

Модифицированная интраоперационная методика измерения уровня паратгормона крови при лечении первичного гиперпаратиреоза

Слепцов И.В.^{1,2}, Выборнова Н.Б.¹, Черников Р.А.¹, Семенов А.А.^{1,2}, Тимофеева Н.И.¹, Чинчук И.К.¹, Макарьин В.А.¹, Новокшонов К.Ю.¹, Федоров Е.А.¹, Успенская А.А.¹, Карелина Ю.В.¹, Малюгов Ю.Н.¹, Никулин М.О.¹, Белов А.В.¹, Бахтиярова А.Р.², Бубнов А.Н.^{1,2}, Федотов Ю.Н.¹

¹ Северо-Западный центр эндокринологии и эндокринной хирургии, Санкт-Петербургский многопрофильный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Цель: разработка модифицированного метода интраоперационного определения уровня паратгормона, позволяющего получить результат в более сжатые сроки и с меньшей стоимостью по сравнению с уже существующими методами.

Материал и методы. В исследование было включено 404 последовательных пациента с первичным гиперпаратиреозом. Всем пациентам проводилась селективная паратиреоидэктомия – открытым или видеоассистированным способом. Каждому пациенту выполнялось 2 теста на паратгормон – традиционный и модифицированный. Пробы крови брались до разреза кожи, перед пересечением сосудов аденомы околощитовидной железы и через 10 мин после пересечения сосудов. Использовали иммунохемилюминесцентный анализатор DiaSorin Liaison. Модифицированный тест на паратгормон отличался сокращением времени инкубации реагентов в 2 раза по сравнению с традиционным, что приводило к прерыванию иммунной реакции до наступления плато. Результаты исследования подвергались статистической обработке с использованием программы Microsoft Excel 2010.

Результаты. При использовании в качестве порогового значения 50% падение уровня паратгормона через 10 мин после удаления аденомы околощитовидной железы по сравнению с максимальным уровнем до операции или перед отсечением сосудов аденомы чувствительность, специфичность, положительное предсказательное значение, отрицательное предсказательное значение модифицированного теста составили 92,73; 60,00; 97,81 и 30,00% соответственно, по сравнению с 95,84; 55,00; 97,62; 40,74% для традиционного теста. Изменение порогового значения до 40% позволило улучшить результаты применения теста и повысить его чувствительность и отрицательное предсказательное значение (97,14; 50,00; 97,40; 47,62%).

Выводы. Укорочение времени инкубации в 2 раза с изменением порогового значения до 40% позволило сократить время выполнения интраоперационного теста на паратгормон в 2 раза и улучшить диагностические возможности теста с одновременным сохранением низкой стоимости исследования.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, аденома околощитовидной железы, интраоперационное определение паратгормона, паратиреоидэктомия.

Modified quick parathyroid hormone test in surgery of primary hyperparathyroidism

Sleptsov I.V.^{1,2}, Vybornova N.B.¹, Chernikov R.A.¹, Semenov A.A.^{1,2}, Timofeeva N.I.¹, Chinchuk I.K.¹, Makarin V.A.¹, Novokshonov K.Y.¹, Fedorov E.A.¹, Uspenskaya A.A.¹, Karelina J.V.¹, Malyugov Y.N.¹, Nikulin M.O.¹, Belov A.V.¹, Bahtiyarova A.R.², Bubnov A.N.^{1,2}, Fedotov Y.N.¹

¹ North-Western Center of Endocrinology and Endocrine Surgery, Saint-Petersburg Multidisciplinary Center of the Ministry of Health of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg State University, Russian Federation

Aim. The aim of the current study was the improvement of intraoperative quick parathyroid hormone (PTH) test, enabling to receive the results in a shorter period of time and to reduce the cost of the test, comparing with the existing methods.

Methods. 404 consecutive patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) were included in the study. All patients were subjected to selective parathyroidectomy – by traditional or videoassisted technique.

We performed two parathyroid tests – traditional and modified – in each patient. Blood was taken a) before skin incision, b) before cutting the parathyroid adenoma vessels and c) in 10 minutes after cutting the parathyroid adenoma vessels. We used immunochemiluminescent analyzer DiaSorin Liaison. Modified test for parathyroid hormone differed in the duration of reagents incubation – two times shorter than in traditional method, resulting in immune reaction break before plateau occurrence. The statistical analysis of the results was performed using Microsoft Excel 2010.

