



Гиперплазия паращитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе: возможности ультразвукового метода (обзор литературы)

Полухина Е.В.¹, Васильев А.Ю.²

¹ КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения России, Москва, Россия

Parathyroid Glands Hyperplasia in Patients with Secondary Hyperparathyroidism: the Use of the Ultrasound Assessment (Literature Review)

Polukhina E.V.¹, Vasil'ev A.Yu.²

¹ Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

В обзоре литературы освещены вопросы ультразвуковой диагностики гиперплазии паращитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с хронической болезнью почек. Представлена информация о патогенезе вторичного гиперпаратиреоза и особенностях изменений паращитовидных желез при данной патологии. Проведен анализ преимуществ и недостатков эхографии по сравнению с другими методами визуализации. Описаны возможности УЗИ паращитовидных желез в В-режиме, а также с использованием доплеровских методик, в том числе для оценки морфологического варианта гиперплазии.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, паращитовидные железы, В-режим, доплеровское картирование, вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек.

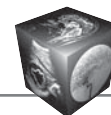
Questions of ultrasound diagnostics of parathyroid glands hyperplasia in patients with chronic kidney disease are analyzed in this literature review. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism and specific parathyroid gland changes with this pathology are discussed. Information on strengths and weaknesses of sonography in comparison with other methods of visualization are summarized. Diagnostic potential of ultrasound examination of parathyroid glands utilizing gray scale and Doppler ultrasound is

described including assessment of morphological variants of hyperplasia. .

Key words: ultrasound diagnostics, parathyroid glands, gray scale, doppler ultrasound, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является серьезным осложнением, развивающимся у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [1, 2]. Недавние исследования убедительно показали взаимосвязь ВГПТ с нарушением костного и минерального обмена и развитием сердечно-сосудистой кальцификации, увеличивающих смертность пациентов с ХБП [3, 4], что определяет высокую клиническую и медико-социальную значимость данной проблемы. Внедрение в практику эффективных методов заместительной почечной терапии и трансплантации почки позволило продлить жизнь пациентам с ХБП, однако также возросло и количество осложнений почечной недостаточности.

При ХБП происходят прогрессивные нарушения минерального гомеостаза, приводящие к из-

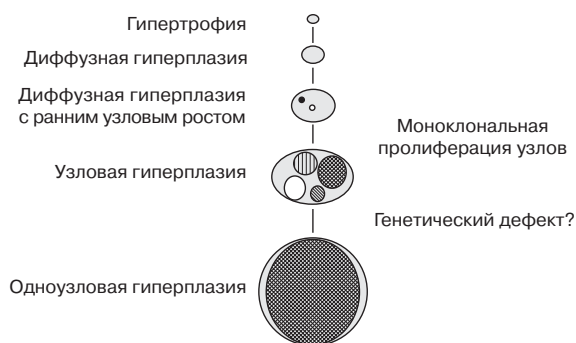


менению концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови и тканях, изменению уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), 25-гидроксивитамина *D*, 1,25-дигидроксивитамина *D* (кальцитриола) [1, 2, 5, 6]. Ведущими факторами, приводящими к развитию ВГПТ, являются дефицит кальцитриола (в результате прогрессивного уменьшения массы функционирующих нефронов), ретенция фосфора, снижение активности кальций-чувствительных рецепторов (CaR) в паращитовидных железах (ПЩЖ), резистентность костной ткани к кальциемическому эффекту ПТГ [2, 5, 7–9]. В недавних исследованиях была также убедительно доказана важная роль в регуляции кальциево-фосфорного гомеостаза фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) и Klotho [2, 10, 11].

Длительное повышение уровня ПТГ может стать причиной таких осложнений, как боли в костях и суставах, деформации и переломы костей, кальцификация структур сердца, стенок сосудов и мягких тканей, нефрокальциноз, мочекаменная болезнь, анемия, пептические язвы, желчекаменная болезнь, мышечная атрофия и пр. [1–4, 6].

ВГПТ является наиболее частым вариантом остеодистрофии у пациентов с ХБП [1, 6, 12, 13]. Высокий уровень ПТГ ведет к развитию фиброзно-остеита, проявляющегося генерализованной деминерализацией, диффузным резорбтивным процессом, кистозной перестройкой костной ткани, возникновением патологических переломов [12, 13].

В середине 30-х годов XX века была установлена связь между увеличением ПЩЖ и развитием ВГПТ [14]. Длительная стимуляция ПЩЖ приводит к повышению их пролиферативной активности и гиперплазии [2, 8, 15, 16], частота развития которой прогрессивно возрастает с увеличением продолжительности диализа [17]. Если при первичном ГПТ наиболее частой причиной гиперпродукции ПТГ является одиночная аденома, а гиперплазия возникает значительно реже [18–20], то при ВГПТ в подавляющем числе случаев происходит мультигандулярная гиперплазия ПЩЖ,



Гиперплазия паращитовидных желез при ХБП (по Fukagawa M. и др., 2006 [17], с изменениями).

хотя количество и степень вовлечения желез могут быть различны [15–17, 21].

При ВГПТ первоначально развивается диффузная поликлональная гиперплазия ПЩЖ, сменяющаяся затем моноклональной узловой пролиферацией [15, 17, 21, 22]. Некоторые группы клеток пролиферируют более активно, формируя небольшие узелки, которые в последующем растут и инкапсулируются. Эти узелки образуются из более плотно, чем при диффузной гиперплазии, сгруппированных клеток с крупными ядрами и большим количеством секреторных гранул [15]. Диффузная гиперплазия прогрессирует в узловую через стадию диффузной гиперплазии с ранними узловыми изменениями, характеризующейся формированием мелких узелков без фиброзной ткани [21]. В наиболее выраженных случаях один из узлов может занимать практически всю железу (аденоматозная одноузловая гиперплазия) (рисунки) [17, 21]. Считается, что узловая гиперплазия является результатом прогрессирования диффузной гиперплазии и представляет собой более агрессивную пролиферацию, сходную с аденоматозными изменениями при первичном [19].

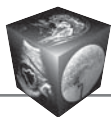
Гистопатологические исследования показали, что при ВГПТ происходит асимметричная гиперплазия ПЩЖ с увеличением содержания оксифильных и переходных клеток [11, 23]. Микроско-

Для корреспонденции: Полухина Елена Владимировна – 680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9. Тел.: +7-4212-39-05-45.
E-mail: polukhina@inbox.ru

Полухина Елена Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой и функциональной диагностики КГБОУ ДПО “Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения” МЗ Хабаровского края, Хабаровск, Россия; **Васильев Александр Юрьевич** – доктор мед. наук, член-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики ГБОУ ВПО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” МЗ РФ, Москва.

