

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАДИОНУКЛИДНЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

Паша С.П.

**Т**ема лекции – радионуклидная визуализация гиперфункционирующих паращитовидных желез. Гиперпаратиреоз (ГПТ) входит в тройку наиболее распространенных эндокринопатий и является самой частой причиной гиперкальцемии. Расширение показаний к хирургическому лечению ГПТ и развитие методов малоинвазивной паратиреоидэктомии требуют точной дооперационной топической диагностики. Радионуклидные методы предоставляют такую возможность, прежде всего при первичном и третичном ГПТ, и особенно важна их роль при персистенции и рецидиве ГПТ.

В статье освещаются применяемые радиофармпрепараты и методики, интерпретация результатов, показания к исследованию и клиническое значение при первичном, вторичном, возвратном и рецидивном гиперпаратиреозе. Особое внимание уделено использованию радиоактивных индикаторов при минимально инвазивной радиоассистированной паратиреоидэктомии.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, вторичный гиперпаратиреоз, сцинтиграфия паращитовидных желез, радиоассистированная паратиреоидэктомия.

ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.  
г. Москва, Россия.

## RADIONUCLIDE VISUALIZATION OF PARATHYROID GLANDS AND THEIR CLINICAL ROLE IN HYPERPARATHYROIDISM

Pasha S.P.

**L**ecture subject is the radionuclide visualization of the hyper functioning parathyroid glands. Hyperparathyroidism is among the three most common endocrinological diseases and is the most frequent cause of hypercalcemia. The extension of indications for surgical treatment of hyperparathyroidism and the development of minimally invasive techniques require accurate preoperative topical diagnosis. Radionuclide methods provide the opportunity, especially in primary and tertiary hyperparathyroidism, and are most important is their role in persistence and recurrence of the hyperparathyroidism.

In the article radiopharmaceuticals and techniques in current use, interpretation of results, indications for the diagnostics and clinical relevance for primary, secondary, and recurrent hyperparathyroidism are discussed. Special attention is paid to the use of radioactive indicators in minimally invasive radio-assisted parathyroidectomy.

Keywords: primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, parathyroid scintigraphy, radioguided parathyroidectomy.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.  
Moscow, Russia.

**Т**олько своевременное хирургическое удаление гиперфункционирующей ткани паращитовидной железы позволяет избежать разрушительных последствий нарушения гомеостаза кальция при гиперпаратиреозе (ГПТ). Радионуклидные методы визуализации паращитовидных желез (ПЩЖ) не играют никакой роли в диагностике ГПТ или оценке

показаний к оперативному лечению. Однако, когда решение о хирургическом пособии принято, сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI предоставляет возможность предоперативной локализации патологически измененных ПЩЖ. При первичном ГПТ радионуклидная визуализация может быть полезной перед двусторонней ревизией, позволяет отобрать больных для прицельного вмеша-

тельства, а также создает предпосылки для минимально инвазивной радиоассистированной паратиреоидэктомии. При вторичном ГПТ клиническая значимость радионуклидного исследования остается спорной, но при персистенции или рецидиве заболевания скинтиграфия ПЩЖ является методом выбора среди методов топической диагностики перед повторным оперативным вмешательством.

### **Паращитовидные железы и гиперпаратиреоз.**

Паращитовидные железы являются ключевым звеном в гомеостазе кальция; гиперкальцемию, возникающую при их гиперфункции, в отсутствие лечения чревата пагубными последствиями для пациента. За последние полтора десятилетия достижения в радионуклидной локализации гиперфункционирующих ПЩЖ проложили путь к прицельной паратиреоидэктомии.

Две пары ПЩЖ (верхние и нижние), массой по 30-40 мг, как правило, прилежат сзади к долям щитовидной железы и состоят из главных клеток (секретирующих паратгормон) и оксифильных клеток (богатых митохондриями), окруженных жировой тканью. ПЩЖ, расположенные выше или ниже уровня щитовидной железы или отдаленные от ее заднего контура, считаются эктопическими. Выделяемый паращитовидными железами паратгормон регулирует внеклеточную концентрацию кальция в очень узких пределах [1, 2].

Выделяют три различных клинических типа ГПТ: первичный, вторичный и третичный. Распространенность первичного гиперпаратиреоза в популяции составляет 0,2% - 0,5%; это наиболее распространенная причина гиперкальцемии. Заболевание в три-четыре раза чаще поражает женщин, чем мужчин, и является третьей по частоте эндокринопатией после сахарного диабета и гипотиреоза [3]. Причиной первичного гиперпаратиреоза в 80% - 85% являются солитарные аденомы ПЩЖ, реже встречаются парные аденомы (5%) и диффузная гиперплазия всех ПЩЖ (10% - 15%); рак паращитовидной железы встречается гораздо реже (<1%) [2]. Аденомы чаще происходят из нижних ПЩЖ и диагностируются, как правило, при размере 1-3 см и массе более 300 мг [5]. ГПТ с первичной мультигландулярной гиперплазией чаще встречается при синдроме множественной эндокринной неоплазии I или II типа.

Классические клинические проявления первичного ГПТ (камни в почках, желудочно-кишечные расстройства, боли в костях, нарушения психики) встречаются все реже. Широкое применение автоматических лабораторных анализаторов привело к тому, что гиперкальцемию у большинства (50% - 80%) пациентов выявляют при обычном исследовании крови [4, 5].

Однако, у многих больных с так называемым бессимптомным гиперпаратиреозом имеется неспецифическая симптоматика (утомляемость, болезненность в мышцах и костях, раздражительность, колебание настроения и т.д.), выраженность которой обычно уменьшается после паратиреоидэктомии [3, 5].

Диагноз первичного ГПТ при гиперкальцемии подтверждается высокой концентрацией паратиреоидного гормона в сыворотке крови. Встречается также немало больных первичным ГПТ с высоким уровнем паратгормона и высоко-нормальным уровнем кальция в сыворотке; реже встречается первичный ГПТ с гиперкальцемией и высоко-нормальной концентрацией паратгормона [4, 5, 6].

Вторичный гиперпаратиреоз возникает чаще всего при хронической болезни почек, когда низкие концентрации кальция сыворотки стимулируют диффузную гиперплазию паращитовидных желез и гиперпродукцию паратиреоидного гормона. В ряде случаев у таких больных ПЩЖ продолжают расти и становятся сверхактивными и автономными, приводя к типичной асимметричной гипертрофии и выраженной гиперкальцемию (третичный гиперпаратиреоз) [3, 4].

### **Лечение гиперпаратиреоза.**

Излечение гиперкальцемию, вызванной первичным ГПТ, достигается только хирургическим удалением гиперфункционирующей ткани паращитовидной железы. Хирургическое лечение однозначно показано больным с клинической симптоматикой или осложнениями ГПТ. Хотя легкое течение заболевания допускает терапевтическое лечение (бисфосфонаты, кальцимитетики, эстрогены у женщин в постменопаузе), в настоящее время при бессимптомном течении ГПТ хирургическое лечение считается показанным, если сывороточная концентрация кальция выше популяционной нормы более чем на 0,1 ммоль/л, клиренс креатинина ниже 60 мл/мин, существенно снижена минеральная плотность костной ткани (T-Score < -2,5 хотя бы в одной зоне) [5, 7].

