Loundou A., Sebag F., Taieb D. Value of (123)I/(99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy with subtraction SPECT/CT in primary hyperparathyroidism for directing minimally invasive parathyroidectomy. *Am J Surg*. 2019. 217(1): 108-113. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.06.027.
149. Neumann D.R., Obuchowski N.A., Difilippo F.P. Preoperative 123I/99mTc-sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med*. 2008. 49(12): 2012-2017. doi: 10.2967/jnumed.108.054858.
150. Hindie E., Ugur O., Fuster D., O'Doherty M., Grassetto G., Urena P., Kettle A., Gulec S.A., Pons F., Rubello D., Parathyroid Task Group of the E. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009. 36(7): 1201-1216. doi: 10.1007/s00259-009-1131-z.
151. Geatti O., Shapiro B., Orsolon P.G., Proto G., Guerra U.P., Antonucci F., Gasparini D. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Eur J Nucl Med*. 1994. 21(1): 17-22. doi: 10.1007/BF00182301.

152. Rubello D., Saladini G., Casara D., Borsato N., Toniato A., Piotto A., Bernante P., Pelizzo M.R. Parathyroid imaging with pertechnetate plus perchlorate/MIBI subtraction scintigraphy: a fast and effective technique. *Clin Nucl Med.* 2000. 25(7): 527-531. doi: 10.1097/00003072-200007000-00007.
153. Taillefer R., Boucher Y., Potvin C., Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med.* 1992. 33(10): 1801-1807.
154. Fjeld J.G., Erichsen K., Pfeffer P.F., Clausen O.P., Rootwelt K. Technetium-99m-tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: a comparison with sestamibi. *J Nucl Med.* 1997. 38(6): 831-834.
155. Martinez-Rodriguez I., Banzo I., Quirce R., Jimenez-Bonilla J., Portilla-Quattrociocchi H., Medina-Quiroz P., De Arcocha M., Carril J.M. Early planar and early SPECT Tc-99m sestamibi imaging: can it replace the dual-phase technique for the localization of parathyroid adenomas by omitting the delayed phase? *Clin Nucl Med.* 2011. 36(9): 749-753. doi: 10.1097/RLU.0b013e318217568a.
156. Chen C.C., Holder L.E., Scovill W.A., Tehan A.M., Gann D.S. Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetate/sestamibi subtraction, double-phase technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-sestamibi SPECT. *J Nucl Med.* 1997. 38(6): 834-839.
157. Koljevic Markovic A., Jankovic M.M., Markovic I., Pupic G., Dzodic R., Delaloye A.B. Parathyroid dual tracer subtraction scintigraphy: small regions method for quantitative assessment of parathyroid adenoma uptake. *Ann Nucl Med.* 2014. 28(8): 736-745. doi: 10.1007/s12149-014-0867-0.
158. O'Doherty M.J., Kettle A.G. Parathyroid imaging: preoperative localization. *Nucl Med Commun.* 2003. 24(2): 125-131. doi: 10.1097/00006231-200302000-00004.
159. Nichols K.J., Tomas M.B., Tronco G.G., Palestro C.J. Sestamibi parathyroid scintigraphy in multigland disease. *Nucl Med Commun.* 2012. 33(1): 43-50. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834bfeb1.
160. Maccora D., Rizzo V., Fortini D., Mariani M., Giraldi L., Giordano A., Bruno I. 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.
161. Cheung K., Wang T.S., Farrokhyar F., Roman S.A., Sosa J.A. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2012. 19(2): 577-583. doi: 10.1245/s10434-011-1870-5.
162. Nam M., Jeong H.S., Shin J.H. Differentiation of parathyroid carcinoma and adenoma by preoperative ultrasonography. *Acta Radiol.* 2017. 58(6): 670-675. doi: 10.1177/0284185116666418.
163. Treglia G., Sadeghi R., Schalin-Jäntti C., Caldarella C., Ceriani L., Giovanella L., Eisele D.W. 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*. 2015. 38(S1): E2159-E2172. doi: 10.1002/hed.24027.

164. Tay D., Das J.P., Yeh R. Preoperative Localization for Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Review. *Biomedicines*. 2021. 9(4): 390. doi: 10.3390/biomedicines9040390.

165. Sukan A., Reyhan M., Aydin M., Yapar A.F., Sert Y., Canpolat T., Aktas A. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann Nucl Med*. 2008. 22(2): 123-131. doi: 10.1007/s12149-007-0086-z.

166. Patel C.N., Salahudeen H.M., Lansdown M., Scarsbrook A.F. Clinical utility of ultrasound and ^{99m}Tc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol*. 2010. 65(4): 278-287. doi: 10.1016/j.crad.2009.12.005.