Contact: Polukhina Elena Vladimirovna – 680009 Khabarovsk, Russia, Krasnodarskaya str., 9. Phone number: +7 -4212-39-05-45.
E-mail: polukhina@inbox.ru

Polukhina Elena Vladimirovna – cand. of med. sci., docent of department of radiology and functional diagnostics, Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia; **Vasil'ev Aleksandr Yurevich** – doct. of med. sci., corresponding member of RAMS, professor, head of department of radiology of A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.



пически в нормальных ПЩЖ определяются жировые клетки, преобладающим типом клеток являются главные паратиреоциты [11, 24]. В неизменных ПЩЖ характерной является диффузная архитектура ткани, в то время как при ВГПТ статистически значимо чаще встречается узловая перестройка, представленная узелками различного размера [11, 23].

Важное место в развитии гиперпластических процессов в ПЩЖ в настоящее время отводится увеличению экспрессии в паратиреоидной ткани трансформирующего фактора роста α и его рецепторов [25, 26], а также рецепторов эпидермального фактора роста [26]. Согласно данным иммуногистохимических исследований, на основании оценки клеточного ядерного антигена и Ki-67 доказано, что узловая гиперплазия имеет больший потенциал роста по сравнению с диффузной гиперплазией [11, 19].

На начальных этапах ХБП гиперплазия паратиреоидной ткани носит компенсаторный характер, но при прогрессировании ВГПТ происходит потеря нормального контроля ее роста. Первоначальные триггерные моменты, ведущие к патологической клеточной пролиферации и способствующие трансформации диффузной гиперплазии в узловую, до сих пор до конца не ясны. Предполагается наличие генных мутаций, способствующих формированию клонов паратиреоидных клеток, в том числе предрасполагающих к развитию одноузловой моноклональной гиперплазии при ВГПТ [17, 27]. Влияние возможных генетических влияний (генетический удар, *genetic hit*) на определенные группы клеток происходит непредсказуемо. Сам факт того, что узловая гиперплазия развивается не у всех пациентов с ХБП, так же как она вовлекает и не все ПЩЖ, не исключает возможное участие генетических механизмов в ее развитии [27]. Подобная гипотеза объясняет асимметричность вовлечения ПЩЖ в патологический процесс у больных с ХБП. Диффузная и узловая гиперплазия часто существуют одновременно в разных ПЩЖ у одного и того же пациента [21].

Развитие гиперплазии ПЩЖ не только приводит к увеличению объема органа, но также меняет его свойства, ведущие к нарушению контроля за нормальной продукцией и секрецией ПТГ. Уже при диффузной гиперплазии при ВГПТ отмечено статистически значимое уменьшение плотности CaSR и рецепторов витамина D (VDR) по сравнению со здоровой паратиреоидной тканью [11]. Узловая пролиферация ассоциируется с еще более значимым снижением экспрессии этих рецепторов и снижению чувствительности к ингибиторному действию кальция и кальцитриола на секрецию ПТГ [11,

17, 21, 23]. Данные различия являются ключевым моментом, ответственным за развитие резистентности к медикаментозному лечению ГПТ.

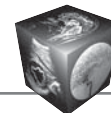
В результате длительной гиперсекреции ПТГ гиперплазия становится настолько выраженной, что ПЩЖ уже не могут адекватно реагировать на гормональные стимулы и даже восстановление уровня кальция не устраняет чрезмерную секрецию ПТГ. В этом случае часто используется термин “автономный или третичный гиперпаратиреоз” [17]. При этом даже успешное проведение трансплантации почки, как правило, не приводит к коррекции ГПТ [28].

Информативность ультразвукового метода в диагностике патологии ПЩЖ при ВГПТ

Совершенствование неинвазивных методов визуализации и растущее увеличение популярности малоинвазивных хирургических вмешательств значительно расширили роль методов предоперационной локализации измененных ПЩЖ. На настоящий момент существует целый ряд диагностических методов, позволяющих выявить гиперплазию ПЩЖ, таких как сцинтиграфия, УЗИ КТ и МРТ [18, 29].

В последние годы для оценки состояния ПЩЖ при ВГПТ все шире используется ультразвуковой метод [30–35]. Данные литературы о чувствительности УЗИ в выявлении гиперплазированных ПЩЖ значительно варьируют в разных исследованиях, составляя от 48 до 94% [19, 33, 36, 37]. В большинстве работ указывается на то, что при эхографии обнаруживаются в среднем 70–80% измененных ПЩЖ [38–40].

В ряде работ показано, что одновременное использование сцинтиграфии и УЗИ повышает чувствительность диагностики до 81–98% [37, 41–43]. Так, в одном из исследований чувствительность сцинтиграфии и эхографии составили 70 и 60% соответственно при первичном ГПТ и 60% для обеих методик при ВГПТ. При комбинированном использовании обеих методик чувствительность увеличивалась до 81 и 71% соответственно [43]. Ввиду этого многие авторы считают, что наилучшим вариантом диагностики является использование обоих методов, особенно если применение одного из них не позволяет выявить ПЩЖ либо размеры визуализированных ПЩЖ не соответствуют уровню ПТГ [41–43]. По данным С. Vulpio и соавт. [37], совместное использование эхографии и сцинтиграфии ведет к уменьшению затрат времени на проведение паратиреоидэктомий и позволяет корректно диагностировать до операции наличие эктопированных желез (в 29%), дополни-



тельных желез (в 10%) и сопутствующих узловых образований щитовидной железы (в 24%).

Накопленный опыт указывает на высокую информативность цветокодирующих методик, повышающих информативность УЗИ при патологии ПЩЖ [44–46], в том числе и при ВГПТ [35, 46–48]. По данным N. Onoda и соавт. [47], проведение комплексного УЗИ с использованием энергетического доплеровского картирования (ЭД) позволило выявить 63 из 70 удаленных ПЩЖ, что указывало на чувствительность 90%. В исследованиях A. Mohammadi и соавт. [46] было отмечено повышение точности диагностики патологии ПЩЖ при ВГПТ с использованием дуплексного сканирования в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) до 83% в сравнении с 76% при использовании только В-режима. При первичном ГПТ цифры составили 98,6 и 91% соответственно [45].

Важным преимуществом эхографии является то, что она, безусловно, дает больше анатомической информации об измененных ПЩЖ, чем другие методы визуализации. УЗИ является единственной методикой, позволяющей определить точный размер и оценить структуру желез с одновременной оценкой их васкуляризации [35]. Немаловажным является и то, что исследование проводится в реальном времени, это дает дополнительную информацию по сравнению со статичным изображением при других методах визуализации.

