На правах рукописи

Погосян
Карина Александровна

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ И РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ И ЭКТОПИРОВАННЫХ АДЕНОМ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

3.1.19. Эндокринология
3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:
Каронова Татьяна Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор
Рыжкова Дарья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор РАН

Официальные оппоненты:
Бирюкова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии, профессор.
Румянцев Павел Олегович – доктор медицинских наук, Группа компаний «Мой медицинский центр», Клиника высоких технологий «Белоостров», администрация, заместитель главного врача по онкологии и радиологии.

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 16 сентября 2026 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, http://www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «__» _____2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д208.054.03)
кандидат медицинских наук, доцент Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) относится к эндокринным заболеваниям, причиной развития которого является автономная продукция паратиреоидного гормона (ПТГ) аденомой или гиперплазией околощитовидных желез (ОЩЖ) (Bilezikian J.P. et al., 2022). Паратиреоидэктомия (ПТЭ) является единственным радикальным способом лечения заболевания (Alnajmi R.A.Y. et al., 2025). Точная визуализация аденом ОЩЖ на предоперационном этапе позволяет выявить все источники гиперпродукции ПТГ и способствует наступлению ремиссии заболевания после хирургического лечения (Alnajmi R.A.Y. et al., 2025). Минимизации объема хирургического вмешательства при выполнении селективной ПТЭ, в свою очередь, уменьшает риски травматизации окружающих тканей, развития послеоперационного гипопаратиреоза (ГипоПТ) и возникновения хирургических осложнений (Giudici F. et al., 2023). В Российской Федерации и за рубежом при проведении топической диагностики ПГПТ наиболее широко распространено использование ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов шеи, а также сцинтиграфии ОЩЖ (Мокрышева Н.Г. и др., 2025). Однако, в ряде случаев использование традиционных инструментальных методов не позволяет локализовать аденому ОЩЖ (Слащук К.Ю. и др., 2019), в связи с чем выполняют двустороннюю ревизию органов шеи для интраоперационной верификации образования. Несмотря на такой способ визуализации, у части больных сохраняется персистенция ПГПТ, что наиболее характерно для множественного поражения и эктопированного расположения ОЩЖ (Buzanakov D. et al., 2021). Это диктует необходимость поиска новых дополнительных методов визуализации, которые позволили бы с более высокой точностью локализовать множественные и эктопированные аденомы ОЩЖ. С этой целью интерес представляет изучение возможностей использования технологий ядерной медицины, в том числе позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) (Pasini Nemir E. et al., 2025), которая представляет собой гибридный метод, позволяющий получать информацию об анатомо-функциональных характеристиках образований ОЩЖ (Treglia G. et al., 2025). По данным литературы для топической диагностики ПГПТ применяют ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином или ^{11}C/^{18}F-холином (Petranović Ovčariček P. et al., 2021), однако исследования в данной области единичны и однозначное мнение о приоритетном радиофармацевтическом лекарственном препарате отсутствует (Mathey C. et al., 2022). Все это создает предпосылки для проведения дополнительных исследований для оценки диагностической точности, а также уточнения места ПЭТ/КТ в алгоритмах топической диагностики ПГПТ.

Дополнительно, в настоящее время накапливается опыт, свидетельствующий в пользу ассоциации развития множественных аденом ОЩЖ с молекулярно-генетическими предикторами (English K.A. et al., 2023). Известно, что множественные аденомы чаще встречаются при наследственных формах ПГПТ, на долю которых по данным ряда авторов приходится до 15% (English K.A. et al., 2023). Около половины случаев полигландулярного поражения связано именно с синдромом множественной эндокринной неоплазии первого типа (МЭН1). Однако, существуют и другие менее распространенные наследственные формы ПГПТ (Горбачева А.М. и др., 2020). В настоящее время клинические рекомендации по ведению больных ПГПТ регламентируют выполнение генетического тестирования лишь при подозрении на наличие синдромов МЭН1, множественной эндокринной неоплазии второго типа (МЭН2) и синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (ГПТ-ОЧ) (Мокрышева Н.Г. и др., 2025). Стоит отметить, что по мере развития методов генетического анализа, в том числе высокопроизводительного секвенирования (NGS), появляются данные в пользу более частой встречаемости наследственных форм ПГПТ (Song A. et al., 2023). Следует отметить, что несмотря на проведение молекулярно-генетических исследований, у части больных причина развития множественного поражения ОЩЖ остается неустановленной.

Это обосновывает необходимость поиска новых генов, варианты в которых могут быть ассоциированы с развитием множественных аденом ОЩЖ.

Таким образом, выявление новых молекулярно-генетических предикторов развития множественного поражения ОЩЖ, как и использование в клинической практике радионуклидных диагностических методов визуализации позволят улучшить диагностические подходы и тактику хирургического лечения у пациентов с ПГПТ, а также снизить риск персистенции заболевания.

Степень разработанности темы исследования

При поиске литературы в системе PubMed, касающейся диагностической эффективности ПЭТ/КТ и молекулярно-генетических факторах развития множественных аденом ОЩЖ у больных ПГПТ, за период с 2010 по 2025 год было обнаружено 789 резюме и полнотекстовых статей. По данным отечественной поисковой системы eLibrary, число научных работ, посвященных данной тематике, составляет всего девять оригинальных исследований. Следует отметить тот факт, что за последние 10 лет отмечается значительный рост числа публикаций по изучаемой проблеме, что подчеркивает актуальность выбранной темы. Некоторыми исследователями продемонстрированы преимущества ПЭТ/КТ с различными радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП) при визуализации аденом ОЩЖ по сравнению с традиционными методами топической диагностики (Pasini Nemir E. et al., 2025, Mathey C. et al., 2025, Слащук К.Ю. и др., 2019). Отечественные исследования по оценке возможности использования ПЭТ/КТ, в том числе в топической диагностике ПГПТ, ранее не проводились. В литературе описаны лишь единичные клинические случаи применения ПЭТ/КТ с ^{18}F-холином у больных ПГПТ (Мокрышева Н. Г. и др., 2019). Таким образом, учитывая низкую доступность данного метода в повсеместной клинической практике, необходимо проведение дальнейших исследований для разработки показаний к его проведению.

Дополнительно, несмотря на наличие по данным литературы новых молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с развитием множественного поражения ОЩЖ (Park H. S. et al., 2025, Song A. et al., 2023), результаты таких исследований не только ограничены малым числом выборки, но и нередко носят противоречивый характер. Генетическое тестирование в РФ при ПГПТ, в основном, ограничиваются обследованием больных с целью исключения мутаций генов *MEN1, RET, CDC73*. Существуют лишь единичные исследования с использованием метода высокопроизводительного секвенирования NGS с целью диагностики генетически-детерминированных форм ПГПТ. В отечественной литературе представлены результаты лишь одного исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» МЗ РФ, с использованием целевой панели из 9 генов-кандидатов (Мамедова Е.О. и др., 2016). В связи с этим, поиск генов, ассоциированных с развитием множественных аденом остается крайне актуальным и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Усовершенствовать диагностические подходы и уточнить молекулярно-генетические предикторы множественных и эктопированных аденом околощитовидных желез у пациентов первичным гиперпаратиреозом.

Задачи исследования

1. Уточнить встречаемость эктопированных, множественных и одиночных аденом околощитовидных желез у больных первичным гиперпаратиреозом, а также оценить особенности клинического течения заболевания в зависимости от характера поражения околощитовидных желез.
2. Изучить молекулярно-генетические факторы, ассоциированные с развитием множественных или эктопированных аденом околощитовидных желез у больных первичным гиперпаратиреозом.

3. Определить диагностическую эффективность ПЭТ/КТ с ^{11}C-холином и ^{11}C-метионином у больных первичным гиперпаратиреозом с множественными, эктопированными и одиночными аденомами околощитовидных желез по сравнению с традиционными методами топической диагностики, а также оценить риск персистенции заболевания после паратиреоидэктомии в зависимости от применяемых методов визуализации.

4. Оценить возможность использования ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами (^{68}Ga-DOTA-TATE и ^{68}Ga-DOTA-NOC) для визуализации аденом околощитовидных желез у больных первичным гиперпаратиреозом.

Научная новизна

Результаты исследования подтвердили высокую встречаемость множественных и эктопированных аденом околощитовидных желез у больных первичным гиперпаратиреозом независимо от возраста и пола. Так, встречаемость эктопированных аденом составила 26,8%, а множественных – 16,6%, в половине случаев больные с полигландулярным поражением имели эктопическое расположение аденом. Впервые проведено прямое сравнение показателей чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с традиционными методами топической диагностики: ультразвуковым исследованием и мультиспиральной компьютерной томографией органов шеи, сцинтиграфией околощитовидных желез у больных первичным гиперпаратиреозом, и установлено, что ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином и ^{11}C-холином обладает наибольшей диагностической точностью. Дополнительно, выявлены сопоставимые показатели чувствительности и специфичности результатов ПЭТ/КТ как с использованием ^{11}C-метионина, так и ^{11}C-холина. Применение ПЭТ/КТ и более точная визуализация позволили уменьшить риск возникновения рецидива заболевания в 4,5 раза (95% ДИ: 2,0–10,1, p = 0,0003).

