

Факторы, ассоциированные со степенью накопления ^{99m}Tc -МИБИ при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ в опухолях околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе: одномоментное сравнительное исследование

К.Ю. Слащук^{✉1}, М.В. Дегтярев¹, П.О. Румянцев², О.Ю. Реброва^{1,3}, А.Р. Елфимова¹, Л.С. Селиванова¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Первичный гиперпаратиреоз – третье по распространенности эндокринное заболевание после сахарного диабета и патологий щитовидной железы. Хирургическое удаление гиперфункционирующих околощитовидных желез (ОЩЖ) является единственным радикальным методом лечения. Планарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ – это метод, рутинно применяемый с целью предоперационной топической диагностики образований ОЩЖ, и наиболее часто выполняемое радионуклидное исследование при первичном гиперпаратиреозе, обладающее сравнительно невысокими чувствительностью и специфичностью. Для уменьшения числа ложноотрицательных и ложноположительных результатов была разработана методика однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), сочетающая в себе преимущества радионуклидных методов диагностики и компьютерной томографии. Однако остаются не до конца изученными факторы, препятствующие накоплению радиофармпрепарата (РФП) в ОЩЖ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

Цель. Определить факторы, ассоциированные со степенью накопления (интенсивностью захвата) ^{99m}Tc -МИБИ в ОЩЖ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ.

Материалы и методы. В одномоментное сравнительное исследование были включены 186 пациентов с первичным гиперпаратиреозом, которым выполнена планарная сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с целью топической диагностики образований ОЩЖ с последующим хирургическим лечением в объеме минимально инвазивной паратиреоидэктомии, гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями удаленных образований ОЩЖ. Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от интенсивности накопления РФП, накопление РФП оценивалось экспертом как низко-, умеренно- и высокоинтенсивное.

Результаты. Установлена ассоциация объема образований ОЩЖ, определенного при ультразвуковом исследовании, и интенсивности захвата РФП. При объеме ОЩЖ < 0,215 см³, что соответствует линейному размеру образований ОЩЖ ≤ 5 мм, вероятность низкого накопления или его отсутствия составила 80%. Фактором, препятствующим накоплению РФП, являются сопутствующие структурные заболевания щитовидной железы. Ассоциации содержания паратгормона, кальция в крови, локализации и клеточного состава образований ОЩЖ, индекса пролиферативной активности Ki67, экспрессии паратиреоидного гормона, П-гликопротеина или циклина D1 в ткани ОЩЖ с интенсивностью накопления ^{99m}Tc -МИБИ не обнаружено.

Заключение. Фактором, положительно ассоциированным со степенью накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, является объем образований ОЩЖ. Сопутствующая патология щитовидной железы имеет статистическую тенденцию к ассоциации с низким накоплением РФП.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, визуализация околощитовидных желез, планарная сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, объем околощитовидных желез, сопутствующая патология щитовидной железы

Для цитирования: Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., Реброва О.Ю., Елфимова А.Р., Селиванова Л.С., Мокрышева Н.Г. Факторы, ассоциированные со степенью накопления ^{99m}Tc -МИБИ при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ в опухолях околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе: одномоментное сравнительное исследование. Современная Онкология. 2022;24(1):98–105. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201252

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Слащук Константин Юрьевич – науч. сотр., врач-эндокринолог отделения радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: slashuk911@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3220-2438; SPIN-код: 3079-8033

Дегтярев Михаил Владимирович – врач-радиолог, зав. отделением радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-5652-2607; SPIN-код: 7725-7831

Румянцев Павел Олегович – д-р мед. наук, зам. глав. врача, гл. онколог-радиолог Международного медицинского центра «СОГАЗ». ORCID: 0000-0002-7721-634X; SPIN-код: 7085-7976

Реброва Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. медицинской кибернетики информатики ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6733-0958; SPIN-код: 7360-3254

✉ Konstantin Y. Slashchuk – endocrinologist, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: slashuk911@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3220-2438; SPIN code: 3079-8033

Mikhail V. Degtyarev – radiologist, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID: 0000-0001-5652-2607; SPIN code: 7725-7831

Pavel O. Romyantsev – D. Sci. (Med.), "SOGAZ" International Medical Center. ORCID: 0000-0002-7721-634X; SPIN code: 7085-7976

Olga Yu. Rebrova – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-6733-0958; SPIN code: 7360-3254

Factors associated with the degree of ^{99m}Tc -MIBI accumulation in parathyroid glands neoplasms during planar scintigraphy and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism: cross-sectional comparative study

Konstantin Yu. Slashchuk^{✉1}, Mikhail V. Degtyarev¹, Pavel O. Rumyantsev², Olga Yu. Rebrova^{1,3}, Alina R. Elfimova¹, Lilia S. Selivanova¹, Nataliya G. Mokrysheva¹

¹National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia;

²International Medical Center «SOGAZ», Saint-Petersburg, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the third most common endocrine disease, after diabetes mellitus and thyroid gland disorders. Surgical removal of the hyperfunctioning parathyroid glands is the only radical treatment. Various methods of preoperative imaging and intraoperative navigation are developed. Planar scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI is used for visualization and it is the most frequently performed radionuclide study in PHPT, while it has a relatively low sensitivity and specificity. Single photon emission computed tomography and computed tomography (SPECT/CT) can reduce false-negative and false-positive results, and combines the advantages of radionuclide diagnostic methods and computed tomography. However, the factors that prevent the accumulation of ^{99m}Tc -MIBI in patients with PHPT are not clear enough.

Aim. To identify the factors associated with the degree of accumulation (uptake rate) of ^{99m}Tc -MIBI in the parathyroid glands during planar scintigraphy and SPECT/CT.

Materials and methods. The cross-sectional comparative study included 186 patients with PHPT who underwent planar scintigraphy and SPECT/CT for topical diagnosis of parathyroid glands and minimally invasive parathyroidectomy followed by histological and immunohistochemical examination of parathyroid glands. The patients were divided into 3 groups depending on the accumulation of ^{99m}Tc -MIBI. The accumulation of ^{99m}Tc -MIBI was assessed by the expert as low-, moderate-, and high-intensity.

