



Роль сцинтиграфии и гибридной однофотонной эмиссионной томографии в сопоставлении с лабораторными данными в рамках комплексного обследования у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом

Прокина В.Е.¹, Аншелес А.А.², Тарасов А.В.², Аметов А.С.³, Сергиенко В.Б.²

¹ ФГКУ «Центральный клинический военный госпиталь»,
ул. Щукинская, 20, Москва, 123182, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России,
ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, 121552, Российская Федерация

³ ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

Прокина Виктория Евгеньевна, врач-радиолог ФГКУ «Центральный клинический военный госпиталь»;
<http://orcid.org/0000-0002-4842-1897>

Аншелес Алексей Аркадьевич, д. м. н., вед. науч. сотр. отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России;
<http://orcid.org/0000-0002-2675-3276>

Тарасов Александр Владимирович, д. м. н., ст. науч. сотр. отдела клинической лабораторной диагностики
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России;
<http://orcid.org/0000-0003-4394-4055>

Аметов Александр Сергеевич, д. м. н., заведующий кафедрой эндокринологии ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Сергиенко Владимир Борисович, д. м. н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной
томографии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава
России;
<https://orcid.org/0000-0002-0487-6902>

Резюме

Цель: оценить возможности и определить диагностическую ценность сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОЭКТ/КТ) в оценке функционального состояния паращитовидных желез в сопоставлении с лабораторными данными у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ).

Материал и методы. В исследование последовательно включены 64 пациента с установленным диагнозом ВГПТ вследствие приобретенного дефицита витамина D или при терминальной хронической болезни почек (ХБП) с наличием данных ультразвукового исследования шеи и лабораторных анализов показателей нарушения кальциево-фосфорного обмена. Радионуклидное исследование области шеи и средостения с ^{99m}Tc-метоксиизобутилизонитрилом проводили в режиме планарной двухфазной сцинтиграфии по стандартному протоколу с оценкой интенсивности визуализации паращитовидной железы (ПЩЖ), а также в режиме ОЭКТ/КТ через 1 ч после инъекции радиофармпрепарата (РФП).

Результаты. В группе пациентов с ХБП вследствие ВГПТ (n = 14) отмечалось наиболее выраженное повышение уровней паратиреоидного гормона (ПТГ) ($210,8 \pm 103,0$ против $107,0 \pm 40,2$ пг/мл у больных с дефицитом витамина D (n = 50, p < 0,001)) и фосфора (в среднем $1,39 \pm 0,51$ ммоль/л), а также превышение нормальных уровней щелочной фосфатазы ($407,7 \pm 338,1$ ед/л). У больных с дефицитом витамина D измененные ПЩЖ по данным ОЭКТ/КТ визуализировались в 8% случаев, а у пациентов с ХБП – в 14,3%. Достоверных различий в среднем уровне витамина D у больных с отсутствием (n = 46) и наличием (n = 4) измененных ПЩЖ по данным сцинтиграфической визуализации не наблюдали ($26,06 \pm 13,19$ и $25,82 \pm 18,80$ нг/мл соответственно, p = 0,97). Аналогичных различий в уровнях ПТГ и кальция также не отмечено: $91,3 \pm 39,2$ против $89,2 \pm 29,5$ пг/мл (p = 0,90) и $2,53 \pm 0,21$ против $2,58 \pm 0,15$ ммоль/л (p = 0,64) соответственно.

Заключение. ОЭКТ/КТ области шеи является ключевым методом топической визуализации измененных ПЩЖ при предоперационной подготовке пациентов с ВГПТ при ХБП. Метод может иметь диагностическую ценность у резистентных к лечению больных с дефицитом витамина D и верхненормальными уровнями ПТГ и кальция в плане выявления нодулярной формы гиперплазии ПЩЖ. Выполнение ОЭКТ/КТ через 1 ч после инъекции РФП повышает чувствительность исследования.

Ключевые слова: сцинтиграфия; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; вторичный гиперпаратиреоз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Прокина В.Е., Аншелес А.А., Тарасов А.В., Аметов А.С., Сергиенко В.Б. Роль сцинтиграфии и гибридной однофотонной эмиссионной томографии в сопоставлении с лабораторными данными в рамках комплексного обследования у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2022; 103(1–3): 15–29. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-1-3-15-29>

Для корреспонденции: Аншелес Алексей Аркадьевич, E-mail: a.ansheles@gmail.com

Статья поступила 20.01.2022

После доработки 07.02.2022

Принята к печати 08.02.2022

The Role of Scintigraphy and Hybrid Single-Photon Emission Tomography in Comparison with Laboratory Data in a Comprehensive Examination of Patients with Secondary Hyperparathyroidism

Viktoria E. Prokina¹, Alexey A. Ansheles², Alexander V. Tarasov², Alexander S. Ametov³, Vladimir B. Sergienko²

¹ Central Military Clinical Hospital,
ul. Shchukinskaya, 20, Moscow, 123182, Russian Federation

² National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov,
ul. Tretya Cherepkovskaya, 15a, Moscow, 121552, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
ul. Barrikadnaya, 2/1, bldg 1, Moscow, 125993, Russian Federation

Viktoria E. Prokina, Radiologist, Central Military Clinical Hospital;
<http://orcid.org/0000-0002-4842-1897>

Alexey A. Ansheles, Dr. Med. Sc., Leading Researcher, Department of Radionuclide Diagnostics and Positron Emission Tomography, National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov;
<http://orcid.org/0000-0002-2675-3276>

Alexander V. Tarasov, Dr. Med. Sc., Senior Researcher, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov;
<http://orcid.org/0000-0003-4394-4055>

Alexander S. Ametov, Dr. Med. Sc., Chief of Chair of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education;
<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Vladimir B. Sergienko, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department of Radionuclide Diagnostics and Positron Emission Tomography, National Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov;
<https://orcid.org/0000-0002-0487-6902>

Abstract

Objective: to estimate the possibilities and determine the diagnostic value of scintigraphy and single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in the assessment of the functional state of parathyroids in comparison with laboratory data in patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT).

Material and methods. The study consistently included 64 patients with the established diagnosis of SHPT due to the acquired vitamin D deficiency or with terminal chronic kidney disease (CKD), with the presence of ultrasound data and laboratory tests of calcium-phosphoric exchange indicators. Neck and mediastinum nuclear study with ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) was performed in the planar two-phase scintigraphy mode according to the standard protocol with an estimation of parathyroid visualization intensity, as well as in SPECT/CT performed 1 hour after MIBI injection.

Results. In the group of patients with CKD as a cause of SHPT (n = 14), the most pronounced increase of parathyroid hormone (PTH) level (210.8 ± 103.0 vs. 107.0 ± 40.2 pg/ml in patients with vitamin D deficiency (n = 50, p < 0.001)) and phosphorus (mean 1.39 ± 0.51 mmol/l), as well as excess of normal levels of alkaline phosphatase (407.7 ± 338.1 units/l) were noted. In patients with vitamin D deficiency, impaired parathyroids according to SPECT/CT data was visualized in 8% of cases, and in patients with CKD in 14.3%. No significant differences in the mean levels of vitamin D in patients with (n = 46) and without (n = 4) modified parathyroids according to scintigraphy were detected: 26.06 ± 13.19 vs. 25.82 ± 18.80 ng/ml, respectively (p = 0.97). Differences in PTH and calcium levels were not observed: 91.3 ± 39.2 vs. 89.2 ± 29.5 pg/ml (p = 0.90), 2.53 ± 0.21 vs. 2.58 ± 0.15 mmol/l (p = 0.64), respectively.

