

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА



КАТЕДРА „ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ“
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА

Д-Р АЛБЕНА ДИМИТРОВА БОТУШАНОВА

НУКЛЕАРНО-МЕДИЦИНСКИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОСТИКА НА
АБНОРМНИ ПАРАЩИТОВИДНИ ЖЛЕЗИ ПРИ ПЪРВИЧЕН И
ВТОРИЧЕН ХИПЕРПАРАТИРОИДИЗЪМ

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд за придобиване на образователно научна степен
“доктор“

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ:

03.01.28. Медицинска радиология и рентгенология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

Доц. Д-р Борислав Чаушев, д.м.

Варна 2019

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ

„ ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА

КАТЕДРА „ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ“

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА

Д-Р АЛБЕНА ДИМИТРОВА БОТУШАНОВА

**НУКЛЕАРНО-МЕДИЦИНСКИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОСТИКА НА АБНОРМНИ
ПАРАЩИТОВИДНИ ЖЛЕЗИ ПРИ ПЪРВИЧЕН И ВТОРИЧЕН
ХИПЕРПАРАТИРОИДИЗЪМ**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд за придобиване на образователно научна степен “доктор“

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ:

03.01.28. Медицинска радиология и рентгенология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

Доц. Д-р Борислав Чаушев, д.м.

ОФИЦИАЛНИ РЕЦЕНЗЕНТИ:

Проф.д-р Марианна Янева, д.м.н

Проф.д-р Марина Гарчева-Цачева, д.м

Варна 2019

Дисертационният труд е обсъден на заседание на разширен катедрен съвет на Катедрата по Образна диагностика и лъчелечение при Медицински университет „Проф.д-р Параскев Стоянов“– Варна и насочен за защита пред Научно жури.

Дисертационният труд обхваща 117 страници, 33 фигури и 4 таблици. Цитирани са 104 заглавия.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на от часа в

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на МУ - Варна, както и на официалния сайт на университета.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение.....	4
II. Цел и задачи.....	6
III. Материал и методи.....	7
IV. Резултати и Обсъждане.....	16
1. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с радиофармацевтик ^{99m}Tc -sestamibi.....	17
1.1. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с ^{99m}Tc -sestamibi при пациенти с ПХПТ.....	17
1.2. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с ^{99m}Tc -sestamibi при пациенти с ВХПТ.....	41
2. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с радиофармацевтик ^{99m}Tc -tetrofosmin.....	47
2.1. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с ^{99m}Tc - tetrofosmin при пациенти с ПХПТ.....	47
2.2. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с ^{99m}Tc - tetrofosmin при пациенти с ВХПТ.....	60
V. Алгоритъм и протоколи за диагностика на абнормни паращитовидни жлези.....	65
VI. Изводи.....	67
VII. Приноси.....	70
VIII. Публикации във връзка с дисертационния труд.....	71

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

ПХПТ – Първичен хиперпаратиреоидизъм

ВХПТ – Вторичен хиперпаратиреоидизъм

УЗД – Ултразвукова диагностика

ЯМР – Ядрено-магнитен резонанс

СПЕСТ – Еднофотонна емисионна компютърна томография

ПТХ – Паратиреоиден хормон

ПЩЖ – Паращитовидна жлеза

ЩЖ – Щитовидна жлеза

СТ – Компютърна томография

РФ – Радиофармацевтик

SESTAMIBI – Methoxyisobutylisonitrile

ПП – Правилно позитивни

ФН – Фалшиво негативни

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Първичният хиперпаратироидизъм (ПХПТ) се дължи на свръхпродукция на паратиroidен хормон (ПТХ) от една или повече абнормно променени паращитовидни жлези и води до развитие на хиперкалциемия. Доскоро считан за рядко заболяване, в последните години с навлизане в клиничната практика на рутинно изследване на нивата на серумния калций се установи, че неговата честота е приблизително 42 на 100 000 и в голямата си част от случаите протича безсимптомно. Първичният хиперпаратироидизъм (ПХПТ) се среща 2 до 3 пъти по-често при жените, като честотата му нараства с възрастта и достига до 4 на 1000 при жени над 60 годишна възраст. Класическите прояви на първичния хиперпаратироидизъм като: нефрокалциноза, нефролитиаза и *osteitis fibrosa cystica* се срещат рядко в наши дни. Повечето от пациентите с това заболяване са асимптоматични и заболяването се диагностицира по промените в серумните нива на калций, фосфор и ПТХ (1,2). При повече от 85-90% от пациентите причината за ПХПТ е наличие на солитарен паратиroidен аденом, като в останалите 10-15% се дължи на първична хиперплазия на паращитовидните жлези (3). В миналото стандартното хирургично лечение при първичния хиперпаратироидизъм е било билатералната шийна експлорация за локализация и визуализация на всичките четири паращитовидни жлези с последващо отстраняване на всяка от тях, която е макроскопски променена. Тъй като при повечето от пациентите е засегната само една единствена жлеза, билатералната шийна експлорация при всички пациенти с хиперпаратироидизъм не винаги е необходима. За да се минимизира продължителността на операцията и риска от усложнения, за предпочитане в тези случаи е унилатералната шийна експлорация и отстраняване на предварително установения и топично локализиран аденом (4). В това отношение основна роля има предоперативната сцинтиграфия на паращитовидни жлези с ^{99m}Tc – *sestamibi* или ^{99m}Tc -*tetrofosmin* за откриване на хиперфункционални паращитовидни жлези, особено при тези с атопично разположение, както и рецидив на заболяването.

Нуклеарно-медицинските методи с ^{99m}Tc – sestamibi или ^{99m}Tc –tetrofosmin не могат да визуализират нормалните ПЩЖ, които са с твърде малки размери.

При вторичният хиперпаратироидизъм (ВХПТ), характеризиращ се с повишена секреция на ПТХ в резултат на негативен калциев баланс обусловен от други съпътстващи заболявания, водеща в диагнозата е клиничната симптоматика в комбинация със значително по-високи стойности на ПТХ в сравнение с ПХПТ. В резултат на основното заболяване болните са в значително увредено общо състояние и локализацията на хиперплазиралите паращитовидни жлези и изключването на медиастинално им разположение добиват особена важност за избора на терапевтичното поведение.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел : Целта на настоящата работа е да се определят диагностичните възможности на нуклеарно-медицинските методи за визуализация на абнормни хиперфункциониращи паращитовидни жлези при пациенти с първичен и вторичен хиперпаратиреоидизъм.

За изпълнението на целта си поставихме следните задачи:

1. Да се оцени взаимовръзката на визуализирането на хиперфункциониращите паращитовидни жлези с ^{99m}Tc -sestamibi с нивото на паратхормона и показателите на калциево-фосфорната обмяна при пациенти с ПХПТ и ВХПТ.

2. Да се оцени взаимовръзката на визуализирането на хиперфункциониращите паращитовидни жлези с ^{99m}Tc -tetrofosmin с нивото на паратхормона и показателите на калциево-фосфорната обмяна при пациенти с ПХПТ и ВХПТ.

3. Да се оцени взаимовръзката между обема на патологично променените паратироидни жлези определен чрез УЗД, КТ или ЯМР и скинтиграфската находка при пациенти с ПХПТ и ВХПТ.

4. Да се определят предимствата и недостатъците на едноизотопна двуфазова методика с ^{99m}Tc -sestamibi и ^{99m}Tc -tetrofosmin при пациенти с ПХПТ и ВХПТ.

5. Да се определят предимствата и недостатъците на двойно-изотопна субтракционна методика (^{99m}Tc -pertechnetate/ ^{99m}Tc -sestamibi или ^{99m}Tc -pertechnetate/ ^{99m}Tc -tetrofosmin) при пациенти с ПХПТ и ВХПТ.

6. Да се определят диагностичните възможности от комбиниране на двете методики (едноизотопна двуфазова методика и двойно – изотопна субтракционна методика).

7. Да се оцени ролята на СПЕКТ техниките (ранни и късни) при комбинирането им с едноизотопна двуфазова методика и двойно – изотопна субтракционна методика.

8. Да се изработи алгоритъм и протокол за нуклеарно диагностично изследване при пациенти с ПХПТ и ВХПТ.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Подбор на клиничната група

За целите на настоящото проучване за периода 2004 – 2015 г. бяха обследвани пациенти с хиперпаратиреоидизъм (според критериите за неговото диагностициране – високи стойности на паратхормон, серумен калций и калциурия). От по – нататъшно участие в проучването 2 пациенти отпаднаха, поради отказ от даване на информирано съгласие за провеждане на нуклеарно-медицинското изследване. На критериите за включване отговориха 94 пациента (78 жени и 16 мъже), които бяха изследвани според изработените от нас протоколи за нуклеарно-медицинско изследване на паращитовидни жлези. От тях 78 пациента (69 жени и 9 мъже) с ПХПТ и 16 пациента (9 жени и 7 мъже) с ВХПТ (високи стойности на паратхормон на фона на налична терминална бъбречна недостатъчност, налагаща перманентна хемодиализа). Участващите в проучването пациенти бяха набирани от лица, хоспитализирани в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, Клиника по нефрология и Отделение по хемодиализа при УМБАЛ „Св.Георги“ - Пловдив, както и насочвани от ендокринолозите от Пловдивски регион.

Проведените по изготвения протокол сцинтиграфски изследвания на всички участници в проучването са направени при включването им след предварително подписване на **„Информирано съгласие за участие“**. Всички те отговарят на включващите критерии за подбор на пациенти.

2. Включващи и изключващи критерии за подбор на пациентите

2.1. Включващи критерии:

1. Мъже и жени с диагностициран хиперпаратиреоидизъм.
2. Подписано информирано съгласие за участие в клиничното проучване.

2.2. Изключващи критерии:

1. Жени с настояща бременност и/или кърмене.
2. Да не са приемали йод-съдържащи препарати или щитовидни хормони за един месец, когато ще се използва техника за изобразяване на щитовидната жлеза и последваща субстракция.

3. Характеристика на изследваните болни.

Проучването обхваща 78 жени на възраст между 31 и 78 години (средна възраст 56.92 ± 11.10 г.) и 16 мъже на възраст между 18 и 73 години (средна възраст 46.00 ± 14.26 г.).

Съпътстващи заболявания на щитовидната жлеза: При 18 (23.07%) от жените беше установено съпътстващо тироидно заболяване, при 16 (21.1%) полинодозна еутироидна струма, при 2 (2.6 %) тироидит на Хашимото. При 3 (18,75%) от мъжете беше установена полинодозна еутироидна струма. Всички пациенти бяха еутироидни в деня на провеждане на нуклеарно-медицинското изследване, установено чрез нормални нива на ТСХ.

4. Място на провеждане на изследването

Нуклеарно-медицинските изследвания са проведени в Отделение по Нуклеарна медицина към УМБАЛ „Св.Георги“ ЕАД - Пловдив.

Всички клинично-лабораторни изследвания са извършени в Централна Клинична Лаборатория при УМБАЛ „Св.Георги“ – Пловдив. За всички изследвани показатели се извършва системен вътрелабораторен контрол на качеството чрез фирмени контролни материали. Външна оценка на качеството на показателите се осъществява чрез участие в НСВОК и международна програма Labquality, за което лабораторията разполага със съответните сертификати.

МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

1. Клинични методи

Анамнеза: Снетата анамнеза включва подробни данни за давността на заболяването, други съпътстващи заболявания, заболявания на щитовидната жлеза, фамилна обремененост и прием на медикаменти, които биха могли да окажат влияние върху калциево-фосфорния метаболизъм. Получените данни са нанасяни в предварително подготвени за целите на проучването клинични карти, за всеки отделен пациент.

Всички участващи в проучването пациенти отговаряха на критериите за наличие на хиперпаратиреоидизъм: високи стойности на интактен паратхормон (над горната референтна граница за съответната лаборатория), висок общ и йонизиран серумен калций, нисък серумен фосфор при първичен и висок серумен фосфор при вторичен хиперпаратиреоидизъм. При всички пациенти бяха налице суспектни УЗД данни за наличие на патологично променени паращитовидни жлези.

2. Инструментални методи

2.1 Апаратура

Планираните нуклеарно-медицински изследвания за периода от 2004 г. до 2007г. за паращитовидните жлези се проведоха на апарат Diascan SPECT гама камера, а за периода 2009г. – 2015г. сцинтиграфските изследвания за паращитовидни жлези се извършиха на двуглава SPECT гама камера "SYMBIA E DUAL".



Двуглава SPECT гама камера "SYMBIA E DUAL"

Качественият контрол на Diacam SPECT гама камера се осъществяваше от фирма SIEMENS по изготвена от нея програма. Контролът на качеството на нуклеарномедицинската апаратура гама камера "SYMBIA E DUAL" се извършва по утвърдена програма за периодичен контрол на качеството от фирма Siemens. Настоящата програма за периодичен контрол на качеството е разработена съгласно изискванията на Наредба 30 от 31.10.2005г. за условията и реда за осигуряване защита на лицата при медицинско облъчване.

2.2. Подготовка на пациента

Не се налагаше предварителна подготовка на пациента при едноизотопна двуфазова методика.

При субтракционна методика се изисква специална подготовка на пациента:

– спиране на Л-тироксина, на йод-съдържащи препарати и такива като интравенозно контрастно вещество, 20 дни преди нуклеарномедицинското изследване,

– обясняване на процедурата на всеки пациент, както и важноста той да се въздържа от движение по време на изследването;

2.3. Радиофармацевтици

Използвани бяха следните радиофармацевтиците: ^{99m}Tc -sestamibi, ^{99m}Tc -tetrofosmin и ^{99m}Tc -pertechnetate

^{99m}Tc -sestamibi

Границите на интравенозно приложената радиоактивност при възрастни е от 740-1110MBq (20-30mCi). За проучване използвахме Технестан Сестамиби 1mg кит за радиофармацевтичен препарат (Technestan Sestamibi).

^{99m}Tc -tetrofosmin

Границите на интравенозно приложената радиоактивност при възрастни е от 740-1110MBq (20-30mCi). За целта на проучването

използвахме МАЙОВЮ/МΥΟVIEW™ Кит за приготвяне на ^{99m}Tc -тетрофозмин.

^{99m}Tc -pertechnetate

^{99m}Tc -pertechnetate има полуживот от 6 часа и 140 keV енергия. Използва се за изобразяване на щитовидната жлеза, тъй като се натрупва във функциониращата щитовидна тъкан. Полученият образ се субстрахира от образа получен с ^{99m}Tc -sestamibi и каквото остане представлява потенциален парашитовиден аденом. Интравенозно се прилагат от 74 до 350 MBq (2-10 mCi).

Контрол на качеството на радиофармацевтици

Критерий за качеството на радиофармацевтика (РФ) е неговото нормално биоразпределение, при спазване на изискванията за химична, радиохимична и радионуклидна чистота и за стерилност, апиrogenност и атоксичност. Последните три условия са гарантирани от производителя на полуготови РФ, при условие, че процедурата на маркиране е стриктно изпълнена.

Контрол на радиохимичната чистота на радиофармацевтиците

Извършваше се контрол на радиохимичната чистота на радиофармацевтиците с бързи хроматографски методи (хартиена и тънкослойна хроматография). Определянето на радиохимичната чистота задължително се извършваше за всяка партида, както и за всяка една отделна маркировка. Данните от анализа се записваха в дневник.

2.4.Протоколи

За проучването използвахме следните протоколи :

1. За едноизотопна двуфазовата методика с ^{99m}Tc -sestamibi или с ^{99m}Tc -tetrofosmin използвахме утвърден в литературата протокол. На пациента инжектирахме болусно, строго венозно 740 MBq ^{99m}Tc -sestamibi или ^{99m}Tc -tetrofosmin. Записвахме ранни (20 мин след

инжекцията) и късни (120 min след инжекцията) високобройни 10 мин. образи на шията и гръдния кош на пациента, в легнало положение по гръб. Детектор позициониран в AP, фотопик 140 keV, ширина на прозореца 20%, колиматор LEHR, матрица 256x256.

2. Двойно-изотопна ^{99m}Tc -pertechnetate / ^{99m}Tc -sestamibi или ^{99m}Tc -pertechnetate / ^{99m}Tc -tetrofosmin методика осъществихме по утвърден в литературата протокол. На пациента инжектирахме венозно 37MBq ^{99m}Tc -pertechnetate. На 30 мин след приложението му записвахме високобройни 10 минутни образи на щитовидната жлеза, в легнало положение на пациента по гръб. След получаване на образа на щитовидната жлеза, на пациента инжектирахме болусно, строго венозно 555MBq ^{99m}Tc -sestamibi или ^{99m}Tc -tetrofosmin без да се променя положението на тялото му под колиматора на гама-камерата. След 10-15 мин. от инжектирането на ^{99m}Tc -sestamibi или ^{99m}Tc -tetrofosmin провеждахме статичен запис обхващащ поле от областта на шията и гръдния кош. Прилагаха се субтракционни методи на късните от ранните образи и отчитахме наличието на зони с повишена късна фиксация на ^{99m}Tc -sestamibi или ^{99m}Tc -tetrofosmin. При някои пациенти провеждахме и късни (120 мин) планарни образи.

3. Изготвихме протокол за съчетаване на двуфазна методика със SPECT техника. (едноизотопна двуфазовата методика с ^{99m}Tc -sestamibi или с ^{99m}Tc -tetrofosmin в съчетание със ранна SPECT техника). На пациента инжектирахме болусно, строго венозно 740 MBq ^{99m}Tc -sestamibi или ^{99m}Tc -tetrofosmin. Записвахме ранни (20 мин. след инжекцията) високобройни образи 10 мин. на шията и гръдния кош на пациента, в легнало положение по гръб. Непосредствено след това, при същото положение на пациента, прилагахме SPECT техника за томографска регистрация на шията и горната част на торакса. Изследването се извършваше в томографски режим с нискоенергиен колиматор по кръгова орбита 360° , "Step and shot" регистрация, матрица 128x128, 60 проекции по 32 сек., на интервал от 3° – общо 30 мин. Образите се реконструираха с Iterative Reconstruction. На 120 мин се регистрираха късни високобройни планарни образи на шията и гръдния кош. При някои пациенти проведехме и късна SPECT техника.

4. Изготвихме протокол за съчетаване на субтракционна методика със SPECT техника. (двойно-изотопна $^{99m}\text{Tc-pertechnetate}/^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ или $^{99m}\text{Tc-pertechnetate} / ^{99m}\text{Tc-tetrofosmin}$ методика в съчетание със ранна SPECT техника). На пациента инжектирахме венозно 37MBq $^{99m}\text{Tc-pertechnetate}$. На 30 мин след приложението му записвахме високобройни 10 минутни образи на щитовидната жлеза, в легнало положение на пациента по гръб. След получаване на образа на щитовидната жлеза, на пациента инжектирахме болусно, строго венозно 555MBq $^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ без да се променя положението на тялото му под колиматора на гама-камерата. След 10 -15 мин от инжектирането на $^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ или $^{99m}\text{Tc-tetrofosmin}$ се извършваше статичен запис, обхващащ поле от областта на шията и гръдния кош. Непосредствено след това при същото положение на пациента провеждахме ранна SPECT техника. Изследването се извършваше в томографски режим с нискоенергиен колиматор по кръгова орбита 360° , "Step and shot" регистрация, матрица 128x128, 60 проекции по 32 сек., на интервал от 3° – общо 30 мин. Образите се реконструираха с Iterative Reconstruction. При някои пациенти записвахме и късни планарни статични образи на шията и гръдния кош.

2.5. Ехографско изследване

При всички от обследваните пациенти беше проведено ехографско изследване на шийна област с линеарен трансдюсер 10 MHz и цветен доплер на апарат Sonoscare. Извършеното ехографско изследване с високочестотен линеен трансдюсер с висока разделителна способност позволява да се изобразяват малки формации в областта на шията, а цветния доплер спомага за разграничаване на съдовите структури от паренхимните такива, като и да се определя васкуларизацията на последните. Обемът на установените променени паращитовидни жлези се изчисляваше по формулата за ротационен елипсоид ($a \times b \times c \times 0.479$) в ml.

2.6. Лабораторни изследвания

Всички клинично-лабораторни изследвания са извършвани в Централна клинична лаборатория при УМБАЛ „Св.Георги“, Медицински университет – Пловдив. В този раздел са отразени само резултатите, необходими за целите на проучването, като останалите, касаещи цялостната оценка на медицинското състояние на пациентите са съхранени в придружаваща документация (досие на пациента).

2.6.1 Клинично-химични показатели

- Серумен Калций, Фосфор

Изследвани са чрез атомно-абсорбционна спектрофотометрия. Референтни граници за общ серумен калций 2.12-2.62 mmol/l; йонизиран калций - 1.06-1.31 mmol/l; серумен фосфор – 0.77-1.36 mmol/l

2.6.2 Хормонални показатели

Кръвните проби са вземани сутрин на гладно след 30-минутен покой. След престой между 30 минути и 1 час на стайна температура, кръвните проби са центрифугирани и част от отделения серум е използван директно за определяне концентрацията на някои от хормоналните показатели, а друга част е съхранявана до деня на изследване във фризер при температури $\leq -20^{\circ}\text{C}$.