Results. The association between the volume of the parathyroid glands on ultrasound and the intensity of the capture of the radiopharmaceutical was revealed, and 80% of low uptake is observed if volume is less than 0.215 cm³ (it corresponds to the linear size of the parathyroid gland ≤ 5 mm). Next factor that complicate the interpretation of the results of planar scintigraphy and SPECT/CT in patients with PHPT is thyroid diseases. The associations of the level of PTH, calcium in the blood, the localization and cellular composition of the parathyroid glands, the index of proliferative activity (Ki67), the expression of PTH, P-glycoprotein, cyclin D1 in the PTG tissue with the intensity of ^{99m}Tc -MIBI accumulation were not found.

Conclusion. The main factor that positively associates with the degree of ^{99m}Tc -MIBI accumulation with planar scintigraphy and SPECT/CT is the volume of the parathyroid glands according to ultrasound data. Comorbidity of the thyroid gland has tendency to be associated with a negative result of radionuclide diagnostics.

Keywords: primary hyperparathyroidism, visualization of parathyroid glands, sestamibi scintigraphy, SPECT/CT, volume of parathyroid glands, concomitant thyroid disease

For citation: Slashchuk KYu, Degtyarev MV, Rumyantsev PO, Rebrova OYu, Elfimova AR, Selivanova LS, Mokrysheva NG. Factors associated with the degree of ^{99m}Tc -MIBI accumulation in parathyroid glands neoplasms during planar scintigraphy and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism: cross-sectional comparative study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):98–105. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201252

Обоснование

Распространенность первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) среди людей трудоспособного возраста составляет около 1% с преобладанием женского пола в структуре заболеваемости [1]. Ранняя диагностика и лечение позволяют избежать ассоциированных с заболеванием осложнений, а поскольку единственным радикальным методом лечения является хирургический, возникает необходимость в точной дооперационной топической диагностике. Наиболее перспективными в этой области являются методы ядерной медицины.

Радиоизотопная диагностика образований околощитовидных желез (ОЩЖ) основана на способности богатых митохондриями клеток в патологически измененных ОЩЖ избирательно захватывать и длительно удерживать радиофармпрепарат (РФП), испускающий γ -излучение, которое регистрируется детекторами γ -камеры. ОЩЖ обычного строения при скинтиграфии не визуализируются. В настоящее время не существует специфических РФП, тропных только к клеткам или каким-либо рецепторам именно в ОЩЖ. Все используемые для скинтиграфии ОЩЖ препараты –

Информация об авторах / Information about the authors

Елфимова Алина Ринатовна – врач-кибернетик, науч. сотр. отд. эпидемиологии эндокринологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6935-3187; SPIN-код: 9617-7460

Alina R. Elfimova – cybernetic doctor, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID: 0000-0001-6935-3187; SPIN code: 9617-7460

Селиванова Лилия Сергеевна – канд. мед. наук, и.о. зав. референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6891-0009; SPIN-код: 5151-3675

Lilia S. Selivanova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID: 0000-0001-6891-0009; SPIN code: 5151-3675

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN-код: 5624-3875

Nataliya G. Mokrysheva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN code: 5624-3875

метаболические, т.е. накапливающиеся в наибольшей степени в органах и тканях, обладающих ускоренным метаболизмом (усиленным кровотоком).

Сцинтиграфия позволяет выявить патологически измененную паратиреоидную ткань при любых, в том числе атипичных, вариантах их расположения на шее или в средостении. Помимо топографических особенностей метод позволяет визуализировать функциональную (метаболическую) активность ткани ОЩЖ, может выполняться в планарном (2D) режиме, ОФЭКТ (3D), ОФЭКТ/КТ (3D с анатомической реконструкцией), возможно также одновременное с КТ выполнение внутривенного контрастирования (4D). Методика однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) была разработана с целью уменьшения числа ложноотрицательных и ложноположительных результатов планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ, сочетает в себе преимущества радионуклидных методов диагностики и КТ, улучшая показатели информативности и обеспечивая точную анатомическую визуализацию патологически измененных ОЩЖ, в том числе не определяющихся на планарных снимках [2]. Пространственное разрешение ОФЭКТ/КТ позволяет обнаруживать практически все увеличенные ОЩЖ размерами ≥ 7 –8 мм [3, 4].

Для проведения сцинтиграфии ОЩЖ в повседневной практике наибольшее распространение получил РФП на основе изотопа технеция (^{99m}Tc) и лиофилизата 2-метоксиизобутилизонитрила (МИБИ), коммерческое название наиболее распространенного препарата в Российской Федерации – ^{99m}Tc -Технетрил. Молекула препарата представляет собой липофильный катион, проникающий через клеточную мембрану и попадающий в богатые митохондриями клетки по электрохимическому градиенту. ^{99m}Tc -МИБИ накапливается в ткань щитовидной железы (ЩЖ), однако при нормальном функциональном статусе ЩЖ характеризуется меньшей степенью накопления и быстрым выведением [5]. При аутоиммунном поражении тиреоидной ткани и/или узловым зобом эта закономерность может быть нарушена. В некоторых случаях вымывание РФП из ОЩЖ может происходить намного быстрее, чем из ЩЖ. По этой причине некоторые аденомы и, в большей степени, гиперплазированные ОЩЖ (в частности, тесно прилежащие к ЩЖ), не обладая типичными свойствами длительного удержания РФП, остаются невыявленными [6]. Вероятность идентификации гиперфункционирующих ОЩЖ может зависеть от их размера, веса, числа содержащихся в них оксифильных клеток, концентрации паратормона (ПТГ) и кальция в сыворотке крови [7]. Кроме того, возможно влияние интенсивности экспрессии Р-гликопротеина (белка множественной лекарственной устойчивости, MDR-белка) и фазы клеточного цикла образований ОЩЖ [8]. При этом не было установлено зависимости между результатами предоперационной визуализации и содержанием $25(\text{OH})\text{-D}$ [9]. Тем не менее в настоящее время отсутствует единое мнение о том, какие из этих факторов в наибольшей степени ассоциированы с интенсивностью накопления ^{99m}Tc -МИБИ в образованиях ОЩЖ.

Цель исследования – определить факторы, ассоциированные со степенью накопления (интенсивностью захвата) ^{99m}Tc -МИБИ в ОЩЖ у пациентов с ПГПТ при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ.

Материалы и методы Условия проведения

В исследование включали пациентов с входным диагнозом ПГПТ, проходивших обследование и последующее хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в период с 2017 по 2020 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты обоих полов старше 18 лет;
- лабораторно подтвержденный ПГПТ;
- показания к хирургическому лечению (в соответствии со стандартными критериями [10]).

