

Интраоперационное определение паратгормона в стратегии хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза

Н.С. Кузнецов, И.В. Ким, С.Н. Кузнецов

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Кузнецов Н.С. – профессор, доктор мед. наук, заведующий отделом хирургии эндокринных органов ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Ким И.В. – канд. мед. наук, врач-хирург отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Кузнецов С.Н. – врач-хирург отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ.

Задача хирургического лечения больных с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) – нормализация уровня паратгормона (ПТГ) и кальция после операции. Ни один из методов дооперационной диагностики не позволяет достоверно определить оптимальный объем оперативного вмешательства в каждом конкретном случае, в связи с чем принято выполнять билатеральную интраоперационную ревизию зон типичного расположения околощитовидных желез. С появлением метода определения интактного ПТГ во время операции стало возможным оценить адекватность хирургического вмешательства уже на операционном столе. Кроме того, этот метод позволяет минимизировать операционную травму и длительность хирургического вмешательства, а также широко использовать видеоассистированные методы в лечении ПГПТ. Был выполнен ретроспективный анализ результатов интраоперационного определения ПТГ у 230 больных с ПГПТ. В зависимости от успешности оперативного вмешательства все больные разделены на 4 группы соответственно полученным результатам кон- и дискордантности исследования. Анализ результатов показал высокую чувствительность (93,3%), высокую специфичность (85,7%) и высокую предсказательную ценность положительного результата (99,5%) интраоперационного определения уровня ПТГ, что позволяет ориентироваться при выборе операционной стратегии в хирургическом лечении ПГПТ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, парааденома, интактный паратгормон, интраоперационный паратгормон, паратиреоидэктомия.

Intraoperative parathyroid hormone in strategy of surgical treatment of a primary hyperparathyreosis

N.S. Kuznetsov, I.V. Kim, S.N. Kuznetsov

Federal State Institution Endocrinology Research Center of Russian Federation Healthcare and Social Development Ministry (FSI ERC), Moscow

Kuznetsov N.S. – MD PhD, professor, head of surgery department of FSI ERC; Kim I.V. – MD PhD, surgeon, surgery department of FSI ERC; Kuznetsov S.N. – surgeon, surgery department of FSI ERC.

Problem of surgical treatment of patients with a primary hyperparathyreosis – normalisation of level of a parathyroid hormone and calcium after operation. Any of diagnostics methods before operation does not allow to prognosticate authentically necessary volume of an operative measure in each specific case in this connection, was considered obligatory bilateral intraoperative revision of regions of a typical locating of parathyroids. Appearance of a method of definition of an quick parathyroid hormone during operation has allowed to estimate adequacy of a surgical intervention already on an operating table. Besides, it is a method allows to minimise an operational trauma and duration of a surgical intervention, and also widely to use the video-assisted



Ким Илья Викторович – 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. E-mail: ilyakim@yandex.ru

operative measures in treatment of a primary hyperparathyreosis. We make the retrospective analysis of results of definition intraoperative parathyroid hormone at 230 patients with the primary hyperparathyreosis, operated in Endocrinologic centre of science in Moscow (Russia) from 2006 for 2009. Depending on success of the operative measure, all patients are parted on 4 bunches, according to the received results of concordance and research discordance. The analysed results have shown high sensitivity (93.3%), high specificity (85.7%), and also high predictive value of a positive take (99.5%) definitions intraoperative parathyroid hormone that allows to be oriented on its indexes at a choice of operational strategy in surgical treatment of a primary hyperparathyreosis.

Key words: *primary hyperparathyreosis, paraadenoma, quick parathyroid hormone, intraoperative parathyroid hormone, parathyroidectomy.*

Введение

Основная цель хирургического лечения больных с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) – адекватное удаление патологически измененных околощитовидных желез (ОЩЖ) с нормализацией уровня паратгормона (ПТГ) и кальция в послеоперационном периоде. При этом очень важно минимизировать возможные осложнения и эффективно использовать время оперативного вмешательства [1]. Эффективность оперативного вмешательства во многом зависит от специализации и опыта хирурга. В специализированных отделениях эндокринной хирургии эффективность хирургического лечения достигает 95% [2], тогда как в непрофильных отделениях успешное лечение этой тяжелой категории больных снижается до 15% [3].