Проведенное молекулярно-генетическое исследование с использованием уникальной панели генов целевого обогащения у больных первичным гиперпаратиреозом с множественными и эктопированными аденомами ОЩЖ позволило выявить герминальные варианты в генах *NF1*, *ZNRF3*, *APC*, *CDH1*, *ABCC8, SPRED1, KCNJ11*, *TP53, PTEN, ATP1A1*, ассоциация которых с первичным гиперпаратиреозом ранее не была описана. В 6 случаях молекулярно-генетическое исследование было расширено при помощи проведения высокопроизводительного секвенирования опухолевой ДНК. Данный этап позволил выявить дополнительные соматические варианты гена *MEN1* в двух случаях, а в остальных – обнаруживались лишь ранее выявленные герминальные варианты, что подчеркивает роль генов, ранее не ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом, в патогенезе формирования аденом околощитовидных желез.

Выявлена экспрессия соматостатиновых рецепторов 2 и 5 подтипов в ткани аденом околощитовидных желез по данным иммуногистохимического исследования, и продемонстрирована гипераккумуляция ^{68}Ga-DOTA-TATE и ^{68}Ga-DOTA-NOC при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами в аденомах околощитовидных желез как у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа, так и с изолированным первичным гиперпаратиреозом. Показано, что высокая интенсивность накопления ^{68}Ga-DOTA-TATE может быть обусловлена позитивной мембранной экспрессией соматостатиновых рецепторов 5 подтипа и эндотелиальной экспрессией соматостатиновых рецепторов 2 и 5 подтипа. Полученные результаты позволяют расширить представление не только о патогенезе аденом околощитовидных желез, но и о диагностических и терапевтических возможностях.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что больные с множественными и эктопированными аденомами околощитовидных желез в среднем на 5–6 лет старше, а также чаще имеют поражения желудочно-кишечного тракта по сравнению с больными с одиночными аденомами.

Подтверждены преимущества ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и ^{11}С-холином с целью визуализации аденом околощитовидных желез по сравнению с традиционными методами топической диагностики первичного гиперпаратиреоза: ультразвуковое исследование и мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием органов шеи, а также субтракционная сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом и ^{99m}Tc-натрия пертехнетатом, при выявлении как одиночных, так и множественных/эктопированных аденом околощитовидных желез. Установлено, что качество визуализации аденом околощитовидных желез при использовании ^{11}С-метионина и ^{11}С-холина сопоставимо, что позволяет использовать любой из перечисленных радиофармацевтических лекарственных препаратов без потери диагностической точности.

Выполнение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами у больных с нейроэндокринными опухолями может способствовать раннему выявлению первичного гиперпаратиреоза в рамках наследственных форм в связи с накоплением ^{68}Ga-DOTA-TATE в аденомах околощитовидных желез, которое, вероятно, реализуется за счет эндотелиальной экспрессии соматостатиновых рецепторов 2 подтипа или перекрестной фиксации ^{68}Ga-DOTA-TATE на соматостатиновых рецепторах 5 подтипа.

Установлено, что наличие множественных аденом околощитовидных желез может быть ассоциировано с ранее не описанными молекулярно-генетическими факторами, включая варианты генов *NF1, ZNRF3, APC, CDH1, ABCC8, SPRED1, KCNJ11, TP53, PTEN, ATP1A1*.

Полученные теоретические результаты формируют основу для последующих исследований, направленных на уточнение показаний к молекулярно-генетическому тестированию, оптимизацию алгоритмов топической диагностики и совершенствование профилактики и терапии первичного гиперпаратиреоза.

Методология и методы исследования

Исследование проведено на базе научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, научно-клинического объединения ядерной медицины, научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Института молекулярной биологии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова» Минздрава России (НМИЦ им. В. А. Алмазова) и включало два этапа: ретроспективный и проспективный. В ходе первого этапа были проанализированы истории болезни 356 больных с первичным гиперпаратиреозом, госпитализированных в период с января 2019 по декабрь 2022 гг. Оценивалась встречаемость множественных и эктопированных аденом околощитовидных желез, клиническое течение первичного гиперпаратиреоза, а также результаты лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических и гистологических исследований. Дополнительно, с целью уточнения состояния кальций-фосфорного обмена через год и более после паратиреоидэктомии установлен телефонный контакт со 145 больными. В течение второго этапа исследования проводилось проспективное наблюдение. Была сформирована группа из 157 больных первичным гиперпаратиреозом, у которых визуализация аденом выполнена с дополнительным использованием ПЭТ/КТ, а для исключения первичного гиперпаратиреоза в рамках наследственных синдромов проведено расширенное молекулярно-генетическое исследование. С целью достижения поставленных задач были использованы клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические методы исследования, а также методы статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ведущей причиной развития первичного гиперпаратиреоза является одиночная типично расположенная аденома околощитовидной железы. Эктопированные аденомы встречаются в 26,8% случаев, множественные аденомы – в 16,6% случаев, в том числе в половине случаев эктопированные, наличие которых ассоциировано с персистенцией заболевания после паратиреоидэктомии в 24,1% случаев.

2. Молекулярно-генетические факторы, ассоциированные с наличием множественных аденом околощитовидных желез у больных с первичным гиперпаратиреозом шире, чем панель, состоящая из *MEN1, RET* и *CDC73*, и могут включать варианты таких генов, как *NF1, ZNRF3, APC, CDH1, ABCC8, SPRED1, KCNJ11, TP53 PTEN, ATP1A1*.

3. Диагностическая точность ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и ^{11}С-холином выше, чем у традиционных технологий лучевой визуализации: ультразвукового исследования, мультиспиральной компьютерной томографии, субтракционной сцинтиграфии с ^{99m}Тс-технетрилом и ^{99m}Тс-натрия пертехнетатом, что позволяет рекомендовать более широкое внедрение данного метода в клиническую практику с целью улучшения диагностики и снижения риска развития персистенции заболевания после хирургического лечения. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами позволяет визуализировать аденомы околощитовидных желез, что обусловлено эндотелиальной экспрессией соматостатиновых рецепторов 2 типа паратиреоцитами.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования, достаточным объемом выборки, а также применением актуальных методов статистической обработки данных. Официальная апробация диссертационной работы проведена 12.02.2026 г. на заседании Проблемной комиссии по сердечно-сосудистым заболеваниям и эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Материалы диссертационного исследования доложены в форме устных и постерных сообщений на российских и международных конференциях и конгрессах: Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2019 (г. Санкт-Петербург, 2019); Европейский конгресс эндокринологов [European Congress of Endocrinology] (г. Леон, Франция, 2019); Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье (г. Санкт-Петербург, 2020); Европейский конгресс эндокринологов [European Congress of Endocrinology] (онлайн, 2020); Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2020 (г. Санкт-Петербург, 2020); Алмазовский молодежный медицинский форум (г. Санкт-Петербург, 2020); Алмазовский молодежный медицинский форум (г. Санкт-Петербург, 2021); VI Всероссийский научный форум «Наука будущего – наука молодых» (г. Москва, 2021); IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, 2021); Европейский конгресс эндокринологов [European Congress of Endocrinology] (онлайн: 2021); Санкт-Петербургская ежегодная школа эндокринологов – 2022 (г. Санкт-Петербург, 2022); VIII Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другими метаболическим заболеванием скелета с международным участием (онлайн, 2022); VIII Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другими метаболическим заболеванием скелета с международным участием (онлайн, 2022); Европейский конгресс эндокринологов [European Congress of Endocrinology] (онлайн: г. Милан, Италия, 2022); Научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в эндокринологии – 2023» (г. Санкт-Петербург, 2023); Международный медицинский конгресс Армении [6th International Medical Congress of Armenia] (г. Ереван, Армения, 2023); X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, 2023); Европейский конгресс эндокринологов [European Congress of Endocrinology] (онлайн: г. Стокгольм, Швеция, 2024); V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, 2024); Невский радиологический форум – 2024; Научно-практическая конференция «Инновации в эндокринологии – 2024» (г. Санкт-Петербург, 2024); Конференция молодых учёных и врачей стран БРИКС в области ядерной медицины и радиофармации [BRICS Conference of Young Scientists and Physicians in the field of Nuclear Medicine and Radiopharmacy] (г. Санкт-Петербург, 2024); X (XXXI) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые

осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия» (г. Москва, 2025); Диабетологический и эндокринологический конгресс [Emirates Diabetes & Endocrine Congress 2025] (г. Дубай, ОАЭ, 2025); Европейский конгресс эндокринологов [European Congress of Endocrinology] (г. Копенгаген, Дания, 2025); Научно-практическая конференция «Инновации в эндокринологии–2025» (г. Санкт-Петербург, 2025), III Пленума Правления Ассоциации эндокринных хирургов (г. Ярославль, 2025), Диабетологический и эндокринологический конгресс [Emirates Diabetes & Endocrine Congress 2026] (г. Дубай, ОАЭ, 2026).