- Интактен (1-84) паратироиден хормон (иПТХ) - двустранен имунорадиометричен метод (ИРММ) с две еднотипно чисти поликлонални антитела, едното специфично за аминотерминалната част на ПТХ (1-34) и второто- специфично за (39-84) фрагмента на ПТХ. Референтни граници 10-65 pg/ml.

3. Статистически методи

Статистическият анализ е извършен с пакет за статистическа обработка SPSS версия 15.0 за Windows. Резултатите при анализиране на количествени величини са представени като средна аритметична \pm стандартна грешка на средната аритметична ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$). За всички сравнения е избрано ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза $P < 0.05$.

Графичен анализ за нагледно представяне на резултатите.

Изчисляването на процента на чувствителност, специфичност се извършваше по следните формули:

$$\text{Чувствителност} = \frac{\text{ПП}}{\text{ПП} + \text{ФН}} \times 100$$

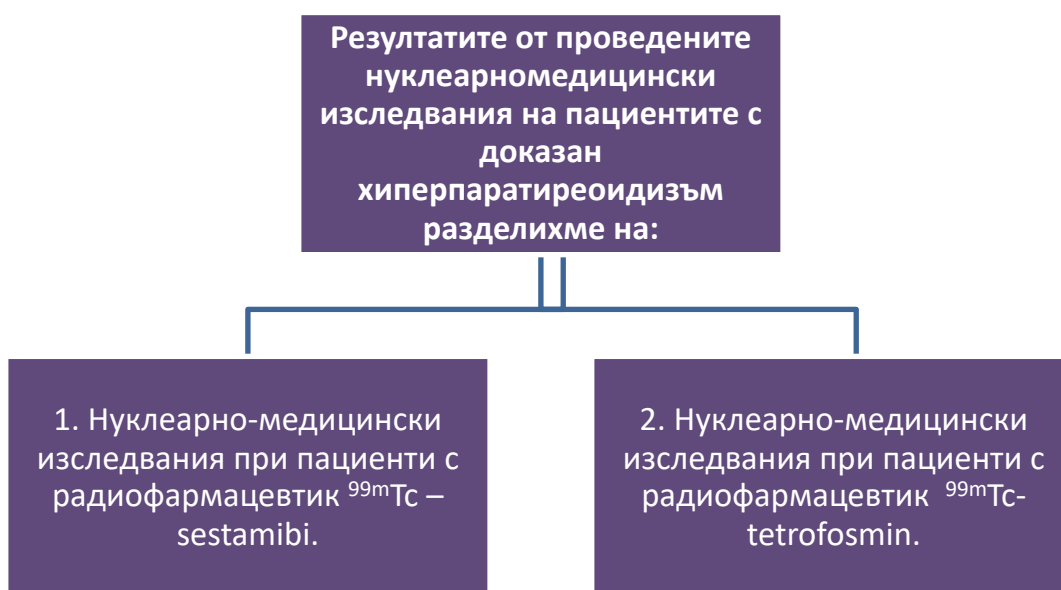
$$\text{Специфичност} = \frac{\text{ПН}}{\text{ПН} + \text{ФП}} \times 100$$

ПП – Правилно позитивни; ПН – правилно негативни; ФП – Фалшиво позитивни; ФН – Фалшиво негативни; ППС – Позитивна предиктивна стойност; ПНС – Негативна предиктивна стойност

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от проведените нуклеарно-медицински изследвания на пациентите с доказан хиперпаратиреоидизъм (Фиг.1) разделихме на:

1. Нуклеарно-медицински изследвания при пациенти с радиофармацевтик ^{99m}Tc - sestamibi.
2. Нуклеарно-медицински изследвания при пациенти с радиофармацевтик ^{99m}Tc -tetrofosmin.

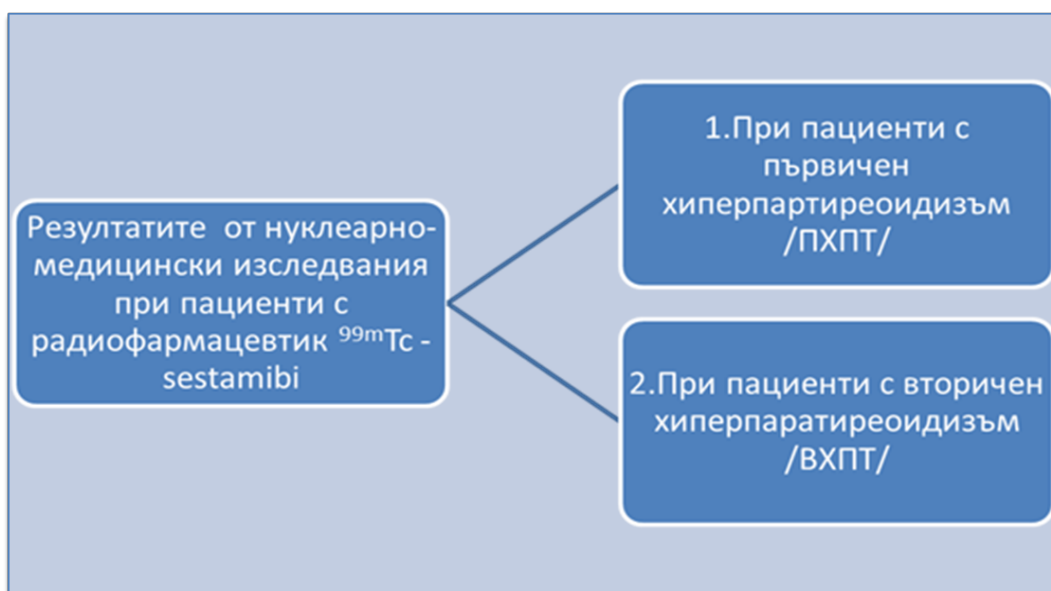


Фиг. 1. Резултати от нуклеарно-медицинските изследвания на пациентите по групи в зависимост от използвания радиофармацевтик

1. Нуклеарно-медицински изследвания при пациенти с радиофармацевтик ^{99m}Tc – sestamibi.

Получените резултати от нуклеарно-медицинските изследвания при пациентите с радиофармацевтик ^{99m}Tc -sestamibi (Фиг.2) разгледахме в две групи:

- 1.1. При пациенти с първичен хиперпаратиреозидизъм (ПХПТ).
2. 1.При пациенти с вторичен хиперпаратиреозидизъм (ВХПТ).

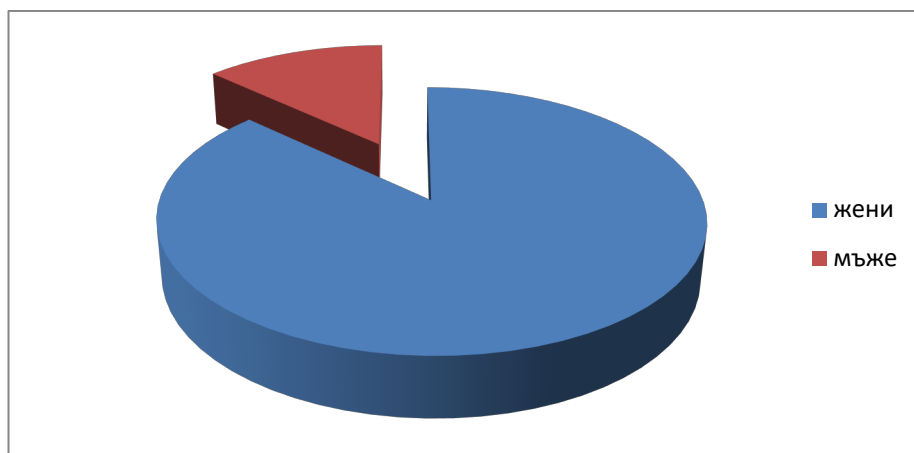


Фиг. 2. Резултати от нуклеарномедицинските изследвания при пациентите с ^{99m}Tc - sestamibi в зависимост от типа хиперпаратиреозидизъм

1.1. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с ^{99m}Tc -sestamibi при пациенти с първичен хиперпаратиреозидизъм (ПХПТ).

Групата на пациентите с ПХПТ, при които нуклеарно – медицинските изследвания са проведени с ^{99m}Tc -sestamibi включва общо 46 пациенти. От тях 40 жени и 6 мъже. (Фиг.3)

Средната възраст на жените е $56,23 \pm 11,35$ (от 33 до 78 г.), а на мъжете е $46,2 \pm 9,60$ (от 34-59 г).



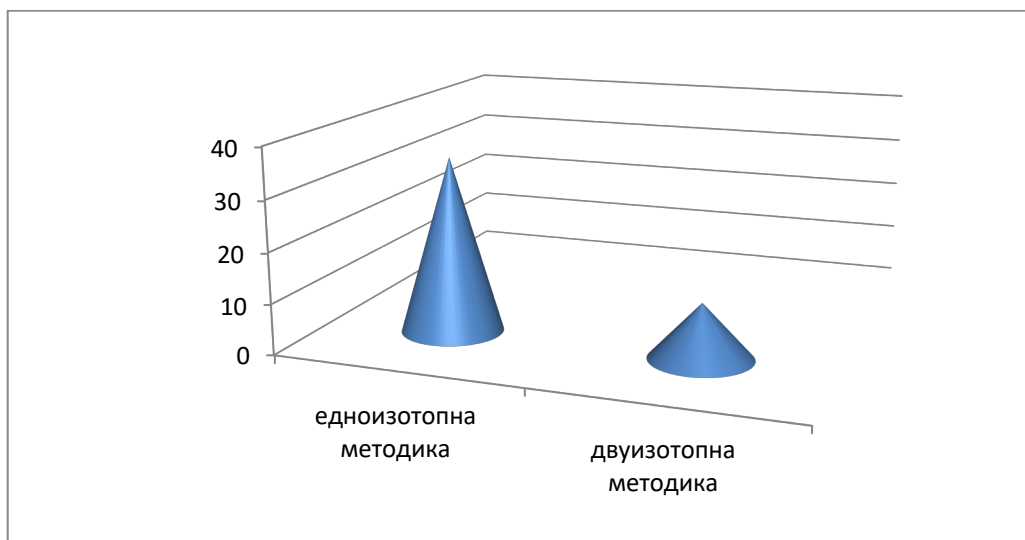
Фиг. 3. Разпределение на пациентите с ПХПТ по пол

При провеждането на сцинтиграфското изследване с ^{99m}Tc - sestamibi, 7 (15,2%) от пациентите ни съобщиха за горчив вкус в устата съчетано със сухота, непосредствено след болусното инжектиране на радиофармацевтика. Нашето наблюдение показва, че тези оплаквания отзвучават в рамките на 5 минути и ги свързваме със страничните оплаквания към групата на общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, описани в листовката на радиофармацевтика.

При 2 пациента имахме данни за MEN 1 синдром (1 мъж и 1 жена). Един пациент (мъж) беше след трансплантация на бъбрек. При останалите имаше клинични данни за бъбречно-каменна болест с или без ХБН и/или костни промени (остеопораза) доказани рентгенологично или с остеодензометрия. При част от пациентите заболяването протичаше асимптоматично.

При 35 (76,08%) пациента сцинтиграфските изследвания се проведеха с едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -sestamibi, като при 5-ма пациенти комбинирахме методиката и със SPECT техника. (Фиг.4)

При 11 (23,92%) пациента се приложи двойно-изотопна субтракционна методика с ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -sestamibi. При тях двойно-изотопната субтракционна методика се комбинира със SPECT техника по изработения от нас протокол. (Фиг.4)



Фиг. 4. Разпределение на пациентите в зависимост от използваната методика

От общо 46 пациенти с ПХПТ фокуси на остатъчна активност на радиомаркера се визуализираха при 26 пациенти (56,52%), а при останалите 20 (43,48%) пациенти липсваха сцинтиграфски данни за зони на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума. (Фиг.5)

С двете методики се визуализираха общо 30 паращитовидни жлези, като от тях: 13 долни десни, 1 горна дясна, 1 интратироидна в десния лоб, 11 долни леви, 2 интратироидни в левия лоб и 2 горни леви .

При 24 пациента имаше УЗД, а при 2 пациента ЯМР данни за зони суспектни за паращитовидни лезии.



Фиг. 5. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с ^{99m}Tc -sestamibi при пациенти с ПХПТ.

Според наличие или отсъствие на сцинтиграфска находка разделихме пациентите на две групи:

Група А. Пациенти с ПХПТ със сцинтиграфски данни за зона на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума, суспектни за аденом на парациитовидни жлези.

Група Б. Пациенти с ПХПТ, при които няма сцинтиграфски данни за зони на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума.

Група А. Пациенти с ПХПТ със сцинтиграфски данни за зона на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума, суспектни за аденом на парациитовидни жлези.

От 46 пациента с ПХПТ, при които са проведени сцинтиграфски изследвания с ^{99m}Tc -sestamibi, зона на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума, суспектни за аденоми на парациитовидни жлези са

регистрирани при 26 пациента (56,52%) – 20 пациента с двуфазова методика ^{99m}Tc -sestamibi и 6 пациента със субтракционна методика ^{99m}Tc -pertechnetat / ^{99m}Tc -sestamibi съчетана със SPECT техника.

Пациентите бяха проследени във времето и се установи, че при 26-та пациента е проведена оперативна интервенция.

От тези 46 пациента, при 35 пациента се проведе едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -sestamibi и при 11 пациента двойно–изотопна субтракционна методика ^{99m}Tc -pertechnetat / ^{99m}Tc -sestamibi съчетана със SPECT техника.

С проведената при 35 пациента едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -sestamibi се регистрираха фокуси на остатъчна активност при 20 (57,2%) пациента. Отрицателни находки се установиха при 15 пациента (42,8%). Спрямо хистологично верифицираните парашитовидни аденоми се определи чувствителността на едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -sestamibi. Чувствителността на метода е 90,90% (20/22), като освен регистрираните сцинтиграфски находки при 20 пациента има и 2-ма ФН пациента. Тези двама пациента са оперирани, въпреки отрицателните сцинтиграфски находки, поради персистиране на биохимичните промени и при тях са доказани парашитовидни аденоми.

При 5-ма пациента от тези 35 пациента, съчетахме едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -sestamibi със SPECT техника. При един пациент ранната SPECT техниката откри хиперфиксираща зона разположена дорзално на левия лоб, но тя не се регистрира в късна фаза на двуфазова методика. Пациента беше включен в позитивните находки за двуфазова методика, като оперативно е потвърден аденом на ПЩЖ, което обясняваме с възможността за по-бързо измиване на радиомаркера от някои аденоми.

При 11 пациента от тези общо 46 пациента се проведе двойно–изотопна субтракционна методика ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -sestamibi съчетана със SPECT техника. От тези 11 пациента, при 6 пациента (54,5%) се регистрираха хиперфиксиращи зони със субтракционна методика ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -sestamibi съчетана със SPECT техника. При тези 6 пациента са доказани хистологично аденоми при проведената оперативна интервенция. Само със субтракционна методика ^{99m}Tc -pertechnetat / ^{99m}Tc -sestamibi се регистрираха хиперфиксиращи зони при 4-ма пациента, а 2 са

ФН пациенти и чувствителността на субтракционният метод е 66,66% (4/6). SPECT техниката регистрира хиперфиксиращи зони при 5 пациента и 1 ФН пациент, което определи чувствителността на SPECT техниката като 83,33% (5/6). При този 1 ФН пациент беше открит интратироиден аденом при съчетаване на субтракционна методика с късна фаза на двуфазова методика - 120мин.

SPECT техниката в нашето проучване повиши чувствителността на субтракционна методика $^{99m}\text{Tc-pertehnetat}$ / $^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ за откриване на хиперфиксиращи аденоми с 16,67 %.

При пациентите, които бяха с отрицателни находки при субтракционна методика $^{99m}\text{Tc-pertehnetat}$ / $^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ проведохме и късна фаза (120мин) на двуфазова методика. При 1 пациент със субтракционна методика $^{99m}\text{Tc-pertehnetat}$ / $^{99m}\text{Tc-sestamibi}$, установихме интратироиден аденом в късна фаза (120 мин). Този пациент е включен в позитивните пациенти на субтракционна методика. Отчитаме, че съчетаването на субтракционна методика с късна фаза (120 мин) е от полза при интратироидно разположени аденоми.

Потърсихме връзка между наличието на зона на остатъчна активност и следните параметри – общ серумен Са, фосфор, йонизиран калций и ПТХ. За целта определихме средни стойности на тези параметри при жените и мъжете (табл.1 и табл.2).

Б. Пациенти с ПХПТ, при които няма сцинтиграфски данни за зони на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума.

Общият брой на пациентите с ПХПТ, при които няма сцинтиграфски данни за зони на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума е 20. От тях 17 жени (средна възраст $56,47 \pm 12,42$) и 3 мъже (средна възраст $45,66 \pm 12,58$).

Средните стойности на следните параметри – общ серумен калций, фосфор, йонизиран калций и ПТХ при жените и мъжете без сцинтиграфска находка са посочени в табл.1 и табл.2.

Табл. 1. Средни стойности на общ калций, фосфор, йонизиран калций и паратхормон при жени с ПХПТ с ^{99m}Tc – sestamibi сцинтиграфия. Резултатите са представени като средни стойности \pm средна грешка на средната аритметична ($x \pm Sx$).

Показател	със сцинтиграфска находка N 23	без сцинтиграфска находка N 17	p
Ca mmol/l	2.636 \pm 0.0566	2.243 \pm 0.176	<0.001
P mmol/l	0.96 \pm 0.788	0.922 \pm 0.668	<0.01
Ca ⁺⁺ mmol/l	1.35 \pm 0.038	1.23 \pm 0.779	<0.001
ПТХ pg/ml	357.21 \pm 73.585	132.93 \pm 18.921	<0.001

Табл. 2. Средни стойности на общ калций, фосфор, йонизиран калций и паратхормон при мъже с ПХПТ с ^{99m}Tc – sestamibi сцинтиграфия. Резултатите са представени като средни стойности \pm средна грешка на средната аритметична ($x \pm Sx$).

Показател	със сцинтиграфска находка N 3	без сцинтиграфска находка N 3	p
Ca mmol/l	2.583 \pm 0.161	2.403 \pm 0.111	<0.05
P mmol/l	1.036 \pm 0.297	0.92 \pm 0.017	=0.073
Ca ⁺⁺ mmol/l	1.596 \pm 0.046	0.98 \pm 0.07	<0.001
ПТХ pg/ml	511.36 \pm 335.824	90.843 \pm 25.036	<0.001

Резултатите отразени в табл. 1. показват, че в групата пациенти жени с ПХПТ и положителна сцинтиграфска находка се установяват статистически значими по-високи стойности на общ серумен калций, йонизиран калций, фосфор и паратхормон в сравнение с групата с отрицателен скан. Подобна сигнификантна разлика се установява и за стойностите на общ серумен калций, йонизиран калций и паратхормон при групата мъже с ПХПТ и положителна сцинтиграфска находка, като за серумен фосфор липсва такава. (табл.2)

Изчислихме средна стойност на обемите на лезиите от УЗД при пациенти с фокус на остатъчна активност – 1,378 ml \pm 0,485 SE.

Изчислихме средна стойност на обемите на лезиите от УЗД при пациенти без фокус на остатъчна активност – 0,227 ml \pm 0,061 SE.

При сравняване на средна стойност на обемите на лезиите от УЗД, suspectни за аденом на паращитовидни жлези при пациенти с наличие на фокус на остатъчна активност и без фокус на остатъчна активност при сцинтиграфията с ^{99m}Tc -sestamibi, резултатите показват, че получените

положителни сцинтиграфски образи са при по-големи обеми на патологично изменените ПЩЖ, като разликата в обемите е статистически значима ($p < 0,05$).

^{99m}Tc -sestamibi се състои от липофилни катионни молекули. След интравенозно инжектиране молекулите се разпределят в тялото според кръвотока, преминават в клетъчните мембрани чрез пасивна дифузия и се концентрират вътреклетъчно в зоните на митохондриите.(25)

При изучаването на механизмите определящи натрупването на ^{99m}Tc -sestamibi е било открито, че този радиофармацевтик се натрупва в богати на митохондрии тъкани (O' Donetj M.J. et al., 1989)(26) и на такива критерии съответствуват клетките на аденомите на паращитовидните жлези. (Lee V.S.et al. 1996) (27) В тъканите на неизменени паращитовидни жлези ^{99m}Tc -sestamibi не се натрупва (Moka D. et al.,2000) (28).

