

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Прокофьева
Наталья Александровна

**Оптимизация диагностики и тактики хирургического лечения пациентов с
первичным гиперпаратиреозом**

3.1.9 – хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор И.В. Макаров

Самара – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Определение, выявляемость, распространенность первичного гиперпаратиреоза.....	12
1.2. Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза.....	20
1.3. Особенности диагностики первичного гиперпаратиреоза.....	24
1.4. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Общая характеристика пациентов и дизайн исследования.....	41
2.2. Методы обследования и алгоритм диагностики первичного гиперпаратиреоза	48
2.3. Новые способы биохимической лабораторной диагностики первичного гиперпаратиреоза.....	50
2.4. Методы топической диагностики первичного гиперпаратиреоза.....	54
2.5. 3D-моделирование в топической диагностике первичного гиперпаратиреоза.....	59
2.6. Хирургическое лечение пациентов с первичным гиперпаратиреозом.....	62
2.7. Оценка отдаленных результатов лечения и качества жизни оперированных пациентов	67
2.8. Статистический анализ полученных результатов.....	69
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	71
3.1. Оценка лабораторных биохимических показателей первичного гиперпаратиреоза до оперативного лечения.....	71
3.2. Результаты хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом.....	86
3.3. Оценка лабораторных биохимических показателей первичного гиперпаратиреоза после оперативного лечения.....	99

3.3.1. Лабораторные биохимические показатели первичного гиперпаратиреоза в группах сравнения после оперативного лечения.....	101
3.3.2. Лабораторные биохимические показатели в группах пациентов с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ и изолированным поражением ОЩЖ после оперативного лечения.....	107
3.4. Полученные результаты с использованием новых интегральных показателей.....	112
3.4.1. Эффективность новых интегральных показателей в группах сравнения.....	116
3.5. Результаты использования 3D-моделирования в хирургическом лечении пациентов с первичным гиперпаратиреозом.....	122
3.6. Новый лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом.....	123
Глава 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ.....	128
4.1. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с ПГПТ в сравниваемых группах.....	128
4.2. Оценка качества жизни пациентов в сравниваемых группах.....	133
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	137
ВЫВОДЫ.....	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	154
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	155
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	159
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	181

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Исследование проблемы первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) является одним из наиболее актуальных направлений современной эндокринологии и эндокринной хирургии. ПГПТ требует особого подхода, как в диагностике, так и в лечении, так как является одной из наиболее сложных нозологий в хирургической эндокринологии, занимая третье место по распространенности среди эндокринных заболеваний (Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др., 2021). Заболеваемость достигает 18,8 случаев на 10000 человек. Распространенность в популяции составляет около 0,86-1% (John P. Bilezikian, 2018).

Лабораторная диагностика лежит в основе своевременного широкого выявления заболевания в популяции. Выявление гиперкальциемии (ГК) у населения является наиболее эффективным методом ранней диагностики ПГПТ (John P. Bilezikian, 2018 г.; Яневская Л.Г., Каронова Т.Л., Слепцов И.В. и др., 2021). Наиболее типичными биохимическими критериями диагноза ПГПТ являются: повышенный уровень паратгормона (ПТГ), повышенный уровень общего/ионизированного кальция (Ca) в плазме крови, низкий уровень фосфора (P) (Van der Plas W.Y., Noltes M.E., Schaeffers A.W. et al, 2019). При этом научных работ, посвященных преимуществам ранней диагностики ПГПТ, выявлению количественной, математической зависимости показателей друг от друга и оценке фосфорно-кальциевого обмена при ПГПТ в целом немного.

С улучшением лабораторной диагностики возросла выявляемость ПГПТ, но осталась проблемой топическая визуализация пораженных околощитовидных желез (ОЩЖ). Ни один из существующих методов инструментальной диагностики не позволяет в 100% случаях указать их точное место расположения, а в случае множественного поражения диагностика увеличенных желез и аденом ОЩЖ становится еще более проблематичной (Александров Ю.К., Оралов Д.В., 2017 г.; Parks K.A., Parks C.G., Onwuameze O.E., 2020 г.; Karen Tsai, Tom Z. Liang, Edward G. Grant, Mark S., 2020).

Единственным радикальным и обоснованным методом лечения ПГПТ является паратиреоидэктомия (ПЭ) (Меньков А.В. и соавт., 2017, Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др., 2021; Bilezikian J.P., Khan A.A., Silverberg S.J. et al., 2022). В связи с этим, хирургическая тактика, объем и способ оперативного вмешательства во многом зависит от первичной визуализации измененных ОЩЖ (Александров Ю.К., Пампутис С.Н, 2019; Cunha-Bezerra P., Vieira R., Amaral F. et al. 2018).

Разработка алгоритма диагностики ПГПТ, а также точная предоперационная топическая диагностика аденом ОЩЖ с возможностью прогнозирования результатов хирургического лечения на дооперационном этапе, является актуальной для современной эндокринной хирургии и открывает перспективы для оптимизации диагностики и хирургического лечения пациентов с ПГПТ.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время остаются нерешенными вопросы ранней диагностики и тактики лечения пациентов с ПГПТ. Усложняет ситуацию большое разнообразие клинических проявлений, увеличение количества так называемых стертых форм заболевания (Мокрышева Н. Г., 2018; Luigi P. et al, 2019).

Особый интерес представляет нормокальциемическая форма ПГПТ (Кравчун Н. А. с соавт., 2015; Nemn M. M. et al, 2020, Мокрышева Н. Г., 2021). К настоящему времени очень мало известно о фактической распространенности этой формы заболевания, отсутствуют клинические рекомендации, нет единого мнения о выборе лечебной тактики больных (Черенько С. М., 2015, Diaz-Soto G. et al, 2018).

С точки зрения хирургической тактики важное место принадлежит топической диагностике с непременно первичной визуализацией измененных околощитовидных желез (Захарова Н. М. с соавт., 2019). «Золотым» стандартом считается применение двух взаимодополняющих методов: УЗИ и сцинтиграфии (Дедов И. И. с соавт., 2021). Однако все известные способы исследования аденом ОЩЖ (УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфия) не позволяют со 100% точностью голотопически и синтопически диагностировать точное местоположение

пораженных ОЦЖ (Walsh J, Gittoes N, Selby P, 2019; Cavalier E, Plebani M, Delanaye P, Souberbielle JC, 2020).

В настоящее время выбор тактики лечения пациентов с ПГПТ не регламентирован и основывается на опыте и умении хирурга, а также на основании индивидуальных особенностей больного (Bruce J., 2019).

Единственным радикальным и обоснованным методом лечения является хирургический (Garrel R. et al, 2016; Mehrabibahar M. et al, 2017).

Традиционной считается паратиреоидэктомия с ревизией четырех ОЦЖ (Долидзе Д. Д. с соавт., 2018; Laird A.M. et al, 2016). Тем не менее, не существует единых подходов к объему и способу выполнения оперативного пособия, поскольку методика выполнения ПЭ претерпевает изменения (Меньков А.В. и соавт., 2015, Кузнецов Н. С. с соавт., 2018, Слепцов И. В. с соавт., 2019, Ромащенко П.Н. и соавт., 2020).

Несмотря на проводимые исследования во всем мире, ПГПТ является клинической проблемой. Остается много открытых вопросов, связанных с лабораторной и топической диагностикой, выбором метода оперативного лечения больных. В связи с этим необходимость совершенствования существующих подходов к выявлению ПГПТ, верификации диагноза, разработке новых методов диагностики и лечения больных с ПГПТ остаются крайне актуальными (Долидзе Д. Д., 2021).

Данные нерешенные проблемы диагностики и лечения пациентов с ПГПТ и легли в основу нашего научного исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов диагностики и хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом путем внедрения количественных критериев оценки фосфорно-кальциевого обмена и совершенствования топической диагностики аденом околощитовидных желез.

Задачи исследования.

1. Разработать и применить методы количественной оценки и контроля биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена, позволяющие оценить функцию околощитовидных желез, наличие или отсутствие первичного гиперпаратиреоза, а также эффективность проведенного лечения.
2. Предложить способ топической диагностики аденом околощитовидных желез с использованием предоперационного 3D-моделирования и аппаратно-программного комплекса «Автоплан».
3. Выявить особенности диагностики и тактики хирургического лечения пациентов при сочетанном поражении щитовидной железы и околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе.
4. Оценить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения и качество жизни пациентов с различными формами первичного гиперпаратиреоза.
5. Разработать лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

Научная новизна

Впервые для комплексной лабораторной оценки фосфорно-кальциевого обмена и биохимической диагностики первичного гиперпаратиреоза предложены два интегральных показателя, позволяющие выявить нарушения функции околощитовидных желез, подтвердить или опровергнуть наличие первичного гиперпаратиреоза, а также оценить эффективность проведенного лечения (патенты РФ на изобретения № 2730997 и № 2730999 от 26.08.2020).