Диссертация выполнена на базе ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова» Минздрава России, при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301, 2021-2024 гг.). Диссертационное исследование осуществлялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования, а также форма информированного согласия (версия 2.0 от 31.05.2022 г.) были рассмотрены и одобрены Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова» Минздрава России 14 июня 2022 года (протокол № 1906-22). Письменное информированное согласие получено у всех участников до их включения в исследование.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты диссертационного исследования были внедрены в работу эндокринологического отделения лечебно-реабилитационного комплекса №1, отделения радиологии Университетской клиники, а также были интегрированы в учебный процесс кафедры эндокринологии с клиникой и кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Личный вклад автора

Автор диссертационного исследования принимал личное участие на всех этапах. Им подготовлены формы информированного согласия, выполнены отбор больных в соответствии с критериями включения и получение согласий на участие. Автор также проводил сбор и подготовку образцов биоматериала. В круг обязанностей входили сбор клинических и анамнестических сведений, организация маршрутизации больных при проведении лабораторных и инструментальных обследований, а также формирование базы данных. Статистическая обработка результатов, систематизация полученных данных, формулирование выводов исследования и участие в подготовке публикаций в рецензируемых изданиях, индексируемых ВАК и Scopus, выполнены автором лично.

Публикации

По тематике исследования опубликовано 12 научных публикаций, из которых 8 статей – в журналах, включённых в «Перечень ведущих рецензируемых изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, а также в изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science Core Collection, относящихся ко второму квартилю (Q2) по импакт-фактору Journal Citation Reports.

Объем и структура

Диссертационное исследование изложено на 118 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы, заключение, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа содержит 15 таблиц и 11 рисунков. Библиографический список включает 103 источника, в том числе 15 отечественных и 88 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных больных и дизайн исследования

Проведенное исследование состоит из двух этапов – ретроспективного и проспективного, объединенных общей тематикой. В ходе первого этапа были проанализированы истории болезни 356 больных с ПГПТ, госпитализированных в период с января 2019 по декабрь 2022 гг. Оценивалась встречаемость множественных и эктопированных аденом ОЩЖ, клиническое течение ПГПТ, а также результаты лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических и гистологических исследований. Дополнительно, с целью уточнения состояния кальций-фосфорного обмена через год и более после ПТЭ установлен телефонный контакт со 145 больными.

Общий дизайн работы приведен на рисунке 1.

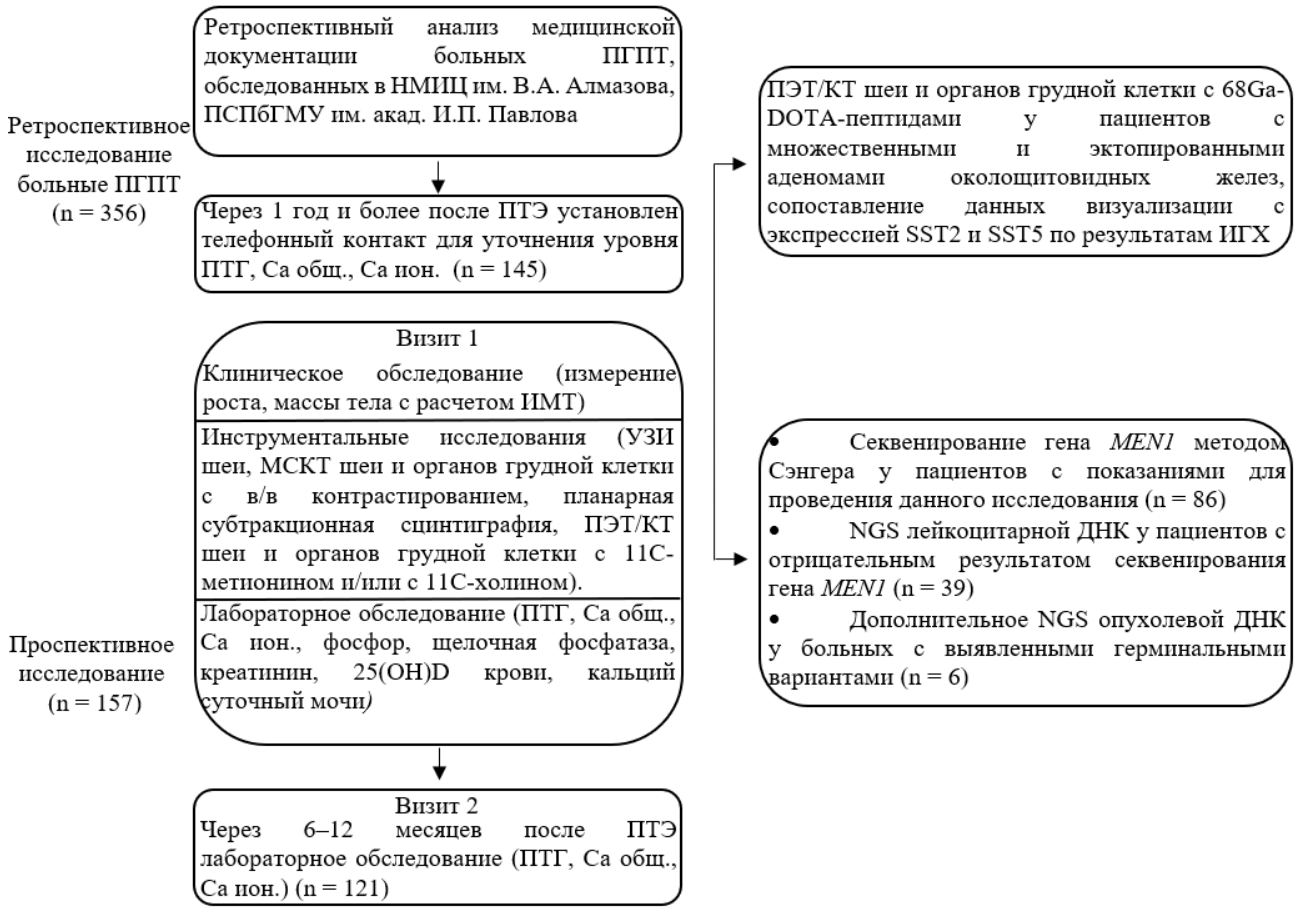


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание. ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; ИМТ – индекс массы тела; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ – кальций общий, Са ион.– кальций ионизированный; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D; ПТЭ – паратиреоидэктомия; УЗИ – ультразвуковое исследование; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с мультиспиральной компьютерной томографией; SST2/SST5 – соматостатиновые рецепторы 2 или 5 подтипа; NGS – высокопроизводительное секвенирование с использованием целевой панели для нейроэндокринных опухолей, ИГХ – иммуногистохимическое исследование.

В течение второго этапа исследования проводилось проспективное наблюдение. *Критериями включения* являлись верифицированный, согласно действующим клиническим рекомендациям, диагноз ПГПТ, возраст 18 лет и старше, а также подписанное информированное согласие. К *критериям невключения* относились: вторичный и третичный гиперпаратиреоз, заболевания почек

со снижением расчётной СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², наличие в анамнезе инсульта, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, любых сосудистых вмешательств или сердечной недостаточности (класс III-IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), декомпенсированные гипо- и гипертиреоз, приём препаратов, влияющих на кальциево-фосфорный обмен (антиостеопоротическая терапия, кальцимиметики, глюкокортикостероиды, тиазидные и тиазидоподобные диуретики), алкогольная или наркотическая зависимость, беременность/планирование беременности и период лактации. На основании критериев включения и невключения в исследование из 186 были отобраны 157 больных, у которых визуализация аденом выполнена с дополнительным использованием ПЭТ/КТ. Клиническое обследование (измерение роста, массы тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ), определение уровня систолического и диастолического давления, измерение частоты сердечных сокращений), забор и биобанкирование сыворотки и плазмы крови с последующей лабораторной оценкой были проведены исходно и через 6-12 месяцев после ПТЭ.

Инструментальное обследование проводилось до выполнения ПТЭ и включало в себя УЗИ ОЩЖ, МСКТ с внутривенным контрастированием органов шеи, планарную субтракционную сцинтиграфию с ^{99m}Tc-натрия пертехнетатом и ^{99m}Tc-технетрилом, ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином и/или с ^{11}C-холином. Дополнительно, было отобрано 16 больных из ретро- и проспективного этапа с эктопированными/множественными аденомами ОЩЖ или с персистенцией/рецидивом ПГПТ, которым выполнялось ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами, у части больных результаты были сопоставлены с данными иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии SST2 и SST5.

С целью уточнения наличия генетических факторов, ассоциированных с развитием множественных и/или эктопированных аденом ОЩЖ, у 86 больных было выполнено молекулярно-генетическое исследование. Данное исследование проводилось больным, соответствующим одному или нескольким из следующих критериев: множественное поражение ОЩЖ; персистенция или рецидив ПГПТ; манифестация ПГПТ в возрасте до 40 лет; наличие 2-х и более МЭН-ассоциированных образований (опухоли ОЩЖ, нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы, аденомы гипофиза); первая линия родства носителя мутации в гене *MEN1*. В случае, если по результатам анализа гена *MEN1* мутации не были выявлены, проводили дополнительный этап молекулярно-генетического исследования: NGS ДНК лейкоцитов периферической крови с использованием целевой панели генов. Этот этап исследования был выполнен у 39 больных ПГПТ. При подтверждении герминального варианта по результатам NGS дополнительно с целью поиска соматических вариантов генов, потенциально вовлеченных в опухолевый генез, выполняли NGS ДНК паратиреоцитов аденом ОЩЖ.