Сравнение информативности в выявлении ПЩЖ, а также стоимости и доступности скинтиграфии и УЗИ привело к выбору эхографии в качестве базового метода в предоперационной подготовке пациентов, особенно при наличии сопутствующей патологии щитовидной железы [35, 40]. Большинство авторов полагают, что другие визуализирующие методы целесообразно подключать в случаях неидентифицированных желез у пациентов с клинико-лабораторными проявлениями ГПТ и подозрении на наличие эктопированных ПЩЖ [18, 19, 40, 43, 49, 50].

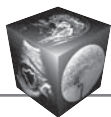
Несмотря на множественные преимущества УЗИ, оно также имеет и ограничения. Ввиду значительной операторзависимости метода точность диагностики во многом определяется квалификацией специалиста, проводящего исследование. Также ультразвуковой метод имеет ограничения в выявлении эктопированных ПЩЖ, особенно в области средостения [34, 42, 43, 49, 51–53]. Другими факторами, снижающими информативность метода, являются сопутствующая патология щитовидной железы [34, 43], возраст [50, 54], масса тела пациента [55], наличие шрамов после предшествующих оперативных вмешательств [55]. Серьезным ограничивающим фактором для эхо-

графии является наличие костных структур и ограниченность ультразвукового доступа к пространствам шеи. Сложности ультразвуковой диагностики возникают при расположении ПЩЖ за пищеводом, трахеей, грудиной, в каудальной части тимуса, что делает затруднительным их локацию.

Одним из важных факторов, определяющих чувствительность УЗИ, является размер измененных ПЩЖ [35, 38, 50, 55]. По данным R. Mihai и соавт. [38], УЗИ способно выявить до 95% аденом с массой более 1000 мг и только 50% с массой менее 200 мг. Выраженная вариабельность размера гиперплазированных ПЩЖ при ВГПТ во многом обуславливает более низкую чувствительность УЗИ в сравнении с первичным ГПТ. Сообщается, что при объеме ПЩЖ менее 500 мм³ чувствительность метода не превышала 50%, в то время как при объеме более 500 мм³ достигала 90% [35]. Однако в случаях значительных размеров ПЩЖ могут наслаиваться на изображение нормальных образований шеи, часто затрудняя определение органной принадлежности образования. Кроме того, крупные ПЩЖ могут также смещать нормальные образования с мест из типичного расположения, изменяя, таким образом, анатомию изучаемой зоны [18].

Наиболее часто сложности диагностики возникают при узловых образованиях щитовидной железы и увеличении шейных лимфоузлов [34, 41, 43–45, 53]. По данным А.А. Щёголева и соавт. [34], при ВГПТ чувствительность УЗИ в выявлении гиперплазированных ПЩЖ у пациентов с сопутствующим зобом составила 70%, в то время как у пациентов без патологии щитовидной железы – 88%. По мнению авторов, причинами ложноотрицательных результатов в группе с сопутствующей патологией щитовидной железы явились смещение ПЩЖ крупными узлами щитовидной железы в “мертвую” для ультразвука зону, а также схожесть эхографической картины узлов щитовидной железы и измененных ПЩЖ [34].

В сложных случаях может быть использована тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эхографии [41, 53, 56]. Этот метод является ценным для оценки ПЩЖ при подозрении на их интратиреоидное расположение, эктопию, при предшествующих вмешательствах на шее и случаях возвратного ГПТ, когда имеются спорные результаты разных визуализирующих методов [56]. При этом проводится цитологическое исследование, а также определение уровня ПТГ. Определение ПТГ является даже более информативным, чем цитологическое исследование, так как материала для исследования может быть недостаточно, кроме того, также могут быть сложности между



дифференциацией ткани ПЩЖ и щитовидной железы.

В целом при проведении дифференциального диагноза всегда необходимым является комплексная оценка с сопоставлением ультразвуковой картины и клинико-лабораторных проявлений.

Таким образом, даже при наличии определенных ограничений в опытных руках ультразвуковой метод может служить информативным, низкочастотным методом для локализации измененных ПЩЖ у пациентов с ГПТ.

Возможности В-режима в оценке состояния ПЩЖ

В В-режиме определяются локализация, число, размер измененных ПЩЖ, оцениваются контур желез, их экзогенность, а также однородность структуры [38, 57].

Число и локализация ПЩЖ очень переменчивы. Примерно 80–90% людей имеют 4 железы, у 5–10% может быть 5 желез, 5% имеют 3 железы и менее 5% – более 5 желез [58]. По данным аутопсии, добавочные ПЩЖ встречаются в общей популяции, по данным разных авторов, от 3 до 20% [58–60]. По результатам проведенных хирургических вмешательств на ПЩЖ сообщалось о 2–5% [61], 15–20% [36] случаев добавочных желез.

Происхождение дополнительных ПЩЖ, вероятно, связано с фрагментацией основных желез в процессе эмбриогенеза [62]. Постоянная стимуляция ПЩЖ при ВГПТ также может способствовать росту рудиментов желез, и они определяются в виде добавочных ПЩЖ, чаще располагаясь в жировой ткани непосредственно рядом с основными железами [59]. Особенно часто дополнительные железы определяются на уровне нижних полюсов щитовидной железы, в области щитотимической связки или в самом тимусе, но также могут располагаться в зоне большинства эктопических позиций [59]. Неполная идентификация всех ПЩЖ при дооперационном обследовании является наиболее частой причиной персистирующего или возвратного ГПТ [51, 63, 64].

Неизменные ПЩЖ при УЗИ чаще всего не определяются даже с использованием высокочастотного сканирования, что связано с небольшим их размером, близким расположением к капсуле щитовидной железы и плохой дифференциацией от окружающих тканей [35, 40, 49, 53, 54]. Немаловажную роль в плохой визуализации играет прогрессивно увеличивающееся содержание жировых клеток в ткани ПЩЖ, которое к пожилому возрасту может достигать 70% [65]. Довольно часто ПЩЖ окружены жировой клетчаткой, что даже является ориентиром для хирургов при проведе-

нии вмешательств на органах шеи [18]. На фоне этой клетчатки визуализация неизменных ПЩЖ при УЗИ может быть затруднена. Однако, по данным некоторых авторов, при тщательном поиске визуализация неизменных желез возможна [18, 54, 57], и хотя бы 1–2 ПЩЖ могут быть выявлены у 60–70% обследуемых [18].

УЗИ является единственной визуализирующей методикой, которой доступно выявление неизменных ПЩЖ. Информация, полученная при эхографии, является полезной при проведении дифференциальной диагностики образований в области шеи, а также для исключения вовлечения в процесс нескольких желез, что является особенно актуальным для пациентов с ВГПТ, когда чаще имеет место множественная гиперплазия ПЩЖ [15, 17, 21].