Впервые разработан способ предоперационной топической диагностики и визуализации аденом околощитовидных желез путем создания 3D-модели на основе КТ и МРТ исследований шеи (патент РФ на изобретение № 2688804 от 22.05.2019).

Предложен новый лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

Теоретическая и практическая значимость

Предлагаемые новые способы интегральной биохимической оценки позволяют достоверно прогнозировать наличие или отсутствие первичного гиперпаратиреоза. В силу доступности, простоты, неинвазивности и информативности они могут широко использоваться для диагностики заболевания как в поликлинических условиях, так и в условиях стационара, а также могут служить способами количественной оценки эффективности проведенного лечения, как в раннем, так и в отдаленном периодах у этой категории пациентов.

Предоперационное 3D-моделирование на базе КТ и/или МРТ - исследований органов шеи с использованием аппаратно-программного комплекса «Автоплан» облегчает нахождение аденом околощитовидных желез.

Предложенный лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом позволяет улучшить ближайшие и отдалённые результаты хирургического лечения пациентов.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по лечению пациентов с ПГПТ, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования. Объектом исследования стали пациенты с ПГПТ. В процессе работы были использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования, 3-D модели анатомических образований шей, методы статистического анализа. Математическую обработку данных проводили с использованием современных компьютерных технологий.

Положения, выносимые на защиту

1. Предложенные интегральные показатели биохимической оценки фосфорно-кальциевого обмена: индекс первичного гиперпаратиреоза ($I_{ПГПТ}$) и коэффициент первичного гиперпаратиреоза ($K_{ПГПТ}$) являются достоверными

показателями количественной оценки функции околощитовидных желез, позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз первичного гиперпаратиреоза, оценить эффективность проведенного лечения.

2. Использование предоперационного 3D-моделирования позволяет повысить результативность топической диагностики - голотопически и синтопически диагностировать точное местоположение пораженных околощитовидных желез, что облегчает их обнаружение и удаление.

3. Предложенный лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов позволяет оптимизировать лечебно-диагностическую тактику и улучшить результаты хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

Степень достоверности результатов работы

Полученные выводы и научные результаты подтверждены 102 клиническим наблюдением, использованием информативных и современных методов исследования, а также статистической обработкой данных.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены на Самарском областном хирургическом обществе - региональном отделении РОХ (Самара, 2017, 2019, 2020 гг.); на XXIX Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с участием эндокринологов «Калининские чтения» (25-26.10.2019, г. Казань); на XXX Российском симпозиуме с международным участием по хирургической эндокринологии «Калининские чтения» (05.12.2020, г. Ярославль); на 5 межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии. Сила научных достижений» (13-14.11.2020); на XXXI Российском симпозиуме с международным участием по хирургической эндокринологии «Калининские чтения» (8-9.10.2021, г. Ярославль); на XIII Съезде хирургов России (2021, г. Москва); на вебинаре в рамках АЭХ и РОХ «Диагностика и хирургическое лечение гиперпаратиреоза» (16.02.2022, г. Самара (онлайн)); на III съезде хирургов ПФО (07.10.2022, г. Нижний Новгород); на всероссийском медицинском форуме «Инновационные технологии в клинической медицине», 2-й международной научно-практической

конференции «3D-технологии в клинической анатомии и медицине» (08.09.2022, г. Самара); на XXXII Российском симпозиуме по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения» (2022, г. Челябинск).

Личный вклад автора

Автором лично сформулированы цель и задачи исследования, построен его дизайн, осуществлен подробный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, обоснован выбор используемых методик, проведена статистическая обработка полученных данных. Личное участие автора заключалось в организации клинических и лабораторных обследований пациентов, участии в выполнении оперативных вмешательств, непосредственном ведении больных в послеоперационном периоде. Анализ, изложение полученных данных и их интерпретация, а также формулировка выводов и практических рекомендаций для дальнейшего практического использования и внедрения их в образовательную и лечебно-диагностическую деятельность выполнены автором лично.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой НИР кафедры хирургических болезней № 1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России: диагностика и хирургическое лечение заболеваний эндокринных органов (регистрационный номер АААА-А20-120102990048-0 от 29.10.2020)

Обоснование соответствия диссертации паспорту научной специальности

Работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9 – Хирургия, а именно: разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний; экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Внедрение результатов исследования в практику

Методы диагностики и лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом, созданные в ходе диссертационного исследования, внедрены в повседневную

работу хирургического стационара ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД» – Медицина» города Самара».

Результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе на кафедре общей хирургии и хирургических болезней ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава РФ.

Публикации по теме диссертационного исследования

По теме диссертации опубликовано 16 работ, из них 8 входят в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 работа включена в Перечень рецензируемых научных изданий Scopus. Получены 3 патента РФ на изобретения.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование представлено на 182 страницах и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы и практические рекомендации. Работа иллюстрирована 41 таблицей и 35 рисунками. Библиографический список включает 170 (92 отечественных и 78 иностранных) источников.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, выявляемость, распространенность и клинические проявления первичного гиперпаратиреоза

ПГПТ – эндокринное заболевание, вызываемое опухолевым или гиперпластическим изменением одной или нескольких ОЩЖ, сопровождаемое избыточной секрецией ПТГ при повышенном или верхне-нормальном уровне кальция крови и характеризующееся выраженным нарушением кальций-фосфорного гомеостаза [59, 61].

ПГПТ может проявляться симптоматически (манифестная форма заболевания) либо протекать бессимптомно. В 85-90% случаев ПГПТ – спорадическое заболевание, этиология которого остается неизвестной. Помимо возраста и пола фактором, увеличивающим риск, считается облучение области шеи. В большинстве случаев выявляется солитарная аденома (80-85%), реже – гиперплазии/множественные аденомы (15-20%) и карциномы ОЩЖ (0,7-5%) [10, 17, 47, 52, 59, 64, 84, 113].

Генетически детерминированные формы ПГПТ, по разным данным, встречаются от 5 до 15% случаев и связаны с герминальными мутациями генов MEN1, HRPT2, CDC73, CASR, PTH или ингибиторами циклин-зависимых киназ – CDKIs (CDKN-1A/1B/2B/2C) и некоторыми другими.

Согласно данным литературы, в спорадических случаях заболевания ведущая роль отводится соматическим мутациям гена MEN1 (около 35%), в 10% определяются мутации в других генах, например, RET, EZH2, POT1 и пр. Группу риска наследственных форм заболевания составляют пациенты моложе 40 лет с множественным поражением ОЩЖ [10, 19, 26, 54, 130, 159].

Некоторые молекулярно-генетические исследования продемонстрировали значимость избыточной экспрессии онкогенов CCND1 или PRAD1 (регуляторов клеточного цикла) для спорадических опухолей ОЩЖ, способствующих росту и делению клеток. Ген белка PRAD1 и циклин D1 избыточно экспрессируются в аденомах ОЩЖ [10, 19].

ПГПТ требует особого подхода в диагностике и лечении, так как является одной из наиболее сложных нозологий в хирургической эндокринологии. Клинически проявляется многосимптомной картиной, вовлекающей в патологический процесс различные органы и системы, что приводит к существенному снижению качества жизни и инвалидизации пациентов [59, 63, 66, 124].

Заболеваемость может достигать 18,8 случаев на 10000 человек. Распространенность в популяции составляет около 0,86-1%. [61, 116, 124, 168, 170].

Увеличение заболеваемости ПГПТ в последние десятилетия, особенно в развитых странах, объясняется внедрением в 70-х годах прошлого века в США и странах Западной Европы в медицинскую практику автоматических биохимических анализаторов крови, а к числу обязательных определяемых лабораторных показателей был отнесен, в том числе и общий кальций. Такой инновационный диагностический подход привел к неожиданному выявлению значительного числа лиц с бессимптомным, на первый взгляд, течением ПГПТ [97, 109, 135]. Заболеваемость ПГПТ выросла в несколько раз, что объяснялось обследованием ранее накопившихся в популяции лиц с мало- и бессимптомными формами такой патологии.