Conclusion. The neck SPECT/CT is a key method of topical imaging of impaired parathyroids in preoperative preparation of patients with SHPT caused by CKD. The method may have a diagnostic value in treatment-resistant patients with vitamin D deficiency and upper-normal PTH and calcium levels in terms of detection of the nodular form of parathyroid hyperplasia. The implementation of SPECT/CT after 1 hour after MIBI injection increases the sensitivity of the study.

Keywords: scintigraphy; single-photon emission computed tomography; secondary hyperparathyroidism.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Prokina VE, Ansheles AA, Tarasov AV, Ametov AS, Sergienko VB. The role of scintigraphy and hybrid single-photon emission tomography in comparison with laboratory data in a comprehensive examination of patients with secondary hyperparathyroidism. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2022; 103(1–3): 15–29 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-1-3-15-29>

For corresponding: Alexey A. Ansheles, E-mail: a.ansheles@gmail.com

Received January 20, 2022

Revised February 7, 2022

Accepted February 8, 2022

Введение

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – это компенсаторное повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в ответ на хроническую гипокальциемию. В свою очередь, хроническое снижение уровня кальция в 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 вызывает гиперфосфатемию [1]. Обычно эта ситуация встречается у пациентов с тяжелой хронической болезнью почек (ХБП), требующей гемодиализа. Терапевтические меры при ренальной форме ВГПТ помимо строгой диеты включают применение кальцимиметиков, аналогов витамина D и препаратов, связывающих фосфор [2].

Тем не менее у многих пациентов на фоне неэффективности терапии и усугубления ситуации также появляются показания к паратиреоидэктомии (ПТЭ). Доля таких больных составляет 15% после 10 лет диализа и 38% после 20 лет [3]. 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 методу Бильрота II, при обструкции желчных путей и холестазах, циррозе печени, хроническом панкреатите, раке поджелудочной железы, муковисцидозе, лактазной недостаточности, амилоидозе, целиакии, болезни Крона и т.д.), в том числе у пациентов после бариатрических операций [4]. Определенную роль играет увеличение экскреции витамина D при нефротическом синдроме, а также на фоне приема сунитиниба, препаратов лития или магния, фенитоина, фенобарбитала, некоторых слабительных. В ответ на гипокальцие-

мию и гиперфосфатемию возникает гиперплазия паращитовидной железы и гиперпродукция ПТГ, что приводит к стимуляции остеокластной резорбции и развитию или прогрессированию остеопороза [5].

При дифференциальной диагностике необходимо отличать первичный гиперпаратиреоз (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 нормокальциемический вариант ПГПТ [6]. Это важно в связи с различными подходами к лечению. В частности, выполнение ПТЭ при ВГПТ, связанном с дефицитом витамина D, вызывает развитие постоперационных осложнений, прежде всего гипокальциемического синдрома [6].

С другой стороны, иногда ПГПТ и дефицит витамина D возникают одновременно, что приводит к снижению или нормальному уровню кальция в сыворотке. Поэтому у всех пациентов с ГПТ и нормокальциемией с целью дифференциальной диагностики между нормокальциемическим вариантом ПГПТ и ВГПТ рекомендована оценка статуса витамина D путем определения концентрации общего 25(OH)D в сыворотке крови [7]. При уровне 25(OH)D 30 нг/мл и более следует начать неинвазивный поиск аденом паращитовидной железы (ПЩЖ) и в случае обнаружения решать вопрос о проведении хирургического лечения [8]. В случае же выявления недостаточности или дефицита витамина D необходимо проведение функциональных проб с активными/нативными метаболитами витамина D или (при наличии гиперкальциурии) тиазидными диуретиками [9]. 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 моче до нормальных значений [10].

При ВГПТ, в отличие от ПГПТ, чаще развивается гиперплазия ПЩЖ [11]. Первоначально отмечается диффузный, поликлональный рост клеток (диффузная гиперплазия), который в дальнейшем сменяется моноклональным ростом быстро пролиферирующих клеток (узловая гиперплазия) [12]. 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. Такая узловая гиперплазия как результат прогрессирования диффузной гиперплазии характеризуется более агрессивной пролиферацией клеток, сходной с развитием аденомы при ПГПТ [13]. Узловая пролиферация ассоциируется с выраженным снижением экспрессии кальций-чувствительных и витамин-D-чувствительных рецепторов ПЩЖ и снижением чувствительности к ингибирующему действию кальция и кальцитриола на секрецию ПТГ, в результате чего снижается способность внеклеточного кальция к подавлению гиперсекреции ПТГ (нарушается отрицательная обратная связь) [14].

Согласно текущим рекомендациям для лечения дефицита и недостаточности витамина D рекомендуется использование холекальциферола (D3) [15]. Основной целью терапии является достижение нормализации уровня кальция и фосфора в крови, что в свою очередь приводит к снижению уровня ПТГ. Кроме того, терапия способствует снижению активности пролиферации клеток ПЩЖ, регрессу гиперплазии и уменьшению объема ПЩЖ [16]. У пациентов с ХПН важным этапом лечения является трансплантация почки, которая способна устранить биохимические нарушения фосфорно-кальциевого обмена в 57% случаев [17]. При этом важно отметить, что наличие нодулярной гиперплазии околощитовидных желез с меньшим количеством экспрессируемых витамин-D-чувствительных рецепторов с большей вероятностью будет сопряжено с резистентностью к лечению [18].

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 [11], в то время как по данным визуализирующих методов эти два состояния, как правило, отличить не удается даже при достаточно крупных размерах ПЩЖ. Например, у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП по данным ультразвукового исследования (УЗИ) может выявляться значительное увеличение одной или двух околощитовидных желез до 2 см и более, что имитирует наличие аденомы [19]. Все это создает дополнительные слож-

ности при дифференциальной диагностике ПГПТ и ВГПТ, ограничивая на практике целесообразность рутинного применения визуализирующих методов в пользу оценки ГПТ исключительно по лабораторной картине.

Визуализирующие методы при ГПТ не являются способом его подтверждения или исключения. Однако методы лучевой диагностики становятся обязательными к выполнению у пациентов с ПГПТ и ВГПТ вследствие ХБП 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 ПТЭ [10].

Методами первой линии неинвазивной диагностики при ПГПТ являются УЗИ и радионуклидные методы – планарная сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) [20]. Сцинтиграфия с целью выявления функционально активных образований ПЩЖ выполняется с радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрил (МИБИ). Данный РФП накапливается в щитовидной железе (ЩЖ), однако его элиминация из ткани ЩЖ обычно происходит медленнее, чем из ПЩЖ, что позволяет визуализировать их на определенном этапе исследования [21]. Чувствительность сцинтиграфии зависит от множества факторов, и по этой причине по разным данным составляет от 54% до 96% (в среднем 88%) [22]. Преимуществом сцинтиграфии по сравнению с УЗИ является возможность обнаружения эктопически расположенных ПЩЖ и лучшая визуализация верхних ПЩЖ, часто располагающихся по задней поверхности ЩЖ [23]. 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 [24].

