

Величко А.В.¹, Дундаров З.А.², Похожай В.В.², Зыблев С.Л.², Зыблева С.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Velichko A.¹, Dundarov Z.², Pokhozhai V.², Zyblev S.², Zybleva S.¹

¹ Republican Research Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Топическая диагностика первичного гиперпаратиреоза

Topical diagnostics of primary hyperparathyroidism

Резюме

Первичный гиперпаратиреоз – заболевание, развивающееся в результате первичного поражения околощитовидных желез и обусловленное гиперпродукцией паратиреоидного гормона, и проявляющееся нарушением обмена кальция и фосфора, поражением костной системы и/или внутренних органов.

В данной статье рассматривается вопрос топической диагностики ПГПТ на дооперационном этапе. В настоящее время наиболее часто используются такие методы топической диагностики ПГПТ, как ультразвуковое исследование, сцинтиграфия с ^{99m}Tc-MIBI, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием и магнитно-резонансная томография.

По данным различных литературных источников, прогностическая ценность и эффективность всех вышеперечисленных методов различается между собой и составляет достаточно большой разброс в процентном выражении.

На основании собственных данных по обследованию пациентов с ПГПТ, которые в последующем были подтверждены интраоперационно, мы изучили показания специфичности и чувствительности основных методов топической диагностики ПГПТ как в отдельности, так и в различных комбинациях, в зависимости от локализации пораженной железы.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, методы топической диагностики, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, Технеций-^{99m}Tc-MIBI-сцинтиграфия.

Abstract

Primary hyperparathyroidism is a disease developed after primary affection of the parathyroid glands and caused by the overproduction of parathyroid hormone. It is revealed through violations of calcium and phosphorus metabolism, influence on the skeletal system and / or internal organs.

In this article, there is discussed a topical diagnosis of PHPT at the preoperative stage. Today there are widely used the following methods of topical diagnosis of PHPT: ultrasound diagnostics, scintigraphy

with ^{99m}Tc -MIBI, single photon emission computer tomography, multislice computer tomography with contrast and magnetic resonance imaging.

According to various sources, the predictive value and efficiency of all of the above-mentioned methods are different, and there is a wide range of percentage.

On the base of our own data of the examination of patients with PHPT that were confirmed intra-operatively, we studied the indices of specificity and sensibility of the main methods of the topical diagnostics of the PHPT separately and in different combinations depending on the localization of the affected thyroid gland.

Keywords: primary hyperparathyroidism, methods of topical diagnostics, ultrasound diagnostics, computer tomography, magnetic resonance imaging, ^{99m}Tc -MIBI – scintigraphy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз – заболевание, развивающееся в результате первичного поражения околощитовидных желез (ОЩЖ) (аденома, гиперплазия, рак) и обусловленное гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ), и проявляющееся нарушением обмена кальция и фосфора, поражением костной системы и/или внутренних органов (в первую очередь почек и ЖКТ) [1, 2, 3].

В настоящее время все большее распространение приобретает использование малоинвазивных методов хирургического лечения ПГПТ. Миниинвазивные технологии являются альтернативой стандартной ПТЭ из широкого доступа по Кохеру [4]. Однако применение данного варианта хирургического лечения основывается на точной топической диагностике, призванной отобразить четкие анатомические характеристики пораженной железы.

Методы диагностики при ПГПТ условно можно разделить на 3 группы [11, 15, 17]:

1-я группа – методы, направленные на установление диагноза ПГПТ. К ним относятся измерение уровня паратгормона и кальция в сыворотке крови, а также визуализация измененной паращитовидной железы при помощи ультразвукового исследования (УЗИ).

2-я группа – методы, при помощи которых изучается степень поражения органов-мишеней. К данным методам относится УЗИ почек, ФЭГДС, денситометрия костей скелета.

3-я группа методы, направленные на изучение топического расположения пораженной паращитовидной железы.

В настоящее время наиболее часто используются такие методы топической диагностики, как ультразвуковое исследование, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием и магнитно-резонансная томография [5, 18].

Использование ультразвукового сканирования ОЩЖ является прогностически ценным в 72–89% случаев при солитарной аденоме. Однако специфичность данного метода исследования составляет 35–40% [6].

Сцинтиграфия с технецием пертехнатом ^{99m}Tc -MIBI считается довольно эффективным методом топической диагностики, и по данным ряда авторов при аденоме ОЩЖ чувствительность данного метода составляет 90% [7]. Однако при гиперплазии ОЩЖ, мультифакториальном

поражении, а также при недостаточной гормональной активности эффективность метода снижается до 37–50% [8, 9].

