



# Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы

© К.Ю. Слащук\*, М.В. Дегтярев, П.О. Румянцев, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – распространенное эндокринное заболевание, часто протекающее без специфичных симптомов, более чем в половине случаев выявляющееся при лабораторном определении кальция и паратиреоидного гормона в крови. Представление о распространенности заболевания, клинической картине и тактике ведения пациентов с гиперпаратиреозом изменилось с момента внедрения рутинного скрининга гиперкальциемии.

Успешная диагностика и лечение возможны при участии мультидисциплинарной команды специалистов, среди которых должны быть эндокринолог, эндокринный хирург, врач ультразвуковой диагностики, радиолог, рентгенолог и патоморфолог. Единственный радикальный метод лечения ПГПТ – хирургическое удаление патологически измененных околощитовидных желез, в связи с чем возникает необходимость совершенствования алгоритмов диагностического поиска. Своевременное лечение гиперпаратиреоза позволяет избежать тяжелых поражений костей скелета, почек, сердца, других органов и систем, улучшая качество жизни и снижая частоту инвалидизации пациентов.

Для написания систематического литературного обзора было использовано более 100 источников литературы, отбирались статьи, опубликованные с 2000 г. по настоящее время, при помощи следующих ресурсов: PubMed, Embase, SciSearch, Scopus, Cochrane Databases, Research Gate, Google Scholar, в том числе рекомендации Американской ассоциации эндокринологов и эндокринных хирургов (AAACE/AAES), Европейского общества ядерной медицины (EANM), Европейского общества эндокринологов (ESE), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) и ряда других организаций.

Основная задача обзора – обобщить и представить актуальную информацию и новый взгляд на дооперационную диагностику, методы интраоперационной навигации, хирургии, контроль качества проводимого лечения у пациентов с ПГПТ.

**Ключевые слова:** гиперпаратиреоз, методы визуализации, УЗИ, сцинтиграфия, ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ, МСКТ, МРТ, ПЭТ/КТ, ядерная медицина, эндокринная хирургия, эндокринология.

## Imaging methods of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Literature review

© Konstantin Y. Slashchuk\*, Mikhail V. Degtyarev, Pavel O. Rumyantsev, Ekaterina A. Troshina, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disease that occurs with multiple profiles in which no classical manifestation. Diagnosis revolves around routine measurement of serum calcium and parathyroid hormone more than in half cases. The understanding of clinical presentation, epidemiology and management tactics of patients with hyperparathyroidism has significantly changed by virtue of the use of biochemical calcium screening.

The successful diagnosis and treatment are possible with the cooperation of a multidisciplinary team of endocrinologist, endocrine surgeon, radiologist, nuclear medicine physician and pathomorphologist.

The only radical method of treatment is the surgical removal of abnormal parathyroid glands. In this regard, there is necessary to improve the parathyroid glands imaging algorithms.

Early treatment of hyperparathyroidism allows to avoid severe damage to the bones, kidneys, heart, other organs, improving the quality of life and reducing the incidence of disability.

For a systematic literature review, more than 100 articles published from 2000 to the present time were used, on following resources: PubMed, Embase, SciSearch, Scopus, Cochrane Databases, Research Gate, Google Scholar. Including recommendations from the American Association of Endocrinologists and Endocrine Surgeons (AAACE/AAES), European Society of Nuclear Medicine (EANM), European Society

of Endocrinologists (ESE), Russian Association of Endocrinologists (RAE) and several other organizations. The main goal of this review is to summarize and present relevant information and a new look on preoperative imaging techniques, methods of intraoperative navigation, surgery, control quality of treatment in patients with primary hyperparathyroidism.

**Keywords:** hyperparathyroidism, imaging techniques, ultrasound, scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, CT, MRI, PET, PET/CT, nuclear medicine, endocrine surgery, endocrinology.

## Список сокращений

- ГПТ – гиперпаратиреоз
- ИОПГ – интраоперационное определение ПТГ
- КТ – компьютерная томография
- МИБИ – метоксиизобутилизонитрил
- МИП – минимально инвазивная паратиреоидэктомия
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ОЦЖ – околощитовидная железа
- ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
- ПТГ – паратиреоидный гормон
- ПТЭ – паратиреоидэктомия
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- РФП – радиофармацевтический препарат
- СЗК – селективный забор крови
- ТГ – тиреоглобулин
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЩЖ – щитовидная железа
- <sup>18</sup>F-ФДГ – <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкоза
- NPV (ОПЗ) – отрицательное прогностическое значение
- PPV (ППЗ) – положительное прогностическое значение
- 5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота

## Введение

**Гиперпаратиреоз (ГПТ)** – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЦЖ) и вследствие этого повышением уровня кальция в крови.

Гиперпродукция ПТГ может быть как результатом первичного поражения ОЦЖ, так

и результатом вторичной их стимуляции при нарушениях фосфорно-кальциевого обмена различного генеза.

## Классификация

**Первичный ГПТ (ПГПТ)** является наиболее частой причиной гиперкальциемии, обусловлен первоначальной патологией ОЦЖ (аденомой/гиперплазией одной или нескольких околощитовидных желез, реже карциномой), что является причиной нерегулируемой продукции и секреции ПТГ в кровь и, следовательно, повышения содержания кальция в сыворотке крови. ПГПТ может проявляться симптоматически (манифестная форма заболевания) либо протекать бессимптомно.

В 85–90% случаев ПГПТ – спорадическое заболевание, этиология которого остается неизвестной. Помимо возраста и пола фактором, увеличивающим риск, считается облучение области шеи. В большинстве случаев выявляется солитарная аденома (80–85%), реже – гиперплазии/множественные аденомы (15–20%) и карциномы ОЦЖ (0,7–5%) [1–4].

Генетически детерминированные формы ПГПТ, по разным данным, встречаются от 5 до 15% случаев и связаны с герминальными мутациями генов *MEN1*, *HRPT2*, *CDC73*, *CASR*, *PTH* или ингибиторами циклин-зависимых киназ – *CDKIs* (*CDKN-1A/1B/2B/2C*) и некоторыми другими. Согласно данным литературы, в спорадических случаях заболевания ведущая роль отводится соматическим мутациям гена *MEN1* (около 35%), в 10% определяются мутации в других генах, например *RET*, *EZH2*, *POT1* и пр. Группу риска наследственных форм заболевания составляют пациенты моложе 40 лет с множественным поражением ОЦЖ [5–8].

Некоторые молекулярно-генетические исследования продемонстрировали значимость избыточной экспрессии онкогенов *CCND1* или *PRAD1* (регуляторов клеточного цикла) для спорадических опухолей ОЩЖ, способствующих росту и делению клеток. Ген белка *PRAD1* и циклин D1 избыточно экспрессируются в аденомах ОЩЖ [9, 10].

**Вторичный ГПТ** возникает в ответ на гипокальциемию и/или гиперфосфатемию, например, при хронической почечной недостаточности, дефиците витамина D или синдроме мальабсорбции и некоторых других заболеваниях, приводя в последствии к гиперплазии ОЩЖ.

**Третичный ГПТ** при длительно существующем вторичном ГПТ и/или после купирования второстепенных причин заболевания характеризуется сохраняющейся автономной продукцией ПТГ за счет гиперплазии/аденоматозных изменений одной или нескольких ОЩЖ.

### Эпидемиология

По данным европейских и американских исследований, ГПТ занимает третье место в структуре эндокринопатий после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) [11, 12].

Частота встречаемости ПГПТ сильно отличается по данным разных исследований, что может быть связано с разным уровнем скрининга гиперкальциемии среди населения, наличием нормокальциемического варианта ГПТ, недостаточной осведомленностью врачей, сложностями в диагностике ранних форм заболевания и разной выборкой пациентов.

По данным эпидемиологических исследований по всему миру, ежегодная заболеваемость для обоих полов составляет около 20–30 случаев на 100 000 населения в год. Распространенность в общей популяции – 0,5–1%, увеличивается с возрастом (старше 50 лет) до 2% и более, с преобладанием женского пола в структуре заболеваемости (в соотношении, приближающемся к 4:1) [13–18].

### Анатомо-физиологические особенности

В типичных случаях четыре околощитовидные железы располагаются по задней поверхности щитовидной железы, у ее верхних и нижних полюсов. Количество околощитовидных желез может варьировать от 3 до 12 (у ~83% их 4 – две верхние и две нижние, у 13% – более 4, только <3% – 3 или меньше).

Верхние околощитовидные железы развиваются из 4-го глоточного кармана. В процессе эмбрионального развития они мигрируют вместе с щитовидной железой, с чем связано их относительно стабильное расположение – позади среднего/верхнего сегментов щитовидной железы (редко позади трахеи или пищевода).

Нижние околощитовидные железы развиваются из 3-го глоточного кармана и следуют к нижним полюсам щитовидной железы. Их миграция связана с тимусом, поэтому в 20% случаев расположение их может быть атипичным и достаточно вариабельным – фактически от угла нижней челюсти и до области сосудистого пучка в средостении (рис. 1).

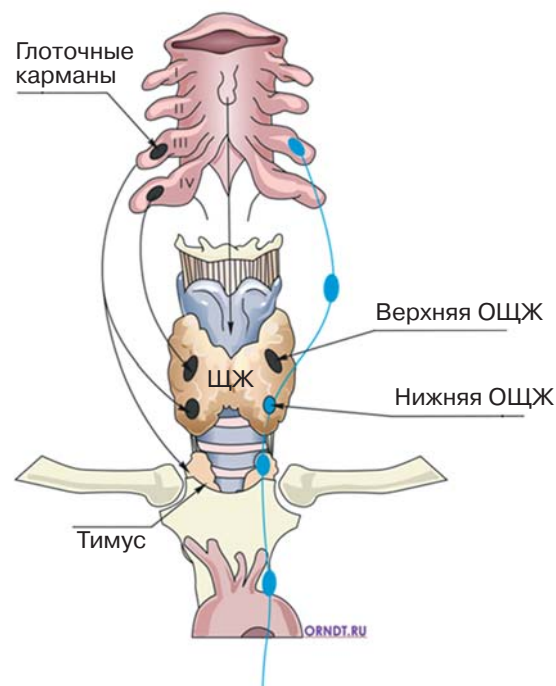


Рис. 1. Схема закладки и пути миграции ОЩЖ.