Results. With 50% cut-off level for PTH level fall (between the maximal level – before operation or before cutting parathyroid adenoma vessels – and the level in 10 minutes after cutting the adenoma vessels), the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for modified test reached 92.73%, 60.00%, 97.81% and 30.00%, accordingly, comparing with 95.84%, 55.00%, 97.62% and 40.74% for conventional method. Cut-off level change to 40% improved the results of modified test application, and increased its sensitivity and negative predictive value (97.14%; 50.00%; 97.40%; 47.62%).

Conclusions. 2 times reduction of incubation time with cut-off level change to 40% allowed to cut the duration of intraoperative test for parathyroid hormone by half, and to improve diagnostic accuracy of the test, and at the same time to preserve low cost of the test.

Key words: primary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, quick parathyroid hormone test, parathyroidectomy.

Введение

Интраоперационное определение уровня паратгормона является ценным методом быстрого выявления персистенции заболевания при хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза. Значительное влияние на широту применения метода оказывают скорость получения результатов теста и его стоимость. Существующие в настоящее время коммерческие методы определения уровня паратгормона позволяют получить результат через 8–25 мин, при этом стоимость теста прогрессивно нарастает с сокращением времени до получения результата [1].

Наиболее широко распространенными сейчас являются методы определения паратгормона 2-го поколения (сэндвич-методы), при которых плазма крови, содержащая паратгормон, помещается в лунки с иммобилизованными на их поверхности специфическими антителами. В ходе **фазы 1-й инкубации** паратгормон связывается с им-

мунизованными антителами (рис. 1, а). В ходе **фазы 2-й инкубации** в лунки вносится раствор, содержащий специфические антитела к паратгормону, меченные ферментом (рис. 1, б). Во время инкубации происходит соединение молекул антител с молекулами паратгормона. Далее следует **фаза промывки**, удаляющая излишки реагентов (рис. 1, в). В последующем в лунку вносится субстрат, ферментативное расщепление которого приводит к возникновению флуоресценции, регистрируемой с использованием люминометра (рис. 1, г). Интенсивность флуоресценции коррелирует с количеством паратгормона в сыворотке крови, что дает возможность вычисления его абсолютной концентрации в единице объема [2].

Основные затраты времени при проведении исследования происходят во время фаз инкубации. Длительность данных этапов рассчитана таким образом, чтобы количество иммунных комплексов достигло максимально возможного уровня с формировани-

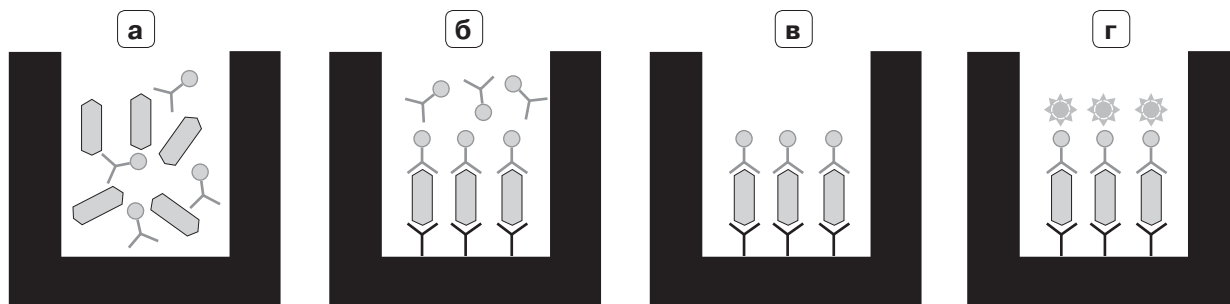


Рис. 1. Этапы иммунохемилуминесцентного определения уровня паратгормона крови: а – фаза первой инкубации; б – фаза второй инкубации; в – фаза промывки; г – фаза добавления субстрата.