Значительную 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% [25].

В нашем исследовании проведено сопоставление клинической картины, лабораторных показателей нарушений фосфорно-кальциевого обмена с данными сцинтиграфии у пациентов с различными вариантами ВГПТ. При этом сцинтиграфия

была выполнена на экспертном уровне как в планарном режиме, так и в режиме ОЭКТ/КТ с использованием предлагаемого нами оптимального протокола гибридной однофотонной эмиссионной томографии.

Материал и методы

В ретроспективное исследование последовательно включены данные 64 пациентов с установленным диагнозом ВГПТ, направленных в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России для выполнения сцинтиграфии области шеи и средостения. Работа выполнена на базе отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии. Обследование пациентов проводили на основе информированного добровольного согласия.

Критериями включения в исследование являлись: возраст 18 лет и старше, наличие установленного диагноза ГПТ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, наличие urgentных состояний, отказ пациента от участия в исследовании.

Исходно всем больным в лечебных учреждениях по месту жительства выполняли УЗИ области шеи с целью оценки состояния ПЩЖ, а также определяли уровни лабораторных маркеров ГПТ: ПТГ, общего кальция, фосфора и 25(ОН)D. На этапе направления в НМИЦ кардиологии пациентам повторно был выполнен анализ крови на перечисленные выше маркеры и определены уровни ионизированного кальция и альбумина (с целью вычисления уровня альбумин-скорректированного кальция), магния, щелочной фосфатазы.

Радионуклидное исследование (сцинтиграфия и ОЭКТ/КТ) области шеи с целью топической диагностики аденомы и/или гиперплазии ПЩЖ выполняли на двухдетекторной ротационной гамма-камере Philips BrightView XCT с коллиматорами высокого разрешения для низких энергий (LEHR) и плоскопанельной КТ-подсистемой. Активность введенного внутривенного ^{99m}Tc -МИБИ составляла 740 МБк (20 мКи), эффективная доза сцинтиграфического исследования – 6,66 мЗв при сцинтиграфии и 0,42 мЗв при КТ.

Планарные исследования проводили в две фазы – ранняя (через 10 мин после инъекции РФП) и отсроченная (через 120 мин) в передней проекции в матрицу 128 × 128 пикселей с набором статистики счета 300 тыс. импульсов [20]. При этом в поле зрения помещалась область от верхнего края околоушных слюнных желез (верхней границы возможного расположения верхней группы ПЩЖ) до средостения.

Анализ интенсивности накопления РФП в области измененных ПЩЖ по данным планарной сцинтиграфии проводили визуально. Ранние и от-

сроченные планарные сцинтиграфические изображения анализировали согласно практическим рекомендациям Европейской ассоциации ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM) 2021 г. [20]. Неизменное накопление РФП в типичном месте на отсроченных изображениях по сравнению с ранними на фоне сохранения или снижения накопления РФП в щитовидных железах считали положительным результатом. Дополнительно выполняли 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) ПЩЖ [20].

Тем не менее сомнительные результаты визуальной оценки и вычитательного протокола требовали поиска способов более надежной визуализации ПЩЖ. Помимо программного вычитания выполняли полуколичественную оценку патологических очагов гиперфиксации РФП по данным планарных изображений, для чего использовали модифицированную шкалу, предложенную нами на основе исследования M. Cheon et al. (2011 г.) [26]. Данная шкала основана на том, что у большинства пациентов как на ранних, так и на отсроченных изображениях поднижнечелюстные слюнные железы визуализируются более интенсивно, чем щитовидные. Таким образом, можно принять интенсивность свечения поднижнечелюстных желез и ЩЖ в качестве точек отсчета. При интенсивности сигнала от ПЩЖ на уровне ЩЖ или ниже (то есть 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).

Однако 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 объективной Grade 2 по ранним изображениям и отсутствием визуализации исходного накопления в ПЩЖ на отсроченных изображениях), а также при замедленном выведении РФП из ЩЖ. Все эти случаи с целью визуализации предполагаемых изменений требовали проведения ОЭКТ/КТ.

ОЭКТ/КТ области шеи выполняли через 1 ч после инъекции РФП (для обеспечения визуализации аденом с быстрым клиренсом) в положении детекторов под углом 180° (число проекций 64, время сбора данных одной проекции 30 с, матрица 128 × 128 пикселей, увеличение ×2,19). КТ проводили 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 мин в раннюю фазу и 15–20 мин в отсроченную фазу.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли 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 $Me (Q1-Q3)$ в случае невыполнения критериев нормальности по Шапиро–Уилку. Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%). Для сравнения средних значений в зависимости от распределения элементов группы использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. При сравнении номинальных данных в двух или более группах (таблицы 2 × 3 или больше) применяли критерий χ^2 . При определении связей между количественными параметрами проводили корреляционный анализ по Пирсону. При уровне

значимости $p < 0,05$ межгрупповые различия трактовали как достоверные, при $0,05 < p < 0,1$ – как тенденцию.

Результаты

Из 64 пациентов с ВГПТ, включенных в исследование, большую часть составили больные 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 41 (64%) пациента. Среди жалоб преобладала слабость (43,8%), также отмечены ощущение сердцебиения или перебоев в работе сердца (17,2%), головная боль (15,6%), боль в суставах (9,4%), дискомфорт в области шеи (9,4%), боль в костях (3,1%) и мышцах (1,6%). Симптомы/проявления ГПТ наблюдались у 40 (62,5%) больных. Среди них наиболее часто диагностировались остеопороз (35,9%), мочекаменная болезнь (28,1%), патологические переломы (14,1%), холелитиаз (14,1%). В группе пациентов без ХБП при ВГПТ нарушение функции почек было диагностировано в 1 случае (дефицит витамина D). Сравнение исследуемых групп по возрасту, полу и частоте симптомов и проявлений гиперпаратиреоза представлено в таблице 1.