Критерии исключения:

- тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хроническая obstructивная болезнь легких, печеночная/почечная недостаточность и пр.);
- прием препаратов, потенциально влияющих на фосфорно-кальциевый обмен (препараты лития, бисфосфонаты и др.);
- вторичный гиперпаратиреоз;
- отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Дизайн исследования

Проведено одномоментное сравнительное исследование. Способ формирования выборки – сплошной. На предмет включения в исследование были рассмотрены 200 пациентов, однако на этапе проведения топической диагностики у 10 из них диагноз ПГПТ был исключен и диагностированы вторичные причины повышения ПТГ, назначена консервативная терапия, с положительным эффектом; 1 пациент от операции и дальнейшего участия в исследовании отказался. Далее 189 пациентам было проведено хирургическое лечение в объеме минимально инвазивной паратиреоидэктомии во всех случаях, когда это было возможно, с последующим гистологическим исследованием послеоперационного материала и динамическим наблюдением в течение не менее 6 мес для исключения рецидива/персистенции ПГПТ. Из них морфологически верифицированные образования ОЩЖ получены у 186 пациентов, чьи данные и вошли в настоящий анализ.

Выборка из 186 пациентов была разделена на 3 группы в зависимости от результатов планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, различающиеся по степени накопления РФП (^{99m}Tc -МИБИ) в образованиях ОЩЖ:

- 1-я группа – без накопления РФП или с признаками накопления РФП слабой интенсивности (- и +), n=67;
- 2-я группа – с признаками умеренного накопления РФП (++) , n=61;
- 3-я группа – с интенсивным накоплением РФП (+++) , n=58.

Методы исследования

В работе использовали следующие критерии постановки диагноза ПГПТ: уровень ПТГ ≥ 65 пг/мл (норма 15–65) в сочетании с повышенной концентрацией кальция общего/альбумин-скорректированного кальция в крови >1 мг/дл (0,25 ммоль/л и более), превышающее норму (норма кальция общего 2,15–2,5, ионизированного – 1,15–1,27 ммоль/л), определенное дважды, в сочетании с гипофосфатемией или нормальным (0,9–1,3 ммоль/л) содержанием фосфора в сыворотке крови.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза жизни, заболевания и семейного анамнеза, физикальное обследование, лабораторную и инструментальную диагностику.

Выполняли следующие лабораторные исследования: определение концентрации интактного ПТГ в сыворотке крови на иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария); определение кальция общего, кальция ионизированного, креатинина, фосфора, щелочной фосфатазы на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott, США).

Ультразвуковое исследование проводили на аппаратах Voluson E8 Expert с линейным датчиком с диапазоном частот 5,0–13,0 МГц и Toshiba (Canon) Aplio 500 с линейным датчиком с диапазоном частот 7,0–18,0 МГц.

Планарную сцинтиграфию и ОФЭКТ/КТ ОЩЖ выполняли с ^{99m}Tc -Технетрилом с использованием ОФЭКТ/КТ γ-камеры GE Discovery NM/CT 670. Качественная характеристика сцинтиграмм является достаточной для оценки гипераккумуляции РФП. На этом этапе оценивали участки активного накопления РФП на раннем снимке и участки повышенного удержания РФП на отсроченном снимке в проекции ЩЖ, других отделах шеи и верхнего средостения. Для обработки данных ОФЭКТ/КТ, полученных с аппарата, программно выполняли реконструкцию томографических сре-

зов с использованием итерационного алгоритма. Интерпретацию данных эмиссионной томографии производили при помощи динамического трехпроекционного анализа томографических срезов в гибридном режиме (эмиссионная и рентгеновская томография) с применением коррекции аттенуации. Оценка интенсивности накопления РФП по сцинтиграфическим изображениям осуществлялась экспертом – заведующим отделением радионуклидной диагностики М.В. Дегтяревым – на рабочей станции радиолога стандартными приемами: сглаживание (фильтрация), контрастирование (изменение градиентной шкалы), качественное сравнение симметричных зон интереса.

КТ проводили на мультidetекторном компьютерном томографе Optima CT (General Electric, США). Толщина срезов при исследовании составляла 0,625 мм. Область сканирования – от основания черепа до бифуркации трахеи. Исследование выполняли с внутривенным болюсным контрастированием (неионное контрастное вещество йомепрол, 400 мг/мл).

Патоморфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование производили следующим образом: материал, полученный после оперативного вмешательства, фиксировали в 10% забуференном формалине, обрабатывали в аппарате гистологической проводки фирмы Leica ASP200 и заливали в парафин. По результатам морфологического исследования были верифицированы 4 формы заболевания: аденома, гиперплазия, атипичная аденома или рак ОЩЖ. ИГХ-исследование проводили на срезах толщиной 3 мкм, расположенных на стеклах с полилизинным слоем (Leica, Германия). Исследование проводили на полностью автоматизированном иммуногистостейнере Leica Bond III (Германия) с использованием безбиотиновой полимерной системы Bond Polymer Refine Detection System. Исследование осуществляли по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем, со следующими антителами: Ki-67 (клон MIB-1, Leica Biosystems), ПТГ (клон РТН-488, Leica Biosystems), Cyclin (циклин) D1 (клон EP12, Ventana), P-glycoprotein (клон ab170904, Abcam), Anti-Mitochondria Antibody (клон 113-1, Sigma). Проводили полуколичественную и количественную оценку результатов реакций. Подсчет индекса пролиферации Ki-67 выполняли по формуле:

$$\text{число окрашенных ядер}/2000 \text{ клеток} \times 100\% \\ \text{в месте наибольшей экспрессии маркера.}$$

В исследовании применяли следующие критерии оценки ИГХ-реакции:

- отрицательная реакция – отсутствие специфического окрашивания клеток ОЩЖ или менее 10% окрашенных клеток от всей площади ткани ОЩЖ (-);
- слаболожительная реакция – при окрашивании от 10 до 25% (+) клеток;
- умеренно положительная реакция – от 25 до 75% (++) клеток;
- выраженная реакция – более 75% клеток (+++).

Интервал между выполнением различных исследований у каждого пациента составлял не более 2 мес.

Статистический анализ

Статистический анализ данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 13.3.0 (TIBCO Software Inc., США), PASW Statistics v. 18 (IBM, США).

Для описания распределений количественных признаков рассчитывали медиану [Me], нижний и верхний квартили [Q1; Q3], в ряде случаев – минимальные и максимальные значения (min; max); для описания распределений качественных признаков – абсолютные и относительные частоты (n, %). В данных имеются пропуски в связи с ретроспективным характером их сбора. Имеющиеся пропуски в данных не заполняли.