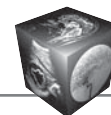
Размеры нормальных ПЩЖ при УЗИ составляют $5 \times 3 \times 1$ мм [40], $3-7 \times 2-5 \times 1-4$ мм [18], $6 \times 3 \times 2$ мм [49], 3–5 мм [57]. Внутрижелезистый кровоток, как правило, не визуализируется либо лоцируются единичные цветовые сигналы в ткани желез.

В большинстве случаев верхние ПЩЖ определяются по задней поверхности щитовидной железы в области средней трети либо несколько ближе к верхнему полюсу. Нижние ПЩЖ в типичных случаях располагаются по заднелатеральной поверхности нижних полюсов долей щитовидной железы либо на 0,5–1,0 см каудальнее нижнего полюса. ПЩЖ могут располагаться за пределами капсулы щитовидной железы либо подкапсульно.

По данным Е.М. Gomes и соавт. [36], наиболее частыми локализациями эктопии ПЩЖ являются: тиреоидная паренхима (33,3%), щитовидно-тимусная трубка (18,5%), тимус (14,8%), футляр сонной артерии (7,4%), верхнее средостение (7,4%), по ходу пищевода (7,4%), латерально к щитовидной железе (3,7%), позадиглоточное пространство (3,7%), по ходу возвратного нерва (3,7%).

При гиперплазии или аденоматозной трансформации ПЩЖ происходят увеличение количества паратиреоцитов и редукция жировых клеток [24, 66]. Экзогенность желез снижается и они отчетливо визуализируются при УЗИ, при этом патологически измененные ПЩЖ со сниженным содержанием жировой ткани могут быть обнаружены, даже если они имеют нормальный размер [67].

При изображении в В-режиме гиперплазированные ПЩЖ определяются в виде овальных или вытянутой формы образований пониженной экзогенности мелкозернистого строения, окруженных тонким экзогенным ободком за счет капсулы железы и окружающей жировой ткани [49, 53, 68]. Для подкапсульного расположения более характерна



вытянутая форма желез. Данный вариант расположения не является истинно интратиреоидным, когда ПЩЖ со всех сторон окружена паренхимой щитовидной железы [53]. В ряде случаев форма ПЩЖ может быть неправильной, дольчатой. Длинная ось ПЩЖ в подавляющем количестве случаев ориентирована в краниокаудальном направлении.

Начальная гиперплазия определяется в виде зоны пониженной экзогенности с нечетким контуром на фоне повышенной экзогенности неизменной ткани ПЩЖ. Причиной возникновения такого “двуслойного” изображения является сохранение на начальном этапе гиперплазии в периферических отделах железы значительного количество стромального жира [18, 65].

Нет определенных границ размера, превышение которых может свидетельствовать о патологических изменениях ПЩЖ. Однако снижение экзогенности железы, когда она начинает отчетливо дифференцироваться на фоне паренхимы щитовидной железы, и превышение двух из трех размеров 5 мм обычно свидетельствуют о наличии гиперпластических изменений [68]. По мнению многих авторов, существенное значение имеет масса ПЩЖ, так как она более объективно, чем линейный размер, отражает увеличение железы. ПЩЖ массой более 100 мг считаются патологически измененными [42, 65]. Учитывая, что удельный вес паратиреоидной ткани приближается к 1,0, корректно определенный при УЗИ объем железы позволяет достаточно надежно судить об ее массе [69]. Указывается на положительную корреляцию высокой степени между массой удаленной ПЩЖ и ее объемом при УЗИ, а также общей массой удаленных желез и их суммарным объемом по данным эхографии [69]. Минимальный размер гиперплазированной ПЩЖ, который может быть выявлен по данным УЗИ, составляет около 15,0 мм³ [70].

Гиперплазия ПЩЖ при ВГПТ у каждого конкретного пациента может развиваться в различном количестве желез, поражая от одной железы до всех [15, 17, 21]. Чаще гиперплазия носит множественный характер, хотя степень вовлечения в патологический процесс каждой из желез может быть различна.

Размер ПЩЖ при ВГПТ может увеличиваться до 3 см и более, масса в среднем составляет около 1000 мг, варьируя, по данным разных авторов, от 100 до 7150 мг [36, 42, 61]. В одном из исследований средний размер ПЩЖ в зависимости от варианта патологических изменений составил 700 мг (200–10000 мг) для одиночной аденомы, 150 мг (75–200 мг) для первичной гиперплазии и 1000 мг (200–10000 мг) для вторичной гиперплазии [60].

Во многих работах отмечена связь между размером и объемом ПЩЖ по данным УЗИ и уровнем секреции ПТГ [15, 31, 33, 69], а также между уровнем ПТГ и количеством увеличенных ПЩЖ [69, 70]. Также сообщалось, что масса удаленной ПЩЖ выражено коррелирует со снижением уровня ПТГ при удалении каждой из желез [69]. Однако не во всех исследованиях авторы пришли к подобным результатам. По некоторым данным, взаимосвязь между уровнем ПТГ и объемом ПЩЖ прослеживалась лишь при первичном ГПТ и не была столь очевидной при вторичной гиперплазии [43, 46, 71].

В типичных случаях измененные ПЩЖ имеют однородное строение. Реже структура их может быть неоднородна за счет фиброзных изменений, жидкостных включений и кальцификатов [40, 49, 53]. Чаще неоднородность структуры отмечается в ПЩЖ крупных размеров [53]. Появление анэхогенных включений в структуре ПЩЖ может отражать наличие зон кистозной дегенерации [49, 53], в том числе связанных с предшествующими малоинвазивными вмешательствами на железе (пункционное введение кальцитриола, склерозирование этанолом) [72]. Появление участков повышенной экзогенности может соответствовать наличию зон фиброза [49]. Данные изменения структуры более характерны для узлового варианта гиперплазии. В ряде случаев может отмечаться кальцификация капсулы ПЩЖ, иногда настолько выраженная, что затрудняет оценку внутренней структуры железы [18].

Появились первые публикации о возможностях эластографии в дифференциальной диагностике патологии ПЩЖ [73, 74]. Так, М.И. Влад и соавт. [74] выявили, что индекс эластичности (EI, kPa), был статистически значимо ниже в аденомах ПЩЖ в сравнении с неизменной паренхимой щитовидной железы ($p < 0,0001$).