Лабораторные методы исследования

Для определения уровней креатинина, фосфора, щелочной фосфатазы, ионизированного кальция и общего кальция сыворотки крови использовали анализатор «COBAS INTEGRA c311» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) и диагностические наборы производителя. Оценку уровня ПТГ крови проводили при помощи анализатора «COBAS INTEGRA e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия), уровня 25(OH)D крови – анализатора Architect i2000 (Abbott, США). Определение значений суточной кальциурии выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECH c8000 (Abbott, США).

Иммуногистохимическое исследование

При проведении ИГХ использовались кроличьи моноклональные антитела к SST2A (клон UMB-1, Epitomics, Inc., Берлингейм, CA, США) и к SST5 (клон UMB-4 Epitomics, Inc., Берлингейм, CA, США) с оценкой мембранной, цитоплазматической и эндотелиальной экспрессии SST2 и SST5.

Молекулярно-генетическое исследование

ДНК выделяли из периферической крови, свежезамороженной ткани ОЩЖ и ткани ОЩЖ, заключенной в парафиновых блоках с использованием наборов FlexiGene DNA kit, QIAamp Puregene tissue core kit, DNA FFPE Advanced Kit (Quiagen, Германия). Секвенирование гена *MEN1* проводили методом Сэнгера с использованием праймеров, набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) и генетического анализатора ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems/Hitachi, Япония). NGS выполняли на аппарате Illumina HiSeq 2000 (Illumina, США) с использованием панели целевого обогащения генов SureSelect (Agilent Technologies, США), разработанной в НМИЦ им. В. А. Алмазова. Полный список генов панели: *FH, MAX, NF1, RET, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, VHL, EPAS1/ HIF2A, EGLN1/PHD2, KIF1B, MET, SDHAF2, ATRX, BRAF, EGLN2/PHD1, FGFR1, H3F3A, HRAS, IDH2, KMT2D, MDH2, MERTK, TP53, CAPN2, CDH1, CDKN2A, CLPTM1L, FHIT, GNAS, MLL3, MSH3, PALB2, RFPL4A, STAG2, STAT3, SYNE1, MAML3,CSDE1, NTRK1, NRAS, MINPP1, NKX2-1, SRGAP1, FOXE1, HABP2, RKAR1A, ZNRF3, CTNNB1, IGF2, MEN1, GNAS1, MC2R, PDE11A, PDE8B, ARMC5, PRKACA, TSC1, TSC2, AIP, CDKN1B, KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3, CANA1D, CYP11B2, CDC73, GCM2, CaSR, RIZ, CCND1, RB1, GSK3β, AXIN1, APC, SNRPB, MAPK8IP3, TMEM87A, PTEN*. Все генетические варианты, обнаруженные методом NGS, подтверждались методом секвенирования по Сэнгеру. Патогенность герминальных вариантов оценивалась в соответствии с критериями, описанными в руководстве Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG).

Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование органов шеи проводили с использованием прибора для ультразвуковой диагностики и высокочастотного линейного датчика (Vivid 3, GE Healthcare, США). Субтракционную сцинтиграфию органов шеи и средостения проводили с использованием двух РФЛП (^{99m}Tc-технетрил и ^{99m}Tc-натрия пертехнетат) на гамма-камере E.CAM Siemens Medical Solutions (Германия). Мультиспиральную компьютерную томографию органов шеи и грудной клетки с внутривенным контрастированием проводили с использованием 128-срезового томографа (Philips Ingenuity CT, Cleveland, OH, США). Совмещенную ПЭТ/КТ органов шеи и грудной клетки выполняли на аппарате Discovery 710 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, США). Сканирование начинали через 10 минут после внутривенного введения 350-600 МБк ^{11}C-метионина или 350-600 МБк ^{11}C-холина. Сначала выполняли низкодозовую МСКТ, затем ПЭТ-сканирование и завершающим этапом – МСКТ с контрастным усилением, изображения получали в нативной, артериальной и отсроченной фазах. Наличие очагов патологического накопления ^{11}C-метионина и ^{11}C-холина в местах типичного и возможного эктопического расположения аденом ОЩЖ расценивали как ПЭТ-позитивные результаты. Дополнительно, оценивали коэффициент дифференциального накопления (КДН) очаг/фон. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами выполняли с помощью сканера Discovery 710 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, США). ПЭТ-сканирование всего тела начали через 60 минут после внутривенного введения 350-600 МБк ^{68}Ga-DOTA-TATE или ^{68}Ga-DOTA-NOC (^{68}Ga-DOTA-пептиды). За аденому ОЩЖ принимали очаг повышенного накопления РФЛП, соответствующий положительному результату традиционных методов визуализации.

Статистический анализ

Статистический анализ данных был проведен с помощью программного комплекта STATISTICA 10.0. В связи с тем, что распределение полученных данных отличалось от нормального, количественные переменные описывались с использованием медианы и квартилей (Me+IQR). Для сравнения групп использовались критерий Манна-Уитни (при сравнении двух групп) и критерий Краскела-Уоллиса (при сравнении трех и более групп) с поправкой Бонферрони. Корреляционный анализ был выполнен с применением коэффициента корреляции Спирмена. Для

анализа качественных данных был использован критерий χ2 Пирсона. Для оценки динамики проведен дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями.

С учетом гистологического диагноза и результатов клинико-лабораторного обследования оценивалась информативность диагностического метода. Таким образом, все образования, обнаруженные по результатам визуализирующих методов, разделялись на четыре группы: истинно положительное (ИП), истинно отрицательное (ИО), ложно положительное (ЛП) и ложно отрицательное (ЛО). По формулам производилось вычисление основных показателей эффективности диагностического метода: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Встречаемость множественных и эктопированных аденом околощитовидных желез у больных первичным гиперпаратиреозом (результаты ретроспективного анализа)

В ходе первого этапа, ретроспективного анализа данных 356 больных с подтвержденным диагнозом ПГПТ, были оценены результаты лабораторных и инструментальных исследований, а также результаты оперативного лечения, были изучены протоколы хирургического вмешательства. Медиана возраста больных составила 58 (46;66) лет. Среди пациентов преобладали женщины (320 человек, 89,9%). Манифестная форма заболевания была характерна для 277 больных (77,8%), в то время как асимптомное течение встречалось в 22,2% случаев. Нормокальциемический вариант ПГПТ был обнаружен в пяти случаях при нормальном уровне 25(OH)D в сыворотке крови. Среди больных с манифестной формой ПГПТ желчнокаменная болезнь была выявлена у 77 (21,6%) больных, эрозивный гастрит и эрозивный рефлюкс-эзофагитом – у 58 (16,3%) больных, а язвенная болезнь желудка – у 41 (11,5%) больного. Поражения почек (нефролитиаз или нефрокальциноз) были обнаружены в 46,6% случаев, а остеопороз – в 39,9% случаев. Патологические переломы в анамнезе встречались достаточно редко – в 14,3% случаев, а «бурые опухоли» – лишь у 16 больных (4,5%).

Всем больным была выполнена ПТЭ. В четырех случаях данный этап хирургического лечения ПГПТ был повторным и выполнен в связи с персистенцией заболевания после предыдущего оперативного вмешательства. У большинства больных проводилась селективная ПТЭ, у 31 больного – двусторонняя ревизия шеи. По данным гистологического исследования у всех больных было подтверждено удаление аденомы и/или гиперплазии ОЩЖ. В большинстве случаев имела место одиночная аденома ОЩЖ (81,1%). Множественные аденомы и/или гиперплазии были выявлены в 18 (5,1%) случаях, эктопированные – в 44 (12,4%) случаях. У пяти больных были удалены атипично расположенные множественные аденомы ОЩЖ. Распределение больных в зависимости от количества и расположения аденом ОЩЖ представлены на рисунке 2.

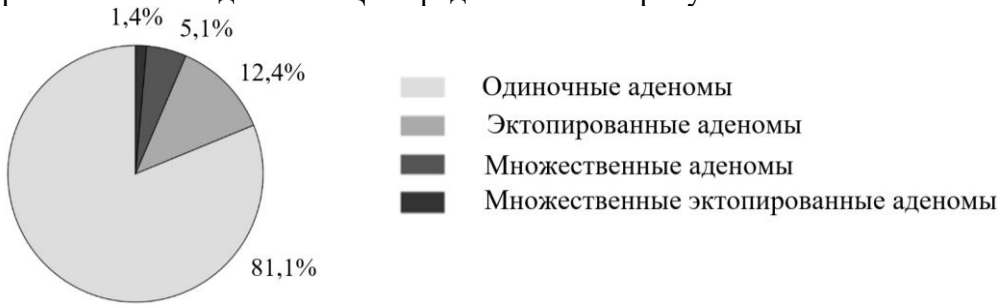


Рисунок 2 – Распределение аденом околощитовидных желез по числу и локализации (ретроспективный этап исследования)

Через год и более после ПТЭ установлен телефонный контакт со 145 из 356 больных. Было обнаружено, что в 24,1% случаях имела место персистенция заболевания. В том числе у 7 (4,8%)

больных, у которых по данным гистологического исследования было подтверждено наличие полигландулярного поражения ОЩЖ. В 28 (19,3%) случаях персистенция ПГПТ отмечалась у больных после удаления одиночной аденомы ОЩЖ, у двух из них имел место МЭН1 синдром, верифицированный лишь после проведения ПТЭ. В 3,4% случаях после ПТЭ развился хронический гипопаратиреоз. Результаты наблюдения за больными ПГПТ после ПТЭ представлены на рисунке 3.