Нет никаких сомнений в широкой распространенности ПГПТ: он занимает 3-е место среди патологии эндокринной системы после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы, а некоторые авторы считают ПГПТ одной из самых частых эндокринных болезней в мире [60, 63, 98, 124]. Однако отсутствие крупных многоцентровых исследований, основанных на единых критериях диагностики, приводит к значительным колебаниям эпидемиологических данных в разных странах. По мнению Российских ученых из ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России ПГПТ относится к социально значимым проблемам [60, 61, 63].

Данные последних исследований демонстрируют, что у пациентов с ПГПТ имеется высокий риск преждевременной смерти и инвалидности независимо от

формы заболевания [58, 61, 63, 83, 92]. К осложнениям ПГПТ относятся низкотравматические переломы, рецидивирующий нефролитиаз, а также метаболические нарушения во многих органах и системах. Так, в результате ряда исследований обнаружено, что ПГПТ сопряжен с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность [75, 76, 77, 81, 83, 149]. Также, у этой группы пациентов отмечается повышенная частота развития ожирения и сахарного диабета второго типа [9].

Долгое время ПГПТ рассматривался во врачебной среде как редкое и тяжелое заболевание, но после ряда популяционных исследований с определением уровня кальция крови представление об эпидемиологии и клинической картине этого заболевания претерпело значительные изменения. В настоящее время большинство случаев ПГПТ составляют бессимптомные формы, которые требуют от специалистов повышенного внимания и длительного наблюдения, а также принятия решений по тактике ведения данных пациентов (консервативное или оперативное лечение) [63, 92, 97, 109].

В связи с отсутствием в развивающихся странах целевой программы по скринингу ПГПТ многие случаи остаются не диагностированными, что негативно влияет на качество и продолжительность жизни этих лиц [111, 114, 168]. Таким образом, сегодня все больше возрастает необходимость повышения осведомленности врачей разных специальностей об эпидемиологии и клинической картине ПГПТ, а также выявления групп риска и разработка более подробных алгоритмов обследования и диагностики таких пациентов.

Мировая распространенность первичного гиперпаратиреоза

В «доскрининговую эру» (1965-1973) заболеваемость ПГПТ в США (г. Рочестер) составляла 15 случаев на 100 тыс. человеко-лет. Однако после внедрения анализа уровня кальция крови в алгоритм рутинного биохимического обследования в июле 1974 г. заболеваемость увеличилась более чем в 7 раз – до 112 на 100 тыс. человеко-лет [168]. Столь значительный рост новых случаев ПГПТ был обусловлен широким выявлением малосимптомных и бессимптомных

форм, составляющих, по данным разных авторов, до 80% всех случаев заболевания [97, 115, 135, 136].

Далее «эпидемия» ПГПТ началась и в странах Европы, где было выполнено несколько крупных исследований в области эпидемиологии этого заболевания [116, 135]. В Шотландии в период с 1997 по 2006 гг. было проведено проспективное исследование, основанное на скрининге уровня кальция крови у всех жителей старше 20 лет. За десятилетний период исследования диагноз первичного гиперпаратиреоза был подтвержден у 2709 человек (1918 женщин (70,8%) и 791 мужчина (29,2%)). Распространенность диагностированного ПГПТ увеличилась более чем в 3,5 раза – с 1,82 на 1000 человек в 1997 г. до 6,72 на 1000 человек в 2006 г., что, вероятно, и было связано с улучшением диагностики. Заболеваемость ПГПТ составила в разные годы от 4,13 до 11,3 случаев на 10 тыс. жителей. Также авторы отметили, что распространенность ПГПТ увеличивалась с возрастом, а пик заболеваемости приходился на период 60-70 лет. Соотношение между женщинами и мужчинами с ПГПТ составляло 2:1 в возрасте 40-49 лет и повышалось до 4:1 у лиц старше 80 лет [114, 124, 168].

По данным Richert L. и соавт., в период с 2000 по 2004 гг. в Швейцарии были госпитализированы 3502 пациента с ПГПТ, из них первичный диагноз данного заболевания был установлен лишь в 40% случаев [124]. Заболеваемость ПГПТ составила 3,2 на 100 тыс. жителей, а распространенность среди всех госпитализированных в связи с различными заболеваниями лиц в клинику Швейцарии в эти годы составила 43,8 случая на 100 тыс. человек. Распространенность ПГПТ увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений у лиц 80 лет и старше – 63,7 на 100 тыс. жителей. У детей и подростков (от 0 до 19 лет) частота госпитализаций была самой низкой и составила 0,5 на 100 тыс. жителей, у пациентов от 20 до 49 лет – 2,1 случай на 100 тыс. жителей, а среди лиц старше 50 лет – 21,6 случаев на 100 тыс. жителей. Тенденция преобладания частоты госпитализаций была отмечена у женщин и имела место среди пациентов 50 лет и старше, где это соотношение уже составило 3:1 (у женщин – 31,6 случая на 100 тыс. жителей и у мужчин – 9,7 случая на 100 тыс.

жителей), но соотношение мужчины /женщины в группе лиц моложе 50 лет было не столь значительным (1,9 случая к 1,2 случая на 100 тыс. жителей соответственно) [124, 168].

В Австрии в восьмилетнем исследовании (1983-1990 гг.) с участием 45217 госпитализированных пациентов устойчивая гиперкальциемия имела место у 124 (0,3%) человек. При дальнейшем клиническом и биохимическом обследовании диагноз ПГПТ был установлен у 40 человек (32%), а заболеваемость ПГПТ составила 89,6 на 100 тыс. пациентов в год. Заболеваемость ПГПТ у женщин и мужчин, так же, как и в других исследованиях, значительно различалась – 124,2 против 31,5 на 100 тыс. человек соответственно. Самый высокий уровень заболеваемости был обнаружен у женщин старше 66 лет (268,8 на 100 000 человек) [124].

По данным другого популяционного исследования, выполненного в Дании распространенность ПГПТ составила от 0,4 до 1% у взрослых и достигала 3% у женщин старше 60 лет. Показатель заболеваемости составил около 25-30 новых случаев на 100 тыс. взрослых в год. У женщин старше 60 лет заболеваемость приближалась к 200 случаям на 100 тыс. населения [124, 168].

Исследования, основанные на скрининге уровня кальциемии, проведенные в Швеции в 1976-2002 гг., также продемонстрировали достаточно высокую распространенность ПГПТ среди женщин в период менопаузы (55-75 лет) – около 2,1% [115, 124].

Следует отметить, что в странах Африки и Азии распространенность ПГПТ намного меньше, чем в других странах. По данным исследования в Пекине (Китай) распространенность ПГПТ составила 0,204% [170]. В странах Южной Африки – 1 случай на 1 тыс. жителей [168]. По данным исследований в Индии и Японии, частота ПГПТ остается недооцененной и в большинстве случаев это заболевание выявляется на стадии костных и почечных осложнений, однако следует иметь в виду, что манифестация заболевания наступает в этой популяции в более молодом возрасте [168].

Распространенность первичного гиперпаратиреоза в Российской Федерации

В России до начала XXI века проблема эпидемиологии ПГПТ была малоизученной в связи с отсутствием крупномасштабных клинических исследований, а также в связи с невозможностью выполнения на регулярной основе анализа на кальций крови в процессе рутинного биохимического обследования пациентов. Долгое время большинство научных работ в России описывали лишь осложненные формы ПГПТ на базе малых групп прооперированных пациентов, что не позволяло оценить истинную распространенность заболевания. Изучению различных аспектов ПГПТ были посвящены работы Е.И. Корхова (1960), А.Л. Стуккея (1966), О.П. Тиктинского и его сотрудников (1972, 1976, 1985), О.В. Николаева и В.Н. Таркаевой (1974), А.С. Игнатъевой и соавт. (1978, 1983), Е.Г. Цариковской и соавт. (1978,1979), А.П. Калининой и соавт. (1990, 1992) [20, 60, 63].

Из 183 пациентов, направленных в клинику госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.И. Павлова с подозрением на ПГПТ или наблюдавшихся в других лечебных учреждениях в период с 1961 по 1994 г., диагноз был подтвержден у 107 пациентов во время операции. Среди обследуемых также преобладали женщины (75,7%). Возраст больных колебался от 10 до 69 лет, составляя, в среднем, 45 лет [60]. Д.А. Цациев обследовал 36 пациентов с ПГПТ в период с 1999 по 2008 гг., более 80% заболевание выявляли у лиц женского пола. Длительность симптомов ПГПТ составила $6,8 \pm 3,1$ лет [20, 60, 92]. Пархисенко Ю.А. и соавт. в своих публикациях отметили, что в период с 2003 по 2006 гг. 1080 пациентов были направлены на консультацию в областную больницу Воронежской области с предположительным диагнозом ПГПТ. У 80 пациентов был выявлен ПГПТ, из них 75% пациентов были оперированы, но до 2003 г. в этой же клинике наблюдали всего 3 пациентов с ПГПТ [20, 60].