Подходы к хирургическому лечению ПГПТ изменялись благодаря появлению новых данных о патогенезе этого заболевания. Первоначально хирургическое лечение заключалось в удалении диагностируемой на дооперационном этапе опухоли ОЩЖ. При яркой клинической картине в случаях отсутствия топических данных выполняли эксплоративные операции. В связи с частыми рецидивами заболевания для повышения эффективности операции предпринимали одно- и двустороннюю ревизию зон типичного расположения ОЩЖ, что в свою очередь приводило к повышению частоты операционных осложнений.

Развитие медицинской науки и появление таких методов топической диагностики, как компьютерная, магнитно-резонансная, протонно-эмиссионная томография и селективный забор крови, значительно улучшили

топическую диагностику на дооперационном этапе, а использование интраоперационного УЗИ позволило выполнять поиск парааденом в трудных диагностических случаях во время оперативного вмешательства [1, 4]. Однако ни один из методов дооперационной диагностики не позволяет достоверно прогнозировать объем необходимого оперативного вмешательства в каждом конкретном случае.

Появление метода интраоперационного контроля интактного ПТГ позволило адекватно оценивать радикальность хирургического лечения [5, 6]. Результаты применения этого метода оказались настолько успешными [7–11], что в настоящее время определение интактного ПТГ во время операции является обязательной процедурой в большинстве клиник мира.

Интраоперационное определение ПТГ позволило минимизировать хирургическую травму за счет использования высокотехнологических видеоассистированных и торакоскопических оперативных вмешательств, применяемых при типично и атипично расположенных патологически измененных ОЩЖ. Это особенно важно, так как подавляющее большинство пациентов – люди пожилого возраста, часто с выраженными клиническими проявлениями как основного заболевания, так и сопутствующей патологии.

Обзор литературы

Паратиреоидный гормон (ПТГ) вырабатывается клетками ОЩЖ и играет важнейшую роль в гомеостазе кальция в организме. С развитием молекулярной биологии получены данные о механизме действия ПТГ, механизмах регуляции кальциевого гомеоста-

за, а также особенностях преобразования ПТГ в клетках ОЩЖ.

Первоначально в эндоплазматическом ретикулуме главных клеток ОЩЖ начинается преобразование ПТГ с молекулы препро-ПТГ, состоящей из 115 аминокислот [12]. После отщепления 25 аминокислот от аминотерминального конца молекулы формируется про-ПТГ. Следующие 6 аминокислот отщепляются от аминотерминального конца про-ПТГ, формируя конечный продукт – интактный ПТГ с молекулой, состоящей из 84 аминокислот (1-84 ПТГ). Лишь около 1% интактного 1–84 ПТГ достигает клеток-мишеней целевых органов [13]. Около 60–70% интактного 1–84 ПТГ метаболизируется в печени, расщепляясь между 33-й и 36-й аминокислотой [14] и образуя С- и N-концевые фрагменты. С-концевые фрагменты молекулы, состоящие из аминокислот 35–84-й последовательности, биологически неактивны и повторно попадают в кровь. С-концевые фрагменты образуются и в самих ОЩЖ после внутриклеточного разложения молекулы ПТГ [15]. Этот процесс, по-видимому, является важным регулятором функции ОЩЖ, но механизм этой регуляции не совсем изучен [13]. N-концевые фрагменты, состоящие из первых 34 аминокислот, биологически активны. Они составляют значительно меньшую часть совокупно циркулирующего ПТГ, так как повторно не поступают в кровь и не вырабатываются непосредственно ОЩЖ [13, 15, 16]. С-концевые фрагменты имеют более продолжительный период полужизни и выводятся непосредственно почками [13, 14]. Поэтому у больных с почечной недостаточностью количество С-концевых фрагментов (по которым может определяться уровень ПТГ в крови) многократно возрастает. Однако не следует путать подобное исследование с определением интактного 1–84 ПТГ [17, 18]. Кроме того, в крови присутствуют различные “промежуточные” участки метаболизированной молекулы ПТГ, которые предположительно могут оказывать влияние на определение уровня ПТГ [13, 14].