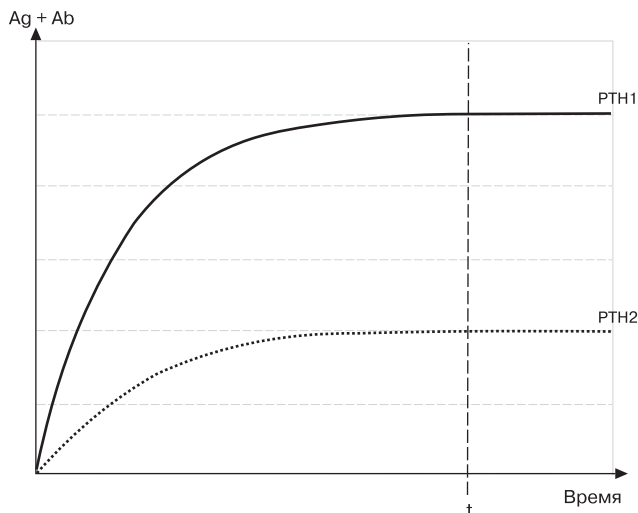


Рис. 2. Динамика изменения количества иммунных комплексов “паратгормон–антитело” в ходе фазы инкубации: PTH1 – кривая нарастания количества комплексов для более высокой концентрации паратгормона в плазме крови (например, прединцизионной, 1-й пробы); PTH2 – кривая нарастания количества комплексов для меньшей концентрации паратгормона в плазме крови (например, постэксцизионной, 3-й пробы); t – время достижения плато в фазе инкубации.

ем своеобразного плато (рис. 2). Промывка лунки начинается только после прекращения нарастания количества иммунных комплексов, что дает возможность вычисления точной концентрации уровня паратгормона в крови.

Одним из наиболее широко распространенных критериев оценки изменения уровня паратгормона является критерий Ирвина (критерий Майами) [3]. При этом время получения результатов интраоперационного анализа составляет не менее 10 мин, и к этому времени прибавляется время, необходимое для измерения уровня паратгормона. При длительности определения уровня паратгормона в 20 мин общая длительность ожидания результата критерия Майами составляет 30 мин (10 мин после отсечения сосудов аденомы + 20 мин на выполнение исследования). Увеличение длительности ожидания результатов теста более 30 мин делает методику интраоперационного контроля уровня паратгормона бесполезной с точки зрения практического применения, поскольку подобная длительность ожидания результата неприемлема для большинства хирургов [4].

Следует отметить, что интраоперационное определение уровня паратгормона имеет ряд существенных отличий от обычного теста на паратгормон как с точки зрения условий выполнения исследования, так и с точки зрения методики оценки его результатов.

При обычном определении уровня паратгормона крови целью исследования является получение в качестве результата абсолютной концентрации паратгормона в крови, выраженной в пг/мл или пмоль/л. Полученный в ходе анализа уровень паратгормона сопоставляется с другими результатами, полученными от данного пациента в течение его жизни, при этом все тесты выполняются в различные даты, различное время суток, зачастую – с использованием различного оборудования и наборов реагентов. Надежное сопоставление результатов анализа крови на паратгормон возможно только при точном соблюдении методики исследования, с достижением плато в ходе фаз инкубации и расчетом абсолютных значений концентрации паратгормона.

Задача интраоперационного определения уровня паратгормона крови – выявление разницы между прединцизионным и предэксцизионным уровнями паратгормона (максимальным из них), с одной стороны, и постэксцизионным (через 10 мин после удаления аденомы) уровнем паратгормона, с другой стороны. Фактически результат интраоперационного теста может быть выражен в процентах падения уровня паратгормона. Абсолютные значения уровня паратгормона при этом имеют вторичное значение – важна лишь разница между исходным и окончательным уровнями паратгормона, причем разница достаточно выраженная (в 2 раза). Важной особенностью интраоперационного исследования является практически одновременная постановка проб крови в анализатор (интервал времени между постановкой трех проб составляет около 10 мин), что делает условия выполнения теста практически идентичными – используется один и тот же анализатор, один и тот же набор реагентов в одних и тех же условиях окружающей среды.

На рис. 2 видно, что динамика изменения количества иммунных комплексов для пред-

инцизионной (1-й) пробы крови и пост-эксцизионной (3-й) пробы крови значительно отличается с первых секунд фазы инкубации. **Основной гипотезой** данного исследования явилось предположение, что интраоперационный тест на паратгормон не требует обязательного достижения плато в ходе фазы инкубации, а информативность теста может сохраняться на высоком уровне в случае прерывания фазы инкубации через заданный стандартный интервал времени от ее начала.

Целью настоящего исследования явилась попытка подтверждения рабочей гипотезы путем оценки результатов применения интраоперационного теста на паратгормон с сокращенной в 2 раза от стандартной длительностью обеих фаз инкубации. Сокращение времени инкубации в 2 раза было выбрано произвольно. Теоретически возможно и более значительное сокращение длительности фаз инкубации, однако для целей исследования было выбрано именно 50%-ное сокращение, как достаточно показательное (рис. 3). При сокращении времени инкубации расчет абсолютной концентрации уровня паратгормона крови становится невозможным, в связи с чем результаты модифицированного теста выражались в RLU (Relative Light Units, единицы флюоресценции раствора после добавления субстрата). Суть исследования заключалась, таким образом, в сопоставлении разницы между максимальным из значений RLU1 и RLU2 в прединцизионной и предэксцизионной пробах крови, с одной стороны, и значением RLU3 в постэксцизионной пробе крови, с другой стороны. В качестве метода контроля был использован стандартный тест на паратгормон (PTH1 и PTH2 – прединцизионное и предэксцизионное значения, PTH3 – постэксцизионное значение).

