Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 16
1.1. Регуляция обмена кальция в норме и при патологии 16
1.2. Современные принципы диагностики первичного гиперпаратиреоза 21
1.3. Генетические аспекты развития первичного гиперпаратиреоза 27
1.4. Современные возможности лечения первичного гиперпаратиреоза 32
1.4.1. Возможности медикаментозного лечения первичного гиперпаратиреоза ... 35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 37
2.1. Клинические методы исследования 41
2.2. Лабораторные методы исследования 41
2.3. Иммуногистохимическое исследование 42
2.4. Молекулярно-генетическое исследование 43
2.5. Инструментальные методы исследования 45
2.6. Статистический анализ 48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 50
3.1. Встречаемость множественных и эктопированных аденом околощитовидных желез у больных первичным гиперпаратиреозом (результаты ретроспективного анализа) 50
3.2. Клиническое течение, возможности методов визуализации у больных первичным гиперпаратиреозом (результаты проспективного наблюдения) 59
3.2.1. Характеристика больных первичным гиперпаратиреозом 59
3.2.2. Особенности клинического течения первичного гиперпаратиреоза у больных с множественными и эктопированными аденомами околощитовидных желез 62
3.2.3. Диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и с ^{11}С-холином 64
3.3. Молекулярно-генетические характеристики больных первичным

гиперпаратиреозом с множественными и/или эктопированными аденомами околощитовидных желез 70
3.4. Результаты динамического наблюдения за больными первичным гиперпаратиреозом после хирургического лечения 81
3.5. Применение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами у больных с множественными и эктопированными аденомами околощитовидных желез 86
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 101
ВЫВОДЫ 102
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 107

ВВЕДЕНИЕ

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) [1, 15, 43]. Паратиреоидэктомия (ПТЭ) является единственным радикальным способом лечения заболевания [11, 26, 29]. Точная визуализация аденом ОЩЖ на предоперационном этапе позволяет выявить все источники гиперпродукции ПТГ и способствует наступлению ремиссии заболевания после хирургического лечения [26, 20]. Минимизация объема хирургического вмешательства при выполнении селективной ПТЭ, в свою очередь, уменьшает риски травматизации окружающих тканей, развития послеоперационного гипопаратиреоза (ГипоПТ) и возникновения хирургических осложнений [92, 98]. 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 [15, 43]. Однако, в ряде случаев использование традиционных инструментальных методов не позволяет локализовать аденому ОЩЖ [16], 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 [26, 29]. 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) [19, 18, 81],

которая представляет собой гибридный метод, позволяющий получать информацию об анатомо-функциональных характеристиках образований ОЩЖ [17]. По данным литературы для топической диагностики ПГПТ применяют ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином или ^{11}С/^{18}F-холином [95], однако исследования в данной области единичны и однозначное мнение о приоритетном радиофармацевтическом лекарственном препарате отсутствует [19, 95]. 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 [15, 42, 43]. Известно, что множественные аденомы чаще встречаются при наследственных формах ПГПТ, на долю которых по данным ряда авторов приходится до 15% [42]. Около половины случаев полигландулярного поражения связано именно с синдромом множественной эндокринной неоплазии первого типа (МЭН1). Однако, существуют и другие менее распространенные наследственные формы ПГПТ [2, 42]. 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) [15]. 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 [50, 52]. 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 [5, 18, 19]. 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 [13]. 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 [50, 52], результаты таких исследований не только ограничены малым числом выборки, но и нередко носят противоречивый характер. Генетическое тестирование в РФ при ПГПТ, в основном, ограничивается 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 [8]. 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 с 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}С-холином и ^{11}С-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 68Ga-DOTA-

пептидами (68Ga-DOTA-TATE и 68Ga-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}С-метионином и ^{11}С-холином обладает наибольшей диагностической точностью. Дополнительно, выявлены сопоставимые показатели чувствительности и специфичности результатов ПЭТ/КТ как с использованием ^{11}С-метионина, так и ^{11}С-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 панели генов целевого обогащения у больных первичным гиперпаратиреозом с множественными и эктопированными аденомами околощитовидных желез 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}C-метионина и ^{11}C-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}Tc-технетрилом и ^{99m}Tc-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 другим метаболическим заболеваниям 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 Пленум 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 Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Регуляция обмена кальция в норме и при патологии

Как известно, кальций играет ключевую роль во многих физиологических процессах, включая участие во внутриклеточной передаче сигнала, сокращении мышечных волокон, свертывании крови, нервно-мышечном возбуждении, процессах экзоцитоза, деления клеток и других [15, 23, 54]. Более 99% кальция в организме человека содержится в костях, во внеклеточной жидкости на его долю приходится менее 1%, и совсем незначительная часть кальция находится во внутриклеточной жидкости [54]. Баланс между кальцием во внеклеточной и внутриклеточной жидкости, костной ткани, а также его поступление и выделение из организма человека обеспечивается взаимодействием четырех гормонов: паратиреоидным гормоном (ПТГ), кальцитонином, кальцитриолом ($1,25(OH)_2D$) и фактором роста фибробластов 23 (ФРФ-23) [23, 54].

Основная роль в регуляции кальций-фосфорного обмена уделяется ПТГ, который вырабатывается в околощитовидных железах (ОЩЖ) и реализует свои эффекты, воздействуя на специфические рецепторы [54]. С учетом молекулярной структуры выделяют два типа рецепторов ПТГ: рецепторы 1 типа (ПТГр1) и рецепторы 2 типа (ПТГр2). В основном ПТГр1 экспрессируются в почках и костной ткани, а в меньшей степени – в печени, надпочечниках и кардиомиоцитах. ПТГр2, помимо этого, выявляются в тканях головного и костного мозга, слюнных железах, плаценте, поджелудочной железе, клетках сосудистой стенки и яичках. Основные эффекты ПТГ реализуются преимущественно через взаимодействие с ПТГр1 в почках и костной ткани [49]. Однако, в условиях избыточной или недостаточной секреции ПТГ и другие органы могут быть вовлечены в патологический процесс [15].

В норме, воздействуя на рецепторы в костной ткани, ПТГ участвует в процессе ее обновления. С одной стороны, он оказывает влияние на остеокласты и стимулирует процессы костной резорбции, что приводит к повышению уровня

кальция и фосфора в крови [86]. С другой стороны, ПТГ, влияя на остеобласты, оказывает прямой анаболический эффект [86]. Дополнительно, ПТГ является фактором, снижающим экспрессию остеопротегерина (ОПГ) остеобластами, приводя к усилению резорбции костной ткани [66]. Это влияние реализуется за счет взаимодействия ОПГ с RANKL (рецептор активатора лиганда ядерного фактора каппа B), в результате чего происходит торможение дифференцировки остеокластов из предшественников, что в конечном итоге приводит к замедлению костной резорбции [86]. Резорбтивные эффекты ПТГ в наибольшей степени связаны с активацией синтеза остеобластами RANKL, при взаимодействии которого с мембранными рецепторами RANK происходит активация остеокластов [86].

В почках ПТГ воздействует на клетки канальцевого эпителия, вследствие чего в дистальных извитых почечных канальцах усиливается реабсорбция кальция, в то время как в проксимальных извитых почечных канальцах увеличивается фосфатурия и активируется альфа 1-гидроксилазу, обеспечивающая превращение кальцидиола в активную форму витамина D – кальцитриол ($1,25(OH)_2D$) [67].

Дополнительно, ПТГ влияет на кальций-фосфорный обмен, воздействуя на клетки кишечного эпителия, при связывании с которыми он усиливает реабсорбцию фосфора и кальция из просвета кишечника [53].

С учетом широкой экспрессии ПТГр1 и ПТГр2 обсуждаются и неклассические эффекты ПТГ, к которым относят влияние на сердечно-сосудистую и нервную системы [7].

В случае развития патологии может наблюдаться гипофункция ОЩЖ – гипопаратиреоз или гиперфункция ОЩЖ – гиперпаратиреоз [15]. Гиперпаратиреоз – заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ [15]. В зависимости от механизма развития гиперпаратиреоз подразделяется на первичный, вторичный и третичный [11]. ПГПТ относится к числу наиболее распространённых эндокринных заболеваний. По данным литературы, его частота составляет от 1 до 21 случая на 1000 человек [11].

При развитии ПГПТ в костной ткани начинают доминировать резорбтивные

эффекты ПТГ над анаболическими, что приводит к формированию гиперкальциемии и поражению костной системы [15, 43]. Происходит снижение минеральной плотности костной ткани, прежде всего кортикальной зоны, что в конечном итоге приводит к остеопорозу и повышению риска патологических переломов [15, 43, 86]. В некоторых случаях может развиваться фиброзно-кистозный остеит (ФКО), который представляет собой редкое осложнение, характеризующееся образованием литических очагов – «бурых опухолей» [15]. Эффекты избыточного действия ПТГ на мочевыделительную систему реализуются в виде усиления экскреции кальция и фосфатов, что приводит к интенсификации процессов камнеобразования, развитию нефролитиаза или нефрокальциноза, на фоне которых в некоторых случаях происходит снижение фильтрационной функции почек [15, 43]. Вследствие интенсификации фосфатуреза снижается уровень фосфора крови, что повышает активность альфа1-гидроксилазы и, таким образом, дополнительно усугубляется гиперкальциемия за счет усиления реабсорбции кальция в кишечнике [15, 43]. Избыток кальция в крови при ПГПТ, воздействуя на G-клетки, усиливает выработку гастрина, приводя к повышению продукции соляной кислоты обкладочными клетками слизистой оболочки желудка. В связи с этим, на фоне ПГПТ часто развиваются язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки [25]. В настоящее время также описывают и неклассические проявления ПГПТ, включая нейрокогнитивные нарушения и поражения сердечно-сосудистой системы [31, 39].

Известно, что ОЩЖ, как правило, представляют собой две пары желез: верхние и нижние, располагающиеся позади щитовидной железы, у ее верхних и нижних полюсов [65, 66]. Однако, нередки случаи как эктопического расположения ОЩЖ (15–20%), так и развития добавочных ОЩЖ (13%), которые могут быть «отшнурованными» участками типично расположенных ОЩЖ или «истинно» добавочными ОЩЖ [65, 66]. Вариабельность расположения и количества ОЩЖ обусловлена сложным и многоэтапным процессом их эмбриогенеза. Доказано, что околощитовидные железы формируются из клеточного материала эпителиальной выстилки третьего и четвертого глоточных карманов (производных дорсальной

эндодермы, с участием клеток нервного гребня), начиная примерно с 5-й недели внутриутробного развития [6, 65]. Верхние ОЩЖ происходят из 4-го глоточного кармана, из его дорсального отдела, а из вентрального — ультимобранхиальное тельце [6]. После утраты связи со стенкой глотки они совместно мигрируют по направлению к задней поверхности щитовидной железы, зачатки ОЩЖ прикрепляются у верхних полюсов ее долей, а ультимобранхиальное тельце, сливаясь с тканью железы, дает начало С-клеткам [6]. Эмбриогенез нижних ОЩЖ тесно связан с тимусом, они развиваются из 3-его глоточного кармана, ОЩЖ из – дорсальных крыльев, а тимус – из вентральных. После потери связи со стенкой глотки они мигрируют в места своего конечного расположения, используя один и тот же путь. ОЩЖ достигают задней поверхности нижних полюсов обеих долей щитовидной железы, а тимус – переднего средостенья [6]. Вследствие большой длительности и сложности процесса миграции зачатков нижних ОЩЖ их окончательное расположение имеет значительную вариабельность. В связи с этим, нередки случаи эктопированного расположения ОЩЖ, локализация которых может соответствует путям миграции. По данным литературы выделяют следующие наиболее характерные локализации эктопированных ОЩЖ: в тимусе (15–38%), пара-/ретроэзофагеальная (7–44%), интратиреоидная (5–33%) и в средостении (6–19%). Дополнительно, ОЩЖ могут быть обнаружены в каротидном пространстве шеи, в около-/позади-глоточном, пред-/околопозвоночном пространствах [6].

Наиболее распространённой причиной развития ПГПТ является одиночная аденома ОЩЖ, несколько реже заболевание обусловлено множественными аденомами и/или гиперплазией ОЩЖ [11]. Лишь менее, чем в 1% случаев к больных ПГПТ выявляется аденокарцинома ОЩЖ [15]. По данным литературы, при спорадическом ПГПТ частота множественного поражения ОЩЖ составляет 8–33%; при этом в морфологической структуре чаще преобладает гиперплазия нескольких желез, тогда как аденомы двух и, значительно реже, трёх ОЩЖ встречаются эпизодически [5, 89]. Макроскопически аденома ОЩЖ представляет собой образование овоидной формы, окруженное капсулой, размерами от 1 до

более чем 10 см [56]. В образованиях больших размеров часто обнаруживается кистозный компонент и кальцинаты [56]. По краям аденомы располагается сдавленная неопухолевая ткань ОЩЖ. При гистологическом исследовании отмечается отсутствие или уменьшение количества стромальных адипоцитов. Чаще всего аденомы ОЩЖ представлены главными клетками (с округлым ядром и небольшим количеством зернистой цитоплазмы), которые нередко образуют фолликулярные структуры [56, 76]. В зависимости от клеточного состава выделяют несколько подтипов аденом. Оксифильные аденомы полностью состоят из онкоцитарных клеток с эозинофильной зернистой цитоплазмой. Водянисто-светлоклеточные аденомы представлены клетками с прозрачной цитоплазмой, заполненной гликогеном [56, 76]. В липоаденомах избыточно развивается стромальный компонент – адипоциты, паренхиматозный компонент обычно представлен главными клетками. Атипичные аденомы занимают пограничное положение между доброкачественными аденомами и злокачественными аденокарциномами ОЩЖ в связи с тем, что для них характерны некоторые морфологические критерии злокачественных образований, но отсутствуют достоверные признаки инвазивного роста [56, 76]. Так, при гистологическом исследовании обнаруживаются фиброзные тяжи с гемосидерином, веретенообразные ядра с выраженной атипией, высокая митотическая активность, некрозы, рост по типу солидного или трабекулярного [56, 76]. Однако, признаки лимфоваскулярной инвазии, периневральной инвазии, инвазии в соседние структуры или метастазов отсутствуют. С целью проведения дифференциальной диагностики между атипичной аденомой и аденокарциномой дополнительно проводят иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с определением Ki-67, экспрессии парафибромина, bcl-1, а также p27 [56, 76]. Тем не менее, единственными достоверными диагностическими признаками аденокарциномы ОЩЖ является наличие метастазирования или инвазивного роста (сосудистая инвазия, периневральная инвазия, инвазия в соседние структуры), дополнительно часто обнаруживаются атипичные фигуры митоза [56]. В случае развития гиперплазии ОЩЖ часто возникает полигландулярное поражение, при котором

отмечается диффузный мультифокальный рост ОЩЖ без образования узла, участков нормальной ткани по периферии образования не обнаруживается [56].

Таким образом, в настоящее время сложились представления о регуляции кальций-фосфорного обмена в норме и при патологии, в том числе об этиологии и патогенезе ПГПТ. Однако, с целью уточнения некоторых особенностей развития заболевания требуется проведение дополнительных исследований.

1.2. Современные принципы диагностики первичного гиперпаратиреоза

В зависимости от клинической картины заболевания выделяют два варианта течения ПГПТ: симптомный (манифестный) и бессимптомный. Манифестный вариант характеризуется наличием «классических» проявлений заболевания, к которым относят костные (остеопороз, низкотравматичные переломы и фиброзно-кистозный остеит) и висцеральные нарушения (нефролитиаз, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) [15, 86]. Напротив, для бессимптомной формы заболевания характерно отсутствие клинических проявлений [15]. Дополнительно, ПГПТ подразделяется на гиперкальциемическую и нормокальциемическую формы [15]. Гиперкальциемический вариант ПГПТ является наиболее распространённым, в том числе, нередко встречается бессимптомная гиперкальциемия (ранее описываемая как «мягкая форма» заболевания). При нормокальциемическом варианте по данным биохимического анализа крови определяется персистирующий «высоко-нормальный» уровень кальция в сочетании с повышенным уровнем ПТГ [15]. Диагноз ПГПТ устанавливается на основании лабораторных критериев [15]: наличие гиперкальциемии в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ (исключив семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию); наличие гиперкальциемии в сочетании с высоконормальным уровнем ПТГ (на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы); наличие стойкой нормокальциемии (сохранение показателей альбумин-скорректированного и ионизированного кальция в референсном диапазоне) с

повышением уровня ПТГ после исключения возможных вторичных причин гиперпаратиреоза; для исключения вторичного генеза гиперпаратиреоза оценивают уровень 25(OH)D(≥ 30 нг/мл) и креатинина крови с расчетом СКФ (≤ 60 мл/мин) [15, 43].

В настоящее время клинические рекомендации регламентируют выполнение следующих визуализирующих методик: ультразвукового исследования (УЗИ), сцинтиграфии, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [15, 16]. Тем не менее, существуют случаи, когда визуализация аденом ОЩЖ с использованием вышеперечисленных методов топической диагностики затруднительна, что сопровождается более высокими рисками развития персистенции заболевания после хирургического лечения [15, 43]. Такая неблагоприятная ситуация чаще возникает в случаях множественного и эктопического характера поражения ОЩЖ. Дополнительно, негативное влияние на результаты визуализации может оказывать сопутствующая патология ЩЖ [16, 78]. При отсутствии точной визуализации аденом ОЩЖ по данным неинвазивных методов топической диагностики выполняют двустороннюю ревизию органов шеи [29]. Это менее предпочтительный метод лечения ПГПТ по сравнению с селективной ПТЭ, с учетом повышенного риска возникновения хирургических осложнений (в том числе послеоперационного гипопаратиреоза, пареза голосовых связок и др.), но тем не менее, несмотря на расширенный объем хирургического вмешательства, у части больных сохраняется персистенция ПГПТ [26, 29]. С целью минимизации рисков возникновения персистенции ПГПТ после проведения хирургического лечения, при получении отрицательных или дискордантных результатов традиционных визуализирующих методов используют дополнительные, к которым относят магнитно-резонансную томографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [15, 16, 26]. ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ относятся к гибридным методам визуализации и позволяют уточнить анатомические и функциональные

характеристики опухоли [26]. Гибридные методы обладают наиболее высокими показателями чувствительности и специфичности, позволяют обнаружить аденомы ОЩЖ в случаях ранее полученных отрицательных или противоречивых результатов традиционных методов визуализации [80].

Ультразвуковое исследование органов шеи - самый широкодоступный метод, позволяющий визуализировать аденому ОЩЖ. Он используется в качестве метода первой линии топической диагностики этого заболевания [20]. При проведении УЗИ аденомы ОЩЖ идентифицируются как округлое гомогенное образование, по плотности гипоэхогенное или изоэхогенное с усиленной васкуляризацией. Кистозный компонент или кальцинаты часто выявляются в образованиях больших размеров [16]. Известно, что диагностический потенциал УЗИ значительно снижается в случаях эктопированных аденом ОЩЖ, расположенных позади трахеи, пищевода или в средостении [20]. В целом, чувствительность этого метода составляет 76–87 % [34]. Результаты УЗИ в значительной степени зависят от опыта врача, выполняющего исследование [20]. Ложноположительные результаты УЗИ обычно соответствуют узлам щитовидной железы или лимфатическим узлам [34, 16].

В качестве второго метода визуализации чаще всего выполняют планарную сцинтиграфию ОЩЖ, которая может быть реализована по двум протоколам: с одним (двухфазная сцинтиграфия) или с двумя РФЛП (двухиндикаторная субтракционная сцинтиграфия) [5, 18, 16]. При проведении двухфазной планарной сцинтиграфии используют ^{99m}Tc-технетрил. Гиперфиксация и ретенция этого РФЛП происходит за счет наличия богатых митохондриями оксифильных клеток в аденомах ОЩЖ [5, 18]. ^{99m}Tc-технетрил тропен как к ткани аденом ОЩЖ, так и ЩЖ, однако быстрее вымывается из ткани последней, что позволяет идентифицировать аденомы ОЩЖ как очаги интенсивного накопления РФЛП в отстроченную (паратиреоидную) фазу сканирования. Однако, при наличии сопутствующей патологии ЩЖ, низкой численности оксифильных клеток в структуре аденом ОЩЖ, низкой метаболической активности аденом могут иметь место ложно отрицательные результаты, в связи с чем применяют

двухиндикаторную субракционную сцинтиграфию [5, 18]. При проведении данного исследования используют ^{99m}Tc-технетрил и тиреотропный РФЛП (^{99m}Tc-натрия пертехнетат или ^{123}I-йоди натрия) [5]. В случаях одиночных аденом ОЩЖ сцинтиграфия демонстрирует высокие показатели чувствительности – от 80 % до 100 % [15]. Однако, диагностическая точность метода снижается при множественных аденомах ОЩЖ, их интратиреоидном расположении, наличии сопутствующей патологии ЩЖ [5, 20]. Стоит отметить, что планарная сцинтиграфия – это двухмерное исследование, в связи с этим на этапе планирования ПТЭ остается недоступной информация об анатомических взаимоотношениях аденомы ОЩЖ с окружающими ее тканями. В настоящее время применяют трехмерную методику – ОФЭКТ, которая может выполняться с одним или двумя РФЛП. При использовании данной модификации показатель специфичности может достигать 90% [5]. ОФЭКТ может быть дополнена структурным методом визуализации – мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографией (МСКТ), что улучшает показатели диагностической точности [5, 15].

С учетом ограничений УЗИ и сцинтиграфии в рамках топической диагностики ПГПТ используют дополнительные технологии медицинской визуализации. Среди последних наиболее широкое распространение получила МСКТ с контрастным усилением в связи с высокой оснащенностью аппаратами КТ [5, 15]. Для визуализации аденом ОЩЖ рекомендовано использовать мультифазное МСКТ с внутривенным контрастированием (4D-КТ), при котором сначала выполняют нативное исследование, а после введения контраста получают изображения в артериальную и отсроченные фазы. Чаще всего аденомам ОЩЖ соответствуют овоидные образования, с усиленным накоплением рентген-контрастного вещества по сравнению с тканью ЩЖ в артериальную фазу, и его вымыванием в отсроченную фазу [5, 16]. МСКТ с контрастным усилением позволяет локализовать как типично расположенные, так и эктопированные ОЩЖ, а также оценить размеры образований [20]. Согласно литературным данным, чувствительность МСКТ составляет примерно 46–87 % [20]. В рамках

визуализации аденом ОЩЖ может использоваться и другой метод структурной визуализации – магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако, МРТ не получила широкого распространения, в связи с сопоставимыми показателями чувствительности с УЗИ (64–84%) и высокой стоимости исследования [5, 15].

В последнее время большой научный и практический интерес представляет применение технологии ПЭТ/КТ в топической диагностике ПГПТ. [5]. В настоящее время в рамках топической диагностики ПГПТ используют следующие РФЛП: ^{18}F-холин, ^{11}C-холин, ^{11}C-метионин, ^{18}F-фтордезоксиглюкоза (^{18}F-ФДГ) [5, 15, 19, 63, 81]. По данным литературы впервые ПЭТ/КТ в качестве визуализирующего метода у больного ПГПТ была использована в 1993 году, когда был обнаружен очаг повышенного накопления ^{18}F-ФДГ в аденоме ОЩЖ [77]. Впоследствии было показано, что чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ крайне низкая, поэтому данный метод не получил широкого распространения [20]. Начиная с 1994 года, для топической диагностики ПГПТ была предложена технология ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином [79], накопление которого в аденомах ОЩЖ обусловлено участием метионина в синтезе предшественников ПТГ [40]. В 2014 году впервые появились сведения об эффективном применении ПЭТ/КТ с ^{11}C-холином с целью визуализации аденом ОЩЖ [61], а позже - с ^{18}F-холином [47]. Патогенетическим обоснованием гипераккумуляции ^{11}C/^{18}F-холина в ткани аденом ОЩЖ является высокая интенсивность синтеза фосфатидилхолина, участвующего в формировании клеточных мембран активно пролиферирующих клеток [74]. В настоящее время ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином или ^{11}C/^{18}F-холином используется в случаях отрицательных или сомнительных результатов традиционных технологий визуализации аденомы ОЩЖ у больных ПГПТ [19, 61, 74, 81]. Однозначное мнение о диагностическом преимуществе одного РФЛП перед другим в настоящее время отсутствует, однако в исследованиях последних лет чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}C/^{18}F-холином была несколько выше, чем ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином [19]. Интерпретация результатов исследования может быть несколько затруднена в связи с физиологическим накоплением ^{11}C-метионина и ^{11}C/^{18}F-холина в ткани ЩЖ, а также в лимфатических узлах вследствие их воспалительной реакции.