Традиционная хирургическая тактика предполагает двустороннюю ревизию шеи с прямой макроскопической оценкой всех ПЩЖ и удаление любой измененной. При множественной гиперплазии выполняется тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией фрагмента ткани ПЩЖ в область плечелучевой или грудино-ключично-сосцевидной мышцы, либо субтотальная паратиреоидэктомия с оставлением части паращитовидной железы, которая представляется хирургу "наиболее нормальной", массой 50-100 мг. [1, 3].

По некоторым данным, при таком подходе опытные хирурги достигают успеха в 95% случаев. С появлением скинтиграфических мето-

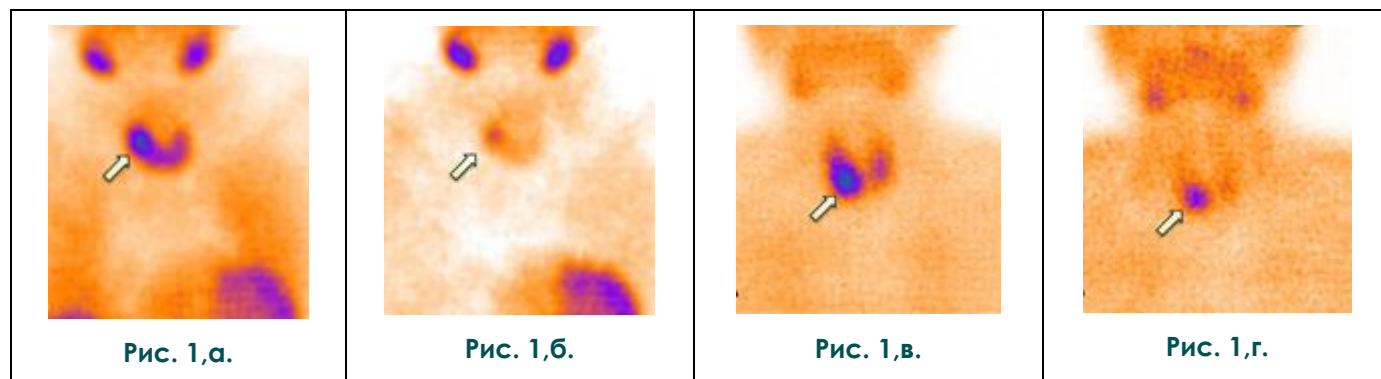
дов визуализации, предлагающих точную до-операционную локализацию гиперфункционирующих ПЩЖ, были разработаны менее агрессивные, прицельные и минимально инвазивные хирургические подходы (эндоскопические или радиоассистированные), с лучшими показателями излечения (> 97%) и исключительными косметическими результатами (разрез 2-3 см) [3, 8]. Кроме того, точная скинтиграфическая локализация позволяет выполнять торакоскопическое удаление эктопированных аденом ПЩЖ из средостения [8].

**Радионуклидная визуализация паращитовидных желез.**

Диагноз ГПТ устанавливается по лабораторным биохимическими критериями, и ни положительные, ни отрицательные результаты какого-либо метода визуализации ПЩЖ не играют в этом никакой роли. Решение о тактике лечения принимается исходя из тяжести течения заболевания; целью паратиреоидэктомии является восстановление нормокальцемии, и не следует откладывать оперативное лечение, даже если локализовать патологически измененную железу не удалось ни одним из имеющихся методов. Однако методы радиоиндикации могут локализовать гиперсекретирующие ПЩЖ до операции и обнаружить их интраоперационно, следовательно, они могут обеспечить прицельное и/или минимально инвазивное вмешательство. Радиоассистированная паратиреоидэктомия основана на определении метаболического

паратов (РФП) для скинтиграфии ПЩЖ. Все используемые с этой целью РФП были изначально предназначены для исследований сердца. Наиболее старый из используемых в клинике метод вычитания был основан на регистрации двух изображений – накопления <sup>201</sup>Tl-галлия хлорида как щитовидной железой, так и паращитовидными железами и накопления <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>-) только паренхимой щитовидной железы. Вычитание второго изображения из первого позволяло выделить гиперфункционирующие ПЩЖ [10]. Однако этот способ не обнаружил преимуществ перед другими методами отображения, он обеспечивает значительную лучевую нагрузку (> 15 мЗв) и имеет невысокую чувствительность [11].

Гексацис-2-метокси-изобутил-изонитрил, меченый технецием-<sup>99m</sup> (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) – одновалентный катионный комплекс, который после внутривенного введения распределяется пропорционально кровотоку [12]. Эти молекулы проникают сквозь клеточные мембраны согласно электрохимическому градиенту и накапливаются в митохондриях. Включение <sup>99m</sup>Tc-MIBI паращитовидными железами определяется высокой митохондриальной плотностью оксифильных клеток. <sup>99m</sup>Tc-MIBI также накапливается щитовидной железой, но вымывается из ее нормальной ткани быстрее, чем из ПЩЖ. <sup>99m</sup>Tc-MIBI накапливается также в миокарде, слюнных железах [12]. Другой препарат, 1,2-бис-[бис(2-этоксиэтил)-фосфинол]-этан, мече-



**Рис. 1. Двухфазная планарная скинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-MIBI.**

А,Б - Аденома правой верхней ПЩЖ (стрелка). а – исходная скинтиграмма, 10-15минут после введения РФП; б – отсроченная скинтиграмма, 120-125 минут после введения РФП.

В,Г - Аденома правой нижней ПЩЖ (стрелка). в – исходная скинтиграмма, 10-15минут после введения РФП; г – отсроченная скинтиграмма, 120-125 минут после введения РФП.