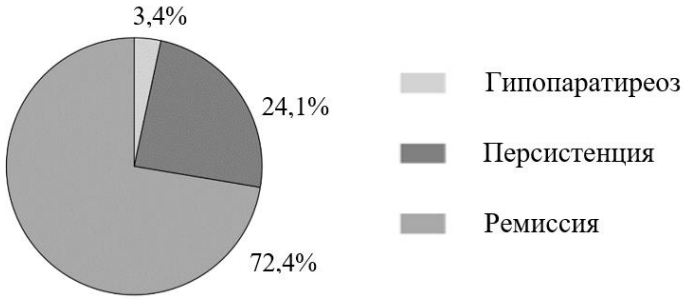


Рисунок 3 – Результаты наблюдения за больными первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии (ретроспективный этап исследования)

Таким образом, множественный характер поражения ОЩЖ был выявлен у 18 больных по результатам гистологического исследования и 28 больных с персистенцией ПГПТ после удаления одиночной аденомы ОЩЖ. Атипично расположенные множественные аденомы ОЩЖ были отнесены в группу множественных аденом. При сравнении 46 больных с множественными аденомами, 44 с эктопированными и 266 с одиночными типично расположенными аденомами не было выявлено значимой разницы в клиническом течение ПГПТ, отмечалась лишь тенденция к более характерному наличию «бурых опухолей» у пациентов с эктопированными аденомам ОЩЖ ($p = 0,05$). В то же время при оценке уровня ионизированного кальция в крови было выявлено, что наибольшая гиперкальциемия была характерна для больных с эктопированными аденомами – 1,51 (1,44; 1,64) ммоль/л, тогда как у пациентов с одиночными и множественными аденомами уровень ионизированного кальция крови составил 1,43 (1,37; 1,51) ммоль/л и 1,44 (1,37; 1,56) ммоль/л, соответственно ($p = 0,003$).

Клиническое течение, возможности методов визуализации у больных первичным гиперпаратиреозом (результаты проспективного наблюдения)

В период с июля 2022 года по сентябрь 2024 года в проспективное исследование были включены 157 больных ПГПТ в возрасте от 21 до 86 лет, среди которых было 19 мужчин и 138 женщин (соотношение мужчин к женщинам – 1:7). Медиана возраста пациентов составила 62 года (53; 69). Аналогично ретроспективному этапу исследования большинство пациентов (138 человек, 87,9%) имели манифестную форму заболевания. Так, желчнокаменная болезнь была выявлена у 26,1% пациентов, эрозивный гастрит и эрозивный рефлюкс-эзофагит – у 21,0%, а язвенная болезнь желудка – у 13,4%. Нефролитиаз или нефрокальциноз, встречалась несколько реже – в 49,7% случаев. Поражения костной ткани, клинически проявившиеся патологическими переломами в анамнезе, отмечались в 12,7% случаев, а структурные изменения костей с формированием «бурых опухолей» были обнаружены лишь у 10 больных (6,4%). По результатам рентгеновской денситометрии остеопороз был выявлен в 42,0% случаев. Проведенный корреляционный анализ подтвердил характерные для ПГПТ закономерности: установлены прямые зависимости между уровнем ПТГ и уровнем ионизированного и общего кальция ($r = 0,254$, $p = 0,003$, $r = 0,355$, $p < 0,0001$, соответственно), а также обратные корреляционные связи между уровнем ПТГ, фосфора и 25(OH)D в крови ($r = -0,222$, $p = 0,02$ и $r = -0,370$, $p < 0,0001$, соответственно). Концентрация 25(OH)D в крови обратно коррелировала с концентрацией ионизированного и общего кальция крови ($r = -0,262$, $p = 0,005$ и $r = -0,318$, $p = 0,0006$, соответственно). Уровень щелочной фосфатазы был в положительной

корреляционной связи с уровнем ионизированного кальция в крови (r = 0,331, p = 0,008). Уровень фосфора, напротив, находился в обратной зависимости от концентрации ионизированного и общего кальция, а также ПТГ (r = −0,210, p = 0,02 и r = −0,187, p = 0,04, r = −0,222, p = 0,02, соответственно). Основные характеристики пациентов данного этапа представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Основные клинические характеристики больных первичным гиперпаратиреозом в проспективном исследовании

Параметры	Значение показателя Me [Q25;Q75]	Референсный интервал
Возраст, лет	62 [53; 69]	-
Женщины/Мужчины, n (%)	19/138 (87,9/12,1)	-
ИМТ, кг/м^2	28,2 [24,1; 31,3]	18,5−24,9
Нефролитиаз и/или нефрокальциноз, n (%)	78 (49,7)	-
Желчекаменная болезнь, n (%)	41 (26,1)	-
Язвенная болезнь, n (%)	21 (13,4)	-
Эрозивные гастриты и рефлюкс-эзофагиты в обострении, n (%)	33 (21,0)	-
Патологические переломы, n (%)	20 (12,7)	-
ФКО, n (%)	10 (6,4)	-
Остеопороз, n (%)	66 (42,0)	-
ПТГ, пг/мл	168,3 [117,6; 233,3]	15,0–65,0
Ca общ., ммоль/л	2,84 [2,71; 2,96]	2,15–2,65
iCa, ммоль/л	1,45 [1,37; 1,55]	1,11–1,32
Фосфор, ммоль/л	0,92 [0,81; 1,09]	0,87–1,45
ЩФ, Ед/л	105,0 [71,1; 109,0]	<105,0
Суточная кальциурия, ммоль/сут	5,56 [4,0; 9,3]	2,5–8,0
рСКФ, мл/мин/1,73м^2	85 [61; 98]	>90
25(OH)D, нг/мл (n = 167) Нормальный уровень, n (%) Недостаточность, n (%) Дефицит, n (%)	27,4 [16,9; 39,0] 73 (43,7) 44 (26,3) 50 (30,0)	30,0–100,0

Примечание. L1-L4 – поясничный отдел позвоночника, Neck – шейка бедренной кости, Radius 33% − 1/3 длины лучевой кости, ИМТ – индекс массы тела, ФКО – фиброзно-кистозный остеит, ПТГ – паратиреоидный гормон, Ca общ. – общий кальций крови, iCa – ионизированный кальций крови, ЩФ – щелочная фосфатаза, 25(OH)D – 25- гидроксивитамин D, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и с ^{11}С-холином

После биохимической верификации ПГПТ пациентам проводились инструментальные исследования для визуализации аденом ОЩЖ. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями в качестве первого метода топической диагностики применялось УЗИ органов шеи, а второго – двухфазная двухизотопная субтракционная сцинтиграфия ОЩЖ. В некоторых случаях сцинтиграфию заменяли или дополняли МСКТ с внутривенным контрастированием. В качестве заключительного метода топической диагностики была использована ПЭТ/КТ органов шеи и грудной клетки с ^{11}С-метионином или ^{11}С-холином.

В соответствии с результатами визуализации у 108 пациентов с подозрением на одиночную аденому была выполнена селективная ПТЭ. При подозрении на множественное поражение ОЩЖ объем операции был расширен: у 15 больных проводилась односторонняя ревизия шеи, а у 31 –

двусторонняя. В трех случаях для удаления эктопически расположенных аденом ОЩЖ была выполнена видеоторакоскопия.

По данным гистологического исследования у всех пациентов было подтверждено наличие аденомы и/или гиперплазии ОЩЖ. В 131 случае (83,4%) была выявлена одиночная аденома ОЩЖ. Двадцати трем пациентам (14,7%) удалили две аденомы, одному (0,6%) – три аденомы, а двум (1,3%) – по четыре аденомы ОЩЖ. У двух больных с парными аденомами и одной больной с тремя аденомами потребовалось проведение повторной ПТЭ для нормализации уровня ПТГ и кальция в крови. У 42 пациентов (26,7%) были удалены одиночные эктопированные аденомы ОЩЖ. Среди больных с множественными аденомами в 13 случаях (8,3%) хотя бы одна аденома находилась в атипичном месте. Всего эктопически располагались 60 аденом ОЩЖ. В средостении было выявлено 15 аденом (21,7%): 4 – в заднем отделе (из них 2 – ретротрахеально) и 11 – в переднем (из них 3 – ретростернально, 2 – претрахеально). В одном случае аденома ОЩЖ была обнаружена позади нисходящего отдела грудной аорты, в паренхиме S6 левого легкого, паравертебрально, в тесном контакте с плеврой. На шее эктопированные аденомы чаще всего располагались параэзофагеально (18 случаев, 30%), несколько реже – паратрахеально (12 случаев, 20%). Также встречались ретроэзофагеальные (6 случаев, 10%) и интратиреоидные (8 случаев, 13,3%) аденомы ОЩЖ. Распределение аденом ОЩЖ по числу и локализации представлены на рисунке 4.