Следует отметить, что ^{11}C обладает коротким периодом полураспада (20 минут), поэтому широкое применение РФЛП на основе радиоизотопа ^{11}C требует специализированного оснащения ПЭТ-центра циклотроном и радиохимической лабораторией. Период полураспада ^{18}F составляет 110 минут, что позволяет осуществлять транспортировку РФЛП на его основе в медицинские учреждения, не имеющие специализированного оборудования [16]. Несмотря на дороговизну метода, невысокую оснащенность ПЭТ/КТ томографами лечебных учреждений в Российской Федерации, применение ПЭТ/КТ остается перспективным направлением в топической диагностике ПГПТ с учетом более высоких показателей чувствительности и специфичности.

Литературные сведения, касающиеся диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами для визуализации аденом ОЩЖ у больных ПГПТ в рамках МЭН1 синдрома весьма немногочисленны [35]. Результаты исследования на 30 пациентах с ПГПТ [35] продемонстрировали низкую чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-NOC/TATE (43,3%) в идентификации аденом ОЩЖ [35]. Способность аденом ОЩЖ к гипераккумуляции ^{68}Ga-DOTA-пептидов согласуется с ранее полученными данными об экспрессии рецепторов соматостатина (SST) паратироцитами. Так, в исследовании Storvall et al. 2019 года, было показано, что аденомы, атипичные аденомы и аденокарциномы ОЩЖ экспрессируют SST подтипы 1–5 [88]. По результатам более раннего исследования, выполненного группой исследователей во главе с Taniyama, также, была подтверждена экспрессия SST подтипов 1, 3, 4 клетками нормальных ОЩЖ [94]. Полученные результаты соответствуют представлениям о нейроэндокринном происхождении ОЩЖ [6], что нашло отражение в последнем пересмотре классификации IARC-WHO, где опухоли ОЩЖ были отнесены к нейроэндокринным опухолям (НЭО) [85]. В настоящее время представляет интерес изучение возможностей применения ПЭТ/КТ всего тела с ^{68}Ga-DOTA-пептидами у больных с МЭН 1, 2А, 4 типов, в том числе для топической диагностики ПГПТ. Это обусловлено тем, что обнаружение очага интенсивного накопления ^{68}Ga-DOTA-пептидов в проекции ОЩЖ при выполнении ПЭТ/КТ всего тела у пациентов с НЭО различных локализаций

(гастро-энтеро-панкреатической области, феохромоцитомы, параганглиомы, аденомы гипофиза, медуллярный рак щитовидной железы и др.) может явиться поводом для проведения дообследования на предмет исключения ПГПТ[84].

В то же время данная группа больных с НЭО различных локализаций, зачастую получают терапию аналогами соматостатина. Эффект данной терапии на уровень кальция и ПТГ крови у больных ПГПТ ранее не оценивался. Однако, по данным исследований последних лет отмечается, что паратироциты в аденомах ОЩЖ по данным ИГХ экспрессируют SST2 и SST5, что подтверждается как результатами ИГХ, так и данными ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами.

Однако, в настоящее время исследования, посвященные оценке диагностической точности радионуклидных методов топической диагностики ПГПТ малочисленны, а их результаты несколько противоречивы. Тем не менее, с учетом имеющихся сведений ПЭТ/КТ потенциально может занять место референсного метода при визуализации аденом ОЩЖ как наиболее чувствительный и специфичный.

1.3. Генетические аспекты развития первичного гиперпаратиреоза

Известно, что ПГПТ может возникать спорадически или в рамках наследственных форм, которые представлены как изолированной патологией ОЩЖ, так и в сочетании с другими компонентами генетически детерминированных синдромов [2, 7, 86]. По данным литературы у 90% больных имеет место спорадический ПГПТ. Показано, что причиной его развития являются соматические мутации в некоторых генах [2, 42]. Установлено, что в 12–35% случаев спорадический ПГПТ вызван мутациями гена *MEN1* [42, 64]. Этот ген кодирует белок-супрессор опухолевого роста менин, участвующий в регуляции процессов транскрипции, эпигенетической модификации, клеточной адгезии, клеточного деления, репарации ДНК [2, 42]. Дополнительно, было показано, что ген *CCND1* играет значимую роль в генезе спорадического ПГПТ. Так, соматические мутации в этом гене описаны у 20–40% больных [42, 64]. Известно,

что *CCND1* кодирует белок циклин D1 и, дополнительно, содержит промотор гена *PTH*. Циклин D1 участвует в регуляции клеточного цикла, обеспечивая переход из G1 в S фазу клеточного цикла. Следует отметить тот факт, что гиперэкспрессия гена *CCND1* обнаруживается в 18–40% случаев спорадического ПГПТ, однако транслокация промоторного участка происходит значительно реже – только в 8% случаев [42].

Кроме описанных выше генов при спорадическом ПГПТ был описан и вклад и других генов. Так, мутации гена *CDKN1B* обнаруживаются в единичных случаях спорадического ПГПТ, этот антионкоген кодирует белок P27KIP1 (p27), принадлежащий к семейству белков-ингибиторов циклин-зависимых киназ (CDKN1) и осуществляющий регуляцию клеточного цикла [42, 64, 72]. Дополнительно, в ряде случаев спорадического ПГПТ выявляются соматические мутации другого гена *CDKN2C*, который кодирует белок P18INK4C (p18) – ингибитор циклин-зависимых киназ семейства CDKN2 [42, 64, 72]. По данным литературы известно, что в небольшом числе случаев спорадических аденом ОЩЖ может нарушаться функция гена *CTNNB1*. Этот ген кодирует β-катенин, который относится к белкам WNT пути [42, 44]. Дополнительно, было показано, что альтернативная транскрипция гена WNT пути – *LRP5*, обнаруживаются в 86% спорадических аденом [42, 44]. Было продемонстрировано, что для ряда случаев спорадических аденом ОЩЖ характерна репрессия транскрипции генов негативных регуляторов WNT пути, к которым относятся *APC*, *RASSF1A, SFRP1, SFRP2, SFRP3, SFRP4, SFRP5, GSK3β* [38]. Наиболее подробно среди них была изучена роль гена *APC* [38]. Следует отметить, что в некоторых случаях при спорадических аденомах ОЩЖ выявляются мутации гена *EZH2*, кодирующего одну из субъединиц фермента, метилирующего лизин гистона 3 [100]. Сходные представления складываются о роли мутаций гена *EZH1* в развитии спорадических аденомах ОЩЖ [102]. К другим генам, участвующим в процессе туморогенеза спорадических ОЩЖ, может относиться *ZFX*. Так, по данным литературы, в 5% спорадических аденом ОЩЖ обнаруживаются мутации этого гена [42, 51]. В редких случаях у пациентов со спорадическими аденомами ОЩЖ выявляют

соматические мутации в генах *RET, CDC73* и *PIK3CA* [42]. В то же время, для спорадического ПГПТ соматические варианты в генах *CASR* и *VDR* не характерны [42]. Вместе с тем в тканях аденом ОЩЖ описаны эпигенетические изменения гена *CASR* – гиперметилирование и модификации гистонов, что ассоциировано со снижением экспрессии данного гена [42]. Кроме того, обсуждается гипотеза о том, что у носителей герминальных мутаций *MEN1* соматические мутации в гене гена *CDKN1B* могут способствовать активации общего для этих двух генов пути туморогенеза. С другой стороны, было продемонстрировано, что у большинства больных с мутациями зародышевой линии гена *CDKN1B*, во многих случаях в опухолях ОЩЖ выявляются соматические мутации гена *MEN1*, что может свидетельствовать о том, что изолированной дисфункции гена *CDKN1B* недостаточно для запуска опухолевого процесса. Вместе с тем снижение экспрессии мРНК и/или белков ингибиторов циклин-зависимых киназ (*CDKN1A, CDKN2C, CDKN2A, CDKN2B*) отмечается более чем в половине случаев опухолей ОЩЖ [38, 42]. Кроме того, по данным литературы у больных со спорадическим ПГПТ описаны и другие случаи сочетаний соматических мутаций гена *MEN1* и герминального варианта гена *LRP5* или соматического варианта гена *RAP1B* [42].

Наследственные формы ПГПТ составляют около 10–15% всех случаев, для которых характерно наличие множественного поражения ОЩЖ [2, 15, 42]. Этиологическим фактором их возникновения являются зародышевые мутации в ряде генов, которые могут быть наследственными или возникать de novo. К наиболее изученным относятся мутации в генах *MEN1, CDC73* (ранее *HRPT2*) и *RET, CDKN1B, CASR* и *GCM2* [2, 42, 64]. Известно, что наличие мутаций в гене *MEN1, RET, CDC73* приводит к развитию синдромов МЭН1, МЭН2 и МЭН4, соответственно. Для этих синдромов характерно наличие ПГПТ в сочетании с поражением других эндокринных желез [15, 42]. Мутации в генах *CASR* и *GCM2,* и некоторых других ассоциированы с развитием изолированного ПГПТ [42].

Наиболее часто множественное поражение ОЩЖ при ПГПТ встречается в рамках синдрома МЭН1, который является наиболее распространенной наследственной формой, и встречается у 2–4% больных. Причиной развития

заболевания являются герминальные мутации в гене *MEN1* с аутосомно-доминантным типом наследования [3, 42, 57].

Клинические проявления синдрома включают ПГПТ, а также нейроэндокринные опухоли гипофиза, желудочно-кишечного тракта, надпочечников и других органов. Наиболее часто именно ПГПТ становится первым клиническим признаком МЭН1 [15, 57]. Своевременное проведение генетического тестирования представляется целесообразным для выбора оптимальной тактики ведения пациента и лечения больного, в том числе для определения объема хирургического лечения [42, 57]. Особенности клинического течения ПГПТ у больных МЭН1 характеризуются манифестацией заболевания в молодом возрасте (20–25 лет), высокой встречаемостью множественного поражения ОЩЖ, отсутствием гендерной предрасположенности и более высоким риском рецидива по сравнению с другими больными ПГПТ [42]. В рамках хирургического лечения ПГПТ рекомендуется выполнение двусторонней ревизии шеи с проведением субтотальной ПТЭ и удалением ~3,5 желез, такой объем хирургического лечения при первичном вмешательстве обусловлен необходимостью минимизировать риски развития рецидива, персистенции заболевания и гипопаратиреоза [3, 15, 42, 57]. Дополнительно, в связи с наличием у 12% больных МЭН1 эктопированных, включая тимус, или дополнительные ОЩЖ, ПТЭ нередко сочетают с удалением тимуса [15, 38].

Другой синдромальной формой ПГПТ является МЭН2. Причина развития данного заболевания – зародышевые мутации в протоонкогене *RET*, регулирующего активацию сигнальных путей RAS/MAPK и PIK3/AKT, процессы роста и дифференцировки клеток [15, 27, 86]. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Клиническая картина синдрома представлена медуллярным раком щитовидной железы, феохромоцитомой и ПГПТ [27]. Чаще всего ПГПТ манифестирует последним. При проведении хирургического лечения ПГПТ у больных с МЭН2 выполняют двустороннюю ревизию шеи с удалением только измененных ОЩЖ [15, 27]. В XX веке был впервые описан синдром МЭН4, для которого характерна клиническая картина МЭН1, однако этиологическим

фактором развития заболевания является герминальная мутация гена *CDKN1B* [15, 21, 42]. В 2021 году в литературе впервые появились сообщения о синдроме МЭН5, возникновение которого связано с инактивирующей мутацией антионкогена *MAX* [42, 45]. У пациентов с таким генотипом обнаруживались параганглиомы, феохромоцитомы, аденомы гипофиза, ганглионевромы, ганглионейробластомы, гиперплазия надпочечников, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и ПГПТ [40].

Еще одной наследственной формой ПГПТ является ГПТ-ОЧ, который возникает вследствие мутации в гене *CDC73*, кодирующем белок-супрессор опухолевого роста – парафибромин [15, 87]. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. Клиническая картина синдрома помимо ПГПТ представлена опухолями верхней и нижних челюстей, почек и матки. Однако, наиболее часто встречаемым проявлением, а иногда единственным – является ПГПТ. Стоит отметить, что при этом заболевании чаще встречается одиночный характер поражения ОЩЖ, а не множественный, как при других наследственных формах ПГПТ (в 86,1% случаев при ГПТ-ОЧ и в 13,9% случаев при МЭН1) [42, 87]. В связи с этим рекомендуется выполнение селективной ПТЭ. Дополнительно, среди пациентов с ГПТ-ОЧ распространены атипичные аденомы и аденокарциномы ОЩЖ (20%) [42, 87].

Помимо упомянутых наследственных форм ПГПТ существуют и наследственные формы изолированного ПГПТ. По данным литературы у 18% больных с семейным изолированным гиперпаратиреозом (FIHP) имеют место инактивирующие мутации в гене *GCM2* [15, 42, 48]. Было показано, что у этой группы больных распространено полигландулярное поражение ОЩЖ и персистенция ПГПТ [42, 48]. Помимо этого, у части больных имеет место подавление экспрессии генов *MEN1, CDC73* и *CASR.* Однако, у большинства больных причина FIHP остается неуточненной [42, 48].

Дополнительно, по данным литературы мутации в некоторых генах, включая *CDC73, TP51, RB1, CCND1,* а также гены PI3K/Akt/mTOR-каскада, могут быть ассоциированы с развитием аденокарциномы ОЩЖ [33]. В то же время

клинические рекомендации регламентируют выполнение генетического тестирования лишь при подозрении на наличие синдромов МЭН1, МЭН2 и ГПТ-ОЧ [15].

Несмотря на результаты исследований последних лет, у большинства больных с множественными аденомами ОЩЖ, рецидивирующим течением ПГПТ не удается выявить мутации генов, ассоциированные с данными особенностями клинического течения заболевания. Это свидетельствует о разнообразии молекулярно-генетических факторов, участвующих в развитии ПГПТ. В связи с чем крайне целесообразным представляется использование NGS – метода, который позволяет одновременно анализировать большое число генов. Тем не менее, в настоящее время использование NGS у больных ПГПТ остается крайне малодоступным, в Российской Федерации существует возможность выполнять данное исследование только в научных целях.

1.4. Современные возможности лечения первичного гиперпаратиреоза

Хирургическое лечение является единственным радикальным и эффективным методом лечения ПГПТ [15, 16, 43]. С целью нормализации уровня кальция и ПТГ необходимо удаление всех источников гиперпродукции ПТГ. Показано, что успешная ПТЭ снижает риски возникновения нефролитиаза и переломов, способствует увеличению минеральной плотности костной ткани [82, 30]. Дополнительно, может уменьшаться степень выраженности неклассических проявлений ПГПТ, включая нейрокогнитивные и сердечно-сосудистые [31, 39]. Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, существуют показания к проведению ПТЭ, где хирургическое лечение ПГПТ следует рекомендовать, как при манифестном течении заболевания, так и некоторым больным с бессимптомным течением заболевания [15, 43]:

- повышение уровня альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона;

- низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически верифицированные переломы тел позвонков;

- снижение минеральная плотность костной ткани (МПК) в лучевой кости, проксимальном отделе бедра или поясничном отделе позвоночника менее -2,5 SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по результатам рентгеновской денситометрии;

- наличие функциональной и/или структурной патологии почек: снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м^2;

- суточная экскреция кальция более 10 ммоль (400 мг) в сутки;

- нефролитиаз/нефрокальциноз (включая бессимптомные формы);

- возраст моложе 50 лет.

Хирургические методы лечения ПГПТ эволюционировали в течение предыдущих десятилетий. Достижения в области лучевой и радионуклидной диагностики, а также возможность исследовать интраоперационный уровень ПТГ (иоПТГ) позволили прийти на смену двусторонней ревизии органов шеи селективной ПТЭ [15, 43, 92]. Снижение уровня ПТГ через 10–15 минут после удаления измененных ОЩЖ на 50% и более от исходных значений или до референсных значений считается диагностическим критерием удаления всех аденом ОЩЖ [15]. Определение иоПТГ позволяет выбрать оптимальную тактику хирургического вмешательства и особенно незаменимо в случае полигландулярного поражениях ОЩЖ, при сомнительных результатах предоперационной топической диагностики, а также повторных хирургических вмешательствах на органах шеи [92].

Выбор метода операции при ПГПТ индивидуален. Он зависит от характера поражения ОЩЖ, опыта хирурга, оснащенности клиники, а также от наличия сопутствующих заболеваний ЩЖ [15, 92]. В настоящее время селективная ПТЭ является наиболее часто применяем методом, при таком подходе минимизируется длина кожного разреза, время операции и частота возникновения послеоперационных осложнений [98]. Тем не менее, в настоящее время помимо селективной ПТЭ применяются и другие виды хирургического лечения:

двусторонняя и односторонняя ревизия органов шеи. Двусторонняя ревизия шеи является методом выбора при отрицательных результатах визуализирующих методов предоперационного этапа топической диагностики, при подозрении на множественный характер поражения ОЩЖ и при выполнении сочетанной операции на ЩЖ [15, 29]. Дополнительно, особое внимание уделяется тактике хирургического лечения у больных с наследственными формами ПГПТ. Так, у больных МЭН1 выполняется двусторонняя ревизия в сочетании с субтотальной ПТЭ, а у больных МЭН2 – интраоперационно визуализируют все ОЩЖ, выявляют измененные и удаляют последние [27, 42]. Стоит отметить, что в настоящее время до 15% случаев селективной ПТЭ заканчиваются конверсией в двустороннюю ревизию органов шеи [29]. Это может быть связано как с отсутствием достаточного снижения уровня иоПТГ, так и с ошибочными результатами предоперационной визуализации. Хирургические осложнения — в частности, образование гематомы в зоне доступа, повреждение возвратных гортанных нервов и послеоперационный ГипоПТ чаще встречаются у больных после двусторонней ревизии, чем после селективной ПТЭ [93].

Односторонняя ревизия органов шеи занимает промежуточное положение между двусторонней ревизией и селективной ПТЭ. Этот вид оперативного вмешательства выполняется при выявлении ипсилатеральных аденом ОЩЖ на предоперационном этапе [29, 68]. Однако, эффективность данного подхода существенно уступает двусторонней ревизии, в связи с чем в настоящее время при подозрении на любое множественное поражение предпочтение отдают последней [68].

Несмотря на возможность определения иоПТГ и существующее разнообразие подходов к проведению ПТЭ в ряде случаев после проведения хирургического лечения наблюдается персистенция ПГПТ [36]. По данным анализа регистра больных ПГПТ в Российской Федерации, было показано, что после ПТЭ ремиссия была достигнута у 87% (2790/3207) пациентов, а рецидив/персистенция возникли у 13% (417/3270) [97]. Более неудовлетворительные результаты оперативного лечения ПГПТ имеют место у больных с МЭН1. Так, по данным исследования 2017

года было продемонстрировано, что после инициальной ПТЭ в 20% (21/105) отмечался рецидив заболевания, в 11,4% (12/105) – персистенция, в 12,4% (13/105) – стойкий гипоПТ. После повторной ПТЭ у 15 пациентов с МЭН1 у одного был зарегистрирован рецидив ПГПТ, а у шести – сформировался стойкий гипоПТ [73].

Известно, что персистенция ПГПТ после хирургического лечения развивается в связи с тем, что в ходе операции не удается удалить все источники гиперпродукции ПТГ [15, 43, 101], чаще всего вследствие наличия эктопированного расположения или полигландулярного поражение ОЩЖ [101]. Основной причиной для этого является неудовлетворительные результаты визуализации аденом ОЩЖ на этапе предоперационной подготовки [5, 15, 29, 43, 68]. Дополнительно, предшествующие операции на органах шеи (ЩЖ или ОЩЖ) за счет наличия спаечного процесса, ассоциированы как со снижением эффективности хирургического лечения, так и с увеличением вероятности деваскуляризации нормальных ОЩЖ и повреждением возвратного гортанного нерва, что существенно повышает риск послеоперационного транзиторного и постоянного гипопаратиреоза и паралича голосовых складок [26, 68].

1.4.1. Возможности медикаментозного лечения первичного гиперпаратиреоза

При отсутствии показаний, наличии противопоказаний к ПТЭ или отказе от хирургического лечения возможно консервативное ведение больных с ПГПТ, основная цель которого – коррекция гиперкальциемии. Для этого применяют лекарственные средства, снижающие уровень кальция крови (бисфосфонаты, петлевые диуретики, деносумаб) и уровень ПТГ (цинакальцет) [15, 43]. Тем не менее у больных с манифестной формой заболевания наиболее предпочтительным является хирургическое лечение в связи с тем, что этот подход позволяет добиться регресса ПГПТ-ассоциированных осложнений. В то же время, по данным исследований последних лет и у больных с асимптомным течением заболевания могут иметь место неклассические проявления ПГПТ, ассоциированные с

повышенным уровнем ПТГ, в связи с чем и у таких больных может рассматриваться вопрос о хирургическом лечении, особенно в молодом возрасте [15, 43].

Таким образом, в настоящее время оптимальный алгоритм обследования больных ПГПТ нуждается в совершенствовании. В связи с этим, становится актуальным изучение современных визуализирующих и молекулярно-генетических методов диагностики ПГПТ, которые позволяют улучшить прогноз заболевания и снизить риски осложнений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в два этапа: ретроспективный и проспективный. В ходе ретроспективного этапа исследования был выполнен анализ историй болезни 356 больных, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическое отделение НМИЦ им. В.А. Алмазова и онкологическое отделение №3 ФГБОУ «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России в период с января 2019 по декабрь 2022 гг. и изучена встречаемость множественных и эктопированных аденом ОЩЖ у больных ПГПТ. Дополнительно, были уточнены особенности клинического течения ПГПТ у больных с множественными и/или эктопированными аденомами ОЩЖ.

В рамках данного этапа оценивали результаты лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических и гистологических исследований. Затем с 124 пациентами был установлен телефонный контакт спустя 1 год и более после ПТЭ для оценки исхода хирургического лечения (ремиссия либо персистенция ПГПТ).