Первые объективные данные о распространенности ПГПТ в России были получены в крупном исследовании, проведенном в период 1990-2009 гг. на базе ФГУ ЭНЦ в Москве, где была создана первая электронная база данных пациентов

с ПГПТ [60]. В исследование был включен 561 пациент из Москвы, Московской обл. и 53-х регионов России. В 2010 г. по результатам анализа этой базы данных выявили, что ПГПТ наиболее часто диагностировали в Москве – 0,042 на 1 тыс. взрослого населения, а также в Московской области и Краснодарском крае – 0,01 на 1 тыс. В остальных регионах (Тюменская область (n=28), Томская область (n=3), Ростовская область (n=10), Республика Карелия (n=5), Ульяновская область (n=4) и др.) распространенность ПГПТ была значительно ниже – менее 0,009 на 1 тыс. населения.

Однако в ряде регионов (Иркутск, Ставрополь, Московская область, Санкт-Петербург, Воронеж) количество пациентов с ПГПТ, возможно, было несколько выше, что может быть связано с автономной активностью хирургических клиник, различных ведомственных медицинских учреждений с квалифицированной и хорошо оснащенной клинической базой [20, 60]. По окончании этого исследования заключили, что заболеваемость ПГПТ в Москве в 2007 г. составляла 6,8 на 1 млн. взрослого населения, что значительно меньше данных зарубежных исследований.

Распространенность ПГПТ в Москве в 2007 г. составила 2,42 на 100 тыс. взрослого населения, в 2008 г. – 2,8 на 100 тыс., а в 2009 г. – 3,1 на 100 тыс. взрослого населения, что также не соответствует уровню заболеваемости в других странах (от 0,5 до 34 случаев на 1000 жителей). Среди пациентов с ПГПТ преобладали женщины (соотношение мужчин и женщин в среднем составляло 1:8). Пик заболеваемости приходился на период 50-60 лет, средний возраст составил 54 года [20, 21, 23, 60].

Также пилотные скрининговые исследования уровня кальция крови проводились в период с 2005 по 2017 гг. на независимых выборках взрослых жителей четырех регионов России, различных по своим экологическим и социальным условиям: Сургут (n=191, группа 1), Иркутск (n=243, группа 2), Москва (n=499, группа 3), Московская область (n=675, группа 4). Частота гиперкальциемии по группам составила 9%, 5%, 3% и 1% случаев соответственно, составляя в среднем около 3% (51/1608). Эти результаты соответствуют

американским эпидемиологическим данным, где повышение кальция сыворотки крови выявлялось в 2,7% случаев.

По результатам анализа 1914 пациентов с ПГПТ (Российский регистр пациентов с первичным гиперпаратиреозом) на декабрь 2017 года наблюдается возрастание распространенности заболевания [60, 92]. В 2017 в г. Москве она составила 13 случаев на 100 000 взрослого населения (2016 год – 5,6 случаев, на 2010 год – 4 случая на 100 000 взрослого населения). По Московской области распространенность ПГПТ составила 3,4 случаев на 100 000 взрослого населения (по сравнению с 2014 годом – 0,25 случаев). Несмотря на повышение распространенности, полученные данные, не соответствуют частоте гиперкальциемии, обнаруженной по данным пилотного скрининга уровня кальция среди взрослого населения.

Выявляемость ПГПТ в Российской Федерации в целом составила 1,3 случая на 100 000 населения. Пациенты из г. Москвы и Московской области пока составляют $\frac{2}{3}$ оптимизированной базы данных. Средний возраст пациентов на момент установки диагноза составил $55,6 \pm 10$ лет. Наибольшее количество случаев выявлено в возрасте 50-59 лет (31,89%) и 60-69 лет (27,85%). Всего в 9,3% (178/1914) случаев ПГПТ зарегистрирован у мужчин. В группе старше 30 лет соотношение мужчин к женщинам составляет 1:5, а в возрасте 50 лет число мужчин меньше числа женщин в 16 раз. Получены сопоставимые с данными зарубежных работ результаты по выявлению ПГПТ у женщин: в 79% (1373/1736) случаев ПГПТ выявляется после наступления менопаузы (средний возраст $59 \pm 8,2$ года). Таким образом, основную часть всех пациентов с ПГПТ в России составляют женщины в менопаузе (71,7% случаев) [20, 21, 60, 63].

По результатам работы регистра и определения пациентов с первичным гиперпаратиреозом в РФ в 2017 г. сохраняется рост выявляемости заболевания. За последние 5 лет в регионах РФ доступность определения кальциемии возросла, что дает возможность проведения ранней диагностики мягкой формы ПГПТ и начала наблюдения до развития серьезных осложнений. Однако на данный

момент все еще превалирует выявление случаев с развернутой клинической картиной осложнений.

При этом заболеваемость ПГПТ увеличивается, что связано с несколькими факторами. Так, И.И. Дедов и соавт., считают, что увеличение заболеваемости связано с большим выявлением мягкой формы ПГПТ [20]. М.Б. Анциферов и др. (2014) и Н.Т. Рихсиева и др. (2016) указывают, что заболеваемость ПГПТ увеличивается с возрастом, но может встречаться среди пациентов всех возрастов, включая детей [26, 55, 60]. Считается, что женщины болеют в 3-4 раза чаще [20, 60, 61], а пик заболеваемости приходится на 59-69 лет [61, 63].

1.2. Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза

До конца прошлого века ПГПТ считался заболеванием, имеющим яркую клиническую картину, проявляющуюся тяжелой костной патологией, рецидивирующим нефролитиазом. В 60% случаев заболевание манифестировало патологией почек, в 25% – костными нарушениями, и лишь в 2% случаев наблюдалась бессимптомная форма. В последние годы, после того как в ряде стран в алгоритм рутинного обследования было введено определение кальция крови, представление о клинической картине этого заболевания претерпело существенные изменения. Было выявлено, что истинная частота ПГПТ в популяции значительно превосходит предполагавшуюся ранее за счет бессимптомных форм, имеющих стертую симптоматику и не сопровождающихся классической высокой гиперкальциемией [21, 26, 63, 52, 81, 92, 97, 119].

В настоящее время выделяют симптомный (манифестный) и бессимптомный ПГПТ, которые могут быть представлены гипер- и нормокальциемическими вариантами. Наиболее распространенным является гиперкальциемический вариант ПГПТ. Нормокальциемия может быть преходящей при гиперкальциемическом ПГПТ, либо стойкой, что расценивается как нормокальциемический вариант болезни [115, 119, 136, 153].

Манифестный ПГПТ характеризуется наличием «классических» проявлений и представляет собой заболевание с многогранной клинической картиной, вовлекающее в патологический процесс многие органы и системы и приводящее к

существенному снижению качества жизни. Такие клинические проявления болезни, как нефролитиаз, холелитиаз, пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, системный остеопороз, сердечно-сосудистые, психоневрологические и другие расстройства, нередко являющиеся следствием гиперпаратиреоза, требуют изначально правильной оценки на этапе первичного обращения пациента к врачу любого профиля [61, 76, 77, 83, 92, 143, 149].

Непосредственное отношение к патологическому действию гиперсекреции ПТГ имеют лишь изменения костной системы в виде системного остеопороза и субпериостальной резорбции длинных костей, которые сопровождаются снижением прочности скелета, склонностью к патологическим переломам, болями в костях. Максимальный остеорезорбтивный эффект наблюдается в костях с выраженным кортикальным строением (длинные трубчатые кости), тогда как кости трабекулярного строения (позвонки, гребень подвздошной кости) могут сохранять свою плотность.

Рентгенологическая картина костных поражений – субпериостальная резорбция, кистообразование, гипертрофия надкостницы, неравномерное рассасывание и перестройка костного вещества костей черепа. Редкий, но специфичный рентгенологический симптом – образование «бурых» опухолей (brown tumors), чаще в губчатых костях (челюстях, ключицах) [76, 108].

Остальные симптомы ПГПТ имеют, преимущественно, опосредованное происхождение. К ним относятся процессы формирования кальциевых отложений в паренхиматозных органах, сосудах и мягких тканях, образования камней в почках, желчных и панкреатических протоках, нарушения нервно-мышечной проводимости, сократимости мышц, секреции пищеварительных желез вследствие действия повышенных концентраций внеклеточного кальция [24, 59].