Материал и методы

Исследование проведено в группе из 404 последовательных пациентов с первичным гиперпаратиреозом, проходивших лечение в клинике Северо-Западного центра эндокринологии и эндокринной хирургии в период с 2011 по 2013 г. В группе исследования преобладали женщины (377 пациентов; 93,3%), мужчины составили 6,7%

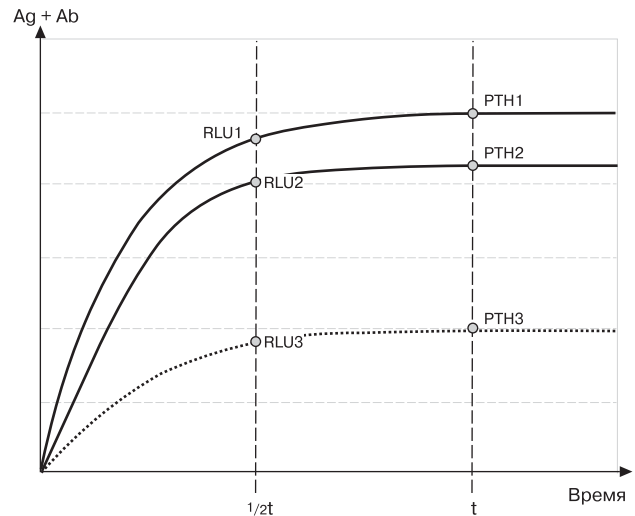


Рис. 3. Методика выполнения исследования: t – время инкубации, необходимое для достижения “плато”; $1/2t$ – время инкубации, сокращенное на 50%; RLU1 – уровень паратгормона, выраженный в RLU, в прединцизионной пробе крови; RLU2 – уровень паратгормона, выраженный в RLU, в предэксцизионной пробе крови; RLU3 – уровень паратгормона, выраженный в RLU, в постэксцизионной пробе крови; PTH1 – уровень паратгормона, выраженный в пмоль/л, в прединцизионной пробе крови; PTH2 – уровень паратгормона, выраженный в пмоль/л, в предэксцизионной пробе крови; PTH3 – уровень паратгормона, выраженный в пмоль/л, в постэксцизионной пробе крови.

(27 пациентов). Средний возраст пациентов женского пола составил $60,57 \pm 10,85$ лет, мужского пола – $53,56 \pm 14,78$ лет.

Диагноз у всех пациентов был подтвержден лабораторно путем определения уровня ионизированного кальция, паратгормона, фосфора крови, а также определения уровня кальция в суточной моче. Пациенты с синдромами множественной эндокринной неоплазии I и IIa типа были исключены из исследования. Локализация аденомы околощитовидной железы устанавливалась путем проведения ультразвукового исследования (УЗИ) шеи хирургом-эндокринологом и выполнения сцинтиграфии с технетрилом (MIBI). У пациентов с дискордантными результатами УЗИ и MIBI выполнялась компьютерная томография (КТ) шеи и верхнего средостения с болюсным контрастным усилением.

Операция по удалению аденомы околощитовидной железы проводилась под общей анестезией, стандартным или видео-

Таблица 1. Методика формулирования результатов интраоперационного теста

	Нет персистенции (рецидива)	Персистенция (рецидив)
Тест положителен	Истинноположительный результат	Ложноположительный результат
Тест отрицателен	Ложноотрицательный результат	Истинноотрицательный результат

ассистированным путем. У пациентов с наличием двух конкордантных результатов визуализирующих исследований (УЗИ и MIBI, УЗИ и КТ, MIBI и КТ) проводилась селективная паратиреоидэктомия без визуализации остальных околощитовидных желез. В случае наличия дискордантных или неинформативных результатов визуализирующих исследований проводилась двусторонняя ревизия шеи.

Пробы венозной крови брались до разреза кожи (первая, прединцизионная проба), до отсечения или клипирования сосудов аденомы околощитовидной железы (вторая, предэксцизионная проба), через 10 мин после отсечения или клипирования сосудов аденомы (третья, постэксцизионная проба).

Лабораторный этап исследования проводили с использованием иммунохемилюминесцентного анализатора Liaison (DiaSorin, Италия).

