РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 789 012**(13) **C1**

(51) МПК
G01N 33/84 (2006.01)
G01N 29/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/84 (2022.08); G01N 29/00 (2022.08)

(21)(22) Заявка: **2022121240, 03.08.2022**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.08.2022

Дата регистрации:
26.01.2023

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **03.08.2022**

(45) Опубликовано: **26.01.2023** Бюл. № **3**

Адрес для переписки:
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, а/я 12, ИНЦХТ, патентоведу Валериус Л.А.

(72) Автор(ы):
Ильичева Елена Алексеевна (RU),
Берсенев Глеб Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Иркутский научный центр хирургии и травматологии" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Kebebew E. et al. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyidism: a simple and accurate scoring model. ArchSurg. 2006 Aug; 141(8):777-82. RU 2524422 C1 27.07.2014. US 6328977 B1 11.12.2001. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Современное представление о проблеме. Лечение и профилактика, No 2(6),**
(см. прод.)

(54) Способ дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к эндокринологии. Определяют в сыворотке крови уровень альбумин-скорректированного кальция и паратиреоидного гормона, скорость клубочковой фильтрации. Измеряют параметры околощитовидных желез по данным УЗИ и/или сцинтиграфии. Проводят оценку согласованности этих результатов и определение величины коэффициента IB по формуле: КIB=Уптг×Уаск, где: КIB - коэффициент IB, Уптг - уровень паратиреоидного гормона, Уаск - уровень альбумин-скорректированного кальция. Выраженность показателей оценивают в баллах, которые затем суммируют. При этом, если скорость клубочковой фильтрации больше 73 мл/мин/1,73 м^2, - присваивают 2 балла, а при скорости клубочковой фильтрации, равной или меньше 73 мл/мин/1,73 м^2, - 0 баллов. При величине коэффициента КIB больше 480 - 2 балла, а при его величине, равной или меньше 480, - 1 балл. При согласованности результатов УЗИ и сцинтиграфии - 1 балл, при отсутствии согласованности - 0 баллов. При сумме баллов меньше 2-х диагностируют множественное поражение околощитовидных желез, а при сумме баллов, равной или больше 2-х, - поражение одной околощитовидной железы. Способ позволяет провести предоперационную дифференциальную диагностику поражения околощитовидных желез при спорадическом первичном гиперпаратиреозе, определить объем оперативного вмешательства и исключить персистенцию заболевания. 2 пр.

RU 2789012 C1

RU 2789012 C1

(56) (продолжение):
2013, стр.142-149. Loredana De Pasquale et al. Evaluation of Wisconsin and CaPTHUS Indices Usefulness for Predicting Monoglandular and Multiglandular Disease in Patients with Primary Hyperparathyroidism through the Analysis of a Single-Center Experience. International Journal of Endocrinology, vol. 2021, Article ID 2040284, 8 pages, 2021.

RU 2789012 C1

RU 2789012 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 789 012**(13) **C1**

(51) Int. Cl.
G01N 33/84 (2006.01)
G01N 29/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
G01N 33/84 (2022.08); G01N 29/00 (2022.08)

(21)(22) Application: **2022121240, 03.08.2022**

(24) Effective date for property rights:
03.08.2022

Registration date:
26.01.2023

Priority:
(22) Date of filing: **03.08.2022**

(45) Date of publication: **26.01.2023** Bull. № **3**

Mail address:
664003, g. Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1, a/ya 12, INTSKHT, patentovedu Valerius L.A.