Сравнение двух независимых групп по количественным признакам выполняли с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест). Сравнение трех независимых групп по количественным признакам осуществляли при помощи ANOVA

Краскела–Уоллиса (K–W). Частоты бинарных признаков сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Для оценки прогностических свойств количественных показателей в отношении уровня интенсивности накопления РФП применяли ROC-анализ, критерием оптимальности отрезной точки служил баланс прогностических ценностей положительного и отрицательного результата (ПЦПР и ПЦОР соответственно). Доверительные интервалы (ДИ) для долей вычислены методом Клоппера–Пирсона с использованием доверительной вероятности 95%.

Для оценки относительной информативности факторов в их комбинации был применен порядковый и бинарный логистический регрессионный анализ. Пригодность полученной модели оценивали с употреблением критериев χ^2 и Хосмера–Лемешоу.

Статистически значимым считали уровень ошибки I рода менее 5% ($p < 0,05$). Для нивелирования проблемы множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Рассчитанные p -значения в диапазоне между скорректированными пороговыми p -значениями и 0,05 интерпретировали как статистическую тенденцию.

Этическая экспертиза

Работа выполнена при одобрении Локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», протокол №22 от 13.12.2017, и в рамках клинической апробации Минздрава России по протоколу «Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии» (№2018-4-1). Все участвовавшие в исследовании пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Участники исследования

Диагноз ПГПТ подтвержден лабораторно у 186 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение с последующей морфологической верификацией и ИГХ-исследованием ряда специфических маркеров. Возраст пациентов варьировал от 21 до 82 лет, отношение числа женщин к числу мужчин составило 10:1 (170 женщины – 91,4% и 16 мужчин – 8,6%). Уровень ПТГ был определен у всех пациентов, медиана составила 140,9 пг/мл [111,5; 218,2], максимальный ПТГ – 1754 пг/мл; общий кальций был определен у подавляющего большинства пациентов ($n=184$), медиана – 2,8 ммоль/л [2,69; 2,96], максимальный – 3,96 ммоль/л; кальций ионизированный ($n=151$) – медиана 1,37 ммоль/л [1,32; 1,48], максимальный – 1,9 ммоль/л. Остальные биохимические параметры, включая 25(OH)-D в крови ($n=116$, 15,38 нг/мл [0,0; 25,3], min=4 нг/мл), фосфор ($n=64$), щелочную фосфатазу ($n=38$) в крови, кальций в суточной моче ($n=25$), не анализировались ввиду большого числа пропусков в данных.

В исследуемой выборке 118 (63,4%) пациентов имели сопутствующую структурную или функциональную патологию: патологию ЩЖ (узловой зоб) – 46; многоузловой зоб – 45, диффузный и узловой токсический зоб (ДТЗ и УТЗ) – 5, хронический аутоиммунный тиреоидит – 33. Из них узловой зоб сочетался с хроническим аутоиммунным тиреоидитом в 21 случае. В 14 (7,5%) случаях в анамнезе имелись ранее проведенные операции на органах шеи, из них 6 – по поводу заболеваний ЩЖ и 8 – относительно гиперпаратиреоза (6 случаев персистенции гиперпаратиреоза, 2 рецидива заболевания).

Основные результаты исследования

Выполнено сопоставление объема ОЩЖ, оцененного разными методами визуализации, в общей выборке 186 пациентов, и статистически значимых различий между УЗИ и ОФЭКТ/КТ не выявлено (0,56 [0,29; 1,50] см³ против 0,47 [0,25; 1,60] см³, $p=0,687$, U-тест). Также не обнаружены статистически значимые различия между объемом ОЩЖ при УЗИ и по данным гистологического исследования

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп по интенсивности захвата РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ по клинико-лабораторным, морфологическим и ИГХ-данным
Table 1. Comparative characteristics of groups according to the intensity of radiopharmaceutical uptake during planar scintigraphy and SPECT/CT depending on clinical, laboratory, morphological data