Редко ОЩЖ могут располагаться “истинно интратиреоидно” (~2%). Структурно ОЩЖ представлены в основном главными (активные/неактивные) и оксифильными клетками, окруженными разным количеством жировой ткани [19–24].

### Клинические проявления

Проявления ГПТ не патогномоничны и обусловлены поражением различных систем организма. Наиболее характерными клиническими проявлениями заболевания являются остеопороз, низкотравматичные переломы и фиброзно-кистозный остеоит, нефролитиаз, язвенная болезнь верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Остальные проявления менее специфичны, но могут отмечаться практически у 90% пациентов при более тщательном сборе анамнеза.

Нередко наблюдается бессимптомная гиперкальциемия либо персистирующий “высоконормальный” кальций в сочетании с повышенным ПТГ (нормокальциемический вариант), а диагноз устанавливается впервые при случайно выявленном повышении кальция в крови.

### Диагностика

**Верификация диагноза ГПТ осуществляется исключительно лабораторно** – при определении ПТГ и кальция (общего и альбумин-скорректированного), фосфора, креатинина, 25(ОН)-витамина D в крови, кальция в суточной моче.

Помимо этого необходимы тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование пациента.

При сомнительных результатах лабораторных исследований рекомендуется повторный контроль или проведение функцио-

нальных (стимуляционных) проб с альфа-кальцидолом.

### Визуализация ОЩЖ

Переходить к поиску измененных околощитовидных желез целесообразно только в случае перспективы хирургического лечения (**никакие методы визуализации не должны использоваться при скрининге заболевания!**). Наиболее оправдано их применение при планировании минимально инвазивной, селективной паратиреоидэктомии. Для пациентов, которым изначально планируется двусторонняя ревизия ОЩЖ, использование комбинации методов предоперационной диагностики не является обязательным, обычно достаточно ультразвукового исследования и/или планарной сцинтиграфии.

С момента открытия ОЩЖ, их гиперфункции и ассоциированных с этим заболеваний в конце XIX века и до настоящего времени происходит накопление опыта, улучшилось понимание патогенеза гиперпаратиреоза. Параллельно неуклонно совершенствуются методы медицинской визуализации: от анатомических (УЗИ, КТ, МРТ), позволяющих увидеть различные по плотности структуры, к функциональным (сцинтиграфия, ОФЭКТ, ПЭТ), дающим информацию о метаболизме, функциональной активности этих образований, до гибридных (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ), сочетающих в себе эту информацию одновременно.

Чувствительность и специфичность всех доступных методов диагностики напрямую зависят от квалификации специалиста, проводящего исследование, и от технических характеристик оборудования, на котором это исследование выполняется, а следовательно, сильно варьируют между медицинскими центрами (таблица).

Таблица. Основные методы визуализации околощитовидных желез при гиперпаратиреозе

	Метод	Преимущества	Недостатки	Эффективность
Первая линия диагностики	УЗИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Распространенность (оснащенность клиник)</li> <li>Доступность (цена)</li> <li>Возможность оценить сопутствующую патологию ЩЖ</li> <li>Отсутствие лучевой нагрузки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Крайне высокая оператор-зависимость</li> <li>Существование «слепых» зон (трахеопищеводная борозда, средостение)</li> <li>Ограниченная эффективность при множественном поражении ОЩЖ или сопутствующем многоузловом зобе</li> <li>Анатомические особенности (пациент с короткой или толстой шеей, малые размеры образования ОЩЖ)</li> </ul>	Чувствительность 42–91% Специфичность 50–96% Точность 56–98% PPV 90–97% NPV 33–50%
	Планарная сцинтиграфия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Просто интерпретировать</li> <li>Информативна для эктопированных ОЩЖ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Время выполнения исследования</li> <li>Ограниченная эффективность при множественном поражении ОЩЖ, малых размерах образования ОЩЖ или сопутствующем многоузловом зобе</li> <li>Отсутствие точной информации об анатомической локализации</li> </ul>	Чувствительность 54–89% Специфичность ~87% Точность ~88%
	ОФЭКТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дополнительная информация о примерной анатомической локализации ОЩЖ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие точной информации об анатомической локализации</li> </ul>	Чувствительность 64–90% Специфичность 77–87% Точность 78–88%
	ОФЭКТ/КТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дополнительная информация о точной анатомической локализации ОЩЖ и при наличии образований с низкой метаболической активностью</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ограниченная эффективность при множественном поражении или интратиреоидном расположении ОЩЖ</li> <li>Оператор-зависимость</li> </ul>	Чувствительность 81–91% Специфичность 89–90% Точность 83–94% PPV 83–96% NPV 83–88%
Дополнительные исследования	КТ с в/в контрастированием	<ul style="list-style-type: none"> <li>Информативна для эктопированных ОЩЖ</li> <li>Лучшие результаты при множественном поражении ОЩЖ</li> <li>Разрешающая способность от 3–4 мм</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Большая доза облучения</li> <li>Чувствительный к технике выполнения метод</li> <li>Высокая оператор-зависимость</li> </ul>	Чувствительность 64–93% Специфичность 74–95,6% Точность 88,2–94,7% PPV 93%
	ПЭТ/КТ с <sup>18</sup> F-холином	<ul style="list-style-type: none"> <li>Может помочь локализовать образования ОЩЖ, не выявленные другими методами</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Низкая доступность и распространенность</li> <li>Оператор-зависимость</li> </ul>	Чувствительность 56,8–96% Специфичность 80–98% Точность 80% PPV 91–100%
	ПЭТ/КТ с <sup>11</sup> C-метионином	<ul style="list-style-type: none"> <li>Информативна для эктопированных ОЩЖ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Чувствительный к технике выполнения метод</li> </ul>	Чувствительность 77–96% Специфичность 57–98% PPV 91–100%



Таблица (окончание).

	Метод	Преимущества	Недостатки	Эффективность
Дополнительные исследования	МРТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможно проводить беременным</li> <li>• Информативна для эктопированных ОЩЖ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стоимость</li> <li>• Время выполнения исследования</li> <li>• Ограниченная эффективность при множественном поражении ОЩЖ, малых размерах образования ОЩЖ или сопутствующем многоузловом зобе</li> <li>• Высокая оператор-зависимость</li> </ul>	Чувствительность 64–89% Специфичность 75–89% Точность 64–84%
	Ангиография и СЗК	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Может латерализовать сторону поражения и помочь локализовать образования ОЩЖ, не выявленные другими методами</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стоимость</li> <li>• Сложность в выполнении</li> <li>• Риски осложнений</li> <li>• Низкая доступность</li> <li>• Высокая оператор-зависимость</li> </ul>	Чувствительность 70–94% Специфичность 89–99%

## Ультразвуковое исследование (УЗИ)

Неинвазивный и широкодоступный метод, который позволяет одновременно оценить сопутствующую патологию щитовидной железы. Применяется в том числе интраоперационно [25, 26].

Предпочтительно использование в режиме высокого разрешения, с частотой >10 мHz. Чувствительность метода может составлять 42–91%, специфичность – до 96%, кроме того, обладает высокой положительной прогностической ценностью (90–97%) при сравнительно низкой отрицательной прогностической ценности (<50%).

Наилучшая результативность достигается при единичных, типично расположенных, средних размеров образованиях ОЩЖ (рис. 2). При рецидивном гиперпаратиреозе, множественном поражении или атипичном расположении ОЩЖ (в трахеопищеводной борозде, средостении и др.) чувствительность метода значительно снижается [27].

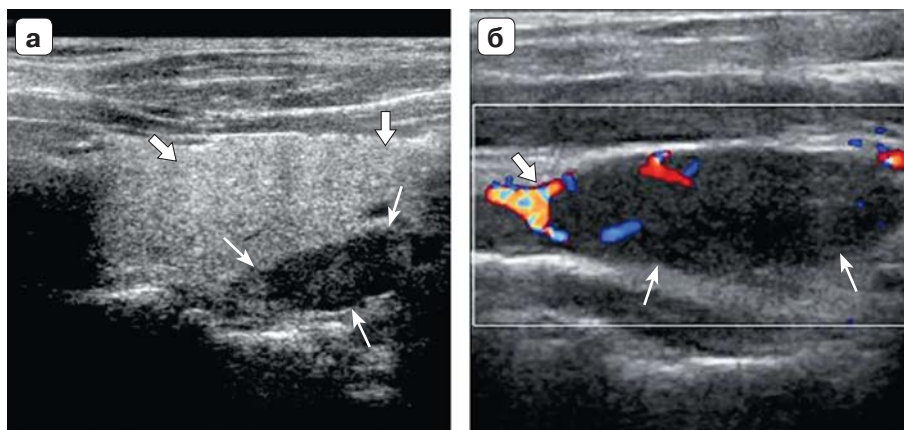
Эффективность в значительной степени зависит от опыта специалиста ультразвуковой диагностики. Ряд зарубежных публикаций показывает более высокую чувствительность УЗИ при выполнении исследования эндокринным хирургом [28].

В некоторых случаях может рассматриваться как единственный предоперационный метод визуализации, но обычно выполняется вместе со сцинтиграфией (до или после), что позволяет повысить чувствительность такой диагностической комбинации до 95–98% [29, 30].

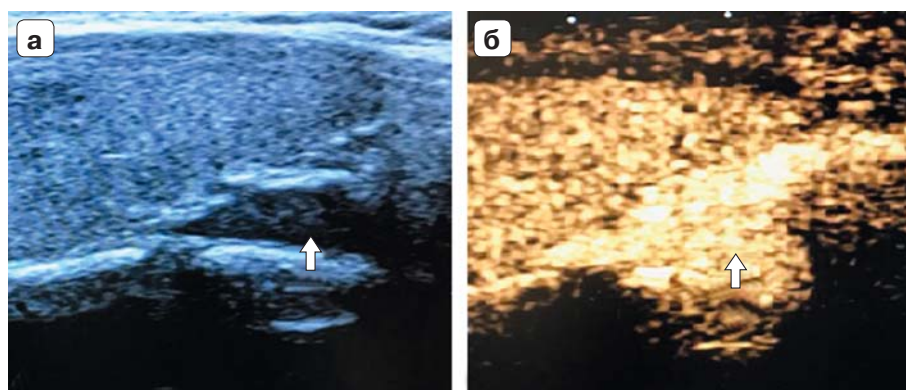
Как правило, образование ОЩЖ (предположительно аденома) гомогенное, гипоэхогенное (реже изоэхогенное) и гиперваскулярное, чаще округлой/овальной формы; в ряде случаев при больших образованиях могут визуализироваться кисты или кальцинаты.