Почечные проявления ПГПТ остаются одними из наиболее повторяющихся клинических симптомов. Образованию камней в почках способствует тубулярный ацидоз, который развивается вследствие повышенной экскреции бикарбоната [24].

Сердечно-сосудистые проявления включают артериальную гипертензию, брадикардию, на ЭКГ – укорочение интервала QT, гипертрофию левого желудочка. Брадикардия, неприятные ощущения, перебои в области сердца встречаются часто и коррелируют с тяжестью гиперкальциемии.

Механизм развития артериальной гипертензии при ПГПТ остается недостаточно изученным. Среди возможных причин рассматривают прямое действие ПТГ на миокард, гипертрофию левого желудочка, кальцификацию клапанов, миокарда, аорты [83, 96, 100, 138, 149].

Нервно-мышечные изменения при ПГПТ проявляются в слабости и утомляемости, касающихся, преимущественно, проксимальной мускулатуры нижних конечностей. Психоэмоциональные расстройства, как правило, бывает сложно оценить и тем более связать их с ПГПТ [18, 68, 93, 111, 143].

Желудочно-кишечные симптомы могут включать клинику пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, желчекаменной болезни (ЖКБ), хронического или острого панкреатита. Образование пептических язв может быть, как непосредственным проявлением гиперсекреции ПТГ и гиперкальциемии, так и следствием гипергастринемии в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН 1) или синдрома Золлингера-Эллисона [62]. Связь между панкреатитом и ПГПТ впервые была описана еще в 1940 г. Смитом и Куком. Однако причинно-следственная связь ПГПТ и панкреатита не вполне понятна до настоящего времени. Одними из вероятных причин считают гиперацидность желудочного сока и камнеобразование в протоках. Самым распространенным проявлением поражения поджелудочной железы являются периодические боли в верхней части живота. Высокая концентрация сывороточного кальция может быть причиной увеличения случаев ЖКБ [65].

Бессимптомный ПГПТ отличается отсутствием типичных клинических признаков и в большинстве случаев имеет длительное доброкачественное течение. У таких пациентов симптомы слабо выражены, неспецифичны (слабость, утомляемость, легкая депрессия, анорексия, снижение работоспособности) и

часто недооцениваются. Однако исследования показали, что при тщательном анкетировании бессимптомных лиц часто выявляются симптомы или метаболические осложнения. Поэтому истинно бессимптомный ПГПТ наблюдается редко, примерно у 2-5% пациентов [97, 109]. Вместе с тем вопрос о том, является бессимптомный ПГПТ самостоятельной формой болезни или представляет собой ее начальную стадию, остается открытым [61, 92, 109].

Особый интерес для специалистов в настоящее время представляет нормокальциемическая форма ПГПТ (нПГПТ), о фактической распространенности и патофизиологии которой очень мало известно [115, 119, 136]. Как правило нПГПТ выявляется либо при подробном обследовании пациента для выяснения причины остеопороза или нефролитиаза, либо при случайных находках увеличенных ОЩЖ на УЗИ. Является ли этот вариант начальной и бессимптомной формой классического гиперкальциемического ПГПТ или его предшественником в настоящее время непонятно [36, 119, 136, 153]. Не до конца изучены изменения, происходящие в костной ткани [26, 76, 108], немногочисленны исследования, о влиянии эстрогенов [11, 59, 62], о риске артериальной гипертензии у пациентов с нормокальциемическим вариантом ПГПТ [61, 92, 98, 100, 109, 124, 153].

Таким образом, проявления ПГПТ очень разнообразны: от практически бессимптомного течения (от 10 до 50% случаев) до тяжелого поражения внутренних органов (язвенная болезнь желудка и ДПК, ЖКБ, панкреатит и др.). Однако до сих пор в связи с отсутствием полной информации о многообразии клинических проявлений ПГПТ, а также предикторах его прогрессирования не достигнуто определенности, ни в критериях классификации заболевания, ни в показаниях к различным тактикам ведения [61, 97, 98, 114, 119, 124]. Остается неясным, является ли бессимптомная форма самостоятельной формой заболевания или это начальная стадия манифестного течения. Ряд исследований свидетельствует о возможности длительного (пожизненного) доброкачественного течения бессимптомного ПГПТ у большей части пациентов, но вероятность

прогрессирования, по результатам ряда авторов, составляет от 23 до 62 % в течение 10 лет [97, 109].

1.3. Особенности диагностики первичного гиперпаратиреоза

Лабораторная диагностика

Диагноз ПГПТ устанавливается по данным лабораторного обследования. Для постановки диагноза ПГПТ необходимо начинать с двух лабораторных показателей: уровня паратиреоидного гормона и кальция в крови. Определение гиперкальциемии (ГК) выполняется более чем в одном измерении в сочетании с повышенным уровнем ПТГ (при исключении вторичного гиперпаратиреоза) [61, 27, 28].

При классическом варианте ПГПТ определяются повышенные уровни ПТГ, Са, ЩФ и низкий или ниже-нормальный уровень Р. Скрининг гиперкальциемии позволяет значительно повысить раннюю выявляемость ПГПТ и эффективность лечения [61, 79].

Пациентам с подозрением на ПГПТ рекомендовано определение уровня 25(ОН)- витамина D [61]. Данная рекомендация продиктована усложнением диагностики [4, 25, 75, 107, 151, 160, 163] и утяжелением заболевания на фоне недостатка 25(ОН)- витамина D у пациентов с ПГПТ [107, 151, 160, 163].

Повышение уровня Са крови может наблюдаться при гемоконцентрации (гиперальбуминемии), злокачественных новообразованиях, гипервитаминозе D, хронической и острой надпочечниковой недостаточности, острой почечной недостаточности. Очень редкими причинами ГК являются саркоидоз, молочно-щелочной синдром, семейная гипокальциурическая ГК, метафизарная хондродисплазия, врожденный дефицит лактазы. Прием некоторых препаратов, в частности гидрохлортиазида и лития, может приводить к повышению уровня Са и ПТГ в сыворотке крови [61].

Для исключения ложноположительных или ложноотрицательных ответов при измерении уровня Са крови необходима его корректировка на уровень альбумина по формуле: общий кальций плазмы (с поправкой на альбумин) (ммоль/л) = уровень кальция плазмы (ммоль/л) + 0,02 × (40 – уровень альбумина

плазмы, г/л) [61]. Также для определения истинной гиперкальциемии целесообразно исследование Ca^{2+} крови, который является менее вариабельным.

Одной из актуальных клинических проблем в настоящий момент является наличие повышенного уровня ПТГ при нормальном уровне сывороточного Са и отсутствии визуализации ОЩЖ. Это состояние требует проведения дифференциальной диагностики между нормокальциемическим вариантом ПГПТ и вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ), возникшим на фоне недостаточности витамина D. По данным российских рекомендации по ведению пациентов с ПГПТ [61] в данном случае необходимо проведение функциональных проб. Так, назначение витамина D или гипотиазида у пациентов с ПГПТ приводит к появлению гиперкальциемии на фоне сохраненного повышенного уровня ПТГ, а у пациентов с ВГПТ – к снижению или нормализации уровня ПТГ при нормальном уровне Са в крови [28, 150].

Исследование Са в суточной моче в настоящее время является частью диагностики при ПГПТ по данным консенсуса от 2020 года [61]. Повышение суточной экскреции Са с мочой более 10 ммоль/сут. отнесено к показаниям для оперативного лечения ПГПТ, так как это состояние связано с большим риском развития осложнений [61].

Более того, измерение этого показателя позволяет выявлять семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (СГГ), которая также может имитировать ПГПТ. Это аутосомно-доминантное состояние, вызванное инактивирующей мутацией гена CASR. СГГ необходимо исключать до подтверждения диагноза ПГПТ, так как оперативное лечение у таких пациентов не приносит пользы, и гиперкальциемия будет сохраняться даже после проведения паратиреоидэктомии [59, 61, 144].

Для дифференциальной диагностики используется определение соотношения Са и креатинина в суточной моче, которое рассчитывают по следующей формуле: $(\text{Са мочи (ммоль/сут)} \times \text{креатинин плазмы (ммоль/л)}) / (\text{Са плазмы (ммоль/л)} \times \text{креатинин мочи (ммоль/сут)})$. Соотношение ниже 0,01 наблюдается у 80% пациентов с диагнозом СГГ, с другой стороны, а соотношение

выше 0,02 выявляется в 80% случаев ПГПТ. Соответственно, промежуточное соотношение между 0,01 и 0,02 и пересечение ПГПТ и СГГ может иметь место у 20% людей. Важно учитывать возможные состояния, которые могут снижать соотношение Са/креатинин в моче, такие как почечная недостаточность или тяжелая недостаточность Са или витамина 25-ОН-D, а также наличие африканского происхождения [168].