| Признаки | Отсутствие или низкое накопление РФП (n=67) | Умеренное накопление РФП (n=61) | Интенсивное накопление РФП (n=58) | p*, ANOVA K-W/ U-тест ¹ /χ ^{2,3} |
|---|---|---------------------------------|-----------------------------------|---|
| Возраст, годы | 61 [52; 66] | 57 [51; 64] | 57 [48; 64] | 0,194 ¹ |
| Мужской пол, абс. (%) | 4 (6%) | 8 (13%) | 4 (7%) | 0,303 ³ |
| Объем образования ОЩЖ по УЗИ, см ³ (n=168) | 0,28 [0,13; 0,47] (n=58) | 0,73 [0,31; 1,21] (n=56) | 1,49 [0,73; 2,78] (n=54) | <0,001 ¹ p ₁₋₂ <0,001 ² p ₁₋₃ <0,001 ² p ₂₋₃ <0,001 ² |
| Объем образования ОЩЖ по ОФЭКТ/КТ, см ³ (n=185) | 0,29 [0,16; 0,45] (n=66) | 0,49 [0,27; 1,16] | 1,35 [0,52; 2,52] | <0,001 ¹ p ₁₋₂ =0,005 ² p ₁₋₃ <0,001 ² p ₂₋₃ <0,001 ² |
| Объем образования ОЩЖ по гистологическому исследованию, см ³ | 0,4 [0,26; 1,01] | 0,52 [0,39; 1,04] | 1,4 [0,52; 3,12] | <0,001 ¹ p ₁₋₂ =0,177 ² p ₁₋₃ <0,001 ² p ₂₋₃ <0,001 ² |
| ПТГ в сыворотке крови, пг/мл | 143,33 [118; 191] | 139 [110,7; 218,2] | 139,4 [109,7; 239,5] | 0,926 ¹ |
| Кальций общий, ммоль/л (сыворотка крови, n=184) | 2,81 [2,69; 2,96] (n=66) | 2,82 [2,69; 2,90] (n=60) | 2,77 [2,68; 2,99] | 0,927 ¹ |
| Кальций ионизированный, ммоль/л (кровь, n=151) | 1,37 [1,31; 1,49] (n=52) | 1,37 [1,31; 1,46] (n=53) | 1,38 [1,33; 1,47] (n=46) | 0,935 ¹ |
| ПТГ (в ткани, ИГХ), интенсивность экспрессии, клеток в поле зрения: | | | | |
| 10–25% | 36 (53,7%) | 21 (34,4%) | 26 (44,8%) | 0,132 ¹ |
| 25–75% | 23 (34,3%) | 35 (57,4%) | 25 (43,1%) | |
| >75% | 8 (12%) | 5 (8,2%) | 7 (12,1%) | |
| Антимитохондриальные антитела (в ткани, ИГХ), интенсивность экспрессии, клеток в поле зрения: | | | | |
| 10–25% | 39 (58,2%) | 39 (58,2%) | 21 (36,2%) | 0,040 ¹ p ₁₋₂ =0,137 ² p ₁₋₃ <0,010 ² p ₂₋₃ =0,345 ² |
| 25–75% | 26 (38,8%) | 26 (38,8%) | 28 (48,3%) | |
| >75% | 2 (3,0%) | 2 (3,0%) | 9 (15,5%) | |
| Ki-67 (в ткани, ИГХ), %: | | | | |
| 0 | 44 (65,7%) | 38 (62,3%) | 33 (56,9%) | 0,599 ¹ |
| ≥0,5 | 23 (34,3%) | 23 (37,7%) | 25 (43,1%) | |
| Клеточный состав: | | | | |
| главные клетки | 47 (70,1%) | 46 (75,4%) | 40 (69%) | 0,704 ³ |
| оксифильный + смешанноклеточный вариант | 20 (29,9%) | 15 (24,6%) | 18 (31%) | |
| Локализация ОЩЖ: | | | | |
| верхняя | 14 (20,9%) | 17 (27,9%) | 21 (36,2%) | 0,391 ³ |
| нижняя | 39 (58,2%) | 34 (55,7%) | 26 (44,8%) | |
| атипичная + множественная | 14 (20,9%) | 10 (16,4%) | 11 (19%) | |
| Структурная патология ЩЖ (многоузловой зоб, узловой зоб, включая РЩЖ и фолликулярную аденому) | 25 (37%) | 30 (49%) | 30 (52%) | 0,218 ³ |
| Функциональная патология ЩЖ (хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб/узловой токсический зоб) | 17 (25%) | 6 (10%) | 10 (17%) | 0,070 ³ |
| Операции на шее в анамнезе (по поводу заболевания ЩЖ или ОЩЖ) | 5 (7%) | 5 (8%) | 4 (7%) | 0,964 ³ |

Примечание. ¹Критерий Краскела–Уоллиса, ²критерий Манна–Уитни, ³критерий согласия Пирсона (хи-квадрат, χ²); *для критериев χ² и Краскела–Уоллиса пороговый p₀=0,0035 (после применения поправки Бонферрони); для признаков с рассчитанным уровнем p<0,05 проведен попарный анализ с использованием критерия Манна–Уитни (пороговый p₀=0,017 после применения поправки Бонферрони).
Note. ¹Kruskal–Wallis test, ²Mann–Whitney test, ³Pearson's test (chi-square, χ²); *for χ² and Kruskal–Wallis criteria P-threshold p₀=0.0035 (after applying the Bonferroni correction); for traits with a calculated level of p<0.05, a pairwise analysis was performed using the Mann–Whitney test (threshold p₀=0.017 after applying the Bonferroni correction).

(0,56 [0,29; 1,50] см³ против 0,64 [0,32; 1,56] см³, p=0,381, U-тест).

Далее проведено сравнение групп с разным захватом ^{99m}Tc-МИБИ в образованиях ОЩЖ при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, результаты представлены в табл. 1.

Между группами с различной интенсивностью накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ не было обнаружено статистически значимых различий по данным ИГХ-исследования образований ОЩЖ (экспрессии антимитохондриальных антител, ПТГ и показателей пролиферативной активности Ki-67), а также по различному клеточному составу (преобладание оксифильных клеток/главных клеток/смешанный вариант строения) или локализации образований

ОЩЖ. Ассоциация степени экспрессии антимитохондриальных антител и степени накопления может рассматриваться как статистическая тенденция, при этом при попарном сравнении групп выявлено статистически значимое различие экспрессии антимитохондриальных антител (по данным ИГХ-исследования удаленных образований ОЩЖ) между группами с низкой и высокой интенсивностью накопления РФП.

Единственным фактором, статистически значимо ассоциированным со степенью накопления РФП, оказался объем ОЩЖ, в связи с чем далее нами была поставлена задача поиска отрезной точки для прогнозирования отсутствующего/слабого накопления РФП по объему образования ОЩЖ по данным УЗИ. Был выполнен ROC-анализ, получена оценка AUC

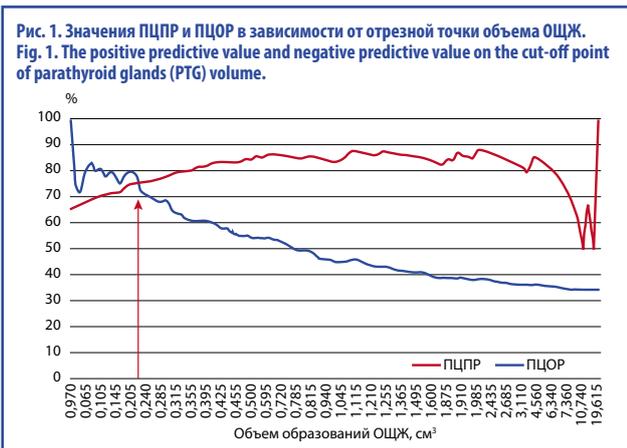


Таблица 2. Матрица классификации 168 пациентов с ПГПТ по объему образования ОЩЖ по данным УЗИ с отрезной точкой 0,215 см³ и операционные характеристики правила классификации
Table 2. Classification matrix of 168 patients with primary hyperparathyroidism by volume of PTG according to ultrasound data with a PTH volume cut-off point of 0.215 cm³ and operational characteristics of the classification rule

| Объем ОЩЖ по УЗИ | Степень накопления РФП при планарной скintiграфии и ОФЭКТ/КТ | | |
|------------------|--|--|-------------------------|
| | Умеренная/Высокая | Отрицательная/Низкая | |
| ≥0,215 см³ | 104 | 34 | ПЦПР=75% (95% ДИ 67–82) |
| <0,215 см³ | 6 | 24 | ПЦОР=80% (95% ДИ 61–92) |
| | Доверительная чувствительность=95% (95% ДИ 90–99) | Доверительная специфичность=41% (95% ДИ 29–55) | |

ROC=0,775 (95% ДИ 0,697–0,863; $p<0,001$). Отрезной точкой выбрано значение 0,215 см³ (рис. 1), что соответствует линейному размеру образования ОЩЖ менее 5 мм. Матрица классификации для данной отрезной точки представлена в табл. 2.