Таблица 1

Сравнение исследуемых групп по возрасту, полу и частоте симптомов и проявлений гиперпаратиреоза ($n = 64$)

Table 1

Comparison of the studied groups by age, gender and frequency of symptoms and manifestations of hyperparathyroidism ($n = 64$)

Параметр / Parameter	Дефицит витамина D / Vitamin D deficiency ($n = 50$)	Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease ($n = 14$)	p
Возраст, лет / Age, years	59,1 ± 12,5	52,4 ± 16,0	0,10
Мужской пол, % / Males, %	8,0	21,4	0,16
Головная боль, % / Headache, %	6,0	14,3	0,88
Слабость, % / Weakness, %	44,0	42,9	0,94
Боль в мышцах, % / Muscle pain, %	2,0	0,0	0,60
Боль в суставах, % / Joint pain, %	8,0	14,3	0,48
Боль в костях, % / Bone pain, %	4,0	0,0	0,45
Ощущение перебоев в сердце, % / Feeling of heart interruptions, %	16,0	21,4	0,64
Дискомфорт в области шеи, % / Discomfort in the neck area, %	10,0	7,1	0,75
Мочекаменная болезнь, % / Urolithiasis, %	30,0	21,4	0,54
Холелитиаз, % / Cholelithiasis, %	16,0	7,1	0,41
Переломы, % / Fractures, %	12,0	21,4	0,38
Остеопороз, % / Osteoporosis, %	34,0	42,9	0,55

Таблица 2

Основные лабораторные показатели в группах пациентов с различными вариантами вторичного гиперпаратиреоза (n = 64)

Table 2

The main laboratory parameters in groups of patients with various variants of secondary hyperparathyroidism (n = 64)

Показатель / Indicator	Дефицит витамина D / Vitamin D deficiency (n = 50)	Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease (n = 14)	p	Референсные значения / Reference values
Паратиреоидный гормон, пг/мл // Parathyroid hormone, pg/ml				
измерение 1 / measurement 1	107,0 ± 40,2	210,8 ± 103,0	<0,001	
измерение 2 / measurement 2	75,7 ± 51,5	151,2 ± 117,0	0,001	16,0–62,0
Кальций (общий), ммоль/л // Calcium (total), μmol/l				
измерение 1 / measurement 1	2,48 ± 0,19	2,47 ± 0,27	0,86	
измерение 2 / measurement 2	2,60 ± 0,30	2,4 ± 0,44	0,047	2,08–2,65
Кальций (ионизированный), ммоль/л // Calcium (ionized), μmol/l	1,21 ± 0,1	1,19 ± 0,17	0,83	1,12–1,32
Доля ионизированного кальция в общем, % / The proportion of ionized calcium in total, %	48,6 ± 4,9	50,2 ± 6,2	0,48	≈50
Альбумин, г/л // Albumin, g/l	44,9 ± 2,9	43,8 ± 2,9	0,20	34–54
Кальций (альбумин-скорректированный), ммоль/л // Calcium (albumin-adjusted), μmol/l	2,38 ± 0,20	2,37 ± 0,26	0,94	–
Фосфор, ммоль/л // Phosphorus, μmol/l				
измерение 1 / measurement 1	1,11 ± 0,20	1,39 ± 0,65	0,051	
измерение 2 / measurement 2	1,11 ± 0,30	1,39 ± 0,35	0,006	0,78–1,65
Витамин D (25(OH)), нг/мл // Vitamin D (25 (OH)), ng/ml				
измерение 1 / measurement 1	19,9 ± 9,3	24,9 ± 14,3	0,12	
измерение 2 / measurement 2	29,5 ± 16,0	29,7 ± 16,8	0,97	30,0–60,0
Магний, ммоль/л // Magnesium, μmol/l	0,91 ± 0,20	0,88 ± 0,13	0,59	0,66–1,07
Щелочная фосфатаза, ед/л // Alkaline phosphatase, units/l	233,8 ± 112,8	407,7 ± 338,1	0,004	70,0–270,0

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные значения.**Note.** Statistically significant values are highlighted in bold.

Основные лабораторные показатели в группах больных с ВГПТ приведены в таблице 2. У пациентов с ХБП как причиной ВГПТ отмечено наиболее выраженное повышение уровня ПТГ (210,8 ± 103,0 против 107,0 ± 540,2 пг/мл у больных с дефицитом витамина D, $p < 0,001$). В группе ХБП уровень общего кальция в целом находился в пределах нормальных значений (у 2 пациентов наблюдалось снижение уровня кальция до нижней границы нормы), в то время как у больных с дефицитом витамина D выявлена тенденция к его повышению как минимум до верхней границы нормы ($p = 0,047$). Кроме того, у пациентов с ХБП отмечены нарушения фосфорного обмена,

что выражалось в более высоком уровне фосфора (1,39 ± 0,51 ммоль/л в среднем за два измерения, $p < 0,01$) и превышении нормальных уровней щелочной фосфатазы (407,7 ± 338,1 ед/л, $p = 0,004$).

У всех больных УЗИ и скintiграфию области шеи проводили последовательно с целью исключения гиперфункционирующих образований ПЩЖ. Медиана срока между выполнением обоих исследований составила 56 (29–96) сут.

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

У больных с дефицитом витамина D измененные ПЩЖ по данным УЗИ визуализировались в 15 (30%) случаях. По данным сцинтиграфии измененные ПЩЖ выявлены в 4 (8%) случаях (из них 3 – у пациентов с наличием изменений по данным УЗИ), у всех определены 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 больных с отсутствием ($n = 46$) и наличием ($n = 4$) сцинтиграфической визуализации измененных ПЩЖ не отмечено ($26,06 \pm 13,19$ и $25,82 \pm 18,80$ нг/мл соответственно, $p = 0,97$). Аналогичных различий в уровнях ПТГ и кальция также не наблюдалось: $91,3 \pm 39,2$ 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 измененные ПЩЖ по данным УЗИ визуализировались в 4 (28,6%) случаях, по данным сцинтиграфии в режиме ОЭКТ/КТ – в 2 (14,3%) (1 – у больного с наличием изменений по данным УЗИ). У 1 пациента без изменений по данным УЗИ при ОЭКТ/КТ выявлено единичное гиперфункционирующее образование верхней правой ПЩЖ. У 1 больного, находящегося на гемодиализе, по данным ОЭКТ/КТ определено патологическое накопление РФП в трех из четырех ПЩЖ, соответствующее их анатомическому увеличению по данным УЗИ и КТ. У обоих пациентов интенсивность накопления РФП соответствовала Grade 1. По результатам инструментальных исследований в обоих случаях была выполнена ПТЭ.

Обсуждение

Исследование включало две группы пациентов с ВГПТ различного генеза – 50 больных 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. Хотя собственно дефицит витамина D у таких больных возникает по разным причинам (у пациентов с ХБП – вследствие снижения почечной продукции кальцитриола, в другой группе – в результате климатических, алиментарных причин, реже при различных патологиях желудочно-кишечного тракта), дальнейший механизм развития ГПТ в обеих группах схож. При дефиците витамина D снижается абсорбция кальция из желудочно-кишечного тракта в кровь и его реабсорбция в почках, что приводит к гипокальциемии, которая,

в свою очередь, является триггером для увеличения продукции ПТГ.

В отличие от ПГПТ, когда в основном выявляют солидные образования одной ПЩЖ, при ВГПТ чаще развивается гиперплазия ПЩЖ как компенсаторный механизм, затрагивающий обычно более одной железы. 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 [27]. Поэтому при обследовании пациентов с ВГПТ рекомендуется отменить прием кальцимитетиков за 2 нед, а препаратов витамина D – за 4 нед. 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 достигается в синтетической и постсинтетической фазах, наихудшая – в фазе покоя, независимо от анатомического размера образований [28]. Таким образом, при ВГПТ с большей вероятностью можно визуализировать активно растущие образования с высокой автономией патологических клеток.