167. Stanciu M., Boicean L.C., Popa F.L. The role of combined techniques of scintigraphy and SPECT/CT in the diagnosis of primary hyperparathyroidism: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019. 98(4): e14154. doi: 10.1097/MD.00000000000014154.

168. Faqeeh J., Hassine H., Daghistani T., Nasr H., Farghaly H. Correlation between Tc-99m MIBI parathyroid scan findings and parathormon and calcium levels in patients with hyperparathyroidism. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019. 60(1): 2017. doi: 10.1111/nep.12638.

169. Cordes M., Dworak O., Papadopoulos T., Coerper S., Kuwert T. MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas: correlation with biochemical and histological markers. *Endocr Res*. 2018. 43(3): 141-148. doi: 10.1080/07435800.2018.1437747.

170. Fuster D., Ybarra J., Torregrosa J.V., Setoain X., Martin F., Ortega M.L., Martinez-Osaba M.J., Fuertes S., Pons F. Double-phase parathyroid ^{99m}Tc-Sestamibi scintigraphy in chronic haemodialysis patients: correlation with biochemical markers of parathyroid function. *Nucl Med Commun*. 2003. 24(1): 85-90. doi: 10.1097/00006231-200301000-00019.

171. Ahmetbegovic N., Suljagic N., Katica V. Significance of parathyroid scintigraphy and correlation of findings with parathyroid hormone values in patients undergoing hemodialysis. *Med Glas (Zenica)*. 2017. 14(2): 158-163. doi: 10.17392/864-17.

172. Duarte P.S., Decker H.H., Aldighieri F.C., Brandao C., Alonso G., Vieira J.G. [The relation between serum levels of calcium and PTH and the positivity of parathyroid scintigraphy with sestamibi--analysis of 194 patients]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005. 49(6): 930-937. doi: 10.1590/s0004-27302005000600012.

173. Mshelia D.S., Hatutale A.N., Mokgoro N.P., Nchabaleng M.E., Buscombe J.R., Sathekge M.M. 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.

174. Akin M., Atasever T., Kurukahvecioglu O., Dogan M., Gokaslan D., Poyraz A., Koksall H., Taneri F. Preoperative detection of parathyroid adenomas with Tc-99m MIBI and Tc-99m pertechnetate scintigraphy: histopathological and biochemical correlation with Tc-99m MIBI uptake. *Bratisl Lek Listy*. 2009. 110(3): 166-169.

175. Martin D., Rosen I.B., Ichise M. Evaluation of single isotope technetium 99m-sestamibi in localization efficiency for hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 1996. 172(6): 633-636. doi: 10.1016/s0002-9610(96)00030-x.
176. Fuster D., Ybarra J., Ortin J., Torregrosa J.V., Gilabert R., Setoain X., Paredes P., Duch J., Pons F. Role of pre-operative imaging using 99mTc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006. 33(4): 467-473. doi: 10.1007/s00259-005-0021-2.
177. Giordano A., Rubello D., Casara D. New trends in parathyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 2001. 28(9): 1409-1420. doi: 10.1007/s002590100596.
178. Mullan B.P. Nuclear medicine imaging of the parathyroid. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004. 37(4): 909-939, xi-xii. doi: 10.1016/j.otc.2004.02.019.
179. Weber C.J., Vansant J., Alazraki N., Christy J., Watts N., Phillips L.S., Mansour K., Sewell W., McGarity W.C. Value of technetium 99m sestamibi iodine 123 imaging in reoperative parathyroid surgery. *Surgery.* 1993. 114(6): 1011-1018.
180. Thode J., Juul-Jørgensen B., Bhatia H.M., Kaerulf-Nielsen M., Bartels P.D., Fogh-Andersen N., Siggaard-Andersen O. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. *Scand J Clin Lab Invest.* 1989. 49(3): 217-223. doi: 10.3109/00365518909089086.
181. Cheon M., Choi J.Y., Chung J.H., Lee J.Y., Cho S.K., Yoo J., Park S.B., Lee K.H., Kim B.T. Differential findings of tc-99m sestamibi dual-phase parathyroid scintigraphy between benign and malignant parathyroid lesions in patients with primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Mol Imaging.* 2011. 45(4): 276-284. doi: 10.1007/s13139-011-0103-y.
182. Guilmette J., Sadow P.M. Parathyroid Pathology. *Surgical Pathology Clinics.* 2019. 12(4): 1007-1019. doi: 10.1016/j.path.2019.08.006.
183. Tattera D., Wong L.M., Vikse J., Sanna B., Pękala P., Walocha J., Cirocchi R., Tomaszewski K., Henry B.M. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2019. 404(1): 63-70. doi: 10.1007/s00423-019-01751-8.
184. Zavatta G., Clarke B.L. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Need for a Standardized Clinical Approach. *Endocrinology and Metabolism.* 2021. doi: 10.3803/enm.2021.1061.
185. Schini M., Jacques R., Oakes E., Peel N., Walsh J.S., Eastell R. Normocalcaemic hyperparathyroidism and primary hyperparathyroidism: least significant change for adjusted serum calcium. *European Journal of Endocrinology.* 2021. 184(1): K7-K10. doi: 10.1530/eje-20-0634.
186. Walker M.D., Fleischer J.B., Di Tullio M.R., Homma S., Rundek T., Stein E.M., Zhang C., Taggart T., McMahon D.J., Silverberg S.J. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. 95(5): 2172-2179. doi: 10.1210/jc.2009-2072.