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

Полученные результаты позволяют предложить следующее правило: при объеме образований ОЩЖ по данным УЗИ <0,215 см³ (линейный размер образований ОЩЖ ≤5 мм) отсутствие захвата или низкоинтенсивный захват РФП будет наблюдаться с вероятностью 80%.

Для оценки относительной информативности факторов в их комбинации был проведен порядковый логистический регрессионный анализ, где откликом являлась степень накопления РФП. Однако эффективную модель построить не удалось, поэтому далее группы с умеренной (++) и высокой (+++) степенью накопления РФП были объединены, и после проведен стандартный бинарный логит-регрессионный анализ с откликом «отсутствие/низкое накопление vs умеренное/интенсивное накопление РФП», его результаты представлены в табл. 3.

Полученная логистическая регрессионная модель обладает приемлемым качеством (критерий Хосмера–Лемешоу; $p=0,796$), однако единственным значимым на уровне статистической тенденции предиктором модели оказалось наличие сопутствующей структурной патологии ЩЖ, которая отрицательно ассоциирована со степенью накопления РФП. Таким образом, при наличии сопутствующей структурной патологии ЩЖ степень накопления РФП в образованиях ОЩЖ снижается до 4 раз.

Таблица 3. Предикторы, включенные в бинарную логистическую регрессионную модель (n=167)
Table 3. Predictors included in the binary logistic regression model (n=167)

| Предикторы | Коэффициент | p | ОШ [95% ДИ] |
|---|-------------|--------------|----------------------|
| Возраст, лет | -0,018 | 0,297 | 0,982 [0,951; 1,015] |
| Пол, женщины/мужчины | 0,001 | 0,513 | 1,000 [0,998; 1,002] |
| ПТГ в крови, пг/мл | -0,317 | 0,721 | 0,728 [0,127; 4,148] |
| Кальций общий в крови, ммоль/л | 0,334 | 0,235 | 1,397 [0,804; 2,429] |
| Наибольший размер образований ОЩЖ по УЗИ, см | 0,016 | 0,845 | 1,016 [0,859; 1,203] |
| Объем образований ОЩЖ по УЗИ, см³ | -0,423 | 0,510 | 0,655 [0,186; 2,305] |
| Локализация (типичная) | 0,425 | 0,257 | 1,529 [0,511; 4,571] |
| Локализация (атипичная) | -0,106 | 0,383 | 0,899 [0,335; 2,409] |
| Сопутствующая структурная патология ЩЖ | -0,713 | 0,047 | 0,490 [0,241; 0,993] |
| Сопутствующая функциональная патология ЩЖ | 0,396 | 0,365 | 1,486 [0,630; 3,506] |
| Операции на шее в анамнезе по поводу заболеваний ЩЖ или ОЩЖ | -0,255 | 0,748 | 0,775 [0,164; 3,660] |

Дополнительные результаты исследования

Диагноз подтвержден гистологическим исследованием у 186 из 189 (98%) прооперированных пациентов. Морфологически образования ОЩЖ были представлены следующими вариантами: 173 (93%) – аденомы; 5 (2,7%) – гиперплазированные ОЩЖ; 5 (2,7%) – случаи рака ОЩЖ; 3 (1,6%) – атипичные аденомы ОЩЖ. Множественные образования (от 2 до 4) патологически измененных ОЩЖ выявлены в 15 (8%) случаях. Размеры образований ОЩЖ варьировали от 0,5 до 8 см. Клеточный состав образований ОЩЖ был представлен в основном образованиями, преимущественно состоящими из главных клеток, либо смешанно-клеточными вариантами, в единичных случаях выявляли аденомы с преобладанием оксифильных клеток. У 3 из 189 пациентов (<2%) в результате патоморфологического исследования не было обнаружено образований ОЩЖ [из них у 2 (1%) выявлены фолликулярные аденомы ЩЖ; в 1 случае (0,5%) – сочетающаяся с папиллярной микрокарциномой ЩЖ (pT1a), в другом – ткань ЩЖ нормального гистологического строения вместе с неизменной ОЩЖ], которые были ошибочно приняты за образования ОЩЖ при предоперационной топической диагностике. Уровень кальция после операции нормализовался, однако сохранялось повышенное содержание ПТГ, все 3 пациента получали консервативную терапию с положительным эффектом, в связи с чем предположен вторичный генез ПГПТ, пациенты находятся под динамическим наблюдением.

Было проведено ИГХ-исследование ряда специфических маркеров в ткани образований ОЩЖ: антимитохондриальные антитела, ПТГ, Ki-67, циклин D1, П-гликопротеин. Интенсивность экспрессии ПТГ и антимитохондриальных антител оценивалась в % и была подразделена на 3 группы: 1 – 10–25%; 2 – 25–75%; 3 – ≥75% клеток экспрессируют исследуемые маркеры. Индекс пролиферативной активности Ki-67 оценивали в % и подразделяли на 2 группы: 1 – 0%; 2 – ≥0,5%. Для аденом или гиперплазированных ОЩЖ Ki-67 всегда варьировал в диапазоне от 0 до 1%, во всех случаях, когда Ki-67 был более 1%, образования были

представлены атипической аденомой или раком ОЩЖ с максимальным Ki-67 – 10% в 2 случаях. Экспрессия циклина D1 и П-гликопротеина (MDR-белка) в патологически измененных ОЩЖ отмечалась в единичных случаях и в виде окрашивания одиночных клеток, в подавляющем же большинстве (>95%) случаев она не определялась вовсе, что не позволило включить эти параметры в анализ.

У 9 (5%) из 189 пациентов был диагностирован папиллярный рак щитовидной железы (РЩЖ) в качестве сопутствующего заболевания, у 1 (0,5%) пациента одновременно выявлено две опухоли (папиллярный РЩЖ и фолликулярный РЩЖ). Все 9 случаев представлены микрокарциномами, из которых в 7 случаях выявлена локализованная форма заболевания (pT1aN0); а в 2 – местно-распространенный РЩЖ с метастазами в лимфатические узлы шеи (pT1bN1b). Также 5 (2,6%) пациентов имели фолликулярные аденомы ЩЖ, и у 1 (0,5%) больного была диагностирована фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (FT-UMP).