Определение интактного ПТГ является двухкомпонентным многослойным исследованием, в котором С- и N-концы молекулы ПТГ связываются отдельными антителами.

В идеале определение ПТГ должно специфично анализировать 1–84 молекулу ПТГ [19]. Раньше предполагали, что при определении интактного ПТГ антитело для N-концевого фрагмента молекулы связывает все первые 34 аминокислоты. Дальнейшие исследования показали, что связывание охватывает области с 14-й по 34-ю аминокислоту, что является ограничивающим фактором точности определения интактного 1–84 ПТГ [20, 21]. Методы, в которых используются эти антитела, могли связывать усеченные фрагменты N-концевой части молекулы ПТГ, которые биологически неактивны. Эта усеченная молекула ПТГ, первоначально описанная J. H. Brossard и соавт. как “не-1–84 ПТГ”, может составлять до 13% интактного ПТГ у больных с почечной недостаточностью [17, 20, 22]. Одна из таких молекул (7–84 ПТГ) показала перекрестную активность в определении интактного 1–84 ПТГ во многих, ранее считавшихся наиболее селективными пробах [20, 22]. При этом не известно, образуется ли молекула 7–84 ПТГ в результате метаболизма, или является результатом непосредственного выброса ОЩЖ, или она образуется в результате обоих процессов [21]. Такая перекрестная реактивность 7–84 ПТГ является возможным объяснением гетерогенности результатов проб определения ПТГ. Поэтому актуально определение именно интактного 1–84 ПТГ как индикатора работы ОЩЖ, ответственного за развитие и клинические проявления ПГПТ.

Таким образом, определение интактного ПТГ представляет определенные трудности. Во-первых, 1–84 ПТГ циркулирует в чрезвычайно низких концентрациях (10–12 ммоль/л), в присутствии значительно большего числа “промежуточных” фрагментов ПТГ [13, 23]. Во-вторых, отношение уровня 1–84 ПТГ к “промежуточным” фрагментам напрямую зависит от скорости клубочковой фильтрации и активности патологически измененных ОЩЖ [13]. В последнее время точность иммунологических методов определения 1–84 ПТГ значительно повысилась. Однако специфические особенности определения интактного ПТГ должны быть приняты во внимание, особенно у больных с почечной недостаточностью.

ПТГ выводится из крови биэкспоненциально, с ранней быстрой фазой (период полувыведения менее 5 мин) и поздней медленной фазой (период полувыведения несколько дней) [24, 25]. В ряде исследований установлено, что период полужизни человеческого ПТГ в ранней быстрой фазе у пациентов с нормальной функцией почек варьирует от 1,68 до $21,5 \pm 10$ мин [6, 13, 26, 27]. Именно на этом феномене изучения быстрой фазы выведения и основан метод интраоперационного определения уровня ПТГ, который занимает всего лишь несколько минут.

Метод интраоперационного определения ПТГ имеет целый ряд преимуществ и позволяет:

- оценить адекватность оперативного лечения,
- избежать двусторонней ревизии зон типичного расположения ОЦЖ,
- определить сторону поражения при исследовании крови из яремной вены,
- избежать срочного гистологического исследования,
- применять минимально инвазивные видеоассистированные и эндоскопические хирургические методы лечения.

В настоящее время доступно несколько вариантов стандартных проб определения интактного ПТГ, позволяющих использовать их интраоперационно. Время определения ПТГ в этих пробах составляет от 15 до 30 мин [28–30]. С учетом удаленности лаборатории и времени доставки крови время исследования может увеличиваться до 45–60 мин. Такая продолжительность исследования приведет к задержке оперативного вмешательства, что не всегда допустимо при тяжелом соматическом состоянии пациента.