Оценка васкуляризации ПЩЖ с использованием цветокодированных методик

Оценка васкуляризации измененных ПЩЖ является обязательным этапом осмотра и значительно улучшает диагностику гиперплазии ПЩЖ при ХБП [35, 46–48, 67, 70]. По мнению многих авторов, характер васкуляризации ПЩЖ настолько специфичен, что ЦДК может играть роль своеобразной ангиографии для поиска измененных желез [35, 46–48]. В ряде случаев при наличии гиперплазированной ПЩЖ небольшого размера питающая артерия может быть выявлена еще до того, как сама ПЩЖ будет идентифицирована в В-режиме. Так, по данным R.A. Sofferman [53], при УЗИ 28 ПЩЖ только 11% измененных желез



размером менее 1 см удовлетворительно лоцировались в В-режиме. Дополнительное использование ЦДК позволило увеличить чувствительность метода с 73 до 88%. Выявление афферентной артерии также может быть важным для дифференциальной диагностики ПЩЖ от других структур шеи, в частности, шейных лимфоузлов [44, 45].

Кровоснабжение как верхних, так и нижних ПЩЖ в 80% случаев осуществляется одиночными ветвями нижних щитовидных артерий, лишь в 15% случаев верхние ПЩЖ получают кровь из верхних щитовидных артерий и в 5% – из анастомозов двух артериальных систем щитовидной железы. Нижние ПЩЖ получают питание из нижних щитовидных артерий в 90% и только в 10% могут иметь доминантную ветвь из верхней щитовидной артерии [75]. К каждой ПЩЖ подходит питающая артерия в области так называемого сосудистого полюса, наличие которого определяется по данным доплеровского картирования в подавляющем большинстве измененных ПЩЖ независимо от их размера [41, 45]. Перед впадением в ПЩЖ сосудистая ножка может огибать железу, может делиться на несколько более мелких ветвей (симптом ветки) или быть представлена одиночным цветовым сигналом на капсуле ПЩЖ [40, 45, 49]. Характерным является феномен периферической сосудистой дуги, венца или арки [20, 45]. Его формирование может быть обусловлено экспансивным ростом гиперплазированной ПЩЖ с оттеснением сосудистых структур на периферию.

Дополнительную полезную информацию о месте расположения гиперфункционирующей ПЩЖ может дать выявление сосудистой асимметрии с региональным усилением кровотока в зоне измененной железы. Так, по данным S.B. Reeder и соавт. [45], подобный феномен по данным ЦДК или ЭД отмечался в 22 (85%) из 26 крупных аденом и в 22 (78%) из 28 аденом небольшого размера.

Как при первичном, так и при вторичном ГПТ увеличение объема ПЩЖ ассоциируется с повышением их васкуляризации, что подтверждается данными доплеровских технологий, а также гистологическими исследованиями [35, 47, 66, 76]. В работах P. Martins и соавт. [66] было доказано, что в гиперплазированных ПЩЖ у пациентов с почечной недостаточностью отмечается увеличение количества новообразованных сосудов, сочетающееся с повышением таких факторов ангиогенеза, как VEGF-A и b-FGF. Еще в одном исследовании указывается на усиление ангиогенеза в аденомах ПЩЖ по сравнению с их гиперплазией при ВГПТ, а также увеличение новообразования сосудов при гиперплазии по сравнению с неизменной паратиреоидной тканью [76].

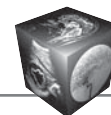
В ряде работ авторы не выявили корреляции между выраженностью васкуляризации и glandулярной функцией, отметив, что даже крупные активно функционирующие ПЩЖ могли быть гипопластичны при ЦДК вследствие неадекватного поступления крови и предшествующего лечения цинакальцетом [35, 72, 77], возникновения артефактов изображения, а также плохой визуализации сосудов при глубоком расположении железы [35].

При описании васкуляризации ПЩЖ используют несколько вариантов оценки кровотока. M. Meola и соавт. [34] описали 3 основных паттерна васкуляризации измененных ПЩЖ: железы без сигналов кровотока, гиповаскуляризованные железы со слабыми сигналами кровотока по периферии или внутри ПЩЖ и гипervasкуляризованные железы с хорошо определяемой питающей артерией, периферическим кровотоком и внутрижелезистыми сосудами в виде лучей. S. Mazzeo и соавт. [44] выделили по данным ЦДК 5 вариантов васкуляризации ПЩЖ: I – отсутствие сигналов кровотока; II – очаговый кровоток в области сосудистого полюса на периферии образования; III – усиленный периферический кровоток; IV – усиленный центральный кровоток (паренхиматозный вариант); V – усиленный центральный и периферический кровоток. Японскими авторами был предложен анализ васкуляризации ПЩЖ, основанный на отдельной оценке периферического и центрального кровотока по трехбалльной системе. Согласно этой системе, кровоток может отсутствовать (0 степень), может быть умеренным (I степень) или интенсивным (II степень) [47].

Помимо проведения качественной оценки васкуляризации ПЩЖ также полезным является количественная оценка показателей кровотока. Важную информацию можно получить при анализе скоростных показателей, а также индекса резистентности на уровнях питающей, периферических и внутрижелезистых артерий. При спектральном доплеровском режиме систолическая скорость кровотока на уровне ПЩЖ в среднем составляет 15–30 см/с [37].

Позволяет расширить возможность доплеровского исследования в диагностике и дифференциальной диагностике патологии ПЩЖ использование контрастных средств [78].

Определенную дополнительную информацию о состоянии ПЩЖ дает применение трех- и четырехмерной реконструкции [67, 79–81]. Ряд авторов считают, что трехмерная реконструкция не дает принципиальной новой диагностической информации. Однако в появившихся в последнее время публикациях обсуждается роль данной тех-



нологии для улучшения визуализации сосудистой ножки, более точной оценки ангиоархитектоники ПЩЖ, улучшения дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы и ПЩЖ [67, 80]. Также дополнительным преимуществом четырехмерной реконструкции является более точная навигация при малоинвазивных вмешательствах [79, 81].

Возможности ультразвукового метода в дифференциальной диагностике морфологического варианта гиперплазии ПЩЖ при ВГПТ

Выделение группы пациентов с узловой гиперплазией может быть полезно для своевременного начала активных лечебных мероприятий, включающих малоинвазивные вмешательства на ПЩЖ, а также паратиреоидэктомию [17, 21, 47, 67, 69, 82]. Поэтому важным является дифференциальная диагностика морфологического варианта гиперплазии для рационального планирования лечения пациентов с ВГПТ.

И при диффузной, и при узловой гиперплазии происходит повышение уровня ПТГ, ввиду этого нет возможности уверенно идентифицировать вариант гиперплазии, опираясь только на лабораторные данные.