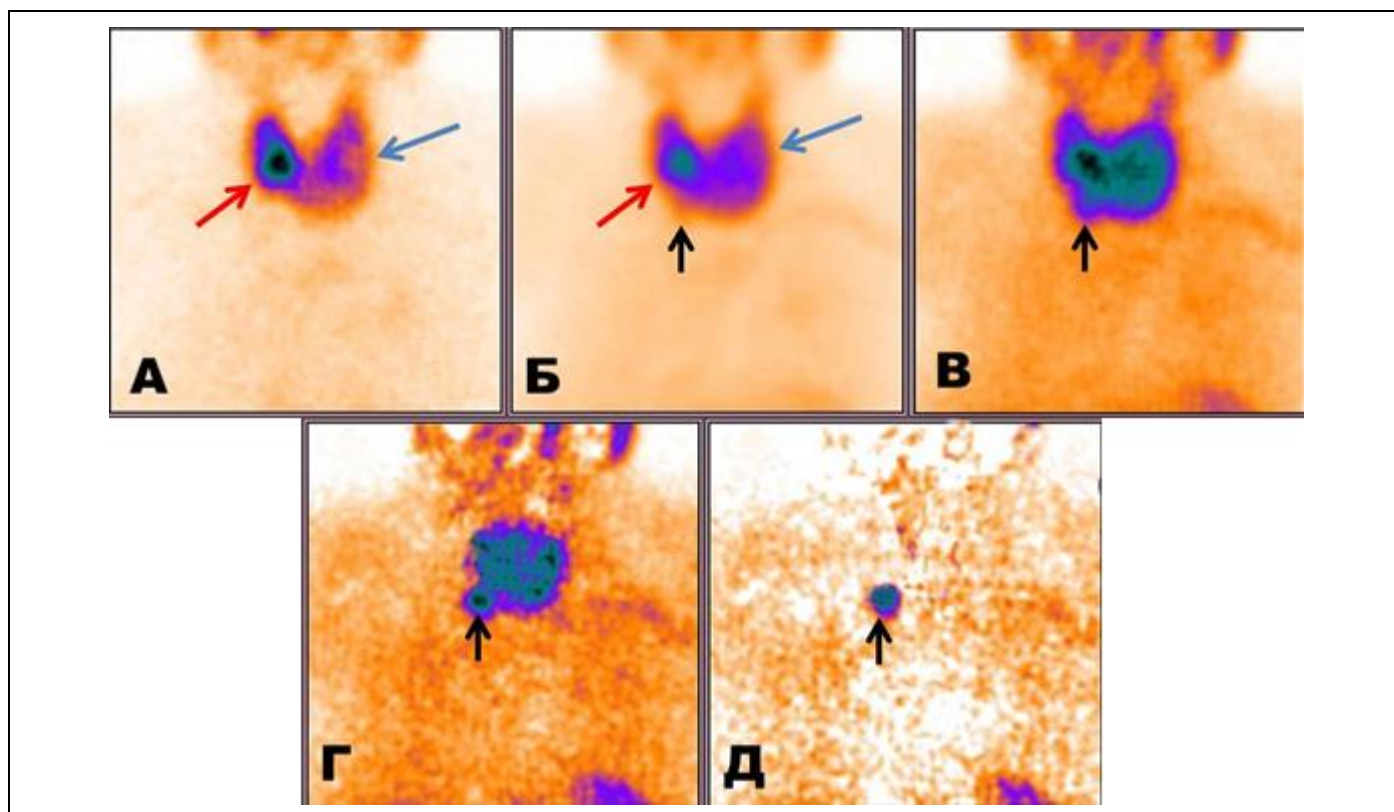
статуса желез (по включению радиоиндикатора), как признака "ненормальности", вместо визуальной макроскопической оценки хирургом. Считается, что скинтиграфия ПЩЖ превосходит другие методы отображения, которым отводится вспомогательная роль [9].

**Радиофармпрепараты и методы.**

До настоящего времени не существует специфических радиофармацевтических пре-

патов (РФП) для скинтиграфии ПЩЖ. Все используемые с этой целью РФП были изначально предназначены для исследований сердца. Наиболее старый из используемых в клинике метод вычитания был основан на регистрации двух изображений – накопления <sup>201</sup>Tl-галлия хлорида как щитовидной железой, так и паращитовидными железами и накопления <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>-) только паренхимой щитовидной железы. Вычитание второго изображения из первого позволяло выделить гиперфункционирующие ПЩЖ [10]. Однако этот способ не обнаружил преимуществ перед другими методами отображения, он обеспечивает значительную лучевую нагрузку (> 15 мЗв) и имеет невысокую чувствительность [11].

Гексацис-2-метокси-изобутил-изонитрил, меченый технецием-<sup>99m</sup> (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) – одновалентный катионный комплекс, который после внутривенного введения распределяется пропорционально кровотоку [12]. Эти молекулы проникают сквозь клеточные мембраны согласно электрохимическому градиенту и накапливаются в митохондриях. Включение <sup>99m</sup>Tc-MIBI паращитовидными железами определяется высокой митохондриальной плотностью оксифильных клеток. <sup>99m</sup>Tc-MIBI также накапливается щитовидной железой, но вымывается из ее нормальной ткани быстрее, чем из ПЩЖ. <sup>99m</sup>Tc-MIBI накапливается также в миокарде, слюнных железах [12]. Другой препарат, 1,2-бис-[бис(2-этоксиэтил)-фосфинол]-этан, мече-



**Рис. 2.** Двухиндикаторная субтракционная скintiграфия. Больная с двусторонним узловым смешанным зобом и аденомой правой нижней ПЩЖ.

а и б– скintiграммы с пертехнетатом ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) и с технетрилом ( $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ) соответственно. в,г,д – результаты последовательного вычитания изображения а из изображения б ( $v=b-a$ ;  $g=b-a$ ;  $d=g-a$ ).

Стрелками обозначены: красные – "горячий" узел правой доли щитовидной железы; голубые – "холодный" узел левой доли; черные - аденома правой нижней ПЩЖ.

ПЩЖ много лет была стандартной методикой, затем появилась трехмерная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), и, наконец, гибридная технология ОФЭКТ/КТ. Протоколы исследований с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  базируются на двух методических подходах: 1) двухфазное одноиндикаторное исследование; 2) субтракционное двухиндикаторное исследование.

При двухфазном методе исходные изображения регистрируются через 10-15 минут после внутривенного введения 500-750 МБк  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ . Этих изображений обычно недостаточно для диагностики, и через 1,5-3 часа, когда в нормальной паренхиме щитовидной железы остается мало радиофармпрепарата, регистрируется второе изображение, позволяющее визуализировать очаги ретенции индикатора в гиперфункционирующих ПЩЖ (Рис. 1). Однако во многих случаях (10% - 20%) щитовидная железа и ПЩЖ имеют близкие скорости вымывания препарата, что затрудняет интерпретацию и может не позволить локализовать патологически измененные ПЩЖ [14, 15]. Кроме того, диагностические сложности могут явиться результатом задержки  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  в узловых образова-

ниях щитовидной железы, особенно в эндемичных по узловому зобу местностях.

При двухиндикаторной субтракционной скintiграфии  $^{99m}\text{Tc}$ -накапливается и щитовидной железой, и ПЩЖ, а второй индикатор ( $^{123}\text{I}$ -йодид натрия - или  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) используется для отображения щитовидной железы. Скintiграмма щитовидной железы в цифровом виде может быть вычтена из изображения в  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ , или эта пара изображений сравнивается визуально (Рис. 2) [14,16].