В качестве альтернативы рассматривалась возможность ускорить интраоперационное определение уровня ПТГ за счет сокращения времени инкубации плазмы с антителами и ориентироваться не на конкретные значения ПТГ, а на разницу показателей до и после удаления опухоли ОЦЖ. Однако такое изменение стандартизированной методики не позволяет получить истинные значения ПТГ, что в свою очередь увеличивает вероятность получения ошибочных данных и приводит к неправильной хирургической тактике.

В настоящее время наилучшим способом определения интактного ПТГ является метод определения так называемого “быстрого” ПТГ, предложенный G.L. Irvin и G.T. Deriso [31–33]. Это усовершенствованный двухкомпонентный метод электрохемилюминесцентного иммуноанализа, основанного на принципе применения “сэндвич-теста”, в котором биотинилированные моноклональные антитела связываются с N-концевыми фрагментами (1-37) и моноклональными антителами, мечеными рутениевым комплексом, которые взаимодействуют с C-концевыми фрагментами. Методика позволяет сократить время, затрачиваемое на стандартную пробу определения интактного ПТГ, с 15 до 9 мин. Проведенные исследования сравнения результатов определения “быстрого” ПТГ и интактного ПТГ стандартными пробами показало линейную корреляцию, что позволило использовать данную методику как наилучший метод интраоперационного контроля [32].

Критерием эффективности паратиреоидэктомии при использовании мониторинга “быстрого” ПТГ является снижение его уровня через 10 мин после удаления опухоли ОЦЖ не менее чем на 50% от исходного значения [34–41]. Проведенные исследования показали, что минимальное время, за которое можно оценивать результаты, составляет 5 мин, однако наилучшая чувствительность и специфичность отмечены через 10–15 мин после паратиреоидэктомии, так как период полужизни ПТГ зависит от функции почек [42].

На сегодняшний день вопросы о целесообразности интраоперационного исследования уровня ПТГ продолжают обсуждаться. Некоторые исследователи предлагают в условиях специализированного стационара изучать уровень ПТГ на следующие сутки после операции. Данный подход, по их мнению, приводит к сокращению ложноотрицательных результатов до минимума, что определенно снижает стоимость лечения [43]. Другие исследователи указывают на отсутствие необходимости в интраоперационном определении уровня ПТГ в случаях спорадического ПГПТ, если опухоль ОЦЖ была подтверждена несколькими топическими методами [44].

Тем не менее подавляющее большинство исследователей едины во мнении об обязательном исследовании уровня ПТГ во время операции, особенно при подозрении на множественный характер поражения ОЩЖ, а также в случаях, когда нет уверенности в адекватной топической диагностике.

Цель исследования – проанализировать чувствительность, специфичность и прогностическую ценность интраоперационного определения ПТГ в стратегии хирургического лечения больных с ПГПТ.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ результатов интраоперационного определения ПТГ у 230 пациентов с ПГПТ, оперированных в Эндокринологическом научном центре с 2006 по 2009 г. Среди них было 206 женщин (89,6%) и 24 мужчины (10,4%). Средний возраст пациентов составил $52,61 \pm 13,7$ года. Подавляющее большинство пациентов – 189 наблюдений (86,1%) – составили больные со спорадическим вариантом ПГПТ и солитарной аденомой. В 14 наблюдениях (6,1%) диагностированы множественные спорадические аденомы ОЩЖ. У 5 больных (2,2%) по данным гистологического исследования верифицирован рак ОЩЖ. У 13 больных (5,6%) ПГПТ диагностирован в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН).