МСКТ с контрастированием и МРТ позволяет выявить аденому ОЩЖ при ее размере 2–3 мм и получить отчетливую визуализацию шеи, что упрощает проведение хирургического вмешательства [10]. Чувствительность данного метода составляет 70–100% [6]. По данным G.W. Randolph, при гиперплазии ОЩЖ чувствительность метода составляет 40% [11, 12]. При проведении МРТ-исследования с контрастированием гадолинием возможно усиление T_1 и T_2 сигналов [11].

ПЭТ – исследование с контрастированием ^{18}F -фтор-дезоксиглюкозой является более чувствительным методом исследования по сравнению со стандартной скintiграфией [13, 14]. Однако широкого использования данный метод не нашел в силу высоких экономических затрат.

В настоящее время ряд авторов называют «золотым стандартом» топической диагностики патологии ОЩЖ сочетание Технеций-99mTc-MIBI-скintiграфии с УЗИ. По данным De Feo M.L., чувствительность сочетания данных методов составляет 90–96%, а по данным Кузнецова Н.С. с соавтор. – до 99% [15, 11, 16].

Постоянное модернизирование методов топической диагностики патологии ПЩЖ, а также накопление опыта врачами диагностического профиля диктуют необходимость углубленного изучения и анализа накопленных данных с целью разработки новых алгоритмов дооперационной диагностики, которые позволят оптимизировать топическую визуализацию ПЩЖ, а также снизить расходы ЛПУ на данном этапе.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей чувствительности специфичности и эффективности методов дооперационной визуализации патологически измененных паращитовидных желез.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участниками исследования являлись 200 пациентов с первичным гиперпаратиреозом, находившихся на лечении в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ») в период с 2013 г. по 2015 г. Медиана возраста пациентов составила 55,0 (50; 61) года. Количество мужчин составило 17 (8,5%), количество женщин – 183 (91,5%). Клиническое исследование одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ».

Поражение паращитовидных желез проявлялось гиперплазией в 30 (15,0%) случаях и аденомой в 170 (85,0%) случаях.

Всем пациентам в предоперационном периоде проведен комплекс диагностических лабораторных и инструментальных исследований.

Ультразвуковое исследование производилось на аппарате Valuson E8 фирмы General Electric (США). Алгоритм исследования включал в себя визуализацию типичных мест локализации ПЩЖ, а также просмотр доступных паратрахеальных областей и зон атипичной локализации.

Скintiграфия ПЩЖ с Технеций-99mTc-MIBI выполнялась по стандартной двухфазной методике. В виде субстрата применялся 99mTc-

В настоящее время ряд авторов называют «золотым стандартом» топической диагностики патологии ОЩЖ сочетание Технеций-99mTc-MIBI-скintiграфии с УЗИ.

sestamibi. Изображение «щитовидной фазы» получали через 15 мин после внутривенного введения радиофармпрепарата, а изображение «паращитовидной фазы» – через 2–3 ч от момента введения радиофармпрепарата.

КТ исследование выполнялось на 16-срезовом рентгеновском компьютерном томографе BrightSpeedElite (GE Healthcare). Исследование проводилось в спиральном типе. Обработка данных выполнялась на рабочей станции AW VolumeShare 5 (AW 4.6, GE Healthcare).

МРТ проводили на аппарате мощностью 1,5 Т «Signa Infinity» производства General Electric, США с использованием поверхностной циркулярной катушки диаметром 10 см, полем обзора 24 см. Захватывали область от уровня щитовидного хряща до дуги аорты. Выполняли последовательные срезы толщиной 4 мм в T1W, T2W и T2W с подавлением жира; в коронарной, сагиттальной и аксиальной плоскостях.

Всем пациентам из группы исследования была выполнена паратиреоидэктомия. Критерием адекватности проведенной операции было снижение уровня ПТГ в сыворотке крови минимум на 50% через 15 минут после удаления патологически измененной паращитовидной железы.

Во всех случаях проведено сравнение интраоперационной топической локализации измененной ПЩЖ с полученными дооперационными результатами УЗИ, сцинтиграфии, КТ и МРТ.