Гипофосфатемия или низконормальный уровень P может наблюдаться у трети пациентов с ПГПТ в связи с почечными эффектами ПТГ. У пациентов с нормальной функцией почек может выявляться обратная связь между повышением уровня ПТГ и снижением P крови. У пациентов со сниженной почечной функцией уровень P находится в пределах нормы или повышен [40, 59, 63].

Исследование уровней общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и маркеров костного метаболизма – маркеров костной резорбции (деоксипиридинолин и N-концевой телопептид в моче, β -crossLaps (C-концевой телопептид) в крови) и маркеров костеобразования (костный изофермент ЩФ и остеокальцин) может быть полезным при мониторинге эффективности антирезорбтивной терапии при консервативном ведении ПГПТ [61, 82, 131, 137].

При сомнительных результатах лабораторных исследований рекомендуется повторный контроль или проведение функциональных (стимуляционных) проб с альфа-кальцидолем [61].

Топическая диагностика первичного гиперпаратиреоза

В диагностическом алгоритме ПГПТ особое место занимает топическая диагностика, в результате которой должна быть произведена первичная визуализация измененных ОЩЖ, которая определяет выбор метода и техники оперативного пособия [2, 14, 33, 37, 38, 86, 87, 89, 91, 99, 103, 104].

К методам топической диагностики относятся: ультразвуковое исследование (УЗИ) ОЩЖ, сцинтиграфия/однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), в некоторых случаях мультиспиральная или мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ)/ магнитно-резонансная

томография (МРТ) органов шеи и средостения, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ), а также другие (в том числе инвазивные) диагностические методы. [2, 14, 32, 87, 89, 91, 103, 120, 129, 133, 147, 154, 166].

При этом, диагностическая эффективность различных методов визуализации до настоящего времени является предметом обсуждения [33, 99, 104, 126, 141]. Увеличение шейных лимфоузлов, вариабельность нахождения измененных ОЩЖ, эктопия ОЩЖ и наличие патологических изменений в ЩЖ создают трудности в проведении топической диагностики [37, 38, 120, 125, 145, 148, 158].

Интерес, который в настоящее время вызывает ПГПТ, связан еще и с развитием и совершенствованием методов визуализации околощитовидных желез. Специалисты стали более активно изучать информативность и специфичность каждого из существующих дооперационных и интраоперационных методов топической диагностики, что в свою очередь подогрело интерес хирургов к паратиреоидной хирургии. Топическая диагностика имеет огромное значение в хирургической тактике ПГПТ, поскольку от ее качества зависит эффективность предстоящего оперативного лечения. «Золотым» стандартом топической диагностики ПГПТ считается применение двух взаимодополняющих методов: УЗИ и сцинтиграфии [61]. Однако в последнее время хирургами продолжается поиск новых, более доступных, высокоинформативных малоболезненных инвазивных и неинвазивных методов топической диагностики ПГПТ [120, 126, 147, 154, 166].

Переходить к поиску измененных ОЩЖ целесообразно только в случае перспективы хирургического лечения. Для пациентов, которым изначально планируется двусторонняя ревизия ОЩЖ, использование комбинации методов предоперационной диагностики не является обязательным, обычно достаточно ультразвукового исследования и/или планарной сцинтиграфии [61].

С момента открытия ОЩЖ, их гиперфункции и ассоциированных с ними заболеваний в конце XIX века и до настоящего времени происходит накопление опыта, улучшилось понимание патогенеза гиперпаратиреоза. Параллельно

неуклонно совершенствуются методы медицинской визуализации: от анатомических (УЗИ, КТ, МРТ), позволяющих увидеть различные по плотности структуры, к функциональным (сцинтиграфия, ОФЭКТ, ПЭТ), дающим информацию о метаболизме, функциональной активности этих образований, до гибридных (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ), сочетающих в себе эту информацию одновременно [89, 154, 166].

Чувствительность и специфичность всех доступных методов диагностики напрямую зависят от квалификации специалиста, проводящего исследование, и от технических характеристик оборудования, на котором это исследование выполняется [126].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) неинвазивный и широкодоступный метод, который позволяет одновременно оценить сопутствующую патологию щитовидной железы. Применяется в том числе интраоперационно [99, 142, 157]. В большинстве случаев увеличенные ОЩЖ, выявляются с помощью УЗИ, при условии их расположения в ортотопической проекции [2, 91, 99]. Субъективизм, присущий данному методу, обязывает проведение исследования ОЩЖ исключительно на ультразвуковом аппарате экспертного класса врачом-экспертом в данном вопросе [2]. При этом ряд авторов утверждает, что оптимальным является проведение дооперационного УЗИ ОЩЖ именно хирургом, который будет в последствии интраоперационно выполнять поиск и удаление увеличенных ОЩЖ [2, 91, 126].

Предпочтительно использование в режиме высокого разрешения, с частотой $>10\text{MHz}$. Чувствительность метода может составлять 42-91%, специфичность – до 96%, кроме того, обладает высокой положительной прогностической ценностью (90-97%) при сравнительно низкой отрицательной прогностической ценности ($<50\%$). Наилучшая результативность достигается при единичных, типично расположенных, образованиях ОЩЖ. При рецидивном гиперпаратиреозе, множественном поражении или атипичном расположении ОЩЖ (в трахеопищеводной борозде, средостении и др.) чувствительность значительно снижается [141, 145, 155, 158].

При проведении УЗИ доступны дополнительные функциональные опции, такие как режим трехмерной реконструкции, эластография, режимы цветного (ЦДК) и энергетического (ЭДК) доплеровского картирования, сонография с использованием ультразвуковых контрастных веществ [91]. Не существует четких УЗИ-признаков злокачественного поражения ОЩЖ. Подозрительны крупные размеры (3 см и более), неоднородная структура, неправильная форма (неровные края), признаки местной инвазии, чрезвычайно интенсивная васкуляризация образования [155].

Ряд авторов, при возникающих трудностях ультразвуковой визуализации, предлагают выполнять ТАПБ/ПТГ [31, 32, 69, 72, 74, 128]. Применяющие данный вариант диагностики авторы указывают на ее положительную прогностическую ценность – 100% и точность – 84%, высокую эффективность, высокую чувствительность 82-91% и специфичность – 95-100% [32, 69, 72, 74]. При этом, на результат ТАПБ/ПТГ не влияют такие значимые факторы, как наличие узлов в ЩЖ и хронического тиреоидита [32, 128]. И.В. Ким и др. (2014), в своей работе подчеркивают сопоставимость результатов ТАПБ/ПТГ с результатами УЗИ и сцинтиграфии [32].

Полученные сомнительные результаты УЗИ и ТАПБ/ПТГ, особенно при подозрении на нетипичное расположение ОЩЖ, требуют применения диагностического комплекса с использованием сцинтиграфии, ОФЭКТ и МСКТ [1, 32, 33, 88, 89, 91, 104].

Для сцинтиграфии в повседневной практике наибольшее распространение получил радио радиофармпрепарат (РФП) на основе изотопа технеция (^{99m}Tc) или метокси-изобутил-изонитрила (МИБИ) – коммерческое название ^{99m}Tc -МИБИ (торговое название ^{99m}Tc -технетрил).

Сцинтиграфия позволяет выявлять патологически измененную паратиреоидную ткань при любых, в том числе при атипичных, вариантах их расположения на шее или в средостении [79, 88, 104]. Околощитовидные железы обычного строения при сцинтиграфии не визуализируются.

Вероятность идентификации гиперфункционирующих ОЩЖ может зависеть, по разным данным, от их веса и количества оксифильных клеток в них [141]; кроме того, влияет интенсивность экспрессии Р-гликопротеина (или белка множественной лекарственной устойчивости) и фаза клеточного цикла [141]. Чувствительность метода снижается при полигландулярном поражении или интратиреоидном расположении ОЩЖ, наличии сопутствующей патологии щитовидной железы (узлового зоба, аутоиммунных заболеваний), шейной лимфаденопатии, распространенных опухолевых процессах (раке щитовидной железы, лимфоме и др.) [104, 113, 121, 130, 145]

Специфическими методами топической диагностики ПГПТ являются радионуклидные (сцинтиграфия и ОФЭКТ), позволяющие определять не только количество, но и расположение, и функциональное состояние измененных ОЩЖ [27, 64].