Пациенты с приобретенным дефицитом витамина D

Среди всех обследованных нами пациентов, поступивших по направлениям от врачей-эндокринологов и страдающих в основном ПГПТ, наиболее противоречивой является группа с ВГПТ вследствие дефицита или недостаточности витамина D, в которой исключены ХБП, синдромы мальабсорбции и другие возможные органические причины. Дело в том, что с точки зрения современных рекомендаций у этих больных вообще не было показаний к выполнению каких-либо визуализирующих исследований, поскольку 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. По нашему мнению, у таких больных в связи с общностью клинических проявлений диапазон дифференциального диагностического поиска очень широк, включая не только вышеуказанные состояния, но и нормокальциемический ПГПТ. 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 проведения 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 выполнения сцинтиграфии диагноз все еще находится в стадии уточнения, иногда даже еще нет результатов анализа на уровень витамина D (если больной, к примеру, исходно не входит в группы риска, требующего скрининга дефицита витамина D) либо эти данные имеются, но пациенту еще не назначены препараты витамина D.

В нашей практике критерием направления таких больных 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 тогда 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 ситуациях позволяет установить возможную причину низкой эффективности терапии, а в некоторых частных случаях может поднять вопрос о целесообразности оперативного вмешательства. Так, в нашем исследовании в данной группе пациентов измененные ПЩЖ по данным УЗИ визуализировались в 30% наблюдений, а по данным сцинтиграфии – лишь в 8%, причем у всех 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 и это значительно снизило мощность статистического анализа.

Клинический пример 1

Пациентка В., 75 лет. Жалоб, характерных для ГПТ, нет. Хронический панкреатит, сахарный диабет 2, артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит. В феврале 2020 г. выполнено УЗИ шеи в Городской клинической больнице г. Зеленограда. Получен экспертный информативный протокол, гиперплазия левой ПЩЖ под вопросом. В марте 2020 г.: ПТГ 81,5 пг/мл, общий

кальций 2,37 ммоль/л, ионизированный кальций 1,07 ммоль/л, фосфор 1,12 ммоль/л, щелочная фосфатаза 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, кальций 2,44 ммоль/л, выполнен анализ на уровень витамина D – 8,4 нг/мл, что и позволило установить диагноз ВГПТ, 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 ч – очаг накопления РФП по задней поверхности левой доли щитовидной железы на уровне средней ее трети (признаки гиперплазии/аденомы левой верхней ПЩЖ (рис. 1).

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 уменьшения 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 и упорным ростом уровня кальция), уже после назначения бисфосфонатов с их недостаточной эффективностью у пациентки появляются показания для поиска функционально активных образований 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 больных [17]. 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 более 600 пг/мл являются показаниями к ПТЭ. В таких ситуациях, как и при ПГПТ, целесообразность выполнения сцинтиграфии области шеи не вызывает сомнений, особенно при наличии резистентности к медикаментозной терапии ГПТ. Основная цель проведения исследования, так же как и при ПГПТ, состоит в предоперационной топической визуализации измененных ПЩЖ.

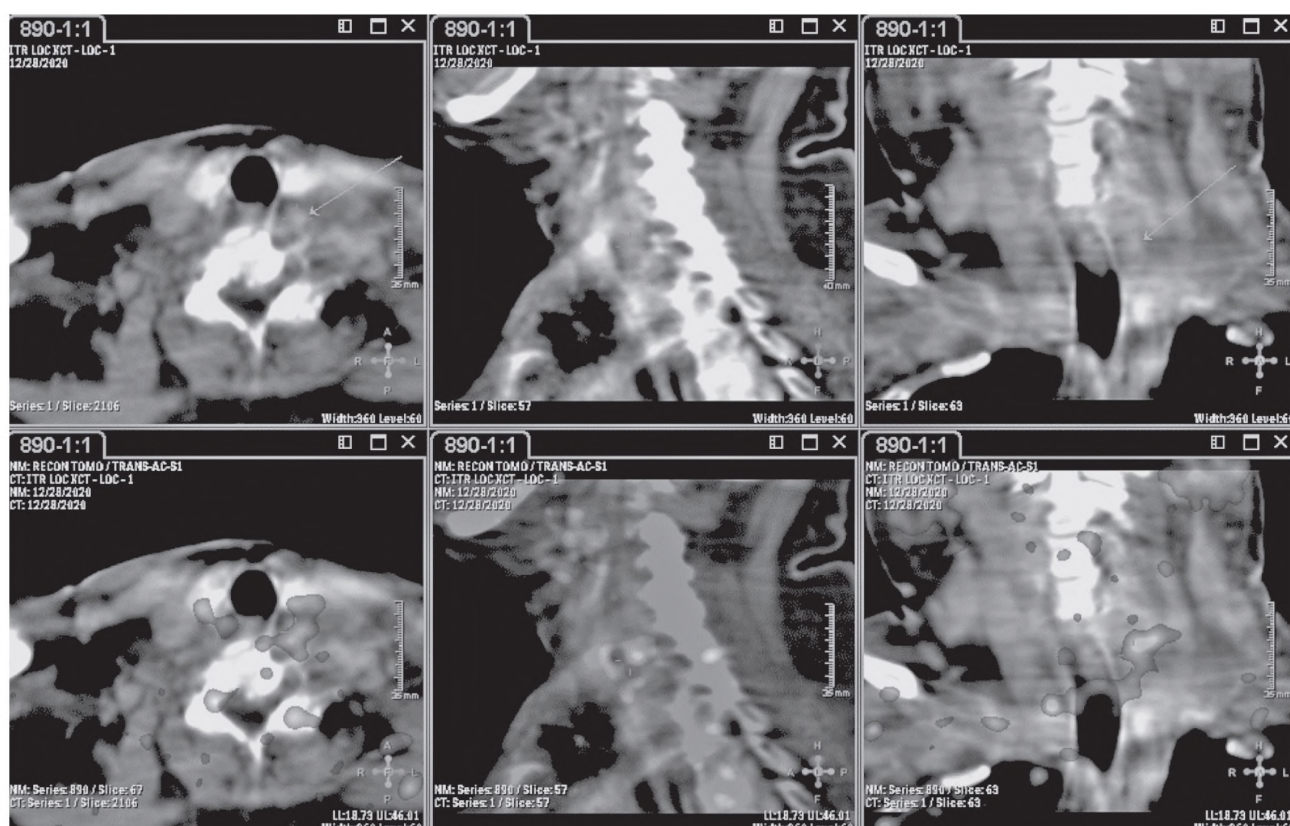
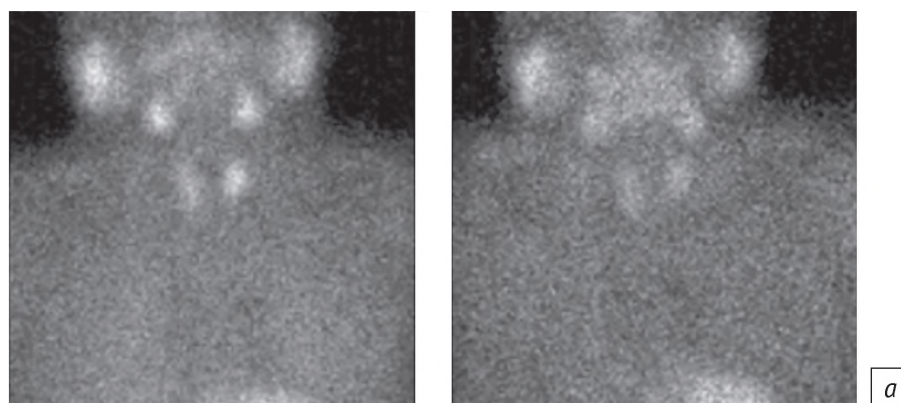