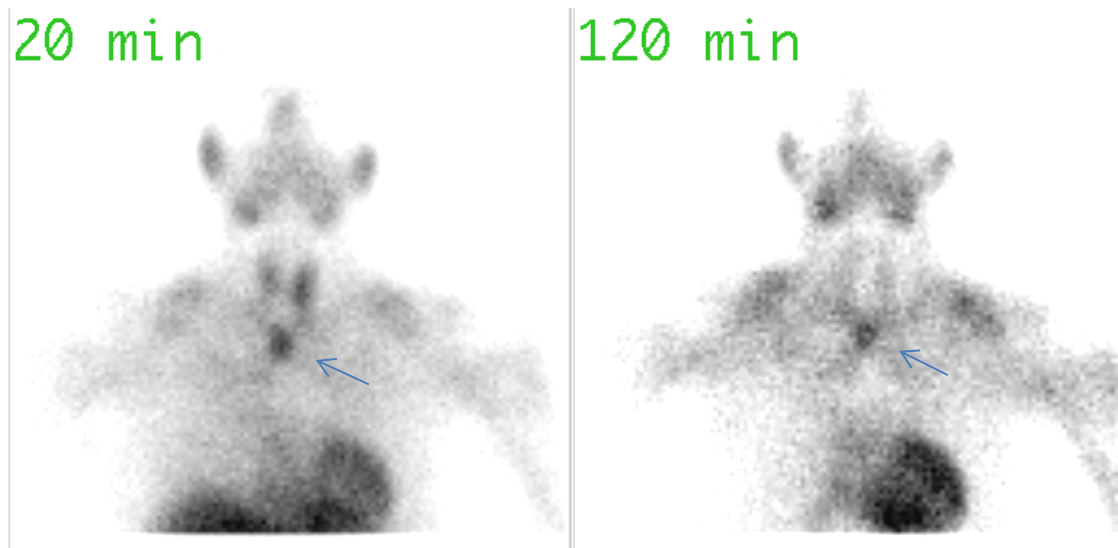
При определени възможни причини натрупването на ^{99m}Tc - sestamibi в тъканите на паращитовидните жлези е в зависимост от метаболитната активност на клетките, фазите на клетъчните цикли и клетъчния състав, масата и размера на тумора.

При множествени ендокринни неоплазии с ангажиране на паращитовидните жлези, където често се наблюдават хиперплазиите на паращитовидните жлези, визуализират се само 55% от изменените паращитовидни жлези. (Piga M.et al.,1996; Pons F.et al.,1997; Лавин Н.,1999).(36,32,29). Подобни резултати описва J.V. Torregrosa (1999)(37) у пациенти с вторичен хиперпаратироидизъм.

Ние имахме 2 случая на MEN тип - 1.

На Фиг. 6. представяме образите от проведената едноизотопна двуфазова сцинтиграфия с ^{99m}Tc -sestamibi при жена на възраст 37г. с MEN тип - 1: Микроаденом на хипофизата, статус след аденомектомия на паращитовидна жлеза (2003г.), Хиперинсулинизъм. На образите от ранна фаза (20 мин.) на сцинтиграфското изследване се регистрира дифузно натрупване на радиомаркера в областта на щитовидната жлеза. Каудално и срединно от щитовидната жлеза се визуализира фокус,който натрупва радиомаркера. На сцинтиграфските образи от късната фаза (120 мин.) се отчита добро измиване на радиомаркера от щитовидната жлеза, като се регистрира само фокус на остатъчна активност, който е разположен каудално от жлезата - аденом на паращитовидна жлеза. При пациентката

беше проведена оперативна интервенция, при която се доказа хистологично аденом на паращитовидна жлеза от главни и оксифилни клетки с размери 15mm/10mm, съвпадащ със сцинтиграфската находка.



Фиг. 6. На ранна фаза (20 мин.) се регистрира дифузно натрупване на радиомаркера в областта на щитовидната жлеза и фокус натрупващ радиомаркера, който е разположен каудално и срединно на щитовидната жлеза. На късна фаза (120 мин.) се регистрира само фокус на остатъчна активност, каудално от щитовидната жлеза – аденом на ПЩЖ.

За откриване и визуализация на хиперфункциониращите паращитовидни жлези използвахме **три техники**: еднофазова двуизотопна субтракционна, двуфазова едноизотопна и комбинация от двете техники.

Много малко проучвания директно сравняват субтракционна техника с едноизотопна двуфазова техника и резултатите са противоречиви (61,62). Предимствата на едната техника пред другата не са напълно доказани.

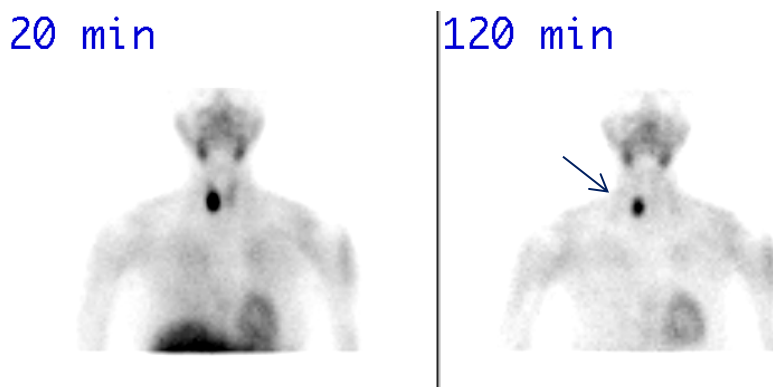
В нашето проучване използвахме различните техники и се опитахме да открием предимствата и недостатъците за всяка от тях.

Едноизотопна двуфазова сцинтиграфия с ^{99m}Tc - sestamibi

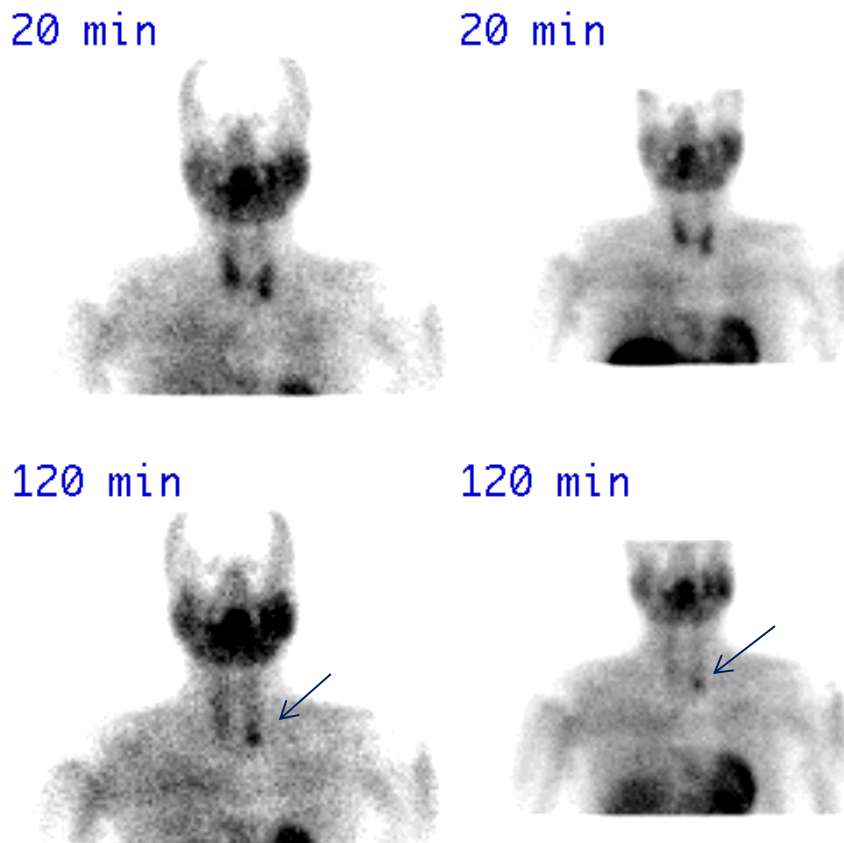
При 35 пациента проведохме сцинтиграфското изследване с едноизотопна двуфазова техника с ^{99m}Tc -sestamibi. Едноизотопната двуфазова техника се основава на базата на често наблюдаваната разлика

в степента на измиване на ^{99m}Tc -sestamibi при щитовидната жлеза и хиперфункциониращите паращитовидни жлези, при които е значително по-бавно. Тази техника е лесна за изпълнение и изисква единствено инжектиране на ^{99m}Tc -sestamibi, последвано от провеждане на ранни планарни образи на 10-15 минута и късни планарни образи 1,5-3 часа след инжектирането на радиофармацевтика.

На Фиг. 7. представяме образите от проведената едноизотопна двуфазова сцинтиграфия с ^{99m}Tc -sestamibi при жена на възраст 54г. с доказан ПХПТ. На сцинтиграфските образи от късната фаза (120 мин.) се визуализира фокус на остатъчна активност в каудалната част на десния лоб на щитовидната жлеза – аденом на дясна паращитовидна жлеза. Пациентката беше проследена във времето и при нея оперативно се доказва аденом от главни (светли) клетки на дясна долна паращитовидна жлеза с размери 25 mm /15mm.



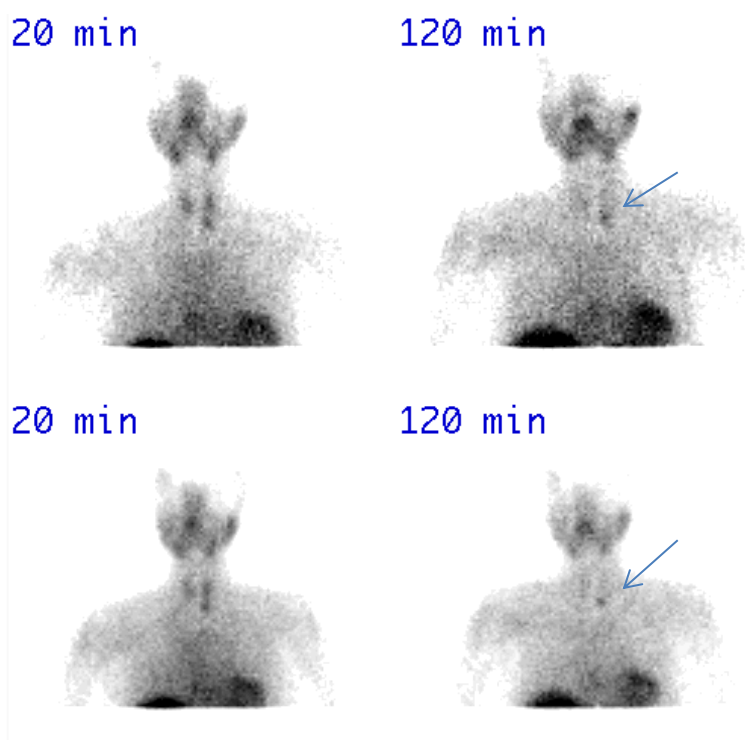
Фиг. 7. На късна фаза (120 мин.) се визуализира фокус на остатъчна активност в каудалната част на десния лоб на щитовидната жлеза – аденом на дясна ПЩЖ.



Фиг. 8. В ранна фаза (20 мин.) се установява относително дифузно натрупване на радиомаркера в областта на щитовидната жлеза и се регистрира фокус на активност, каудално на левия лоб. В късна фаза (120 мин.) се визуализира само фокусът на остатъчна активност – аденом на лява ПЩЖ.

Образите от едноизотопната двуфазова сцинтиграфия с ^{99m}Tc -sestamibi при мъж на възраст 42г. с общ серумен калций 2,81 mmol/l, йонизиран калций 1,48 mmol/l, ПТХ 232,1 pg/ml са представени на Фиг. 8. От проведеното ЯМР изследване данни за паратироиден аденом в ляво. При сцинтиграфското изследване с ^{99m}Tc -sestamibi на образите в ранна фаза (20 мин.) се установява относително дифузно натрупване на радиомаркера в областта на щитовидната жлеза и се регистрира фокус на активност, който е разположен каудално на левия лоб. В късна фаза (120мин.) от сцинтиграфското изследване се отчита добро измиване на ^{99m}Tc -sestamibi от щитовидната жлеза, като се визуализира само фокусът на остатъчна активност, каудално на левия лоб. Находката е суспектна за паратироиден аденом. Пациентът претърпя оперативна интервенция, при която се доказва хистологично аденом на парашитовидна жлеза, съвпадащ по локализация със сцинтиграфската находка и тази от ЯМР.

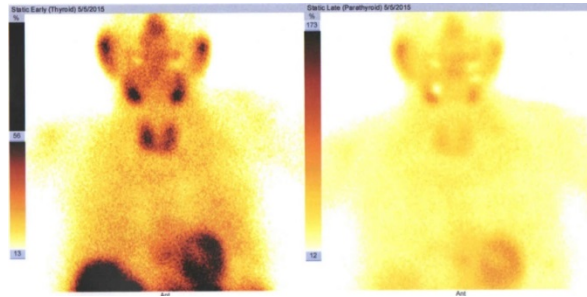
На Фиг. 9. са представени образите от едноизотопна двуфазова сцинтиграфия с ^{99m}Tc -sestamibi при жена на възраст 56г. с доказан ПХПТ – ПТХ 582,2 pg/ml, общ калций 2,61 mmol/l. От проведеното СТ изследване няма данни за туморни формации в паращитовидните жлези. На сцинтиграфските образи в късна фаза (120 мин.) се визуализира фокус на остатъчна активност, който е разположен каудално на левия лоб – аденом на ПЩЖ. При последвалата оперативна интервенция е отстранен аденом на лява ПЩЖ при тази пациентка, съвпадащ със сцинтиграфската находка.



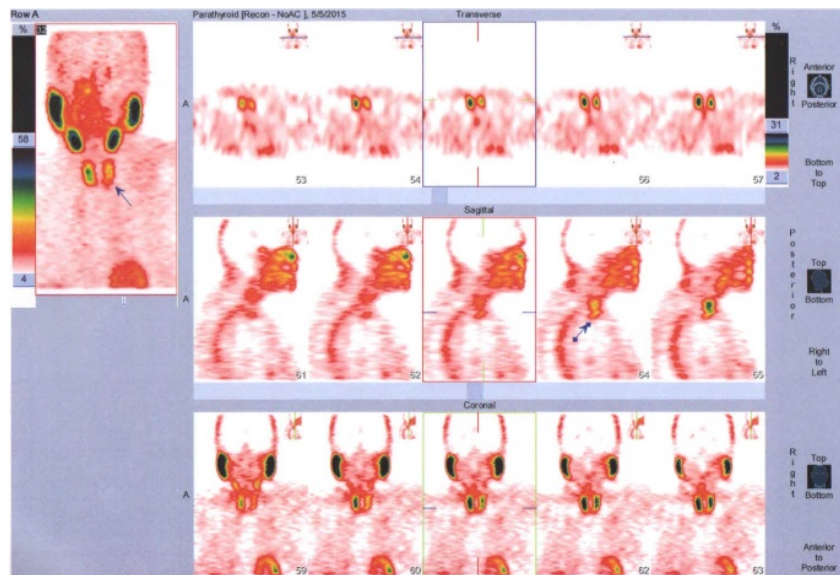
Фиг. 9. На ранна фаза (20 мин.) се установява относително дифузно натрупване на радиомаркера в щитовидната жлеза и се регистрира фокус на активност, който е разположен каудално на левия лоб. В късна фаза (120 мин.) се визуализира само фокус на остатъчна активност – аденом на лява ПЩЖ.

В някои случаи на ранните и късните сцинтиграфски образи не се регистрира фокус на остатъчна активност, но на SPECT образите се визуализират дорзално разположени аденоми.

На Фиг. 10а. и Фиг. 10б. представяме образите от проведената едноизотопна двуфазова сцинтиграфия с ^{99m}Tc -sestamibi при жена на възраст 72г. с ПТХ 128,0 pg/ml, общ калций 2,23mmol/l, фосфор в норма, йонизиран калций 1,24mmol/l. От проведената УЗД данни за лезия каудално на левия лоб, суспектна за аденом на паращитовидна жлеза.



Фиг. 10а. Ранните планарни образи показват дифузно натрупване на радиомаркера в щитовидната жлеза. Късни планарни образи – няма данни за фокус на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума.



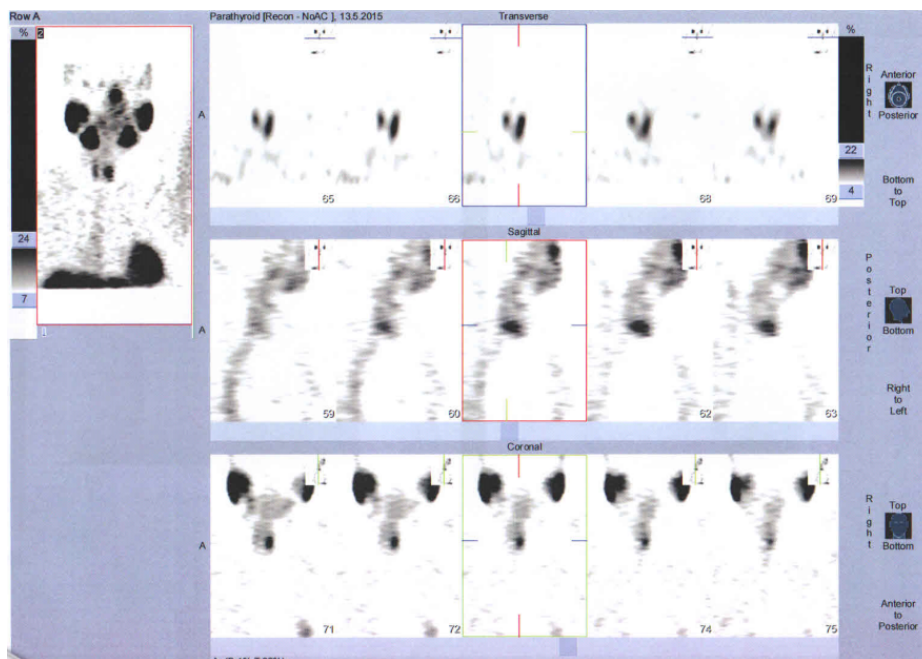
Фиг. 10б. На SPECT образите се визуализира хиперфиксираща зона, разположена каудално и дорзално на левия лоб, suspectна за аденом на ПЩЖ.

Резултатите показват, че комбинирането на едноизотопна двуфазова техника ^{99m}Tc -sestamibi със SPECT техника е много полезна.

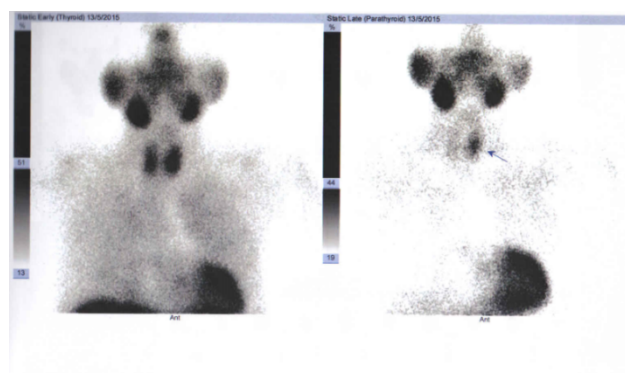
В продължение на много години двуизмерното изображение е било стандартно получавано с AP образи и по-рядко комбинирано с предно коси и латерални образи (64,65).

SPECT намира все по-голямо приложение, защото дава триизмерна информация и поради нарастващият брой публикувани данни, че подобрява чувствителността за откриване и локализация на хиперфункциониращите паращитовидни жлези (66,67). Основната причина за превъзходството на SPECT е подобрената контрастна резолуция.

На Фиг. 11а. и Фиг. 11б. са представени комбинираните скинтиграфските образи от едноизотопна двуфазова техника с ^{99m}Tc-sestamibi със SPECT техника при жена на 73г. с доказан ПХПТ. Лабораторни изследвания - общ серумен калций 2,89 mmol/l, йониизиран калций -1,46 mmol/l, фосфор-0,97 mmol/l и ПТХ – 199,7pg/ml. УЗД - данни за хипоехогенна структура с размери 17,7/6,5/19,7 mm, под долния ляв лоб на щитовидната жлеза, суспектен за аденом на парашитовидна жлеза.



Фиг. 11а. Рани SPECT образи - визуализира се хиперфиксираща зона, която е разположена дорзално на левия лоб.