В ходе проспективного этапа обследованы 186 больных с ПГПТ, проходивших лечение в отделениях эндокринологии (заведующий отделением – Белоусова Л.В.) и хирургии (заведующий отделением – Мамсуров М.Э.) НМИЦ им. В.А. Алмазова, а также в онкологическом отделении №3 ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (заведующий отделением – д.м.н. Борискова М.Е.) в период с июля 2022 по сентябрь 2024 гг. Формирование выборки проводилось сплошным методом. Критериями включения являлись: верифицированный в соответствии с действующими клиническими рекомендациями диагноз ПГПТ, возраст 18 лет и старше, а также наличие подписанного информированного согласия. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

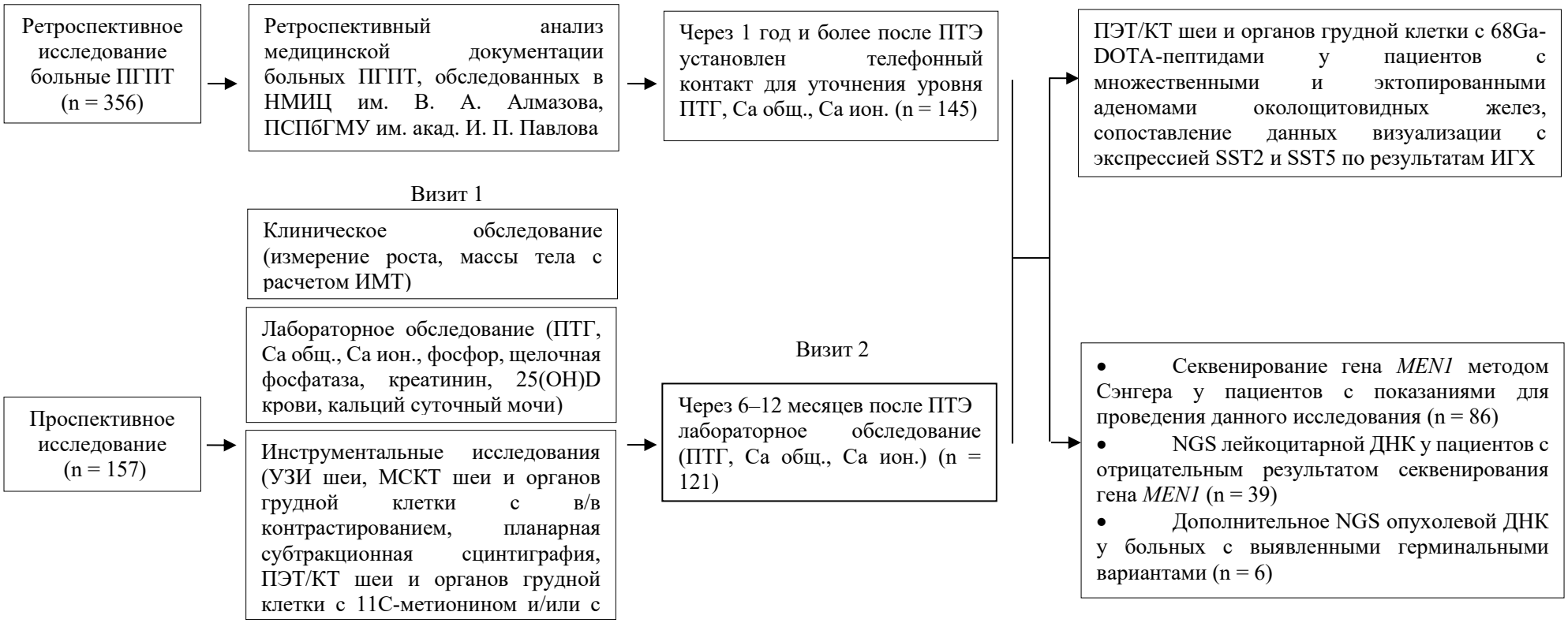


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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; УЗИ – ультразвуковое исследование; МСКТ– мультиспиральная компьютерная томография; ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с мультиспиральной компьютерной томографией; SST2 – соматостатиновые рецепторы 2 подтипа; SST5 – соматостатиновые рецепторы 5 подтипа; ПТЭ – паратиреоидэктомия, NGS – высокопроизводительное секвенирование с использованием целевой панели для нейроэндокринных опухолей, ИГХ – иммуногистохимическое исследование.

К критериям невключения относили: 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. Критерием выбытия являлся отказ пациента от дальнейшего участия в обследовании. С учётом критериев включения и невключения из 186 пациентов в исследование были включены 157.

К критериям невключения относились: вторичный и третичный гиперпаратиреоз, гиперкальцемический криз, патология почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ниже 45 мл/мин/1,73м2, текущие острые состояния (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и др.), некомпенсированный гипо- и гипертиреоз, прием препаратов, влияющих на кальциево-фосфорный обмен (антиостеопоротическая терапия, кальцимиметики, глюкокортикостероиды), алкогольная и наркотическая зависимость, беременность/планирование беременности и период лактации. Критерием выбывания больных был отказ от продолжения обследования. На основании критериев включения и невключения в исследование из 186 были отобраны 157 больных. Двадцати девяти больным за время наблюдения не была выполнена ПТЭ в связи с тем, что у 21 не было показаний к проведению оперативного лечения, а восемь человек отказались от выполнения ПТЭ.

В рамках проспективного этапа проводили клиническое обследование больных, включавшее измерение роста и массы тела с расчётом индекса массы тела (ИМТ). Выполняли забор сыворотки и плазмы крови с последующим биобанкированием

исходно и через 6–12 месяцев после ПТЭ. Далее осуществляли лабораторный анализ полученных образцов: на исходном визите (этап 1) определяли уровни общего и ионизированного кальция, ПТГ, фосфора, щелочной фосфатазы, 25(OH)D и креатинина в крови, а также суточную кальциурию. Через 6–12 месяцев после хирургического лечения (этап 2) повторно оценивали концентрации общего и ионизированного кальция и ПТГ в сыворотке крови. Инструментальное обследование проводилось до выполнения ПТЭ и включало в себя УЗИ ОЩЖ, МСКТ с внутривенным контрастированием, планарную субтракционную сцинтиграфию с 99mTc-натрия пертехнетатом и 99mTc-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 помимо перечисленных выше методов визуализации аденом ОЩЖ, выполнялось ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами.

Для уточнения роли молекулярно-генетических факторов, связанных с развитием множественных и/или эктопированных аденом ОЩЖ, выполнено молекулярно-генетическое исследование. Было отобрано 86 больных ретроспективного и проспективного этапов, которым в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями [15] было показано секвенирования гена *MEN1*. Таким образом, данное исследование проводилось больным, соответствующим одному или нескольким из следующих критериев:

1. Множественные аденомы ОЩЖ;
2. Персистирующее или рецидивирующее течение ПГПТ;
3. Манифестация ПГПТ в возрасте младше 40 лет;
4. Наличие 2-х и более МЭН-ассоциированных образований (опухолей ОЩЖ, НЭО поджелудочной железы, аденомы гипофиза);
5. Первая линия родства носителя мутации в гене *MEN1*.

В случае, если по результатам секвенирования по Сенгеру гена *MEN1* мутации не были выявлены, проводили дополнительный этап молекулярно-генетического

исследования: высокопроизводительное секвенирование (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 паратироцитов аденом ОЩЖ.

2.1. Клинические методы исследования

Антропометрические параметры (масса тела и рост) измерялись при помощи электронных напольных медицинских весов (ВЭМ-150, Масса-К, Россия) и медицинского ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия). Индекс массы тела (ИМТ) здесь и далее рассчитывали по формуле и расчет индекса массы тела по формуле A. Quetelet: масса тела/рост2 (кг/м2).

Ожирение диагностировалось согласно действующим национальным клиническим рекомендациям [14] и критериям Всемирной организации здравоохранения [4].

Измерение систолического и диастолического артериального давления (АД) (мм рт. ст.) проводилось всем больным в положении сидя в состоянии покоя после пяти минут отдыха, с использованием механического сфигмоманометра CS Medica CS-106. Проводили двукратную оценку уровня АД на обеих руках с интервалом в 1–2 минуты. При обнаружении разницы значений АД фиксировалось более высокое.

2.2. Лабораторные методы исследования

Забор венозной крови из локтевой вены проводился натощак. После получения образца крови проводили его центрифугирование и аликвотирование. На преаналитическом этапе образцы сыворотки хранились в условиях биобанка при

температуре минус 20 °С. Для определения уровней креатинина, фосфора (референсный интервал 0,81–1,45 ммоль/л), щелочной фосфатазы (референсный интервал менее 105 Ед/л), ионизированного кальция (референсный интервал 1,11–1,32 ммоль/л) и общего кальция (референсный интервал 2,15–2,65 ммоль/л) сыворотки крови использовали автоматический биохимический анализатор «COBAS INTEGRA c311» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) и диагностические наборы производителя. Показатель рСКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI 2009.

Оценку уровня ПТГ крови проводили при помощи автоматического иммунохимического анализатора «COBAS INTEGRA e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия), референсный интервал 15,0–65,0 пг/мл.

Определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови выполнялось на иммунохимическом анализаторе Architect i2000 (Abbott, США) методом хемилюминесцентного анализа на микрочастицах. Оценка обеспеченности витамином D проводилась в соответствии с отечественными клиническим рекомендациям, по данным которых значение 25(OH)D в сыворотке крови равное и выше 30,0 нг/мл принималось за нормальную обеспеченность витамином D, в диапазоне от 20,0 и менее 30,0 нг/мл – за недостаточность, а значения ниже 20,0 нг/мл – за дефицит витамина D [9].

Определение значений суточной кальциурии выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECH c8000 (Abbott, США). Референсный интервал 2,5–8,0 ммоль/24ч.

2.3. Иммуногистохимическое исследование

С целью определения экспрессии SST2 и SST5 было выполнено ИГХ образцов опухолевой ткани из парафиновых блоков. 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). Оценивалось как мембранное, так и цитоплазматическое окрашивание. Для оценки уровня экспрессии антител к соматостатиновым рецепторам использовался полуколичественный метод: за «+» результат принималось количество клеток с положительным мембранным окрашиванием от 10% до 30% в препарате, за «++» – от 30% до 50%, за «+++» – более 50%. Случаи, когда окрашивание охватывало менее 10% клеток в препарате, расценивались как отрицательные. Впоследствии все результаты были распределены в две группы: «-» или «+» окрашивание считалось отрицательными, а «++» и «+++» – положительным. Экспрессия SST на эндотелии определялась как положительная «+» или отрицательная «-».

2.4. Молекулярно-генетическое исследование

ДНК выделяли из периферической крови, свежезамороженной ткани ОЩЖ и ткани ОЩЖ, заключенной в парафиновых блоках. С целью выделения ДНК периферической крови использовался набор FlexiGene DNA kit (Quiagen, Германия), ДНК из свежезамороженной ткани – набор Puregene tissue core kit (Quiagen, Германия).

ДНК из парафинизированных образцов очищали с использованием набора QIAamp DNA FFPE Advanced Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с рекомендациями производителя с дополнительным этапом обработки урацил-N-гликозилазой (Qiagen, Германия). Количество выделенной ДНК определяли с помощью набора Qubit dsDNA HS Assay Kit (Life Technologies, США), качество – с использованием спектрофотометра NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США) по соотношению OD260/OD280. Процедуру подготовки ДНК-библиотеки проводили с использованием набора SureSelect XT Target Enrichment Kit (Agilent Technologies, США). Все этапы очистки выполняли с помощью набора для очистки продуктов ПЦР Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter, США). Качество полученных ДНК-библиотек валидизировали с помощью системы Bioanalyzer High Sensitivity DNA

(Agilent Technologies, Германия). Секвенирование проводили с использованием анализатора MiSeq и набора реагентов MiSeq v3 (Illumina, США) с длиной ридов 2x75 циклов. Выравнивание, обработка данных и установление геномных вариантов проводились в соответствии с рекомендациями GATK BestPractice с использованием референсного генома человека hg38 [96]. Все генетические варианты, обнаруженные методом NGS, подтверждались методом секвенирования по Сэнгеру с использованием набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) и генетического анализатора ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems/Hitachi, Япония). Специфичные для генов праймеры проектировались с использованием инструмента NCBI Primer Blast. Патогенность герминальных вариантов оценивалась в соответствии с критериями, описанными в руководстве Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG) [90]. Для клинической интерпретации соматических вариантов использовались совместные рекомендации Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC) и Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC) [91].

Секвенирование гена *MEN1* проводили методом Сэнгера с использованием праймеров, набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) и 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. Данная панель включала 78 генов, варианты которых ассоциированы с развитием нейроэндокринных опухолей и других наследственных эндокринных заболеваний, а именно: феохромоцитомы/параганглиомы, рака щитовидной железы, адренокортикальных опухолей, аденомы гипофиза и опухолей ОЩЖ. Полный список генов представлен таблице 1.

Таблица 1 – Список генов, используемых в наборе SureSelect

Заболевание	Список ассоциированных генов
Феохромоцитома/параганглиома	*FH, MAX, NF1, RET, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, VHL, EPAS1/ HIF2A, EGLN1/PHD2, KIF1B, MET, SDHAF2, ATRX, BRAF, CDKN2A, 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*
Рак щитовидной железы	*RET, NTRK1, NRAS, MINPP1, HRAS, NKX2-1, SRGAP1, FOXE1, HABP2, BRAF, APC*
Адренокортикальные опухоли	*PRKAR1A, TP53, ZNRF3, CTNNB1, IGF2, MEN1, GNAS1, MC2R, APC, PDE11A, PDE8B, ARMC5, FH, PRKACA, TSC1, TSC2*
Аденомы гипофиза	*AIP, MEN1, RKAR1A, CDKN1B, GNAS1, KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3, CANA1D, CYP11B2*
Опухоли околощитовидной железы	*MEN1, RET, CDC73, GCM2, CaSR, CDKN1B, CTNNB1, RIZ, CCND1, RB1, GSK3β, AXIN1, APC, SNRPB, MAPK8IP3, TMEM87A*

2.5. Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование органов шеи проводили с использованием прибора для ультразвуковой диагностики и высокочастотного линейного датчика (Vivid 3, GE Healthcare, США). Производили поиск аденом ОЩЖ от уровня выше щитовидной железы до верхнего края ключицы. За положительный результат принимали округлое или овальное гипоэхогенное образование, ограниченное эхогенной линией и окруженное гиперэхогенной тканью щитовидной железы, расположенное в проекции ОЩЖ.

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). Протокол исследования включал в себя планарную сцинтиграфию ЩЖ, которую выполняли через 5 минут

после введения 70 МБк ^{99m}Tc-натрия пертехнетата, и планарную сцинтиграфию ОЩЖ с ^{99m}Tc-технетрилом. Планарную сцинтиграфию ОЩЖ проводили на следующий день после исследования ЩЖ, сканирование начинали через 10 минут после внутривенного введения 700 МБк ^{99m}Tc-технетрила с целью получения ранних (тиреоидных) сцинтиграфических изображений, через 2 часа выполняли повторное сканирование в планарном режиме для формирования отсроченных (паратиреоидных) сцинтиграмм. Субтракционную обработку полученных изображений проводили с использованием программного обеспечения гамма-камеры путем вычитания сцинтиграммы с тиреотропным РФЛП из раннего и отсроченного изображений с ^{99m}Tc-технетрилом. Области повышенного накопления ^{99m}Tc-технетрила на отсроченных и субтракционных изображениях принимали за положительный результат.

Мультиспиральную рентгеновскую компьютерную томографию органов шеи и грудной клетки с внутривенным контрастированием проводилась с использованием 128-срезового томографа (Philips Ingenuity CT, Cleveland, OH, США). Пациенту вводили 100 мл йодсодержащего контрастного вещества (300 мг I/мл) со скоростью 4,5 мл в секунду через периферический катетер, предварительно установленный в правую локтевую вену. Изображения артериальной и отсроченной фаз получали через 25 и 80 секунд после начала введения контраста. Аксиальные изображения толщиной 1 мм были реконструированы с использованием алгоритма итерационной реконструкции (IMR, Philips). Для интерпретации результатов МСКТ использовалось программное обеспечение (Philips IntelliSpace, версия 6.0, для томографа Philips Medical Systems), позволяющее просматривать КТ-изображения в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях, а также реконструировать 3D-изображения. По результатам МСКТ оценивали размеры аденом ОЩЖ, КТ-плотность в нативную, артериальную и отсроченную фазах. Положительный результат был интерпретирован в соответствии с рекомендуемыми Hoang и соавт. критериями [59]. За отрицательный результат (лимфатические узлы) принимали образования округлой или овальной

формы с КТ-плотностью, соответствующей мягким тканям, с усилением накопления контраста в течение 90 секунд (соответствует отсроченной фазе).

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}С-метионина или 350–600 МБк ^{11}С-холина. Сначала выполняли низкодозовую МСКТ для коррекции на поглощение фотонной энергии, затем ПЭТ-сканирование и завершающим этапом МСКТ с контрастным усилением, изображения получали в нативной, артериальной и отсроченной фазах. Отсроченное сканирование проводилось через 80 секунд после введения контрастного вещества. Постпроцессинговую обработку результатов ПЭТ/КТ производили с использованием специального программного обеспечения рабочей станции AW (GE Healthcare). Анализ результатов ПЭТ/КТ включал в себя визуальную оценку изображений в аксиальной, сагиттальной и корональной плоскостях, которая выполнялась двумя врачами-радиологами независимо друг от друга. Наличие очагов патологического накопления ^{11}С-метионина и ^{11}С-холина в местах типичного и возможного эктопического расположения аденом ОЩЖ расценивали как ПЭТ-позитивные результаты. Интенсивность накопления ^{11}С-метионина и ^{11}С-холина оценивали путем расчета коэффициента дифференциального накопления (КДН) очаг/фон. Коэффициент дифференциального накопления рассчитывали как отношение максимального значения стандартизированного показателя захвата (standardized uptake value – SUV) ^{11}С-метионина или ^{11}С-холина, нормализованного на безжировую массу тела (SUVlbm max) в аденоме ОЩЖ к SUVlbm max в трапециевидной мышце.

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). Выбор РФЛП определяла его доступность на момент исследования. За аденому ОЩЖ принимали очаг повышенного накопления

^{68}Ga-DOTA-TATE или ^{68}Ga-DOTA-NOC, который соответствовал положительному результату по данным традиционных методов топической диагностики ПГПТ, описанных выше.

В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями [15] больных дополнительно обследовали с целью выявления костных и висцеральных осложнений ПГПТ при помощи следующих методов: рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой костей (Lunar iDXA, GE Healthcare, США); УЗИ почек (аппарат Vivid 3, GE Healthcare, США) / МСКТ почек (компьютерный томограф Philips Ingenuity CT, Cleveland, OH, США); эзофагогастродуоденоскопия (видеодуоденоскоп Pentax FG-29V, Pentax Co., Япония).

2.6. Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного комплекса STATISTICA 10.0. Показатели с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q25%; Q75%]. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами. Доверительные интервалы для долей рассчитывали по методу Клоппера-Пирсона. Сравнение количественных показателей в независимых группах проводили с применением критериев Манна-Уитни (для двух групп) и Краскела-Уоллиса (для трёх и более групп). Для сопоставления количественных признаков в зависимых выборках использовали критерий Вилкоксона. Анализ различий по качественным (бинарным) признакам выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах <5). Корреляционные связи количественных параметров оценивали по коэффициенту Спирмена. Критический уровень статистической значимости принят равным $p = 0,05$; рассчитанные значения p приведены в примечаниях к таблицам с результатами.

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).

За ИП результат принимали выявленную измененную ОЩЖ по данным исследуемого метода, верифицированную на основании результатов гистологического исследования. Дополнительно учитывалось снижение уровня ПТГ в сыворотке крови на 50% и более от исходных значений через 15 минут ПТЭ, а также сохранение ремиссии ПГПТ в течение не менее 6 месяцев при динамическом наблюдении. За ИО результат принимали образование, расположенное в исследуемой области, которое по данным визуализирующих методов у больного с ПГПТ не расценивалось как измененная ОЩЖ (добавочная долька щитовидной железы, лимфатический узел, тимус), что подтверждалось результатами гистологического исследования или ремиссией ПГПТ в течение не менее 6 месяцев после проведения хирургического лечения ПГПТ с удалением аденомы ОЩЖ. За ЛП результат принимали выявленную измененную ОЩЖ при помощи исследуемого метода, не верифицированную по данным гистологического исследования. За ЛО результат принимали измененную ОЩЖ, не выявленную по данным результатов одного исследования, но локализованная другим визуализирующим методом и/или интраоперационно. Верификацию образования выполняли на основании результатов гистологического исследования. Дополнительно учитывали снижение концентрации ПТГ в сыворотке крови на ≥ 50% от исходного уровня через 15 минут после ПТЭ, а также сохранение ремиссии ПГПТ при динамическом наблюдении в течение не менее 6 месяцев.

Далее по стандартным формулам рассчитывали основные показатели эффективности диагностического метода: диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), общую точность (ОТ).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Выполнен ретроспективный анализ данных 356 пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ, наблюдавшихся в двух крупных медицинских центрах Санкт-Петербурга в период с января 2019 по декабрь 2022 гг. Основные клинические характеристики включённых в исследование больных представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Основные клинические характеристики больных первичным гиперпаратиреозом

Параметры	Значение показателя Me [Q25; Q75], %
Возраст, лет	58 [46;66]
Женщины/Мужчины, n (%)	320/36 [89,9/10,1]
ИМТ, кг/м^2 Нормальная масса тела, n (%) Избыточная масса тела, n (%) Ожирение I степени, n (%) Ожирение II степени, n (%) Ожирение III степени, n (%)	28,1 [24,1; 31,8] 106 (29,8) 129 (36,2) 91 (25,6) 19 (5,3) 11 (3,1)
Нефролитиаз и/или нефрокальциноз, n (%)	166 (46,6)
Желчекаменная болезнь, n (%)	77 (21,6)
Язвенная болезнь, n (%)	41 (11,5)
Эрозивные гастриты и рефлюкс-эзофагиты в обострении, n (%)	58 (16,3)
Патологические переломы, n (%)	51 (14,3)
ФКО, n (%)	16 (4,5)
Остеопороз, n (%)	115 (39,9)
Т-критерий L1-L4, SD	-1,3 [-0,2; -2,6]
Т-критерий Neck, SD	-1,7 [-1,1; -2,3]
Т-критерий Radius 33%, SD	-1,9 [-1,1; -3,3]
ССЗ, n (%)	218 (61,2)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	35 (9,8)
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФКО – фиброзно-кистозный остеит; L1-L4 – поясничный отдел позвоночника; Neck – шейка бедренной кости; Radius 33% – дистальная треть лучевой кости; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; SD – среднеквадратическое отклонение.	

Оценены результаты лабораторных и инструментальных исследований, а также результаты оперативного лечения, дополнительно проанализированы протоколы хирургических вмешательств. Как видно из представленных данных, медиана возраста пациентов составила 58 (46; 66) лет. Старше 55 лет было 206 больных, что соответствовало 57,9%, при этом 185 (52,0%) пациентов были моложе 40 лет. Среди пациентов преобладали женщины (320 человек, 89,9%). Соотношение мужчин и женщин составило 1:9. По результатам анализа было установлено, что у большинства обследуемых имела место манифестная форма заболевания, а именно, у 277 больных (77,8%), тогда как бессимптомное течение отмечалось в 22,2% случаев. У 5 пациентов был выявлен нормокальциемический вариант ПГПТ на фоне нормального уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Манифестная форма ПГПТ была представлена поражениями костей, почек и желудочно-кишечного тракта, последние встречались у половины больных. Так, желчнокаменная болезнь была выявлена у 77 (21,6%), эрозивные поражения ЖКТ, а именно эрозивный гастрит и/или эрозивный рефлюкс-эзофагит, – у 58 (16,3%) и язвенная болезнь желудка – у 41 (11,5%) пациентов. Поражения почек в виде нефролитиаза и нефрокальциноза встречались несколько реже – в 46,6% случаев. Поражения костной ткани, клинически проявившиеся патологическими переломами в анамнезе, встречались достаточно редко – в 14,3% случаев. А структурные поражения костей с формированием «бурых опухолей» было обнаружены лишь у 16 больных (4,5%). Рентгеновская денситометрия была выполнена 288 больным, по результатам которой остеопороз был выявлен в 39,9% случаев. Дополнительно, был проведён анализ сопутствующих заболеваний у пациентов, включённых в ретроспективное исследование. Установлено, что больные с избыточной массой тела составили 36,2% от общего числа включенных в исследование пациентов, несколько реже выявлялось ожирение I степени – в 26,1% случаев, а ожирение II и III степеней – в 5,3% и 3,1% случаев, соответственно. Нарушения углеводного обмена в виде сахарного диабета 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак были выявлены у 39 (9,8%)

пациентов. Стоит отметить, что у большинства из них имел место сахарный диабет, а именно в 7,3% случаев.

Дополнительно, заболевания сердечно-сосудистой системы были зарегистрированы у 236 (61,2%) больных ПГПТ, включая артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца. Основные лабораторные показатели пациентов с ПГПТ, включённых в ретроспективное исследование, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Основные лабораторные характеристики больных первичным гиперпаратиреозом

Параметры	Значение показателя			Референсный интервал
	Me	[Q25; Q75]	(Min;Max)	
ПТГ, пг/мл	168,3	[117,6; 233,3]	(63;2657)	15,0–65,0
Ca общ., ммоль/л	2,84	[2,71; 2,96]	(2,14;4,80)	2,15–2,65
iCa, ммоль/л	1,45	[1,37; 1,55]	(1,16;2,62)	1,11–1,32
Фосфор, ммоль/л	0,92	[0,81; 1,09]	(0,53;1,70)	0,87–1,45
ЩФ, Ед/л	105,0	[71,1; 109,0]	(52,3;1144,1)	<105,0
Суточная кальциурия, ммоль/сут	5,56	[4,0; 9,3]	(3,45;28,5)	2,5–8,0
рСКФ, мл/мин/1,73м^2	85	[61; 98]	(32;141)	>90
25(OH)D, нг/мл (n = 167) Нормальный уровень, n (%) Недостаточность, n (%) Дефицит, n (%)	27,4 73 (43,7) 44 (26,3) 50 (30,0)	[16,9; 39,0]	(3,8;100)	30,0–100,0
Примечание: 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.				