(72) Inventor(s):
Ilicheva Elena Alekseevna (RU),
Bersenev Gleb Aleksandrovich (RU)

(73) Proprietor(s):
Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe nauchnoe uchrezhdenie "Irkutskij nauchnyj tsentr khirurgii i travmatologii" (RU)

(54) METHOD FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PARATHYROID GLAND LESIONS IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to endocrinology. The level of albumin-corrected calcium and parathyroid hormone, and the glomerular filtration rate are determined in the blood serum. The parameters of the parathyroid glands are measured according to ultrasound and/or scintigraphy. The consistency of these results is assessed and the value of the IB coefficient is determined according to the formula: KIB=Lprh×Lacc, where: KIB is the IB coefficient, Lprh is the level of parathyroid hormone, Lacc is the level of albumin-corrected calcium. The severity of the indicators is evaluated in points, which are then summarized. Moreover, if the glomerular filtration rate is more than 73 ml/min/1.73 m^2 - 2 points are assigned, and if the glomerular filtration rate is equal to or less than 73 ml/min/1.73 m^2 - 0 points. If the value of the KIB coefficient is more than 480 - 2 points, and if its value is equal to or less than 480 - 1 point. If the results of ultrasound and scintigraphy are consistent - 1 point, if there is no consistency - 0 points. If the sum of points is less than 2, a multiple lesion of the parathyroid glands is diagnosed, and if the sum of points is equal to or more than 2, a lesion of one parathyroid gland is diagnosed.

EFFECT: method makes it possible to perform preoperative differential diagnosis of parathyroid lesions in case of sporadic primary hyperparathyroidism, to determine the scope of surgical intervention and exclude the persistence of the disease.

1 cl, 2 ex

RU 2789012 C1

RU 2789012 C1

Предлагаемое изобретение относится к медицине, а именно к эндокринологии, и может быть использовано для диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе.

Известно, что в 15-20% случаев причиной первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) является поражение более одной околощитовидной железы (ОЩЖ) - гиперплазия всех четырех желез или двойные аденомы (Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. Lancet. 2018 Jan 13;391(10116):168-178. doi: 10.1016/S0140-6736(17) 31430-7).

Известны способы диагностики множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ.

Так известен способ диагностики множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ, включающий определение величины индекса Висконсина (WIN) и измерение веса удаленной ОЩЖ.

Для определения величины индекса WIN в сыворотке крови пациента определяют уровень общего кальция и уровень паратиреоидного гормона, числовые значения которых перемножают.

При весе удаленной ОЩЖ 500 мг и величине индекса WIN более 1600 диагностируют множественное поражение ОЩЖ в 61% случаев, при том же весе ОЩЖ и при значении индекса WIN от 1600 до 800 - множественное поражение ОЩЖ выявляют в 28%, а при значении индекса менее 800 - множественное поражение ОЩЖ диагностируют лишь в 9% случаев (Mazeh H, Chen H, Leverson G, Sippel RS. Creation of a "Wisconsin index" nomogram to predict the likelihood of additional hyperfunctioning parathyroid glands during parathyroidectomy. AnnSurg. 2013 Jan; 257(1):138-41).

К недостаткам данного способа следует отнести то, что он не позволяет провести диагностику множественного поражения ОЩЖ в дооперационном периоде. Кроме этого низкая точность диагностики по этому способу обусловлена отсутствием корреляции значения индекса WIN и веса удаленной ОЩЖ, т.к. авторами не указана оценка результатов исследования при весе ОЩЖ, отличающимся от 500 мг.

Наиболее близким по технической сущности к предлагаемому является способ предоперационной диагностики множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе, включающий определение в сыворотке крови уровней кальция и паратиреоидного гормона, измерение параметров околощитовидных желез по данным УЗИ и/или сцинтиграфии. Выраженность каждого показателя оценивают в баллах, которые затем суммируют. Так, при установленном уровне общего кальция, равном или более 3 ммоль/л, уровне ПТГ, превышающим в 2 раза верхнюю границу его нормы и при увеличенной, по данным УЗИ и/или сцинтиграфии, хотя бы одной ОЩЖ, - каждому показателю присваивают 1 балл. При сумме баллов менее 3-х диагностируют множественное поражение, а при сумме баллов больше 3-х - одиночное (солитарное) поражение ОЩЖ (Kebebew E, Hwang J, Reiff E, Duh QY, Clark OH. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyidism: a simple and accurate scoring model. ArchSurg. 2006 Aug; 141(8):777-82).