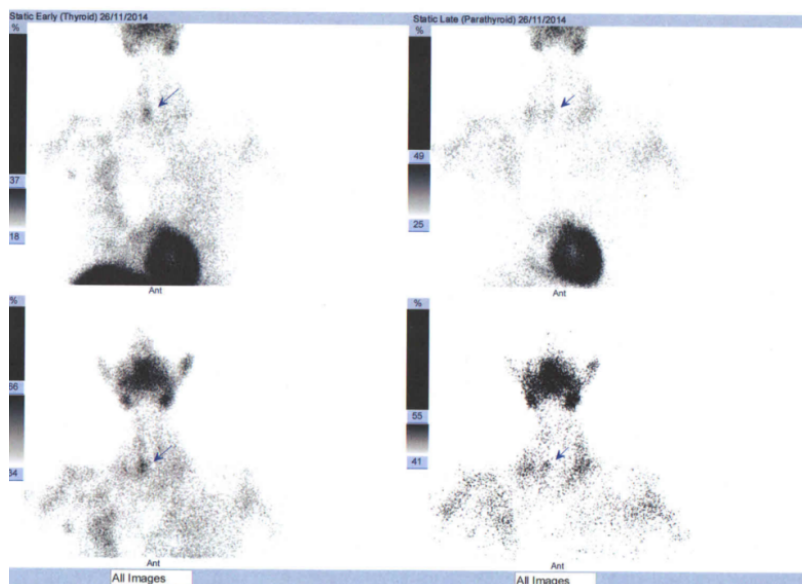


Фиг. 11б. На образите от късната фаза (120мин.) данни за фокус на остатъчна активност в каудалната част на левия лоб – аденом на ПЩЖ.

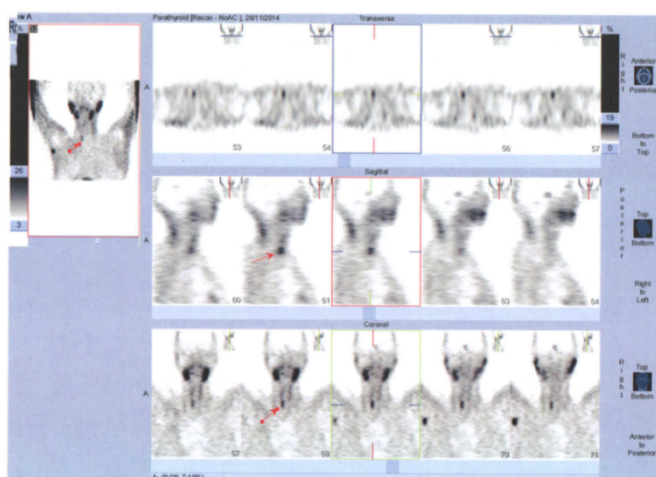
При тази пациентка на планарните образи находката се регистрира в каудалната част на лоба, но SPECT образите определят точно нейната

локализация – дорзално, на каудалната част на левия лоб на щитовидната жлеза.

Представяме комбинираните сцинтиграфски образи от едноизотопна двуфазова сцинтиграфия ^{99m}Tc -sestamibi съчетана с ранна SPECT техника при жена на 56г. на Фиг. 12а. и Фиг. 12б.



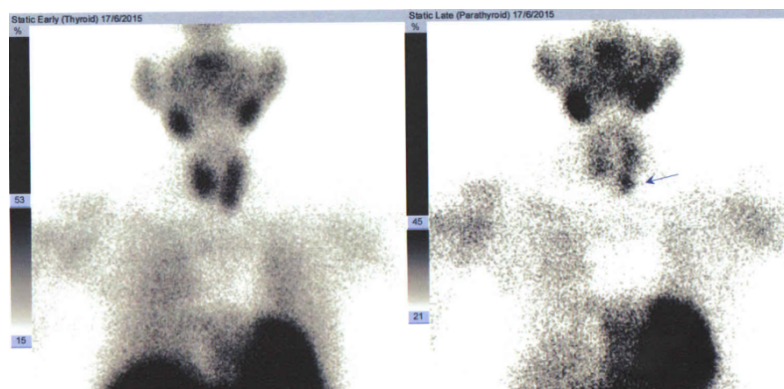
Фиг. 12а. На ранните планарни образи (20 мин.) не се регистрира натрупване на радиомаркера в областта на щитовидната жлеза (състояние след тотална тиреоидектомия). Визуализира се хиперфиксираща зона, която е разположена в дясно на шията. На късните планарни образи (120мин.) се регистрира фокус на остатъчна активност, който е разположен в дясно на шията – аденом на дясна ПЩЖ.



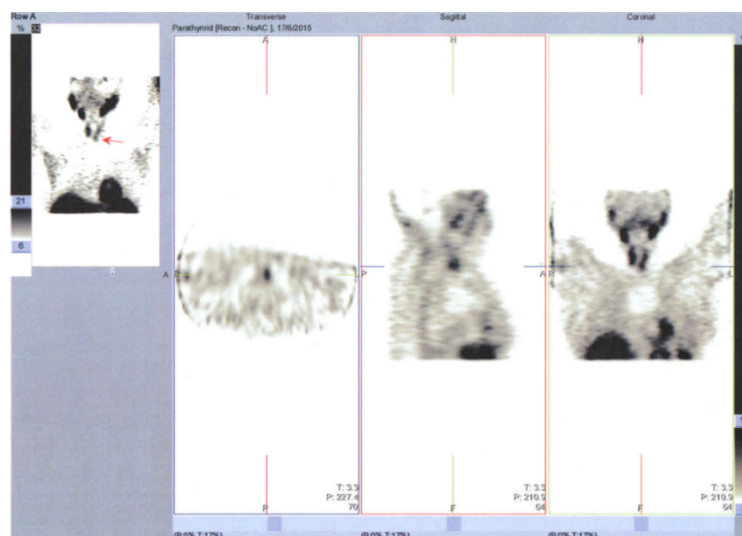
Фиг. 12б. На ранните SPECT образи се визуализира хиперфиксираща зона в дясно на шията.

След проследяване на пациентката се установи, че при последвалата оперативна интервенция е отстранен аденом на паращитовидната жлеза в дясно, доказан хистологично и съвпадащ със сцинтиграфската находка.

На Фиг. 13а. и Фиг. 13б. са представени сцинтиграфските образи от едноизотопна двуфазова техника ^{99m}Tc -sestamibi съчетан с ранна SPECT техника при 62г. жена с доказан ПХПТ и следните клинични параметри: общ калций 3,00 mmol/l, фосфор 0,82 mmol/l , ПТХ 107,9 pg/ml. УЗД-данни за хипоехогенна зона с неравни очертания и размери 13,1/6,8/6,2mm, под долния полюс на левия лоб дорзално, суспектна за аденом на паращитовидна жлеза.



Фиг. 13а. На късните планарни образи се регистрира зона на остатъчна активност – аденом на лява ПЩЖ. (виж. стрелката)



Фиг. 13б. На ранните SPECT образи се визуализира хиперфиксираща зона, която е разположена дорзално и каудално на левия лоб

При обобщаване на резултатите получени при едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -sestamibi можем да изтъкнем като предимство, че тя е лесно приложима и при нея няма специална предварителна подготовка от страна на пациента. Единствено се изисква инжектиране на ^{99m}Tc -sestamibi строго венозно, болусно, след което се провеждат планарни ранни образи (на 20 мин.) и късни планарни образи (на 120 мин.).

Като недостатък отчитаме, че в някои случаи се визуализира фокус на натрупване на радиофармацевтика в ранна фаза, но на късна фаза не се регистрира. Липсата на регистрация на фокус на остатъчна активност в късна фаза свързваме с факта за ранно бързо измиване на ^{99m}Tc -sestamibi при някои аденоми, което се съобщава и от други автори в литературата (69,70).

В нашето проучване провеждахме SPECT техниката непосредствено след ранните планарни образи, а при някои пациенти и след късните планарни образи. Резултатите показват, че по-информативно е провеждането на ранен SPECT при едноизотопна двуфазова техника с ^{99m}Tc -sestamibi, защото максималното поемане на ^{99m}Tc -sestamibi е скоро след инжектирането и с това се цели да не се пропуснат хиперфиксиращи парашитовидни аденоми, при които има бързо измиване на радиофармацевтика.

Данните получени при обработка на резултатите показват, че едноизотопна двуфазова техника ^{99m}Tc -sestamibi трябва да се съчетава с ранен SPECT и в случаите с лошо или липсващо натрупване на радиомаркера. Провеждането на SPECT техниката не травмира пациента, не го натоварва лъчево и дава възможност да се повиши диагностичната чувствителност на метода

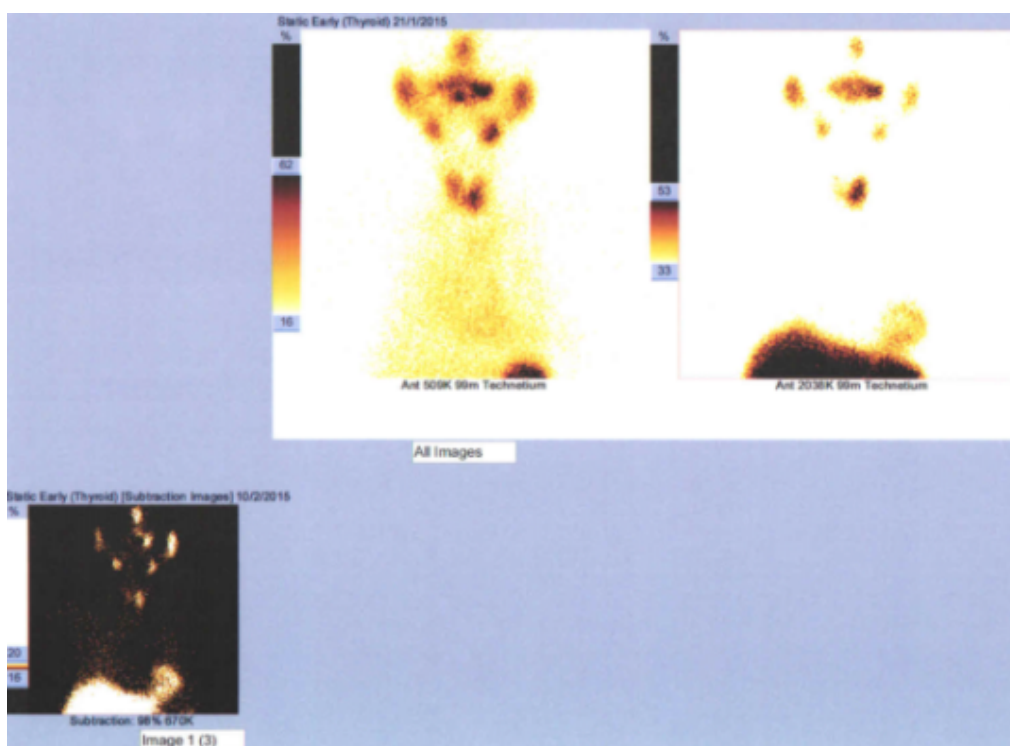
Двойно - изотопна субтракционна методика с ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc sestamibi.

При двойно-изотопната субтракционна техника един радиофармацевтик (^{99m}Tc -sestamibi) се използва за визуализацията на хиперфункционаращите парашитовидни жлези и щитовидната жлеза, а втори (^{123}I или ^{99m}Tc -pertechnetate) за визуализацията само на щитовидната жлеза. Вторият комплект от образи се субтрахират дигитално от първите

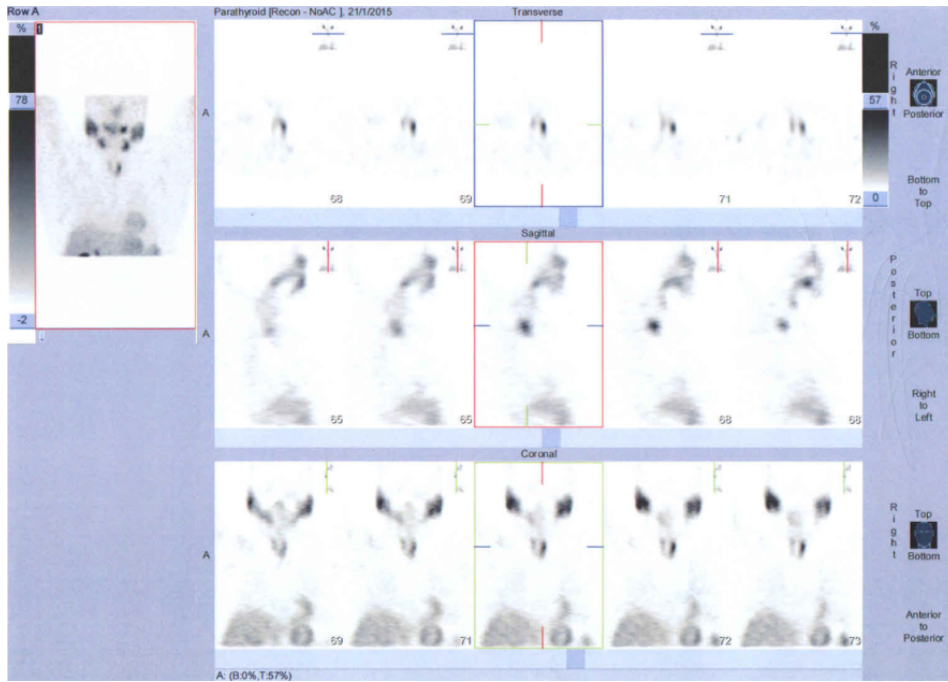
образи. Наличието на остатъчна радиоактивност на субтракционния образ представят хиперфункциониращи парашитовидни жлези.

Двойно-изотопната субтракционна техника с ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -sestamibi съчетана със SPECT техника приложихме при 11 пациента.

На Фиг. 14а. и Фиг. 14б. са представени сцинтиграфските образи от двойно–изотопната субтракционна техника с ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -sestamibi съчетана със SPECT техника, при жена на 56г. с доказан ПХПТ–общ калций 2,84 mmol/l, йонизиран калций 1,35 mmol/l, фосфор 0,91 mmol/l, ПТХ 118,0 pg/ml.

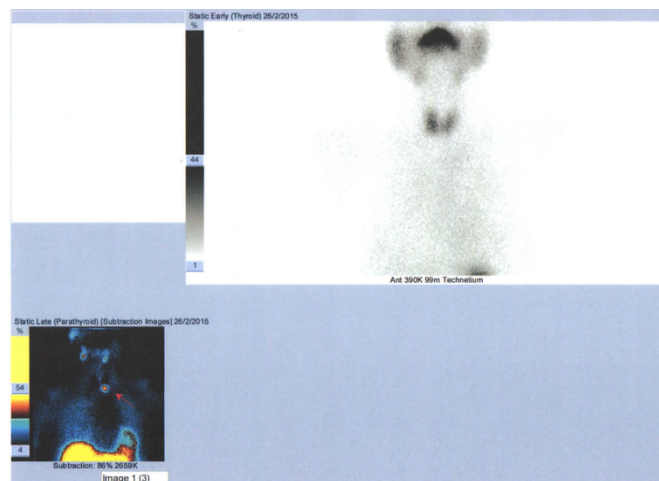


Фиг. 14а. На горния ред са образите на : в дясно - ЩЖ и в ляво - ПЩЖ . На долния ред е представен субтракционният образ, на който се визуализира фокус на остатъчна активност в краниалната част на левия лоб – аденом на лява ПЩЖ .

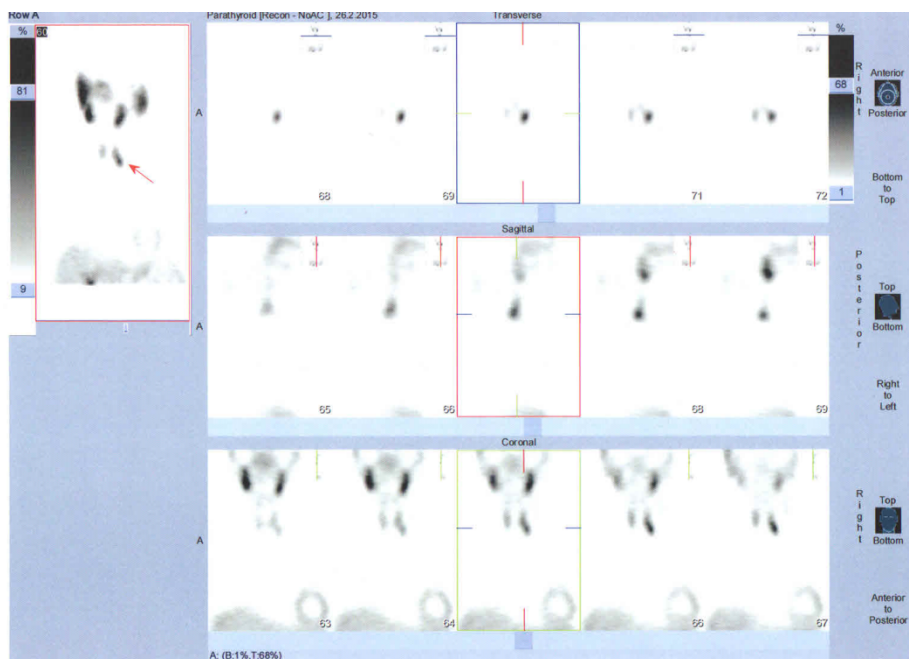


Фиг. 14б. На ранните SPECT образи се визуализира хиперфиксираща зона, която е разположена дорзално на краниалната част на левия лоб.

Фиг. 15а. и Фиг. 15б. са представени образите от двойно–изотопна субтракционна техника с ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -sestamibi съчетана със SPECT техника при жена на 66г. със следните клинично-химични показатели: общ калций 2,90 mmol/l, йонизиран калций 0,92 mmol/l, ПТХ 993,0 pg/ml.



Фиг. 15а. На субтракционният образ се визуализира аденом на лява ПЦЖ.



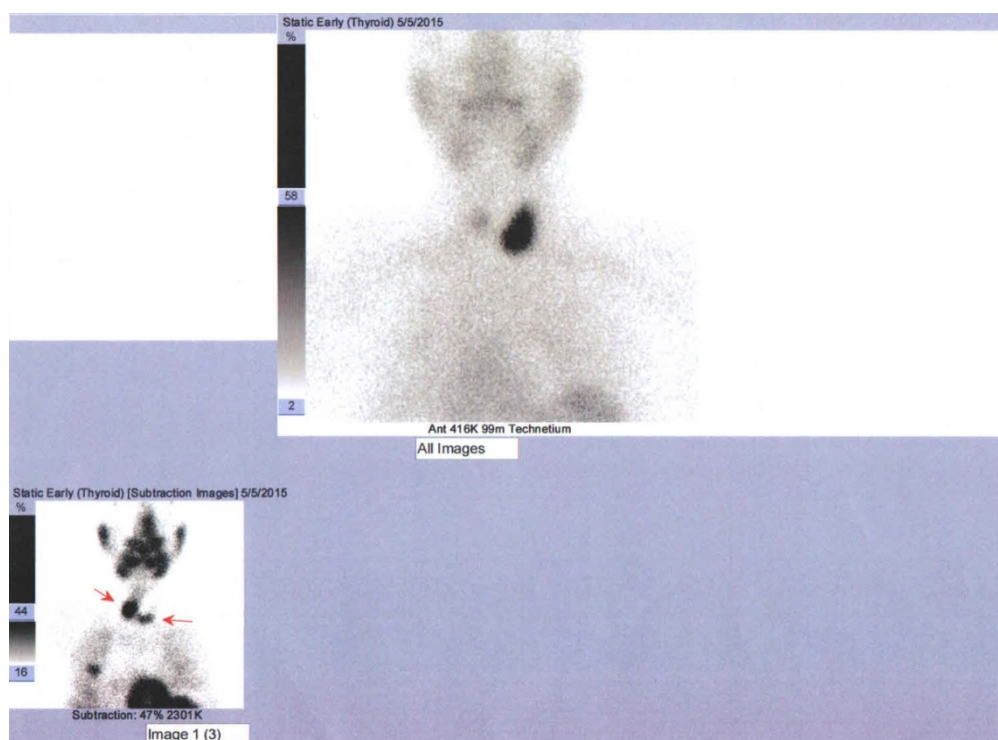
Фиг. 15б. На SPECT образите се визуализира хиперфиксираща зона, която е разположена каудално и дорзално на левия лоб на щитовидната жлеза.

Резултатите показват, че субтракционната техника е полезна в случаите, когато пациентите са претърпели оперативна интервенция на щитовидната жлеза и при тях са налице остатъци от тироиден паренхим с различни размери и форма. Техниката има значение за откриване на повече от една абнормна паращитовидна жлеза. Подобни резултати се цитират и от други автори (54).