У большей части пациентов, а именно в 83,4% случаев, имела место легкая гиперкальциемия (уровень общего кальция сыворотки крови менее 3,0 ммоль/л), в то время как умеренная (уровень общего кальция сыворотки крови от 3,0 до 3,5 ммоль/л) и тяжелая (уровень общего кальция сыворотки крови более 3,5 ммоль/л) гиперкальциемия были выявлены в 12,7% и 3,9% случаев, соответственно. Уровень ПТГ варьировал от 63,4 пг/мл до 2657,1 пг/мл, а его медиана составила 168,3 пг/мл. У трети больных выявлялась гипофосфатемия. Уровень щелочной фосфатазы превышал референсные значения у половины больных, и максимальное значение достигало 1144,1 Ед/л. У девяти (5,6%) больных на фоне развития нефрокальциноза

обнаруживалось снижение рСКФ ниже 45 мл/мин/1,73м^2. Данные об обеспеченности витамином D были доступны у 167 пациентов. Среди них нормальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови имел место в 43,7% случаев, тогда как недостаточность и дефицит витамина D были выявлены у 26,3% и 30,0% случаев соответственно. Среднее значение 25(OH)D составило 25,1 нг/мл. Стоит отметить, что лишь у больных с умеренной и тяжелой гиперкальциемией выявлялись недостаточность или дефицит витамина D.

Результаты корреляционного анализа подтвердили характерные для ПГПТ закономерности. Так, были установлены прямые зависимости между уровнем ПТГ и ионизированного кальция ($r=0,376$, $p<0,0001$), общего кальция ($r=0,329$, $p<0,0001$), а также щелочной фосфатазой ($r=0,290$, $p=0,02$). Дополнительно, выявлены обратные корреляционные связи между уровнем ПТГ и концентрацией фосфора ($r=-0,297$, $p=0,0003$), 25(OH)D ($r=-0,358$, $p<0,0001$), а также значением рСКФ ($r=-0,217$, $p=0,009$). Помимо этого, обнаружена прямая зависимость между уровнем общего кальция и суточной кальциурии ($r=0,243$, $p=0,002$). Также, продемонстрировано, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови обратно коррелирует с концентрацией ионизированного и общего кальция ($r=-0,265$, $p=0,0007$ и $r=-0,276$, $p=0,0004$ соответственно), а концентрация щелочной фосфатазы была прямо пропорциональна уровню ионизированного и общего кальция ($r=0,311$, $p=0,0001$ и $r=0,328$, $p<0,0001$ соответственно). Уровень фосфора, напротив, находился в обратной зависимости от концентрации ионизированного и общего кальция ($r=-0,240$, $p=0,003$ и $r=-0,252$, $p=0,001$ соответственно).

Нами было выполнен сравнительный анализ больных с манифестной и асимптомной формами ПГПТ, его результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика больных с манифестной и асимптомной формами первичного гиперпаратиреоза

Показатель	Манифестная форма ПГПТ (n=277) Me [Q25; Q75]	Асимптомная форма ПГПТ (n=79) Me [Q25; Q75]	p
Возраст, лет	59 [50; 66]	58 [43; 68]	0,70
Женщины/Мужчины, n (%)	277/26 (93,9/6,1)	65/10 (86,6/13,4)	0,89
ИМТ, кг/м^2	27,7 [23,7; 31,2]	30,5 [25,5; 32,6]	0,07
Т-критерий L1-L4, SD	-1,7 [-2,7; -0,4]	-0,2 [-1,1; 0,7]	<0,0001
Т-критерий Neck, SD	-1,8 [-2,3; -1,2]	-1,5 [-2,0; -0,7]	0,02
Т-критерий Radius 33%, SD	-2,1 [-3,3; -1,1]	-1,5 [-1,8; 0,5]	0,01
ПТГ, пг/мл	145 [110; 210]	154 [113; 206]	0,70
Ca общ., ммоль/л	2,85 [2,73; 3,02]	2,81 [2,71; 2,90]	0,19
iCa, ммоль/л	1,45 [1,39; 1,53]	1,43 [1,33;1,51]	0,13
Фосфор, ммоль/л	0,99 [0,81; 1,15]	0,99 [0,92; 1,26]	0,38
Ca*P, ммоль2/л2	2,65 [2,27; 3,19]	2,62 [2,24; 3,01]	0,51
ЩФ, Ед/л	105 [70; 134]	102 [87; 113]	0,77
Суточная кальциурия, ммоль/сут	7,3 [4,0; 10,8]	7,3 [3,6; 8,7]	0,46
25(OH)D, нг/мл	27,6 [16,3; 39,8] n=130	26,0 [20,9; 35,9] n=37	0,69
рСКФ, мл/мин/1,73м2	84[67;99]	86 [75;92]	0,98
Примечание: L1-L4 – поясничный отдел позвоночника; Neck – шейка бедренной кости; Radius 33% – дистальная треть лучевой кости; ПТГ – паратиреоидный гормон; Ca общ. – общий кальций; iCa – ионизированный кальций; Ca*P – кальций-фосфорное произведение; ЩФ – щелочная фосфатаза; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; SD – среднеквадратическое отклонение.			

Не было обнаружено значимых различий в возрасте, соотношении мужчин и женщин между больными с манифестной и асимптомной формами заболевания. При анализе лабораторных показателей также не было выявлено межгрупповых различий. Было установлено, что у больных с манифестной формой заболевания ниже значения показателей Т-критерия поясничного отдела позвоночника, шейки бедренной кости, 1/3 длины лучевой кости, p = 0,00, p = 0,02 и p = 0,01, соответственно.

После верификации ПГПТ больным выполняли инструментальные исследования с целью визуализации аденомы ОЩЖ. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями в качестве первого метода применялось УЗИ ЩЖ, вторым методом обследования была сцинтиграфия, которая в ряде случаев была заменена или дополнена МСКТ с внутривенным

контрастированием.

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 с подозрением на множественный характер поражения ОЩЖ выполнялась двусторонняя ревизия шея. 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. Результаты гистологического исследования представлены на рисунке 2.

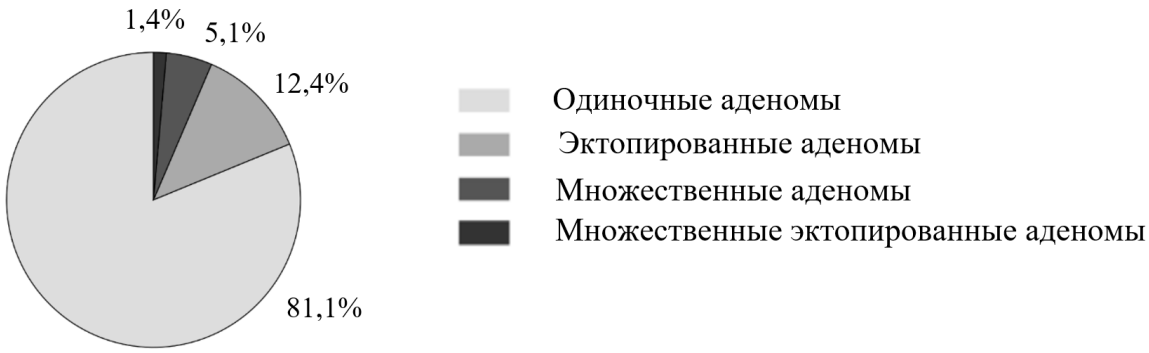


Рисунок 2 – Распределение аденом околощитовидных желез по числу и локализации (ретроспективный этап исследования)

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. Автономная продукция ПТГ после ПТЭ обнаруживалась у 7 (4,8%) больных, у которых по данным гистологического исследования было подтверждено наличие полигландулярного поражения ОЩЖ, у трех из которых впоследствии был подтвержден МЭН1 синдром по результатам генетического исследования. В 28 (19,3%) случаях персистенция ПГПТ отмечалась у больных после удаления одиночной аденомы ОЩЖ, у двух из них имел место МЭН1, верифицированный лишь

после проведения ПТЭ. В 3,4% случаях после ПТЭ развился хронический гипопаратиреоз. Результаты хирургического лечения ПГПТ представлены на рисунке 3.

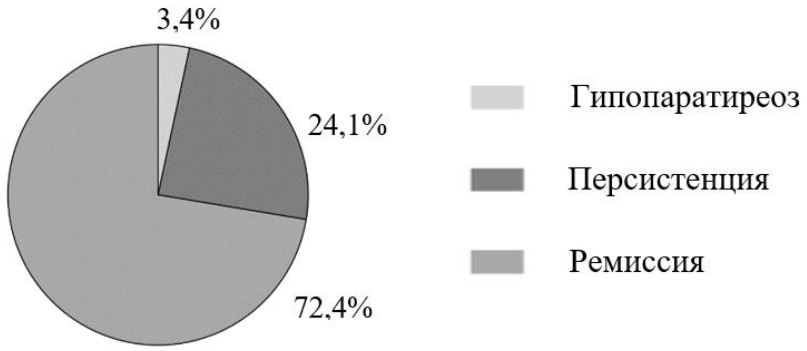


Рисунок 3 — Результаты наблюдения за больными первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии (ретроспективный этап исследования)

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.

Сравнительная характеристика пациентов с множественными и эктопированными аденомами ОЩЖ представлена в таблице 5. Атипично расположенные множественные аденомы ОЩЖ были отнесены в группу множественных аденом.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика больных с множественными, эктопированными и одиночными аденомами околощитовидных желез

Параметр	Больные с множественными аденомами (n=46) Me [Q25; Q75]	Больные с одиночными эктопированными аденомами (n=44) Me [Q25; Q75]	Больные с одиночными типично расположенными аденомами (n=266) Me [Q25; Q75]	P
Возраст, лет	58 [42; 66]	58 [52; 68]	58 [48; 66]	0,53
ИМТ, кг/м2	26,0[22,8; 28,9]	27,0 [24,6; 29,7]	29,2 [24,7; 32,5]	0,06
Остеопороз, n (%)	19 (41,3)	23 (52,3)	101 (38,0)	0,45
ФКО, n (%)	4 (8,7)	5 (11,4)	5 (1,9)	0,05

Продолжение таблицы 5

Параметр	Больные с множественными аденомами (n=46) Me [Q25; Q75]	Больные с одиночными эктопированными аденомами (n=44) Me [Q25; Q75]	Больные с одиночными типично расположенными аденомами (n=266) Me [Q25; Q75]	P
Патологические переломы, n (%)	7 (15,2)	12 (27,3)	32 (12,0)	0,09
ЖК-форма, n (%)	22 (47,8)	20 (45,5)	134 (50,4)	0,66
Почечная форма, n (%)	19 (41,3)	24 (54,5)	123 (46,2)	0,38
ПТГ, пг/мл	148,6 [112,6; 232,5]	177,5 [115,8; 259,6]	142,5 [107,2; 198,5]	0,11
Ca общ. ммоль/л	2,82 [2,73; 3,09]	2,95[2,86; 3,10]	2,82[2,64; 2,88]	0,06
iCa, ммоль/л	1,44 [1,37; 1,56]	1,51 [1,44; 1,64]	1,43 [1,37; 1,51]	0,003
Фосфор, ммоль/л	0,96 [0,79; 1,09]	0,97 [0,83; 1,14]	1,17 [1,11 1,23]	0,20
ЩФ, Ед/л	105,1 [84,6; 134,0]	108,5 [80,9; 119,0]	87,1 [70,4; 110,8]	0,55
Суточная кальциурия, ммоль/24ч	7,46 [5,1; 8,9]	8,39 [5,3; 10,8]	8,32 [5,0; 15,8]	0,67
рСКФ, мл/мин/1,73м2	83 [64; 98]	79 [67; 95]	87 [68; 100]	0,44
25(OH)D, нг/мл	25,0 [14,3; 40,7]	28,0 [16,0; 42,3]	27,8 [18,3; 36,5]	0,79
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФКО – фиброзно-кистозный остеит; ЖК-форма – висцеральная форма с поражением органов желудочно-кишечного тракта; ПТГ – паратиреоидный гормон; Ca общ. – общий кальций; iCa – ионизированный кальций; ЩФ – щелочная фосфатаза; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D.				

При межгрупповом сравнении не было выявлено различий в возрасте больных. Было отмечено, что у больных с одиночными аденомами значение ИМТ было несколько больше, чем у больных с множественными и эктопированными аденомами, однако значимой разницы в показателях выявлено не было (p = 0,06). При проведении математического анализа было отмечено, что патология костной ткани в виде остеопороза чаще всего встречалась у больных с эктопированными аденомами, а реже всего – у больных с типично расположенными аденомами, тем не менее полученная разница была статистически не значимой (p = 0,45). «Бурые опухоли» были обнаружены у больных во всех группах. Однако, данная патология скелета была наиболее характерна для пациентов с эктопированными аденомам ОЩЖ, и выявлена в 11,4% случаев, тогда как у больных с множественными – в 8,7% случаев, а у больных

с одиночными – в 1,9% случаев, p = 0,05. У больных с эктопированными аденомами чаще, чем у больных с множественными и одиночными аденомами, в анамнезе имели место указания на наличие патологических переломов: в 27,3%, в 15,2% и 12,0% случаев, соответственно, p = 0,09. Поражения органов желудочно-кишечного тракта встречались с одинаковой частотой среди всех больных: с множественными аденомами – в 47,8% случаев, с эктопированными – в 45,5% случаев, а с одиночными – в 50,4% случаев, p = 0,66. Поражения почек в виде нефрокальциноза и/или нефролитиаза чаще возникали у больных с эктопированными аденомами ОЩЖ – в 54,5% случаев, несколько реже у больных с одиночными аденомами – в 46,2% случаев, и наиболее редко у больных с множественным поражением – в 41,3% случаев, p = 0,38.

При межгрупповом сравнении лабораторных показателей было выявлено, что уровень ПТГ был наименьшим у больных с типично расположенными аденомами и составил 142,5 (107,2;198,5) пг/мл. Наиболее высокий уровень ПТГ в крови отмечался у больных с эктопированными аденомами ОЩЖ – 177,5 (115,8;259,6) пг/мл.

При анализе концентрации общего кальция в крови было установлено, что наиболее выраженная гиперкальциемия отмечалась у пациентов с эктопированными аденомами – 2,95 (2,86; 3,10) ммоль/л. В то время как у больных с типично расположенными множественными и одиночными аденомами уровень общего кальция в крови был примерно одинаковым – 2,86 (2,73; 3,09) ммоль/л и 2,82 (2,64; 2,66) ммоль/л, соответственно, p = 0,06. Аналогичная закономерность была выявлена и при анализе уровней ионизированного кальция в крови. Наиболее высокие значения наблюдались у 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.

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

3.2.1. Характеристика больных первичным гиперпаратиреозом

В проспективное исследование было включено 157 больных ПГПТ за период с июля 2022 по сентябрь 2024 гг. в возрасте от 21 до 86 лет: 19 мужчин и 138 женщин (соотношение мужчин к женщинам – 1:7). Медиана возраста составила 62 (53; 69) года. В возрасте старше 55 лет было 114 человек, моложе 40 лет – 17 пациентов. Таким образом, демографические характеристики больных проспективного этапа были сопоставимы с ретроспективным. Основные характеристики пациентов данного этапа представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Основные клинические характеристики больных первичным гиперпаратиреозом в проспективном исследовании

Параметры	Значение показателя Me [Q25; Q75]
Возраст, лет	62 [53; 69]
Женщины/Мужчины, n (%)	19/138 (87,9/12,1)
ИМТ, кг/м^2 Избыточная масса тела, n (%) Ожирение I степени, n (%) Ожирение II степени, n (%) Ожирение III степени, n (%)	28,2 [24,1; 31,3] 49 (31,2) 35 (22,3) 23 (14,6) 2 (1,3)
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)
Т-критерий L1-L4, SD	-1,4 [-0,2;-2,7]
Т-критерий Neck, SD	-1,9 [-1,2;-2,4]
Т-критерий Radius 33%, SD	-1,8 [-1,0;-3,1]
ССЗ, n (%)	97 (61,9)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	16 (10,2)
Примечание: L1-L4 – поясничный отдел позвоночника; Neck – шейка бедренной кости; Radius 33% - дистальная треть лучевой кости; ИМТ – индекс массы тела; ФКО – фиброзно-кистозный остеит; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; SD – среднеквадратическое отклонение.	

У большинства больных (138 человек, 87,9%) имели место клинические проявления ПГПТ, тогда как асимптомный вариант отмечен в 12,9% случаев. Нормокальциемический вариант ПГПТ был выявлен у 4 пациентов на фоне нормального уровня 25(OH)D в сыворотке крови. У больных с манифестной формой ПГПТ отмечались поражения костной ткани, почек и органов желудочно-кишечного тракта, при этом последние встречались наиболее часто и составили 60,5%. В частности, желчнокаменная болезнь была выявлена в 26,1% случаев, эрозивный гастрит и эрозивный рефлюкс-эзофагит – в 21,0% и язвенная болезнь желудка – в 13,4%. Мочекаменная болезнь, а именно, 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. Основные лабораторные характеристики больных ПГПТ, включенных в проспективное исследование, представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Лабораторные характеристики больных первичным гиперпаратиреозом

Параметры	Значение показателя			Референсный интервал
	Me	[Q25; Q75]	(Min;Max)	
ПТГ, пг/мл	151,1	[103,9; 206,3]	(66,8;1495,0)	15,0–65,0
Ca общ., ммоль/л	2,83	[2,70; 2,98]	(2,26;3,92)	2,15–2,65
iCa, ммоль/л	1,44	[1,38; 1,51]	(1,20;2,07)	1,11–1,32
Фосфор, ммоль/л	0,97	[0,79; 1,14]	(0,39;1,32)	0,87–1,45
ЩФ, Ед/л	106,5	[86,4; 138,3]	(55,0;508,0)	<105,0
Суточная кальциурия, ммоль/сут	7,0	[4,4; 10,8]	(3,1;21,2)	2,5–8,0
рСКФ, мл/мин/1,73м^2	83	[64; 92]	(46;123)	>90
25(OH)D, нг/мл Нормальный уровень, n (%) Недостаточность, n (%) Дефицит, n (%)	34,8 98 (62,4) 27 (17,2) 32 (20,4)	[22,7; 44,1]	(5,1;96)	30,0–100,0
Примечание: 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.				

Дополнительно был проведён анализ сопутствующих заболеваний. Избыточная масса тела отмечалась у 31,2% пациентов, а ожирение I, II и III степени – у 22,3%, 14,6% и 1,3%, соответственно. Нарушения углеводного обмена, включая сахарный диабет 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе и повышенную гликемию натощак были выявлены у 16 (10,2%) больных ПГПТ, причём в 7,3% случаев имел место сахарный диабет. Кроме того, у 97 (61,9%) больных с ПГПТ были выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, а также нарушения ритма сердца.

У большинства больных (77,1%) отмечалась лёгкая гиперкальциемия с уровнем общего кальция в сыворотке крови менее 3,0 ммоль/л. В то же время, умеренная гиперкальциемия (3,0–3,5 ммоль/л) наблюдалась в 19,1% случаев, а тяжёлая (более 3,5 ммоль/л) – в 3,8%. Концентрация ПТГ варьировала в диапазоне от 66,9 пг/мл до 1495,0 пг/мл, со средним значением 151,1 пг/мл. Менее чем у половины больных отмечалась гипофосфатемия. Уровень щелочной фосфатазы превышал референсные значения более, чем у половины больных, достигая максимального показателя 508 Ед/л. У всех больных значение рСКФ превышало 45 мл/мин/1,73м². Среднее значение 25(OH)D в сыворотке крови составило 34,8 нг/мл: нормальный уровень обеспеченности витамином D диагностирован в 62,4% случаев, недостаточность – в 17,2%, а дефицит – в 20,4%. Недостаточность или дефицит витамина D встречались только у пациентов с умеренной и тяжёлой гиперкальциемией.

Результаты корреляционного анализа подтвердили характерные для ПГПТ закономерности, ранее продемонстрированные в когорте больных, включенных в ретроспективный анализ. Так, 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). Также, было продемонстрировано, что 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). Также, были выявлены закономерности между показателями кальций-фосфорного обмена и результатами денситометрии. Значения Т-критерия поясничного отдела позвоночника обратно коррелировали с уровнем ПТГ, общего и ионизированного кальция крови (r=−0,204, p=0,03; r=−0,197, p=0,03; r=−0,222, p=0,01, соответственно). Значения Т-критерия шейки бедренной кости находились в обратной зависимости от уровня ПТГ (r=−0,200, p=0,03, соответственно), а значения Т-критерия 1/3 лучевой кости – от уровня ионизированного кальция крови (r=−0,222, p=0,04).

3.2.2. Особенности клинического течения первичного гиперпаратиреоза у больных с множественными и эктопированными аденомами околощитовидных желез

При межгрупповом сравнении 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). Кроме того, поражения костной ткани, включая остеопороз и патологические переломы в анамнезе, чаще диагностировались у пациентов с множественными и эктопированными аденомами. В то же время, частота нефролитиаза и нефрокальциноза между группами существенно не различалась. Сравнительная характеристика пациентов с множественными и эктопированными аденомами ОЩЖ

представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика больных с множественными и эктопированными аденомами околощитовидных желез

Параметр	Больные с множественными аденомами (n=31) Me [Q25; Q75]	Больные с одиночными эктопированными аденомами (n=41) Me [Q25; Q75]	Больные с одиночными типично расположенными аденомами (n=85) Me [Q25; Q75]	p
Возраст, лет	66 [58; 72]	65 [56; 70]	60 [50; 66]	0,034
ИМТ, кг/м2	28,4[26,8; 32,8]	26,5 [22,6; 30,1]	29,1 [24,8; 31,7]	0,258
Остеопороз, n (%)	14 (45,2)	20 (48,8)	32 (37,6)	0,274
ФКО, n (%)	3 (9,7)	2 (4,9)	5 (5,9)	0,530
Патологические переломы, n (%)	5 (16,1)	8 (19,5)	7 (8,2)	0,173
ЖК-форма, n (%)	18 (58,1)	19 (46,3)	58 (68,2)	0,030
Почечная форма, n (%)	14 (45,2)	21 (51,2)	43(50,6)	0,903
ПТГ, пг/мл	160,2 [127,7; 206,0]	168,3 [109,8; 230,5]	138,4 [102,9; 193,8]	0,214
Ca общ., ммоль/л	2,83 [2,75; 3,06]	2,90[2,76; 3,04]	2,77[2,67; 2,90]	0,004
iCa, ммоль/л	1,44 [1,39; 1,52]	1,49 [1,44; 1,55]	1,41 [1,36; 1,49]	0,019
Фосфор, ммоль/л	0,98 [0,78; 1,16]	0,95 [0,84; 1,09]	0,98 [0,80; 1,14]	0,957
ЩФ, Ед/л	117,0 [103,1; 138,7]	100,0 [81,3; 110,5]	106,0 [85,0; 139,0]	0,421
Суточная кальциурия, ммоль/24ч	8,0 [4,6; 10,2]	8,3 [4,9; 10,9]	6,6 [4,0; 10,0]	0,531
рСКФ, мл/мин/1,73м2	74 [50; 88]	76 [62; 92]	86 [68; 94]	0,137
25(OH)D, нг/мл	40 [23; 56]	32 [18; 44]	35 [25; 43]	0,490
Т-критерий L1-L4, SD	-0,9 [-2,0; 0,0]	-2,1 [-3,1; -1,2]	-1,2 [-2,5; -0,1]	0,023
Т-критерий Neck, SD	-1,9 [-2,3; -1,0]	-2,0 [-2,6; -1,3]	-1,7 [-2,3; -1,3]	0,787
Т-критерий Radius 33%, SD	-1,2[-1,6 -0,4]	-2,6 [-3,3; -1,7]	-1,9 [-3,0; -1,1]	0,030
Объем аденомы, $см^3$	0,28 [0,13; 0,60]	0,26 [0,19; 0,73]	0,45 [0,30; 1,40]	0,631
Примечание: L1-L4 – поясничный отдел позвоночника; Neck – шейка бедренной кости; Radius 33% - 1/3 длины лучевой кости; ФКО – фиброзно-кистозный остеит; ЖК-форма – висцеральная форма с поражением желудочно-кишечного тракта; ИМТ – индекс массы тела; ПТГ – паратиреоидный гормон; Ca общ. – общий кальций; iCa – ионизированный кальций; ЩФ – щелочная фосфатаза; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D.				