По мнению Д.К. Фомина и др. (2014) использование сцинтиграфии помогает обнаружить ОЩЖ массой 100-150 мг, при этом рецидив заболевания встречается всего в 2% [63, 80]. С.П. Паша (2015) указывает на высокие показатели двухфазной планарной сцинтиграфии, что обеспечивает выявление измененных ОЩЖ практически любой локализации [63]. Интратиреоидное расположение ОЩЖ и ее размер менее 1 см, наличие нескольких гиперплазированных ОЩЖ, сочетанная патология ЩЖ и ОЩЖ снижает эффективность радионуклидных методов диагностики [18, 80].

Одновременно функциональное и анатомическое изображение ОЩЖ позволяет получить применение гибридных методик (ОФЭКТ), что повышает чувствительность и точность топической диагностики ПГПТ [64]. Последовательное выполнение ОФЭКТ и стандартной сцинтиграфии, существенно повышает чувствительность данной методики [49]. S. Noda et al. (2014), указывают на возможность планирования минимально инвазивной паратиреоидэктомии при использовании УЗИ ОЩЖ и ОФЭКТ [120, 141]. Помимо этого, ряд авторов считают ОФЭКТ более информативным методом по сравнению со сцинтиграфией, который способствует предоперационному планированию

минимально-инвазивной паратиреоидэктомии, особенно у пациентов с эктопированными ОЩЖ и наличием узловых образований в ЩЖ [64, 145, 169].

На сегодняшний день в большинстве клиник применяется двухфазная сцинтиграфия в режиме планарных снимков и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Одноизотопное двухфазное исследование основано на эффекте разной скорости «вымывания» ^{99m}Tc -МИБИ из ткани щитовидной железы и паратиреоидной ткани. «Вымывание» РФП из нормальной ткани ЩЖ физиологически происходит быстрее, чем из аденомы ОЩЖ. Однако при аутоиммунном поражении тиреоидной ткани и/или узлом зобе эта закономерность может быть нарушена. В некоторых случаях «вымывание» РФП из ОЩЖ может происходить намного быстрее, чем из ЩЖ. По этой причине некоторые аденомы, и в особенности гиперплазированные околощитовидные железы (в частности тесно прилежащие к щитовидной железе), не обладая типичными признаками длительного удержания РФП, остаются не выявленными [89, 133, 141, 166].

Менее распространенной разновидностью планарной сцинтиграфии является двухизотопный (субтракционный) метод, при котором применяются два РФП. Для этого используется программное обеспечение станции, за счет которого как бы «вычитают» полученное изображение накопления РФП, тропного только к ткани щитовидной железы (например, ^{99m}Tc -пертехнетат или I^{123}) из изображения накопления другого РФП, тропного и к тиреоидной, и паратиреоидной ткани (^{99m}Tc -МИБИ) [89, 133].

Показатели чувствительности и специфичности варьируют в зависимости от центра и дизайна исследования, в котором они оценивались. Чувствительность и специфичность могут достигать ~90% (с высокой положительной и отрицательной прогностической ценностью, 83-96 и 83-88% соответственно) при сцинтиграфии с ОФЭКТ [89, 133, 141, 145, 166].

С целью уменьшения ложноотрицательных и ложноположительных результатов была создана методика ОФЭКТ/КТ, сочетающая в себе преимущества радионуклидных методов диагностики и компьютерной томографии. Улучшая

показатели информативности, она обеспечивает точную анатомическую визуализацию патологически измененных ОЩЖ [89, 166]. ОФЭКТ-КТ позволяет выявлять практически все увеличенные ОЩЖ размерами более 6 мм (средняя лучевая нагрузка – 9-10 мЗв).

К факторам, ограничивающим возможности радионуклидной диагностики, можно отнести следующие: 1) крайне малые размеры аденомы или гиперплазированной ОЩЖ (при планарной сцинтиграфии/ОФЭКТ без КТ); 2) разные структурные особенности ОЩЖ – дегенеративно-кистозные изменения, малое количество оксифильных клеток; 3) операции на ЩЖ или ОЩЖ в анамнезе; 4) заболевания ЩЖ (тиреоидит, тиреотоксикоз, аденома ЩЖ, рак ЩЖ, метастазы рака ЩЖ); 5) интратиреодные ОЩЖ.

Во всех вышеуказанных случаях выполнение ОФЭКТ/КТ улучшает информативность исследования.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) может быть рекомендована в некоторых случаях при отсутствии визуализации ОЩЖ с помощью рутинных методов диагностики. Для визуализации ОЩЖ при ПЭТ используются ¹¹C-метионин/холин, ¹⁸F-холин, ¹⁸F-фтор-дезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ), ¹⁸F-DOPA [104, 126, 141]. Недостатком ПЭТ в диагностике опухолей ОЩЖ являются ложноположительные результаты, связанные с трудностью дифференциального диагноза с воспалительными заболеваниями, а также с большим количеством зон физиологического накопления в этой части тела и отсутствием анатомических ориентиров.

Многие из недостатков нивелируются при использовании ПЭТ-КТ/МРТ. ПЭТ-КТ с ¹¹C-метионином или ¹⁸F-холином, по разным данным, может достигать чувствительности 77-96% и специфичности 80-98% при высокой положительной прогностической ценности метода (91-100%) у пациентов без локализации образований ОЩЖ по данным предшествующих методов визуализации (УЗИ, сцинтиграфии, КТ) или с рецидивом/персистенцией заболевания [104, 112, 121, 126]. К минусам относятся крайне малая доступность и высокая стоимость.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) при определенных режимах обладает высокой чувствительностью (более 87%), в том числе при атипичном расположении ОЦЖ или их множественном поражении [87, 104, 145]. К недостаткам можно отнести сравнительно высокую лучевую нагрузку (более 10,4–13,8 мЗв), риск контраст-индуцированной нефропатии при использовании в/в контрастирование и высокую оператор/аппарат-зависимость. Разрешающая способность КТ зависит от многих факторов, в том числе от локализации, формы, величины и плотности патологического очага, чаще всего позволяет выявлять образования размерами, начиная с 3-4 мм. Количество ложноположительных результатов при КТ одно из самых больших среди всех методов топической диагностики.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является хорошим методом визуализации ОЦЖ, включая случаи эктопии. Чаще всего используются при исследовании топографических областей, которые недоступны для визуализации при УЗИ, чувствительность считается достаточно высокой – до 57-82%, диагностическая точность составляет 96,3% [33, 44, 88, 104, 126]. Применение обосновано в трудных диагностических случаях – в частности, при дискордантных или негативных результатах УЗИ и сцинтиграфии, что чаще всего является критерием при выборе доступа и объема оперативного вмешательства.

Ангиография и селективный забор крови (СЗК) – сложный инвазивный метод, может рассматриваться у небольшой группы пациентов с персистенцией или рецидивом заболевания в отсутствие визуализации патологически измененных ОЦЖ, при условии использования всех возможных диагностических модальностей [154]. Технология заключается в селективной катетеризации вен шеи и средостения и определении концентрации ПТГ в пробах крови, взятых на разных уровнях венозного оттока, в результате селективной катетеризации внутренних яремных, брахиоцефальных и/или вен щитовидной железы относительно периферических вен. По некоторым данным, чувствительность метода достигает 94%, а специфичность приближается к 100% [154]. На сегодняшний день в широкой практике не используется.

Точное выявление локализации ОЩЖ на дооперационном этапе является ключом к успешному хирургическому лечению ПГПТ. Однако ни один из существующих ныне методов инструментальной диагностики не позволяет в 100% случаях указать место топического расположения аденом, а в случае множественного поражения диагностика местоположения увеличенных желез и аденом становится еще более проблематичной [2, 14, 33, 38, 120, 126, 141].

1.4. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза

Единственным радикальным методом лечения ПГПТ является хирургическое удаление гиперфункционирующей ткани ОЩЖ [61, 98, 101]. Прогноз заболевания напрямую зависит от своевременно выполненного оперативного лечения, после которого, большинство клинических симптомов подвергаются обратному развитию. После успешного хирургического лечения ПГПТ, т.е. после устранения гиперпродукции ПТГ, отмечается достаточно быстрое обратное развитие клинической симптоматики и биохимических показателей [31, 42, 46, 53, 93, 101, 110]. Частота осложнений при выполнении оперативного лечения ПГПТ не превышает 1-2% [7, 101]. ПГПТ является наиболее распространенным заболеванием в Российской Федерации, которое успешно лечится эндокринными хирургами [20, 60, 52].

При лечении ПГПТ используются разные хирургические методики, выбор доступа зависит от характера поражения ОЩЖ, опыта эндокринного хирурга, оснащённости клиники; всегда при условии обязательной оценки наличия сочетанной патологии щитовидной железы [15, 30, 45, 49, 51, 56, 101, 105].