При проведении УЗИ доступны дополнительные функциональные опции, такие как режим трехмерной реконструкции, эластография, режимы цветного (ЦДК) и энергетического (ЭДК) доплеровского картирования, сонография с использованием ультразвуковых контрастных веществ [31].

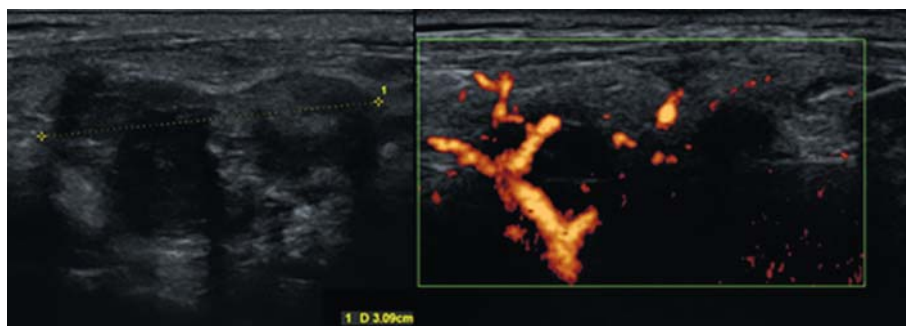
УЗ-контрастирование позволяет качественно и количественно оценить васкуляризацию микрососудистого русла ОЩЖ (рис. 3), что помогает дифференцировать образования ОЩЖ от близлежащих структур (при узловом зобе, шейной лимфаденопатии, измененной анатомии после ранее проведенного хирургического вмешательства) [32].



**Рис. 2.** а – УЗИ, при продольно расположенном датчике гипоэхогенное образование (тонкая стрелка) позади левой доли ЩЖ (толстая стрелка); б – в режиме цветной доплерографии гипоэхогенное образование ОЩЖ (тонкая стрелка) с типично усиленной васкуляризацией у одного из полюсов (толстая стрелка) (изображения из Diagnostic Imaging: head and neck, 3rd edition, Elsevier 2017).



**Рис. 3.** а – образование ОЩЖ (стрелка); б – с усиленным кровотоком после в/в введения УЗ-контраста SonoVue (стрелка) (изображения Солдатовой Т.В., НМИЦ эндокринологии).



**Рис. 4.** Слева – образование ОЩЖ, подозрительное в отношении злокачественности (>3 см, неоднородное, неправильной формы с неровными краями); справа – интенсивно кровоснабжаемое при доплерографии (изображения Захаровой С.М., НМИЦ эндокринологии).

Не существует четких УЗИ-признаков злокачественного поражения ОЩЖ. Подозрительны в этом отношении: крупные размеры (3 см и более), неоднородная структура, неправильная форма (неровные края), признаки местной инвазии, чрезвычайно интенсивная васкуляризация образования (рис. 4) [33].

### Радионуклидная визуализация

Радиоизотопная диагностика околощитовидных желез основана на способности паратиреоцитов избирательно захватывать и длительно удерживать радиофармпрепарат (РФП), испускающий гамма-излучение, которое регистрируется детекторами гамма-камеры.

Для сцинтиграфии в повседневной практике наибольшее распространение получил РФП на основе изотопа технеция ( $^{99m}\text{Tc}$ ) и лиофилизата метоксиизобутилизонитрила (МИБИ) – коммерческое название  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (торговое название  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрил). Средний диапазон используемых в РФ активностей – 370–740 МБк; ряд американских авторов рекомендуют использовать активности выше (740–1110 МБк) для улучшения параметров визуализации [34]. Сцинтиграфия позволяет выявлять патологически измененную паратиреоидную ткань с большим количеством митохондрий (содержатся в оксифильных клетках) при любых, в том числе атипичных, вариантах их расположения на шее или в средостении. Кроме топографических особенностей метод позволяет визуализировать функциональную (метаболическую) активность ткани ОЩЖ. Может выполняться в планарном (2D) режиме, ОФЭКТ (3D), ОФЭКТ/КТ (3D с анатомической реконструкцией), возможно также одновременное с КТ выполнение в/в контрастирования.

Околощитовидные железы обычного строения при сцинтиграфии не визуализируются.

Вероятность идентификации гиперфункционирующих ОЩЖ может зависеть, по разным данным, от их веса и количества оксифильных клеток в них (при весе >600 мг и >25% оксифильных клеток вероятность положительного результата значительно выше) [35, 36]; кроме того, влияет интенсивность

экспрессии Р-гликопротеина (или белка множественной лекарственной устойчивости) и фаза клеточного цикла [37].

Чувствительность метода снижается при полигландулярном поражении или интратиреоидном расположении ОЩЖ, наличии сопутствующей патологии щитовидной железы (узлового зоба, аутоиммунных заболеваний), шейной лимфаденопатии, распространенных опухолевых процессах (раке щитовидной железы, лимфоме и др.).

При выраженных костных изменениях, характерных для длительно существующего ГПТ (гиперпаратиреоидная остеодистрофия, наличие “бурых опухолей”), возможно очаговое накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в костях скелета, что в ряде случаев может быть расценено как обширное, множественное поражение костей скелета.

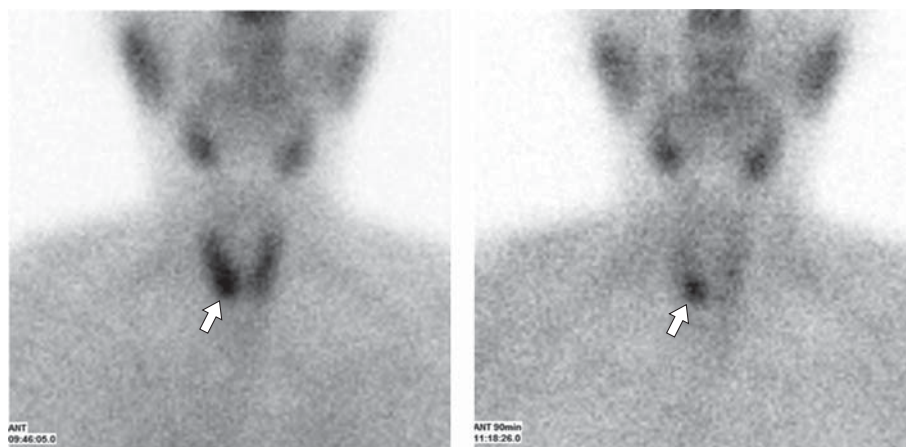
На сегодняшний день в большинстве клиник применяется двухфазная **сцинтиграфия** в режиме планарных снимков и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ).

Одноизотопное двухфазное исследование основано на эффекте разной скорости “вымывания”  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ из ткани щитовидной железы и паратиреоидной ткани; “вымывание” РФП из нормальной ткани ЩЖ физиологически происходит быстрее, чем из аденомы ОЩЖ (рис. 5).

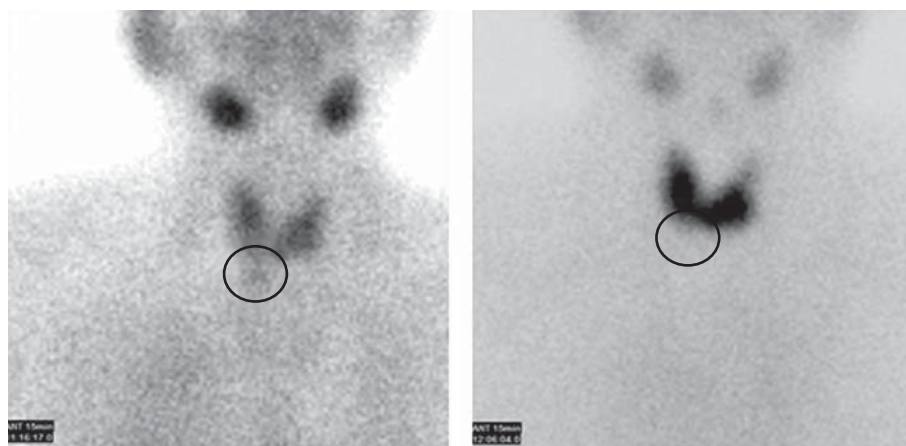
Однако при аутоиммунном поражении тиреоидной ткани и/или узловым зобом эта закономерность может быть нарушена. В некоторых случаях “вымывание” РФП из ОЩЖ может происходить намного быстрее, чем из ЩЖ. По этой причине некоторые аденомы, и в особенности гиперплазированные околощитовидные железы (в частности тесно прилежащие к щитовидной железе), не обладая типичными признаками длительного удержания РФП, остаются невыявленными [38, 39].

Менее распространенной разновидностью планарной сцинтиграфии является двухизотопный (субтракционный) метод, при котором применяются два РФП (рис. 6). Для этого используется программное обеспечение станции, за счет которого как бы “вычитают” полученное изображение накопления РФП, тропного только к ткани щитовидной





**Рис. 5.** Двухфазная сцинтиграфия. Ранний и отсроченный скан с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ, визуализируется образование ОЩЖ в проекции правой доли ЩЖ (стрелки), сохраняющее повышенный захват РФП (изображения Дегтярева М.В., НМИЦ эндокринологии).



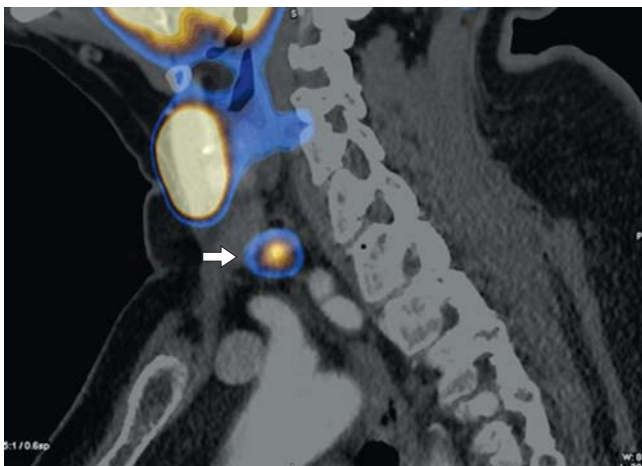
**Рис. 6.** Двухизотопная сцинтиграфия. Слева –  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ, визуализируется образование с повышенным накоплением РФП внизу от нижнего полюса правой доли ЩЖ (окружность); справа –  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат, отсутствует накопление РФП в данной проекции (окружность) (изображения Дегтярева М.В., НМИЦ эндокринологии).