Анализ диагностической чувствительности, специфичности и точности каждого из методов топической диагностики образований ПЩЖ проводили после сравнения с результатами интраоперационных находок в целом для ПЩЖ, а также в отдельности для каждой из четырех желез. Сопоставимые результаты оценивали критериями кон-, и дискордантности. Истинно положительный результат (ИП) – соответствие дооперационной диагностики с интраоперационным результатом. Истинно отрицательный результат (ИО) – гарантированное отсутствие патологии одной из ПЩЖ соответственно интраоперационной находке. Ложноположительный результат (ЛП) – гипердиагностика – наличие поражения, диагностируемого одним из методов топической диагностики, и отсутствие патологии во время операции. Ложноотрицательный результат (ЛО) – не выявленная патология на дооперационном этапе и обнаруженная парааденома во время операции.

На основании полученных данных рассчитывались диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, диагностическая эффективность методов и их комбинаций, а также прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов.

Данные обработаны статистически с использованием пакета прикладного программного обеспечения «Statsoft (USA) Statistica 8.0».

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ультразвуковое исследование ПЩЖ было произведено пациентам в 100% случаев (n=200). При УЗИ было лоцировано 204 патологических образования. При сопоставлении с интраоперационными данными совпадение было у 196 пациентов из 200, что составило 98%. По данным УЗИ поражение локализовалось в верхней правой (ВП) железе в 14 слу-

чаях (7%), в верхней левой (ВЛ) – в 26 случаях (13%), в нижней правой (НП) в 76 случаях (38%), в нижней левой (НЛ) в 78 случаях (39%). Сочетанное поражение желез встречалось в 5 случаях, при этом в 2 случаях (1%) поражение локализовалось в НЛ и НП железах. По 1 случаю (0,5%) пришлось на поражения, локализованные в ВЛ и НЛ, ВП и НЛ, а также в ВП и ВЛ железах. В одном случае (0,5%) патологическое образование при УЗИ не было обнаружено.

Сцинтиграфическое исследование паращитовидных желез было произведено 183 пациентам (91,5%). Лоцировано 174 патологических очага в шее. При сопоставлении с интраоперационными данными совпадение было выявлено у 153 пациентов, что составило 83,6%. Поражение ВП железы встречалось в 11 случаях (6%), ВЛ – 30 случаях (16%), НП – 63 случаях (34%), НЛ – 62 случаях (34%). Сочетанное поражение ПЩЖ при сцинтиграфии было диагностировано у 4 пациентов. По 1 случаю (0,5%) сочетание встречалось в ВП и ВЛ, НП и НЛ, ВП и НЛ, а также ВЛ и НЛ. У 13 пациентов (7%) патология при сцинтиграфическом исследовании не выявлена.

Компьютерная томография была произведена 173 пациентам (86,5%). При данном исследовании обнаружено 150 очагов поражения ПЩЖ. При сопоставлении с интраоперационными данными совпадение было у 122 пациентов, что составило 70,5%. Поражение ВП железы отмечено в 14 случаях (8%), ВЛ – 27 случаях (16%), НП – 52 случаях (30%), НЛ – 47 случаях (27%). Сочетанное поражение диагностировано в 5 случаях (3%). В 2 случаях (1%) поражение локализовалось в ВЛ и ВП железах. По 1 случаю (0,6%) сочетание встречалось в НП и ВЛ, ВЛ и НЛ, а также НЛ и НП ПЩЖ. У 28 пациентов (16%) патология при данном исследовании не выявлена.

Магнитно-резонансная томография выполнена 174 пациентам (87%). Лоцировано 172 патологических образования. При сопоставлении с интраоперационными данными совпадение было у 139 пациентов, что составило 80%. Поражение ВП железы встречалось в 12 случаях (7%), ВЛ – в 28 случаях (16%), НП – 60 случаях (34%), НЛ – в 56 случаях (32%). Сочетанное поражение было диагностировано у 8 пациентов (4,5%). В 2 случаях (1,2%) поражение локализовалось в ВП и ВЛ железах, а также ВЛ и НЛ. В 3 случаях (2%) поражение было локализовано в ВП и НП ПЩЖ, и в 1 случае (0,6%) НП и НЛ железы.

На основании полученных данных были рассчитаны диагностические показатели (чувствительности, специфичности и эффективности) для данных методов исследования. Результаты приведены на рис. 1.