Недостатком известного способа, как и аналогичного, является низкая точность и специфичность, обусловленные тем, что в качестве показателя фосфорно-кальциевого отношения используют общий кальций, а не ионизированный или альбумин-скорректированный, которые являются более точными критериями нарушения кальциевого обмена. Известно, что чувствительность этого способа составляет 66,6-76,9%, специфичность 66,7-75,8%, точность 70 - 71,8% (Loredana De Pasquale, Eleonora Lori, Antonio Mario Bul-famante, Giovanni Felisati, Luca Castellani, Alberto Maria Saibene, "Evaluation of Wisconsin and CaPTHUS Indices Usefulness for Predicting Monoglandular and

Multiglandular Diseasein Patients with Primary Hyperparathyroidism through the Analysis of a Single-Center Experience", International Journal of Endocrinology, vol. 2021, Article ID 2040284, 8 pages, 2021).

Задачей заявляемого технического решения является разработка способа предоперационной дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе.

Техническим результатом предлагаемого способа является повышение точности дифференциальной диагностики множественного или одиночного поражения околощитовидных желез, за счет оценки показателей фосфорно-кальциевого обмена, фильтрационной функции почек, результатов методов визуализации, установленных при проведении анализа сопряженности дооперационных характеристик.

Технический результат достигается тем, что способ дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе включает определение в сыворотке крови уровней кальция и паратиреоидного гормона, измерение параметров околощитовидных желез по данным УЗИ и/или сцинтиграфии. Выраженность показателей оценивают в баллах, которые суммируют.

Отличительные приемы заявляемого способа заключаются в том, что определяют уровень альбумин скорректированного кальция, устанавливают скорость клубочковой фильтрации, оценивают согласованность результатов УЗИ и сцинтиграфии, определяют величину коэффициента IB по формуле:

$К_{IB}$=Уптг·Уаск, где:

$К_{IB}$ - коэффициент IB

Уптг - уровень паратиреоидного гормона

Уаск - уровень альбумин-скорректированного кальция.

Отличие заявляемого способа от известного также заключается и в том, что при скорости клубочковой фильтрации больше 73 мл/мин/1,73 $м^2$ присваивают - 2 балла, а при скорости клубочковой фильтрации, равной и меньше 73 мл/мин/1,73 $м^2$, - 0 баллов; при величине коэффициента $К_{IB}$ больше 480 - 2 балла, а при его величине, равной и меньше 480, - 1 балл; при согласованности результатов УЗИ и сцинтиграфии - 1 балл, при отсутствии согласованности - 0 баллов. При сумме баллов меньше 2-х диагностируют множественное поражение околощитовидных желез, а при сумме баллов, равной и больше 2-х, - поражение одной околощитовидной железы.

Сопоставительный анализ заявляемого технического решения с прототипом показал, что предлагаемый способ отличается от известного вышеуказанными приемами. Эти отличия позволяют сделать вывод о соответствии заявляемого способа критерию изобретения «новизна».

Из проведенного анализа патентной и специальной литературы авторами установлено, что предполагаемый способ имеет признаки, отличающие его не только от прототипа, но и от других известных технических решений в области эндокринологии.

Предлагаемый способ, на основе стандартных методов обследования пациента, позволяет в предоперационном периоде диагностировать множественное поражение околощитовидных желез или поражение одной околощитовидной железы при первичном гиперпаратиреозе. Специфичность способа составляет 96,1%; точность - 81,35%, чувствительность - 66,6%.

Также преимущества заявляемого способа, по сравнению с известными способами диагностики поражения околощитовидных желез при спорадическом первичном гиперпаратиреозе, заключаются и в том, что:

1) основан на оценке стандартных методов обследования пациентов с диагнозом первичный гиперпаратиреоз;

2) неинвазивность;

3) отсутствие специализированного оборудования и инструментария;

4) отсутствие дополнительных экономических затрат;

5) профилактика персистенции гиперпаратиреоза.