Всем пациентам проводились одновременно стандартный и модифицированный тесты на паратгормон. Стандартное исследование уровня паратгормона крови проводили по обычной программе (общая длительность – 25 мин). Модифицированный тест проводили с сокращением времени теста за счет фаз инкубации до достижения общей длительности теста в 12 мин, результаты выражали в RLU.

Результаты теста считали положительными при регистрации падения уровня ПТГ или RLU между максимальным значением до удаления аденомы (в первой или второй пробе) и значением в третьей пробе на 50% или более. Также проводили расчет результатов применения теста для порогового значения в 40% или более. При этом операцию завершали независимо от результатов теста. Проводили контроль уровня паратгормона и ионизированного кальция крови через 4 ч после операции и утром первого послеоперационного дня. Персистенцию гиперпаратиреоза регистрировали по сохранению по-

вышенного уровня паратгормона и ионизированного кальция крови в послеоперационном периоде. Пациентам с персистенцией гиперпаратиреоза проводили дополнительные визуализирующие исследования (КТ, УЗИ, MIBI), после чего выполняли повторное вмешательство в объеме двусторонней ревизии шеи.

В ходе исследования оценивали результаты применения теста для выявления персистенции гиперпаратиреоза. Для оценки результатов применяли понятия об истинности или ложности теста в соответствии с табл. 1.

Положительное предсказательное значение определяли как отношение истинноположительных результатов к сумме истинноположительных и ложноположительных результатов, выраженное в процентах.

Отрицательное предсказательное значение определяли как отношение истинноотрицательных результатов к сумме истинноотрицательных и ложноотрицательных результатов, выраженное в процентах.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel 2010.

Результаты

Результаты применения стандартного теста для выявления послеоперационной персистенции гиперпаратиреоза при использовании порогового значения в 50% или более и 40% или более приведены в табл. 2.

Результаты применения модифицированного теста при использовании порогового значения в 50% или более и 40% или более приведены в табл. 3.

Общие статистические показатели обоих тестов для двух вариантов пороговых значений приведены в табл. 4.

Обсуждение

Основное предназначение интраоперационного определения уровня паратгормо-

Таблица 2. Результаты применения стандартного теста для оценки персистенции гиперпаратиреоза после операции

	Нет персистенции	Персистенция
Тест положителен (падение $\geq 50\%$)	369 пациентов	9 пациентов
Тест отрицателен (падение $< 50\%$)	16 пациентов	11 пациентов
Тест положителен (падение $\geq 40\%$)	376 пациентов	12 пациентов
Тест отрицателен (падение $< 40\%$)	9 пациентов	8 пациентов

Таблица 3. Результаты применения модифицированного теста для оценки персистенции гиперпаратиреоза после операции

	Нет персистенции	Персистенция
Тест положителен (падение $\geq 50\%$)	357 пациентов	8 пациентов
Тест отрицателен (падение $< 50\%$)	28 пациентов	12 пациентов
Тест положителен (падение $\geq 40\%$)	374 пациента	10 пациентов
Тест отрицателен (падение $< 40\%$)	11 пациентов	10 пациентов

Таблица 4. Статистические показатели результатов применения стандартного и модифицированного тестов на паратгормон для оценки персистенции гиперпаратиреоза после операции

	Стандартный тест		Модифицированный тест	
	Пороговое значение $\geq 50\%$	Пороговое значение $\geq 40\%$	Пороговое значение $\geq 50\%$	Пороговое значение $\geq 40\%$
Чувствительность, %	95,84	97,66	92,73	97,14
Специфичность, %	55,00	40,00	60,00	50,00
Положительное предсказательное значение, %	97,62	96,91	97,81	97,40
Отрицательное предсказательное значение, %	40,74	47,06	30,00	47,62

на крови – это выявление персистенции гиперпаратиреоза вследствие наличия дополнительных аденом околощитовидных желез или множественной их гиперплазии. Сам по себе интраоперационный тест является тестом исключающим – положительный результат теста (падение уровня паратгормона ниже порогового значения) должен исключать наличие персистенции гиперпаратиреоза.

Падение уровня паратгормона крови во время операции ниже порогового значения свидетельствует об отсутствии дополнительных источников патологической продукции паратгормона, что дает возможность завершить операцию после проведения селективной паратиреоидэктомии – удаления только аденоматозно измененной околощитовидной железы, без ревизии остальных желез. Отсутствие падения уровня паратгормона

позволяет заподозрить наличие дополнительных аденом или гиперплазии, что требует от хирурга перехода к проведению двусторонней ревизии шеи.