железы (например,  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат или  $^{123}\text{I}$ ), из изображения накопления другого РФП, тропного и к тиреоидной, и паратиреоидной ткани ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ) [40, 41]. Важно отметить, что недавнее введение рентгеноконтрастных препаратов (<1 мес), прием тиреостатиков, левотироксина, йодсодержащих препаратов делают невозможным интерпретацию исследования с  $^{123}\text{I}$ .

При доступности ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ стандартная двухфазная сцинтиграфия представляется намного более информативной и удобной в практике.

Показатели чувствительности и специфичности варьируют в зависимости от центра и дизайна исследования, в котором они оценивались. Для так называемых центров компетенции чувствительность и специфичность могут достигать ~90% (с высокой положительной и отрицательной прогностической ценностью, 83–96 и 83–88% соответственно) при сцинтиграфии с ОФЭКТ [42, 43].

С целью уменьшения ложноотрицательных и ложноположительных результатов была создана методика ОФЭКТ/КТ (рис. 7), сочетающая в себе преимущества радиону-



**Рис. 7.** ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ, образование ОЩЖ позади и книзу от нижнего полюса левой доли ЩЖ (стрелка), накапливающее РФП (изображения Дегтярева М.В., НМИЦ эндокринологии).

клюдных методов диагностики и компьютерной томографии. Улучшая показатели информативности, она обеспечивает точную анатомическую визуализацию патологически измененных ОЩЖ, в том числе не определяющихся на планарных снимках [44]. Выполнение ОФЭКТ в раннюю фазу может быть оправдано, так как позволяет не пропустить аденому с атипично быстрым “вымыванием” РФП.

Пространственное разрешение ОФЭКТ-КТ позволяет выявлять практически все увеличенные ОЩЖ размерами более 6 мм (средняя лучевая нагрузка при исследовании 9–10 мЗв).

**К факторам, ограничивающим возможности радионуклидной диагностики, можно отнести следующие:**

- 1) крайне малые размеры аденомы или гиперплазированной ОЩЖ (при планарной сцинтиграфии/ОФЭКТ без КТ);
- 2) разные структурные особенности ОЩЖ – дегенеративно-кистозные изменения, малое количество оксифильных клеток;
- 3) операции на ЩЖ или ОЩЖ в анамнезе;
- 4) заболевания ЩЖ (тиреоидит, тиреотоксикоз, аденома ЩЖ, рак ЩЖ, метастазы рака ЩЖ);
- 5) интратиреоидные ОЩЖ.

Во всех вышеуказанных случаях выполнение ОФЭКТ/КТ улучшает информативность исследования.

### Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Отличие ПЭТ от других методов получения томографического изображения заключается в использовании принципа электронной коллимации. Возможности данного метода во многом определяются арсеналом доступных меченых соединений (РФП). Может быть рекомендована в некоторых случаях при отсутствии визуализации ОЩЖ с помощью рутинных методов диагностики. Для визуализации ОЩЖ при ПГПТ используются  $^{11}\text{C}$ -метионин/холин,  $^{18}\text{F}$ -холин,  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ),  $^{18}\text{F}$ -DOPA [45].

Недостатком ПЭТ в диагностике опухолей ОЩЖ являются ложноположительные результаты, связанные с трудностью дифференциального диагноза с воспалительными заболеваниями, а также с большим количеством зон физиологического накопления в этой части тела и отсутствием анатомических ориентиров. Многие из недостатков нивелируются при использовании ПЭТ-КТ/МРТ. Средняя лучевая нагрузка незначительно превышает таковую при ОФЭКТ/КТ и составляет 10,4–13,8 мЗв.

ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ демонстрирует крайне невысокую чувствительность в отношении аденом ОЩЖ в отличие, например, от  $^{11}\text{C}$ -метионина и  $^{18}\text{F}$ -холина.

Принцип действия этой группы РФП основан на поглощении незаменимой аминокислоты тканью ОЩЖ при синтезе ПТГ.

ПЭТ-КТ с  $^{11}\text{C}$ -метионином или  $^{18}\text{F}$ -холином, по разным данным, может достигать чувствительности 77–96% и специфичности 80–98% при высокой положительной прогностической ценности метода (91–100%) у пациентов без локализации образований ОЩЖ по данным предшествующих методов визуализации (УЗИ, сцинтиграфии, КТ) или с рецидивом/персистенцией заболевания [46–51].

К минусам относятся крайне малая доступность и высокая стоимость.

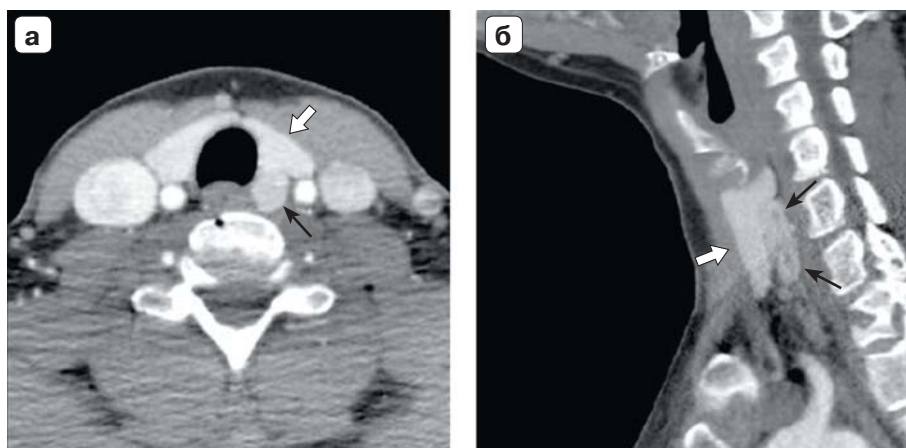
## Мультиспиральная компьютерная (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)

**МСКТ** при определенных режимах обладает высокой чувствительностью (более 87%), в том числе при атипичном расположении ОЩЖ или их множественном поражении [52, 53] (рис. 8).

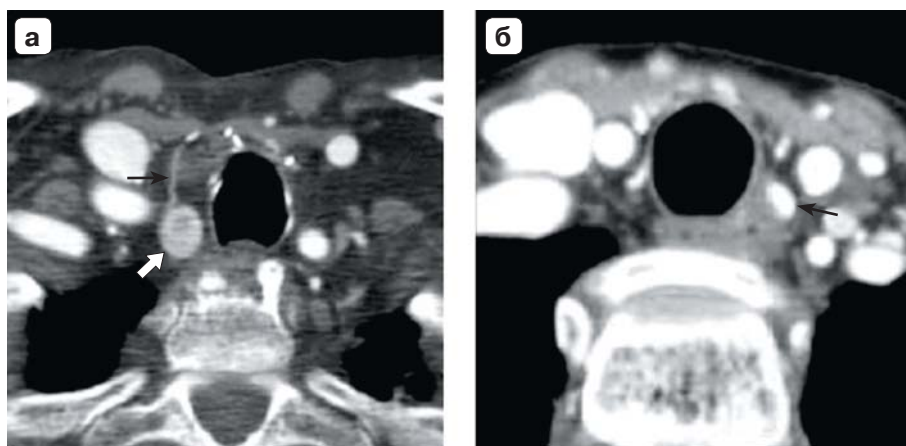
Наилучшая результативность достигается при в/в контрастировании, с получением

изображений в артериальную фазу (~30 с) и в отсроченную, венозную фазу (~90 с) (рис. 9).

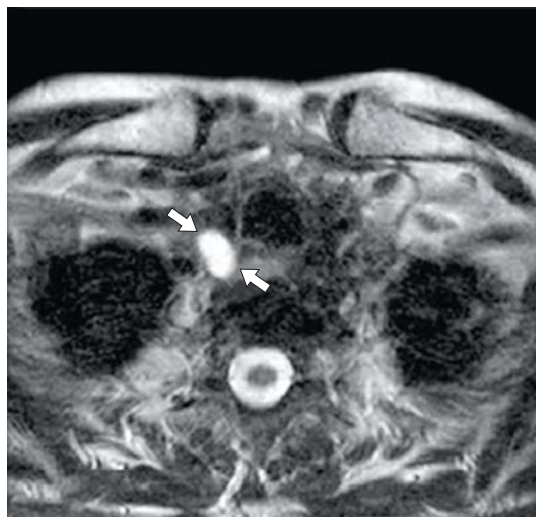
К недостаткам можно отнести сравнительно высокую лучевую нагрузку (более 10,4–13,8 мЗв), риск контраст-индуцированной нефропатии при использовании в/в контрастирования и высокую оператор/аппарат-зависимость. Разрешающая способность КТ зависит от многих факторов, в том числе от локализации, формы, величины



**Рис. 8.** а – аксиальный срез КТ с контрастом, образование (тонкая стрелка) позади левой доли ЩЖ (толстая стрелка) в трахеопищеводной борозде, чуть менее контактируемое на отсроченном снимке; б – сагиттальный срез, неоднородное овальное образование (тонкие стрелки) позади левой доли ЩЖ (толстая стрелка) (изображения из Diagnostic Imaging: head and neck, 3rd edition, Elsevier 2017).



**Рис. 9.** Аксиальные срезы КТ с контрастом; а – типичная картина артерии (тонкая стрелка), кровоснабжающей образование ОЩЖ (толстая стрелка); б – активно накапливающее контраст образование ОЩЖ, которое, однако, слабо визуализировалось в отсроченную (венозную) фазу, по плотности практически соответствовало пищеводу (изображения из Diagnostic Imaging: head and neck, 3rd edition, Elsevier 2017).



**Рис. 10.** Аксиальный срез МРТ в T2WI, отмечено овальное образование (стрелки), имеющее высокую интенсивность сигнала по сравнению с ЩЖ или лимфоузлами (изображения из Diagnostic Imaging: head and neck, 3rd edition, Elsevier 2017).