В зависимости от применяемых радиоиндикаторов и последовательности их введения используются различные протоколы исследований [8, 12, 14]:

1.  $^{123}\text{I}/^{99m}\text{Tc-MIBI}$ .  $^{123}\text{I}$  (10-12МБк) вводят внутривенно или перорально; через 2-4 часа после этого 500-700 МБк  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  вводят внутривенно. Изображения регистрируются одновременно, используя два различных энергетических окна для  $^{123}\text{I}$  и  $^{99m}\text{Tc}$ . Одновременная регистрация двух изображений позволяет кардинально решить проблему смещения пациента во время исследования, однако ограниченная доступность и высокая цена ограничивают использование "циклотронного" Йода-123  $^{123}\text{I}$ .

2.  $^{99m}\text{TcO}_4^- / ^{99m}\text{Tc-MIBI}$ . 40-60 МБк  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  вводят внутривенно и 20 минут спустя визуализируют щитовидную железу. Вводят ~ 600 МБк  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ , получают соответствующее изображение, из которого затем вычитают скан щитовидной железы. Иногда после первого снимка назначают 400 мг перхлората калия, который ускоряет вымывание пертехнетата из щитовидной железы.

3.  $^{99m}\text{Tc-MIBI} / ^{99m}\text{TcO}_4^-$  техника. Двухфазная сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  (500-700МБк) дополняется введением  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (150 МБк) и получением снимка щитовидной железы. Последний, после коррекции остаточной активности от предыдущего исследования, вычитается их изображения с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ . Для этого метода, как и для предыдущего, известную проблему составляет обеспечение неподвижности пациента в течение достаточно длительного исследования.

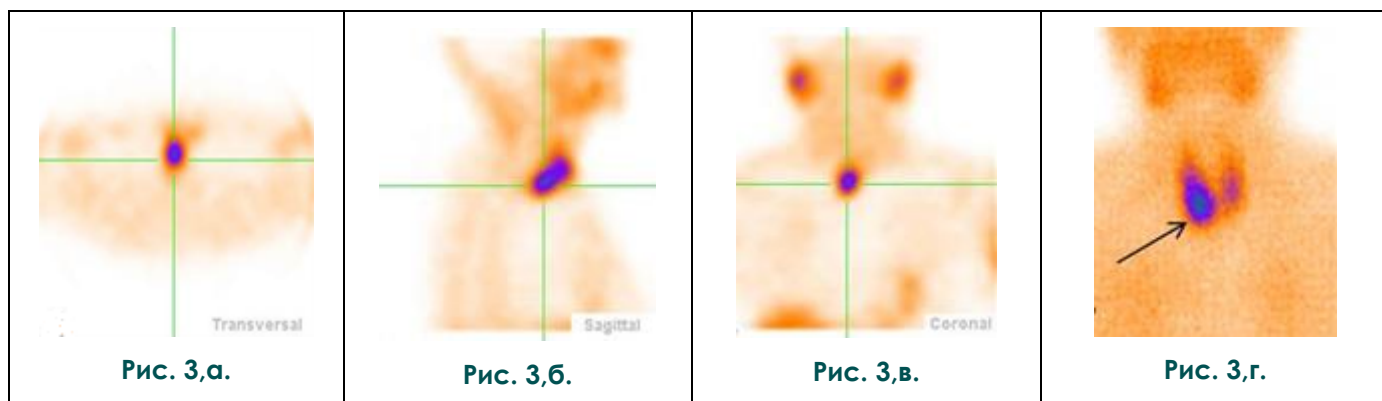
Для планарных сцинтиграмм рекомендуется регистрация в течение 5-10 минут в матрицу 256 x 256 с параллельным коллиматором. В двухиндикаторном субтракционном методе

ных исследований и т.д.) двухфазная сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  остается методом выбора.

Лучевая нагрузка при сцинтиграфии ПЩЖ зависит от используемого протокола. В среднем эффективная доза оценена, не превышает 5-7 мЗв, но может быть существенно больше при использовании гибридных изображений ОФЭКТ/КТ [12, 14].

**Диагностическая эффективность и сравнительная оценка сцинтиграфических методов визуализации ПЩЖ.**

Оценка диагностической эффективности сцинтиграфии ПЩЖ осложняется разнообразием методов, гистопатологических типов и локализаций заболевания, различий в популяции, опыте исследователей и стандартах интерпретации в различных медицинских учреждениях. Хотя показатели чувствительности сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  в обнаружении гиперфункционирующих ПЩЖ, приводимые в различных источниках, значительно разнятся (13% - 100%), считается, что изображения хорошего качества позволяют выявить 85% - 95% паратиром [17].



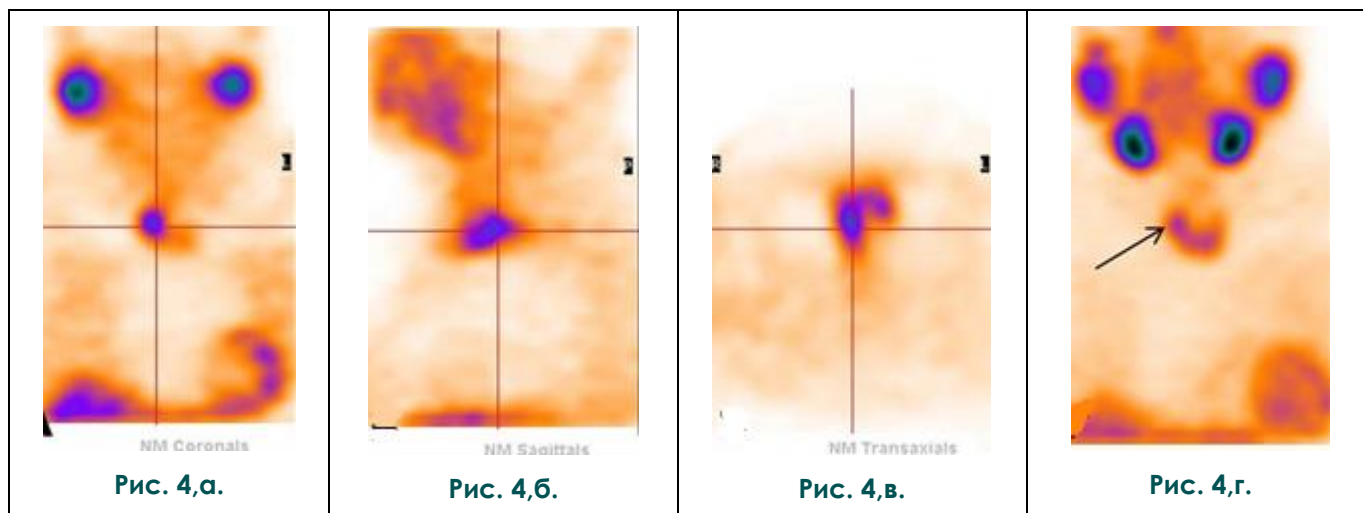
**Рис. 3. Аденома правой нижней ОЩЖ.**

а, б, в – ОФЭКТ-срезы в трансаксиальном, сагитальном и фронтальном сечениях соответственно, г – планарная сцинтиграмма через 10 минут после введения РФП. Если при планарном исследовании паратиромы выглядит очагом гипераккумуляции, проецирующимся на нижний полюс правой доли щитовидной железы, то при ОФЭКТ становится очевидным её ретропиреоидное расположение.