Чувствительность метода интраоперационного определения уровня паратгормона определяет процент пациентов с единственной аденомой околощитовидной железы, выявленных с использованием метода (т.е. является отношением истинноположительных результатов к сумме истинноположительных и ложноотрицательных). Чем выше чувствительность метода, тем меньшее число пациентов с единственной аденомой околощитовидной железы будет подвергнуто ненужной для них операции – двусторонней ревизии шеи.

Специфичность метода срочного определения паратгормона определяется процентом пациентов с наличием дополнительных

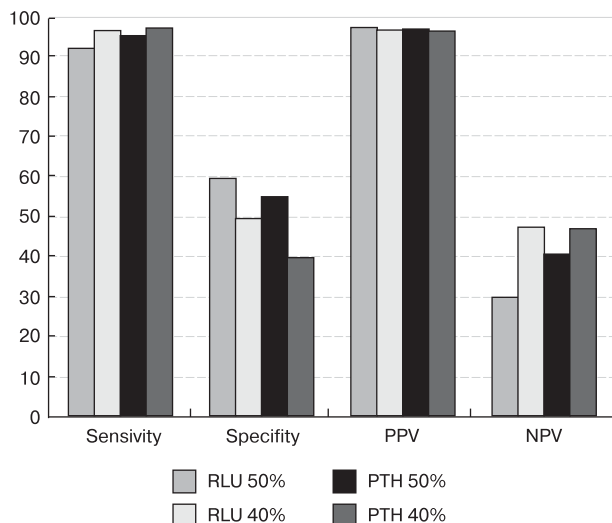


Рис. 4. Сравнение статистических показателей для стандартного и модифицированного методов определения уровня паратгормона: RLU50% – модифицированный тест при пороговом значении в 50%; RLU40% – модифицированный тест при пороговом значении в 40%; PTH50% – стандартный тест при пороговом значении в 50%; PTH40% – стандартный тест при пороговом значении в 40%; PPV – положительное предсказательное значение; NPV – отрицательное предсказательное значение.

аденом или гиперплазией околощитовидных желез, выявленных с использованием метода (отношение истинноотрицательных результатов теста к сумме истинноотрицательных и ложноположительных). С клинической точки зрения, чем выше специфичность метода, тем большему числу пациентов с персистенцией гиперпаратиреоза данный диагноз будет установлен интраоперационно, что позволит сразу провести им излечивающую процедуру – двустороннюю ревизию шеи. Специфичность определяет также процент пациентов, которым потребуются повторное вмешательство в объеме двусторонней ревизии шеи (в случае ошибки метода и падения уровня паратгормона ниже порогового значения во время операции).

Основной причиной появления ложноотрицательных результатов теста, при которых отсутствует падение уровня паратгормона ниже порогового значения, является медленное разрушение паратгормона в крови у части пациентов. В данной группе пациентов улучшение результатов применения

теста возможно либо путем увеличения интервала времени между удалением аденомы и взятием 3-й пробы крови, либо путем снижения порогового значения уровня паратгормона, при котором тест считается положительным. Увеличение интервала времени является простым, но нежелательным способом, поскольку время до получения результата определяет практическую применимость метода в целом (при необходимости излишне длительного ожидания результата хирурги просто прекращают использовать тест, поскольку он значительно замедляет их работу). Логичным решением может стать снижение порогового значения теста, но и этот метод имеет свои ограничения – излишнее снижение порога чревато снижением специфичности метода.

У части пациентов, имеющих две или более автономно функционирующие околощитовидные железы, после удаления одной из желез происходит снижение уровня паратгормона крови ниже порогового значения. Данный феномен возникает вследствие супрессии “лидирующей” аденомой остальных, также аденоматозно измененных околощитовидных желез. Именно этим фактом определяется редкость выявления двойных аденом при проведении сцинтиграфии с технетрилом (MIBI). После удаления наиболее функционально активной аденомы другие железы начинают выделять паратгормон, однако время возвращения их функциональной активности может варьировать в широких пределах – до нескольких часов. В связи с этим теоретическая специфичность интраоперационного теста не может быть 100%-ной. Вместе с тем ложное снижение уровня паратгормона у пациента с персистенцией гиперпаратиреоза не приводит к тяжелым последствиям – пациенту требуется повторное оперативное вмешательство, однако оно является вполне оправданным и обычно излечивает пациента. Значительно более опасным и нежелательным является отсутствие снижения уровня паратгормона у пациента с отсутствием дополнительных аденом, поскольку в подобном случае пациенту проводится расширенное вмешательство, клинически совершенно не оправданное и чреватое повышением риска осложнений.