и плотности патологического очага, чаще всего позволяет выявлять образования размерами начиная с 3–4 мм.

Количество ложноположительных результатов при КТ одно из самых больших среди всех методов топической диагностики. Использование в качестве “монометода” в первой линии диагностического поиска целесообразно только при условии в/в контрастирования и интерпретации высокоопытным рентгенологом, в совокупности с недоступностью ОФЭКТ-КТ.

Выполнение так называемой 4D-КТ (рентгеноскопии), или КТ-ангиографии с толщиной срезов в 1 мм и использованием определенного программного обеспечения, по данным литературы, обладает высокой информативностью. Средняя чувствительность метода более 89%, положительная прогностическая ценность ~93,5%, но при этом лучевая нагрузка может увеличиваться более 20 мЗв [54–57].

**МРТ** имеет те же ограничения, что и КТ, не обладает какими-либо преимуществами, кроме отсутствия лучевой нагрузки, и в дополнение к высокой стоимости и времени, затрачиваемому для получения изображения, характеризуется меньшей чувствительностью (64–84%), из-за чего широко не применяется [58, 59]:

- при T1-взвешенных изображениях образования ОЩЖ могут быть от изо- до гипоинтенсивных по сравнению с ЩЖ;
- на T2-взвешенных изображениях – от изо- до гиперинтенсивных по сравнению с ЩЖ (рис. 10).

### **Другие (инвазивные) диагностические методы**

**Пункция ОЩЖ** под контролем УЗИ (с определением уровня ПТГ и тиреоглобулина (ТГ) в смыве из иглы). Выполняется аналогично технике пункции ЩЖ.

Показана в случае необходимости дифференцировать образование ОЩЖ от узловых образований ЩЖ/лимфатических узлов шеи при неоднозначной УЗ-картине или discordантных результатах рутинных методов диагностики (УЗИ, ОФЭКТ/КТ, МСКТ, МРТ).

Определение ПТГ в смыве из пункционной иглы проводится стандартным набором (тем же, что используется для его определения в крови).

Цитологическое исследование ОЩЖ не проводится ввиду крайне низкой информативности.

При уровне ПТГ <100 нг/мл наиболее вероятно, что пунктат получен из щитовидной железы; тогда вторым этапом, из этого же смыва, определяется ТГ. Высокий уровень ТГ в сравнении с уровнем ПТГ подтверждает факт пункции щитовидной железы. Уровень ПТГ в смыве >100 нг/мл соответствует ткани ОЩЖ. Уровень ПТГ >500 нг/мл, как правило, соответствует аденоме ОЩЖ [60, 61].

**При подозрении в отношении злокачественности образования ОЩЖ по УЗИ выполнение пункционной биопсии противопоказано!**

**Ангиография и селективный забор крови (СЗК)** – сложный инвазивный метод, может рассматриваться у небольшой группы пациентов с персистенцией или рецидивом заболевания в отсутствие визуализации патологически измененных ОЩЖ, при условии использования всех возможных диагностических модальностей [62].

Технология заключается в селективной катетеризации вен шеи и средостения и определении концентрации ПТГ в пробах крови, взятых на разных уровнях венозного



оттока, в результате селективной катетеризации внутренних яремных, брахиоцефальных и/или вен щитовидной железы относительно периферических вен. По некоторым данным, чувствительность метода достигает 94%, а специфичность приближается к 100% [63, 64]. На сегодняшний день в широкой практике не используется, учитывая риск осложнений и высокую информативность менее инвазивных методов диагностики.

## Методы лечения

Удаление патологически измененных ОЩЖ является единственным радикальным методом лечения ПГПТ. Динамическое наблюдение и медикаментозная терапия менее целесообразны даже в случае бессимптомного ПГПТ. Консервативная терапия может рассматриваться в ряде случаев при подготовке к хирургическому лечению, наличии абсолютных противопоказаний или отказе больного от операции [65–69].

Паратиреоидэктомия показана всегда при манифестной форме ПГПТ и в ряде случаев при бессимптомной форме заболевания, а также развитию третичного гиперпаратиреоза на фоне перитонеального диализа или гемодиализа; при неконтролируемом прогрессировании признаков вторичного гиперпаратиреоза.

Показаниями к хирургическому лечению бессимптомной формы ПГПТ является наличие у пациента одного или нескольких из следующих признаков: [70–72]

- возраст <50 лет;
- повышение уровня альбумин-скорректированного кальция в крови >1 мг/дл (0,25 ммоль/л и более), превышающее норму, установленную в данной лаборатории для данной возрастной группы;
- снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; нефролитиаз/нефрокальциноз (включая бессимптомные формы);
- снижение минеральной плотности кости < –2,5 SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет в позвоночнике, бедре и лучевой кости, компрессионные переломы тел позвонков по данным рентгенографии и/или низкотравматичные переломы в анамнезе;

- кальций в суточной моче >400 мг/сут + повышение других маркеров риска камнеобразования в моче (фосфор, сульфат SO<sub>4</sub>, мочевая кислота и др.).

Эффективность хирургического лечения может достигать 95–99%, с достаточно низкой частотой осложнений (менее 3%) при условии выполнения операции опытным эндокринным хирургом в специализированном центре.

В связи с отсутствием возможности проведения срочного гистологического исследования с квалифицированным заключением **интраоперационное определение ПТГ (ИОПГ)** представляется крайне полезной опцией при минимально инвазивных операциях и/или множественном поражении ОЩЖ, отрицательных или сомнительных результатах дооперационной визуализации.

Определение ПТГ осуществляется до и через 10–15 мин после удаления аденомы или гиперплазированных ОЩЖ – при успешно выполненной операции уровень ПТГ снижается на 50% и более от исходного значения [73–76].

В ряде исследований у пациентов с отрицательными либо сомнительными результатами предоперационных методов диагностики ИОПГ более чем в 15% случаев изменило ход операции и повысило эффективность хирургического лечения [77, 78].

При лечении ПГПТ используются разные хирургические методики, выбор доступа зависит от характера поражения ОЩЖ, опыта эндокринного хирурга, оснащенности клиники; всегда при условии обязательной оценки наличия сочетанной патологии щитовидной железы [79, 80].

**Минимально инвазивная паратиреоидэктомия (МИП) (открытая/видео-ассистированная/роботизированная)**, как правило, ассоциирована с лучшим косметическим результатом, низкой травматичностью, минимальным риском осложнений, меньшей продолжительностью операции и нахождения пациента в стационаре и высокой эффективностью, до 97–99%. Кроме того, при необходимости в определенных условиях остается возможность конверсии доступа и проведения ревизии [81–84].

При наличии подтвержденной генетически наследственной формы ПГПТ, подразумевающей множественное поражение ОЩЖ, отягощенного семейного анамнеза или подозрения в отношении рака ОЩЖ выполнение МИП не рекомендовано.

**Двусторонняя/односторонняя ревизия ОЩЖ**, достаточно травматичная операция, оставалась “золотым стандартом” лечения ГПТ более 20 лет, в экспертных руках эффективность более 95%, кроме того, обычно выполняется, когда методы топической диагностики “не сработали”, при предполагаемом полигландулярном поражении, в случаях повторных операций или когда недоступны методы предоперационной визуализации [85–87].

По данным клиники Нормана (США), при долгосрочном наблюдении более 15 тыс. больных с ПГПТ рецидив заболевания был выявлен менее чем в 1% случаев при двусторонней ревизии, при одностороннем доступе у 5% пациентов в последующие годы наблюдался рецидив ГПТ [88].

При условии выполнения операции опытным эндокринным хирургом и минимально инвазивная паратиреоидэктомия, и двусторонняя ревизия с высокой вероятностью позволяют достигать стойкой ремиссии заболевания (97–99%), с достаточно низкой частотой осложнений (кровотечения, инфекции, повреждение возвратного гортанного нерва, смертность). МИП, по-видимому, все же связана с более низкой частотой гипокальциемии и повреждения возвратного гортанного нерва [89].

После оперативного вмешательства большинство клинических симптомов ПГПТ регрессирует. Нормализация уровня кальция и ПТГ происходит через несколько часов после операции, содержания фосфора и щелочной фосфатазы – в течение 6 мес. Повышается минеральная плотность костной ткани, несколько снижается риск переломов и образования конкрементов в почках.

В случае нерадикальной хирургии возможно развитие персистирующего ГПТ (<6 мес после операции) или рецидива заболевания (≥6 мес). Персистенция ГПТ чаще обусловлена ошибками в диагностике (нераспознанные аденомы), а рецидив – нера-

дикальным объемом удаленных гиперплазированных ОЩЖ.

Резкое снижение уровня кальция в послеоперационном периоде может быть обусловлено длительной эндогенной супрессией нормальных ОЩЖ, послеоперационным отеком или синдромом “голодных костей”, часто при сочетанном дефиците витамина D исходно.

В последующем (от нескольких дней до 6 мес) чувствительность паратиреоцитов нормальных ОЩЖ к кальцию восстанавливается.

Хирургия щитовидной железы и околощитовидных желез нередко сопровождается развитием гипокальциемии (частота варьирует от 5 до 47%).

Как правило, снижение уровня кальция ниже референсного диапазона носит транзиторный характер, стойкий гипопаратиреоз после первичного хирургического лечения встречается достаточно редко (<3,6%).

Ауто трансплантация ткани ОЩЖ может успешно обеспечить источник эндогенного ПТГ в ряде случаев. А криоконсервация позволяет хранить паратиреоидную ткань для ауто трансплантации с минимальным ущербом для целостности и функции клеток [90].

**Альтернативные методы лечения** могут рассматриваться при невозможности хирургического лечения вследствие тяжелой сопутствующей патологии у пациентов с ГПТ.

В настоящее время доступно множество минимально инвазивных методик, например склеротерапия (чрескожное введение этанола или кальцитриола под контролем УЗИ), лазерная фотокоагуляция, криотерапия и радиочастотная абляция.

Обязательным условием является достоверная визуализация ОЩЖ при УЗИ и доступность для чрескожного вмешательства.

Противопоказания – подозрение на рак ОЩЖ или эктопированные ОЩЖ и близкое расположение жизненно важных структур с высоким риском их повреждения [91–96].