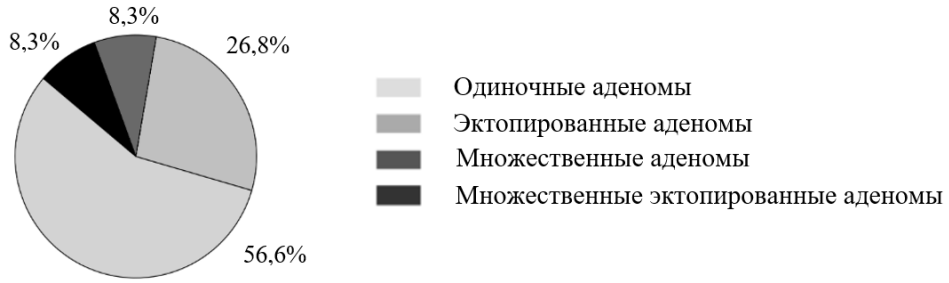


Рисунок 4 – Распределение аденом околощитовидных желез по числу и локализации (проспективный этап исследования)

При сравнении больных с множественными и эктопированными аденомами ОЩЖ было установлено, что пациенты с множественными и эктопированными аденомами ОЩЖ в среднем на 5–6 лет старше, чем пациенты с одиночными аденомами ($p = 0,034$). Анализ частоты различных клинических проявлений ПГПТ показал, что поражения органов желудочно-кишечного тракта несколько чаще встречались у пациентов с одиночными и множественными аденомами по сравнению с пациентами с эктопированными аденомами ($p = 0,030$). При оценке показателей кальций-фосфорного обмена установлено, что у пациентов с множественными и эктопированными аденомами уровень общего и ионизированного кальция крови несколько выше ($p = 0,004$; $p = 0,019$, соответственно).

Диагностические характеристики различных методов визуализации аденом ОЩЖ были сопоставлены между собой. На основании полученных результатов была рассчитана диагностическая эффективность (чувствительность и специфичность) различных методов визуализации. Так, чувствительность и специфичность УЗИ составили 48% (95% ДИ: от 43% до 53%) и 69% (95% ДИ: от 73% до 65%) соответственно, МСКТ – 70% (95% ДИ: 68% до 72%) и 64% (95% ДИ: от 60% до 68%) соответственно, двухизотопной субтракционной сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом и ^{99m}Tc-натрий пертехнетатом – 61% (95% ДИ: от 65% до 56%) и 59% (95% ДИ: от 64% до 54%) соответственно.

Для сравнения диагностической эффективности ПЭТ/КТ ^{11}С-метионином и ПЭТ/КТ с ^{11}С-холином была оценена интенсивность накопления РФПЛ с помощью расчета КДН очаг/фон. Медиана КДН ^{11}С-холина в аденомах ОЩЖ составила 2,3 (1,6; 3,2), при выполнении ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином – 2,5 (1,9; 3,6). Значимой разницы между накоплением двух РФПЛ в аденомах ОЩЖ получено не было.

Результаты оценки чувствительности и специфичности представлены на рисунках 5 и 6, соответственно.

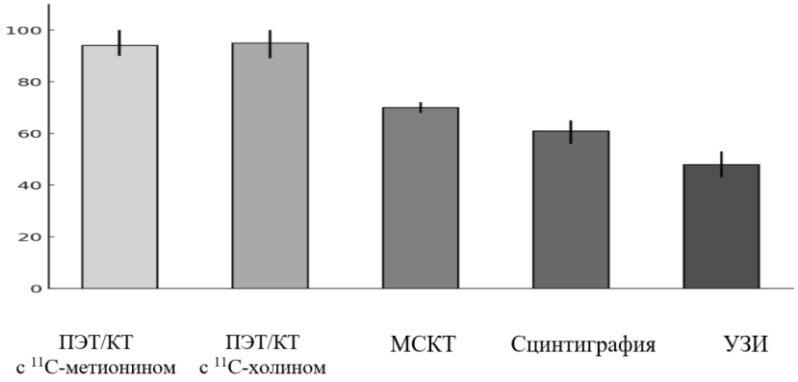


Рисунок 5 – Чувствительность методов топической диагностики первичного гиперпаратиреоза
Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование органов шеи, МСКТ– мультиспиральная компьютерная томография органов шеи, ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной

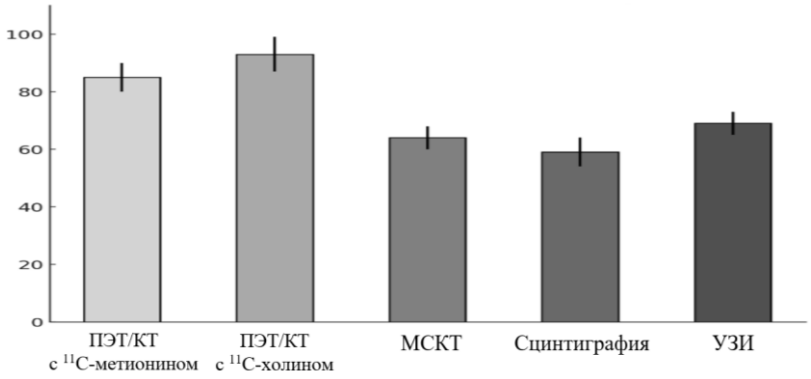


Рисунок 6 – Специфичность методов топической диагностики первичного гиперпаратиреоза
Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование органов шеи, МСКТ– мультиспиральная компьютерная томография органов шеи, ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной

Совокупная чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ при использовании обоих РФЛП составили 94% (95% ДИ: от 92% до 96 %) и 89% (95% ДИ: от 84% до 94 %), соответственно. В рамках субанализа были рассчитаны показатели диагностической точности метода при применении каждого РФЛП отдельно. При использовании ^{11}С-холина чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ составили 95% (95% ДИ: от 89% до 100%) и 93% (95% ДИ: от 87% до 99%), соответственно. Для ^{11}С-метионина эти показатели составили 94% (95% ДИ: от 90% до 100%) и 85% (95% ДИ: от 80% до 90%), соответственно.

Молекулярно-генетические характеристики больных первичным гиперпаратиреозом с множественными и/или эктопированными аденомами околощитовидных желез

В ходе проспективного и ретроспективного этапов исследования 86 пациентам был проведён скрининг на наличие мутаций в гене *MEN1* методом секвенирования по Сэнгеру, в результате чего у 20 больных (23,3 %) были выявлены патогенные или вероятно патогенные варианты. Двое из них были родственниками первой линии носителей мутации в гене *MEN1*. Характеристика пациентов с МЭН1 представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика больных с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа

№	Пол	Возраст, лет	Клинические проявления МЭН1
1	Ж	43	Рецидив ПГПТ после субтотальной ПТЭ. Пролактинома, инсулинома – резекция хвоста ПЖ в 1991 г., множественные НЭО ПЖ и 12-перстной кишки, гормонально неактивная аденома правого и гиперплазия левого надпочечника
2	Ж	47	Рецидив ПГПТ после субтотальной ПТЭ. Пролактинома, множественные НЭО ПЖ
3	Ж	38	Ремиссия ПГПТ после субтотальной ПТЭ. Пролактинома, множественные НЭО ПЖ и 12-перстной кишки
4	М	67	Ремиссия ПГПТ после удаления 2 аденом ОЩЖ. Множественные НЭО ПЖ, гормонально неактивные аденомы правого и левого надпочечника
5	Ж	34	Ремиссия ПГПТ после субтотальной ПТЭ. Пролактинома, множественные НЭО ПЖ
6	Ж	35	Ремиссия ПГПТ после субтотальной ПТЭ. Гормонально неактивная макроаденома гипофиза
7	М	35	ПГПТ. Инсулинома – панкреатэктомия в 2019 г., гормонально неактивные аденомы правого и левого надпочечника
8	М	35	ПГПТ. Гормонально неактивная макроаденома гипофиза
9	Ж	61	Ремиссия ПГПТ после тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией. Инсулинома ПЖ
10	Ж	43	Ремиссия ПГПТ после субтотальной ПТЭ. Гормонально неактивная макроаденома гипофиза, первичный альдостеронизм
11	Ж	49	Рецидив ПГПТ после селективной ПТЭ. Пролактинома, карциноид легкого, множественные НЭО ПЖ
12	Ж	23	Ремиссия ПГПТ после субтотальной ПТЭ. Пролактин секретирующая микроаденома гипофиза, НЭО ПЖ
13	М	25	Ремиссия ПГПТ после селективной ПТЭ.
14	М	34	Ремиссия ПГПТ после селективной ПТЭ.
15	М	52	Ремиссия ПГПТ после субтотальной ПТЭ. Удаление хемодектомы справа в 2018 г., множественные НЕО ПЖ и 12-перстной кишки
16	Ж	58	ГипоПТ после субтотальной ПТЭ. Гормонально-неактивная макроаденома гипофиза, множественные НЭО поджелудочной железы
17	М	54	Ремиссия ПГПТ после субтотальной ПТЭ. Множественные НЭО 12-перстной кишки, желудка, гастрин-продуцирующая НЭО 12-перстной кишки, гормонально неактивная аденома правого надпочечника.
18	Ж	35	Рецидив ПГПТ после селективной ПТЭ. Пролактин секретирующая микроаденома гипофиза. Множественные НЭО ПЖ, множественные инсулиномы ПЖ
19	Ж	37	Ремиссия ПГПТ после субтотальной ПТЭ. Гормонально неактивная гиперплазия левого надпочечника
20	М	68	Рецидив ПГПТ после удаления 2 аденом ОЩЖ. Множественные НЭО ПЖ, множественные глюкагономы хвоста и тела ПЖ. Гормонально неактивные аденомы правого и левого надпочечника

Примечание. Ж – женский пол, М – мужской пол, ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз, МЭН1 – синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа, ПТЭ – паратиреоидэктомия, НЭО – нейроэндокринная опухоль, ОЩЖ – околощитовидная железа, ПЖ – поджелудочная железа, ГипоПТ – гипопаратиреоз.