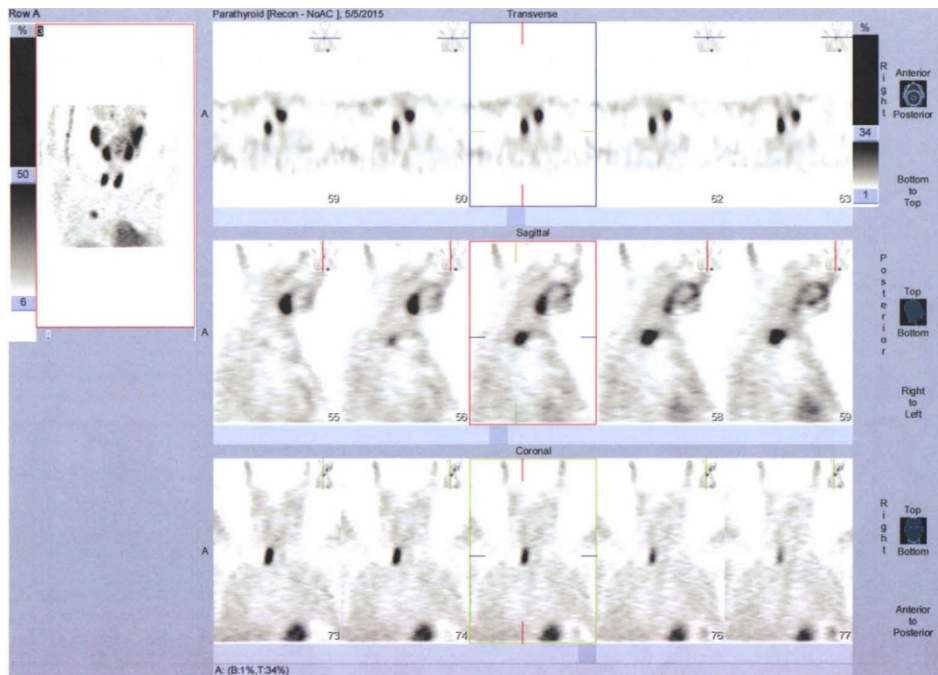
На Фиг. 16а., Фиг.16б. и Фиг.16в. представяме сцинтиграфските образи при мъж на 51г с МЕН 1 синдром – феохромоцитом, паращитовидни аденоми и пролактином. Изпратен е за сцинтиграфия на паращитовидни жлези със следните показатели: ПТХ 1180пг/мл при норма (11-67 пг/мл) ; общ калций 2,37ммол/л; йонизиран калций 1,8ммол/л; фосфор 0,7 ммол/л. УЗД на щитовидната жлеза : Десен лоб – 10/9/15mm. Лял лоб – 20/18/42 mm. нормоехогенна, хомогенна структура. Каудално от ложето на десен лоб наличие на хипоехогенен възел, suspectен за паратироиден аденом с размери 22mm/12,9mm. До каудалния край на ляв тироиден лоб се визуализира формация с размери 10mm/12mm. При пациента, след състояние на оперативна интервенция на щитовидна жлеза и паращитовидни жлези, се проведе субтракционна сцинтиграфия на паращитовидни жлези с ^{99m}Tc -pertehnetat/ ^{99m}Tc - sestamibi

съчетана със SPECT техника. Проведохме и късни статични образи на 120 мин. на шията и торакса.

На образът от субтракционна методика - Фиг. 16а. и на образите от ранният SPECT - Фиг. 16в. се визуализират две хиперфиксиращи зони, които са разположени каудално на двата лоба на жлезата, суспектни за аденоми на паращитовидни жлези. На SPECT образите зоната, която е под остатъка на десния лоб е разположена дорзално на него.

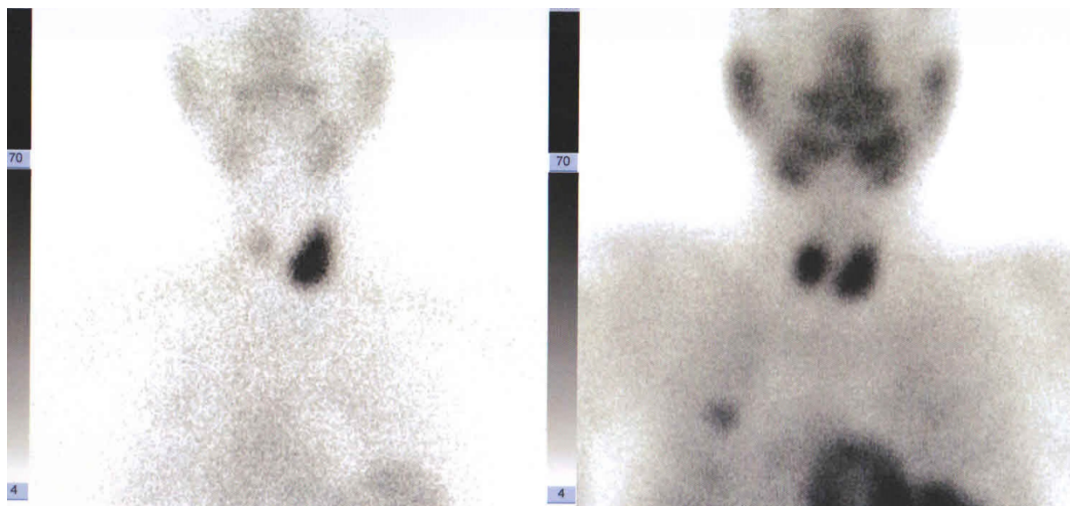


Фиг. 16а. На субтракционният образ се визуализират два хиперфиксиращи аденома на ПЩЖ.



Фиг. 16б. На SPECT образите хиперфиксиращата зона, която е под остатъка на десния лоб на щитовидната жлеза е разположена дорзално.

При този пациент проведохме и късни статични образи на 120 мин. на шията и торакса.



Фиг. 16в. На късните статични образи (120 мин.)се регистрираха две зони на остатъчна активност – аденоми на ПЦЖ.

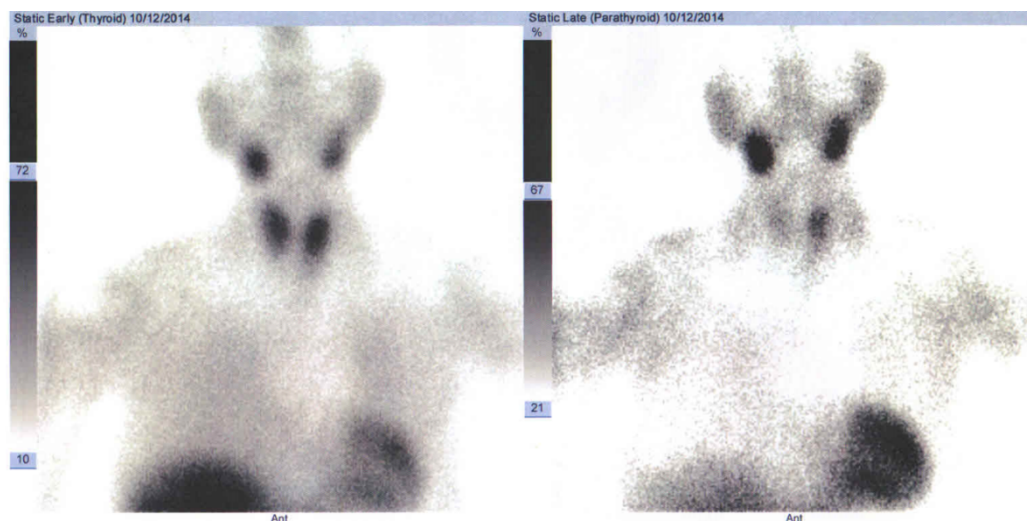
В някои случаи значение има и провеждането на късната фаза. При някои пациенти комбинирахме двата метода – субтракционна скintiграфия на паращитовидни жлези с ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -sestamibi

съчетан със SPECT техника и планарни сцинтиграфски образи на 120 мин. (късна фаза).

Сцинтиграфските образи от комбинация на двата метода при жена на 56г. с доказан ПХПТ представяме на Фиг. 17а. и Фиг. 17б. Лабораторни изследвания: общ калций 2,77 mmol/l, йонизиран калций 1,29 mmol/l, фосфор 0,89 mmol/l и ПТХ 90 pg/ml. От УЗД данни за хипоехогенна зона с неправилна форма в левия лоб централно, suspectна за парациитовиден аденом.



Фиг. 17а. Субтракционен образ – не се регистрира фокус на остатъчна активност.



Фиг. 17б. На късните планарни образи се регистрира фокус на остатъчна активност в левия лоб срединно - аденом на лява ПЩЖ.

От обработените резултати при проведените изследвания с двойно изотопна субтракционна техника с ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -sestamibi можем да обобщим, че тази методика дава възможност да се визуализират абнормните хиперфункциониращи парациитовидни жлези след провеждане на субтракцията, още в ранната фаза и да не се дочака късна

фаза, което съкращава времето на изследването в рамките на около 80 – 90 минути. Съчетаването на субтракционна методика с ранната SPECT техника дава триизмерна информация, подобрява чувствителността за откриване и локализация на хиперфункциониращите паращитовидни жлези и има значение за ранното измиване на радиофармацевтика при някои аденоми. Превъзходството на SPECT е подобрената контрастна резолюция.

При нашето проучване в групата от пациенти, при които се проведе двойно–изотопна субтракционна техника с $^{99m}\text{Tc-pertehnetat}/^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ съчетана със SPECT техника, резултати показват, че SPECT техниката повиши чувствителността на субтракционна двуизотопна методика с 16,67%.

Резултати показват, че субтракционната техника е полезна и в случаите, когато пациентите са претърпели оперативна интервенция на щитовидната жлеза и при тях са налице остатъци от тироиден паренхим с различни размери и форма, както и за откриване на повече от една абнормна паращитовидна жлеза.

Други автори намират, че чувствителността на $^{99m}\text{Tc-sestamibi}$ SPECT/CT е значително по-ниска при мултигландуларно ангажиране в сравнение с единичния паратиреоиден аденом, като това не е свързано с размерите и локализациите на лезиите (104).

Комбинирането на субтракционна техника с двуфазова техника –точно провеждане на късната фаза на 120 мин. е от полза при интратироидни хиперфункциониращи паращитовидни аденоми, какъвто случай представихме на фиг.17а и 17б. Подобни мнения изказват и други автори и според тях подхода от комбинация на двете техники е оптимален (62).

Като недостатъци при субтракционната техника в резултат на проведените и обработени от нас сцинтиграфски изследвания отчитаме :

- необходимост от инжектиране на два радионуклида;
- необходимост от пълното съдействие от страна на пациента да остане неподвижен и много точното позициониране при двете сцинтиграфски изследвания;
- вероятност от наличието на артефакти на образите получени при дигиталната субтракция;

- пациента да е спрял заместителната терапия с тиреоидни хормони за 2-3 седмици.

Отрицателни сцинтиграфски находки при пациенти с ПХПТ

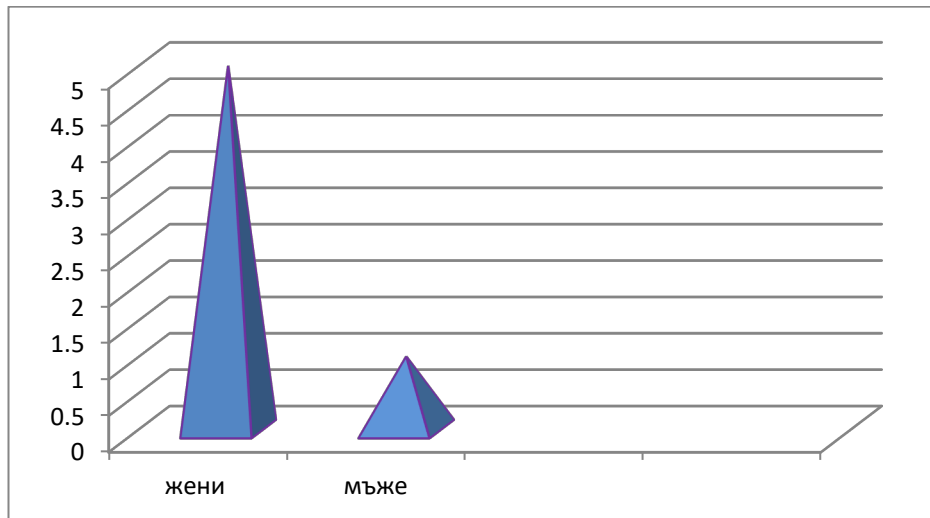
Отрицателните сцинтиграфски находки при пациентите с ПХПТ могат да се обяснят с различни фактори. Един от тях е размерът на паращитовидните жлези. По-малките паращитовидни жлези е по-малко вероятно да бъдат открити в сравнение с по-големите.

При изясняване на причините за фиксацията на ^{99m}Tc -sestamibi в тъканите на паращитовидните жлези A.Carpentier и съавтори (41) открили зависимост в нивото на натрупване на радиофармацевтика от клетъчния състав на аденома. Авторите установили, че не само количеството митохондрии, но също така и количеството оксифилни клетки влияят на натрупването на ^{99m}Tc -sestamibi в туморите. При наличие на оксифилни клетки над 25%, фиксацията на препарата се отбелязва в 78% от случаите. Също така са възможни лъжливо отрицателни резултати, ако оксифилните клетки в аденома на паращитовидните жлези не съдържат достатъчно количество митохондрии. (Benard F. et al.,1995)(42)

Вариабилността, поемането на радиомаркера от паратироидните аденоми е друг фактор водещ до фалшиво отрицателни сцинтиграфски резултати и се свързва с различие в перфузията и метаболитната активност, съдържанието на оксифилни клетки, експресията на P-glicoproteina (multidrug resistance – related protein) определящ лекарствената резистентност, както и клетъчния цикъл.(81,82)

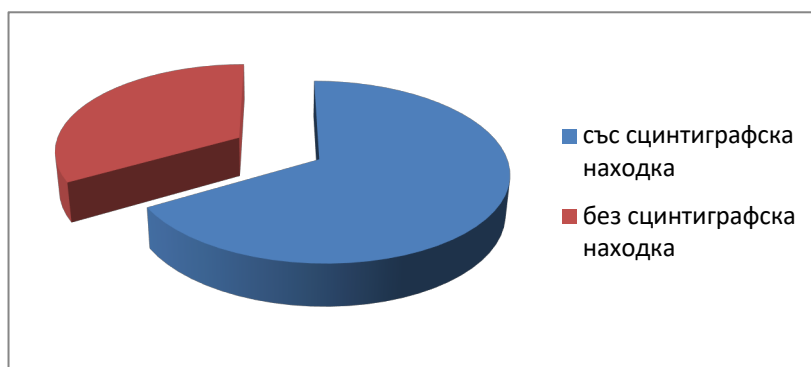
1.2. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с ^{99m}Tc -sestamibi при пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ).

Групата на пациентите с ВХПТ, при които нуклеарно – медицинските изследвания са проведени с ^{99m}Tc -sestamibi включва общо 6 пациента. От тях 5 жени и 1 мъж (Фиг.18). Средната възраст на жените е $44,0 \pm 12,52$ (от 31 до 63 г.) Възрастта на мъжа е 18г.



Фиг. 18. Разпределение на пациентите с ВХПТ по пол

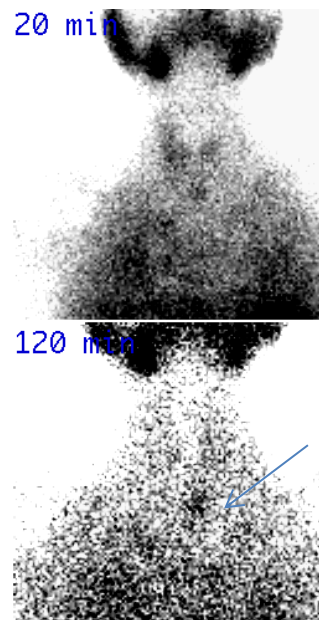
Всички пациенти бяха на хронична диализа 3 пъти седмично с давност от 2 до 5 години. При всички пациенти използвахме протокол за едноизотопна двуфазова техника с ^{99m}Tc - sestamibi. При 4 пациенти (3 жени и 1 мъж) се регистрира фокус на остатъчна активност в областта на шията. Описаните ехографски лезии при тези пациенти съвпаднаха със скинтиграфските находки. При 2 пациенти (жени) не се регистрираха зони на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума. (Фиг.19)



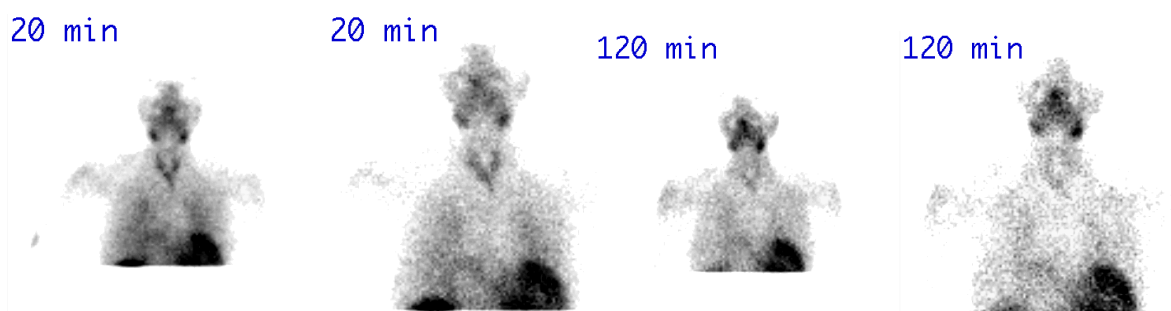
Фиг. 19. Разпределение на на пациентите със или без скинтиграфска находка

На Фиг. 20. са представени ранните и късни статични скинтиграфски образи при едноизотопна двуфазова скинтиграфия ^{99m}Tc -sestamibi, при

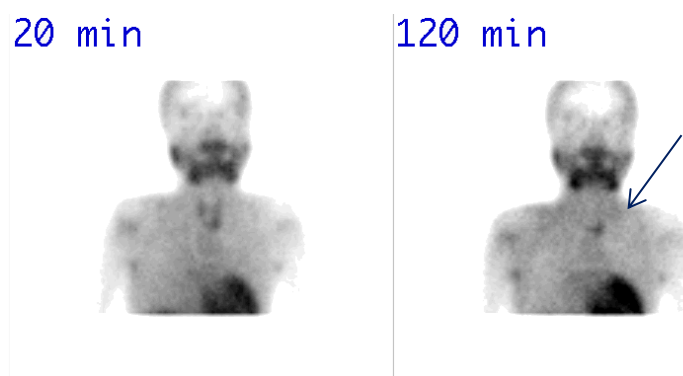
31г. жена на хемодиализа с нормален серумен калций, ПТХ -1065pg/ml и УЗД за лезия с размери 12/14/12mm, която е разположена под долния полюс на левия лоб на щитовидната жлеза, суспектна за парациитовиден аденом.



Фиг. 20. В късна фаза (120 мин.) се регистрира фокус на остатъчна активност, който е разположен каудално на щитовидната жлеза – аденом на ПЦЖ.

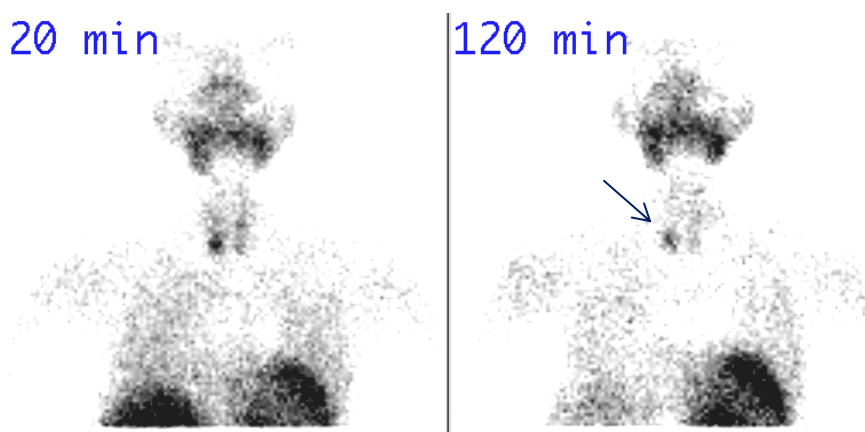


Фиг. 21. Жена на 56г на хемодиализа. Ранна фаза (20 мин.) - дифузно натрупване на радиомаркера в областта на щитовидната жлеза и се визуализира фокус на натрупване на радиомаркера, който е разположен каудално на жлезата. Късна фаза (120мин.) - регистрира се само фокус на остатъчна активност – аденом на ПЦЖ.



Фиг. 22. В късна фаза се регистрира зона на остатъчна активност–аденом на лява ПЦЖ.

На Фиг.22. са представени сцинтиграфските образи от едноизотопна двуфазна методика ^{99m}Tc -sestamibi при мъж на 18 години на хемодиализа с общ серумен калций 2,42 mmol/l, фосфор 2,27 mmol/l, йонизиран калций 1,54 mmol/l и ПТХ 1007,0 pg/ml. В ранна фаза (20 мин.) сцинтиграфски данни за дифузно натрупване на радиомаркера в областта на щитовидната жлеза, като се визуализира и хиперфиксираща зона, която е разположена каудално на левия лоб. В късна фаза (120 мин.) – добро измиване на радиомаркера от щитовидната жлеза. Визуализира се само фокус на остатъчна активност, който е разположен каудално на левия лоб – аденом на ПЦЖ.