**Учитывая возможность ангиографии ОЩЖ** и селективного забора крови, теоретически возможно и выполнение их эмболизации. Такой подход может рассматриваться при эктопированных в средостение ОЩЖ и невозможности выполнения ни от-

крытого, ни эндоскопического хирургического лечения.

### **Интраоперационная навигация**

Во время операции взаиморасположение анатомических структур смещается и возникает необходимость навигации в операционном поле.

На сегодняшний день активно развиваются и совершенствуются методы интраоперационной навигации – интраоперационное УЗИ, флюоресцентная ангиография с индоцианином зеленым (ICG), радиометрия с технетрилом при помощи гамма-зонда, одноканального либо многоканального сцинтилляционного/полупроводникового детектора.

В условиях операционной предпочтение всегда отдается быстрым и интуитивно понятным методам визуализации, позволяющим хирургу оценить локализацию изотоп/флуоресцин-накапливающей ткани и в последующем радикальность ее удаления, что снижает травматичность и время операции, риски рецидива/персистенции заболевания. Особенно востребованы эти методы при МИП.

**Интраоперационный гамма-зонд/портативная гамма-камера** используются при минимально инвазивной радиоассистированной паратиреоидэктомии, с достаточно строгими критериями отбора пациентов (в случае солитарной аденомы полностью опираясь на данные предоперационной визуализации – УЗИ высокого разрешения и сцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ).

Существует два основных варианта выполнения: введение низкой активности  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (30–100 МБк) непосредственно перед операцией, за 10–15 мин или полноценной диагностической активности (300–700 МБк) за 1,5–2 ч до операции (при этом возможно еще и выполнение планарной сцинтиграфии с целью исключения эктопии ОЩЖ).

Гамма-зонд используется в операционном поле, чтобы определить фокус максимального счета гамма-квантов, соответствующий патологически измененной ОЩЖ. Радиоактивность измеряется в удаленной ОЩЖ, в ложе удаленной ОЩЖ и в щитовидной железе; по снижению счета в операционном поле и сохранению в удаленном образо-

вании можно судить о радикальности операции (при снижении на 20% и более считается радикальной) [97–103]. Для контроля этой методики используется интраоперационное экспресс-определение паратгормона.

В ряде случаев, особенно при наследственных формах, другие ОЩЖ, пораженные в меньшей степени, макроскопически и сцинтиграфически классифицированные как нормальные, могут клинически проявить себя позже рецидивом ГПТ.

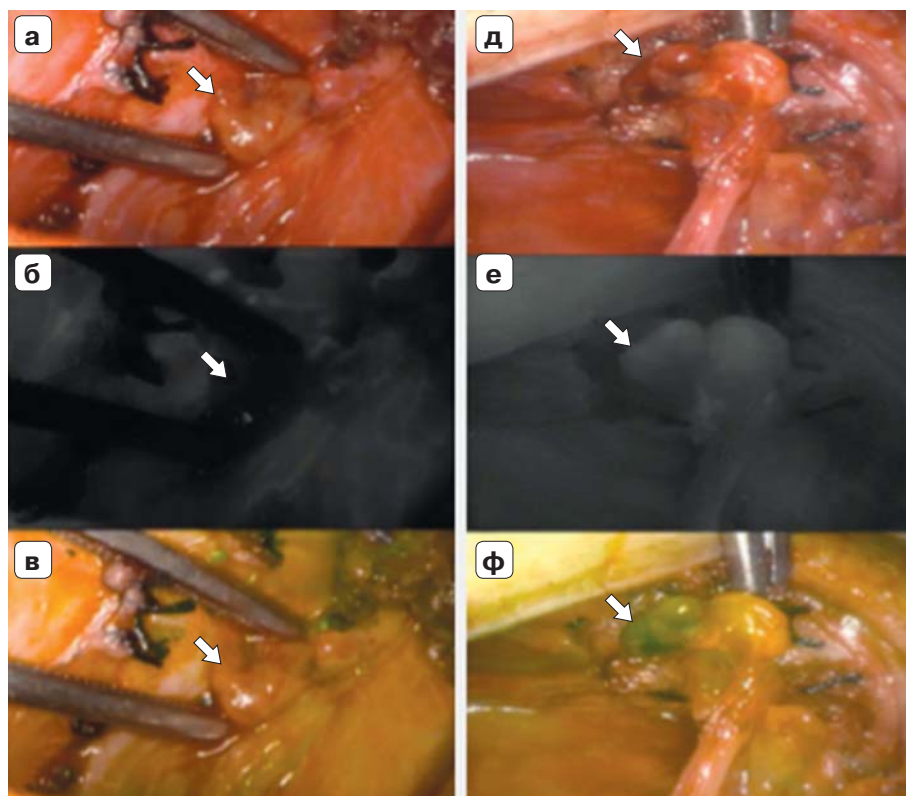
**Фотодинамическая визуализация** с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК). После перорального приема 5-АЛК избыточно накапливается в аденоматозно измененных ОЩЖ, что и позволяет их визуализировать интраоперационно, облучая операционное поле поляризованным синим светом с использованием эндоскопа (либо схожего устройства) с системой фильтров для регистрации свечения [104, 105].

Применение метода сопряжено с определенными неудобствами (препарат, в зависимости от протокола, необходимо принимать несколько раз до операции из расчета на вес пациента, после процедуры требуется изоляция от освещения), также необходимо выключение света в операционной. Кроме того, на сегодняшний день не предусмотрено программного обеспечения к прибору, позволяющего записывать полученные изображения и в дальнейшем их количественно сравнивать; по сути возможна лишь качественная оценка флуоресценции в момент операции “на глаз”.

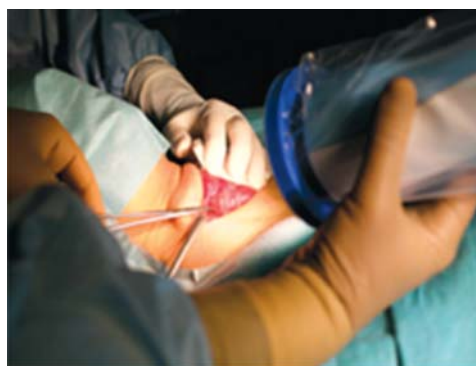
### **Флуоресцентная визуализация (в околоинфракрасном спектре):**

- **с метиленовым синим**, методика исторически рассматривалась для визуализации ОЩЖ, однако исследования не показали никаких значимых различий по сравнению с контрольной группой, кроме того, были зарегистрированы побочные эффекты, такие как нейротоксичность, ввиду чего в настоящее время не используется;

- **с индоцианином зеленым (ICG)** – метод, позволяющий визуализировать кровоснабжение, в частности, ОЩЖ, по характеру и интенсивности локализовать ОЩЖ и дифференцировать ее от близлежащих структур.

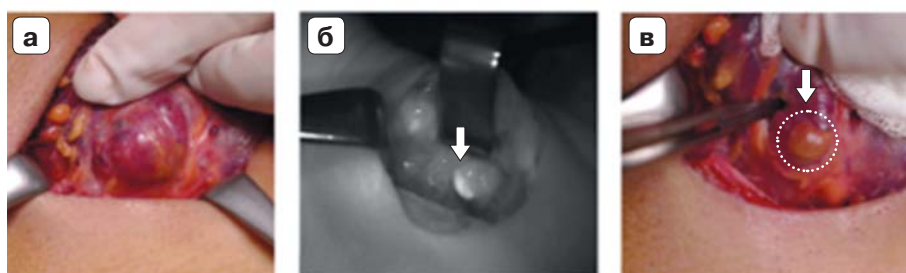


**Рис. 11.** Интраоперационные изображения ОЩЖ (стрелки); а, б, в – неваккуляризованная ОЩЖ в видимом, инфракрасном и зеленом спектрах; д, е, ф – интенсивно кровоснабжаемая ОЩЖ в видимом, инфракрасном и зеленом спектрах (изображения из [106]).



**Рис. 12.1.** Сверху: операционное поле в свете камеры;

**Рис. 12.2.** Снизу: а – левая доля ЩЖ до выделения; б – изображение в инфракрасном спектре этой же доли ЩЖ и ОЩЖ (стрелка); в – изображение доли после выделения ОЩЖ (стрелка) (изображения из [107]).





Представляется наиболее эффективным в оценке жизнеспособности ОЩЖ после хирургии щитовидной железы как достоверный критерий предикации послеоперационного гипопаратиреоза [106].

Непосредственно во время операции, когда осуществлен хирургический доступ, раствор индоцианина зеленого (с водой для инъекций) объемом 3–4 мл вводится в/в, после чего с помощью камеры, улавливающей спектр свечения определенной длины волны, возможно визуализировать кровоснабжение в режиме реального времени уже через 30–60 с после введения препарата, при необходимости введение препарата можно повторять (рис. 11).

**Аутофлюоресцентная визуализация** (без использования красителей) – принцип основан на возможности тканей “отражать” излучение при облучении лазером определенной длины волны с разной интенсивностью, при этом не оценивается их кровоснабжение (как при ICG).

В эндокринной хирургии метод может быть полезен для хирургии ЩЖ и ОЩЖ, за счет физиологических аутофлюоресцентных свойств ОЩЖ при использовании лазера с длиной волны ~785 Нм в условиях выключенного света в операционной изображение детектируется с помощью обычной камеры с фильтром для флуоресценции 830–870 Нм, оборудованной дополнительно белым светом (3000К). Неинвазивный и простой метод, позволяющий достаточно эффективно локализовать околощитовидные железы в операционном поле, по некоторым данным, чувствительность и специфичность могут достигать 95–100% [107–111] (рис. 12.1 и 12.2).

## Заключение

Так как хирургическое лечение ПГПТ является единственным радикальным методом, точная дооперационная топическая диагностика патологически измененных околощитовидных желез остается актуальной проблемой.

Показатели информативности и диагностической точности всех описанных методов визуализации варьируют между медицинскими учреждениями и в основном применимы для центров экспертного уровня. Выбор

какого-либо одного оптимального исследования крайне затруднителен, поскольку ни один из них не обладает 100% точностью, в связи с этим необходима комбинация наиболее эффективных и доступных диагностических методов на предоперационном этапе с возможностью применения современных технологий интраоперационной навигации.