Как видно из данного рисунка, наивысшими диагностическими показателями, превышающими 99%, обладает УЗИ-метод диагностики ПППТ. Чувствительность УЗИ составляет 99,1%, специфичность – 99,5%, а эффективность – 99,3%. Чувствительность сцинтиграфии и МРТ близки по значениям и составляют 84,6% и 83,2% соответственно. Чувствительность КТ составляет 75,8%.

При анализе различных методов топической диагностики ПППТ в зависимости от локализации пораженной железы наилучшие показатели основных диагностических параметров принадлежат ультразвуковому методу исследования. Данные изолированного сцинтиграфического исследования ПЩЖ колеблются в широких пределах, в зависимости

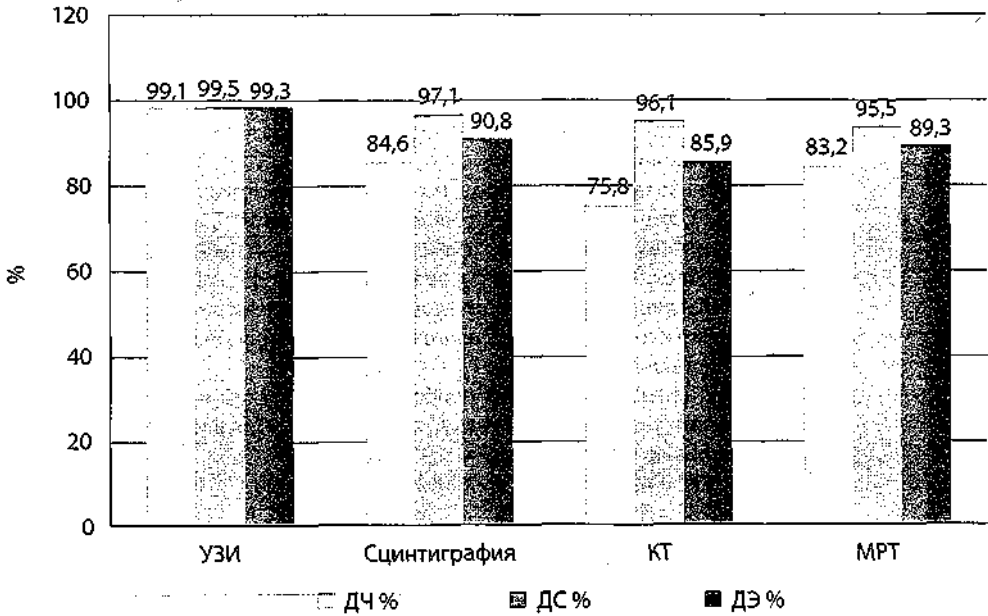


Рис. 1. Диагностические показатели УЗИ, сцинтиграфии, КТ и МРТ шеи при ПГПТ

от локализации патологии от 78,6% до 92,3%, однако диагностическая специфичность и эффективность данного метода довольно высока, что свидетельствует о его ценности в диагностическом поиске при ПГПТ (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика различных методов топической диагностики в зависимости от локализации пораженной ПЩЖ

Железа	Метод	ДЧ %	ДС %	ДЭ %
ПВ	УЗИ	100	99,5	99,7
	Сцинтиграфия	78,6	98,8	88,7
	КТ	80,0	97,5	88,7
	МРТ	84,6	96,3	90,4
ЛВ	УЗИ	100	100	100
	Сцинтиграфия	92,3	94,9	93,6
	КТ	84,0	93,3	88,6
	МРТ	81,5	93,2	87,3
ПН	УЗИ	97,5	100	98,8
	Сцинтиграфия	82,4	97,2	89,8
	КТ	71,8	97,1	84,5
	МРТ	84,1	94,3	89,2
ЛН	УЗИ	98,8	98,3	98,5
	Сцинтиграфия	84,9	97,3	91,1
	КТ	67,2	96,3	81,7
	МРТ	82,6	98,1	90,4

Как видно из вышеприведенной таблицы, более низкие показатели диагностической чувствительности наблюдаются при изолированном использовании КТ и МРТ-исследовании шеи. Выявлена более низкая чувствительность использования КТ-исследования при локализации патологии в нижней паре желез. Низкие показатели чувствительности и специфичности КТ, наряду с лучевой нагрузкой пациента, не позволяют использовать данный метод как единственный при патологии ПЩЖ. Наряду с этим близки показания использования МРТ, однако достаточно высокая экономическая стоимость проведения данного исследования не позволяет широко использовать данное исследование.