Всем больным перед оперативным вмешательством проведен комплекс диагностического обследования, включающий гормональное исследование, биохимическое исследование крови и мочи, методы топического исследования – УЗИ ОЩЖ, сцинтиграфию с ^{99m}Tc -технетрилом, компьютерную томографию шеи и средостения. Также всем больным проведено тщательное обследование органов-мишеней, поражаемых при ПГПТ: костной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и мочевыделительной систем. Пациентам в рамках МЭН проведено обследование других органов эндокринной системы, которые поражаются при этих синдромах.

Объем оперативного вмешательства при спорадическом ПГПТ заключался в удалении одной или нескольких патологически изме-

ненных ОЩЖ. Из них 22 больным (9,6%) дополнительно выполнены геми- и тиреоидэктомии по поводу сопутствующего узлового коллоидного зоба (по показаниям), 5 пациентам (2,2%) – тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией по поводу сопутствующего папиллярного рака и 1 пациенту (0,4%) – тиреоидэктомия по поводу сопутствующей болезни Грейвса. При раке ОЩЖ выполнены удаление опухоли ОЩЖ, гемитиреоидэктомия с ипсилатеральной стороны единым блоком и центральная лимфаденэктомия. Пациентам с ПГПТ в рамках МЭН-синдрома выполнена тотальная паратиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией и удалением верхних рогов вилочковой железы.

Уровень ПТГ оценивали непосредственно до начала оперативного вмешательства и через 15 мин после удаления одной или нескольких ОЩЖ. Применяли метод иммунохемилюминесцентного определения интактного ПТГ по двум концевым фрагментам молекулы ПТГ на иммунохимическом анализаторе серии Elecsys 2010 компании Roche. Кроме того, оценивали уровень ПТГ (1-е сутки после операции), общего и ионизированного кальция и фосфора крови в раннем послеоперационном периоде.

Адекватность оперативного вмешательства оценивали по “биологическому восстановлению” интраоперационного уровня ПТГ – снижение уровня ПТГ через 15 мин после удаления одной или нескольких ОЩЖ не менее чем на 50% от базового значения. Критерием успешного хирургического лечения считали нормализацию фосфорно-кальциевого обмена в послеоперационном периоде.

Полученные результаты проанализированы с использованием критерия χ^2 , а также определены параметры чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результата и диагностической точности исследования интраоперационного ПТГ.

Для простоты понимания анализировали соответствие и несоответствие между адекватностью оперативного вмешательства (“биологическим восстановлением” интраоперационного ПТГ) и критериями успешного хирургического лечения.

Результаты и их обсуждение

Все 230 проанализированных наблюдений с учетом анализа конкордантности исследования подразделены на 4 группы в зависимости от адекватности оперативного вмешательства и критериев успешного хирургического лечения (табл. 1).

У подавляющего большинства больных – 208 наблюдений (90,4%) – отмечено снижение уровня ПТГ не менее чем на 50% от исходного результата через 15 мин после операции (табл. 2). Из пациентов этой группы снижение уровня ПТГ свыше 70% отмечено у 169 больных (73,5%). У 155 пациентов (67,4%) 1-й группы показатели ПТГ через 15 мин после операции достигли нормальных значений. В эту группу вошло 11 наблюдений ПГПТ в рамках МЭН-синдромов и 4 наблюдения рака ОЩЖ. Средний уровень ПТГ до оперативного вмешательства у пациентов 1-й группы составил $409,5 \pm 606,7$ пг/мл, через 15 мин после паратиреоидэктомии – $70,7 \pm 97,1$ пг/мл. Средний уровень интраоперационного снижения ПТГ среди больных этой группы составил $78,6 \pm 13\%$.

У 6 (2,6%) пациентов 2-й группы либо вовсе не отмечено, либо выявлено незначительное снижение уровня ПТГ (см. табл. 2). Средний уровень ПТГ до оперативного вмешательства составил $612,3 \pm 404,7$ пг/мл, через 15 мин после операции – $489,2 \pm 299,1$ пг/мл. Средний уровень интраоперационного снижения ПТГ среди пациентов этой группы составил $19 \pm 13,6\%$. Уровень

сывороточного кальция крови у всех пациентов этой группы сохранялся на дооперационном уровне. Все больные после дополнительного обследования оперированы повторно. В 3 случаях выявлены атипично расположенные опухоли ОЩЖ, не найденные на первичной операции. В 2 наблюдениях при МЭН-синдроме и в 1 наблюдении рака ОЩЖ выполнены нерадикальные оперативные вмешательства.