Фиг. 23. Сцинтиграфски образи от едноизотопната двуфазна методика ^{99m}Tc -sestamibi при жена на 45г с ВХПТ. В късна фаза се регистрира фокус на остатъчна активност в каудалната част на десния лоб на щитовидната жлеза – аденом на дясна ПЦЖ.

Макар и без статистическа значимост поради броя изследвани, определихме средните стойности на общ серумен калций, фосфор, йонизиран калций и ПТХ. (Табл. 3)

При жените с положителна сцинтиграфска находка се изчислиха следните средни стойности (Табл. 3) :

При пациента мъж с положителен скан параметрите са: Са - 2,42 mmol/l , фосфор - 2,27 mmol/l , ПТХ - 1007 pg/ml, йонизиран калций - 1,54mmol/l

При жените с отрицателна сцинтиграфска находка се изчислиха следните средни стойности на общ калций, фосфор, йонизиран калций и ПТХ (Табл. 3.).

Табл. 3. Средни стойности на общ калций, фосфор, йонизиран калций и паратхормон при жени с ВХПТ с ^{99m}Tc – sestamibi сцинтиграфия. Резултатите са представени като средни стойности ± средна грешка на средната аритметична ($\bar{x} \pm S_x$).

Показател	със сцинтиграфска находка N 3	Без сцинтиграфска находка N 2	p
Са mmol/l	2.593±0.049	2.621±0.051	=0.062
P mmol/l	1.966±0.256	1.973±0.313	=0.12
Ca++ mmol/l	1.44±0.110	1.54±0.132	=0.072
ПТХ pg/ml	1098.366±68.447	1736,50±663.5	=0.071

При пациенти жени с ВХПТ стойностите на общ калций, йонизиран калций, фосфор и ПТХ са подобни за двете групи.

Обработените образи от проведените сцинтиграфски изследвания отчитат, че ^{99m}Tc- sestamibi се натрупва най-интензивно в солитарните аденоми на парашитовидните жлези – при 66% от пациентите. При 33% от пациентите - данни за отрицателен скан.

Поради факта, че при субтракционната методика е необходимо инжектиране на два радионуклида, считаме, че при пациенти с ВХПТ е по-подходяща едноизотопна двуфазова методика. Резултатите ни доказаха, че тази методика открива нодуларните лезии.

Резултатите получени с едноизотопна двуфазова техника ^{99m}Tc- sestamibi при пациенти с ВХПТ показаха, че тази методика е в състояние да разграничи пациентите с нодуларни промени, но не показва висока

чувствителност за идентифициране на хиперпластичните паращитовидни жлези. Подобно мнение се изказва и от други автори (Lomonte С. и съавтори) (47).

При групата пациенти с ВХПТ нямаме такива с проведена оперативна интервенция.

Отрицателни резултати при пациенти с ВХПТ

Лъжливо отрицателните резултати могат да се дължат на факта, че оксифилните клетки в аденома на паращитовидните жлези не съдържат достатъчно количество митохондрии. (42)

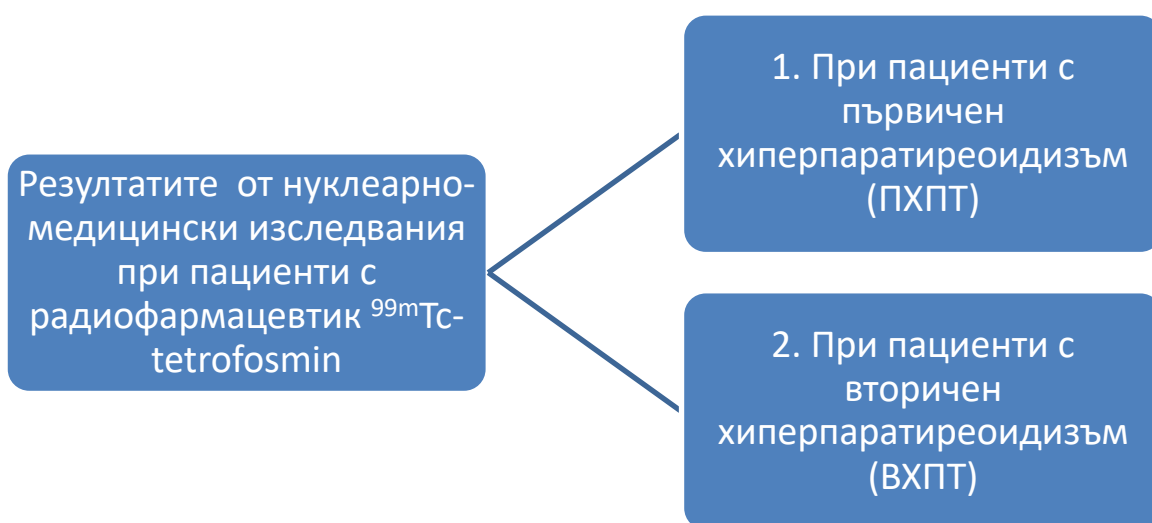
Не е изяснена причината поради, която не всички изменени паращитовидни жлези натрупват радиофармацевтика. Възможно е това да е обусловено от различната степен на клетъчна активност и пролиферации на клетките на паращитовидните жлези, а също и от клетъчния състав на туморите. Предполага се, че съществува зависимост в натрупването на радиофармацевтика от изразената автономност на клетките на паращитовидните жлези, т. е. става въпрос за нарушаване в механизма на подтискане секреция на паратхормона в отговор на хиперкалцемиа. Туморните и хиперпластичните клетки на паращитовидните жлези имат значително по-голям праг на чувствителност към калция, отколкото нормалните клетки, или той въобще отсъства (Лавин Н.,1999)(29). В резултат на това клетките секретират по-голямо количество паратхормон, имат повишено ниво на метаболизъм и способност да натрупват ^{99m}Tc-sestamibi. Хиперплазираната паращитовидна жлеза, която е съхранила функционалната си връзка с организма отговаря на метаболитните стимули за подтискане на функцията си и съответно има по-ниско ниво на метаболизъм и не фиксира радиофармацевтика.

2. Нуклеарно-медицински изследвания при пациенти с радиофармацевтик ^{99m}Tc -tetrofosmin

Нуклеарно-медицински изследвания с радиофармацевтик ^{99m}Tc -tetrofosmin са проведени при 42 пациента. От тях 33 жени и 9 мъже.

Резултатите от нуклеарно-медицински изследвания при пациенти с радиофармацевтик ^{99m}Tc -tetrofosmin (Фиг.24) разгледахме в две групи:

1. При пациенти с първичен хиперпаратиреозидизъм (ПХПТ).
2. При пациенти с вторичен хиперпаратиреозидизъм (ВХПТ).



Фиг. 24. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания при пациенти с ^{99m}Tc -tetrofosmin според типа на хиперпаратиреозидизма

2.1. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с ^{99m}Tc -tetrofosmin при пациенти с първичен хиперпаратиреозидизъм (ПХПТ).

Групата на болни с ПХПТ, при които нуклеарно-медицинските изследвания са проведени с ^{99m}Tc -tetrofosmin включва общо 32 пациента. От тях 29 жени и 3 мъже. Средната възраст на жените е $58,15 \pm 10,90$ (от 37г. до 78г.). Средна възраст на мъжете е $54,0 \pm 8,71$ (от 44г. до 60г.).

Един пациент (жена) е с MEN 1 синдром, 5 пациента (жени) са с клинични данни за бъбречно-каменна болест, 6 пациента (жени) с остеопороза доказана с остеодензометрия, 2 пациента (жени) с тотална

тиреоидектомия по повод възли в жлезата, 1 пациент (жена) с възли двустранно в щитовидната жлеза. При останалите пациенти заболяването протича асимптоматично.

При 26 (81,3%) пациента използвахме протокол за едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетан със SPECT техника.

При 6 (18,7%) пациента се приложи двойно-изотопна субтракционна методика с ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -tetrofosmin. При тях двойно-изотопна субтракционна методика се комбинира със SPECT техника по изработения от нас протокол.

От общо 32 пациента с ПХПТ фокуси на остатъчна активност на радиомаркера се визуализираха при 15 (46,8%) пациента, а при останалите 17 (53,2%) липсват сцинтиграфски данни за зони на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума. (Фиг.25)

Общо се визуализираха 15 хиперфункциониращи паращитовидни аденоми – 5 долни десни, 8 долни леви, 1 интратироиден и 1 медиастинален.

При 22 пациента имаше данни от УЗД, а при 4 пациента СТ данни за зони, суспектни за паращитовидни аденоми.



Фиг. 25. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с ^{99m}Tc -tetrofosmin при пациенти с ПХПТ

Според наличие или отсъствие на сцинтиграфска находка разделихме пациентите на две групи:

А. Пациенти с ПХПТ, при които има сцинтиграфски данни за зона на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума, суспектни за аденом на паращитовидни жлези.

Б. Пациенти с ПХПТ, при които няма сцинтиграфски данни за зони на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума.

Група А. Пациенти с ПХПТ, при които има сцинтиграфски данни за зона на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума, суспектни за аденом на паращитовидни жлези.

От общо 32 пациента с ПХПТ, при които са проведени нуклеарно-медицински изследвания с ^{99m}Tc -tetrofosmin, фокуси на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума се регистрираха при 15 (46,8%) пациента – 9 пациента с двуфазова методика ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетана със SPECT техника и 6 пациента със субтракционна методика ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетана със SPECT техника. Отрицателни находки са отчетени при 17 (53,2%) пациента.

От тези 32 пациента, едноизотопна двуфазова методика съчетана със SPECT техника се проведе при 26 пациента, а при останалите 6 пациента - двойно-изотопна субтракционна методика ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетана със SPECT техника.

С едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетана със SPECT техника проведена при 26 пациента се регистрираха хиперфиксиращи зони при 9 (34,61%) пациента и оперативно при тях са доказани аденоми на паращитовидни жлези. Само с едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -tetrofosmin се визуализираха хиперфиксиращи зони при 6 пациента, а 3 пациента са ФН и се определи чувствителността на двуфазова методика – 66,66% (6/9). Ранната SPECT техника регистрира хиперфиксиращи зони при 8 пациента, като 1 пациент е ФН и се определи чувствителността на техниката – 88,88% (8/9). Този пациент е ФН, защото при него се визуализира интратироиден паращитовиден аденом в късна фаза на двуфазова методика, който не се регистрира със SPECT техниката.

SPECT техниката повиши диагностичната чувствителност на едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -tetrofosmin с 22,22%.

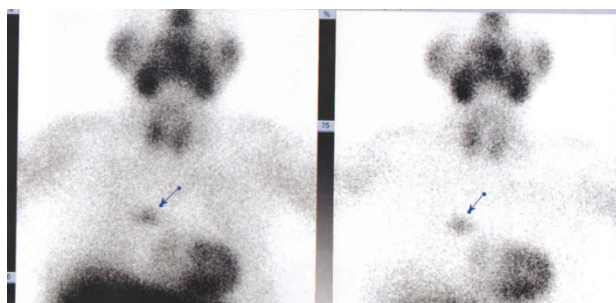
Спрямо хистологично верифицираните паращитовидни аденоми се определи чувствителността на едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -tetrafosmin. Чувствителността на метода е 69,23% (9/13), като освен регистрираните сцинтиграфски находки при 9 пациента има и 4-ма ФН пациента, които са оперирани и при тях са доказани паращитовидни аденоми.

При 6 пациента от тези 32 пациента с ПХПТ се проведе двойно-изотопна субтракционна методика ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -tetrafosmin съчетана със СPECT техника. Хиперфиксиращи зони се регистрираха и при 6-та пациенти, като при всички е проведена оперативната интервенция и са доказани паращитовидни аденоми. Само със субтракционна методика ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -tetrafosmin се визуализираха хиперфиксиращи зони при 5 пациента, а 1 пациент е ФН и чувствителността на метода е 83,33% (5/6). СPECT техниката регистрира хиперфиксиращи зони при 6-та пациента и чувствителността на техниката е 100% (6/6).

СPECT техниката повиши диагностичната чувствителност на субтракционна техника ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -tetrafosmin с 16,67%.

Пациентите бяха проследени във времето и се установи, че при 12 пациента е проведена оперативна интервенция. Пациентът със suspekten медиастинален паратироиден аденом отказа оперативна интервенция. При 2-ма пациенти, поради напреднала възраст и съпътстващи заболявания не беше проведено оперативно лечение.

При 1 пациент регистрирахме медиастинално разположение на аденом на ПЩЖ, доказан и с КТ изследване. Пациентката отказа да се оперира – Фиг. 26.



Фиг. 26. Жена на 65г. с общ калций 2,95 mmol/l, йонизиран калций 1,53 mmol/l, фосфор 0,82 mmol/l и ПТХ 235,3 pg/ml. На ранните и късни планарни образи се регистрира зона натрупваща радиомаркера, която е разположена срединно в областта на медиастинума, suspektna за ектопичен аденом на ПЩЖ (виж стрелката).

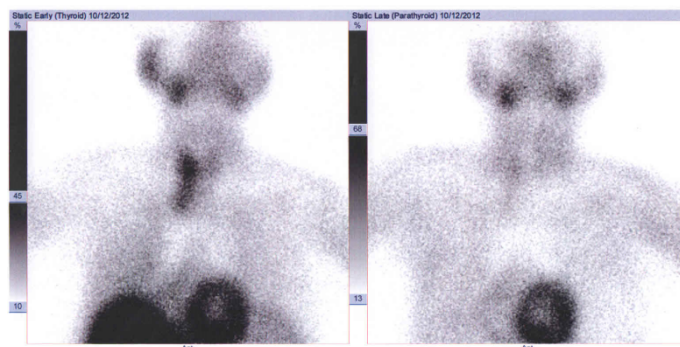
^{99m}Tc -tetrofosmin е друг миокарден перфузионен агент, който също е използван за паратироидна сцинтиграфия, но наличните данни за неговата употреба са ограничени в литературата.

^{99m}Tc -tetrofosmin има някои сходни качества с ^{99m}Tc -sestamibi, но механизма на натрупване е различен. За разлика от ^{99m}Tc -sestamibi, чието вътрешно задържане зависи от митохондриалния мембранен потенциал, то вътреклетъчното задържане на ^{99m}Tc -tetrofosmin зависи от клетъчно мембранния потенциал (49).

При проведеното проучване ни направи впечатление, че ^{99m}Tc -tetrofosmin показва по-бавно измиване от щитовидната жлеза на късните планарни образи на 120 мин. при някои пациенти. Това налагаше записване на допълнителни планарни образи на 150 мин. – 160 мин. Резултатите показват, че по-бавното измиване го прави неподходящ при прилагане на едноизотопна двуфазова сцинтиграфия. Подобно е мнението и на други автори в литературата.(49)

За да се избегне измамното продължително задържане на радиомаркера в тироидните аденоми трябва задължително да се извършва ултразвуково изследване на шията в районите с ендимична гуша. (52)

При визуалната оценка на образите от проведените сцинтиграфски изследвания с ^{99m}Tc -sestamibi ни направи впечатление, че ранните образи на 15-та мин са по-добри, от тези на 120 мин. (Фиг. 27).

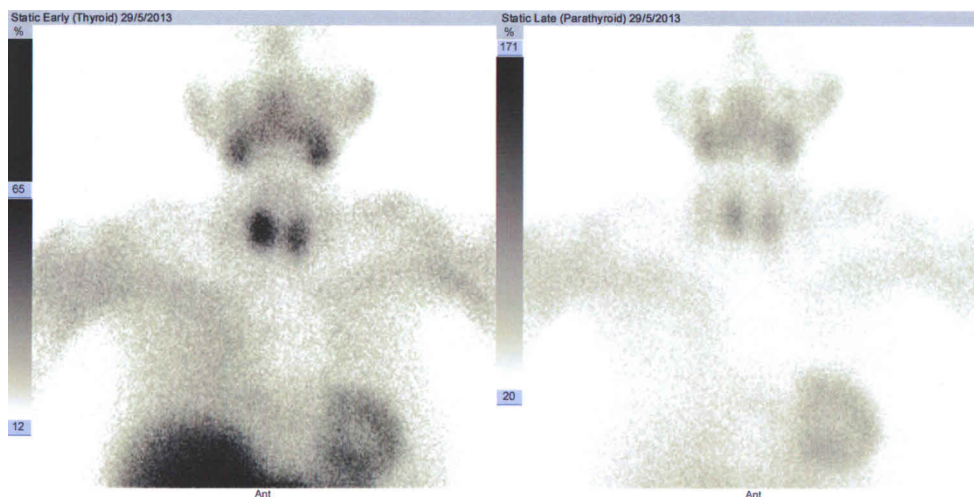


Фиг. 27. Ранните планарни образи (20 мин.) са с по-добро качество.

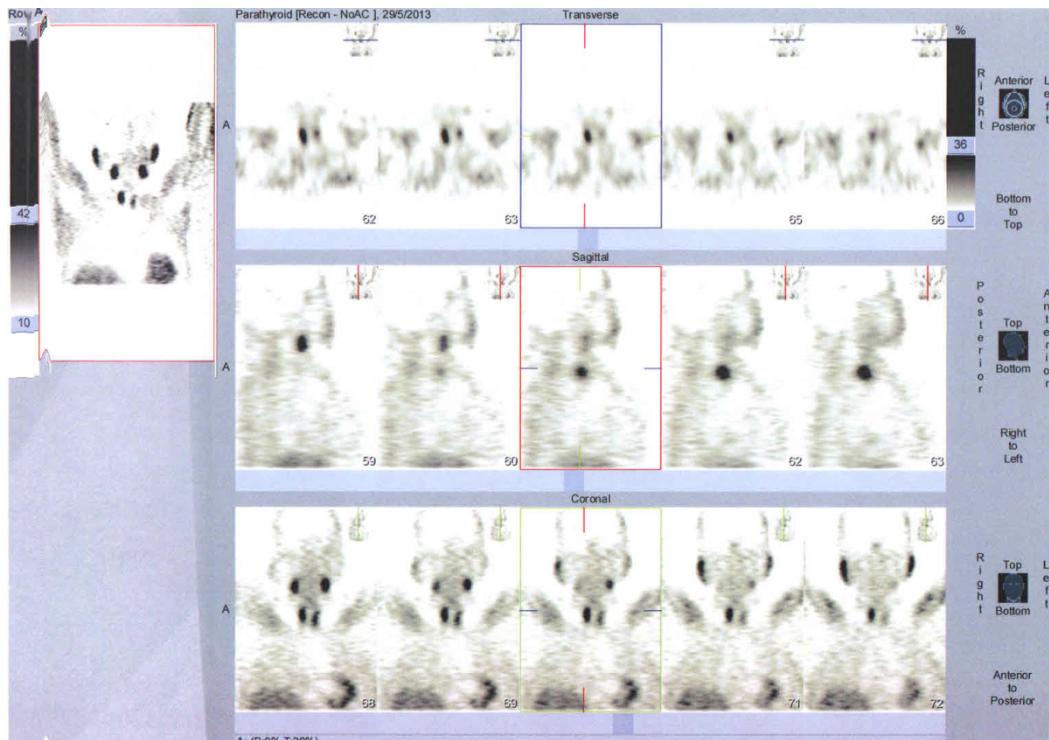
Резултатите от нашето проучване показаха, че проведената ранна SPECT техника дава възможност да се визуализират аденоми, които не се регистрираха на късните планарни образи, най-вероятно във връзка с

бързо измиване на радиофармацевтика от някои аденоми, както и с по-малките им размери.

На Фиг. 28а. и Фиг. 28б. представяме образите от едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетана с ранна SPECT техника при жена на 50г. с доказан ПХПТ. Клинични параметри: общ калций 2,7 mmol/l, йонизиран калций 1,37 mmol/l, фосфор 0,7 mmol/l и ПТХ 119,3 pg/ml. При тази пациентка се визуализира хиперфиксираща зона, която е разположена дорзално на каудалната част на десния лоб, суспектна за аденом на паращитовидна жлеза. На късните планарни образи не се регистрира фокус на остатъчна активност. Пациентката беше проследена във времето, претърпя оперативна интервенция, при която е отстранен аденом с размери 10mm/15 mm, съвпадащ със сцинтиграфската находка от SPECT образите .