пациент должен оставаться неподвижным между двумя последовательными снимками, а вычитание должно быть корректным, чтобы избежать артефактов. При обследовании больных со вторичным ГПТ рекомендуется отказаться от лекарств, подавляющих гиперфункцию ПЩЖ: кальцимитетиков за 2 недели, а препаратов витамина D за 4 недели. При использовании субтракционного метода от содержащих йод препаратов следует отказаться не менее, чем за 4 недели до исследования, а тироксина – за 3 недели. Если используется  $^{123}\text{I}$ , Тиреостатики отменяют за неделю до исследования. При невозможности выполнить сцинтиграфию щитовидной железы с тиреотропными РФП (из-за тиреоидэктомии, рентгеноконтраст-

В диагностике аденом ПЩЖ двухфазное планарное исследование с параллельной коллимацией имеет чувствительность 75%-80% и специфичность 90% - 95%, а двухиндикаторный субтракционный метод обнаруживает повышение чувствительности до 90% при сохранении специфичности 90% - 95% [11, 18, 19]. Чувствительность двухфазного исследования при множественной гиперплазии не превышает 40% - 50%, а при использовании субтракционного метода достигает 60% -65%. [20]. Однако при множественной гиперплазии все ПЩЖ видны чрезвычайно редко (как правило, 1-2 ПЩЖ) [20, 22].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) позволяет лучше, чем



**Рис. 4. Аденома правой верхней ОЩЖ.**

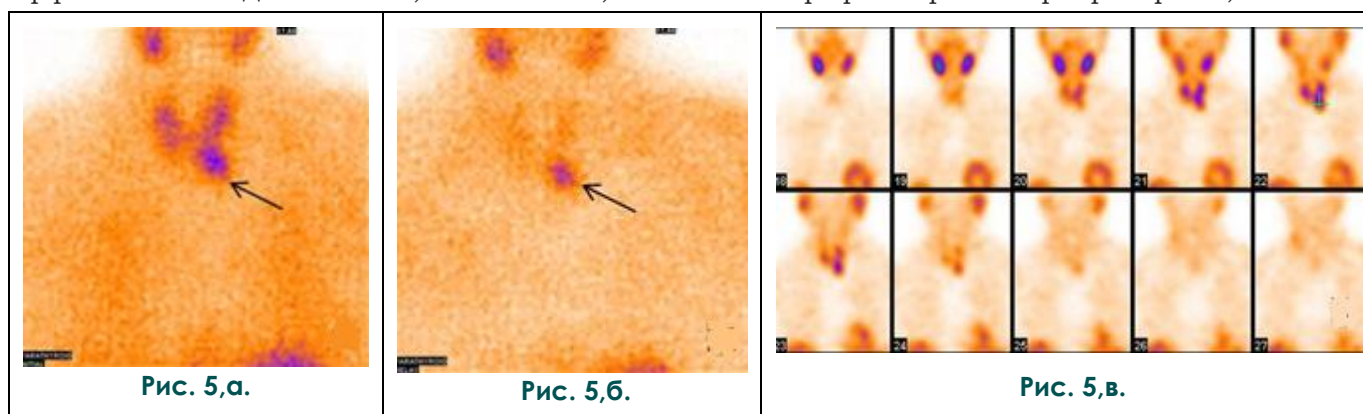
а, б, в – ОФЭКТ-срезы в трансаксиальном, сагиттальном и фронтальном сечениях соответственно, г – планарная скintiграфия через 10 минут после введения РФП. При планарном исследовании очаг аномально-го накопления препарата в паратиреоидной области не виден; при ОФЭКТ отчетливо визуализируется гиперинтенсивный очаг, прилежащий сзади к правой доле щитовидной железы на уровне ее средней трети.

планарная скintiграфия, визуализировать процессы в глубоких структурах. Это дает преимущество в локализации гиперпродуктивных ПЩЖ позади щитовидной и в эктопических положениях – от поднижнечелюстной области до нижнего средостения. Двухфазная ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  демонстрирует более высокую чувствительность (85%) по сравнению с планарной скintiграфией [11, 15]. Применение ОФЭКТ при субтракционном исследовании с  $^{123}\text{I}/^{99m}\text{Tc-MIBI}$  еще более улучшает диагностическую точность для гиперпродуцирующих ПЩЖ [19]. Кроме того, ОФЭКТ значительно точнее в локализации аномально расположенных паратиром, прежде всего в средостении и в ретротрахеальной области (Рис. 3, 4).

Хотя ОФЭКТ/КТ может считаться более эффективной в диагностике, чем ОФЭКТ, нет

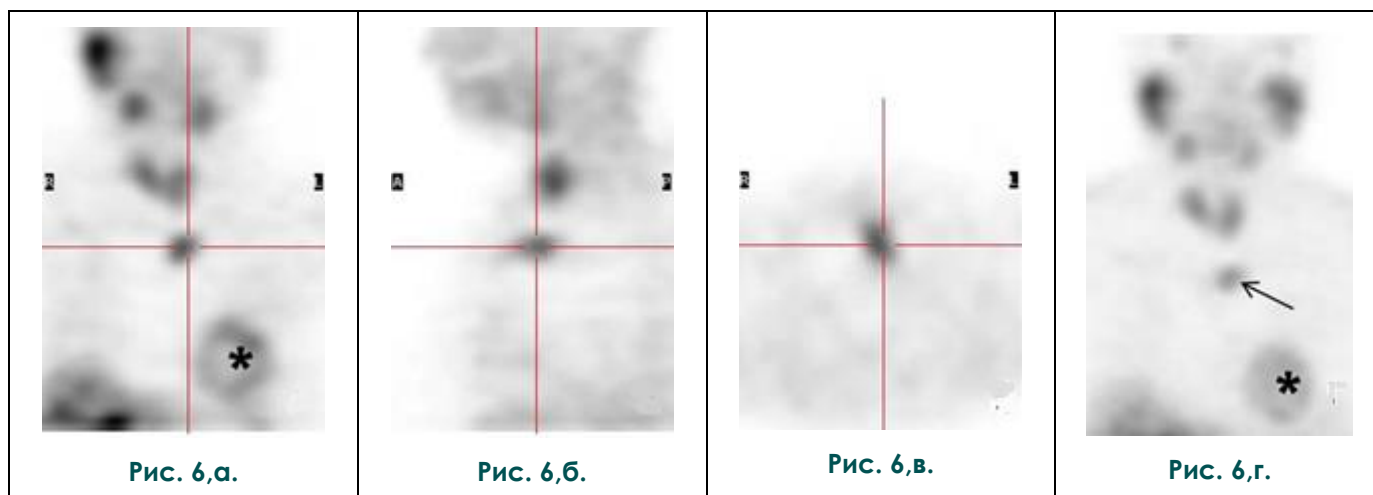
информации о каком-либо различии в результатах хирургического лечения. Одни авторы описывают лучшую чувствительность гибридного исследования, другие констатируют более точную локализацию гиперфункционирующей ткани ПЩЖ, третьи ограничивают преимущество ОФЭКТ/КТ более точным анатомическим позиционированием эктопированных желез [21, 22, 23]. Показано, что при двухфазном исследовании наибольшая точность достигается при использовании гибридного исследования в ранней фазе, вне зависимости от вида отсроченного исследования (плоскостная скintiграфия, ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ). Поэтому дополнительной лучевой нагрузки от второй КТ в отсроченной фазе можно избежать [23].