Размер ПЩЖ, определяемый с помощью эхографии, хорошо коррелирует с истинной массой желез, являясь индикатором выраженности гиперплазии (диффузной или нодулярной) [17, 21, 69]. В целом ряде работ отмечено, что измерение размера ПЩЖ является полезным для выбора тактики лечения у пациентов с ВГПТ [21, 31, 82, 83]. В ряде работ сообщалось, что при диаметре ПЩЖ более 11 мм [83] или объеме более 500 мм³ [21] отмечался более низкий ответ на терапию активными формами витамина *D*, чем при меньшем размере желез. По данным ряда авторов, железы, массой превышающие 0,5 г или 500 мм³, в большинстве случаев имели гистологические признаки нодулярной гиперплазии [21, 35]. У пациентов, перенесших тотальную паратиреоидэктомию с ауто трансплантацией фрагмента ПЩЖ, может развиться рецидив ГПТ, если имплантированный фрагмент взят из железы, массой превышающей 0,5 г [63].

Масса ПЩЖ может быть изменена в процессе терапии активной формой витамина *D* и кальцимитетиками [72]. Согласно данным ряда исследований, уменьшение размера ПЩЖ на фоне терапии более вероятно при небольшом исходном размере желез, чем при выраженном их увеличении, ассоциированном с узловой гиперплазией [15, 17, 21, 72, 77]. Эхография может быть лучшим

визуализирующим методом наблюдения за размером таких ПЩЖ на фоне длительной терапии.

Однако размер измененной ПЩЖ все же не может служить абсолютным критерием выраженности гиперпластического процесса. По мнению E. Lewin и K. Olgaard [84], сама масса ПЩЖ имеет меньшее влияние на секрецию ПТГ, чем качество паратиреоидной ткани. Именно “содержимое” узлов при выраженной гиперплазии ПЩЖ определяет участие железы в секреции ПТГ.

Неоднородность структуры ПЩЖ часто ассоциируется с наличием дочерних узлов, при этом гистологические находки, как правило, соответствуют узловой гиперплазии [21, 67, 85].

Наличие внутрижелезистого кровотока по данным ЦДК и ЭД также может свидетельствовать об активности пролиферативного процесса. В ряде исследований было показано, что высокий уровень перфузии по данным ЭД сочетался с нодулярной гиперплазией [67, 85].

Заключение

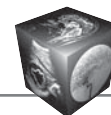
УЗИ является высокоинформативным методом диагностики гиперплазии ПЩЖ при ВГПТ, позволяющим своевременно обнаружить изменения в ПЩЖ, определить степень выраженности гиперплазии и предположить его морфологический вариант для выбора соответствующей тактики лечения. Также немаловажное значение метод имеет в мониторинге выявленных изменений и контроле на фоне проводимых лечебных мероприятий.

Список литературы / References

1. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009; 113: 1–130.
2. Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 913–921.
3. Eddington H., Sinha S., Kalra P.A. Vascular calcification in chronic kidney disease: a clinical review. *J. Ren. Care.* 2009; 35: 45–50.
4. Block G.A., Kilpatrick R.D., Lowe K.A. CKD-Mineral and Bone Disorder and Risk of Death and Cardiovascular Hospitalization in Patients on Hemodialysis. *CJASN.* 2013; 8 (12): 2132–2140.
5. Silver J., Naveh-Many T. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int.* 2009; 75 (9): 898–905.
6. Uhlig K., Berns J.S., Kestenbaum B. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55 (5): 773–799.
7. Mendoza F.J., Lopez I., Canalejo R. et al. Direct upregulation of parathyroid calcium-sensing receptor and vitamin D receptor by calcimimetics in uremic rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009; 296 (3): 605–613.



8. Li J., Molnar M.Z., Zaritsky J.J. et al. Correlates of parathyroid hormone concentration in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (6): 1516–1525.
9. Wahed A.A., Pedraza F., Lenz O. et al. Posphate control in end-stage renal disease: barriers and opportunities. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28 (12): 2961–2968.
10. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Добросмыслов И.А. Вторичный гиперпаратиреоз у больных хронической болезнью почек. Роль фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и Klotho. *Нефрология.* 2013; 1: 14–19. Milovanova L.Ju., Milovanov Ju.S., Dobrosmyslov I.A. Secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. The role of the fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and Klotho. *Nefrologija.* 2013; 1: 14–19. (In Russian)
11. Latus J., Renate Lehmann R., Roesel M. et al. Analysis of α -Klotho, Fibroblast Growth Factor, Vitamin-D and Calcium-Sensing Receptor in 70 Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res.* 2013; 37: 84–94.
12. Jamal S.A., Hayden J.A., Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am. J. Kidney. Dis.* 2007; 49: 674–681.
13. Мазуренко С.О. Остеопороз при хронической почечной недостаточности (распространенность, факторы риска, диагностика, клиника, прогноз): Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. СПб., 2010. 46 с. Mazurenko S.O. Osteoporosis in chronic kidney disease (prevalence, risk factors, diagnosis, clinical prognosis): Avtoref. dis. ...doct. med. scie. St.-Petersburg: 2010. 46 p. (In Russian)
14. Albright F., Baird P.C., Cope O. et al. Studies on the physiology of parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism. *Am. J. Med.Sci.* 1934; 187: 49–65.
15. Drueke T.B. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 1141–1152.
16. Goto S., Komaba H., Fukagawa M. Pathophysiology of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease: preclinical and clinical basis for parathyroid intervention. *NDT Plus.* 2008; 1(3): 2–8.
17. Fukagawa M., Nakanishi S., Kazama J.J. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney diseases. *Kidney Int.* 2006; 70 (102): 3–7.
18. Калинин А.П., Павлов А.В., Александров Ю.К. и др. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия: Руководство для врачей; Под ред. А.П. Калинина. М.: Издательский дом Видар-М, 2010. 311 с. Kalinin A.P., Pavlov A.V., Aleksandrov Ju.K. et al. Parathyroid imaging techniques and parathyroid surgery: The management for doctors. Ed. A.P. Kalinin. M.: Vidar-M, 2010. 311 p. (In Russian)
19. Demiralay E., Altaca G. Comparison of proliferative activity in parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinologica.* 2011; 7 (4): 513–522.
20. Салиба Н.Б. Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2014. 23 с. Saliba N.B. Integrated ultrasonography in the diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism: Avtoref. dis. ...cand. med. scie. Moscow, 2014. 23 p. (In Russian)
21. Nishida H., Ishibashi M., Hiromatsu Y. et al. Comparison of histological findings and parathyroid scintigraphy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroid gland. *Endocr. J.* 2005; 52: 223–228.
22. Tominaga Y., Matsuoka S., Sato T. et al. Clinical features and hyperplastic pattern of parathyroid glands in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to maxacalcitol treatment and required parathyroidectomy. *Ther. Dial. Apher.* 2007; 11: 266–273.
23. Tokumoto M., Taniguchi M. The mechanisms of parathyroid hyperplasia and its regression. *Clin. Calcium.* 2007; 17 (5): 665–676.
24. Roth S.I., Belslay N.A., Abu-Jawdeh G.M. Parathyroid glands. In: *Histology for pathologist.* 3rd ed. Ed. R.J. Wells. Baltimore.: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. 1146–1165.
25. Cozzolino M., Lu Y., Sato T. et al. A critical role for enhanced TGF- α and EGFR expression in the initiation of parathyroid hyperplasia in experimental kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005; 289: 1096–1102.
26. Dusso A.S., Sato T., Arcidiacono M.V. et al. Pathogenic mechanisms for parathyroid hyperplasia. *Kidney Int.* 2006; 70: 8–11.
27. Arnold A., Brown M.F., Ureca P. et al. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J. Clin. Invest.* 1995; 95 (5): 2047–2053.
28. Rojas-Campos E., Cardarelli F., Raggi P. Lack of correction of secondary hyperparathyroidism long term after kidney transplantation despite good graft function. *NDT Plus.* 2009; 2 (1): 92–93.
29. Кирпа Е.А., Решетов И.В., Голубцов А.К. и др. Методы визуализации паращитовидных желез. *Онкохирургия.* 2013; 5 (1): 66–72. Kirpa E.A., Reshetov I.V., Golubcov A.K. et al. Parathyroid imaging techniques. *Onkohirurgija.* 2013; 5 (1): 66–72. (In Russian)
30. Matsuoka S., Tominaga Y., Sato T. et al. Relationship between the dimension of parathyroid glands estimated by ultrasonography and the hyperplastic pattern in patients with renal hyperparathyroidism. *Ther. Apher. Dial.* 2008; 12: 391–395.
31. Kawata R., Kotetsu L., Takamaki A. et al. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Auris Nasus Larynx.* 2009; 36 (4): 589–597.
32. Anari H., Bashardoust B., Pourissa M. The Diagnostic Accuracy of High Resolution Ultrasound Imaging for Detection of Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Renal Failure. *Acta Medica Iranica.* 2011; 49 (8): 527–530.
33. Щёголев А.А., Ларин А.А., Клоган М.А. и др. Особенности визуализации околощитовидных желез у больных вторичным гиперпаратиреозом и сопутствующим узловым зобом. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2012; 5: 87–93. Shhegolev A.A., Larin A.A., Klogan M.A. et al. Parathyroid glands ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism associated with goiter. *Ul'trazvukovaja i funktsional'naja diagnostika.* 2012; 5: 87–93. (In Russian)