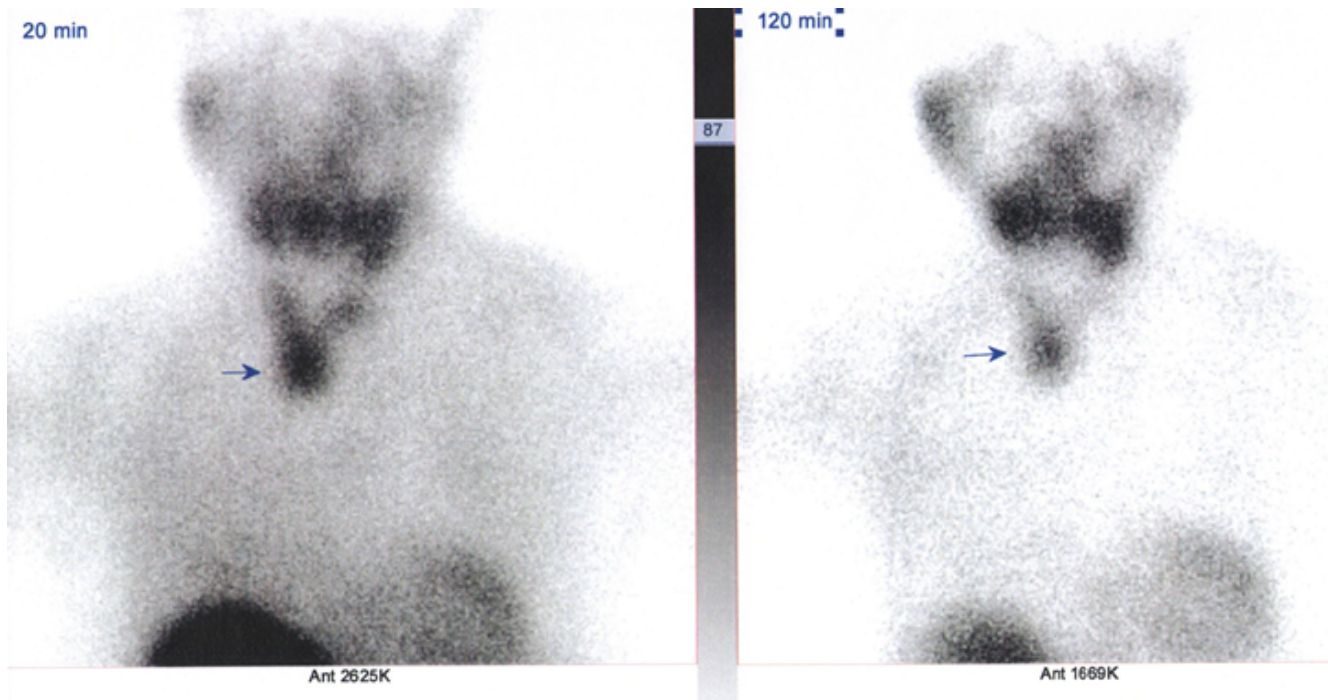
Фиг. 28а. Късни планарни образи (120 мин.) - не се регистрира фокус на остатъчна активност.



Фиг. 28б. SPECT образи – визуализира се хиперфиксираща зона, която е разположена дорзално на каудалната част на десния лоб, аденом на дясна ПЩЖ.

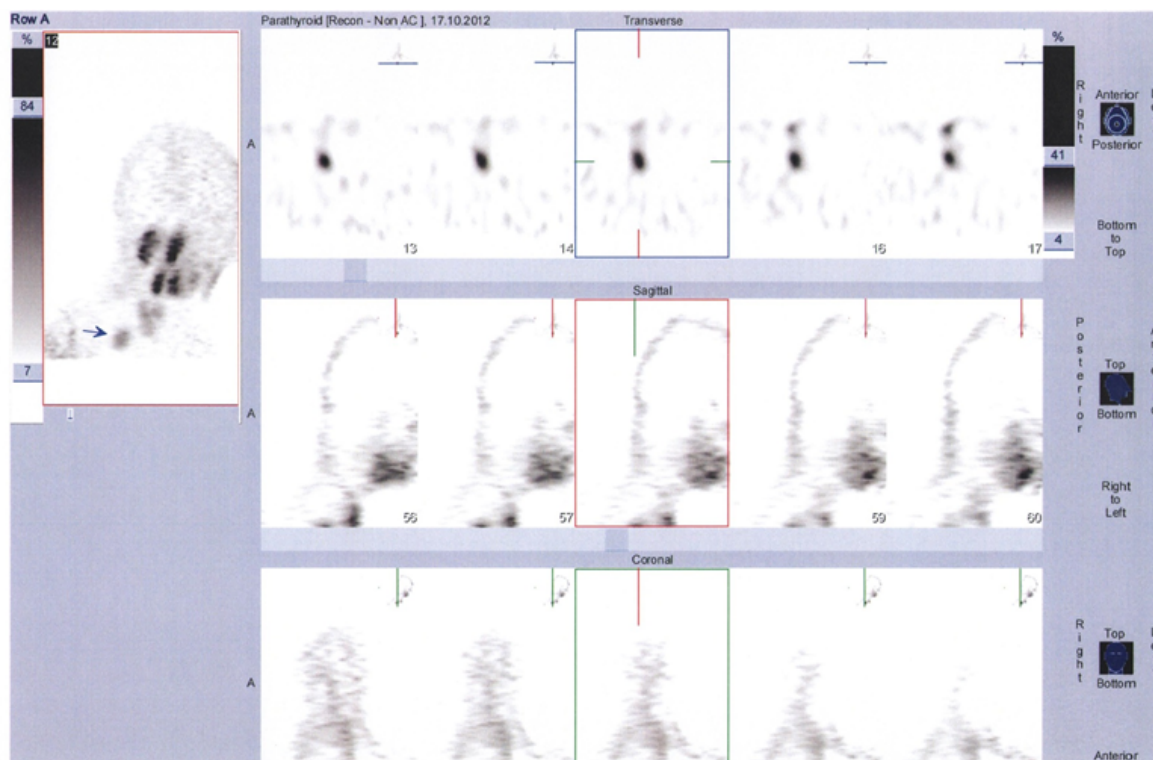
При пациенти изследвани с едноизотопна двуфазова методика с ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетана с ранна SPECT техника, ранните SPECT образи помагат за регистриране на аденоми с по-бързо измиване на РФ, както и за по-точна анатомична локализация на аденомите спрямо щитовидната жлеза, което е от полза за хирургичното планиране.

На Фиг. 29а., Фиг. 29б. и Фиг. 29в. представяме сцинтиграфските образи от едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетана с ранна SPECT техника при жена на 54г. с доказан ПХПТ.



Фиг. 29а.– ранна фаза (20 мин.)

Фиг. 29б. – късна фаза (120 мин.)



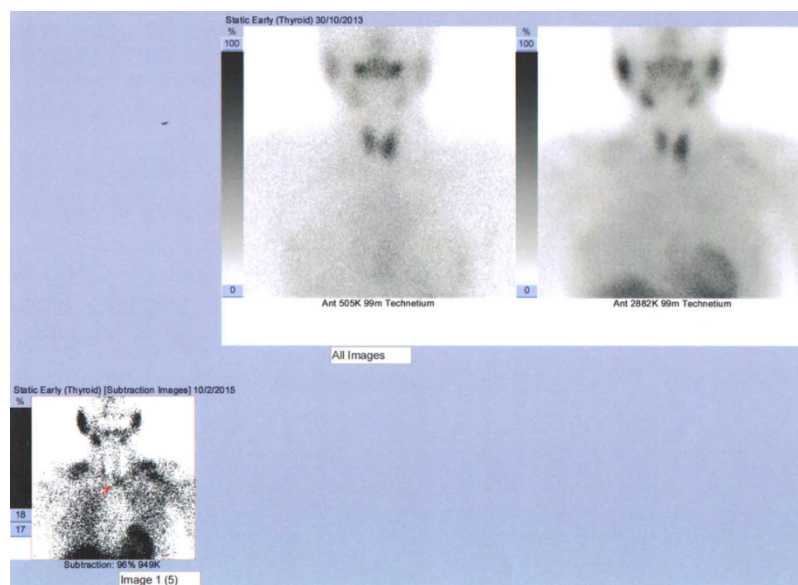
Фиг. 29в. – SPECT образи

На Фиг. 29а.(ранна фаза) се визуализира щитовидната жлеза и зона на хиперфиксация, която е разположена каудално от двата лоба на жлезата. На Фиг.29б.(късна фаза) се отчита сравнително добро измиване на радиомаркера от щитовидната жлеза. Регистрира се само зона на остатъчна активност, която е разположена каудално на жлезата, суспектна за ектопичен аденом на паращитовидна жлеза. На ранните SPECT образи (Фиг. 29в.) тази зона се демонстрира, че е разположена дорзално и каудално на щитовидната жлеза. Интраоперативната находка съвпадна със сцинтиграфската и хистологично доказва аденом на паращитовидна жлеза.

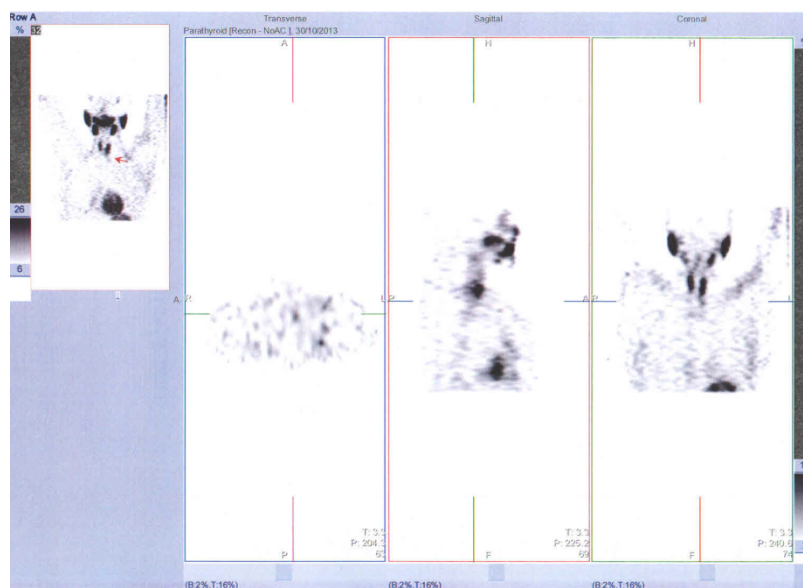
Двойно - изотопна субтракционна методика с ^{99m}Tc -pertechnetat / ^{99m}Tc -tetrofosmin комбинира с ранна SPECT техника.

При 6 пациента се приложи двойно-изотопната субтракционна методика с ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -tetrofosmin. При тях субтракционната методика се комбинира с ранна SPECT техника.

На Фиг. 30а. и Фиг. 30б. представяме сцинтиграфските образи от проведената двойно-изотопна субтракционна методика с ^{99m}Tc -pertechnetat / ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетана с ранна SPECT техника при жена на 43г. с доказан ПХПТ.



Фиг. 30а. На горния ред са образите на: в дясно - ЩЖ и в ляво - ПЩЖ. На долния ред е субтракционният образ, на който се регистрира аденом на лява ПЩЖ.



Фиг. 30б. На ранните SPECT образи се визуализира хиперфиксираща зона, която е разположена каудално на левия лоб на щитовидната жлеза.

От обработените скintiграфски резултати може да се обобщи, че ^{99m}Tc -tetrafosmin не е подходящ за едноизотопна двуфазова методика, поради забавено отмиване на РФ от щитовидната жлеза. Получените от нас скintiграфски образи показват, че ранните планарни образи на 20 мин. са с по-добро качество от късните планарни образи на 120 мин. Резултатите показват, че тази методика трябва да се комбинира със SPECT техника, която при нашето проучване повиши чувствителността на едноизотопна двуфазова методика с 22,22% при изследваната група пациенти.

По-голямо предимство отдаваме на ранният SPECT във връзка с ранното измиване на радиофармацевника от някои аденоми, както и със способността за забавеното му отмиване от щитовидната жлеза т.е в сравнение ^{99m}Tc -sestamibi не показва различна скорост на измиване от щитовидната и паращитовидната тъкан. (89)

В нашето проучване чувствителност при субтракционната методика ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -tetrafosmin и при SPECT техниката са съответно 83,33% и 100%. Приложената SPECT техника повиши чувствителността на субтракционния метод ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -tetrafosmin с 16,67%.

Като недостатъци при субтракционната техника отчитаме :

- необходимост от инжектиране на два радионуклида;

- необходимост от пълното съдействие от страна на пациента да остане неподвижен и много точното позициониране при двете сцинтиграфски изследвания;
- вероятност от наличието на артефакти на образите получени при дигиталната субтракция;
- пациента да е спрял заместителната терапия с тиреоидни хормони за 2-3 седмици.

С помощта на различните използвани техники резултатите показват, че с ^{99m}Tc -tetrofosmin се визуализират предимно аденоми на долните паращитовидни жлези.

Група Б. Пациенти с ПХПТ, при които няма сцинтиграфски данни за зони на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума.

Общият брой на пациентите с ПХПТ, при които няма сцинтиграфски данни за зони на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума е 17. От тях 14 пациента са жени и 3 пациента са мъже.

Определихме средните стойности на следните параметри – общ серумен Са, фосфор, йонизиран калций и ПТХ – Табл. 4.

Табл. 4. Средни стойности на общ калций, фосфор, йонизиран калций и паратхормон при жени с ПХПТ с ^{99m}Tc -tetrofosmin сцинтиграфия. Резултатите са представени като средни стойности \pm средна грешка на средната аритметична ($\bar{x} \pm S_x$).

Показател	със сцинтиграфска находка N 15	без сцинтиграфска находка N 14	p
Са mmol/l	2.898 \pm 0.070	2.665 \pm 0.073	<0.05
P mmol/l	0.75 \pm 0.080	0.83 \pm 0.137	=0.076
Ca ⁺⁺ mmol/l	1.603 \pm 0.054	1,388 \pm 0.777	<0.05
ПТХ pg/ml	745.4 \pm 140.335	215.849 \pm 38.80	<0.01

Резултатите в табл.4. показват, че при положителните сцинтиграфски находки с ^{99m}Tc -tetrofosmin се установяват статистически значими по-високи стойности на общ и йонизиран калций и ПТХ, в сравнение с групата с отрицателни находки. Подобна разлика за серумен фосфор не се установява.

Определихме средна стойност на обема на лезиите от УЗД suspectни за аденом на паращитовидни жлези при пациенти без фокус на остатъчна активност – $0,44\text{ml} \pm 0,202 \text{ SE}$

Определихме средна стойност на обема на лезиите от УЗД suspectни за аденом на паращитовидни жлези при пациенти с фокус на остатъчна активност – $1,032\text{ml} \pm 0,396 \text{ SE}$.

При сравняване на средна стойност на обемите на лезиите от УЗД, suspectни за аденом на паращитовидни жлези при пациенти с наличие на фокус на остатъчна активност и без фокус на остатъчна активност при сцинтиграфията с $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$, резултатите показват, че получените положителни сцинтиграфски образи са при по-големи обеми на патологично изменените ПЩЖ, като разликата в обемите е статистически значима ($p < 0,05$).

Малката бройка мъже с отрицателна сцинтиграфска находка не позволява достоверна статистическа обработка за определяне на серумен калций, фосфор, йонизиран калций и ПТХ.

Мъже с отрицателна сцинтиграфска находка:

серумен калций - $2,665 \pm 0,20 \text{ mmol/l}$

фосфор – $0,83 \pm 0,23 \text{ mmol/l}$

йонизиран калций – $2,58 \text{ mmol/l}$

ПТХ - $94,8 \pm 32,80 \text{ pg/ml}$

Точният механизъм за селективното натрупване на $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$ в абнормните паращитовидни жлези остава дискусабилен. Високата митохондриална активност се счита като основен фактор обуславящ това включване при пациенти с ПХПТ.

Редица фактори определят негативния скан.

а) биохимични фактори

– **Серуменото ниво на Калций** – по-високи преоперативни калциеве нива, по-вероятно се наблюдават при пациенти с положителни сканове.

– **Ниво на серумен ПТХ**

Наблюдавана е сигнификатна корелация между натрупването на радиофармацевтиците и преоперативните нива на ПТХ. При високи нива на ПТХ е по-вероятно да се наблюдават положителни сканове.

– **Серумното ниво на вит. D**

Пациенти с Вит. D дефицит е по-вероятно да имат положителни сканове.

Субоптималните нива на Вит. D могат да стимулират растежа на паращитовидните аденоми по механизъм, който не е свързан с хипокалцемиа или дефицит на 1,25-dihydroxyvitamin D и да редуцират калцемичния отговор към паратхормона по-такъв начин, че по-високи нива на ПТХ и повече паращитовидни клетки са нужни за да се поддържа повишеният set-point, който е характерен за заболяването (99).

– **Калциеви блокери**

Използването на блокери на калциевите канали може да повлияе на натрупването на радиофармацевтика от паращитовидните клетки и да намали чувствителността на метода.

б) биологични фактори

– **Размер.** Въпреки, че размерът се счита за важен фактор повлияващ скана, той не е единствен определящ такъв.

– **Клетъчно съдържание на паращитовидния аденом.** Тъй като оксифилните клетки имат по-високо митохондриално съдържание за разлика от останалите клетки, те натрупват в по-висока степен технециевите изотопи.

– **P glycoprotein and MDR генни продукти**

Натрупването на ^{99m}Tc -sestamibi и ^{99m}Tc -tetrofosmin в клетките на паращитовидните аденоми зависи от активността на P glycoprotein кодиран от MDR гена, който функционира като АТФ зависима ефлуксна помпа предпазваща от натрупване на липофилни катионни радиофармацевтици, включително ^{99m}Tc -tetrofosmin (100).

Експресията на P glycoprotein в паращитовидните аденоми се очертава важен фактор, определящ натрупването на радиофармацевтиците.

В едно проучване 71% (10 от 14) от аденомите със силна P glycoprotein мембранна активност са показали негативен скан, а при 70% (45 от 64) с негативна P glycoprotein мембранна експресия ($p=0.006$) са имали позитивен скан (101).

– **Ангажиране на повече от една паращитовидна жлеза.**

Значително ограничение на радиоизотопното изследване е установяването на всички абнормални паращитовидни жлези, при ангажиране на повече от една. Възможното обяснение на този факт включва преференциалното натрупване на радиофармацевтиците от една от паращитовидните жлези в сравнение с останалите жлези.

Технически фактори

а) еволюцията на паращитовидната сцинтиграфия

б) образни техники

Промените в агентите на технеция бяха последвани от подобряване на образните методи. Планарните двуизмерни образи бяха последвани от томографски триизмерни образи. Предимствата на SPECT образите над планарните образи включват: засилен контраст, триизмерна локализация и оценка на размера на лезията. Беше установено, че SPECT увеличава чувствителността на сцинтиграфията на паращитовидните жлези от 87% при планарната до 95% (102).

Въвеждането на хибридна SPECT/CT, при която се съчетава SPECT камера и CT в интегрирано цяло, води до по-добро анатомично определяне локализацията на патологичната лезия открита при SPECT образите.

2.2. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с ^{99m}Tc -tetrofosmin при пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ).

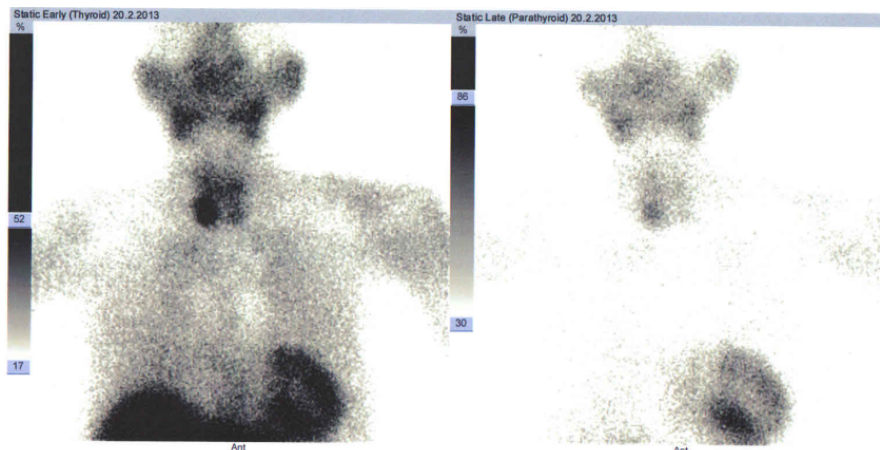
Групата на болни с ВХПТ, при които нуклеарно-медицинските изследвания са проведени с ^{99m}Tc -tetrofosmin включва общо 10 пациента. От тях 4 пациента жени и 6 пациента мъже. Средната възраст на жените е $54,5 \pm 2,12$. Средната възраст на мъжете е $53,4 \pm 12,93$. Всички пациенти бяха на хронична диализа 3 пъти седмично с давност от 2 до 5 години. Използвахме протокол за едноизотопна двуфазова методика с ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетан със SPECT техника при всички пациенти. При 4 пациента (3 жени и 1 мъж) се регистрираха зони suspectни за паращитовидни аденоми. (Фиг.31)

Нямаме данни за пациенти провели оперативна интервенция.