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии статистически значимого прямо пропорционального влияния объема образований ОЩЖ [11, 12], определенно при УЗИ, на интенсивность захвата РФП. Отрезная точка объема ОЩЖ, разделяющая низкий/отсутствующий и умеренный/высокий захват, равна 0,215 см³, что соответствует линейному размеру образований ОЩЖ 5 мм. Данная величина меньше описанной пограничной разрешающей способности большинства ОФЭКТ/КТ γ -камер, равной 7–8 мм, что может объясняться спецификой радиоизотопной диагностики, заключающейся в колоссальном влиянии интенсивности аккумуляции РФП в образовании и соотношении этого накопления по отношению к фоновому; т.е. в отдельных случаях, при высокой метаболической активности образований и отсутствии близлежащих структур, активно накапливающих РФП, такие образования можно визуализировать и при меньших размерах.

Также можно говорить о статистической тенденции к влиянию структурной (узловой) патологии ЩЖ (узловой зоб, многоузловой зоб, включая РЩЖ) на результат предоперационной радиоизотопной диагностики, что соответствует данным ряда зарубежных авторов [12, 13]. При этом данный фактор актуален только в случаях типичного расположения образования ОЩЖ в непосредственной близости от ЩЖ с соответствующими структурными изменениями, а в случаях атипичного расположения образований ОЩЖ практически не влияет на результаты радиоизотопной диагностики.

В результате обширного поиска предикторов, ассоциированных с интенсивностью накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ (а соответственно, и с вероятностью обнаружения образований ОЩЖ), не обнаружено таковых среди следующих морфологических и ИГХ-маркеров: клеточный состав образований ОЩЖ (с преобладанием оксифильных клеток/главных клеток/смешанным вариантом строения ОЩЖ) [14, 15], индекс пролиферативной активности Ki-67 и степень экспрессии ПТГ, П-гликопротеина и циклина D1 (по данным экспрессии специфических маркеров в результате ИГХ-исследования) [16–19]. Также в нашем исследовании не установлено статистически значимого влияния содержания ПТГ, кальция общего и ионизированного, 25(ОН)-D в крови на интенсивность накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ [16, 18, 20, 21]. Тем самым частично не подтверждаются результаты, представленные в ранее опубликованных работах, описывавших меньшие выборки пациентов.

На уровне статистической тенденции можно говорить о положительной связи между интенсивностью экспрессии антимитохондриальных антител при ИГХ-исследовании в удаленных ОЩЖ и высокой степенью накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ [13]. Ввиду отсутствия других доступных способов определения митохондриальной активности нами были использованы антими-

тохондриальные антитела, которые могут не в полной мере отражать число митохондрий и их активность при ИГХ-исследовании, эта гипотеза требует дальнейших исследований, в качестве доступной и неинвазивной методики определения митохондриальной активности *in vivo* возможно применение комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии с различными радиотрейсерами (например, 18F-BnTP/18F-BCPP-EF и др.).

Таким образом, на изученной нами выборке основным фактором, положительно ассоциированным со степенью накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, является объем образований ОЩЖ по данным УЗИ. При этом сопутствующая структурная патология ЩЖ отрицательно ассоциирована со степенью накопления РФП. Учитывая эти данные, возможно выбрать наиболее информативный метод визуализации второй линии (ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-МИБИ либо КТ с контрастным усилением) у пациентов с ПГПТ при и планировании минимально инвазивной паратиреоидэктомии.

Ограничения исследования

Основным недостатком исследования является ограниченная сроком выполнения научно-исследовательской работы выборка пациентов, недоступность комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии с ¹⁸F-холином (или ¹¹C-метуонином) ввиду крайне низкой распространенности этого исследования в России, а также отсутствие исследования кальциурии и альбумин-скорректированного кальция крови в качестве рутинного теста для всех пациентов с подозрением на ПГПТ в нашей выборке.

Заключение

Фактором, положительно ассоциированным со степенью накопления РФП при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, является объем образований ОЩЖ, в том числе определенный при УЗИ. При линейных размерах образования ОЩЖ более 5 мм вероятность умеренного/высокого накопления ^{99m}Tc-МИБИ при планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, а соответственно, и вероятность обнаружения образований ОЩЖ возрастает. При многомерном анализе установлено, что предположительным предиктором сниженного захвата ^{99m}Tc-МИБИ в образованиях ОЩЖ является наличие сопутствующей структурной патологии ЩЖ. В совокупности полученные результаты могут персонализировать алгоритм топической диагностики образований ОЩЖ у пациентов с ПГПТ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. К.Ю. Слащук, М.В. Дегтярев – концепция и дизайн исследования, написание текста, оформление иллюстраций, сбор и обработка материалов; П.О. Румянцев – концепция и дизайн исследования, написание текста; Л.С. Селиванова – сбор материалов, написание текста; О.Ю. Реброва – статистический анализ данных, написание текста, дизайн исследования, оформление иллюстраций, редактирование текста; А.Р. Елфимова – статистический анализ данных, написание текста, оформление иллюстраций; Н.Г. Мокрышева – дизайн исследования, редактирование текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования или получение и анализ данных, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. K.Yu. Slashchuk, M.V. Degtyarev – the concept and design of the study, writing the text, designing illustrations, collecting and processing materials; O.N. Rumyantsev – concept and design of the study, writing the text; L.S. Selivanova – collection of materials, writing the text; O.Yu. Rebrova – statistical data analysis, text writing,

study design, illustration design, text editing; A.R. Elfimova – statistical data analysis, text writing, illustration design; N.G. Mokrysheva – study design, text editing.

Источник финансирования. Работа проведена в рамках клинической апробации Минздрава России «Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии» (№2018-4-1), выполняемой на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2018 по 2020 г.

Funding source. The work is a part of a clinical approbation of the Ministry of Health of the Russian Federation "Providing medical care to patients with primary and secondary hyperparathyroidism based on hybrid technologies of radionuclide imaging and gamma-guided surgery" (No. 2018-4-1), performed in the National Medical Research Center for Endocrinology in the period from 2018 to 2020.

The authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept and design of the study or the acquisition and analysis of data, preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Этическая экспертиза. Работа выполнена при одобрении Локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», протокол №22 от 13.12.2017 г. Все участвовавшие в исследовании пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia (protocol No. 22 dated 12.13.2017) Written consent was obtained

from the all patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Выражение признательности. Авторы выражают сердечную благодарность сотрудникам ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, принимавшим участие в исследовании, – радиологам и медицинским физикам (С.С. Серженко, А.А. Бубнов, А.А. Трухин, Я.И. Си-рота), хирургам (Н.С. Кузнецов, И.В. Ким, Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко, К.В. Ланцаков, А.Н. Гадзыра, Д.А. Деркач), специалистам по ультразвуковой диагностике (С.М. Захарова, Т.В. Солдатова, А.М. Артемова), эндокринологом (А.К. Еремкина, Ю.А. Крупинова, А.М. Горбачева, Е.О. Мамедова, Л.К. Дзеранова и др.), патоморфологам (А.Ю. Абросимов), сотрудникам клиничко-диагностической лаборатории (Л.В. Никанкина и др.), а также директору института клинической эндокринологии Е.А. Трошиной и заместителю директора Центра по научной работе Г.А. Мельниченко.

Acknowledgements. The authors signify their heartfelt gratitude to the staff of the National Medical Research Center for Endocrinology, who took part in the study – radiologists and medical physicists (S.S. Serzhenko, A.A. Bubnov, A.A. Trukhin, Ya.I. Sirota), surgeons (N.S. Kuznetsov, I.V. Kim, D.G. Beltsevich, V.E. Vanushko, K.V. Lanschakov, A.N. Gadzyra, D.A. Derkach), specialists in ultrasound diagnostics (S.M. Zakharova, T.V. Soldatova, A.M. Artemova), endocrinologists (A.K. Eremkina, Yu.A. Krupinova, A.M. Gorbachev, E.O. Mamedova, L.K. Dzeranova and others), pathologists (A.Yu. Abrosimov), employees of the clinical diagnostic laboratory (L.V. Nikankina and others), as well as the director of the Institute of Clinical Endocrinology E.A. Troshina and Deputy Director of the Center for Scientific Work G.A. Melnichenko.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sudhaker D. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):773-80. DOI:10.1016/j.beem.2018.12.003
- Wong KK, Fig LM, Gross MD, et al. Parathyroid adenoma localization with ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Comm.* 2015;36(4):363-75. DOI:10.1097/MNM.0000000000000262
- Taieb D, Hindie E, Grassetto G, et al. Parathyroid scintigraphy: When, how, and why? A concise systematic review. *Clin Nucl Med.* 2012;37(6):568-74. DOI:10.1097/RLU.0b013e318251e408
- Zhou J, Lu DY, Xia L, Cheng XJ. Diagnosis performance of ^{99m}Tc-MIBI and multimodality imaging for hyperparathyroidism. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2017;37(4):582-6. DOI:10.1007/s11596-017-1776-y
- Robin P, Klein R, Gardner J, et al. Quantitative analysis of technetium-99m-sestamibi uptake and washout in parathyroid scintigraphy supports dual mechanisms of lesion conspicuity. *Nucl Med Commun.* 2019;40(5):469-76. DOI:10.1097/MNM.0000000000000996
- Parathyroid Scintigraphy A Technologist's Guide Contributors. EANM Guidelines, 2005. Available at: https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_guide_pt_scint.pdf Accessed: 14.02.2022.
- Mariani G, Gulec SA, Rubello D, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med.* 2003;44(9):1443-58.
- Pons F, Torregrosa JV, Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Commun.* 2003;24(2):121-4. DOI:10.1097/00006231-200302000-00003
- Sencar ME, Sakiz D, Unsal IO, et al. Serum Vitamin D Level Does not Affect The Sensitivity of Parathyroid Adenoma Localization Tests. *Sci Rep.* 2019;9(1):12035. DOI:10.1038/s41598-019-48536-z
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-68. DOI:10.1001/jamasurg.2016.2310
- Calva-Cerqueira D, Smith BJ, Hostetter ML, et al. Minimally invasive parathyroidectomy and preoperative MIBI scans: correlation of gland weight and preoperative PTH. *J Am Coll Surg.* 2007;205(4 Suppl.):38-44. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.322
- Erbil Y, Kapran Y, İşsever H, et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with ^{99m}Tc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2008;195(1):34-9. DOI:10.1016/j.amjsurg.2007.01.040
- Elgazzar AH, Anim JT, Dannoon SF, Farghaly MM. Ultrastructure of Hyperfunctioning Parathyroid Glands: Does it Explain Various Patterns of ^{99m}Tc-sestamibi Uptake. *World J Nucl Med.* 2017;16(2):145-9. DOI:10.4103/1450-1147.203073
- Bleier BS, LiVolsi VA, Chalian AA, et al. Technetium Tc 99m sestamibi sensitivity in oxyphil cell-dominant parathyroid adenomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(7):779-82. DOI:10.1001/archotol.132.7.779
- Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, et al. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:493-8. DOI:10.1001/archotol.131.6.493
- Gupta Y, Ahmed R, Happerfield L, et al. P-glycoprotein expression is associated with sestamibi washout in primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2007;94(12):1491-5. DOI:10.1002/bjs.5882
- Pinero A, Rodriguez JM, Martínez-Barba E, et al. Tc99m-sestamibi scintigraphy and cell proliferation in primary hyperparathyroidism: a causal or casual relationship? *Surgery.* 2003;134(1):41-4. DOI:10.1067/msy.2003.158
- Sun SS, Shiau YC, Lin CC, et al. Correlation between P-glycoprotein (P-gp) expression in parathyroid and Tc-99m MIBI parathyroid image findings. *Nucl Med Biol.* 2001;28(8):929-33. DOI:10.1016/s0969-8051(01)00259-1
- Yamaguchi S, Yachiku S, Hashimoto H, et al. Relation between technetium 99m-methoxyisobutylisonitrile accumulation and multidrug resistance protein in the parathyroid glands. *World J Surg.* 2002;26(1):29-34. DOI:10.1007/s00268-001-0177-2
- Mshelia DS, Hatutale AN, Mokgoro NP, et al. 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
- Silov G, Ozdal A, Erdoğan Z, et al. The relationship between technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile parathyroid scintigraphy and hormonal and biochemical markers in suspicion of primary hyperparathyroidism. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2013;22(1):8-13. DOI:10.4274/Mirt.21931

Статья поступила в редакцию /
The article received: 03.11.2021

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 15.03.2022



OMNIDOCTOR.RU