Использование нескольких методов визуализации связано с большей начальной стоимостью для пациента, но при этом и с большей вероятностью достоверной предоперационной локализации измененных околощитовидных желез, что в совокупности с использованием интраоперационной навигации позволяет максимально повысить эффективность и безопасность хирургического лечения с перспективой долгосрочной нормализации кальция в крови, при меньшей частоте рецидивов и хирургических осложнений.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и публикацию статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## Список литературы (References)

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684): 145-158. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9).
2. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16033. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.33>.
3. Stack BC Jr, Bodenner D, editors. *Medical and surgical treatment of parathyroid diseases. An evidence-based approach*. Switzerland: Springer International Publishing; 2017. 617 p. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-26794-4>.
4. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391(10116):168-178. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31430-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31430-7).
5. Costa-Guda J, Arnold A. *Hyperparathyroidism*. In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, editors. *Genetics of bone biology and skeletal disease*. London, UK, San Diego, CA: Academic Press, Elsevier; 2013. p. 599-615. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804182-6.00033-2>.
6. Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, et al. Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid

- adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E1995-2005. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2303>.
7. Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *J Clin Pathol.* 2015;68(10):771-787. doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203186>.
  8. Simonds WF. Genetics of hyperparathyroidism, including parathyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(2):405-418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.011>.
  9. Arnold A, Agarwal SK, Thakker RV, et al. *Familial states of primary hyperparathyroidism.* In: Bilezikian JP, Bouillon R, Clemens T, et al, editors. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 9th ed. Wiley; 2018. p. 629-638. doi: <https://doi.org/10.1002/9781119266594.ch83>.
  10. Alberto F. Genetics of parathyroids disorders: overview. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):781-790. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.006>.
  11. Wermers RA, Clarke BL. *Epidemiology of primary hyperparathyroidism.* In: Bilezikian JP. *The parathyroids. Basic and clinical concepts.* 3rd ed. Academic Press; 2015. p. 297-308. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397166-1.00019-9>.
  12. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, et al. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965–2010). *Bone.* 2015;73:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.12.003>.
  13. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocr Metabol.* 2009;94(6):1853-1878. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2291>.
  14. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrin Metab.* 2013;98(3):1122-1129. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>.
  15. Press DM, Siperstein AE, Berber E, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery.* 2013;154(6):1232-1237. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.06.051>.
  16. Percivale A, Gnerre P, Damonte G, et al. Primary hyperparathyroidism: epidemiology, clinical features, diagnostic tools and current management. *Italian journal of medicine.* 2015; 9(4):330-345. doi: <https://doi.org/10.4081/ijtm.2015.547>.
  17. Rao SD. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):773-780. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.12.003>.
  18. Clarke BL. *Asymptomatic primary hyperparathyroidism.* In: Brandi ML, editor. *Parathyroid disorders.* Basel: Karger Publishers; 2019. p. 13-22. doi: <https://doi.org/10.1159/000491035>.
  19. Policeni BA, Smoker WR, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(2):104-114. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sult.2011.12.005>.
  20. Hojaj F, Vanderlei F, Plopper C, et al. Parathyroid gland anatomical distribution and relation to anthropometric and demographic parameters: a cadaveric study. *Anat Sci Int.* 2011; 86(4):204-212. doi: <https://doi.org/10.1007/s12565-011-0111-0>.
  21. Roy M, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. *World J Surg.* 2013;37(1):102-106. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1773-z>.
  22. Palestini N. *Surgical anatomy of the parathyroid glands.* In: Gasparri G, Palestini N, Camandona M, editors. *Primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism. Updates in surgery.* Milan: Springer, Milano; 2016. doi: [https://doi.org/10.1007/978-88-470-5758-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-88-470-5758-6_2).
  23. Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Semin Diagn Pathol.* 2013;30(3):165-177. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2013.06.003>.
  24. LiVolsi V, Montone K, Baloch Z. Parathyroid: the pathology of hyperparathyroidism. *Surg Pathol Clin.* 2014;7(4):515-531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.path.2014.08.004>.
  25. Ghervan C. Thyroid and parathyroid ultrasound. *Med Ultrason.* 2011;13(1):80-84.
  26. Lee L, Steward DL. Techniques for parathyroid localization with ultrasound. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(6):1229-1239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.08.002>.
  27. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(3):359-372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.10.005>.
  28. Soon PS, Delbridge LW, Sywak MS, et al. Surgeon performed ultrasound facilitates minimally invasive parathyroidectomy by the focused lateral mini-incision approach. *World J Surg.* 2008;32(5):766-771. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9436-1>.
  29. Lumachi F, Zucchetto P, Marzola MC, et al. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(6):755-760. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1430755>.
  30. Agcaoglu O, Aliyev S, Heiden K, et al. A new classification of positive sestamibi and ultrasound scans in parathyroid localization. *World J Surg.* 2012;36(10):2516-2521. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1666-1>.
  31. Mohammadi A, Moloudi F, Ghasemi-Rad M. Preoperative localization of parathyroid lesion: diagnostic usefulness of color doppler ultrasonography. *Int J Clin Exp Med.* 2012; 5(1):80-86.
  32. Agha A, Hornung M, Schlitt HJ, et al. The role of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in comparison with 99mTechnetium-sestamibi scintigraphy for localization diagnostic of primary hyperparathyroidism. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;58(4):515-520. doi: <https://doi.org/10.3233/CH-131800>.

33. Nam M, Jeong HS, Shin JH. Differentiation of parathyroid carcinoma and adenoma by preoperative ultrasonography. *Acta Radiol.* 2017;58(6):670-675. doi: <https://doi.org/10.1177/0284185116666418>.
34. Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, et al. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol.* 2012;40(2):111-118. doi: <https://doi.org/10.2967/jnmt.112.105122>.
35. Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, et al. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(6):493-498. doi: <https://doi.org/10.1001/archotol.131.6.493>.
36. Erbil Y, Kapran Y, İşsever H, et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2008;195(1):34-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.01.040>.
37. Pons F, Torregrosa JV, Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Commun.* 2003;24(2):121-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.01.040>.
38. European Association of Nuclear Medicine. *Parathyroid scintigraphy: a technologist's guide* [Internet]. EANM; 2005 [cited 2019 Nov 9]. Available from: [https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech\\_guide\\_pt\\_scint.pdf](https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_guide_pt_scint.pdf).
39. Hindié E, Ugur Ö, Fuster D, et al. EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(7):1201-1216. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1131-z>.
40. Neumann DR, Obuchowski NA, Difilippo FP. Preoperative 123I/99mTc-Sestamibi subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med.* 2008;49(12):2012-2017. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.054858>.
41. Taieb D, Hindie E, Grassetto G, et al. Parathyroid scintigraphy: when, how, and why? A concise systematic review. *Clin Nucl Med.* 2012;37(6):568-574. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318251e408>.
42. Singer MC, Pucar D, Mathew M, Terris DJ. Improved localization of sestamibi imaging at high volume centers. *Laryngoscope.* 2013;123(1):298-301. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.23675>.
43. Ciappuccini R, Morera J, Pascal P, et al. Dual-phase 99mTc-sestamibi scintigraphy with neck and thorax SPECT/CT in primary hyperparathyroidism: a single institution experience. *Clin Nucl Med.* 2012;37(3):223-228. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31823362e5>.
44. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2015;36(4):363-375. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000262>.
45. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(7):925-935. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1425-0>.
46. Imperiale A, Taieb D, Hindié E, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT as a second line nuclear imaging technique before surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(4):654-657. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3920-0>.
47. Quak E, Blanchard D, Houdu B, et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(4):658-666. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3911-1>.
48. Lezaic L, Rep S, Sever MJ, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(11):2083-2089. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2837-0>.
49. Yuan L, Liu J, Kan Y, et al. The diagnostic value of 11C-methionine PET in hyperparathyroidism with negative 99mTc-MIBI SPECT: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2017;58(5):558-564. doi: <https://doi.org/10.1177/0284185116661878>.
50. Chun IK, Cheon GJ, Paeng JC, et al. Detection and characterization of parathyroid adenoma/hyperplasia for preoperative localization: comparison between 11C-Methionine PET/CT and 99mTc-sestamibi scintigraphy. *Nucl Med Mol Imaging.* 2013;47(3):166-172. doi: <https://doi.org/10.1007/s13139-013-0212-x>.
51. Orevi M, Freedman N, Mishani E, et al. Localization of parathyroid adenoma by <sup>11</sup>C-choline PET/CT: preliminary results. *Clin Nucl Med.* 2014;39(12):1033-1038. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000607>.
52. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Beninato T, et al. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2017;88:117-128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.01.004>.
53. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, et al. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(2):577-583. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1870-5>.
54. Lubitz CC, Hunter GJ, Hamberg LM, et al. Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2010;148(6):1129-1137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.09.002>.
55. Starker LF, Mahajan A, Björklund P, et al. 4D parathyroid CT as the initial localization study for patients with de novo primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(6):1723-1728. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1507-0>.
56. Hunter GJ, Schellingerhout D, Vu TH, et al. Accuracy of four-dimensional CT for the localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Radiology.* 2012;264(3):789-795. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.12110852>.
57. Schwartz IE, Capra GG, Mullin DP et al. Parathyroid computed tomography angiography: early experience with a novel imaging technique in primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(2):251-256. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599819842106>.
58. Grayev AM, Gentry LR, Hartman MJ, et al. Presurgical localization of parathyroid adenomas with magnetic resonance