Рис. 1. Результаты скintiграфии (а) и гибридной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ/КТ) (б) паращитовидной железы пациентки В., 75 лет. По данным планарного исследования – Grade 1. По данным ОЭКТ/КТ – очаг накопления радиофармпрепарата по задней поверхности левой доли щитовидной железы на уровне средней ее трети (признаки гиперплазии/аденомы левой верхней паращитовидной железы)

Fig. 1. Results of scintigraphy (a) and hybrid single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) (b) of the parathyroid gland in patient V., 75 years old. Grade 1 according to the planar study. According to SPECT/CT, the focus of radiopharmaceutical accumulation on the thyroid gland left lobe posterior surface at the middle third level (signs of hyperplasia/adenoma of the left upper parathyroid gland)

С другой стороны, по данным скintiграфии 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 решения о выполнении ПТЭ [29]. Отчасти этот принцип основан на том, что при диффузной гиперплазии измененные ПЩЖ

визуализируются по данным планарной скintiграфии лишь в 40–50% случаев, а при ОЭКТ/КТ – в 60–70% [30]. В случае четкой визуализации образований ПЩЖ по данным скintiграфии (Grade 2) у этих пациентов велика вероятность отсутствия эффекта дальнейшей медикаментозной терапии ГПТ, в связи с чем должна быть рассмотрена ПТЭ [31]. При менее интенсивной скintiграфической визуализации ПЩЖ, даже при наличии

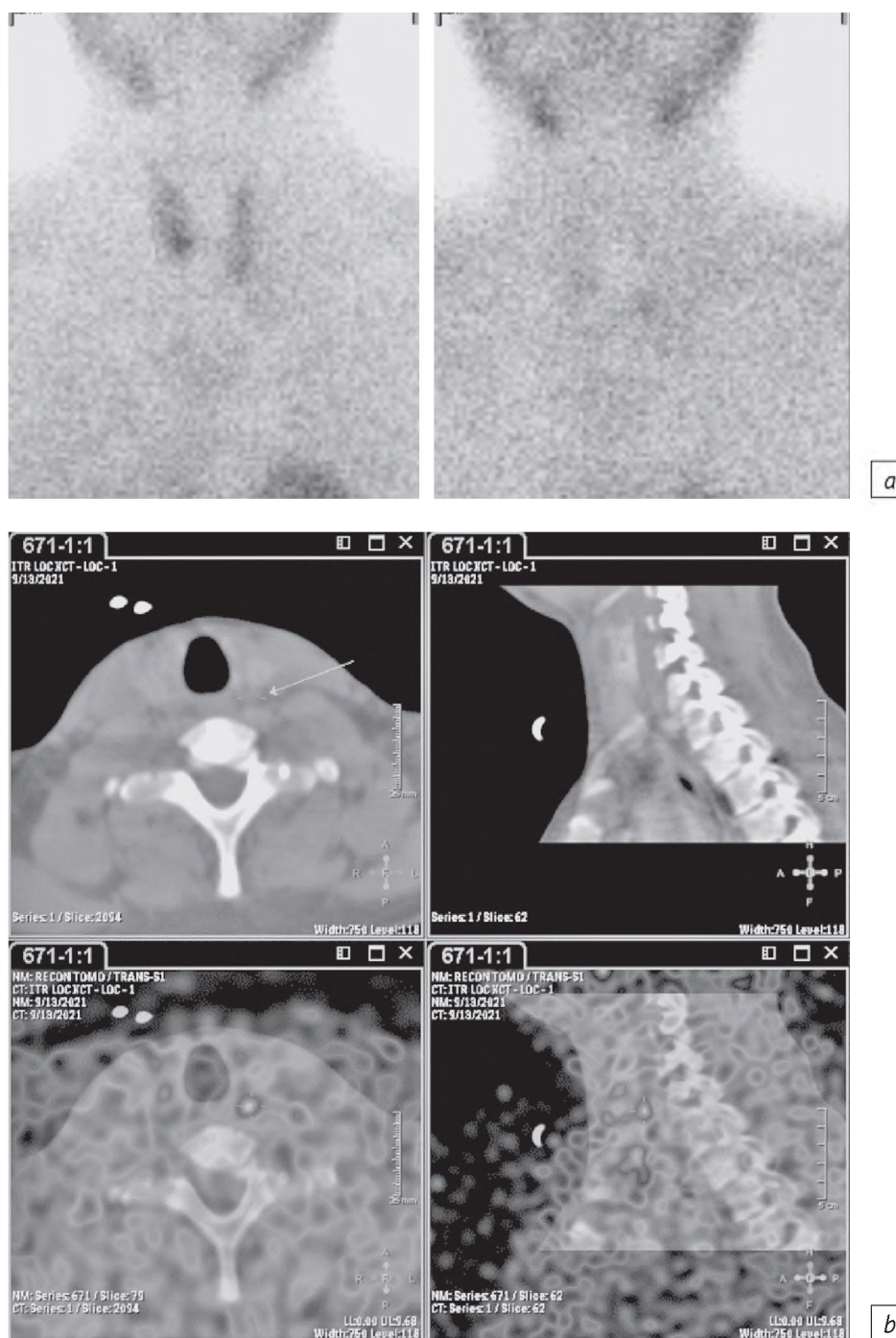


Рис. 2. Результаты скintiграфии (а) и ОЭКТ/КТ (b–d) паращитовидной железы (ПЩЖ) пациента К., 30 лет. По данным планарного исследования – Grade 1–2. По данным ОЭКТ/КТ – очаги накопления радиофармпрепарата по задней поверхности левой доли щитовидной железы на уровне средней ее трети, книзу от нижнего полюса левой доли щитовидной железы, кзади от нижней трети правой доли щитовидной железы паратрахеально (признаки гиперплазии/аденомы левой верхней, левой нижней, правой нижней ПЩЖ). Правая верхняя ПЩЖ не визуализируется и может быть кандидатом для аутотрансплантации

Fig. 2. Results of scintigraphy (a) and SPECT/CT (b–d) of the parathyroid gland of patient K., 30 years old. Grade 1–2 according to the planar study. According to SPECT/CT data, foci of radiopharmaceutical accumulation on the thyroid gland left lobe posterior surface at the middle third level, down from the lower pole of the thyroid gland left lobe, posteriorly from the lower third of the thyroid gland right lobe, paratracheally (signs of hyperplasia/adenoma of the left upper, left lower, right lower parathyroid gland). The right upper parathyroid gland is not visualized and may be a candidate for autotransplantation