В 3-ю группу вошла одна пациентка, у которой уровень ПТГ через 15 мин после удаления опухоли ОЩЖ снизился на 54,5% (с 284,5 до 189,5 пг/мл), уровень сывороточного кальция крови по отношению к дооперационному также снизился, однако сохранялся выше верхних границ референсных значений (см. табл. 2). У этой пациентки при динамическом наблюдении сохранялись и прогрессировали костные признаки ПГПТ. Через 1,5 года диагностированы две патологически измененные ОЩЖ, выполнена повторная успешная операция.

В 4-ю группу вошли 15 (6,5%) пациентов с ложноотрицательными результатами (см. табл. 2). Среднее значение ПТГ до оперативного вмешательства составило $194,2 \pm 158,3$ пг/мл, через 15 мин после паратиреоидэктомии – $121 \pm 87,1$ пг/мл. Средний уровень снижения составил $31,9 \pm 12,4\%$. У всех пациентов этой группы в послеоперационном периоде показатели сывороточного кальция крови либо нормализовались, либо отмечалась гипокальциемия. Уровень ПТГ

Таблица 1. Анализ кордантности в зависимости от адекватности оперативного вмешательства и критериев успешного хирургического лечения

Анализ кордантности	“Биологическое восстановление” ПТГ	Критерии успешного хирургического лечения
Истинно положительная конкордантность	Да	Да
Истинно отрицательная конкордантность	Нет	Нет
Ложноположительная дискордантность	Да	Нет
Ложноотрицательная дискордантность	Нет	Да

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от кордантности результатов лечения

ПТГ	Конкордантность		Дискордантность	
	истинно положительная (1-я группа)	истинно отрицательная (2-я группа)	ложноположительная (3-я группа)	ложноотрицательная (4-я группа)
Интраоперационный	208	6	1	15
На следующие сутки	221	6	1	2

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей чувствительности, специфичности и точности исследования ПТГ

ПТГ	Чувствительность, %	Специфичность, %	Предсказательная ценность положительного результата, %	Предсказательная ценность отрицательного результата, %	Диагностическая точность исследования, %
Интраоперационный	93,3	85,7	99,5	28,6	93
На следующие сутки	99,1	85,7	99,5	75	98,7

в позднем послеоперационном периоде постепенно снижался и нормализовался в период от 3 дней до 18 мес. У всех пациентов этой группы за время динамического наблюдения отмечался регресс клинических проявлений ПГПТ. Ни у одного больного не выявлено рецидива заболевания. Замедленное снижение уровня ПТГ, по-видимому, объясняется вариабельностью периода полужизни ПТГ в ранние сроки после операции, а также так называемым феноменом “голодных костей”.

В табл. 3 представлены данные о чувствительности, специфичности и точности исследования интраоперационного ПТГ.

Выводы

1. Как видно из результатов исследования, метод интраоперационного определения ПТГ в лечении ПГПТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет ориентироваться на его показатели при выборе операционной стратегии в хирургическом лечении ПГПТ, особенно при неоднозначных топических дооперационных данных.

2. Высокая предсказательная ценность положительного результата исследования, а также высокая диагностическая точность интраоперационного определения ПТГ позволяют рекомендовать его в качестве простого и надежного метода контроля адекватности оперативного вмешательства и критерия успешного хирургического лечения пациентов с ПГПТ.