- imaging at 3.0 T: an adjunct method to supplement traditional imaging. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(3):981-989. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2046-z>.
59. Michiel L, Dupont M, Rosiere A, et al. The rationale to performing MR imaging before surgery for primary hyperparathyroidism. *Acta Chir Belg*. 2013;113(2):112-122. doi: <https://doi.org/10.1080/00015458.2013.11680896>.
60. Ким И.В., Кузнецов Н.С., Кузнецов С.Н. Исследование паратгормона из смыва при пункционной биопсии околотщовидных желез как метод топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе // Эндокринная хирургия. – 2014. – Т. 8. – №2. – С. 14-19. [Kim IV, Kuznetsov NS, Kuznetsov SN. Study of PTH-FNAB of the parathyroid glands as a method of topical diagnosis in primary hyperparathyroidism. *Endocrine Surgery*. 2014;8(2):14-19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg2014214-19>.
61. Giusti M, Dolcino M, Vera L, et al. Institutional experience of PTH evaluation on fine-needle washing after aspiration biopsy to locate hyperfunctioning parathyroid tissue. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10(5):323-330. doi: <https://doi.org/10.1631/jzus.B0820372>.
62. Fulla Y, Bonnichon P, Tissier F, et al. [Biology of primary hyperparathyroidism: selective venous sampling. (In French.)] *J Radiol*. 2009;90(3 Pt 2):413-421. doi: [https://doi.org/10.1016/s0221-0363\(09\)72531-4](https://doi.org/10.1016/s0221-0363(09)72531-4).
63. Ibraheem K, Toraih EA, Haddad AB, et al. Selective parathyroid venous sampling in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2018;128(11):2662-2667. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.27213>.
64. Yamada T, Ikuno M, Shinjo Y, et al. Selective venous sampling for primary hyperparathyroidism: how to perform an examination and interpret the results with reference to thyroid vein anatomy. *Jpn J Radiol*. 2017;35(8):409-416. doi: <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0658-3>.
65. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2003;327(7414):530-534. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.530>.
66. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, et al. Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):3069-3073. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2132>.
67. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3114-3121. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0219>.
68. Zanocco K, Sturgeon C. How should age at diagnosis impact treatment strategy in asymptomatic primary hyperparathyroidism? A cost-effectiveness analysis. *Surgery*. 2008;144(2):290-298. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.03.044>.
69. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1687-1692. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1836>.
70. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3561-3569. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>.
71. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959-968. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>.
72. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3595-3606. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2000>.
73. Hathaway TD, Jones G, Stechman M, et al. The value of intraoperative PTH measurement in patients with mild hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(5):723-727. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-013-1080-7>.
74. Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. An optimal algorithm for intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Arch Surg*. 2011;146(3):280-285. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.5>.
75. Calò PG, Pisano G, Loi G, et al. Surgery for primary hyperparathyroidism in patients with preoperatively negative sestamibi scan and discordant imaging studies: the usefulness of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2013;6:63-67. doi: <https://doi.org/10.4137/cmcd.s13114>.
76. Guerrero MA, Clark OH. A comprehensive review of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *World J Endocrine Surg*. 2010;2(1):21-27. doi: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10002-1016>.
77. Bergenfelz AO, Jansson SK, Wallin GK, et al. Impact of modern techniques on short-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: a multicenter study comprising 2708 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394(5):851-860. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-009-0540-6>.
78. Ypsilantis E, Charfare H, Wassif WS. Intraoperative PTH assays during minimally invasive parathyroidectomy may be helpful in the detection of double adenomas and may minimize the risk of recurrent surgery. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:178671. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/178671>.
79. Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery*. 2007;142(6):887-899. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.09.003>.
80. Augustine MM, Bravo PE, Zeiger MA. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 1:75-82. doi: <https://doi.org/10.4158/EP10359.RA>.
81. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011;253(3):585-591. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318208fed9>.
82. Venkat R, Kouniavsky G, Tufano RP, et al. Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who



- underwent minimally invasive parathyroidectomy. *World J Surg.* 2012;36(1):55-60.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1344-8>.
83. Suliburk JW, Sywak MS, Sidhu SB, Delbridge LW. 1000 minimally invasive parathyroidectomies without intra-operative parathyroid hormone measurement: lessons learned. *ANZ J Surg.* 2011;81(5):362-365.  
doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2010.05488.x>.
84. Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, et al. Video-assisted minimally invasive parathyroidectomy: benefits and long-term results. *World J Surg.* 2009;33(11):2266-2281.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-9931-7>.
85. Arnalsteen L, Quievreux JL, Huglo D, et al. [Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. Seventy-seven cases among 1888 operated patients. (In French).] *Ann Chir.* 2004;129(4):224-231.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.anchir.2004.03.007>.
86. Karakas E, Müller HH, Schlosshauer T, et al. Reoperation for primary hyperparathyroidism: improvement of outcome over two decades. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(1):99-106.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-012-1004-y>.
87. Wachtel H, Bartlett EK, Kelz RR, et al. Primary hyperparathyroidism with negative imaging: a significant clinical problem. *Ann Surg.* 2014;260(3):474-480.  
doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000875>.
88. Norman J, Lopez J, Politz D. Abandoning unilateral parathyroidectomy: why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J Am Coll Surg.* 2012;214(3):260-269.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.007>.
89. Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, et al. Outcomes of parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2016;40(10):2359-2377.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3514-1>.
90. Cohen MS, Dilley WG, Wells SA, et al. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: 13-year prospective analysis. *Surgery.* 2005;138(6):1033-1040.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.09.029>.
91. Kitaoka M. Ultrasonographic diagnosis of parathyroid glands and percutaneous ethanol injection therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 3:27-30.  
doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1007>.
92. Zhuo L, Peng LL, Zhang YM, et al. US-guided microwave ablation of hyperplastic parathyroid glands: safety and efficacy in patients with end-stage renal disease – a pilot study. *Radiology.* 2017;282(2):576-584.  
doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2016151875>.
93. Zhuo L, Zhang L, Peng LL, et al. Microwave ablation of hyperplastic parathyroid glands is a treatment option for end-stage renal disease patients ineligible for surgical resection. *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):29-35.  
doi: <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1528392>.
94. Korkusuz H, Wolf T, Grünwald F. Feasibility of bipolar radio-frequency ablation in patients with parathyroid adenoma: a first evaluation. *Int J Hyperthermia.* 2018;34(5):639-643.  
doi: <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1453552>.
95. Liu C, Wu B, Huang P, et al. US-guided percutaneous microwave ablation for primary hyperparathyroidism with parathyroid nodules: feasibility and safety study. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(6):867-875.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.02.013>.
96. Cao XL, Cheng ZG, Yu XL, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of parathyroid adenoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(12):1929-1931.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.08.021>.
97. Cassinello N, Ortega J, Lledo S. Intraoperative realtime (99m) TC sestamibi scintigraphy with miniature gamma camera allows minimally invasive parathyroidectomy without iPTH determination in primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(5):869-874.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-009-0523-7>.
98. Caudle AS, Brier SE, Calvo BF, et al. Experienced radio-guided surgery teams can successfully perform minimally invasive radio-guided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone assays. *Am Surg.* 2006;72(9):785-789.
99. Goldstein RE, Billheimer D, Martin WH, Richards K. Sestamibi scanning and minimally invasive radioguided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone measurement. *Ann Surg.* 2003;237(5):722-730.  
doi: <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000064362.58751.59>.
100. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med.* 2003;44(9):1443-1458.
101. Judson BL, Shaha AR. Nuclear imaging and minimally invasive surgery in the management of hyperparathyroidism. *J Nucl Med.* 2008;49(11):1813-1818.  
doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.050237>.
102. Thomas G, McWade MA, Nguyen J, et al. Innovative surgical guidance for label-free real-time parathyroid identification. *Surgery.* 2019;165(1):114-123.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.079>.
103. Rubello D, Mariani G, Pelizzo MR; Italian Study Group of Radioguided Surgery and ImmunoScintigraphy. Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy on a group of 452 primary hyperparathyroid patients: refinement of preoperative imaging and intraoperative procedure. *Nuklearmedizin.* 2007;46(3):85-92.  
doi: <https://doi.org/10.1160/nukmed-0036>.
104. Akasu H, Igarashi T, Tanaka K, Shimizu K. Photodynamic identification of human parathyroid glands with 5-aminolevulinic acid. *J Nippon Med Sch.* 2006;73(5):246-247.  
doi: <https://doi.org/10.1272/jnms.73.246>.
105. Prosst RL, Willeke F, Schroeter L, et al. Fluorescence-guided minimally invasive parathyroidectomy: a novel detection technique for parathyroid glands. *Surg Endosc.* 2006;20(9):1488-1492.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0471-4>.
106. Rudin AV, McKenzie TJ, Thompson GB, et al. Evaluation of parathyroid glands with indocyanine green fluorescence angiography after thyroidectomy. *World J Surg.* 2019;43(6):1538-1543.  
doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-019-04909-z>.

107. Benmiloud F, Rebaudet S, Varoquaux A, et al. Impact of autofluorescence-based identification of parathyroids during total thyroidectomy on postoperative hypocalcemia: a before and after controlled study. *Surgery*. 2018;163(1): 23-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.06.022>.
108. Kose E, Kahramangil B, Aydin H, et al. Heterogeneous and low-intensity parathyroid autofluorescence: patterns suggesting hyperfunction at parathyroid exploration. *Surgery*. 2019;165(2):431-437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.08.006>.
109. DiMarco A, Chotalia R, Bloxham R, et al. Autofluorescence in parathyroidectomy: signal intensity correlates with serum calcium and parathyroid hormone but routine clinical use is not justified. *World J Surg*. 2019;43(6):1532-1537. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-019-04929-9>.
110. McWade MA, Thomas G, Nguyen JQ, et al. Enhancing parathyroid gland visualization using a near infrared fluorescence-based overlay imaging system. *J Am Coll Surg*. 2019;228(5):730-743. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2019.01.017>.
111. Squires MH, Jarvis R, Shirley LA, Phay JE. Intraoperative parathyroid autofluorescence detection in patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(4): 1142-1148. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07161-w>.

## Информация об авторах (Authors info)

\***Слащук Константин Юрьевич [Konstantin Y. Slashchuk, MD]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: 11 build. 2, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; тел.: +7-495-500-00-64; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

**Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD]**; eLibrary SPIN: 7725-7831; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; e-mail: germed@mail.ru

**Румянцев Павел Олегович, д.м.н. [Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD]**; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

**Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, prof.]**; eLibrary SPIN-код: 8821-8990; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; e-mail: troshina@inbox.ru

**Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, acad.]**; eLibrary SPIN-код: 8615-0038; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; e-mail: teofrast2000@mail.ru

### Как цитировать

Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13. – №4. – С. 153-174. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12241>

### To cite this article

Slashchuk KY, Degtyarev MV, Rumyantsev PO, Troshina EA, Melnichenko GA. Imaging methods of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Literature review. *Endocrine surgery*. 2019;13(4): 153-174. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12241>

**Рукопись получена:** 18.12.2019. **Рукопись одобрена:** 24.01.2020. **Опубликована online:** 17.02.2020.

**Received:** 18.12.2019.

**Accepted:** 24.01.2020.

**Published online:** 17.02.2020.