При оценке показателей кальций-фосфорного обмена установлено, что у

пациентов с множественными и эктопированными аденомами уровень общего и ионизированного кальция, а также ПТГ крови несколько выше (p = 0,004; p = 0,019; p = 0,214 соответственно). Однако, уровень фосфора крови, 25(OH)D, показатель щелочной фосфатазы, а также рСКФ в группах не различались.

Таком образом, в 43,4% случаев были выявлены множественные и эктопированные аденомы ОЩЖ, и при сравнении этих больных с пациентами с одиночными аденомами была продемонстрирована разница в частоте поражений органов желудочно-кишечного тракта и костной ткани, дополнительно больные с множественными аденомами были несколько старше больных с одиночными. В остальном различий между пациентами с множественными и одиночными аденомами выявлено не было.

3.2.3. 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.

По результатам УЗИ органов шеи у 157 пациентов было выявлено 121 аденома ОЩЖ, из которых 15 были эктопированными, множественное поражение ОЩЖ удалось заподозрить в 6 случаях. Субтракционная сцинтиграфия ОЩЖ была выполнена у 95 пациентов, в результате чего было выявлено 103 образования с признаками, характерными для аденом ОЩЖ, включая 24 эктопированных и 10 множественных. МСКТ выполнялась всем пациентам, в ходе исследования было

обнаружено 169 образований, среди которых 51 – эктопированные и 24 – множественные. ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином была проведена у 70 больных. Дополнительно, в пяти случаях ПЭТ/КТ с обоими РФЛП выполнялась перед первичной ПТЭ, а одном случае исследования проводились последовательно перед первичной и повторной ПТЭ. По результатам исследования выявлено 86 аденом ОЩЖ, в том числе 18 эктопированных и 30 множественных. ПЭТ/КТ с ^{11}С-холином была выполнена у 81 пациента, при этом обнаружено 109 аденом ОЩЖ, среди которых было 26 эктопированных и 25 множественных.

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. Эктопическое расположение наблюдалось как у одиночных, так и у множественных аденом ОЩЖ. Так, 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, из них в четырех случаях у больных несколько аденом ОЩЖ были эктопированы: в трех случаях обе парные аденомы были атипично расположены, в одном случае три аденомы были эктопированными. 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.

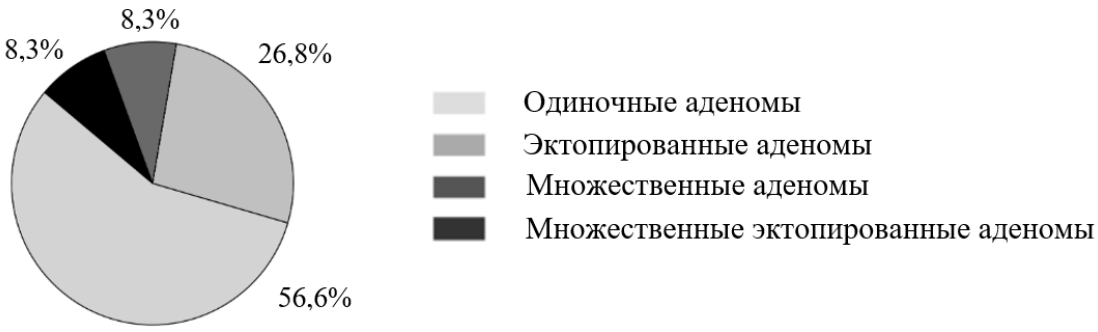


Рисунок 4 – Распределение аденом околощитовидных желез по числу и локализации (проспективный этап исследования)

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} Тс-технетрилом и ^{99m}Тс-натрий пертехнетатом – 61% (95% ДИ: от 65% до 56%) и 59% (95% ДИ: от 64% до 54%) соответственно.

Диагностическая точность УЗИ составила 55%, МСКТ – 68%, двухизотопной субтракционной сцинтиграфии с ^{99m} Тс-технетрилом и ^{99m}Тс-натрий пертехнетатом – 60%, ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и с ^{11}С-холином – 92%.

Для сравнения диагностической эффективности ПЭТ/КТ ^{11}С-метионином и ПЭТ/КТ с ^{11}С-холином в первую очередь нами изучена интенсивность накопления обоих РФЛП в аденомах околощитовидных желез по отношению к окружающим тканям, в качестве которой была выбрана трапециевидная мышца. Интенсивность накопления оценивали путем расчета коэффициента дифференциального накопления (КДН) очаг/фон. Нами было установлено, что медиана КДН ^{11}С-холина в аденомах ОЩЖ составила 2,3 (1,6;3,2), несколько более высокие значения этого показателя были при выполнении ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином – 2,5 (1,9;3,6). Значимой разницы между накоплением двух РФЛП в аденомах ОЩЖ получено не было. При дополнительном анализе КДН только в одиночных аденомах были получены аналогичные показатели: КДН ^{11}С-метионина – 2,5 (3,2;1,9), КДН ^{11}С-холинома – 2,4 (3,4;1,7). При множественном характере поражения ОЩЖ значения КДН было аналогичным таковому при одиночных аденомах. Полученные результаты свидетельствует о том, что интенсивность накопления ^{11}С-метионина (КДН = 2,5 (1,9;3,6)) в гиперфункционирующей ткани ОЩЖ оказалась выше, чем ^{11}С-холина (КДН = 2,3 (1,6;3,2)). Тем не менее, при проведении статистической обработки данных, значимой разницы в степенях накопления этих двух РФЛП обнаружено не было**.**

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 11С-холина чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ составили 95% (95% ДИ: от 89% до 100%) и 93% (95% ДИ: от 87% до 99%), соответственно. Для 11С-метионина эти показатели составили 94% (95% ДИ: от 90% до 100%) и 85% (95% ДИ: от 80% до 90%), соответственно. Таким образом, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ при использовании обоих РФЛП были сопоставимыми, а выявленные различия не достигли статистической значимости.

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

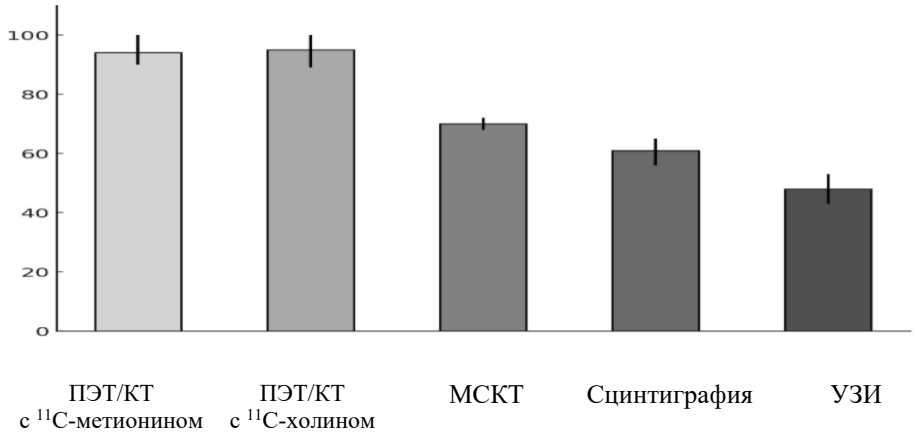


Рисунок 5 – Чувствительность методов топической диагностики первичного гиперпаратиреоза

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование органов шеи; МСКТ– мультиспиральная компьютерная томография органов шеи; ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией.

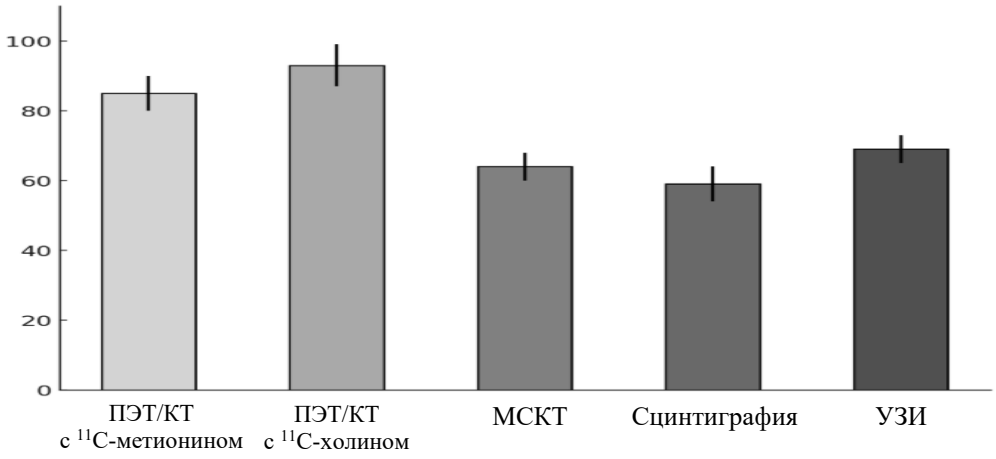


Рисунок 6 – Специфичность методов топической диагностики первичного гиперпаратиреоза

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование органов шеи; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография органов шеи; ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией.

При расчёте медиана КДН ^{11}С-холина в аденомах ОЩЖ составила 2,3 (1,6; 3,2), несколько более высокие значения этого показателя были при выполнении ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином – 2,5 (1,9; 3,6). Значимой разницы между накоплением двух РФЛП в аденомах ОЩЖ получено не было. При дополнительном анализе КДН только в одиночных аденомах были получены аналогичные показатели: КДН ^{11}С-метионина – 2,5 (3,2; 1,9), КДН ^{11}С-холина – 2,4 (3,4; 1,7). При множественном характере поражения ОЩЖ значение КДН было аналогичным таковому при одиночных аденомах. Полученные результаты свидетельствует о том, что интенсивность накопления ^{11}С-метионина (КДН = 2,5 (1,9; 3,6)) в гиперфункционирующей ткани ОЩЖ оказалась выше, чем ^{11}С-холина (КДН = 2,3 (1,6; 3,2)). Тем не менее, при проведении статистической обработки данных, значимой разницы в степенях накопления этих двух РФЛП обнаружено не было.

Таким образом, показатели чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и с ^{11}С-холином превысили аналогичные характеристики традиционных методов топической диагностики ПГПТ (УЗИ, МСКТ, сцинтиграфия ОЩЖ), что позволяет рекомендовать использование данного метода при визуализации аденом околощитовидных желез, в том числе множественных и эктопированных. Интенсивность накопления ^{11}Сметионина и ^{11}С-холина гиперфункционирующей тканью околощитовидных желез значимо не различается, в связи с чем информативность ПЭТ/КТ с обоими радиофармацевтическими лекарственными препаратами можно считать сопоставимой, и в клинической практике успешно применять оба РФЛП в зависимости от их доступности.

3.3. 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 9. Как видно из представленных данных, для этих больных был характерен молодой возраст, ранняя манифестация ПГПТ, рецидивирующее течение заболевания после селективной ПТЭ, наличие нейроэндокринных опухолей различной локализации, включая гипофиз, гастроэнтеропанкреатическую область, надпочечники и другие органы.

Медиана возраста больных с подтверждённым диагнозом МЭН1 составила 41 лет (35; 53). У восьми пациентов диагноз был установлен уже после выполнения ПТЭ, при этом была удалена только одна или несколько ОЩЖ. Впоследствии у пяти из них был зарегистрирован рецидив ПГПТ. Клинические проявления синдрома МЭН1, помимо ПГПТ, включали аденому гипофиза (n = 11), нейроэндокринные опухоли 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.

Валидация секвенирования по Сэнгеру гена *MEN1* была проведена при помощи NGS у 5 больных с подтвержденным МЭН1, во всех случаях было подтверждено наличие ранее выявленных мутаций гена *MEN1*, у одной больной помимо герминального варианта гена *MEN1* дополнительно был найден вариант гена *APC*.

Таблица 9 – Характеристика больных с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа

№	Пол	Возраст, лет	Возраст манифес-тации ПГПТ, лет	Объем оперативного лечения	Текущий статус ПГПТ	Клинические проявления МЭН1
1	Ж	43	33	Субтотальная ПТЭ	Рецидив	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	36	Субтотальная ПТЭ	Рецидив	Пролактинома, множественные НЭО ПЖ
3	Ж	38	34	Субтотальная ПТЭ	Ремиссия	Пролактинома, множественные НЭО ПЖ и 12-перстной кишки
4	М	67	58	Удаление 2 аденом ОЩЖ	Ремиссия	Множественные НЭО ПЖ, гормонально неактивные аденомы правого и левого надпочечника
5	Ж	34	25	Субтотальная ПТЭ	Ремиссия	Пролактинома, множественные НЭО ПЖ
6	Ж	35	27	Субтотальная ПТЭ	Ремиссия	Гормонально неактивная макроаденома гипофиза
7	М	35	16	Отказ от ПТЭ	-	Инсулинома – панкреатэктомия в 2019 г., гормонально неактивные аденомы правого и левого надпочечника
8	М	35	32	Планируется ПТЭ	-	Гормонально неактивная макроаденома гипофиза
9	Ж	61	45	Тотальная ПТЭ с аутотрансплента-цией	Ремиссия	Инсулинома ПЖ
10	Ж	43	31	Субтотальная ПТЭ	Ремиссия	Гормонально неактивная макроаденома гипофиза, первичный альдостеронизм
11	Ж	49	39	Селективная ПТЭ	Рецидив	Пролактинома, карциноид легкого, множественные НЭО ПЖ
12	Ж	23	20	Субтотальная ПТЭ	Ремиссия	Пролактин секретирующая микроаденома гипофиза, НЭО ПЖ
13	М	25	22	Селективная ПТЭ	Ремиссия	-
14	М	34	26	Селективная ПТЭ	Ремиссия	-

Продолжение таблицы 9

№	Пол	Возраст, лет	Возраст манифес-тации ПГПТ, лет	Объем оперативного лечения	Текущий статус ПГПТ	Клинические проявления МЭН1
15	М	52	44	Удаление 2 аденом ОЩЖ, 2018 г., и 1 аденомы ОЩЖ, 2024 г.	Ремиссия	Удаление хемодектомы справа в 2018 г., множественные НЕО поджелудочной железы и 12-перстной кишки
16	Ж	58	51	Удаление 2 аденом ОЩЖ, 2018 г., 1 аденомы ОЩЖ, 2020 г., 1 аденомы ОЩЖ, 2023 г.	ГипоПТ	Гормонально-неактивная макроаденома гипофиза, множественные НЭО поджелудочной железы
17	М	54	52	Субтотальная ПТЭ, 2024 г.	Ремиссия	Множественные НЭО 12-перстной кишки, желудка, гастрин-продуцирующая НЭО 12-перстной кишки, гормонально неактивная аденома правого надпочечника.
18	Ж	35	31	Селективная ПТЭ, 2021 г.	Рецидив	Пролактин секретирующая микроаденома гипофиза. Множественные НЭО поджелудочной железы, множественные инсулиномы поджелудочной железы
19	Ж	37	34	Субтотальная ПТЭ, 2023 г.	Ремиссия	Гормонально неактивная гиперплазия левого надпочечника
20	М	68	55	Удаление 2 аденом ОЩЖ 2020 г.	Рецидив	Множественные НЭО поджелудочной железы, множественные глюкагономы хвоста и тела поджелудочной железы. 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.						

Далее был проведен следующий этап молекулярно-генетического исследования. Из 66 больных фенокопий 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 следующих генах: *NF1* (n = 2), *ZNRF3* (n = 1), *APC* (n = 1), *CDH1* (n = 1), *CDH1* + *ABCC8* (n = 1), *SDHB* (n = 1), *SPRED1* + *KCNJ11* + *CDH1* (n = 1), *TP53* (n = 1), *RET* (n = 1), *PTEN* (n = 1), *ATP1A1* (n = 1).

В таблице 10 приведена клиническая характеристика и результаты молекулярно-генетического исследования 12 больных с положительным результатом NGS.

Таблица 10 – Характеристика больных с положительным результатом высокопроизводительного секвенирования

№	Возраст, лет	Пол	Герминальный вариант гена	Анамнез
1	28	Ж	*NF1* (chr17:29496974, NM001042492.2: c.A545G:p.Tyr182Cys)	ПГПТ, узел щитовидной железы
2	37	Ж	*NF1* (chr17:29548883, NM001042492.3:c.C1657T:p.His553Tyr)	Рецидив ПГПТ после селективной ПТЭ
3	53	М	*ZNRF3* (chr22:29445818, NM001206998.2: c.A1649G:p.Asp550Gly)	Акромегалия, аденокарцинома желудка, гормонально неактивная двусторонняя гиперплазия надпочечников, субтотальная ПТЭ
4	80	Ж	*APC* (chr5:112154921, rs765196085,NM000038.6: c.A1192C:p.Lys398Gln)	Персистенция ПГПТ после ПТЭ с удалением двух аденом ОЩЖ
5	63	Ж	*CDH1* (chr16:68847395, NM004360.5: c.1319delA:p.Lys440ArgfsTer15)	ПТЭ с удалением двух гиперплазированных ОЩЖ, рак молочной железы
6	55	Ж	*CDH1* (chr16:68862157, rs776975632,NM004360.5: c.C2245T:p.Arg749Trp); *ABCC8* (chr11:17482153, s756482070,NM000352.6:c.G893A:p.Arg298His)	Персистенция ПГПТ после ПТЭ с удалением двух гиперплазированных ОЩЖ, у матери – рак яичников
7	30	Ж	*SDHB* (chr1:17380507, rs11203289, NM 003000.2:c.C8T:p.Ala3Val)	Фиброзно-кистозный остеит, ремиссия ПГПТ после удаления одиночной аденомы ОЩЖ
8	65	Ж	*KCNJ11* (chr11:17409058, NM000525.4:c.G581A: p.Gly194Asp); *SPRED1* (chr15:38631966, NM152594.3: c.T452C:p.Leu151Pro); *CDH1* (chr16:68867265, rs121964872,NM004360.5:c.A2512G:p.Ser838Gly)	Акромегалия, рецидив ПГПТ после селективной ПТЭ
9	53	Ж	*TP53* (chr17:7578458, rs587780068, ENST00000269305.4: c.C472T:p.Arg158Cys)	Персистенция ПГПТ после селективной ПТЭ, образование левого надпочечника
10	64	Ж	*RET* (chr10:43609070, rs77939446,NM020975.4: c.G1826A:p.Cys609Tyr)	Медуллярный рак щитовидной железы, ремиссией ПГПТ после удаления одиночной аденомы ОЩЖ
11	44	Ж	*PTEN* (chr10:89692904, rs121909224,NM000314.8:c.C388T: p.Arg130Ter)	Множественные гамартомы головного мозга, ремиссия ПГПТ после ПТЭ с удалением двух аденом ОЩЖ
12	65	Ж	*ATP1A1* (Chr1:116931614, NM000701.8:c.G727A: p.Ala243Thr)	Рецидив ПГПТ после ПТЭ с удалением 2 аденом ОЩЖ

Примечание: Ж – женский пол; М – мужской пол; ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; ПТЭ – паратиреоидэктомия; ОЩЖ – околощитовидная железа.

Случай №1 Больная Б., 28 лет, с ПГПТ и узлом ЩЖ. В образце ДНК лейкоцитов периферической крови обнаружен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гене *NF1* (chr17:29496974, NM 001042492.2: c.A545G:p.Tyr182Cys) в гетерозиготном состоянии, который в соответствии с критериями ACMG 2015г. является вариантом с неопределенной клинической значимостью.

Случай№2 Больная Д., 37 лет, с рецидивом ПГПТ после удаления одиночной аденомы ОЩЖ и узлом ЩЖ. При выполнении NGS в образце ДНК лейкоцитов периферической крови выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гене *NF1* (chr17:29548883, NM 001042492.3:c.C1657T:p.His553Tyr) в гетерозиготном состоянии, который следует расценивать как вариант с неопределенной клинической значимостью. По результатам NGS ДНК опухолевой ткани соматических вариантов других генов обнаружено не было.

Случай №3. Больной, 53 лет, с акромегалией, аденокарциномой желудка, гормонально-неактивной двусторонней гиперплазией надпочечников, после ПТЭ, выполненной с удалением 3 аденом ОЩЖ. По результатам молекулярно-генетического исследования в образце ДНК лейкоцитов периферической крови выявлен вариант нуклеотидной последовательности в гене *ZNRF3* (Chr22:29445818, NM 001206998.2:c.A1649G:p.Asp550Gly) в гетерозиготном состоянии. Данный вариант нуклеотидной последовательности следует расценивать как вариант с неопределенной клинической значимостью. При проведении NGS ДНК опухолевой ткани, обнаружен ранее выявленный вариант гена *ZNRF3*, вариантов других генов обнаружено не было.

Случай №4. Больная С., 80 лет с персистенцией ПГПТ после удаления двух аденом ОЩЖ. По результатам NGS в образце лейкоцитарной ДНК выявлен вариант нуклеотидной последовательности в гене *APC* (Chr5:112154921, rs765196085, NM 000038.6:c.A1192C:p.Lys398Gln) в гетерозиготном состоянии. Этот вариант

расценивается как вариант с неопределенной клинической значимостью. Дополнительно выполнено NGS ДНК опухолевой ткани, данных за наличие вариантов других генов получено не было.

Случай №5. Больная П, 63 лет, после выполненной ПТЭ с удалением двух гиперплазированных ОЩЖ, с рак молочной железы в анамнезе. По данным NGS ДНК лейкоцитов выявлен вариант нуклеотидной последовательности в гене *CDH1* (Chr16:68847395, NM 004360.5:c.1319delA:p.Lys440ArgfsTer15) в гетерозиготном состоянии, предположительно приводящий к образованию сайта преждевременной терминации трансляции, который может расцениваться как вероятно патогенный. При выполнении NGS ДНК опухолевой ткани выявлен только ранее выявленный вариант гена *CDH1*.

Случай №6. Больная К., 55 лет, с персистенцией ПГПТ после проведения ПТЭ с удалением 2 гиперплазированных ОЩЖ, известно, что у матери в анамнезе имел место рак яичников. При исследовании лейкоцитарной ДНК выявлены варианты нуклеотидной последовательности в генах *CDH1* (Chr16:68862157, rs776975632, NM 004360.5:c.C2245T:p.Arg749Trp) и *ABCC8* (Chr11:17482153, rs756482070, NM 000352.6:c.G893A:p.Arg298His) в гетерозиготных состояниях, которые расцениваются как варианты с неопределенной клинической значимостью. По результатам NGS ДНК опухолевой ткани дополнительно выявлен вариант гена *MEN1*.

Случай №7. Больная А., 30 лет с фиброзно-кистозным остеитом, ремиссией ПГПТ после удаления одиночной аденомы ОЩЖ. По результатам молекулярно-генетического исследования обнаружен герминальный вариант нуклеотидной последовательности в гене *SDHB* (Chr1:17380507, rs11203289, NM 003000.2:c.C8T:p.Ala3Val) в гетерозиготном состоянии, расценивающийся как вариант с неопределенной клинической значимостью.

Случай №8. Больная П., 65 лет, с акромегалией, рецидивом ПГПТ после удаления одиночной аденомы ОЩЖ. По результатам NGS были выявлены герминальные варианты нуклеотидной последовательности в трех генах в

гетерозиготном состоянии: *KCNJ11* (Chr11:17409058, NM 000525.4:c.G581A:p.Gly194Asp), *SPRED1* (Chr15:38631966, NM 152594.3:c.T452C:p.Leu151Pro), *CDH1* (Chr16:68867265, rs121964872, NM 004360.5:c.A2512G:p.Ser838Gly). Все три варианта следует расценивать как варианты с неопределенной клинической значимостью.