Все пациенты были обследованы с применением различных комбинаций методов. Распределение пациентов в процентном соотношении представлено на рис. 2.

С целью определения наиболее оптимального и эффективного сочетания различных методов диагностики ПППТ были проанализированы следующие комбинации:

- УЗИ и технеций-99mTc-MIBI – сцинтиграфия;
- УЗИ и КТ;
- УЗИ и МРТ;
- технеций-99mTc-MIBI – сцинтиграфия и КТ;
- технеций-99mTc-MIBI – сцинтиграфия и МРТ;
- КТ и МРТ;
- УЗИ, технеций-99mTc-MIBI – сцинтиграфия и КТ;
- УЗИ, технеций-99mTc-MIBI – сцинтиграфия и МРТ;
- технеций-99mTc-MIBI – сцинтиграфия, КТ и МРТ;
- совокупность всех четырех методов.

Для решения данной задачи были сформированы 4-польные таблицы результатов исследования методов диагностики [19]. Полученные данные приведены в табл. 2.

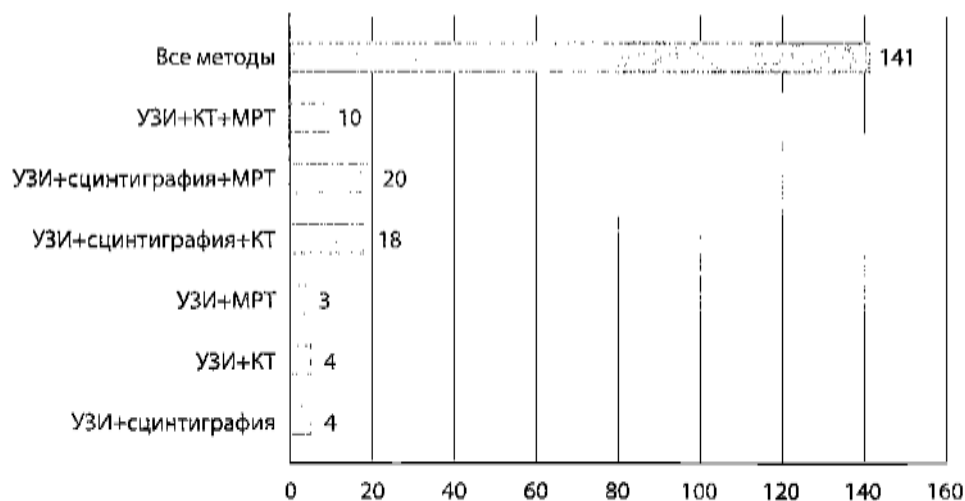


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от типа комбинации диагностических методов

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей диагностической чувствительности, специфичности, эффективности различных методов топической диагностики ПЩЖ

Комбинация метода	ДЧ %	ДС %	ДЭ %
УЗИ+Сцинти	99,3	96,5	97,9
УЗИ+КТ	100,0	95,6	97,8
УЗИ+МРТ	99,3	95,0	97,1
Сцинти+КТ	94,9	93,9	94,5
Сцинти+МРТ	95,2	93,2	94,2
КТ+МРТ	96,6	92,1	94,4
УЗИ+Сци+КТ	100,0	93,5	96,8
УЗИ+СЦИ+МРТ	99,6	92,7	96,2
Сцинти+КТ+МРТ	97,7	90,0	93,8
Все методы	100,0	89,7	94,9

Как видно из табл. 2, наилучшие показатели чувствительности, равные 100%, встречаются при использовании УЗИ в сочетании с КТ; УЗИ в сочетании с КТ и технеций-99mTc-MIBI – сцинтиграфией; а также при использовании всех 4 методов исследования.

Диагностическая чувствительность УЗИ составляет 99,5%, при этом диагностическая чувствительность при сочетании данного метода исследования со сцинтиграфией или МРТ равняется 99,3%, что не имеет статистически значимых различий ($p < 0,5$). В свою очередь, при сочетании УЗИ и КТ-исследования диагностическая чувствительность увеличивается до 100%. В сравнении с изолированным применением диагностическая чувствительность КТ, МРТ и сцинтиграфии достоверно повышается ($p < 0,05$) при сочетании их с другими методами исследования.