Изложенное позволяет сделать вывод о соответствии технического решения к критерию «изобретательский уровень».

Способ, составляющий заявляемое изобретение предназначен для использования в эндокринологии. Возможность его осуществления подтверждена описанными в заявке приемами, следовательно, заявляемое изобретение соответствует критерию патентоспособности «промышленная применимость».

Заявляемый способ осуществляют следующим образом. В дооперационный период в сыворотки крови пациента определяют уровень паратиреоидного гормона (Уптг) и уровень альбумин скорректированного кальция (Уаск), используя полученные показатели определяют величину коэффициента IB по формуле: $К_{IB}$= Уптг·Уаск.

Также устанавливают скорость клубочковой фильтрации (СКФ), показатель которой определяют по известной расчетной формуле CKD-EPI (Inker LA. Et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine-and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. N Engl J Med. 2021 Nov 4; 385(19):1737-1749. doi: 10.1056/NEJMoa2102953).

Кроме этого, пациенту проводят УЗИ и сцинтиграфию ОЩЖ, результаты которых анализируют на согласованность.

Выраженность полученных показателей оценивают в баллах, так, при скорости клубочковой фильтрации больше 73 мл/мин/1,73 $м^2$ присваивают - 2 балла, а при скорости клубочковой фильтрации, равной или меньше 73 мл/мин/1,73 $м^2$, - 0 баллов; при величине коэффициента $К_{IB}$ больше 480 - 2 балла, а при его величине, равной или меньше 480, - 1 балл; при согласованности результатов УЗИ и сцинтиграфии - 1 балл, при отсутствии согласованности - 0 баллов. Отсутствие согласованности методов предоперационной визуализации считается, если: разное количество увеличенных ОЩЖ; разный уровень локализации ОЩЖ (верхняя/нижняя; правая/левая; унилатеральное/билатеральное); на одном исследование обнаружена увеличенная ОЩЖ, а на другом не обнаружена.

После оценки показателей в баллах их суммируют и при сумме баллов меньше 2-х диагностируют множественное поражение околощитовидных желез, а при сумме баллов, равной или больше 2-х, - поражение одной околощитовидной железы при ПГПТ.

Предлагаемый способ поясняется примерами конкретного выполнения.

Пример 1. Пациентка П., 64 лет. Проходила лечение в отделении торакальной хирургии с диагнозом: Первичный гиперпаратиреоз, симптомная форма. Аденома левой верхней околощитовидной железы. При обследовании выявлено: уровень альбумин-скорректированного кальция - 2,87 ммоль/л, ПТГ -122,9 пг/мл, $К_{IB}$ = Уптг·Уаск = 2,87·122,9=352,7. Уровень расчетной СКФ - 93 мл/мин/1,73 $м^2$.

По данным УЗИ ОЩЖ локализации: левая верхняя ОЩЖ увеличена до 1,5×1,0 см; по данным сцинтиграфии - повышение функциональной активности левой верхней околощитовидной железы.

Следовательно, уровень СКФ равен 93 мл/мин/1,73 $м^2$ (2 балла), коэффициент IB

равен 352,7 (1 балл), данные предоперационных методов визуализации согласованы (1 балл), что в сумме дает 4 балла - поражение одной околощитовидной железы.

Пациентка прооперирована: выполнена селективная левая верхняя паратиреоидэктомия с положительной пробой интраоперационного мониторинга интактного ПТГ по Венским критериям.

В 1-е послеоперационные сутки уровень ПТГ - 40,7 пг/мл, уровень альбумин-скорректированного кальция - 2,20 ммоль/л.

Гистологическое заключение: аденома левой верхней околощитовидной железы.

На контрольном осмотре спустя 1 год после операции, жалоб не предъявляет, уровень ПТГ - 35,7 пг/мл, уровень альбумин-скорректированного кальция - 2,25 ммоль/л.