Что касается применения позитронной томографии при гиперпаратиреозе, то ПЭТ с



**Рис. 5. Аденома левой нижней ПЩЖ, пространственно сепарированная от нижнего полюса левой доли щитовидной железы (указано стрелкой).**

Отчетливо видна уже при ранней скintiграфии через 10 минут после введения РФП (а). Ретенция индикатора на отсроченном снимке (б) лишь подтверждает, а серия срезов ОФЭКТ (в) помогает определить глубину ее залегания в тканях шеи.



**Рис. 6. Эктопированная аденома ПЩЖ в переднем средостении.**

ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ , фронтальное (а), сагиттальное (б) и трансаксиальное (в) сечения, обзорная скintiграмма в передней проекции (г). Интенсивное накопление препарата в миокарде левого желудочка сердца (\*) напоминает об исходном предназначении  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ .

$^{18}\text{F}$ -ФДГ демонстрирует крайне невысокую чувствительность [17]. С другой стороны использование ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -метионином показывает очень многообещающие результаты, но короткий период полураспада  $^{11}\text{C}$  (20 минут) препятствует широкому клиническому применению метода [24]. Однако ПЭТ может быть выходом, когда обычное исследование неинформативно.

**Интерпретация радионуклидных изображений паращитовидных желез.**

При первичном гиперпаратиреозе нормальные ПЩЖ скintiграфически не визуализируются из-за их небольшого размера и низкого метаболического статуса. Увеличенные и гиперсекретирующие ПЩЖ, как правило, визуализируются в области шеи, как очаги интенсивного накопления  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ , субтракционным методом или на отсроченных изображениях при двухфазной скintiграфии (Рис. 1). Если измененные ПЩЖ пространственно отделены от ложа щитовидной железы, они могут быть обнаружены и без вычитания или в первой фазе исследования с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ . (Рис. 5).

На снимках хорошего качества могут быть обнаружены ПЩЖ массой 100-150 мг, но точная их локализация, безусловно, зависит от размера. Как правило, хорошо определяются железы массой более 500-600 мг. [8, 14, 26]. Патология нижних ПЩЖ диагностируется чаще, чем верхних; вероятность идентификации гиперсекретирующих желез зависит от количества в них оксифильных клеток, экспрессии Р-гликопротеина и фазы клеточного цикла [27]. Множественная гиперплазия выявляется труднее из-за небольшого размера желез, малой "оксифильности" и повышенной экспрессии Р-гликопротеина, вызывающего быстрое вымы-

вание  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ . Предполагается, что вероятность обнаружения измененных ПЩЖ положительно коррелирует с сывороточными концентрациями кальция и паратгормона, но эта корреляция слабая и подтверждается не всегда. В любом случае очевидно, что не могут быть установлены границы концентрации кальция и паратиреоидного гормона, при которой гиперфункционирующие ПЩЖ становятся видимыми.

"Нормальная" скintiграмма с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  у больного первичным ГПТ – ложноотрицательный результат. При первичном ГПТ унифокальная гипераккумуляция, скорее всего, соответствует солитарной аденоме, хотя есть некоторая вероятность двойных аденом или, очень редко, рака ПЩЖ. У больных вторичным ГПТ обычно гиперплазированы все ПЩЖ, но при скintiграфии, как правило, выявляются лишь некоторые из них, либо не выявляются вовсе.

Так как  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  хорошо накапливается доброкачественными и злокачественными узловыми образованиями щитовидной железы, для дифференциации с паратиромами может помочь скintiграфия щитовидной железы, ультразвуковое исследование и/или тонкоигольная аспирационная биопсия. Ложноположительные результаты могут наблюдаться при лимфомах, саркоидозе, метастатически или воспалительно измененных шейных лимфатических узлах, коричневых опухолях, бронхиальных карциноидах, резидуальной ткани вилочковой железы. Кроме того, диагностические трудности были описаны при первичных карциномах молочной железы, легкого, головы и шеи, и при их местных метастазах [26].

**Другие методы визуализации паращитовидных желез.**

Ультразвуковое исследование с высоким разрешением – распространенный метод, не связанный с ионизирующим излучением. Результат исследования зависит от квалификации оператора и технических характеристик используемого оборудования. Кроме того, его диагностическая ценность ниже при ПЩЖ небольшого размера и при эктопии аденом в глубоких тканях шеи или в средостении. УЗИ может подтвердить или анатомически "привязать" скинтиграфические результаты, может быть использовано для оценки узловых образований щитовидной железы или реактивных лимфатических узлов. В ряде случаев сонография позволяет локализовать паратирому при ложноотрицательном результате скинтиграфии. В диагностике солитарных аденом чувствительность УЗИ достигает 70% - 80%, специфичность 70%, но эти показатели значительно разнятся в различных медицинских учреждениях [17]. В дооперационной локализации аденом ПЩЖ комбинация скинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI и УЗИ высокого разрешения повышает чувствительность до 95%. Такой диагностический тандем широко используется перед минимально инвазивной паратиреоидэктомией [28, 29].

Компьютерная томография при дооперационном выявлении аденом ПЩЖ менее эффективна, чем радионуклидное исследование, с чувствительностью не более 80% -85%, как и магнитно-резонансная томография [9, 17]. Эти методы используются обычно для исследования средостения и при рецидиве ГПТ. Более многообещающие результаты были получены при четырехмерной КТ, в том числе и при мультифокальной гиперплазии ПЩЖ.

#### **Клиническое применение скинтиграфии парашитовидных желез.**

##### **Первичный гиперпаратиреоз.**

Целесообразность скинтиграфии ПЩЖ у больных, которым планируется двусторонняя ревизия шеи, долгое время была предметом дискуссии [14]. Можно было понять возражения со стороны опытных хирургов, у которых показатели успешности были равны или выше, чем чувствительность скинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в локализации патологически измененных желез [30]. Однако, кроме того, что радионуклидное исследование может быть полезно менее опытным хирургам, его результаты могут кардинально изменить план операции в случаях эктопического расположения паратиром (например, низко в средостении), они могут облегчить оперативное вмешательство при необычной или измененной анатомии шеи (предшествующая тиреоидэктомия, ожирение, короткая шея и т.д.) (Рис. 6). Кроме того, для многих хирургов двусторонняя ревизия больше не является предпочтительным методом при солитарных аденомах ПЩЖ; исследование с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI

предлагает решение для односторонних доступов и является предпосылкой минимально агрессивной радиоассистированной паратиреоидэктомии [30]. Предоперационная топическая локализация сокращает длительность операции и время пребывания больного в стационаре.