187. Beyer T.D., Chen E.L., Nilubol N., Prinz R.A., Solorzano C.C. Short-term outcomes of parathyroidectomy in patients with or without 25-hydroxy vitamin D insufficiency. *J Surg Res.* 2007. 143(1): 145-150. doi: 10.1016/j.jss.2007.06.009.
188. Shah V.N., Shah C.S., Bhadada S.K., Rao D.S. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014. 80(6): 797-803. doi: 10.1111/cen.12398.
189. Rao D.S., Honasoge M., Divine G.W., Phillips E.R., Lee M.W., Ansari M.R., Talpos G.B., Parfitt A.M. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. 85(3): 1054-1058. doi: 10.1210/jcem.85.3.6440.
190. Kawamoto A., Kato T., Shioi T., Okuda J., Kawashima T., Tamaki Y., Niizuma S., Tanada Y., Takemura G., Narazaki M., Matsuda T., Kimura T. Measurement of technetium-99m sestamibi signals in rats administered a mitochondrial uncoupler and in a rat model of heart failure. *PLoS One.* 2015. 10(1): e0117091. doi: 10.1371/journal.pone.0117091.
191. Chudzinski W., Niderla J., Lasiecka Z., Wilczynski G., Gornicka B., Wasiutynski A., Maczewska J., Kobylecka M., Krolicki L., Durlik M., Nowacka E., Lazarczyk M., Dziunycz P., Milewski L., Nawrot I., Grzela T. P-glycoprotein expression influences the result of 99mTc-MIBI scintigraphy in tertiary hyperparathyroidism. *Int J Mol Med.* 2005. 16(2): 215-219.
192. Grzela T., Chudzinski W., Lazarczyk M., Niderla J., Dziunycz P., Milewski L., Samaha R., Kobylecka M., Miskiewicz J., Bogacka-Zatorska E., Gornicka B., Swiercz P., Jelenska M., Krolicki L. Persisted/recurrent hyperparathyroidism associated with development of multi-drug resistance phenotype and proliferation of parathyroid transplants. *Int J Mol Med.* 2004. 14(4): 595-599.
193. Grzela T., Chudzinski W., Lasiecka Z., Niderla J., Wilczynski G., Gornicka B., Wasiutynski A., Durlik M., Boszczyk A., Brawura-Biskupski-Samaha R., Dziunycz P., Milewski L., Lazarczyk M., Lazarczyk M., Nawrot I. The calcium-sensing receptor and vitamin D receptor expression in tertiary hyperparathyroidism. *Int J Mol Med.* 2006. 17(5): 779-783.
194. Friedman K., Somervell H., Patel P., Melton G.B., Garrett-Mayer E., Dackiw A.P., Civelek A.C., Zeiger M.A. Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative 99mTc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism. *Surgery.* 2004. 136(6): 1199-1204. doi: 10.1016/j.surg.2004.06.047.
195. Piwnica-Worms D., Chiu M.L., Budding M., Kronauge J.F., Kramer R.A., Croop J.M. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res.* 1993. 53(5): 977-984.
196. Mitchell B.K., Cornelius E.A., Zoghbi S., Murren J.R., Ghousoub R., Flynn S.D., Kinder B.K. Mechanism of technetium 99m sestamibi parathyroid imaging and the possible role of p-glycoprotein. *Surgery.* 1996. 120(6): 1039-1045. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80052-3.
197. Arbab A.S., Koizumi K., Toyama K., Araki T. Uptake of technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 in tumor cell lines. *J Nucl Med.* 1996. 37(9): 1551-1556.