Случай №9. Больная Л., 53 года, с персистенцией ПГПТ после удаления одиночной аденомы ОЩЖ, образованием левого надпочечника. При исследовании лейкоцитарной ДНК обнаружен вероятно патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *TP53* (chr17: 7578458, rs587780068, ENST00000269305.4:c.C472T:p.Arg158Cys) в гетерозиготном состоянии. При анализе ДНК опухолевой ткани дополнительно обнаружен вариант гена *MEN1*.

Случай №10. Больная К., 64 лет, с медуллярным раком щитовидной железы, ремиссией ПГПТ после удаления одиночной аденомы ОЩЖ. По данным NGS обнаружен вариант нуклеотидной последовательности в гене *RET* (Chr10:43609070, rs77939446, NM 020975.4:c.G1826A:p.Cys609Tyr) в гетерозиготном состоянии, ранее описанный как патогенный. Таким образом, у больной было доказано наличие МЭН2А.

Случай №11. Больная Б., 44 лет, с множественными гамартомами головного мозга, ремиссией ПГПТ после удаления 2 аденом ОЩЖ. При исследовании ДНК выявлен герминальный вариант нуклеотидной последовательности в гене *PTEN* (Chr10:89692904, rs121909224, NM 000314.8:c.C388T:p.Arg130Ter) в гетерозиготном состоянии, приводящий к образованию сайта преждевременной терминации трансляции и ранее описанный как патогенный.

Случай №12. Больная П., 65 лет, с рецидивом ПГПТ после удаления 2 аденом ОЩЖ. По результатам NGS выявлен герминальный вариант нуклеотидной последовательности с неопределенной клинической значимостью в гене *ATP1A1* (Chr1:116931614, NM 000701.8:c.G727A:p.Ala243Thr) в гетерозиготном состоянии.

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. В четырёх случаях ДНК была выделена из парафинизированных образцов, в двух – из свежезамороженной ткани ОЩЖ. Таким образом, данный этап исследования был проведён у 6 пациентов с целью исключения наличия дополнительных соматических вариантов других генов, которые, согласно литературным данным, ассоциированы с развитием ПГПТ. 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 анализа NGS лейкоцитарной и опухолевой ДНК представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты высокопроизводительного секвенирования лейкоцитарной и опухолевой ДНК

№	Результаты NGS лейкоцитарной ДНК	Результаты NGS опухолевой ДНК
1	*NF1* (chr17:29548883, NM001042492.3:c.C1657T:p.His553Tyr)	*NF1* (chr17:29548883, NM 001042492.3:c.C1657T:p.His553Tyr)
2	*ZNRF3* (chr22:29445818, NM001206998.2: c.A1649G:p.Asp550Gly)	*ZNRF3* (Chr22:29445818, NM 001206998.2:c.A1649G:p.Asp550Gly)
3	*APC* (chr5:112154921, rs765196085, NM000038.6: c.A1192C:p.Lys398Gln)	*APC* (Chr5:112154921, rs765196085, NM 000038.6:c.A1192C:p.Lys398Gln)
4	*CDH1* (chr16:68847395, NM004360.5: c.1319delA:p.Lys440ArgfsTer15)	*CDH1* (Chr16:68847395, NM 004360.5:c.1319delA:p.Lys440ArgfsTer15)
5	*CDH1* (chr16:68862157, rs776975632, NM004360.5: c.C2245T:p.Arg749Trp); *ABCC8* (chr11:17482153, s756482070,NM000352.6: c.G893A:p.Arg298His)	*CDH1* (chr16:68862157, rs776975632, NM004360.5: c.C2245T:p.Arg749Trp); *ABCC8* (chr11:17482153, s756482070,NM000352.6: c.G893A:p.Arg298His) *MEN1* (chr11:g.64808061; NM001370259.2:c.484G>T:p.Val162Phe
6	*TP53* (chr17:7578458, rs587780068, ENST00000269305.4: c.C472T:p.Arg158Cys)	*TP53* (chr17: 7578458, rs587780068, ENST00000269305.4:c.C472T:p.Arg158Cys) *MEN1* (chr11:g.64807179 del;NM001370259.2:c.824+1del)
Примечание: NGS – высокопроизводительное секвенирование.		

Характеристики больных с отрицательными и положительными результатами NGS приведена в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика групп больных с положительными и отрицательными результатами высокопроизводительного секвенирования

Параметр	Больные с положительным результатом NGS (n=12) Me [Q25; Q75]	Больные с отрицательным результатом NGS (n=27) Me [Q25; Q75]	p
Возраст, лет	52 [40; 63]	61 [52; 68]	0,144
ИМТ, кг/м2	28,1[24,8; 30,4]	27,8 [22,3; 32,7]	0,922
Остеопороз, n (%)	2 (16,6)	11 (40,7)	0,278
ФКО, n (%)	1 (8,3)	1 (3,7)	1,000
Патологические переломы, n (%)	0 (0,0)	5 (18,5)	0,265
ЖК-форма, n (%)	3 (25,0)	13 (48,1)	0,272
Почечнаяформа, n (%)	6 (50,0)	10 (37,0)	0,752
ПТГ, пг/мл	175,3 [126,3; 246,4]	158,1 [100,3; 225,1]	0,525
Са общ., ммоль/л	2,82 [2,70; 3,13]	2,86 [2,76; 2,90]	0,986
iCa, ммоль/л	1,48 [1,42; 1,58]	1,44 [1,36; 1,49]	0,096
Фосфор, ммоль/л	0,92 [0,86; 1,28]	1,03 [0,87; 1,13]	0,735
ЩФ, Ед/л	93,4 [77,8; 110,9]	83,3 [68,9; 154,4]	0,945
Суточная кальциурия, ммоль/24ч	5,9 [4,6; 6,6]	8,4 [5,5; 10,5]	0,119
рСКФ, мл/мин/1,73м2	83 [61; 95]	88 [77; 98]	0,452
25(OH)D, нг/мл	35 [29; 38]	32 [20; 44]	0,887
Т-критерий L1-L4, SD	-1,7 [-2,4; 0,7]	-1,1 [-1,6; -0,45]	0,892
Т-критерий Neck, SD	-1,6 [-2,1; -0,4]	-2,0 [-2,4; -1,3]	0,132
Т-критерий Radius 33%, SD	-2,2[-3,3 -1,2]	-2,0 [-3,2; -1,2]	1,000
Объем аденомы, $см^3$	0,65 [0,60; 2,52]	0,35 [0,14; 0,85]	0,181
Примечание: NGS – высокопроизводительное секвенирование ДНК лейкоцитов периферической крови с использованием целевой панели генов, L1-L4 – поясничный отдел позвоночника; Neck – шейка бедренной кости; Radius 33% – 1/3 длины лучевой кости; ФКО – фиброзно-кистозный остеит; ЖК-форма – висцеральная форма с поражением желудочно-кишечного тракта; ИМТ – индекс массы тела; ПТГ – паратиреоидный гормон; Са общ. – общий кальций; iCa – ионизированный кальций; ЩФ – щелочная фосфатаза; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D.			

Как видно из представленных в таблице 12 данных, пациенты с выявленными вариантами в генах по результатам NGS не имели отличий в клиническом течении ПГПТ, а также в показателях демографических, антропометрических и биохимических параметров по сравнению с пациентами, у которых по данным NGS

не было выявлено генетических вариантов.

Дополнительно, нами проведено сравнение клинических и лабораторных характеристик больных с выявленными вариантами по данным NGS и больных с МЭН1. Сравнительные характеристики больных с положительными результатами NGS и больных с МЭН1 приведена в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика групп больных с положительными результатами высокопроизводительного секвенирования и синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа

Параметр	Больные с положительным результатом NGS (n=12) Me [Q25; Q75]	Больные с вариантом гена *MEN1* (n=20) Me [Q25; Q75]	p
Возраст, лет	52 [40; 63]	36 [30; 48]	0,045
ИМТ, кг/м2	28,1[24,8; 30,4]	27,9 [23,6; 29,7]	0,674
Остеопороз, n (%)	2 (16,6)	6 (30,0)	0,673
ФКО, n (%)	1 (8,3)	0 (0,0)	0,793
Патологические переломы, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
ЖК-форма, n (%)	3 (25,0)	6 (30,0)	1,000
Почечная форма, n (%)	6 (50,0)	9 (45,0)	1,000
ПТГ, пг/мл	175,3 [126,3; 246,4]	146,7 [121,6; 327,0]	0,637
Ca общ., ммоль/л	2,82 [2,70; 3,13]	2,83[2,71; 3,07]	0,977
iCa, ммоль/л	1,48 [1,42; 1,58]	1,48 [1,40; 1,57]	0,675
Фосфор, ммоль/л	0,92 [0,86; 1,28]	0,98 [0,72; 1,16]	0,310
ЩФ, Ед/л	93,4 [77,8; 110,9]	95,7 [80,2; 107,0]	0,886
Суточная кальциурия, ммоль/24ч	5,9 [4,6; 6,6]	7,5 [4,5; 11,2]	0,310
СКФ, мл/мин/1,73м2	83 [61; 95]	112 [104; 117]	0,034
25(OH)D, нг/мл	35 [29; 38]	16 [15; 24]	0,005
Т-критерий L1-L4, SD	-1,7 [-2,4; 0,7]	-1,7 [-2,0; -0,8]	0,690
Т-критерий Neck, SD	-1,6 [-2,1; -0,4]	-1,6 [-2,1; -1,4]	0,633
Т-критерий Radius 33%, SD	-2,2[-3,3 -1,2]	-1,6 [-1,7; -0,6]	0,368
Объем аденомы, $см^3$	0,65 [0,60; 2,52]	0,64 [0,19; 2,17]	0,621
Примечание: L1-L4 – поясничный отдел позвоночника; Neck – шейка бедренной кости; Radius 33% – 1/3 длины лучевой кости; ФКО – фиброзно-кистозный остеит; ЖК-форма – висцеральная форма с поражением желудочно-кишечного тракта; ИМТ – индекс массы тела; ПТГ – паратиреоидный гормон; Ca общ. – общий кальций; iCa – ионизированный кальций; ЩФ – щелочная фосфатаза; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D.			

По данным анализа было выявлено, что пациенты с подтверждённым диагнозом МЭН1 были в среднем на 16 лет младше по сравнению с пациентами, у которых были выявлены варианты в генах по результатам NGS (p = 0,045). Кроме того, у больных с МЭН1 отмечался более высокий уровень рСКФ (p = 0,034), при этом уровень 25(OH)D в сыворотке крови был у них значительно ниже (p = 0,005). По остальным изученным параметрам статистически значимых различий между группами выявлено не было.

3.4. 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%) развилась стойкая гипокальциемия на фоне сниженного уровня ПТГ, сохраняющаяся более шести месяцев после хирургического вмешательства, что было расценено как проявления хронического гипопаратиреоза. В первом случае аденома ОЩЖ располагалась эктопически, в связи с чем была выполнена видеоторакоскопия. Однако, в анамнезе у данной больной ранее проводилась тиреоидэктомия по поводу диффузного токсического зоба, в ходе которой, возможно, были удалены нормальные ОЩЖ, что и послужило причиной для развития гипопаратиреоза. Во втором случае хронический гипопаратиреоз развился у пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа (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. При углублённом обследовании этих больных были выявлены следующие особенности:

1. Случай №1. Больная К., 31 года. По результатам ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином была выявлена аденома левой нижней ОЩЖ, в связи с чем проведена

селективная ПТЭ. Однако, имела место персистенция ПГПТ и впоследствии был диагноз установлен диагноз МЭН1. После чего при выполнении повторной ПЭТ/КТ были выявлены образования с гиперметаболизмом ^{11}С-холина в проекции левой верхней и правых верхней и нижней ОЩЖ.

2. Случай №2. Больная М., 56 лет. Согласно данным УЗИ, МСКТ с контрастированием и ПЭТ/КТ с 11С-метионином, была выявлена эктопированная аденома ОЩЖ. После проведения селективной ПТЭ отмечалось адекватное снижение уровня интраоперационного ПТГ. Однако, при лабораторном контроле через 6 месяцев была подтверждена персистенция ПГПТ.

3. Случай №3. Больная П., 66 лет. После выполнения ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и двусторонней ревизии шеи была удалена аденома правой верхней ОЩЖ. Однако, после операции сохранялся повышенный уровень ПТГ и кальция крови. При повторной процедуре ПЭТ/КТ с ^{11}С-холином была диагностирована аденома ОЩЖ на уровне тела С6 позвонка, прилежащая к задней стенке пищевода. Была выполнена повторная ПТЭ, в ходе которой была удалена аденома ОЩЖ, что привело к стойкой нормализации уровня кальция и ПТГ.

4. Случай №4. Больная А., 65 лет. Согласно данным УЗИ, МСКТ с контрастным усилением и ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином, было выявлено образование в области правой нижней ОЩЖ. Интраоперационно на фоне тотального узлового поражения ЩЖ дифференцировать аденому ОЩЖ оказалось затруднительно. В связи с этим, была выполнена правосторонняя гемитиреоидэктомия, в ходе которой удалена правая доля ЩЖ с фиксированным к её нижнему полюсу образованием. Гистологическое исследование подтвердило наличие аденомы ОЩЖ. Однако, после ПТЭ сохранялась гиперкальциемия на фоне повышенного уровня ПТГ. С учетом возраста больной, степени гиперкальциемии, асимптомного течения заболевания от повторного оперативного лечения было принято решение воздержаться, в связи с чем топическую диагностику не выполняли.

Случай №5. Больная П., 63 года. В пятом случае у пациентки с подозрением на

полигландулярное поражение ОЩЖ по данным ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином было выявлено несколько образований: с интенсивным гиперметаболизмом аминокислот – левая верхняя ОЩЖ (14,0×10,0×25,0 мм), с незначительным накоплением РФЛП – левая нижняя ОЩЖ (8,2×6,4×8,9 мм), правая верхняя ОЩЖ (6,1×3,1×1,4 мм), правая нижняя ОЩЖ (7,2×4,7×5,2 мм). С учётом риска гипопаратиреоза после ПТЭ было принято решение о левосторонней ревизии шеи. В ходе операции удалены две левые ОЩЖ. По данным гистологического исследования была обнаружена аденома левой верхней ОЩЖ и левая нижняя ОЩЖ типичного гистологического строения. Интраоперационно отмечалось адекватное снижение уровня ПТГ, однако спустя 6 месяцев после операции зафиксировано повышение ПТГ и кальция крови на фоне нормального уровня 25(OH)D. Результаты ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином данного больного представлены на рисунке 7.

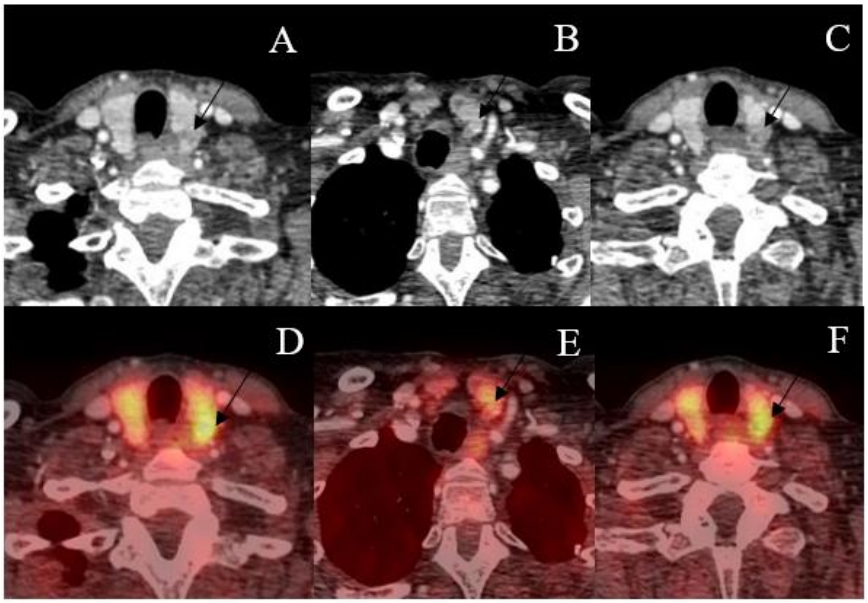


Рисунок 7 – Результаты ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином. Больной П., 63 года

Примечание. (A) КТ-изображение, соответствующие правой нижней ОЩЖ, указано стрелкой (B) ^{11}С-метионин позитивное образование, соответствующие правой нижней ОЩЖ, указано стрелкой (C) КТ-изображение, соответствующие левой нижней ОЩЖ, указано стрелкой (D) ^{11}С-метионин позитивное образование, соответствующие левой нижней ОЩЖ, указано стрелкой (E) КТ-изображение,

соответствующие левой верхней ОЩЖ, указано стрелкой (F) ^{11}C-метионин позитивное образование, соответствующие левой верхней ОЩЖ, указано стрелкой.

5. Случай №6. Больная Н., 66 года. В шестом случае пациентка перенесла удаление аденомы ОЩЖ ранее, однако, сохранялась персистенция заболевания. В связи с этим было выполнено ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином, по результатам которого визуализировались два образования: Первое – с умеренным гиперметаболизмом ^{11}C-метионина (7,0×4,0×9,5 мм), расположенное параэзофагеально, краниальнее верхнего полюса правой доли ЩЖ. Второе – с незначительным гиперметаболизмом ^{11}C-метионина (18×16×13 мм), локализующееся параэзофагеально, соответствующее нижней левой ОЩЖ. Оба образования были удалены в ходе ПТЭ. Гистологическое исследование подтвердило наличие эктопированных аденом ОЩЖ. Однако, впоследствии уровень ПТГ повысился на фоне нормокальциемии и уровня 25(OH)D 52,8 нг/мл. Повторная ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином не выявила патологических изменений ОЩЖ.

6. Случай №7. Больная Ш., 75 лет. В седьмом случае у пациентки по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C-холином было выявлено два контралатеральных образования с умеренным и низким накоплением РФЛП. В ходе ПТЭ было удалено одно из них. От ревизии шеи было принято решение воздержаться, учитывая адекватное снижение уровня интраоперационного ПТГ. Однако, спустя 6 месяцев после операции было обнаружено повышение уровня ПТГ на фоне нормокальциемии и нормального уровня 25(OH)D.

7. Случай №8. Больная К., 66 лет. Персистенция заболевания наблюдалась у пациентки после удаления двух аденом ОЩЖ, выявленных по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C-холином. При повторном проведении ПЭТ/КТ с ^{11}C-холином впервые было обнаружено образование в области правой подчелюстной слюнной железы с интенсивным гиперметаболизмом аминокислот. Результаты ПЭТ/КТ данного больного представлены на рисунке 8.

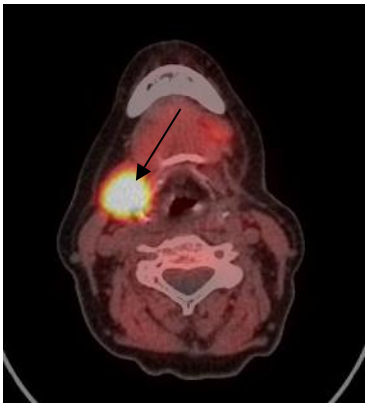


Рисунок 8 – Результаты ПЭТ/КТ с ^{11}С-холином. Больной К., 66 лет.

Образование правой подчелюстной слюнной железы (указано стрелкой)

Дополнительно, у двух пациентов в течение первых шести месяцев после операции наблюдалось снижение уровня ПТГ и кальция в крови. Однако, при дальнейшем контроле выявлено повторное повышение уровня ПТГ, что было расценено как рецидив заболевания.

Следует отметить тот факт, что результаты ПЭТ/КТ у большинства больных продемонстрировали наличие эктопированных или множественных аденом ОЩЖ.

Результаты оперативного лечения первичного гиперпаратиреоза представлены на рисунке 9.

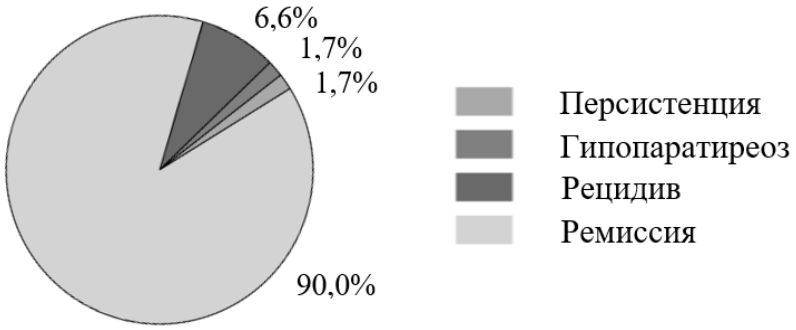


Рисунок 9 – Результаты наблюдения за больными первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии (проспективный этап исследования)

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

Тем не менее, 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 позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией с ^{68}Ga-DOTA-пептидами.

В данном исследовании эта методика визуализации была выполнена 16 больным с ПГПТ. 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. Среди семи больных с МЭН1 четырем ранее выполнялась ПТЭ и они обследовались в связи с рецидивом ПГПТ, а у троих ПГПТ был выявлен впервые. Всем больным были выполнены инструментальные исследования с целью визуализации источников гиперпродукции ПТГ (УЗИ органов шеи, субтракционная сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом и ^{99m}Tc-натрия пертехнетатом, и/или МСКТ, и/или ПЭТ/КТ с ^{11}C-метионином или ^{11}C-холином). А также, дополнительно проведена ПЭТ/КТ ^{68}Ga-DOTA-пептидами: с ^{68}Ga-DOTA-TATE (n = 14) или с ^{68}Ga-DOTA-NOC (n = 2). За время наблюдения 12 больным выполнена ПТЭ, которым при проведении гистологического исследования дополнительно выполнено ИГХ с оценкой экспрессии SST2 и SST5. Результаты визуализации аденом ОЩЖ с помощью ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами

№	Пол	Возраст, лет	МЭН 1	^{68}Ga-DOTA-пептид	Размер аденомы, мм	Накопление	SUVlbm max	Гистологический результат
1	М	51	Да	TATE	6,5x7,0x21,0	Нег.	-	Аденома
2	Ж	41	Да	TATE	8,5x5,5x14,0	Поз.	5,62	-
3	Ж	45	Да	TATE	14,0x6,5x29,0	Поз.	5,79	-
					9,2x5,4x13,2	Нег.	-	-
4	Ж	36	Да	TATE	14,0x11,0x9,0	Поз.	3,61	Аденома
					7,0x6,0x12,0	Нег.	1,26	Атипичная аденома
					4,0x3,0x3,0	Нег.	-	Аденома
5	Ж	56	Да	TATE	8,5x5,5x7,0	Поз.	1,18	Аденома
6	М	53	Да	TATE	10,0x5,0x7,0	Поз.	1,59	Гиперплазия
					15,0x10,0x23,0	Поз.	2,37	Парная гиперплазия
					14,0x10,0x24,0	Поз.	4,19	Гиперплазия
7	Ж	21	Да	TATE	8,0x4,0x13,0	Нег.	-	Аденома
					5,0x6,0x6,0	Нег.	-	Аденома
					6,0x7,0x8,0	Нег.	-	Аденома
8	М	53	Нет	TATE	15,0x10,0x18,0	Поз.	2,02	Аденома
					27,0x9,0x12,0	Поз.	3,17	Аденома
9	Ж	68	Нет	TATE	8,0x7,0x13,0	Поз.	2,18	Аденома
10	М	66	Нет	TATE	22,0x13,0x16,0	Поз.	2,87	Аденома
					44,0x48,0x54,0	Поз.	5,91	Атипичная аденома
11	Ж	81	Нет	TATE	13,0x12,0x8,0	Поз.	4,35	Аденома
					8,5x7,0x5,0	Поз.	2,17	Аденома
12	Ж	63	Нет	TATE	5,1x5,0x6,7	Поз.	1,71	-
					5,9x3,7x5,3	Поз.	1,56	-
13	Ж	54	Нет	NOC	18,0x22,0x27,0	Поз.	2,85	Аденома
14	Ж	65	Нет	TATE	20,0x11,0x44,0	Поз.	6,84	-
15	Ж	71	Нет	NOC	18,0x10,0x22,0	Поз.	4,94	Аденома
16	Ж	71	Нет	TATE	27,0x26,0x41,0	Поз.	2,72	Атипичная аденома

Примечание: Ж – женский пол; М – мужской пол; МЭН1 – синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа; TATE – [68Ga]-DOTA-TATE; NOC – [68Ga]-DOTA-NOC; Нег. – отсутствие накопления [68Ga]-DOTA-пептидов; Поз. – позитивное накопление [68Ga]-DOTA-пептидов; SUVlbm max – максимальное значение стандартизированного показателя захвата [68Ga]-DOTA-пептидов, нормализованное на безжировую массу тела.