##### **Вторичный гиперпаратиреоз.**

При вторичном гиперпаратиреозе вследствие хронической почечной недостаточности обычно затрагиваются все ПЩЖ, но, независимо от результатов скинтиграфии, только 1% - 2% больных подвергаются тотальной или субтотальной паратиреоидэктомии. Высокая частота рецидивов и персистенции гиперпаратиреоза у таких пациентов диктует необходимость дооперационного радионуклидного исследования для обнаружения эктопированных или добавочных ПЩЖ. [12]. В то же время при ортотопическом положении ОЩЖ эффективность скинтиграфии невелика, а многие места возможной эктопии при тотальной паратиреоидэктомии обычно подвергаются хирургической ревизии [9, 31]. Имеются некоторые свидетельства, что при аутотрансплантации от невизуализируемой железы вероятность рецидива меньше, чем при пересадке фрагмента железы, найденной при скинтиграфии. Очевидно, дальнейшие исследования помогут подтвердить или опровергнуть эти данные.

##### **Персистенция и рецидив гиперпаратиреоза.**

При персистирующем гиперпаратиреозе нарушения кальциевого обмена сохраняются или появляются вновь в течение шести месяцев после паратиреоидэктомии. Неудовлетворительный результат хирургического лечения в таких случаях связывают обычно с эктопированной или добавочной ОЩЖ или с множественной гиперплазией. О рецидиве ГПТ говорят, когда повышение сывороточной концентрации кальция и/или паратиреоидного гормона возникает по прошествии шести месяцев после удаления ПЩЖ. Причиной этого, как правило, является множественное поражение ПЩЖ [7].

Повторные хирургические вмешательства сложнее, а риск осложнений выше, поэтому необходима тщательная дооперационная диагностика; в этих случаях радионуклидное исследование с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI превосходит другие методы визуализации, особенно при применении ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ [33]. Особенностью исследования является прицельная скинтиграфия области аутотрансплантата (при наличии), так как причиной рецидива может стать и пересаженная ткань ПЩЖ. Может потребоваться привлечение всех доступных методов исследования, в том числе ПЭТ [12]. Если все визуализирующие методы не дали результата, оправда-



но применение ангиографии и селективного отбора венозной крови [7, 34].

#### **Минимально инвазивная радиоассистированная паратиреоидэктомия (МИРП).**

Перед оперативным вмешательством используется радионуклидная визуализация, а во время операции используется гамма-зонд, который хирурга "наводит на цель". В Европе протокол МИРП был предложен Rubello и Mariani [8, 35]. Дооперационная топическая диагностика включает УЗИ высокого разрешения и двухфазную субтракционную сцинтиграфию шеи и грудной клетки; если результаты УЗИ и сцинтиграфии разнятся, выполняется ОФЭКТ. Для назначения МИРП необходимо обнаружение солитарной аденомы ОЩЖ с высокой вероятностью. В день операции 37 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI вводят внутривенно в операционной и через 10 минут область шеи с максимальной радиоактивностью определяется с помощью гамма-зонда. Затем гамма-зонд используется в операционном поле, чтобы определить фокус максимальной скорости счета гамма-квантов, соответствующий паратироме. Радиоактивность измеряется в удаленной железе, в ложе удаленной ПЩЖ и в щитовидной железе, с тем, чтобы судить о полноте резекции. В обязательном порядке используется интраоперационный экспресс-анализ концентрации паратгормона [36]. При применении строгих критериев отбора до 65% пациентов с первичным ГПТ могут быть направлены на МИРП [35].

В США Norman предложил свой протокол МИРП [37, 38]. В последней его версии  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI вводят в стандартной диагностической активности за полтора-два часа до операции, выполняется планарная сцинтиграфия, с тем лишь, чтобы исключить эктопию ОЩЖ. Из поперечного супрастернального разреза выполняется двусторонняя ревизия. Макроскопически измененные ОЩЖ удаляются; гамма-зонд используется для верификации их гиперфункции и оценки метаболического статуса оставляемых ОЩЖ. Средняя продолжительность операции составляет 17 минут, пациент выписывается через 1-2 часа. Эффективность лечения достигается более чем в 99% вмешательств [8, 38].

#### **Оценка эффективности, основанная на результате лечения.**

Оценка клинической значимости радионуклидной визуализации ПЩЖ базируется на результатах оперативного лечения. Можно предположить, что при таком подходе хирургическая тактика часто основывается на сцинтиграфических находках, и в зачет идут сцинтиграфически измененные ПЩЖ, которые были успешно удалены и гистопатологически верифицированы. Другие ПЩЖ, пораженные в меньшей степени, макроскопически и сцинтиграфически классифицированные как нор-

мальные, могут клинически проявить себя позже рецидивом ГПТ [39]. Кроме того, гистопатологическая характеристика ПЩЖ часто сложна, особенно при гиперплазии, тогда как интраоперационные измерения концентрации паратгормона иногда могут ошибочно констатировать полноту хирургической резекции [8, 11]. Очевидно, для более однозначной оценки клинической ценности сцинтиграфии ПЩЖ требуются более длительные наблюдения.

Долгосрочное наблюдение 15060 больных первичным гиперпаратиреозом, подвергшихся паратиреоидэктомии в специализированной клинике Нормана, выявило рецидив заболевания менее чем в 1% случаев при двусторонней ревизии [38]. При одностороннем доступе вероятность неудачи была в 11 раз выше, и у 5% этих пациентов в последующие годы наблюдался рецидив ГПТ. Интересно, что у 65% больных, направленных из различных медицинских центров, ранее регистрировались один или несколько отрицательных результатов визуализации. В специализированном учреждении приблизительно у 80% из них патологически измененные ПЩЖ были выявлены при обычной плоскостной предоперационной сцинтиграфии. Кроме того, у 20% пациентов с выявленным при исследовании с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI односторонним поражением, по крайней мере одна дополнительная гиперсекретирующая ПЩЖ была удалена при двусторонней ревизии. Сходный результат сравнения одностороннего и двустороннего доступа получен в другом исследовании, в которое вошли 1158 больных [40]. Эти результаты заставили Нормана отказаться от унилатерального доступа и перейти к стандартной двусторонней ревизии с минимально инвазивной хирургической техникой и сцинтиграфической поддержкой, описанной выше [38].