198. Lee V.S., Spritzer C.E., Coleman R.E., Wilkinson R.H., Jr., Coogan A.C., Leight G.S., Jr. The complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy for localization of hyperfunctioning parathyroid glands. *AJR Am J Roentgenol.* 1996. 167(6): 1555-1562. doi: 10.2214/ajr.167.6.8956597.
199. Gupta Y., Ahmed R., Happerfield L., Pinder S.E., Balan K.K., Wishart G.C. P-glycoprotein expression is associated with sestamibi washout in primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2007. 94(12): 1491-1495. doi: 10.1002/bjs.5882.
200. Xue J., Liu Y., Ji T., Zhao A., Liang Y., Deng H., Wang Q., Zhang Y., Yang L., Yang A. 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.
201. Прокина В.Е., Василенко Е.И., Шпакова К.Е., Тарасов А.В., Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Диагностическая значимость комплекса радионуклидных и лабораторных методов в выявлении аденом паращитовидных желез при различных формах первичного гиперпаратиреоза. *Кремлевская медицина Клинический вестник.* 2021. № 4. С. 23-30.
202. Прокина В.Е., Аншелес А.А., Тарасов А.В., Волков В.Е., Аметов А.С., Сергиенко В.Б. Сопоставление клинической картины, лабораторных показателей и данных сцинтиграфии у пациентов с различными вариантами первичного и вторичного гиперпаратиреоза. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2022. № 1. С. 24-32.
203. Mazokopakis E.E., Skarakis S.I. Investigating patients with normocalcemic hyperparathyroidism: When is a parathyroid scintigraphy indicated? *World J Nucl Med.* 2019. 18(3): 227-231. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_61_18.
204. Pata G., Casella C., Magri G.C., Lucchini S., Panarotto M.B., Crea N., Giubbini R., Salerni B. Financial and clinical implications of low-energy CT combined with ^{99m}Tc-Technetium-sestamibi SPECT for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2011. 18(9): 2555-2563. doi: 10.1245/s10434-011-1641-3.
205. Прокина В.Е., Аншелес А.А., Тарасов А.В., Аметов А.С., Сергиенко В.Б. Современные возможности однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в выявлении измененных паращитовидных желез у пациентов с первичным и вторичным гиперпаратиреозом. *Вестник российского научного центра рентгенодиологии.* 2022. № 1. С. 1-24.
206. Noussios G., Anagnostis P., Natsis K. Ectopic Parathyroid Glands and their Anatomical, Clinical and Surgical Implications. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2012. 120(10): 604-610. doi: 10.1055/s-0032-1327628.
207. Melloul M., Paz A., Koren R., Cytron S., Feinmesser R., Gal R. ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance. *Eur J Nucl Med.* 2001. 28(2): 209-213. doi: 10.1007/s002590000406.

208. Chen C.C., Skarulis M.C., Fraker D.L., Alexander R., Marx S.J., Spiegel A.M. Technetium-99m-sestamibi imaging before reoperation for primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med.* 1995. 36(12): 2186-2191.
209. Bhatnagar A., Vezza P.R., Bryan J.A., Atkins F.B., Ziessman H.A. Technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy: effect of P-glycoprotein, histology and tumor size on detectability. *J Nucl Med.* 1998. 39(9): 1617-1620.
210. Thompson G.B., Mullan B.P., Grant C.S., Gorman C.A., van Heerden J.A., O'Connor M.K., Goellner J.R., Ilstrup D.M. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: an initial institutional experience. *Surgery.* 1994. 116(6): 966-972; discussion 972-963.
211. Carpentier A., Jeannotte S., Verreault J., Lefebvre B., Bisson G., Mongeau C.J., Maheux P. 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.
212. Kedarisetty S., Fundakowski C., Ramakrishnan K., Dadparvar S. Clinical Value of Tc99m-MIBI SPECT/CT Versus 4D-CT or US in Management of Patients With Hyperparathyroidism. *Ear Nose Throat J.* 2019. 98(3): 149-157. doi: 10.1177/0145561319828668.
213. Patel C.N., Salahudeen H.M., Lansdown M., Scarsbrook A.F. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol.* 2010. 65(4): 278-287. doi: 10.1016/j.crad.2009.12.005.
214. Hung G.U., Wu H.S., Tsai S.C., Kao C.H., Lin W.Y., Lin J.H., Wang S.J. Recurrent hyperfunctioning parathyroid gland demonstrated on radionuclide imaging and an intraoperative gamma probe. *Clin Nucl Med.* 2000. 25(5): 348-350. doi: 10.1097/00003072-200005000-00005.
215. Lomonte C., Buonvino N., Selvaggiolo M., Dassira M., Grasso G., Vernaglione L., Basile C. Sestamibi scintigraphy, topography, and histopathology of parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2006. 48(4): 638-644. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.06.010.
216. Zhang R., Zhang Z., Huang P., Li Z., Hu R., Zhang J., Qiu W., Hu P. Diagnostic performance of ultrasonography, dual-phase (99m)Tc-MIBI scintigraphy, early and delayed (99m)Tc-MIBI SPECT/CT in preoperative parathyroid gland localization in secondary hyperparathyroidism. *BMC Med Imaging.* 2020. 20(1): 91. doi: 10.1186/s12880-020-00490-3.
217. Torregrosa J.V., Felez I., Fuster D. [Usefulness of imaging techniques in secondary hyperparathyroidism]. *Nefrologia.* 2010. 30(2): 158-167. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Jan.10231.