34. Meola M., Petrucci I., Cupisti A. Ultrasound in clinical setting of secondary hyperparathyroidism. *J. Nephrol.* 2013; 26 (5): 848–855.
35. Полукина Е.В., Глазун Л.О. Роль ультразвукового исследования в оценке состояния паращитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2014; 5: 35–50. Polukhina E.V., Glazun L.O. Ultrasound of the Parathyroid Glands in Patients with Secondary Hyperparathyroidism. Ul'trazvukovaja i funktsional'naja diagnostika. 2008; 1: 35–42. (In Russian)
36. Gomes E.M.S., Nunes R.C., Lacativa P.G.S. et al. Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease. *Acta Cirurgica Brasileira.* 2007; 22 (2): 106–109.
37. Vulpio C., Bossola M., De Gaetano A. Usefulness of the combination of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy in the preoperative evaluation of uremic secondary hyperparathyroidism. *Head & Neck.* 2010; 32 (9): 1226–1235.
38. Tublin M.E., Pryma D.A., Yim J.H. et al. Localization of Parathyroid Adenomas by Sonography and Technetium Tc 99m Sestamibi Single-Photon Emission Computed Tomography Before Minimally Invasive Parathyroidectomy. Are Both Studies Really Needed? *J. Ultrasound Med.* 2009; 28 (2): 183–190.
39. Mihai R., Simon D., Hellman P. Imaging for primary hyperparathyroidism: an evidence-based analysis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2009; 394: 765–784.
40. Lee L., Steward D.L. Techniques for parathyroid localization with ultrasound. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2010; 43: 1229–1239.
41. Johnson N.A., Tublin M.E., Ogilvie J.B. Parathyroid Imaging: Technique and Role in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *AJR.* 2007; 188: 1706–1715.
42. Sukan A., Reyhan M., Aydin M. et al. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann. Nucl. Med.* 2008; 22: 123–131.
43. Fuster D., Torregrosa J.V., Setoain X. et al. Localizing imaging in secondary HPT. *Minerva Endocrinol.* 2008; 33: 203–212.
44. Mazzeo S., Caramella D., Lencioni R. et al. Usefulness of echo-color Doppler in differentiating parathyroid lesions from other cervical masses. *Eur. Radiol.* 1997; 7 (1): 90–95.
45. Reeder S.B., Desser T.S., Weigel R.J. et al. Sonography in primary hyperparathyroidism: review with emphasis on scanning technique. *J. Ultrasound Med.* 2002; 21: 539–552.
46. 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.
47. Onoda N., Kurihara S., Sakurai Y. et al. Evaluation of blood supply to the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism compared with histopathology. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (3): 34–37.
48. Ozcan U.A., Oktay I. Assessment of parathyroid glands in hemodialysis patients by using color Doppler sonography. *Eur. Radiol.* 2009; 19 (11): 2750–2755.
49. Erbil Y., Barbaros U., Yanik B.T. et al. Impact of adenoma weight and ectopic location of parathyroid adenoma on localization study result. *World J. Surg.* 2008; 32: 566–571.
50. *Diseases of the Parathyroid Glands.* Eds A.A. Licata, E.V. Lerma. New York: Springer, 2012. 389 p.
51. Рожинская Л.Я., Сморошок В.Н., Артемова А.М. и др. Случай рецидивирующего вторичного гиперпаратиреоза. *Клиническая медицина.* 2009; 7: 67–70. Rozhinskaja L.Ja., Smorshok V.N., Artemova A.M. et al. A case of recurrent secondary hyperparathyroidism. *Klinicheskaja meditsina.* 2009; 7: 67–70. (In Russian)
52. Jabiev A.A., Lew J.I., Solorzano C.A. Surgion-performed ultrasound: a single institution experience in parathyroid localization. *Surgery.* 2009; 146 (4): 569–577.
53. Soffer R.A. Parathyroid Ultrasound. In: *Ultrasound of the Thyroid and Parathyroid Glands.* Eds R.A. Soffer and A.T. Ahuja. New York: Springer, 2012. 157–186.
54. Митьков В.В., Игнашин Н.С. Ультразвуковая диагностика заболеваний околощитовидных желез: Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика; Под ред. В.В. Митькова. М.: Издательский дом Видар-М, 2005. 637–641. Mit'kov V.V., Ignashin N.S. Ultrasound diagnosis of diseases of the parathyroid glands. In: *Practical guidance on ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics.* Ed. V.V. Mit'kov. M.: Vidar-M, 2005. 637–641. (In Russian)
55. Berber E., Parikh R., Balem M. et al. Why parathyroid localizations studies fail: analysis of 1,000 patients. *Surgery.* 2008; 144: 74–79.
56. Stephen A., Milas M., Garner C. et al. Use of surgeon-performed office ultrasound and parathyroid fine-needle aspiration (FNA) for complex parathyroid localization. *Surgery.* 2005; 138: 1143–1151.
57. Ghervan C. Thyroid and parathyroid ultrasound. *Medical Ultrasonography.* 2011; 13 (1): 80–84.
58. Grimelius L., Akerström G., Johansson H. et al. Anatomy and histopathology of human parathyroid glands. *Pathol. Annu.* 1981; 16: 1–24.
59. Akerstrom G., Malmaeus J., Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984; 95: 14–21.
60. Ritter H., Milas M. Parathyroidectomy: bilateral neck exploration. In: *Operative techniques in otolaryngology.* Ed. D. Terris. St. Louis: Elsevier, 2009. 44–53.
61. Mariani G., Gulec S.A., Rubello D. et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J. Nucl. Med.* 2003; 44: 1443–1458.
62. Arnault V., Beaulieu A., Lifante J.C. et al. Multicentre study of 19 aortopulmonary window parathyroid tumors: the challenge of embryologic origin. *World J. Surg.* 2010; 34: 2211–2216.
63. Tominaga Y., Katayama A., Sato T. et al. Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary HPT in uremic patients. *Nephrol Dial. Transplant.* 2003; 18 (3): 65–70.
64. Matsuoka S., Tominaga Y., Uno N. et al. Surgical significance of undescended parathyroid gland in renal hyperparathyroidism. *Surgery.* 2006; 139: 815–820.
65. Акмаев И.Г. Околощитовидные железы: Руководство по гистологии. Т.2. Частная гистология органов и систем; Под ред. Р.К. Данилова. СПб.: Спецлит, 2001. 476–490. Akmaev I.G. Parathyroid glands: Guidance on Histology. V.2. Histology of organs and systems. Ed. R.K. Danilova. St.-Petersburg: Speclit, 2001. 476–490. (In Russian)
66. Martins P., Schmitt F., Almeida H. et al. Evaluation of parathyroid gland angiogenesis in chronic kidney disease