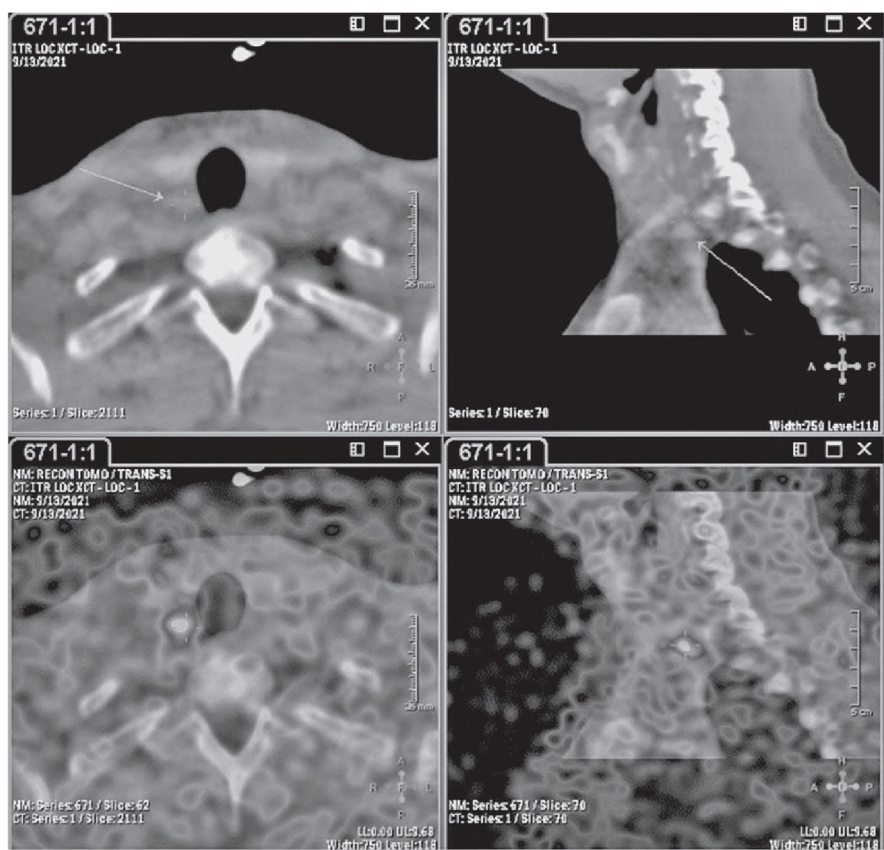
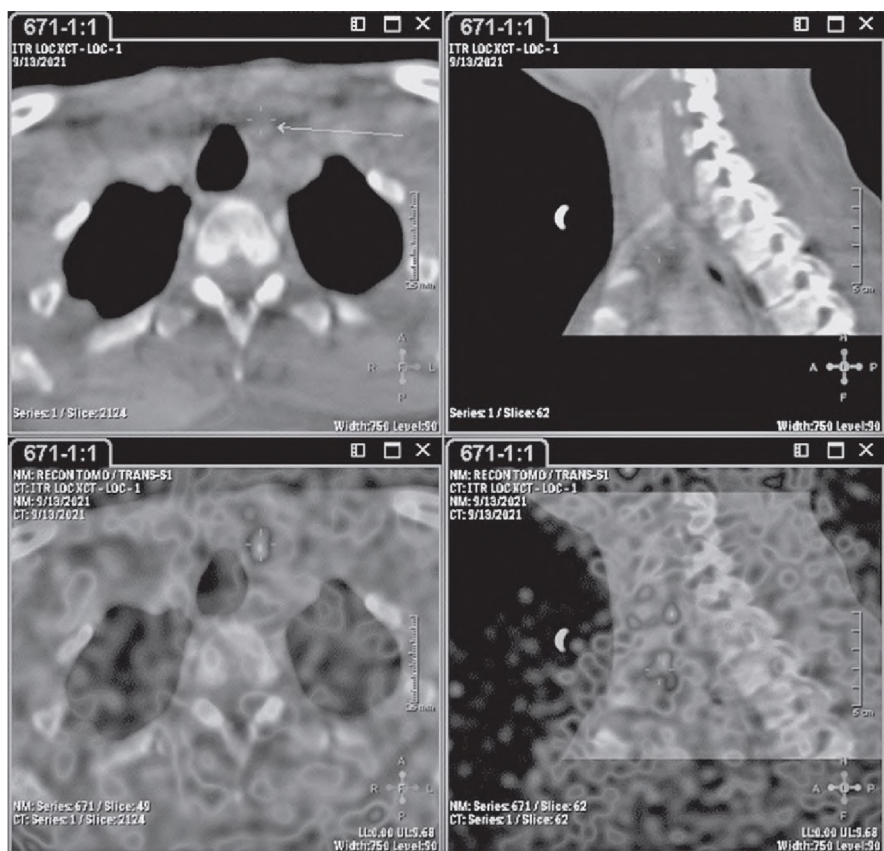


Рис. 2 (окончание)

крупных измененных ПЩЖ по данным УЗИ, можно рассмотреть варианты усиления медикаментозной терапии, а в случае ее неэффективности предполагать выполнение ПТЭ [31].

При этом необходимо помнить, что, как было указано выше, на сцинтиграфическую визуализацию ПЩЖ влияет прием ряда препаратов. В работе D. Fuster et al. было проведено динамическое исследование ПЩЖ у 74 пациентов с ХБП и ВГПТ с уровнем ПТГ более 600 пг/мл. Исходно по данным сцинтиграфии у большинства больных выявлено от одной до трех измененных ПЩЖ. На фоне супрессивного теста (2 мг кальцитриола внутривенно после каждой процедуры гемодиализа в течение 2 нед) при повторной сцинтиграфии было отмечено снижение накопления МИБИ как минимум в одной ПЩЖ у 57% пациентов и полное подавление накопления МИБИ у 36% (независимо от изменения уровня ПТГ) [32].

В связи с этим чувствительность сцинтиграфии может оказаться недостаточно высокой при предоперационной визуализации у больных с тяжелым ВГПТ и уремией, однако ценность метода возрастает при необходимости локализации гиперфункционирующих ПЩЖ, не тронутых при субтотальной ПТЭ, а также при рецидиве ГПТ после тотальной ПТЭ, в том числе после аутоотрансплантации ПЩЖ [32].

Клинический пример молодого пациента с терминальной ХБП и тяжелым ВГПТ, потребовавшим проведения ПТЭ с предоперационной сцинтиграфической навигацией, приведен на рисунке 2.

Клинический пример 2

П а ц и е н т К., 30 лет: хронический гломеруло-нефрит, 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 2020 г. Диагностированный ВГПТ. На момент обследования жалобы на слабость, боли в костях, онемение ног. ПТГ 1435 пг/мл, кальций 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, выявлены три аденомы ПЩЖ.

По данным сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ определяются признаки гиперплазии/аденомы трех ПЩЖ: по задней поверхности левой доли ЩЖ на уровне средней ее 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 аутоотрансплантацию в область плечелучевой мышцы предплечья.

Заключение

ОЭКТ/КТ области шеи является важнейшим методом топической визуализации измененных ПЩЖ при предоперационной подготовке пациентов не только с ГПТ, но и с ВГПТ при ХБП. Несвоевременное выявление образований ПЩЖ у таких больных приводит к откладыванию оперативного лечения, что, в свою очередь, ухудшает качество жизни. По этой причине необходимо более широко использовать современные возможности методов радионуклидной диагностики с целью визуализации новообразований ПЩЖ и подготовки пациентов к селективной ПТЭ.