Таким образом, для интраоперационного теста на паратгормон с клинической точки зрения важной является максимально высокая чувствительность в сочетании с приемлемой специфичностью.

Стандартная методика определения паратгормона крови ставит своей задачей вычисление абсолютного значения концентрации паратгормона, выраженной в тех или иных единицах измерения (пг/мл или пмоль/л). Для достижения указанной задачи необходимо строгое соблюдение методики проведения иммунохемилюминесцентного теста, с выделением для фаз инкубации реагентов времени, достаточного для достижения максимально возможного количества иммунных комплексов “паратгормон–антитело” (выхода кривой нарастания количества комплексов на плато). Для интраоперационного же теста абсолютный уровень паратгормона в целом не важен, поскольку для принятия решения о результате теста достаточно знать разницу между максимальным исходным и окончательным уровнями паратгормона.

В ходе настоящего исследования было показано, что уже через $1/2$ стандартного времени инкубации возможно получение результатов, близких к результатам традиционного теста. Данный факт является подтверждением гипотезы, что максимальное нарастание числа иммунных комплексов происходит в течение первых секунд инкубации, с последующим замедлением динамики образования подобных комплексов. Сокращение времени инкубации на 50% значительно снижает затраты времени на получение результата теста, при отсутствующих затратах средств (не требуется ни замены оборудования, ни замены реагентов, методика измерения меняется программным путем). Вполне возможно, что дальнейшее сокращение времени инкубации также является допустимым, однако в цели настоящего исследования не входил подбор оптимального времени инкубации, целью являлась лишь проверка гипотезы о том, что сокращение инкубации принципиально является возможным. Результат исследования показывает, что возможно как минимум двукратное сокращение времени ожидания результатов теста (для стандартных тестов –

с 25 до 12 мин, для срочных тестов на паратгормон – с 8–10 до 4–5 мин) без потери функциональной чувствительности исследования.

Сокращение порогового значения теста до 40% привело к улучшению чувствительности и стандартного, и модифицированного тестов при умеренном снижении их специфичности и высоких показателях положительного и отрицательного предсказательных значений. Вероятнее всего, данный феномен был достигнут за счет обеспечения положительных результатов теста и у пациентов с замедленным метаболизмом паратгормона. Важно отметить, что при использовании порогового значения в 40% модифицированный тест показал результаты, очень близкие к результатам стандартного теста при пороге в 50% (классический критерий Майами), при вдвое меньшем времени получения результата.

В ходе исследования было показано, что динамика нарастания количества иммунных комплексов “паратгормон–антитело” прямо коррелирует с результатами применения интраоперационного теста. Результаты исследования дают возможность разработки методов оценки количества образующихся иммунных комплексов “паратгормон–антитело” в режиме онлайн, с получением информации о достижении диагностически значимых различий между пробами крови до и после удаления аденомы в течение максимально короткого времени (возможно – в течение секунд после начала реакции). Пример подобной реакции приведен на рис. 5. Наиболее вероятный путь для разработки подобных тестов – использование конкурентного иммуноферментного или иммунохемилюминесцентного анализа с постоянной динамической регистрацией оптической плотности или люминесценции зоны реакции.

Методика интраоперационного исследования с сокращенным временем инкубации реагентов получила патент Российской Федерации на изобретение (2438129 RU С1 от 27.12.2010) [5].

Выводы

Методика модифицированного интраоперационного теста на паратгормон с со-

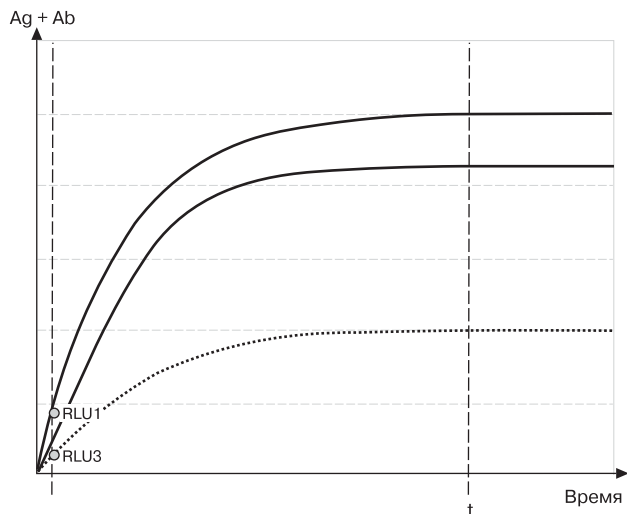


Рис. 5. Получение диагностических результатов интраоперационного теста при достижении порогового значения в режиме онлайн (пример).