- associated with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (9): 2889–2894.
67. Kitaoka M. Ultrasonographic diagnosis of parathyroid glands and percutaneous ethanol injection therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (3): 27–30.
 68. Pavlovic D., Tomic Brzac H. Ultrasonographic evaluation of parathyroid hyperplasia in dialysis patients. *Scientific Wld J.* 2006; 6: 1599–1608.
 69. Kakuta T., Tanaka R., Kanai G. et al. Relationship between the weight of parathyroid glands and their secretion of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther. Apher. Dial.* 2008; 12: 385–390.
 70. Hamada C., Fukui M., Sakamoto T. et al. Evaluation of parathyroid hyperplasia by ultrasonographic examination in patients with end-stage renal failure before and at initiation of dialysis. *Nephrology.* 2003; 8: 116–120.
 71. Valencia C.A.R., Pacheco D.S., Pinilla C.E.S Ultrason detection of parathyroid hyperplasia and correlation with clinicial and laboratory findings in patients with chronic kidney disease. *Rev. Colomb. Radiol.* 2011; 22 (4): 3341–3346.
 72. Meola M., Petrucci I., Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary HPT. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 982–989.
 73. Tanaka K., Fukunari N., Igarashi T. Evaluation of thyroid malignant tumors using real-time tissue elastography. *J. Ultrasound Med. Biol.* 2006; 32: 5.
 74. Vlad M., Golu I., Zosin I. et al. The role of real-time shear wave elastography (SWE) for the evaluation of parathyroid adenoma. Abstracts 26th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB). 2014; 26.
 75. Flament J.B., Delattre J.F., Pluot M. Arterial supply to the parathyroid glands: implications for thyroid surgery. *Anat. Clin.* 1982; 3: 279.
 76. Lazaris A.C., Tseleni-Balafouta S., Papatomas T. et al. Immunohistochemical investigation of angiogenic factors in parathyroid proliferative lesions. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154: 827–833.
 77. Komaba H., Shin J., Fukagawa M. Restoration of reversed whole PTH/intact PTH ratio and reduction in parathyroid gland vascularity during cinacalcet therapy for severe hyperparathyroidism in a uraemic patient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 638–641.
 78. Mazzeo S., Caramella D., Marcocci C et al. Contrast-enhanced color Doppler ultrasonography in suspected parathyroid lesions. *Acta Radiol.* 2000; 41 (5): 412–416.
 79. Miyabe R. Three-dimensional ultrasonography before minimally invasive focused parathyroidectomy: the importance of coronal images. *Surg. Today.* 2009; 39: 98–103.
 80. Chen H.H., Lu K.C., Lin C.J. et al. Role of the Parathyroid Gland Vascularization Index in Predicting Percutaneous Ethanol Injection Efficacy in Refractory Uremic Hyperparathyroidism. *Nephron Clin. Pract.* 2010; 117 (2): 120–126.
 81. Frank S.J., Koenigsberg T.C., Lee J. et al. Three-Dimensional Sonography in the Evaluation of Primary hyperparathyroidism. *J. Ultrasound Med.* 2014; 33 (3): 511–520.
 82. Hirai T., Nakashima A., Takasugi N. et al. Response of Secondary Hyperparathyroidism to Cinacalcet Depends on Parathyroid Size. *Nephron Clin. Pract.* 2010; 114: 187–193.
 83. Okuno S., Ishimura E., Kitatani K., et al. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patient with secondary HPT. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 2613–2621.
 84. Lewin E., Olgaard K. Influence of parathyroid mass on the regulation of PTH secretion. *Kidney Int.* 2006; 70:16–21.
 85. Vulpio C., Bossola M., De Gaetano A. et al. Ultrasound patterns of parathyroid glands in chronic hemodialysis patients with secondary HPT. *Am. J. Nephrol.* 2008; 28: 589–597.