У восьми пациентов диагноз был установлен уже после выполнения ПТЭ, при этом была удалена только одна или несколько ОЩЖ. Клинические проявления синдрома МЭН1, помимо ПГПТ, включали аденому гипофиза (n = 11), НЭО гастроэнтеропанкреатической области (n = 14), образования надпочечников (n = 7). Кроме того, у одной пациентки был выявлен карциноид лёгкого, у одной больной – рак молочной железы, и у одного пациента – хемодектома.

Далее из 66 больных с фенокопиями МЭН1 методом случайной выборки были отобраны 39 пациентов, которым был проведен NGS-анализ ДНК лейкоцитов периферической крови с использованием целевой панели генов, ассоциированных с развитием нейроэндокринных опухолей. По результатам анализа у 12 из 39 пациентов были выявлены варианты в генах целевой панели обогащения. В таблице 3 приведена клиническая характеристика и результаты молекулярно-генетического исследования 12 больных с положительным результатом NGS.

Таблица 3 – Характеристика больных с положительным результатом высокопроизводительного секвенирования

№	Возраст, лет	Пол	Ген с выявленным вариантом	Анамнез
1	28	Ж	*NF1*	ПГПТ, узел щитовидной железы
2	37	Ж	*NF1*	Рецидив ПГПТ после селективной ПТЭ
3	53	М	*ZNRF3*	Акромегалия, аденокарцинома желудка, гормонально неактивная двусторонняя гиперплазия надпочечников, субтотальная ПТЭ
4	80	Ж	*APC*	Персистенция ПГПТ после ПТЭ с удалением двух аденом ОЩЖ
5	63	Ж	*CDH1*	ПТЭ с удалением двух гиперплазированных ОЩЖ, рак молочной железы
6	55	Ж	*CDH1; ABCC8*	Персистенция ПГПТ после ПТЭ с удалением двух гиперплазированных ОЩЖ, у матери – рак яичников
7	30	Ж	*SDHB*	Фиброзно-кистозный остеит, ремиссия ПГПТ после удаления одиночной аденомы ОЩЖ
8	65	Ж	*KCNJ11*; *SPRED1*; *CDH1*	Акромегалия, рецидив ПГПТ после селективной ПТЭ
9	53	Ж	*TP53*	Персистенция ПГПТ после селективной ПТЭ, образование левого надпочечника
10	64	Ж	*RET*	Медуллярный рак щитовидной железы, ремиссией ПГПТ после удаления одиночной аденомы ОЩЖ
11	44	Ж	*PTEN*	Множественные гамартомы головного мозга, ремиссия ПГПТ после ПТЭ с удалением двух аденом ОЩЖ
12	65	Ж	*ATP1A1*	Рецидив ПГПТ после ПТЭ с удалением 2 аденом ОЩЖ
Примечание. Ж – женский пол, М – мужской пол, ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз, ПТЭ – паратиреоидэктомия, ОЩЖ – околощитовидная железа.				

С целью уточнения роли герминальных вариантов генов, ранее не ассоциированных с ПГПТ (*NF1, ZNRF3, CDH1, CDH1 + ABCC8, SDHB, SPRED1 + KCNJ11 + CDH1, TP53, PTEN, ATP1A1*), в развитии опухолей ОЩЖ, при наличии материала выполняли NGS-анализ ДНК опухолевой ткани (n = 6). В четырёх случаях (*NF1, ZNRF3, CDH1* и *APC*) в опухолевой ткани был выявлен только ранее обнаруженный герминальный вариант. В двух случаях (*CDH1 + ABCC8* и *TP53*), помимо герминального варианта, был дополнительно выявлен соматический вариант гена *MEN1*.

Результаты динамического наблюдения за больными первичным гиперпаратиреозом после хирургического лечения

Через шесть и более месяцев после проведения ПТЭ установлен телефонный контакт и проведено повторное обследование 121 больного из 157 включенных в исследование. У 109 из них (90%) после операции наблюдалась нормализация уровня кальция и ПТГ в крови. В двух случаях (2%) развился хронический гипопаратиреоза: в первом случае у больной с тиреоидэктомией в анамнезе по поводу диффузного токсического зоба была выполнена видеоторакоскопия с удалением эктопированной аденомы ОЩЖ, во втором случае у пациентки с МЭН1 после повторной селективной ПТЭ, проведённой в связи с персистенцией ПГПТ после удаления трёх аденом ОЩЖ. У восьми пациентов (6,6 %) сохранялась автономная продукция ПТГ.

Результаты оперативного лечения первичного гиперпаратиреоза представлены на рисунке 7.

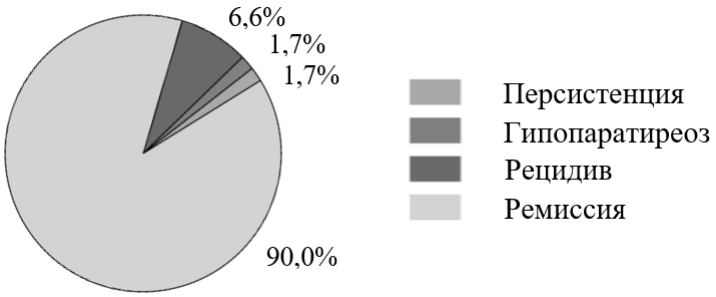


Рисунок 7 – Результаты наблюдения за больными первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии (проспективный этап исследования)

Было установлено, что выполнение ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионинм и ^{11}С-холином ассоциировано со снижением риска персистенции ПГПТ после выполнения ПТЭ в 4,49 раза (95% ДИ: 2,0–10,1, p = 0,0003).

Применение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами у больных с множественными и эктопированными аденомами околощитовидных желез

Несмотря на совершенствование методов топической и молекулярно-генетической диагностики, у больных ПГПТ может иметь место персистенция заболевания, что зачастую наблюдается у больных с наследственными формами ПГПТ, при которых помимо патологии ОЩЖ имеют место НЭО различных локализаций. В связи с этим таким больным показано выполнение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами. В данном исследовании эта методика визуализации была выполнена 16 больным с ПГПТ: с ^{68}Ga-DOTA-TATE (n = 14) или с ^{68}Ga-DOTA-NOC (n = 2). Среди них в семи случаях имел место МЭН1 синдром, в двух – фенокопия МЭН1, в двух – подозрение на множественный характер поражения ОЩЖ, в четырех – подозрение на эктопическое расположение аденомы ОЩЖ и в одном – персистенция ПГПТ после ПТЭ. Всем больным были выполнены классические инструментальные исследования с целью визуализации источников гиперпродукции ПТГ. За время наблюдения 12 больным выполнена ПТЭ, которым при проведении гистологического исследования дополнительно выполнено ИГХ с оценкой экспрессии SST2 и SST5. Всего у 16 пациентов было обнаружено 27 аденом ОЩЖ: 23 – при помощи инструментальных методов, 4 – интраоперационно. Из 27 образований ОЩЖ 20 продемонстрировали высокий уровень накопления ^{68}Ga-DOTA-пептидов, оставшиеся семь ^{68}Ga-DOTA-негативные аденомы ОЩЖ были обнаружены при помощи других методов визуализации в трех случаях или лишь во время ПТЭ в четырех случаях. Все ПЭТ-негативные аденомы имели место у больных с МЭН1. Результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-TATE и ^{11}С-холином Больного Н. представлены на рисунке 8.

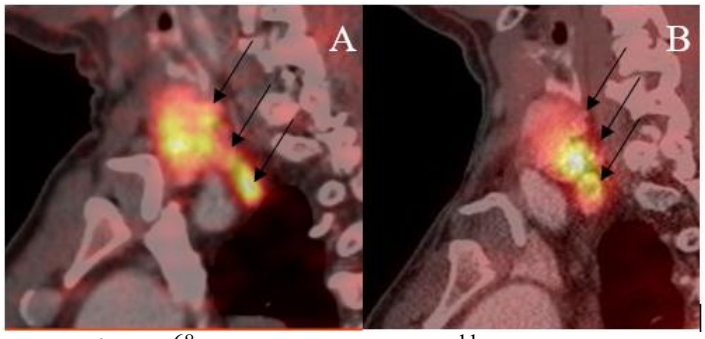


Рисунок 8 – Результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-TATE и ^{11}C-холином. Больной Н., 53 года
Примечание. (А) с ^{68}Ga-DOTA-TATE позитивные образования и (В) ^{11}C-холин позитивные образования, соответствующие аденомам правых верхней и нижних околощитовидных желез, указаны стрелками.