Пример 2. Пациентка М., 73 лет. Проходила лечение в отделении торакальной хирургии с диагнозом: Первичный гиперпаратиреоз, симптомная форма. Гиперплазия нижних околощитовидных желез с обеих сторон.

При обследовании выявлено: уровень альбумин-скорректированного кальция - 2,69 ммоль/л, ПТГ - 128,5 пг/мл, $К_{IB}$ = Уптг·Уаск = 2,69·128,5=345,6. Уровень расчетной СКФ - 44 мл/мин/1,73 м^2. По данным УЗИ ОЩЖ локализации - левая нижняя ОЩЖ увеличена до 1,0×1,0 см, по данным сцинтиграфии - повышение функциональной активности правой нижней околощитовидной железы.

Следовательно, уровень СКФ равен 44 мл/мин/1,73 м^2 (0 баллов), коэффициент IB равен 345,6 (1 балл), данные предоперационных методов визуализации не согласованы (0 баллов), что в сумме дает 1 балла - множественное поражение околощитовидных желез.

Пациентка прооперирована: выполнена двусторонняя ревизия шеи, двойная нижняя билатеральная паратиреоидэктомия с положительной пробой интраоперационного мониторинга интактного ПТГ по Венским критериям.

В 1-е послеоперационные сутки уровень ПТГ - 20,8 пг/мл, уровень альбумин-скорректированного кальция - 2,14 ммоль/л.

Гистологическое заключение: гиперпалазия левой нижней и правой нижней околощитовидной железы.

На контрольном осмотре спустя 6 месяцев после операции жалоб не предъявляет, уровень ПТГ - 46,8 пг/мл, уровень альбумин-скорректированного кальция - 2,30 ммоль/л.

Установленные авторами заявляемого способа диагностические характеристики были рассчитаны в ретроспективном анализе, который включал 44 пациента с первичным гиперпаратиреозом, из них 18 пациентов с множественным поражением ОЩЖ и 26 пациентов с поражением одной ОЩЖ.

В результате проведенного анализа установлено, что специфичность заявляемого способа составила 96,1%, чувствительность 66,6% и точность 81,35%.

Таким образом, предлагаемый способ расширяет возможности предоперационной дифференциальной диагностики множественного поражения околощитовидных желез при спорадическом первичном гиперпаратиреозе от поражения одной околощитовидной железы, следствием чего является возможность заранее установить объем оперативного вмешательства и исключить персистенцию заболевания.

В силу доступности, простоты, неинвазивности и информативности способ может быть широко использован как в поликлинических условиях, так и в условиях стационара.

(57) Формула изобретения

Способ дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при

первичном гиперпаратиреозе, включающий определение в сыворотке крови уровней кальция и паратиреоидного гормона, измерение параметров околощитовидных желез по данным УЗИ и/или сцинтиграфии, выраженность показателей оценивают в баллах, которые затем суммируют, отличающийся тем, что определяют уровень альбумин-скорректированного кальция, устанавливают скорость клубочковой фильтрации, оценивают согласованность результатов УЗИ и сцинтиграфии, определяют величину коэффициента IB по формуле:

КIB=Уптг×Уаск, где:

КIB - коэффициент IB

Уптг - уровень паратиреоидного гормона

Уаск - уровень альбумин-скорректированного кальция,

и при скорости клубочковой фильтрации больше 73 мл/мин/1,73 м^2 присваивают - 2 балла, а при скорости клубочковой фильтрации, равной или меньше 73 мл/мин/1,73 м^2, - 0 баллов; при величине коэффициента КIB больше 480 - 2 балла, а при его величине, равной или меньше 480, - 1 балл; при согласованности результатов УЗИ и сцинтиграфии - 1 балл, при отсутствии согласованности - 0 баллов и при сумме баллов меньше 2-х диагностируют множественное поражение околощитовидных желез, а при сумме баллов, равной или больше 2-х, - поражение одной околощитовидной железы.