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. Стоит отметить, что все ПЭТ-негативные аденомы имели место у больных с МЭН1. С учетом того, что за время наблюдения ПТЭ была выполнена в 12 случаях, гистологическая верификация результатов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами проводилась лишь в 12 случаях: было обнаружено 21 аденома/гиперплазия ОЩЖ. Стоит отметить, что все 15 образований, характеризующиеся гипераккумуляцией ^{68}Ga-DOTA-пептиды оказались аденомами ОЩЖ, а среди шести ^{68}Ga-DOTA-негативных аденом ОЩЖ четыре удалось выявить лишь при проведении двусторонней ревизии шеи. Результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-TATE и ^{11}C-холином Больного №6 представлены на рисунке 10.

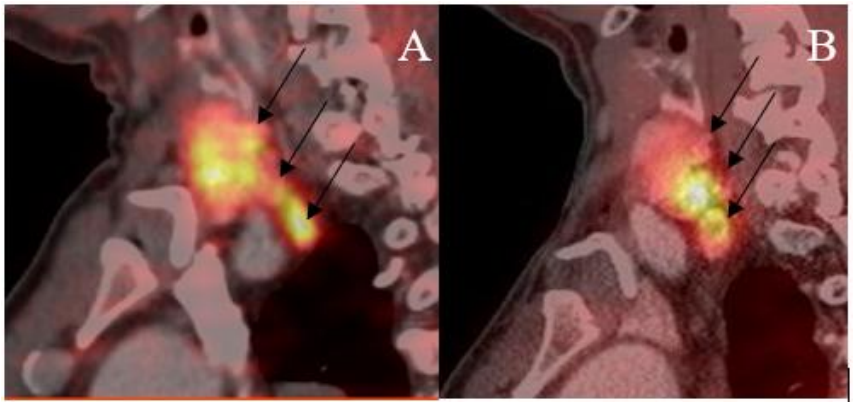


Рисунок 10 – Результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-TATE и ^{11}C-холином. Больной Н., 53 года

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.

Всем больным была проведена оценка экспрессии SST2 и SST5 с использованием метода ИГХ, результаты которой представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Экспрессия соматостатиновых рецепторов 2 и 5 типа по данным иммуногистохимического исследования у больных первичным гиперпаратиреозом

№	Пол	Возраст, лет	[68Ga]-DOTA-пептид	Накопление	Экспрессия SST2		Экспрессия SST5	
					Эндотелиальная	Мембранная	Эндотелиальная	Мембранная
1	М	51	TATE	-	-	-	+	+
2	Ж	36	TATE	+	+	-	+	+
3	Ж	56	TATE	+	-	-	+	+
4	М	53	TATE	+	-	-	+	+
5	Ж	21	TATE	-	-	-	+	+
6	М	53	TATE	+	-	-	+	+
7	Ж	68	TATE	+	-	-	+	-
8	М	66	TATE	+	+	-	+	-
9	Ж	81	TATE	+	-	-	+	+
10	Ж	54	NOC	+	+	-	+	-
11	Ж	71	NOC	+	+	-	+	-
12	Ж	71	TATE	+	+	-	+	+

Примечание: Ж – женский пол; М – мужской пол; TATE – ^{68}Ga-DOTA-TATE; NOC – ^{68}Ga-DOTA-NOC; «-» – отсутствие накопления ^{68}Ga-DOTA-пептидов; «+» – позитивное накопление ^{68}Ga-DOTA-пептидов; SST2 – соматостатиновые рецепторы 2 подтипа; SST5 – соматостатиновые рецепторы 5 подтипа; «+» – позитивное окрашивание; «-» – негативное окрашивание.

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. Как видно из данных, представленных в таблице 15, 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.

На рисунке 11 приведены примеры эндотелиального и мембранного окрашивания SST5.

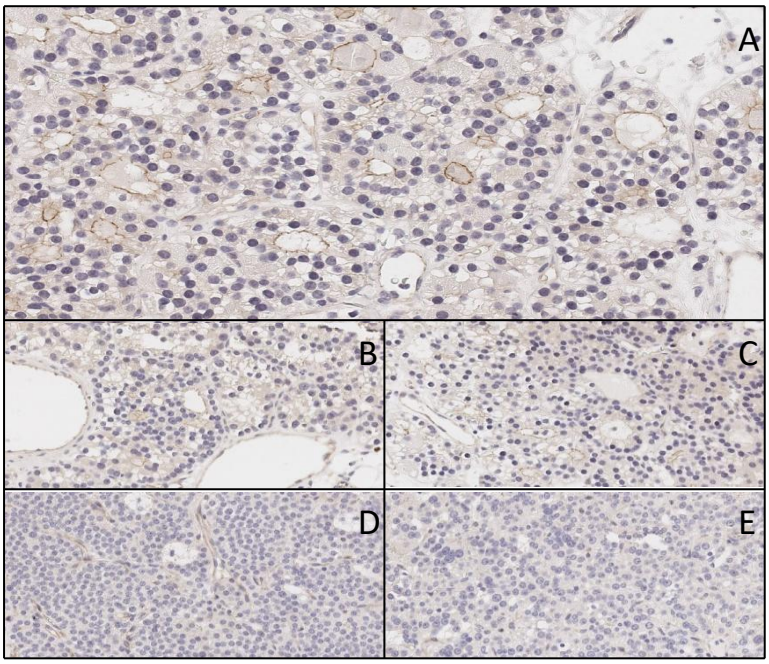


Рисунок 11 – Результаты иммуногистохимического исследования аденом околощитовидных желез

Примечание. (A) SST5-положительное окрашивание паратироцитов – «+++». (B) SST-положительное окрашивание паратироцитов – «++». (C) SST5-положительное окрашивание паратироцитов – «+». (D) SST5-негативное окрашивание паратироцитов – «-». (E) SST5-положительное эндотелиальное окрашивание.

Таким образом, полученные данные подтвердили, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами позволяет выявлять как спорадические аденомы ОЩЖ, так и аденомы, ассоциированные с MEN1. Накопление ^{68}Ga-DOTA-пептидов в аденомах ОЩЖ, вероятнее всего, обусловлено наличием соматостатиновых рецепторов, экспрессируемыми эндотелиоцитами. При этом по результатам исследования диагностического преимущества ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами по сравнению с другими методами визуализации выявлено не было.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В структуре эндокринных заболеваний ПГПТ занимает третье место по распространённости, уступая только сахарному диабету и патологии щитовидной железы [11]. Благодаря высокой доступности методов лабораторной диагностики в ряде стран заболевание удаётся выявлять на этапе изолированного возникновения лабораторных нарушений. В связи с чем в последние десятилетия отмечается как тенденция к преобладанию асимптомных форм заболевания, так и рост выявляемости ПГПТ [11, 15]. Последнее в свою очередь приводит и к росту абсолютного числа пациентов с рецидивирующим и персистирующим течением ПГПТ [26]. По данным исследований последних лет в общей популяции распространенность ПГПТ составляет около 1% [99]. Однако, чаще всего ПГПТ встречается у женщин постменопаузального возраста, среди которых распространенность заболевания достигает 2,1%. В Российской Федерации встречаемость ПГПТ на 100 тыс. населения составляет 1,3 случая, в Москве – 7,6 случая, в Московской области – 6,1 случая [6].

По данным литературы, большинство больных ПГПТ составляет женщины, а соотношение мужчин к женщинам составляет 1:4 [32]. По результатам проведённого ретроспективного анализа отмечалось несколько более выраженное преобладание женщин, они составили 89,9% от общего числа больных, что соответствует соотношению 1:9. Эти результаты соответствуют данным Российского регистра больных ПГПТ, где 90,7% больных представлено женщинами [10], а также подтверждаются международными исследованиями [60].

Следует подчеркнуть, что в большинстве случаев ПГПТ диагностируется у лиц старше 50 лет. Развитие заболевания в более молодом возрасте характерно для наследственных форм заболевания [2]. В рамках настоящего исследования было выявлено, что 72,6% больных были старше 55 лет, а медиана возраста составила 62 года.

Как было отмечено ранее, в странах, где определение уровня кальция включено в лабораторный минимум при первичном обращении больных, в структуре ПГПТ преобладает асимптомная форма заболевания. Такие тенденции отмечаются в Европе и Северной Америке [26]. В Российской Федерации по-прежнему у большинства больных имеет место манифестная форма болезни [15]. По результатам ретроспективного анализа клинические проявления ПГПТ выявлялись в 77,8% случаев. Манифестное течение ПГПТ проявлялось в форме поражения почек (нефролитиаз, нефрокальциноз – почечная форма), костной ткани (остеопороз, патологические переломы, ФКО – костная форма) либо их сочетанием [15, 43]. Кроме того, у части больных могут отмечаться эрозивные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта [11]. Однако, сведения о распространенности тех или иных форм ПГПТ остаются неоднозначными. Например, в исследовании, проведённом в Индии, почечная форма встречалась у 23,8% больных [83], тогда как по данным британского регистра МКБ обнаруживается лишь у 1,5% больных [71]. По данным же нами проведенного ретроспективного анализа нефролитиаз или нефрокальциноз имели место в 46,6% случаев. В отношении поражений костной ткани прослеживаются сходные тенденции. Так, в Индии остеопороз выявлялся у 32% больных [83], тогда как в Великобритании остеопороз регистрировался в 11,2% случаев [71]. Распространённость поражения костной ткани с патологическими переломами в анамнезе или ФКО нередко зависит от региона. По данным индийского исследования низкотравматичные переломы отмечались у 4,5% больных, а ФКО – у 4,1%. В то же время частота выявления «бурых опухолей» в США настолько низкая, что в большинстве медицинских центров не рекомендуется выполнение рентгенологического исследования костей у больных ПГПТ [75]. В рамках настоящего исследования остеопороз был выявлен у 39,9% больных, патологические переломы выявлены у 14,3% больных, а ФКО – лишь в 4,5% случаев.

В соответствии с классическими представлениями считается, что в 85-90% случаев причиной возникновения ПГПТ является одиночная аденома ОЩЖ, в 5-10%

случаев – множественные аденомы или гиперплазия нескольких или всех ОЩЖ, а в 1% – аденокарцинома ОЩЖ [15]. Однако, по данным последних исследований доля множественного поражения ОЩЖ возросла до 15%, в первую очередь это связано с ранней выявляемостью персистенции заболевания [58]. Так, по некоторым данным частота персистенции ПГПТ достигает 22% [26]. Также, в некоторых случаях возникают рецидивы заболевания, частота которых, согласно ряду авторов, может достигать 15% [26]. Совершенствование методов топической диагностики ПГПТ позволяет выявлять множественные аденомы ОЩЖ, в том числе имеющие эктопическое расположение. При проведении ретроспективного исследования было показано, что при применении традиционных методов топической диагностики, а именно УЗИ, МСКТ и сцинтиграфии, по данным гистологического исследования в 6,5% случаев были выявлены множественные аденомы ОЩЖ, а в 12,4% – эктопированные. Однако, через год после ПТЭ в 24,1% случаях имела место персистенция заболевания, которая в основном отмечалась у больных после удаления одиночной аденомы ОЩЖ, а именно, в 19,3% случаев. В то же время, на этапе проспективного исследования, включение в диагностический алгоритм ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином/^{11}С-холином позволило идентифицировать в дооперационный период множественные аденомы ОЩЖ у 14,7% пациентов с ПГПТ, которые в ходе хирургического лечения были удалены. По данным ПЭТ/КТ эктопическое расположение обнаружено как у одиночных (26,7%), так и у множественных (8,3%) аденом ОЩЖ. Персистенция же заболевания отмечалась лишь у восьми больных (6,6 %). Полученные данные свидетельствуют в пользу того факта, что использование современных методов визуализации, а именно ПЭТ/КТ, позволяет повысить точность при диагностике множественных и эктопированных аденомах ОЩЖ.

Несмотря на то, что в последние десятилетия активно обсуждаются применения дополнительных технологий медицинской визуализации аденом ОЩЖ, включая ПЭТ/КТ с применением различных РФЛП, исследования, направленные на сравнительную оценку методов визуализации при ПГПТ, крайне малочисленны, а их

результаты довольно противоречивы. В одном из ретроспективных наблюдений чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином составила 73,3% при пересчёте на образование (11/15) [28]. В другом исследовании, в которое было включено 28 больных ПГПТ с отрицательными результатами традиционных методов визуализации, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином достигла 72% [69]. Ещё одна работа аналогичного дизайна показала чувствительность, специфичность и общую диагностическую точность ПЭТ/КТ с ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином на уровне 79%, 75% и 79% соответственно. Следует отметить, что в описанное выше исследование было включено всего 38 больных с неубедительными или отрицательными результатами УЗИ и сцинтиграфии [70]. Таким образом, согласно литературным данным, показатели чувствительности ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином варьируют от 71,4% до 91,7%, а специфичности – от 50% до 75% и превосходят аналогичные характеристики традиционных методов топической диагностики ПГПТ [5, 16, 28, 70, 74]. В отношении ПЭТ/КТ с ^{11}С-холином особый интерес представляют результаты крупного проспективного исследование, включившее 100 пациентов с установленным диагнозом ПГПТ [80]. Всем больным проводили субтракционную сцинтиграфию с применением ОФЭКТ/КТ и планарной визуализации, а также ПЭТ/КТ с ^{11}С-холином, после чего выполнялась ПТЭ. Чувствительность ПЭТ/КТ составила 82%, тогда ОФЭКТ/КТ – 87% [80]. По данным другого ретроспективного исследования были проанализированы данные 36 больных ПГПТ с дискордантными результатами субтракционной сцинтиграфии и УЗИ органов шеи. В этой группе больных чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}С-холином достигала 97 % [22]. По данным работы, проведенной во главе с Ouak и соавт., было продемонстрировано, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F-холином составляет 82% (95% ДИ, 62%-93%), что выше чем при проведении ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Тс-сестамиби – 63% (95% ДИ, 42%-80%), дополнительно было показано, что использование ПЭТ/КТ при диагностике аденом ассоциировано со снижением частоты персистенции ПГПТ с 44% до 15% [46]. Результаты других исследований со сходным дизайном также продемонстрировали

сопоставимые показатели чувствительности. По данным результатов проведенного проспективного исследования чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином составила 94% (95% ДИ: от 90% до 100%), а специфичность – 85% (95% ДИ: от 80% до 90%), что достоверно превосходило аналогичные показатели УЗИ и МСКТ органов шеи, а также субтракционной сцинтиграфии. 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.

В настоящее время исследования, посвящённые сравнению различных РФЛП при проведении ПЭТ/КТ у больных ПГПТ, крайне малочисленны. Существует лишь один метаанализ, выполненный Bioletto и соавт. (2021 г.), включивший 22 исследования, направленных на оценку диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином и ^{18}F-холином [37]. По его результатам, чувствительность ПЭТ/КТ с использованием ^{18}F-холина оказалась выше, в то время как показатели специфичности при применении обоих РФЛП были сопоставимы. Тем не менее, исследование имеет определённые ограничения, вследствие чего нельзя сделать окончательный вывод о безусловном преимуществе ПЭТ/КТ с ^{18}F-холином по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{11}С-метионином. В проведенном нами исследовании чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ при использовании обоих РФЛП были сопоставимыми, а выявленные незначительные различия не достигли статистической значимости. Следует подчеркнуть тот факт, что сравнение методов было выполнено на большей выборке пациентов ПГПТ, чем в предыдущих исследованиях, что подчеркивает его уникальность и новизну.

Стоит отметить, что при анализе публикаций, оценивающих качество визуализации с учетом анализа интенсивности накопления ^{11}С-метионина и ^{11}С-холина в аденомах ОЩЖ, обнаружено не было. По данным настоящего проспективного исследования при сравнении диагностической эффективности ПЭТ/КТ с 11 С-метионином и ПЭТ/КТ медиана КДН ^{11}С-холина в аденомах ОЩЖ составила 2,3 (1,6;3,2), а с ^{11}С-метионином – 2,5 (1,9;3,6). Значимой разницы между

накоплением двух РФЛП в аденомах ОЩЖ получено не было, что свидетельствует о сопоставимом качестве ПЭТ изображений.

Дополнительно, в случаях сочетанного наличия аденом ОЩЖ и НЭО различных локализаций больным ПГПТ может выполняться ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами. В последнее время все чаще выполняется данное исследование, в связи с ростом выявляемости НЭО. Несмотря на относительно частую встречаемость НЕО в сочетании с ПГПТ, в том числе у больных МЭН1 и МЭН2, имеются лишь данные единичных исследований, уточняющих диагностический потенциал ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами при визуализации аденом ОЩЖ [24, 35]. Однако, следует отметить, что в приведенных исследованиях ПЭТ/КТ выполнялась с целью диагностики НЕО, а локализация аденом ОЩЖ была лишь дополнительной задачей. В то же время работ, целью которых являлась бы оценка диагностической точности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами при визуализации аденом ОЩЖ, ранее не проводилось. По данным литературы имеются указания в пользу того, что аденомы ОЩЖ способны накапливать ^{68}Ga-DOTA-пептиды. Возможность использования данного метода, может быть объяснена экспрессией SST в ткани ОЩЖ. Так, в исследовании 2021 года было показано, что по результатам ИГХ в клетках нормальной ткани ОЩЖ отсутствовала экспрессия SST, в то время как в опухолях ОЩЖ – напротив, были экспрессированы все подтипы SST. Показано, что цитоплазматическая экспрессия SST 1 и 5 подтипов максимальна в опухолях ОЩЖ по сравнению с другими подтипами рецепторов [88]. Дополнительно, данные о наличии экспрессия SST 1 и 5 подтипов позволяет рассматривать возможность применения аналогов соматостатина в том числе для снижения уровня ПТГ, что является крайне актуальным задачей, в связи с тем, что количество больных, получающих терапию аналогов соматостатина растет, и немалую часть среди них составляют пациенты с сопутствующей патологией в виде ПГПТ. По данным литературы имеются лишь единичные, противоречивые результаты исследований. Так, более ранние работы указывают на отсутствие эффекта терапии АС на уровень ПТГ и кальция крови у больных ПГПТ [62]. В то время как

результаты более поздних исследований подтвердили возможность использования АС при персистенции ПГПТ у больных МЭН1 [41].

В рамках настоящего исследования у 16 больных было выполнено ПЭТ/КТ с ^{68}Ga-DOTA-пептидами. По результатам проспективного исследования среди с 27 аденомами ОЩЖ 20 аденом продемонстрировали высокий уровень накопления ^{68}Ga-DOTA-пептидов, остальные семь аденомы ОЩЖ без накопления РФЛП в трех случаях были обнаружены другими методами визуализации и в четырех случаях лишь во время ПТЭ. Все ^{68}Ga-DOTA-TATE-негативные аденомы имели место у больных с МЭН1. При сопоставлении результатов ПЭТ/КТ и ИГХ было выявлено, что 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 трех из двенадцати случаев. 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, полученные данные продемонстрировали, что в аденомах ОЩЖ имеет место гиперфиксация ^{68}Ga-DOTA-пептидов, которая не обусловлена мембранной экспрессией SST2, а, вероятно, реализуется за счет эндотелиальной экспрессии SST2 или перекрестной фиксации ^{68}Ga-DOTA-TATA на SST5. Подтверждение возможности аденом ОЩЖ накапливать ^{68}Ga-DOTA-пептиды при выполнении ПЭТ/КТ, позволяет уменьшить число методов визуализации аденом ОЩЖ у больных с НЕО различных локализаций, что снизит лучевую нагрузку, уменьшит экономические затраты, а также время, затрачиваемое на диагностический поиск. Дополнительно, при отсутствии клинических проявлений ПГПТ, наличие случайно выявленного очага накопления ^{68}Ga-DOTA-пептидов в проекции ОЩЖ, может явиться причиной для проведения дообследования на предмет исключения ПГПТ.

Дополнительным фактором, которые нужно принимать во внимание у больных ПГПТ, является наличие множественных аденом в рамках наследственных

синдромов, с учетом отсутствия клинических или биохимических критериев полигландулярного поражения ОЩЖ выделить группу больных ПГПТ, которые требуют обследования на предмет множественного поражения, не представляется возможным. В связи с чем исследования в данной области остаются своевременным и актуальным. Известно, что множественные аденомы ОЩЖ часто встречается у больных с наследственными формами ПГПТ. С учетом того, что не все пациенты с наследственным формами ПГПТ имеют типичный семейный анамнез или клинические проявления диагностика семейный форм ПГПТ должна основываться в первую очередь на результатах молекулярно-генетического тестирования. Известно, что у больных с наследственными формами ПГПТ обнаруживаются мутациями в следующих генах: *MEN1, RET, CDC73, GCM2, CASR, CDKN1B, CTNNB1, RIZ, CCND1, RB1, GSK3β, AXIN1, APC, SNRPB, MAPK8IP3, TMEM87A*. Однако, хорошо изученными остаются лишь *MEN1, RET, CDC73*. Клиническое течение заболевания в существенной мере определяется этиологическим фактором, а именно мутацией в том или ином гена. Исходя из этого, выявление наследственных форм ПГПТ позволяет подтвердить точный диагноз и выполнить обследование на предмет других компонентов наследственных синдромов. В зависимости от установленного диагноза определяются тактика хирургического лечения и сроки послеоперационного наблюдения. По мере развития генетических исследований и повышения их доступности, накапливаются новые подтверждения генетической гетерогенности больных с наследственными формами ПГПТ. Однако, такие исследования немногочисленны. По мнению экспертов с целью изучения генетического профиля больных ПГПТ перспективно использование NGS, в связи с тем, что данный метод позволяет охватывать широкий спектр генов. NGS становится крайне полезным инструментом в поиске новый генов, варианты которых могут быть ассоциированы с развитием ПГПТ.

Такой подход был применен в исследовании, проведенном Song и соавт. [50], была выполнена NGS лейкоцитарной ДНК с использованием целевой панели,

содержащей 8 генов (*MEN1, RET, CDKN1B, CASR, CDC73, GNA11, AP2S1, GCM2*), по результатам данного исследования встречаемость наследственных форм ПГПТ составила 18,8% (74/394). По результатам другого исследования Park и соавт. [52], где выполнялось NGS лейкоцитарной ДНК с использованием целевой панели, включающей 400 генов, было показано, что у 13 (12,1%) 107 больных ПГПТ имеют место патогенные или вероятно патогенные варианты исследуемых генов. Таким образом, результаты упомянутых исследований подчеркивают необходимость проведения дополнительных исследований с применением расширенных и модифицированных панелей целевого обогащения генов, а также указывают на целесообразность выполнения систематического генетического скрининга, с целью уточнения встречаемости наследственного форм ПГПТ.