Хорошо известно, что радиофармацевтический лекарственный препарат ^{68}Ga-DOTA-TATE имеет аффинность к рецепторам SST2, тогда как ^{68}Ga-DOTA-NOC – к рецепторам SST2 и SST5. При оценке экспрессии SST у больных с высоким уровнем накопления ^{68}Ga-DOTA-TATE в аденомах ОЩЖ мембранная экспрессия SST2 не была выявлена, тогда как эндотелиальная экспрессия SST2 обнаруживалась в пяти из двенадцати случаях. Эндотелиальное окрашивание SST5 было обнаружено во всех случаях, а мембранное – в восьми. У двух больных с высоким уровнем накопления ^{68}Ga-DOTA-NOC имело место лишь позитивнее окрашивание SST2 и SST5 на эндотелии.

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами может обнаруживать как спорадические аденомы ОЩЖ, так и связанные с MEN1. Основной биологической мишенью накопления ^{68}Ga-DOTA-пептидов в аденомах ОЩЖ являются соматостатиновые рецепторы, экспрессированные на эндотелиальных клетках сосудов. На основании полученных результатов диагностического преимущества ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами по отношению к другим методам визуализации обнаружено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволило комплексно оценить роль молекулярно-генетических факторов и радионуклидных методов в диагностике и прогнозировании течения первичного гиперпаратиреоза. Продемонстрированы возможности применения ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином и ^{11}C-холином в выявлении эктопированных и множественных аденом околощитовидных желез. Использование современных радионуклидных методов позволяет выполнить паратиреоидэктомию в оптимальном объеме и снизить риск персистенции заболевания. Дополнительно, оценены возможности применения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами у больных первичным гиперпаратиреозом. Установлено, что спектр генов, ассоциированных с развитием множественного поражения околощитовидных желёз, шире, чем предполагалось ранее, и включает не только известные, но и ряд дополнительных, в том числе ранее не описанных в связи с первичным гиперпаратиреозом.

Полученные результаты обосновывают необходимость включения молекулярно-генетических исследований и ПЭТ/КТ в алгоритм обследования пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

ВЫВОДЫ

1. В 16,6% случаев причиной развития первичного гиперпаратиреоза являются множественные аденомы околощитовидных желез, а в 26,8% случаев – эктопированные одиночные, наличие

которых ассоциировано с персистенцией заболевания после паратиреоидэктомии в 24,1% случаев.

2. Установлено, что перечень генов, ассоциированных с развитием множественных аденом околощитовидных желез более широкий, чем предполагалась ранее (*MEN1, RET, CDC73*) и включает в себя: *NF1, ZNRF3, APC, CDH1, ABCC8, SPRED1, KCNJ11, TP53, PTEN, ATP1A1*.

3. Визуализации аденом околощитовидных желез при помощи ПЭТ/КТ с ^{11}С-холином и ^{11}С-метинином характеризуется наибольшей диагностической эффективностью (чувствительность – 94%, специфичность – 89%), как при их множественном поражении, так и при эктопическом расположении по сравнению с традиционными методами диагностики.

4. Выполнение ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и ^{11}С-холином у больных первичным гиперпаратиреозом позволяет улучшить диагностику при множественном поражении околощитовидных желез, что в свою очередь в 4,49 раз снижает риск персистенции заболевания после паратиреоидэктомии.

5. Для аденом околощитовидных желез характерна эндотелиальная и мембранная гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов 5 типа, и только эндотелиальная – рецепторов 2 типа, что обуславливает захват меченых аналогов соматостатина и делает возможным использование ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами у больных первичным гиперпаратиреозом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В проведенном исследовании была выявлена относительно высокая встречаемость множественных и эктопированных аденом околощитовидных желез у больных первичным гиперпаратиреозом, что делает перспективным дальнейший анализ особенностей клинического течения заболевания, а также оптимизацию подходов тактики ведения и лечения этих больных.

Кроме того, в настоящем исследовании были выявлены новые молекулярно-генетические факторы развития множественных аденом околощитовидных желез, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований для уточнения роли молекулярно-генетических факторов в развитии первичного гиперпаратиреоза.

Дополнительно, с учетом высоких показателей чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и ^{11}С-холином целесообразно планирование и проведение многоцентровых проспективных исследований с включением больших когорт пациентов для уточнения показаний к проведению ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и ^{11}С-холином у больных первичным гиперпаратиреозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больным с множественными аденомами околощитовидных желез и/или клиническими признаками синдромальных форм первичного гиперпаратиреоза показано проведение молекулярно-генетического обследования с использованием расширенной панели генов, включающей не только *MEN1, RET, CDC73*, но и следующие: *NF1, ZNRF3, APC, CDH1, ABCC8, SPRED1, KCNJ11, TP53, PTEN, ATP1A1*.

С учетом высокой распространенности множественных и эктопированных аденом околощитовидных желез, при подозрении на их наличие целесообразно проведение ПЭТ/КТ с ^{11}С-холином или ^{11}С-метионином для уточнения локализации всех источников гиперпродукции паратиреоидного гормона.

При случайном выявлении очага накопления ^{68}Ga-DOTA-пептидов в проекции ОЩЖ, необходимо проведение дообследования на предмет исключения первичного гиперпаратиреоза. В то же время, у больных первичным гиперпаратиреозом с гиперфиксацией ^{68}Ga-DOTA-пептидами в аденомах околощитовидных желез может являться предпосылкой для использования аналогов соматостатиновых рецепторов в терапевтических целях. Полученные данные целесообразно

использовать при формировании национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Современные возможности диагностики первичного гиперпаратиреоза / М. Е. Борискова, П. А. Панкова, Л. А. Хамид [и др.] // Consilium Medicum. - 2025. - Т. 27. - №4. - С. 223-228.

2. Сравнение ПЭТ/КТ с 11С-метионином и 11С-холином при визуализации аденом околощитовидных желез: проспективное исследование / К. А. Погосян, Т. Л. Каронова, Д. В. Рыжкова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2024. – № 2(15). – С. 45-52.

3. Предоперационная визуализация патологии околощитовидных желез у пациентов с первичным гиперпаратиреозом с помощью ПЭТ/КТ: ретроспективное исследование / В. А. Поспелов, К. А. Погосян, О. В. Юдина [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2024. – Т. 15, №3. – С. 58-71.

4. Somatostatin Receptor Imaging in the Diagnosis and Management of Parathyroid Neuroendocrine Neoplasia / U. Tsoy, K. Pogosian, D. Ryzhkova [et al.]. // Diagnostics (Basel). – 2024. – Vol. 14, No. 23. – P. 2718.

5. Возможности ПЭТ/КТ с 11С-холином как метода топической диагностики аденом околощитовидных желез у больных первичным гиперпаратиреозом / К. А. Погосян, Т. Л. Каронова, Д. В. Рыжкова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2023. – Т. 10, № 2. – С. 88- 95.

6. Возможности использования ПЭТ/КТ с 11С-метионином в топической диагностике первичного гиперпаратиреоза / К. А. Погосян, Т. Л. Каронова, Д. В. Рыжкова [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023. Т. 3, № 3. – С. 108-117.

7. 11C-methionine PET/CT and conventional imaging techniques in the diagnosis of primary hyperparathyroidism / K. A. Pogosyan, T. L. Karonova, D. V. Ryzhkova [et al.] // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2023. – Vol. 13, № 4. – P. 2352-2363.

8. Случай поздней диагностики первичного гиперпаратиреоза с клиническим проявлением в виде фиброзно-кистозного остеита, осложнившего развитием гипокальциемии в послеоперационном периоде / К. А. Погосян, Л. Г. Яневская, А. Н. Семенова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 1. – С. 102-108.

9. Первичный гиперпаратиреоз как причина кальцифицирующего панкреатита и сахарного диабета у молодой женщины / К. А. Погосян, Т. Л. Каронова, Л. Г. Яневская [и др.] // Терапия. – 2021. – Т. 7, № 6(48). – С. 128-135.

10. Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях околощитовидных желез / Т. Л. Каронова, К. А. Погосян, Л. Г. Яневская [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2021. - Т. 27, № 1 - С. 64-72.

11. Clinical phenotypes of primary hyperparathyroidism in hospitalized patients who underwent parathyroidectomy / L. G. Yanevskaya, T. Karonova, A. R. Bakhtiyarova [et al.] // Endocrine Connections. – 2021. – Vol. 10, №. 2. – P. 248-255.

12. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования / Л. Г. Яневская, Т. Л. Каронова, И. В. Слепцов [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 19-29.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

25(OH)D – 25- гидроксивитамин D
Ca общ. – общий кальций крови
iCa – ионизированный кальций крови

L1–L4 – поясничный отдел позвоночника
Neck – шейка бедренной кости
NGS – высокопроизводительное секвенирование
Radius 33% – 1/3 длины лучевой кости
SST2 – соматостатиновые рецепторы 2 типа
SST5 – соматостатиновые рецепторы 5 типа
ГипоПТ – гипопаратиреоз
ГПТ-ОЧ – синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти
ДИ – доверительный интервал
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИМТ – индекс массы тела
КДН – коэффициент дифференциального накопления (очаг/фон)
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МЭН1 – синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа
МЭН2 – синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа
НЭО – нейроэндокринная опухоль
ОЩЖ – околощитовидные железы
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ПТГ – паратиреоидный гормон
ПТЭ – паратиреоидэктомия
ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФКО – фиброзно-кистозный остеит
ЩФ – щелочная фосфатаза