Дополнение алгоритма диагностики пациентов с ГПТ томографическим и гибридным режимами радионуклидного исследования значительно повышает чувствительность к выявлению аденом и гиперплазий ПЩЖ, особенно у больных с нормокальциемией, а также при подозрении на атипичное расположение аденомы ПЩЖ. Метод может иметь диагностическую ценность у резистентных к лечению пациентов с дефицитом витамина D и верхненормальными уровнями ПТГ и кальция в плане выявления нодулярной формы гиперплазии ПЩЖ. Выполнение ОЭКТ/КТ через 1 ч после инъекции РФП увеличивает чувствительность исследования.

Литература [References]

1. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med.* 2005; 35(4): 266–76. <http://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2005.06.001>.
2. Almquist M, Isaksson E, Clyne N. The treatment of renal hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer.* 2020; 27(1): R21–34. <http://doi.org/10.1530/ERC-19-0284>.
3. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13(6): 952–61. <http://doi.org/10.2215/CJN.10390917>.
4. Chakhtoura MT, Nakhoul NN, Shawwa K, et al. Hypovitaminosis D in bariatric surgery: a systematic review of observational studies. *Metabolism.* 2016; 65(4): 574–85. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.004>.
5. 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. <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.675385>.
6. Яневская Л.Г., Каронова Т.Л., Слепцов И.В. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности.

- Результаты ретроспективного исследования. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019; 15(1): 19–29. <https://doi.org/10.14341/ket10213>.
- [Yanevskaya LG, Karonova TL, Sleptsov IV, et al. Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Retrospective study. Clinical and Experimental Thyroidology. 2019; 15(1): 19–29 (in Russ). <https://doi.org/10.14341/ket10213>.]
7. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. Rev Endocr Metab Disord. 2020; 21(1): 89–116. <http://doi.org/10.1007/s11154-019-09532-w>.
 8. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А. и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. Проблемы эндокринологии. 2019; 65(5): 300–10. <https://doi.org/10.14341/probl10126>. [Mokrysheva NG, Mirnaia SS, Dobreva EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. Problems of Endocrinology. 2019; 65(5): 300–10 (in Russ). <https://doi.org/10.14341/probl10126>.]
 9. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(10): 3561–9. <http://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>.
 10. Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации. 2020. URL: http://disuria.ru/_ld/11/1116_kr20E21D35C75MZ.pdf (дата обращения 04.05.2022). [Primary hyperparathyroidism. Clinical recommendations. 2020. Available at: http://disuria.ru/_ld/11/1116_kr20E21D35C75MZ.pdf (in Russ) (accessed 04.05.2022).]
 11. Efareed B, Sani R, Tahiri L, et al. Comparative analysis of clinicopathologic features between adenoma and hyperplasia in surgically treated patients for hyperparathyroidism: a retrospective study. Ann Med Surg. 2021; 71: 102929. <http://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102929>.
 12. 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; 14(3): 48–53. <http://doi.org/10.14341/omet2017348-53>. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, Kovaleva E.V. Challenges in differential diagnosis between primary and secondary forms of hyperparathyroidism. Obesity and Metabolism. 2017; 14(3): 48–53 (in Russ). <http://doi.org/10.14341/omet2017348-53>.]
 13. 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): 215–20. <http://doi.org/10.5146/tjpath.2011.01078>.
 14. McCann LM, Beto J. Roles of calcium-sensing receptor and vitamin D receptor in the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism. J Ren Nutr. 2010; 20(3): 141–50. <http://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.01.004>.
 15. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. 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): 1357–64. <http://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>.
 16. Tokumoto M, Taniguchi M. The mechanisms of parathyroid hyperplasia and its regression. Clin Calcium. 2007; 17(5): 665–76 (in Japanese). <http://doi.org/clica0705665676>.
 17. Lou I, Foley D, Odorico SK, et al. How well does renal transplantation cure hyperparathyroidism? Ann Surg. 2015; 262(4): 653–9. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001431>.
 18. Jager MD, Serttas M, Beneke J, et al. Risk-factors for nodular hyperplasia of parathyroid glands in sHPT patients. PLoS One. 2017; 12(10): e0186093. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0186093>.
 19. Артемова А.М., Сморошок В.Н., Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г. Возможности УЗ-томографии в диагностике вторичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ. 2001; 3(2): 147–61. [Artemova AM, Smorshchok VN, Kuznetsov NS, Bel'tsevich DG. Opportunities of ultrasonic tomography in the diagnosis of secondary hyperparathyroidism with chronic renal failure. Nephrology and Dialysis. 2001; 3(2): 147–61 (in Russ).]
 20. Petranovic Ovcaricek P, Giovannella L, Carrio Gasset I, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021; 48(9): 2801–22. <http://doi.org/10.1007/s00259-021-05334-y>.
 21. Паша С.П. Клиническая значимость радионуклидных методов визуализации паращитовидных желез при гиперпаратиреозе. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2015; 5(3): 11–21. [Pasha SP. Radionuclide visualization of parathyroid glands and their clinical role in hyperparathyroidism. Russian Electronic Journal of Radiology. 2015; 5(3): 11–21 (in Russ).]
 22. Wong KK, Fig LM, Gross MD, et al. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT. Nucl Med Commun. 2015; 36(4): 363–75. <http://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000262>.
 23. Listewnik MH, Piwowarska-Bilska H, Safranow K, et al. 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): 71–7. <http://doi.org/10.5603/NMR.a2020.0017>.
 24. Li P, Liu Q, Tang D, et al. 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. <http://doi.org/10.1186/s12880-017-0235-3>.
 25. Michaud L, Balogova S, Burgess A, et al. 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. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000001701>.
 26. Cheon M, Choi JY, Chung JH, et al. 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): 276–84. <http://doi.org/10.1007/s13139-011-0103-y>.
 27. Friedman K, Somervell H, Patel P, et al. Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative 99mTc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism. Surgery. 2004; 136(6): 1199–204. <http://doi.org/10.1016/j.surg.2004.06.047>.

28. Hung GU, Wu HS, Tsai SC, et al. Recurrent hyperfunctioning parathyroid gland demonstrated on radionuclide imaging and an intraoperative gamma probe. *Clin Nucl Med*. 2000; 25(5): 348–50. <http://doi.org/10.1097/00003072-200005000-00005>.
29. Lomonte C, Buonvino N, Selvaggiolo M, et al. Sestamibi scintigraphy, topography, and histopathology of parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48(4): 638–44. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.06.010>.
30. Zhang R, Zhang Z, Huang P, et al. 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. <http://doi.org/10.1186/s12880-020-00490-3>.
31. Torregrosa JV, Féllez I, Fuster D. Usefulness of imaging techniques in secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia*. 2010; 30(2): 158–67 (in Spanish). <http://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010Jan.10231>.
32. Fuster D, Ybarra J, Torregrosa JV, et al. 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. <http://doi.org/10.1097/00006231-200301000-00019>.