кращением времени инкубации реагентов на 50% обеспечивает сходные результаты по сравнению с традиционным методом измерения уровня паратгормона крови в оперативном лечении пациентов с первичным гиперпаратиреозом. При этом модифицированная методика обеспечивает сокращение времени до получения результата теста в 2 раза без увеличения расходов на проведение исследования и без потребности в замене оборудования или реагентов.

Сокращение порогового значения теста до 40% приводит к повышению чувствительности теста при приемлемом снижении специфичности и сохранении высоких положительного и отрицательного предсказательных значений.

Сокращение времени инкубации реагентов при интраоперационном определении

уровня паратгормона крови является перспективным способом снижения общих затрат времени на проведение исследования.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование проведено при поддержке Северо-Западного центра эндокринологии и эндокринной хирургии (Санкт-Петербургский многопрофильный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации) и Санкт-Петербургского государственного университета.

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

Список литературы

1. Nelson CM, Victor NS. Rapid intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of hyperparathyroidism. *Perm J.* 2007;11(1):3-6.
2. Carter AB, Howanitz PJ. Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127(11):1424-1442. doi: 10.1043/1543-2165(2003)127<1424:ITFPHA>2.0.CO;2.
3. Barczynski M, Golkowski F, Nawrot I. The current status of intraoperative iPTH assay in surgery for primary hyperparathyroidism. *Gland Surg.* 2015;4(1):36-43. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.01.01.
4. Sokoll LJ, Wians FH, Jr., Remaley AT. Rapid intraoperative immunoassay of parathyroid hormone and other hormones: a new paradigm for point-of-care testing. *Clinical chemistry.* 2004;50(7):1126-1135. doi: 10.1373/clinchem.2003.030817.
5. Слепцов И.В. Патент на изобретение 2438129 RU С1. Способ лечения гиперпаратиреоза / И.В. Слепцов, В.А. Одинцов, Р.А. Черников, А.А. Успенская, И.С. Шумакович, К.Ю. Новокшонов (Россия). – №2010154708. – Приоритет 27.12.2010; опубл. 20.06.2011. [Sleptsov IV. Patent 2438129 RU S1. *Sposob lecheniya giperparatireoza* (In Russ.). 27.12.2010.]

Слепцов Илья Валерьевич – д.м.н., заместитель директора по медицинской части ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета); ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия.
Выборнова Нина Борисовна – заведующая клинико-диагностической лабораторией Северо-Западного регионального эндокринологического центра ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Черников Роман Анатольевич – к.м.н., заведующий отделением эндокринной хирургии ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета), Санкт-Петербург, Россия.

Семенов Арсений Андреевич – к.м.н., хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета); ФГБОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный университет”, Санкт-Петербург, Россия.

Тимофеева Наталья Игоревна – к.м.н., хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета), Санкт-Петербург, Россия.

Чинчук Игорь Константинович – к.м.н., хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета), Санкт-Петербург, Россия.

Макарьин Виктор Алексеевич – к.м.н., хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета), Санкт-Петербург, Россия.

Новокшенов Константин Юрьевич – хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета), Санкт-Петербург, Россия.

Федоров Елисей Александрович – к.м.н., хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета), Санкт-Петербург, Россия.

Успенская Анна Алексеевна – хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета), Санкт-Петербург, Россия.

Карелина Юлия Валерьевна – хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета), Санкт-Петербург, Россия.

Малюгов Юрий Николаевич – хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета), Санкт-Петербург, Россия.

Никулин Максим Олегович – сотрудник Северо-Западного регионального эндокринологического центра ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Белов Андрей Валерьевич – сотрудник ФГБОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный университет”, Санкт-Петербург, Россия.

Бахтиярова Алюза Рамильевна – сотрудник Северо-Западного регионального эндокринологического центра ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Бубнов Александр Николаевич – д.м.н., профессор, директор Северо-Западного регионального эндокринологического центра ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета); ГБОУ ВПО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова” Министерства здравоохранения РФ; ФГБОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный университет”, медицинский факультет, Санкт-Петербург, Россия.

Федотов Юрий Николаевич – д.м.н., директор ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета); ГБОУ ВПО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова” Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.



Макарьин Виктор Алексеевич – info@vmakarin.ru