Фиг. 31. Резултати от нуклеарно-медицински изследвания с ^{99m}Tc -tetrofosmin при пациенти с ВХПТ

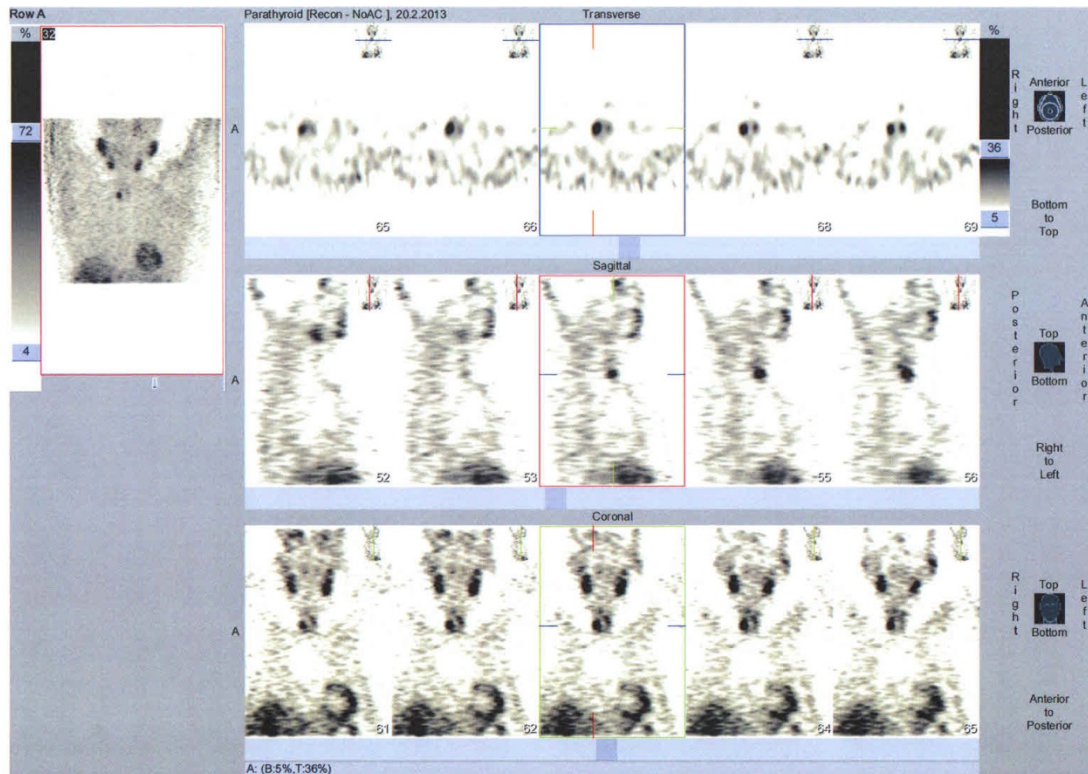
На Фиг. 32а. и Фиг. 32б. представяме сцинтиграфските образи от проведената едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетан със SPECT техника при жена на 56г. с доказан ВХПТ.



20 мин.

120 мин.

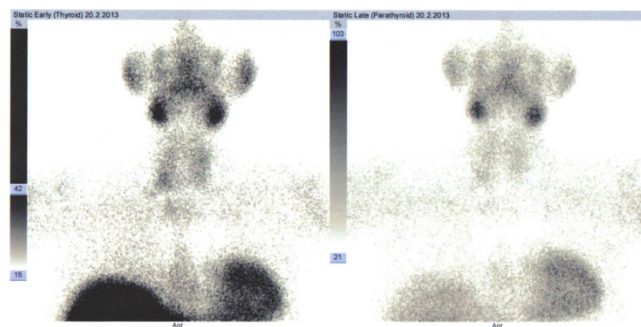
Фиг. 32а. На късните планарни образи (120 мин) се визуализира зона на остатъчна активност в каудалната част на десния лоб на щитовидната жлеза - аденом на дясна ПЩЖ.



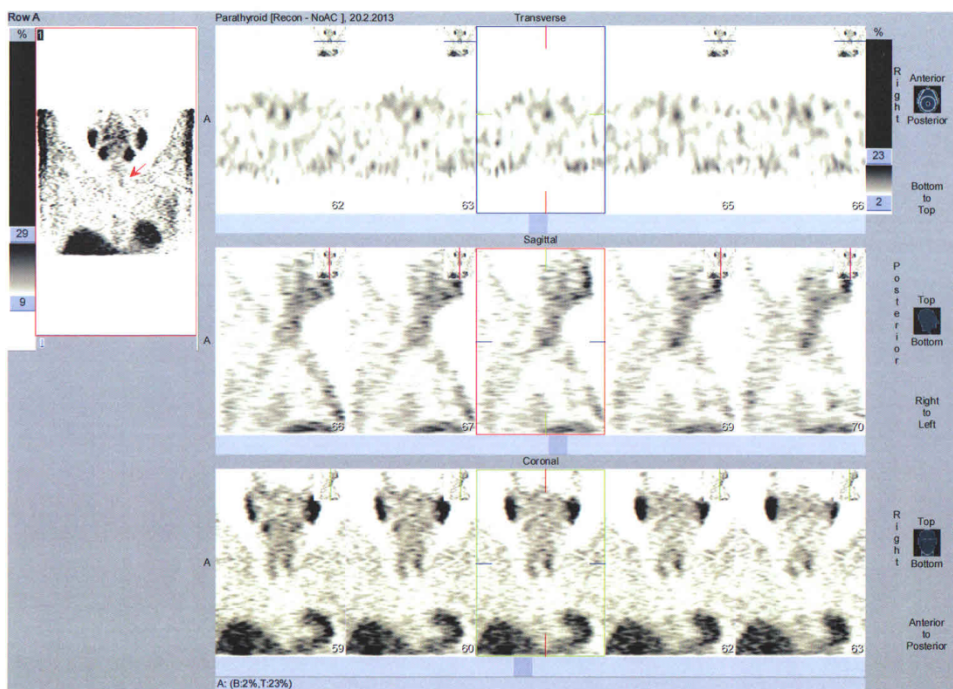
Фиг. 32б. На ранните SPECT образи се регистрира хиперфиксираща зона в каудалната част на десния лоб на ЩЖ.

При 3 пациента зони, които са суспектни за аденом на паращитовидни жлези се визуализираха само на ранните SPECT образи, като на късните планарни образи (120 мин.) не се регистрираха. Това може да се свърже с по-бързото измиване на радиофармацевтика при някои аденоми.

На фиг. 33а. и Фиг. 33б. представяме образите от едноизотопна двуфазова методика ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетан със SPECT техника при мъж на 37г. с доказан ВХПТ.



Фиг. 33а Късна фаза(120 мин.) - не се регистрира фокус на остатъчна активност .



Фиг. 336. Ранни SPECT образи - регистрира се хиперфиксираща зона в каудалната част на левия лоб, суспектна за аденом на ПЦЖ.

Малкият брой пациенти не позволява достоверна статистическа обработка на показателите на калциево-фосфорната обмяна.

Определихме средните стойности на следните параметри – общ серумен Са , фосфор и ПТХ. При жените с положителен скан са:

серумен калций - $2,735 \pm 0,26$ mmol/l

фосфор – $3,11$ mmol/l

ПТХ - $1791,0 \pm 185,26$ pg/ml

Отрицателен скан се регистрира при 6 пациента (1 жена и 5 мъже).

Отрицателните резултати, най-вероятно се дължат на особенни трудности в топичната диагностика при изобразяване на тумори на паращитовидните жлези с неголеми размери. По-малките паращитовидни жлези е по-малко вероятно да бъдат открити в сравнение с по-големите жлези.

Вариабилността в поемането на радиомаркера от паращитовидните аденоми е друг фактор водещ до фалшиво отрицателни сцинтиграфски резултати и се свързва с различие в перфузията, метаболитната активност, съдържанието на оксифилни клетки, експресията на P-glicoprotein и

експресията на multidrug resistance– related protein, както и на различните фази на клетъчния цикъл.

Хиперпластичните паращитовидни жлези обикновено показват по-бързо измиване в сравнение с аденомите, което ги прави по-трудно откриваеми.

Отрицателните сцинтиграфски резултати може да се свържат с възможността за подтискане на натрупването на ^{99m}Tc -tetrofosmin от паращитовидните клетки в резултат на приема на Калцитриол.

Използването на блокери на калциевите канали може да повлияе натрупването на ^{99m}Tc -sestamibi от паращитовидните клетки и да намали чувствителността на метода. Friedman et al установяват, че негативния скан е два пъти по-вероятен при пациенти вземащи калциеви антагонисти в сравнение с тези, при които не приемат подобни медикаменти. (OR2,88,95% CI,1.03-8.10,p 0.045) (103)

Обобщените резултати показват, че сцинтиграфията с ^{99m}Tc -tetrofosmin не показва висока чувствителност при идентифициране на хиперпластичните паращитовидни жлези.

V. ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ И ПРОТОКОЛИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА АБНОРМНИ ПАРАЩИТОВИДНИ ЖЛЕЗИ С ПХПТ И ВХПТ

1. АЛГОРИТЪМ

Въз основа на нашите резултати считаме, че алгоритъм на образните методи при пациенти с ПХПТ и ВХПТ трябва да включва:

- а) на първо място - клинични и параклинични данни за ПХПТ и ВХПТ;
- б) на второ място - провеждане на ултразвуково изследване;
- в) на трето място - сцинтиграфия с ^{99m}Tc - sestamibi или ^{99m}Tc -tetrofosmin, като при пациенти с ПХПТ едноизотопна двуфазова и субтракционна методики съчетани със SPECT техники, а при пациенти с ВХПТ-едноизотопна двуфазова методика със SPECT техника.

2.ПРОТОКОЛИ

1. Изготвихме протокол за съчетаване на двуфазна методика със SPECT техника. (едноизотопна двуфазовата методика с ^{99m}Tc -sestamibi или с ^{99m}Tc - tetrofosmin в съчетание със ранна SPECT техника). На пациента инжектирахме болусно, строго венозно 740 MBq ^{99m}Tc -sestamibi или ^{99m}Tc -tetrofosmin. Записвахме ранни (20 мин след инжекцията) високобройни образи 10 мин. на шията и гръдния кош на пациента, в легнало положение по гръб. Непосредствено след това, при същото положение на пациента прилагаме SPECT техника за томографска регистрация на шията и горната част на торакса. Изследването се извършваше в томографски режим с нискоенергиен колиматор по кръгова орбита 360° , "Step and shot" регистрация, матрица 128x128, 60 проекции по 32 сек., на интервал от 3° – общо за 30 мин. Образите се реконструираха с Iterative Reconstruction. На 120 мин се регистрираха късни планарни образи на шията и гръдния кош.
2. Изготвихме протокол за съчетаване на субтракционна методика със SPECT техника. (двойно-изотопна ^{99m}Tc -sestamibi/ ^{99m}Tc -pertechnetate или

^{99m}Tc - tetrofosmin/ ^{99m}Tc -pertechnetate методика в съчетание със ранна SPECT техника). На пациента инжектирахме венозно 37MBq ^{99m}Tc -pertechnetate. На 30 мин след приложението му записвахме високобройни 10 минутни образи на щитовидната жлеза, в легнало положение на пациента по гръб. След получаване на образа на щитовидната жлеза, на пациента инжектирахме болусно, строго венозно 555MBq ^{99m}Tc -sestamibi без да се променя положението на тялото му под колиматора на гама-камерата. След 10-15 мин. от инжектирането на ^{99m}Tc -sestamibi или ^{99m}Tc -tetrofosmin се извършваше статичен запис обхващащ поле от областта на шията и гръдния кош. Непосредствено след това, при същото положение на пациента провеждахме ранна SPECT техника. Изследването се извършваше в томографски режим с нискоенергиен колиматор по кръгова орбита 360° , "Step and shot" регистрация, матрица 128x128, 60 проекции по 32 сек., на интервал от 3° – общо за 30 мин. Образите се реконструираха с Iterative Reconstruction.

VI.ИЗВОДИ

1. Едноизотопна двуфазова методика с ^{99m}Tc -sestamibi и ^{99m}Tc -tetrofosmin е лесно приложима за визуализиране на хиперфункциониращи аденоми при пациенти с ПХПТ и ВХПТ, защото не изисква специална предварителна подготовка от страна на пациента. Нашето проучване показва, че чувствителността на метода е по-висока с ^{99m}Tc -sestamibi (90,90%), отколкото с ^{99m}Tc -tetrofosmin (69,23%).
2. Недостатък при едноизотопна двуфазова методика с ^{99m}Tc -sestamibi и ^{99m}Tc -tetrofosmin е, че биха могли да се пропуснат хиперфункциониращи аденоми с бързо измиване на РФ, поради липса на остатъчна активност в областта на шията и медиастинума в късна фаза на методиката. Това налага съчетаване на едноизотопна двуфазова методика с ранна SPECT техника. Самостоятелното прилагане на едноизотопна двуфазова методика с ^{99m}Tc -tetrofosmin при пациенти с ПХПТ и ВХПТ не е подходящо, поради по-лошото качество на образите и по-късно измиване на РФ от щитовидната жлеза.
3. SPECT техниката е надежден допълнителен метод към едноизотопна и субтракционна методики за откриване на хиперфункциониращи аденоми при пациенти с ПХПТ и ВХПТ. Предимствата на SPECT образите над планарните образи включват: засилен контраст, триизмерна локализация и оценка на размера на лезията. SPECT техниката съчетана с едноизотопна и субтракционна методики не травмира пациентите, не ги натоварва лъчево и дава възможност да се повиши диагностичната чувствителност на метода. В нашето проучване по-информативна е ранната SPECT техника и определената чувствителност е от 88,88% до 100% - прилагането и повиши диагностичната чувствителност на едноизотопна двуфазова методика с 22,22% (при групата пациенти с ^{99m}Tc -tetrofosmin), а при субтракционна методика до 16,67% в групите пациенти с двата РФ.

4. Двойно-изотопната субтракционна техника с ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc sestamibi или ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -tetrofosmin дава възможност да се визуализират абнормните хиперфункциониращи паращитовидни жлези след провеждане на субтракцията - още след ранната фаза, което съкращава времето на изследването в рамките на около 80 – 90 минути. Тя е показателна и в случаите, когато пациентите са претърпели оперативна интервенция на щитовидната жлеза, както и за откриване на повече от една абнормна паращитовидна жлеза. Комбинирането на субтракционна методика с късна фаза на едноизотопна двуфазова методика в случаите с интра tiroидно разположени абнормни паращитовидни жлези е от полза.
5. Недостатъците при субтракционна методика ^{99m}Tc -pertechnetat / ^{99m}Tc sestamibi или ^{99m}Tc -pertechnetat/ ^{99m}Tc -tetrofosmin са: необходимост от инжектиране на два радионуклида; пълното съдействие от страна на пациента да остане неподвижен и много точно позициониране при двете сцинтиграфски изследвания; вероятност от наличието на артефакти на образите получени при дигиталната субтракция и необходимост от предварителна подготовка за сцинтиграфското изследване.
6. При пациенти с ВХПТ е по-подходящо прилагане на едноизотопна двуфазова методика с ^{99m}Tc -sestamibi и ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетана със SPECT техника, а не субтракционна методика при която се инжектират два радионуклида и се изисква специална предварителна подготовка от страна на пациента.
7. В групата жени с ПХПТ при сцинтиграфия с ^{99m}Tc -sestamibi и положителна сцинтиграфска находка се установяват статистически значими по-високи стойности на общ серумен калций, йонизиран калций, фосфор и паратхормон в сравнение с групата с отрицателен скан. Подобна сигнификантна разлика се установява и за стойностите на общ серумен калций, йонизиран калций и паратхормон при групата мъже с ПХПТ и положителна сцинтиграфска находка, като за серумен фосфор липсва такава.
8. При пациентите с ПХПТ и положителни сцинтиграфски находки при сцинтиграфия с ^{99m}Tc -tetrofosmin се установяват статистическо

значими по-високи стойности на общ серумен и йонизиран калций и ПТХ, в сравнение с групата с отрицателни находки. Подобна разлика за серумен фосфор не се установява.

9. При пациенти с ВХПТ с положителни и отрицателни сцинтиграфски находки при сцинтиграфия с ^{99m}Tc -sestamibi не се установява сигнификатна разлика в стойностите на общ калций, йонизиран калций, фосфор и ПТХ.
10. При сравняване на средна стойност на обемите на лезиите от УЗД suspectни за аденом на парашитовидни жлези при пациенти с наличие на фокус на остатъчна активност и без фокус при сцинтиграфията с ^{99m}Tc -sestamibi и ^{99m}Tc -tetrofosmin, резултатите ни показват, че получените положителни сцинтиграфски образи са при по-големи обеми на патологично изменените ПЩЖ, като разликата в обемите е статистически значима ($p < 0,05$).
11. Постоперативното проследяване на пациентите със сцинтиграфски доказани хиперфункциониращи аденоми показва, че едноизотопна двуфазова и субтракционна методики с ^{99m}Tc -sestamibi и ^{99m}Tc -tetrofosmin, както и прилагането на SPECT техника е изключително полезна за минимизиране обема на оперативната интервенция.

VII. ПРИНОСИ

1. Обобщени са резултати от проведени нуклеарно-медицински изследвания при голяма група пациенти с ПХПТ и ВХПТ.
2. От практична гледна точка са представени предимствата и недостатъците на едноизотопна двуфазова методика и двуизотопна субтракционна методика с ^{99m}Tc -sestamibi и ^{99m}Tc -tetrofosmin проведени при пациенти с ПХПТ и ВХПТ.
3. Подчертана е ролята на SPECT техниката за увеличаване на диагностичната чувствителност на едноизотопна двуфазова и двуизотопна субтракционна методики.
4. Направено е задълбочено проучване на взаимовръзката между сцинтиграфска находка и показатели на калциево-фосфорната обмяна, както и с обема на ехографската находка при пациенти с ПХПТ и ВХПТ .
5. Доказана и подчертана е ролята на нуклеарно-медицинските методики - едноизотопна двуфазова методика, двуизотопна субтракционна методика и SPECT техника за визуализация и топично определяне на абнормните парашитовидни жлези, подпомагащи минимизирането на последващата оперативна интервенция.
6. Анализирани са рисковете за фалшиво негативни и фалшиво позитивни резултати.
7. Посочени са протоколи за изследване на парашитовидни жлези.
8. Изготвени са протоколи за комбинирано използване на SPECT техника с едноизотопна двуфазова и субтракционна методики.
9. Изготвен е алгоритъм за изследване на парашитовидни жлези.

VIII.ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации

1.**Albena D.Botushanova**, Nikolay P.Botushanov, Marianna P.Yaneva Nuclear medicine methods for evaluation of abnormal parathyroid glands in patients with primary and secondary hyperparathyroidism. *Folia Medica* 2017, Vol.59:4;396-403

2.**Ботушанова, Албена Д., Ботушанов, Николай П.** Сравнение на сцинтиграфски образи с различни радиофармацевтици – ^{99m}Tc MIBI и ^{99m}Tc Tetrofosmin при един и същ пациент с първичен хиперпаратиреоидизъм. *Endocrinologia* 2017,vol. XXII :2; 98-102

3.**Албена Ботушанова**, Марианна Янева,Николай Ботушанов Двойно изотопна субтракционна методика с ^{99m}Tc -pertehnetat/ ^{99m}Tc -setamibi за визуализация на хиперфункциониращи паращитовидни жлези при пациенти с първичен хиперпаратиреоидизъм. Научни трудове на Съюза на учените в България –Пловдив, серия Г.Медицина,фармация и дентална медицина 2016г. т. XVIII,206-212.

4. **Албена Ботушанова**,Марианна Янева,Николай Ботушанов Едноизотопна двуфазова сцинтиграфия с ^{99m}Tc -setamibi и ^{99m}Tc -tetrofosmin съчетан със SPECT техника при пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм. Научни трудове на Съюза на учените в България –Пловдив, серия Г.Медицина,фармация и дентална медицина 2016 т. XVIII, 199-205.

Публикувани резюмета от участие в международни научни форуми

5.M.Yaneva,**A.Botushanova** The role of combined single-isotope dual-phase scintigraphy with ^{99m}Tc -tetrofosmin with SPECT technique in minimal invasive parathyroidectomy EANN Congres 2015-Hamburg

Участие в национални научни форуми

6. **Albena D.Botushanova**, Marianna P.Yaneva , Nikolay P.Botushanov
Combined metod for diagnostics of abnormal parathyroid glands combining single-isotope dual-phase scintigraphy with ^{99m}Tc -tetrofosmin with SPECT technique. Folia Medica 2015;Suppl.1,103-104.

7.**А.Ботушанова**,М.Янева,Н.Ботушанов Едноизотопна двуфазова сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI и ^{99m}Tc -Tetrofosmin съчетан със SPECT техника при пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм. XVI Конгрес на БАР Suppl.2015,86-87.