#### **Заключение.**

Гиперкальцемию при ГПТ может существенно ухудшать качество жизни пациента и приводить к тяжелым осложнениям, и паратиреоидэктомия остается единственным эффективным методом лечения. Радионуклидная визуализация ПЩЖ не имеет никакого значения в диагнозе гиперпаратиреоза или в оценке показаний к оперативному вмешательству. В то же время радионуклидное исследование позволяет до операции локализовать пораженные паращитовидные железы; при первичном ГПТ оно может быть полезным двусторонней хирургической ревизией шеи, помогает отобрать больных для прицельного вмешательства, и является неотъемлемой частью минимально инвазивной радиоассистированной паратиреоидэктомии. При вторичном ГПТ клиническая значимость сцинтиграфии не так велика, но при персистенции или рецидиве ГПТ она является методом первой линии.

Рутинная клиническая практика далеко не всегда воспроизводит результаты научных исследований, и самая технически совершенная система визуализации не гарантирует диагностической непогрешимости. Надежная и клинически значимая радионуклидная локализация и оценка функции ПЩЖ в значительной мере зависит от компетентности радиолога, но

никак не может заменить навыки опытного эндокринного хирурга. Радионуклидное исследование ПЩЖ, как инструмент дооперационной визуализации и интраоперационной навигации, должно заинтересовать преимущественно эндокринных хирургов, но не эндокринологов.

### References:

1. Yeung MJ, Pasiaka JL. Surgical management of primary hyperparathyroidism. In Khan AA, Clark OH (Eds): *Handbook of Parathyroid Diseases*, Springer New York. 2012, pp 75-92.
2. Holt EH, Inzucchi SE. Physiology and pathophysiology of the parathyroid glands and preoperative evaluation. In Oertli D, Udelsman R: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2007, pp 235-43.
3. Farkas R, Moalem J, Clark OH. Surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. In Khan AA, Clark OH (Eds): *Handbook of Parathyroid Diseases*, Springer New York. 2012, pp 103-21.
4. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009; 374: 145-58.
5. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2005; 11: 49-54.
6. Norman J, Goodman A, Politz D. Calcium, parathyroid hormone, and vitamin D levels with primary hyperparathyroidism: normograms developed from 10,000 cases. *Endocr Pract*. 2011; 17: 384-94.
7. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 335-9.
8. Norman J, Rubello D, Giuliano AE, Mariani G. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. In Mariani G, Giuliano AE, Strauss HW Eds. *Radioguided Surgery*. Springer. 2008, pp 233-51.
9. Kettle AG, BA, O'Doherty MJ. Parathyroid imaging: how good is it and how should it be done? *Semin Nucl Med*. 2006; 36: 206-11.
10. Ferlin G, Borsato N, Camerani M et al. New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J Nucl Med*. 1983; 24: 438-41.
11. McBiles M, Lambert AT, Cote MG, Kim SY. Sestamibi parathyroid imaging. *Semin Nucl Med*. 1995; 3: 221-34.
12. Hindíe E, Ugur Ö, Fuster D et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36: 1201-16.
13. Apostolopoulos DJ, Houstoulaki E, Giannakenas C et al. Technetium-99m-tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: comparison to thallium-technetium scanning. *J Nucl Med*. 1998; 39: 1433-41.
14. Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C et al. SNM Practice Guideline for Parathyroid Scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol*. 2012; 40: 1-8.
15. Lorberboym M, Minski I, Macadziob S et al. Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *J Nucl Med*. 2003; 44: 904-8.
16. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med*. 2005; 35: 266-76.
17. Rubello D, Gross MD, Mariani G, AL-Nahhas A. Scintigraphic techniques in primary hyperparathyroidism: from preoperative localisation to intra-operative imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 926-33.
18. Chen CC, Holder LE, Scovill WA et al. Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetate/sestamibi subtraction, double-phase technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-sestamibi SPECT. *J Nucl Med*. 1997; 38: 834-9.
19. Leslie WD, Dupont JO, Bybel B, Riese KT. Parathyroid 99mTcsestamibi scintigraphy: dual-tracer subtraction is superior to double-phase washout. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29: 1566-70.
20. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. Sestamibi parathyroid scintigraphy in multigland disease. *Nucl Med Commun*. 2012; 33: 43-50.
21. Neumann DR, Obuchowski NA, DiFilippo FP. Preoperative 123I/99mTc-Sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med*. 2008; 49: 2012-7.
22. Gayed IW, Kim EE, Broussard WF et al. The Value of 99mTc-Sestamibi SPECT/CT over conventional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas or hyperplasia. *J Nucl Med*. 2005; 46: 248-52.
23. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med*. 2007; 48: 1084-9.
24. Beggs A, Hain SF. Localization of parathyroid adenomas using 11C-methionine positron emission tomography. *Nucl Med Commun*. 2005; 26: 133-6.
25. Taoeb D, Rim Hassad R, Sebag F et al. Tomoscintigraphy improves the determination of the embryologic origin of parathyroid adenomas, especially in apparently inferior glands: imaging features and surgical implications. *J Nucl Med Technol*. 2007; 35: 135-9.
26. O'Doherty MJ, Kettle AG. Parathyroid imaging: preoperative localization. *Nucl Med Commun*. 2003; 24: 125-31.
27. Pons F, Torregrosa JV, Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Commun*. 2003; 24: 121-4.
28. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC et al. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2000; 143: 755-60.
29. Casara D, Rubello D, Pelizzo MR, Shapiro B. Clinical role of

*99mTcO<sub>4</sub>/MIBI scan, ultrasound and intra-operative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. Eur J Nucl Med. 2001; 28: 1351-9.*

**30.** Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg. 2002; 137: 1055-9.*

**31.** Fuster D, Ybarra J, Ortiz J et al. Role of pre-operative imaging using 99mTc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006; 33: 467-73.*

**32.** Fuster D, Torregrosa JV, Domenech B et al. Dual-phase 99mTcMIBI scintigraphy to assess calcimimetic effect in patients on haemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun. 2009; 30: 890-4.*

**33.** Powell AC, Alexander HR, Chang R et al. Reoperation for parathyroid adenoma: A contemporary experience. *Surgery. 2009; 146: 1144-55.*

**34.** Ogilvie CM, Brown PL, Matson M et al. Selective parathyroid

*venous sampling in patients with complicated hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol. 2006; 155: 813-21.*

**35.** Rubello D, Casara D, Pelizzo MR. Optimization of preoperative procedures. *Nucl Med Commun. 2003; 24: 133-40.*

**36.** Sfakianakis GN, Irvin GL III, Foss J et al. Efficient parathyroidectomy guided by SPECT-MIBI and hormonal measurements. *J Nucl Med. 1996; 37: 798-804.*

**37.** Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery. 1997; 122: 998-1004.*

**38.** Norman J, Lopez J, Politz D. Abandoning unilateral parathyroidectomy: why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J Am Coll Surg. 2012; 214: 260-9.*

**39.** Norman JG, Jaffray CE, Chheda H. The false-positive parathyroid sestamibi. A real or perceived problem and a case for radioguided parathyroidectomy. *Ann Surg. 2000; 231: 31-7.*

**40.** Siperstein A, Berber E, Barbosa GF et al. Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone. *Analysis of 1158 Cases. Ann Surg. 2008; 248: 420-8.*