Список литературы

1. *Duh Q.I., Clark O.H.* Surgical approach to hyperparathyroidism (bilateral ap-proach). In: Textbook of Endocrine Surgery, ed. 1, ch. 44. Eds O.-H. Clark, Q.-I. Duh. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997. 357–363.
2. *Chen H., Zeiger M.A., Gordon Ta, Udelsman R.* Parathyroidectomy in Maryland: effects on an endocrine center. Surgery 1996; 120: 948–953.
3. *Eigelberger M.S., Clark O.H.* Surgical approaches to primary hyperparathyroid-ism. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 2000; 29: 479–502.
4. *Sosa J.A., Powe N.R., Levine M.A.* et al. Profile of a clinical practice: thresholds for surgery and surgical outcomes for patients with primary hyperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83: 2658–2665.
5. *Nussbaum S.R., Thomson A.R., Hutcheson K.A.* et al. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. Surgery 1988; 104: 1121–1127.
6. *Irvin G.L., Dembrow V.D., Prudhomme D.L.* Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. Am. J. Surg. 1991; 162: 299–302.
7. *Molinari A.S., Irvin G.L., Deriso G.T.* et al. Incidence of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism determined by parathyroid hormone secretion. Surgery 1996; 120: 934–937.
8. *Sokoll L.J., Drew H., Udelsman R.* Intraoperative parathyroid hormone analysis: a study of 200 consecutive cases. Clin. Chem. 2000; 46: 1662–1668.
9. *Miccoli P., Berti P., Conte M.* et al. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy: lesson learned from 137 cases. J. Am. Coll. Surg. 2000; 191:613–618.
10. *Carty S.E., Worsley J., Virji M.A.* et al. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT 99m-Tc-sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. Surgery 1997; 122:1107–1116.
11. *Garner S.C., Leight G.S. Jr.* Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism. Surgery 1999; 126: 1132–1138.
12. *Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L.* The endocrine system. In: Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L., eds. Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co., 1994. 1125–1128.
13. *Bringham F.R., Demay M.B., Kronenberg H.M.* Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg H.M., Larsen P.R., eds. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co., 1998:ch. 24.
14. *Baillie G.R.* Why do different PTH assays give different results? Medfacts Drug. Inf. Dial. Units. 2000; 2:1–2.
15. *Endres D.B., Rude R.K.* Mineral and bone metabolism. In: Burtis C.A., Ashwood E.R., eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co., 1999. 1349–1457.