■ Выводы

1. Полученные высокие диагностические показания специфичности и чувствительности ультразвукового исследования (специфичность – 99,1%; чувствительность – 99,5%; эффективность – 99,3%) позволяют рекомендовать данный метод в качестве единственного в топической диагностике ПГПТ.
2. Чувствительность КТ-исследования в топической диагностике ПГПТ составляет 84,6%, диагностическая специфичность – 97,1%. При применении МРТ чувствительность метода составила 75,8%, диагностическая специфичность – 96,1%. При изолированном использовании технеций-99mTc-MIBI – сцинтиграфии чувствительность метода равна 83,2%, а специфичность – 89,3%.
3. Наиболее высокочувствительными сочетаниями в топической диагностике являются сочетания УЗИ и КТ (ДЧ=100%; ДС=96,5%), УЗИ, КТ и технеций-99mTc-MIBI – сцинтиграфии (ДЧ= 100%; ДС=93,5%), а также сочетание всех 4 методов (ДЧ=100%; ДС=89,7%). Наименее чувствительными является применение комбинаций сцинтиграфии с КТ (ДЧ=94,9%; ДС= 93,9%) и сцинтиграфии с МРТ (ДЧ=95,2%; ДС= 93,2%).

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Farhutdinova L.M. (2010) Pervichnyj giperparatireoz: problemy i puti resheniya. Medicinskij vestnik Bashkortostana. vol. 1, pp. 65–70.
2. Nikonova L.V., Volkov V.N., Tishkovskij S.V. (2005) Giperparatireoz chast' I. Zhurnal GGMU. vol. 3, pp. 12–16.
3. Dedov I.I., Vasil'eva T.O., Rozhinskaya L.Ya., Mokrysheva N.G. (2010) E'pidemiologiya pervichnogo giperparatireoza. Problemy e'ndokrinologii. vol. 5, pp. 3–7.
4. Ruf J., Lopez Hanninen E., Steinhilber T. et al. Preoperative localization of parathyroid glands. Use of MRI, scintigraphy, and image fusion. Nuklearmedizin 2004; 43: 85–90.
5. Hindie E., Ugur O., Fuster D. et al. (2009) Parathyroid Task Group of the EANM. EANM parathyroid guidelines. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. Vol. 36, pp. 1201–1216.
6. Jessica Rose, Marlon A. (2012) Management of Primary Hyperparathyroidism. Thyroid and Parathyroid Diseases- New Insights into Some Old and Some New Issues. Guerrero Department of Surgery, University of Arizona, Tucson, Arizona USA. pp. 203–220.
7. Iglesias P., Diez J. (2009) Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. Postgrad. Med. J. vol. 85.
8. Clark O.H., Duh Q., Kebebew E. Textbook of Endocrine Surgery (2nd. Ed.). – Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005. – 674 p.
9. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, . Bandeira F, Griz L, et al.: Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism—a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol.2013;57(6):406–410.
10. Kuznecov N.S., Kim I.V., Kuznecov S.N. (2012) Metody topicheskoy diagnostiki pri pervichnom giperparatireoze. Sravnitel'naya charakteristika. E'ndokrinnaya hirurgiya. vol. 2, pp. 4–11.
11. Randolph G.W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia: Elsevier Science (USA), 2003, 620 p.
12. The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts (Ed, Bilezikian J.P.)-NY: Raven Press, 1994. – 746 p.
13. Cook G.J.R. Methionine positron emission tomography for patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism after surgery // Eur. J. Endocrin. – 1998. – Vol. 139. P. 195–199.
14. Neumann D.R. Comparison of FDG-PET and sestamibi-SPECT in primary hyperparathyroidism // J.Nucl.Med. – 1996. Vol. 37. P. 1809–1813.
15. De Feo M.L., Colagrande S., Biagini C. et al. (2000) Parathyroid glands: combination of (99m) Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. Radiology. vol. 214, pp. 393–402.
16. Sebag F., Hubbard J., Maweja S. et al. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism // Surgery. – 2003. – Vol. 134. – P. 1033–1041.
17. Eastell R., Brandi ML., Costa AG., et al.: Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3570–9. 10.1210/jc.2014-1414.
18. J Heibrow, AE Owais, AG Sidwell, LM Frank ME Lucarotti. The use of intraoperative parathyroid hormone monitoring in minimally invasive parathyroid surgery. Volume: 0 Issue: 0, -Not available-, pp. 1–4
19. DOI: <http://dx.doi.org/sci-hub.cc/10.1308/rcsann.2016.0201> Published online: July 14, 2016.
20. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. (2002) M. MediaSfera pp. 218–220.