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали, что при проведении генетического тестирования на МЭН1 у 20 (23,3 %) из 86 больных были выявлены патогенные или вероятно патогенные варианты гена *MEN1*. Для этих пациентов был характерен молодой возраст, медиана возраста больных с подтверждённым диагнозом МЭН1 составила 41 год (35; 53). У восьми пациентов диагноз был установлен уже после выполнения ПТЭ, при этом была удалена только одна или несколько ОЩЖ. Впоследствии у пяти из них был зарегистрирован рецидив ПГПТ. Дополнительно, у них также имели место и другие компоненты МЭН1, помимо ПГПТ, и включали аденому гипофиза (n = 11), нейроэндокринные опухоли 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. При проведении NGS ДНК лейкоцитов периферической крови с использованием целевой панели генов, ассоциированных с развитием нейроэндокринных опухолей, у 12 из 39 больных фенокопий МЭН1 были обнаружены варианты в ряде генов: в двух случаях – в генах, ранее описанных в связи с развитием ПГПТ (*APC* и *RET*); десяти случаях – в генах, ранее не ассоциированных с ПГПТ (*NF1* (n = 2), *ZNRF3* (n = 1), *CDH1* (n = 3), *SDHB*

(n = 1), *SPRED1* (n = 1), *TP53* (n = 1), *PTEN* (n = 1) и *ATP1A1* (n = 1), в том числе в двух случаях были выявлены комбинации вариантов в нескольких генах (*CDH1 + ABCC8* и *SPRED1 + KCNJ11 + CDH1*). При дополнительном анализе опухолевой ДНК в четырёх случаях (*NF1, ZNRF3, CDH1* и *APC*) был выявлен только ранее обнаруженный герминальный вариант. В двух случаях (*CDH1 + ABCC8* и *TP53*), помимо герминального варианта, был дополнительно выявлен соматический вариант гена *MEN1*. Полученные данные подтверждают, что перечень генов, ассоциированных с развитием множественных аденом околощитовидных желез, как причины возникновения первичного гиперпаратиреоза шире, чем предполагалось ранее.

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}С-метионином и ^{11}С-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 предполагалось 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 околощитовидных желез, 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 СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ГПТ-ОЧ – синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИМТ – индекс массы тела

иоПТГ – интраоперационный уровень ПТГ

МПК – минеральная плотность кости

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЭН1 – синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа

НЭО – нейроэндокринная опухоль

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОЩЖ – околощитовидные железы

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПТЭ – паратиреоидэктомия

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией

рПТГ – рецептор паратиреоидного гормона

рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации

РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФКО – фиброзно-кистозный остеит

ФРФ-23 – фактор роста фибробластов

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D

NGS – высокопроизводительное секвенирование

SST2 – соматостатиновый рецептор 2 подтипа

SST5 – соматостатиновый рецептор 5 подтипа

SUVlbm max – максимальное значение стандартизированного показателя захвата, нормализованное на безжировую массу тела

VUS – вариант неясной клинической значимости

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бирюкова, Е. В. Гиперкальциемия как актуальная междисциплинарная проблема: вопросы диагностики и терапии / Е. В. Бирюкова, М. В. Шинкин // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 52. – С. 14–24.

2. Горбачева, А. М. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза / А. М. Горбачева, А. К. Еремкина, Н. Г. Мокрышева // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 23–34.

3. Кацобашвили, И. А. Клинический случай синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа / И. А. Кацобашвили, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова // Эндокринная хирургия. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 43.

4. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 5–99.

5. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе: обзор литературы / К. Ю. Слащук, М. В. Дегтярев, П. О. Румянцев [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 153–174.

6. Мокрышева, Н. Г. Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое строение / Н. Г. Мокрышева, Ю. А. Крупинова, И. А. Воронкова // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 17–187.

7. Мокрышева, Н. Г. Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды: обзор литературы / Н. Г. Мокрышева, Ю. А. Крупинова, Е. В. Ковалева // Вестник РАМН. – 2019. – Т. 74, № 2. – С. 136–144.

8. Молекулярно-генетические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста / Е. О. Мамедова, Н. Г. Мокрышева, Е. А. Пигарова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 4–11. – DOI: 10.14341/probl20166224-11.

9. Особенности диагностики и лечения пациентов с дефицитом витамина D

в условиях реальной клинической практики / Е. А. Пигарова, В. С. Глазьева, А. А. Поваляева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 151–160.

10. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра / Н. Г. Мокрышева, С. С. Мирная, Е. А. Добрева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 300–310.

11. 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.

12. Персистирующий первичный гиперпаратиреоз при эктопированных в средостение околощитовидных железах (клиническое наблюдение и отдалённые результаты) / В. Д. Паршин, А. В. Егоров, Л. И. Ипполитов [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 34–42.

13. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с 18F-фторхолином в топической диагностике опухолей околощитовидных желез и вторичных изменений костной ткани при гиперпаратиреоидной остеодистрофии: два клинических наблюдения / Н. Г. Мокрышева, Ю. А. Крупинова, М. Б. Долгушин [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 5. – С. 299–305.

14. Резолюция по итогам междисциплинарного экспертного совета «Профилактика и лечение ожирения» / Е. А. Трошина, Л. А. Суплотова, Т. Л. Каронова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 164–167.

15. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации: Первичный гиперпаратиреоз [Электронный ресурс]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/88_5 (дата обращения: 10.02.2026).

16. 11C-methionine PET/CT and conventional imaging techniques in the diagnosis of primary hyperparathyroidism / K. Pogosian, T. Karonova, D. Ryzhkova [et al.] // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2023. – Vol. 13, No. 4. – P. 2352–2363.

17. 18F-Fluorocholine PET/CT as first-line vs. second-line imaging method to localize parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism: "Game, Set, and Match" / G. Treglia, A. Piccardo, G. Paone [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2024. – Vol. 51, No. 12. – P. 3596–3599.

18. 18F-fluorocholine PET/CT imaging in primary hyperparathyroidism after negative or inconclusive cervical ultrasonography and 99mTc-MIBI scintigraphy / E. Pasini Nemir, S. Fares, I. Rogić [et al.] // Japanese Journal of Radiology. – 2025. – Vol. 43, No. 4. – P. 687–695.

19. 18F-fluorocholine PET/CT is more sensitive than 11C-methionine PET/CT for the localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism / C. Mathey, C. Keyzer, D. Blocklet [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2022. – Vol. 63, No. 5. – P. 785–791.

20. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism / K. Cheung, T. S. Wang, F. Farrokhyar [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2012. – Vol. 19, No. 2. – P. 577–583.

21. A pituitary macroadenoma cosecreting prolactin and growth hormone in a patient with multiple endocrine neoplasia type 4 / L. Green, M. Simpson, A. Bahri [et al.] // JCEM Case Reports. – 2025. – Vol. 3, No. 7. – P. luaf124.

22. A retrospective analysis of the diagnostic performance of 11C-choline PET/CT for detection of hyperfunctioning parathyroid glands after prior negative or discordant imaging in primary hyperparathyroidism / M. E. Noltes, S. Kruijff, L. Jansen [et al.] // EJNMMI Research. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 32.

23. A review of current clinical concepts in the pathophysiology, etiology, diagnosis, and management of hypercalcemia / C. R. Tonon, T. A. A. L. Silva, F. W. L. Pereira [et al.] // Medical Science Monitor. – 2022. – Vol. 28. – P. e935821.

24. Accuracy of [68Ga] DOTANOC PET/CT imaging in patients with multiple endocrine neoplasia syndromes / P. Sharma, A. Mukherjee, S. Karunanithi [et al.] // Clinical Nuclear Medicine. – 2015. – Vol. 40, No. 8. – P. e351–e356.

25. Activation of the calcium sensing receptor stimulates gastrin and gastric acid secretion in healthy participants / L. Ceglia, S. S. Harris, H. M. Rasmussen, B. Dawson-Hughes // Osteoporosis International. – 2009. – Vol. 20, No. 1. – P. 71–78.

26. Alnajmi, R. A. Y. Persistence and Recurrence of Primary Hyperparathyroidism / R. A. Y. Alnajmi, D. S. Ali, A. A. Khan // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol. 39, No. 2. – P. 101986.

27. An updated perspective of the clinical features and parathyroidectomy impact in primary hyperparathyroidism amid multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): focus on bone health / A. M. Gheorghe, M. Stanciu, I. C. Lebada [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2025. – Vol. 14, No. 9. – P. 3113.

28. Beggs, A. D. Localization of parathyroid adenomas using 11C-methionine positron emission tomography / A. D. Beggs, S. F. Hain // Nuclear Medicine Communications. – 2005. – Vol. 26. – P. 133–136.

29. Bilateral Neck Exploration May Not Reduce the Risk of Persistence but Shows a Perspective Advantage / D. Buzanakov, I. Sleptsov, A. Semenov [et al.] // Journal of the Endocrine Society. – 2021. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. A256.

30. Bone in parathyroid diseases revisited: evidence from epidemiological, surgical and new drug outcomes / A. Roumpou, A. Palermo, S. Tournis [et al.] // Endocrine Reviews. – 2025.

31. Changes in cognitive status after parathyroidectomy: a prospective panel study / M. Jovanovic, K. Tausanovic, N. Slijepcevic [et al.] // Updates in Surgery. – 2025.

32. Changing trends in clinical presentation of primary hyperparathyroidism across countries over time / D. Arjunan, S. Minisola, S. D. Rao [et al.] // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol. 39, No. 2. – P. 101980.

33. Clinical and molecular characterization of parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 / S. Lomelino Pinheiro, A. Saramago, B. M. Cavaco [et al.] // Endocrine Connections. – 2023. – Vol. 12, No. 9. – P. e220479.

34. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical

management / J. W. Kunstman, J. D. Kirsch, A. Mahajan [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2013. – Vol. 98, No. 3. – P. 902–912.

35. Comparison of 68Ga-DOTA-NaI3-octreotide/tyr3-octreotate positron emission tomography/computed tomography and contrast-enhanced computed tomography in localization of tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome / V. A. Patil, M. R. Goroshi, H. Shah [et al.] // World Journal of Nuclear Medicine. – 2020. – Vol. 19, No. 2. – P. 99–105.

36. Comparison of medical management versus parathyroidectomy in patients with mild primary hyperparathyroidism: A meta-analysis / K. A. Cironi, P. P. Issa, A. L. Albuck [et al.] // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15, No. 12. – P. 3085.

37. Comparison of the diagnostic accuracy of 18F-Fluorocholine PET and 11C-Methionine PET for parathyroid localization in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis / F. Bioletto, M. Barale, M. Parasiliti-Caprino [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2021. – Vol. 185, No. 1. – P. 109–120.

38. Costa-Guda, J. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: parathyroid tumors / J. Costa-Guda, A. Arnold // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2014. – Vol. 386, No. 1–2. – P. 46–54.

39. Curative parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism improves both systolic and diastolic cardiac dysfunction: a six-month follow-up study at a tertiary care hospital / A. Qadir, S. Purra, R. A. Misgar [et al.] // Clinical Endocrinology (Oxford). – 2025. – Vol. 102, No. 5. – P. 510–516.

40. Early events in the cellular formation of proparathyroid hormone / J. F. Habener, R. Maunus, P. C. Dee [et al.] // Journal of Cell Biology. – 1980. – Vol. 85, No. 2. – P. 292–298.

41. Effect of treatment with depot somatostatin analogue octreotide on primary hyperparathyroidism (PHP) in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) patients / A. Faggiano, L. B. Tavares, L. Tauchmanova [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2008. – Vol. 69, No. 5. – P. 756–762.

42. English, K. E. Genetics of hereditary forms of primary hyperparathyroidism / K. E. English, K. E. Lines, R. V. Thakker // Hormones (Athens). – 2024. – Vol. 23, No. 1. – P. 3–14.

43. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop / J. P. Bilezikian, A. A. Khan, S. J. Silverberg [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2022. – Vol. 37, No. 11. – P. 2293–2314.

44. Evidence of a stabilizing mutation of β-catenin encoded by CTNNB1 exon 3 in a large series of sporadic parathyroid adenomas / L. F. Starker, A. L. Fonseca, G. Akerström [et al.] // Endocrine. – 2012. – Vol. 42, No. 3. – P. 612–615.

45. Expanding the phenotype of multiple endocrine neoplasia type 5 (MEN5): pituitary gigantism, myelolipoma and familial pheochromocytoma due to a germline pathogenic MAX variant / A. Haider, J. Sundar, A. Beckers [et al.] // Endocrine. – 2025. – Vol. 88, No. 3. – P. 701–705.

46. F18-Choline PET/CT or MIBI SPECT/CT in the Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism: A Diagnostic Randomized Clinical Trial / E. Quak, A. Lasne-Cardon, M. Cavarec [et al.] // JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery. – 2024. – Vol. 150, No. 8. – P. 658–665.

47. F18-choline, a novel PET tracer for parathyroid adenoma? / E. Quak, S. Lheureux, Y. Reznik [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2013. – Vol. 98, No. 8. – P. 3111–3112.

48. Familial states of primary hyperparathyroidism: an update / F. Cetani, E. Dinoi, L. Pierotti, E. Pardi // Journal of Endocrinological Investigation. – 2024. – Vol. 47, No. 9. – P. 2157–2176.

49. Gardella, T. J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIII. The parathyroid hormone receptors – family B G protein-coupled receptors / T. J. Gardella, J. P. Vilardaga // Pharmacological Reviews. – 2015. – Vol. 67, No. 2. – P. 310–337.

50. Genetic and clinical screening for hereditary primary hyperparathyroidism in a

large Chinese cohort: a single-center study / A. Song, Y. Yang, Y. Jiang [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2023. – Vol. 38, No. 9. – P. 1322–1333.

51. Genomic profiling reveals the variant landscape of sporadic parathyroid adenomas in Chinese population / X. Tao, T. Xu, X. Lin [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2023. – Vol. 108, No. 7. – P. 1768–1775.

52. Germline mutations related to primary hyperparathyroidism identified by next-generation sequencing / H. S. Park, Y. H. Lee, N. Hong [et al.] // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P. 853171.

53. Goltzman, D. Physiology of parathyroid hormone / D. Goltzman // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2018. – Vol. 47, No. 4. – P. 743–758.

54. Goltzman, D. Physiology of the calcium–parathyroid hormone–vitamin D axis / D. Goltzman, M. Mannstadt, C. Marcocci // Frontiers of Hormone Research. – 2018. – Vol. 50. – P. 1–13. – DOI: 10.1159/000486060.

55. Grover, A. Heritable hyperparathyroidism: Genetic insights and clinical implications / A. Grover, S. Jha // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol. 39, No. 2. – P. 101984. – DOI: 10.1016/j.beem.2025.101984.

56. Guilmette, J. Parathyroid pathology / J. Guilmette, P. M. Sadow // Pathology. – 2019. – Vol. 12, No. 4. – P. 1007–1019.

57. Halperin, R. Progress report on multiple endocrine neoplasia type 1 / R. Halperin, A. Tirosh // Familial Cancer. – 2025. – Vol. 24, No. 1. – P. 15.

58. Heterogeneous parathyroid near-infrared autofluorescence patterns are associated with single adenomas in primary hyperparathyroidism / S. M. Lee, P. H. Dedhia, J. E. Phay // Head & Neck. – 2024. – Vol. 46, No. 3. – P. 592–598.

59. How to perform parathyroid 4D CT: tips and traps for technique and interpretation / J. K. Hoang, W. K. Sung, M. Bahl, C. D. Phillips // Radiology. – 2014. – Vol. 270, No. 1. – P. 15–24.

60. Htoo, S. T. Y. Management of Primary Hyperparathyroidism: Historical and

Contemporary Perspectives / S. T. Y. Htoo, N. E. Cusano // Endocrine Practice. – 2025.

61. Incidental finding of parathyroid adenoma with 11C-choline PET/CT / P. Mapelli, E. Busnardo, P. Magnani [et al.] // Clinical Nuclear Medicine. – 2012. – Vol. 37, No. 6. – P. 593–595.

62. Influence of somatostatin to biochemical parameters in patients with primary hyperparathyroidism / C. Hasse, A. Zielke, C. Bruns [et al.] // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. – 1995. – Vol. 103, No. 6. – P. 391–397.

63. Integrated whole-exome and transcriptome sequencing of sporadic parathyroid adenoma / Y. Hu, X. Zhang, O. Wang [et al.] // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – P. 631680.

64. Jha, S. Molecular and clinical spectrum of primary hyperparathyroidism / S. Jha, W. F. Simonds // Endocrine Reviews. – 2023. – Vol. 44, No. 5. – P. 779–818.

65. Kameda, Y. Cellular and molecular mechanisms of the organogenesis, development, and function of the mammalian parathyroid gland / Y. Kameda // Cell and Tissue Research. – 2023. – Vol. 393, No. 3. – P. 425–442.

66. Kenkre, J. S. The bone remodelling cycle / J. S. Kenkre, J. Bassett // Annals of Clinical Biochemistry. – 2018. – Vol. 55, No. 3. – P. 308–327.

67. Ko, B. Parathyroid hormone and the regulation of renal tubular calcium transport / B. Ko // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2017. – Vol. 26, No. 5. – P. 405–410.

68. Laird, A. M. Minimally invasive parathyroidectomy versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism / A. M. Laird, S. K. Libutti // Surgical Oncology Clinics of North America. – 2016. – Vol. 25, No. 1. – P. 103–118.

69. Localization of parathyroid adenomas using (11)C-methionine PET after prior inconclusive imaging / M. E. Noltes, A. M. Coester, A. N. A. van der Horst-Schrivers [et al.] // Langenbeck’s Archives of Surgery. – 2017. – Vol. 402. – P. 1109–1117.

70. Maccora, D. (11)C-Methionine PET/CT in patients with primary hyperparathyroidism and inconclusive pre-operative imaging work-up: diagnostic accuracy

and role of semiquantitative analysis / D. Maccora, C. Caldarella, M. L. Calcagni // Annals of Nuclear Medicine. – 2021. – Vol. 35. – P. 469–478.

71. Morbidity Associated With Primary Hyperparathyroidism – A Population-based Study With a Subanalysis on Vitamin D / E. Soto-Pedre, Y. Y. Lin, J. Soto-Hernaez [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2023. – Vol. 108, No. 9. – P. e842–e849.

72. Novel germline variants of CDKN1B and CDKN2C identified during screening for familial primary hyperparathyroidism / I. Mazarico-Altisent, I. Capel, N. Baena [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2023. – Vol. 46, No. 4. – P. 829–840.

73. Operative intervention for primary hyperparathyroidism offers greater bone recovery in patients with sporadic disease than in those with multiple endocrine neoplasia type 1-related hyperparathyroidism / A. M. Silva, D. Vodopivec, I. Christakis [et al.] // Surgery. – 2017. – Vol. 161, No. 1. – P. 107–115.

74. Optimization of parathyroid 11C-choline PET protocol for localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism / M. E. Noltes, S. Kruijff, W. Noordzij [et al.] // EJNMMI Research. – 2019. – Vol. 9, No. 1. – P. 73.

75. Osteitis fibrosa cystica – a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism / W. Misiorowski, I. Czajka-Oraniec, M. Kochman [et al.] // Endocrine. – 2017. – Vol. 58. – P. 380–385.

76. Overview of the 2022 WHO classification of parathyroid tumors / L. A. Erickson, O. Mete, C. C. Juhlin [et al.] // Endocrine Pathology. – 2022. – Vol. 33, No. 1. – P. 64–89.

77. Parathyroid adenoma localization by PET FDG / D. R. Neumann, C. B. Esselstyn, W. J. MacIntyre [et al.] // Journal of Computer Assisted Tomography. – 1993. – Vol. 17, No. 6. – P. 976–977.

78. Pons, F. Biological factors influencing parathyroid localization / F. Pons, J. V. Torregrosa, D. Fuster // Nuclear Medicine Communications. – 2003. – Vol. 24, No. 2. – P. 121–124.

79. Positron emission tomography with 11C-methionine in hyperparathyroidism / P. Hellman, H. Ahlström, M. Bergström [et al.] // Surgery. – 1994. – Vol. 116, No. 6. – P. 974–981.

80. Preoperative imaging in primary hyperparathyroidism: Are 11C-Choline PET/CT and 99mTc-MIBI/123Iodide subtraction SPECT/CT interchangeable or do they supplement each other? / J. W. Christensen, A. Ismail, S. B. Søndergaard [et al.] // Clinical Endocrinology (Oxford). – 2022. – Vol. 97, No. 3. – P. 258–267.

81. Preoperative localization of adenomas in primary hyperparathyroidism: the value of 11C-choline PET/CT in patients with negative or discordant findings on ultrasonography and 99mTc-sestamibi SPECT/CT / Y. Liu, Y. Dang, L. Huo [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2020. – Vol. 61, No. 4. – P. 584–589.

82. Prevalence, risk factors and effect of curative parathyroidectomy on nephrocalcinosis in Asian-Indian patients with symptomatic primary hyperparathyroidism / P. Kumari, S. Garg, S. K. Bhadada [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2025. – Vol. 48, No. 2. – P. 381–392.

83. Primary Hyperparathyroidism: Clinical, Biochemical, and Radio-Pathological Profiles of 804 Patients – A Retrospective Study from South India / D. Sadacharan, M. Z. Mathews, A. Sathya [et al.] // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2025. – Vol. 29, No. 1. – P. 69–76.

84. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE / I. Virgolini, V. Ambrosini, J. B. Bomanji [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2010. – Vol. 37, No. 10. – P. 2004–2010.

85. Rindi, G. Neuroendocrine neoplasm update: toward universal nomenclature / G. Rindi, F. Inzani // Endocrine-Related Cancer. – 2020. – Vol. 27, No. 6. – P. R211–R218.

86. Silva, B. C. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton / B. C. Silva, J. P. Bilezikian // Current Opinion in Pharmacology. – 2015. – Vol. 22. – P. 41–50.

87. Simonds, W. F. Genotype-Phenotype Correlations in the Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome / W. F. Simonds, Y. Li, S. Jha // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol. 110, No. 4. – P. 931–939.

88. Somatostatin receptor expression in parathyroid neoplasms / S. Storvall, H. Leijon, E. Ryhänen [et al.] // Endocrine Connections. – 2019. – Vol. 8, No. 8. – P. 1213–1223.

89. Sporadic multiple parathyroid gland disease – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) / M. Barczyński, R. Bränström, G. Dionigi, R. Mihai // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2015. – Vol. 400, No. 8. – P. 887–905.

90. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.] // Genetics in Medicine. – 2015. – Vol. 17, No. 5. – P. 405–424.

91. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC) / P. Horak, M. Griffith, A. M. Danos [et al.] // Genetics in Medicine. – 2022. – Vol. 24. – P. 986–998.

92. Surgery for sporadic primary hyperparathyroidism: evolution over the last twenty years in a monocentric setting / F. Giudici, L. Fortuna, E. Russo [et al.] // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15, No. 9. – P. 2581.

93. Surgical aspects of primary hyperparathyroidism / N. Perrier, B. H. Lang, L. C. B. Farias [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2022. – Vol. 37, No. 11. – P. 2373–2390.

94. Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study / Y. Taniyama, T. Suzuki, Y. Mikami [et al.] // Endocrine Journal. – 2005. – Vol. 52, No. 5. – P. 605–611.

95. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging / P. Petranović

Ovčariček, L. Giovanella, I. Carrió Gasset [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2021. – Vol. 48, No. 9. – P. 2801–2822.

96. The phenotypic and genetic features of arrhythmogenic cardiomyopathy in the pediatric population / O. Kofeynikova, D. Alekseeva, T. Vershinina [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 10. – P. 1216976.

97. The Russian registry of primary hyperparathyroidism: latest update / N. G. Mokrysheva, A. K. Eremkina, A. R. Elfimova [et al.] // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). – 2023. – Vol. 14. – P. 1203437.

98. Wang, Y. Parathyroidectomy / Y. Wang, D. E. Ladie. – Текст: электронный // StatPearls Publishing: [сайт]. – 2024. – 10 сентября. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441895/ (дата обращения: 01.02.2026)

99. Wermers, R. Incidence of Primary Hyperparathyroidism in the Current Era: Have We Finally Reached a Steady State? / R. Wermers // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2023. – Vol. 108, No. 12. – P. e1749–e1750.

100. Westin, G. Molecular genetics and epigenetics of nonfamilial (sporadic) parathyroid tumours / G. Westin // Journal of Internal Medicine. – 2016. – Vol. 280, No. 6. – P. 551–558.

101. Which localizing strategy is the most cost-effective in reoperative primary hyperparathyroidism? / V. Gazivoda, K.M. Prioli, A.C. Li [et al.] // Journal of Surgical Research. – 2023. – Vol. 296. – P. 547–555.

102. Whole-exome sequencing of atypical parathyroid tumors detects novel and common genes linked to parathyroid tumorigenesis / E. Pardi, A. M. Poma, L. Torregrossa [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2024. – Vol. 110, No. 1. – P. 48–58.

103. Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas / P. J. Newey, M. A. Nesbit, A. J. Rimmer [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 97, No. 10. – P. E1995–E2005.