16. *Bergenfelz A., Ahrén B.* Intraoperative secretion of intact parathyroid hormone and aminoterminal parathyroid hormone fragments from normal parathyroid glands associated with solitary parathyroid adenoma. *World J. Surg.* 1997; 21: 30–35.
17. *Brossard J.H., Cloutier M., Roy L.* et al. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3923–3929.
18. *Goltzman D., Gomolin H., DeLean A.* et al. Discordant disappearance of bioactive and immunoreactive parathyroid hormone after parathyroidectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984; 58: 70–75.
19. *Tonelli F., Spini S., Tommasi M.* et al. Intraoperative parathormone measurement in patients with multiple endocrine neoplasia type I syndrome and hyperparathyroidism. *World J. Surg.* 2000; 24: 556–563.
20. *Lepage R., Roy R., Brossard J.H.* et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin. Chem.* 1998; 44: 805–809.
21. *Juppner H., Potts J.T. Jr.* Immunoassays for the detection of parathyroid hormone. *J. Bone Miner. Res.* 2002; 17: N81–86.
22. *John M.R., Goodman W.G., Gao P.* et al. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not aminoterminal truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 4287–4290.
23. *Brown R.C., Aston J.P., Weeks I., Woodhead J.S.* Circulating intact parathyroid hormone measured by a two-site immunochemiluminometric assay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 65: 407–414.
24. *Locchi F., Tommasi M., Brandi M. L.* et al. The importance of the unsuppressed glands in the study of intact parathyroid hormone disappearance after parathyroid adenectomy. *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 144: 353–362.
25. *Davies C., Demeure M.J., John A.St., Edis A.J.* Study of intact (1-84) parathyroid hormone secretion in patients undergoing parathyroidectomy. *World J. Surg.* 1990; 14: 355–360.
26. *Brasier A.R., Wang C., Nussbaum S.R.* Recovery of parathyroid hormone secretion after parathyroid adenectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66: 495–500.
27. *Baillie G.R.* Why do different PTH assays give different results? *Medfacts Drug. Inf. Dial. Units* 2000; 2:1–2.
28. *Udelsman R., Donovan P.I., Sokoll L.* One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann. Surg.* 2000; 232: 331–339.
29. *Bergenfelz A., Isaksson A., Lindblom P.* et al. Measurement of parathyroid hormone in patients with primary hyperparathyroidism undergoing first and reoperative surgery. *Br. J. Surg.* 1998; 85: 1129–1132.
30. *Proye C.A., Goropoulos A., Franz C.* et al. Usefulness and limits of quick intraoperative measurements of intact (1-84) parathyroid hormone in surgical management of hyperparathyroidism: sequential measurements in patients with multiglandular disease. *Surgery.* 1991; 110: 1035–1042.
31. *Irvin G.L. 3rd, Deriso G.T. 3rd.* A new practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am. J. Surg.* 1994; 168: 466–468.
32. *Carneiro D.M., Irvin G.L.* New point-of-care intraoperative parathyroid hormone assay for intraoperative guidance in parathyroidectomy. *World J. Surg.* 2002; 26: 1074–1077.
33. *Carneiro D.M., Irvin G.L.* Late parathyroid function after successful parathyroidectomy guided by intraoperative hormone assay (QPTH) compared with the standard bilateral neck exploration. *Surgery* 2000; 128: 925–929.
34. *Inabnet W.B. 3rd, Dakin G.F., Haber R.S.* et al. Targeted parathyroidectomy in the era of intraoperative parathormone monitoring. *World J. Surg.* 2002; 26: 921–925.
35. *Vignali E., Picone A., Materazzi G.* et al. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 146: 783–738.
36. *Hallfeldt K.K., Trupka A., Gallwas J.* et al. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy and intraoperative parathyroid hormone monitoring: the first 36 cases and some pitfalls. *Surg. Endosc.* 2002; 16: 1759–1763.
37. *Agarwal G., Barakate M.S., Robinson B.* et al. Intraoperative quick parathyroid hormone versus same-day parathyroid hormone testing for minimally invasive parathyroidectomy: a cost-effectiveness study. *Surgery* 2001; 130: 963–970.
38. *Mandell D.L., Genden E.M., Mechanick J.I.* et al. The influence of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the surgical management of hyperparathyroidism. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001; 127: 821–827.
39. *Jaskowiak N.T., Sugg S.L., Helke J.* et al. Pitfalls of intraoperative quick parathyroid hormone monitoring and gamma probe localization in surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch. Surg.* 2002; 137: 659–668.
40. *Trupka A., Hallfeldt K., Horn K.* et al. Intraoperative monitoring of intact parathyroid hormone (iPTH) in surgery of primary hyperparathyroidism with a new rapid test. *Chirurgia* 2001; 72: 578–583.
41. *Hallfeldt K., Trupka A., Gallwas J.* et al. Intraoperative monitoring of intact parathyroid hormone during surgery for primary hyperparathyroidism. *Zentralbl. Chir.* 2002; 127: 448–452.
42. *Libutti S.K., Alexander H.R., Sampson M.L.* et al. Kinetic analysis of the rapid intraoperative parathyroid hormone assay in patients during operation for hyperparathyroidism. *Surgery* 1999; 126: 1145–1150.
43. *Mozzon M., Pierre-E Mortier, Paul M. Jacob* et al. Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism: The Case for Giving up Quick Intraoperative PTH Assay in Favor of Routine PTH Measurement the Morning After. *Ann. Surg.* 2004; 240 (6): 949–954.
44. *Miura D., Wada N., Arici C.* et al. Does intraoperative quick PTH assay improve the results of parathyroidectomy? *World J. Surg.* 2002; 26: 926.