Согласно действующим клиническим рекомендациям [Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, 2021.] паратиреоидэктомия с поперечным доступом по Кохеру и выполнением ревизии ОЩЖ является классической операцией [5, 22, 29, 31, 61, 101].

Двусторонняя/односторонняя ревизия ОЩЖ оставалась «золотым стандартом» лечения ПГПТ более 20 лет, в экспертных руках эффективность достигает 98%. Так, в настоящее время, показанием для паратиреоидэктомии с

двусторонней ревизией шеи (ПЭ+ДРШ) являются дискордантные или негативные результаты УЗИ и сцинтиграфии, невозможность визуализировать ОЩЖ при выполнении малоинвазивной операции, при предполагаемом полигландулярном поражении, в случаях повторных операций, а также сопутствующая патология ЩЖ [6, 13, 22, 29, 57, 101].

По данным клиники Нормана (2012 г.), при долгосрочном наблюдении более 15 тыс. больных с ПППТ рецидив заболевания был выявлен менее чем в 1% случаев при двусторонней ревизии, при одностороннем доступе у 5% пациентов в последующие годы наблюдался рецидив ПППТ [101]. При этом, P.G Calò et al. (2016) считают, что односторонняя паратиреоидэктомия может быть безопасно выполнена и у больных с противоречащими результатами дооперационной топической диагностики, но при условии использования интраоперационного определения уровня ПТГ. В связи с отсутствием возможности проведения срочного гистологического исследования с квалифицированным заключением интраоперационное определение ПТГ (ИОПГ) представляется крайне полезной опцией. Определение ПТГ осуществляется до и через 10-15 мин после удаления аденомы или гиперплазированных ОЩЖ – при успешно выполненной операции уровень ПТГ снижается на 50% и более от исходного значения [102].

Методики паратиреоидэктомии в последнее время претерпели определенные изменения, объем предстоящего оперативного лечения все чаще становится дискуссионным вопросом [8, 16, 22, 31, 50, 69, 74, 85, 95, 101, 102].

В течение последних двух десятилетий были разработаны открытые минимально-инвазивные [31, 69, 72, 122, 127], видео-ассистированные [85, 95, 116, 117] и эндоскопические паратиреоидэктомии [12, 16, 152, 165]. Малоинвазивные вмешательства с односторонней ревизией шеи «конкурируют» с паратиреоидэктомией с двусторонней ревизией шеи [13, 102, 117, 122, 132, 140].

В последнее время, за рубежом, одним из самых широко распространенных вариантов оперативного лечения становится малоинвазивная видео-ассистированная паратиреоидэктомия, которая достигает 90% показателя успешности [85, 95, 116, 117]. Как правило малоинвазивные вмешательства

ассоциированы с лучшим косметическим результатом, низкой травматичностью, минимальным риском осложнений, меньшей продолжительностью операции и нахождения пациента в стационаре и высокой эффективностью до 97-99%. Кроме того, при необходимости в определенных условиях остается возможность конверсии доступа и проведения ревизии [31, 69, 72, 85, 95, 116, 117, 122, 127].

При наличии подтвержденной генетически наследственной формы ПГПТ, подразумевающей множественное поражение ОЩЖ, отягощенного семейного анамнеза или подозрения в отношении рака ОЩЖ выполнение минимально-инвазивной паратиреоидэктомии (МИП) не рекомендовано [39, 122].

Открытая МИП показана пациентам с ПГПТ, имеющих сопоставимые результаты сцинтиграфии и УЗИ ОЩЖ [122, 127]. Ряд исследователей указывают на сопоставимость результатов классической паратиреоидэктомии и МИП, при том, что последний вариант имеет преимущества в виде косметического эффекта, длительности госпитализации, уменьшением послеоперационного болевого синдрома [31, 72, 122, 127]. Другие авторы указывают на безопасность выполнения МИП при условии выполнения дооперационной топической диагностики опытным хирургом [69, 71, 122]. При условии выполнения операции опытным эндокринным хирургом и МИП, и паратиреоидэктомия с двусторонней ревизией шеи (ПЭ+ДРШ) с высокой вероятностью позволяют достигать стойкой ремиссии заболевания (97-99%), с низкой частотой осложнений (кровотечения, инфекции, повреждение возвратного гортанного нерва, смертность) [13, 95, 132, 152].

Самостоятельным направлением развития оперативного лечения ПГПТ является разработка малоинвазивных паратиреоидэктомий под УЗ-навигацией. В качестве альтернативных методов лечения могут рассматриваться множество минимально инвазивных методик, например, склеротерапия (чрескожное введение этанола или кальцитриола под контролем УЗИ), лазерная фотокоагуляция, криотерапия и радиочастотная абляция.

Обязательным диагностическим моментом перед проведением малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией является подтверждение

наличия увеличенной ОЩЖ с помощью УЗИ и доступность для чрескожного вмешательства. Противопоказания – подозрение на рак ОЩЖ или эктопированные ОЩЖ и близкое расположение жизненно важных структур с высоким риском их повреждения [3, 34, 35, 73, 94, 123, 134, 139, 146, 167, 169].

В отличие от паратиреоидэктомии выполняемой скальпелем, с одномоментным удалением увеличенной ОЩЖ, малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией предполагает поэтапное удаление увеличенной железы. Хирурги, применяющие данный вариант лечения, отмечают эффективность чрескожной абляции увеличенной ОЩЖ, в результате которой происходит снижение лабораторных показателей (ПТГ и Са) [70].

При наличии объективных преимуществ перед одномоментной паратиреоидэктомией, у малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией не сформированы четкие показания к ее выполнению, нет единого мнения об эффективности, что говорит о необходимости дальнейших исследований [31, 69, 72, 85, 95, 116, 117, 122, 127].

Во время операции взаиморасположение анатомических структур смещается и возникает необходимость интраоперационной навигации в операционном поле. На сегодняшний день активно развиваются и совершенствуются методы интраоперационной навигации – интраоперационное УЗИ, флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым (ICG), радиометрия с технетрилом при помощи гамма-зонда, одноканального либо многоканального сцинтилляционного/ полупроводникового детектора [41, 88,].

Интраоперационный гамма-зонд/портативную гамма-камеру используют при минимально инвазивной видеоассистированной паратиреоидэктомии, с достаточно строгими критериями отбора пациентов.

Существует два основных варианта выполнения: введение низкой активности ^{99m}Tc - МИБИ (30-100 МБк) непосредственно перед операцией, за 10-15 мин или полноценной диагностической активности (300-700 МБк) за 1,5-2 ч до операции (при этом возможно еще и выполнение планарной сцинтиграфии с целью исключения эктопии ОЩЖ).

Гамма-зонд используется в операционном поле, чтобы определить фокус максимального счета гамма-квантов, соответствующий патологически измененной ОЩЖ. Радиоактивность измеряется в удаленной ОЩЖ, в ложе, удаленной ОЩЖ и в ЦЖ; по снижению счета в операционном поле и сохранению в удаленном образовании можно судить о радикальности операции (при снижении на 20% и более считается радикальной). Для контроля этой методики используется интраоперационное экспресс-определение паратгормона [164].

Также применяют фотодинамическую визуализацию с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК). После перорального приема 5-АЛК избыточно накапливается в аденоматозно измененных ОЩЖ, что и позволяет их визуализировать интраоперационно, облучая операционное поле поляризованным синим светом с использованием эндоскопа (либо схожего устройства) с системой фильтров для регистрации свечения. Применение метода сопряжено с определенными неудобствами (препарат, в зависимости от протокола, необходимо принимать несколько раз до операции из расчета на вес пациента, после процедуры требуется изоляция от освещения), также необходимо выключение света в операционной. Кроме того, на сегодняшний день не предусмотрено программного обеспечения к прибору, позволяющего записывать полученные изображения и в дальнейшем их количественно сравнивать; по сути возможна лишь качественная оценка флюоресценции в момент операции «на глаз» [101].

Флюоресцентная визуализация (в околоинфракрасном спектре) с метиленовым синим исторически рассматривали для визуализации ОЩЖ, однако исследования не показали никаких значимых различий по сравнению с контрольной группой, кроме того, были зарегистрированы побочные эффекты, такие как нейротоксичность, ввиду чего в настоящее время не используется.

Флюоресцентная визуализация с индоцианином зеленым (ICG) – метод, позволяющий визуализировать кровоснабжение, в частности, ОЩЖ, по характеру и интенсивности локализовать ОЩЖ и дифференцировать ее от близлежащих структур. Представляется наиболее эффективным в оценке жизнеспособности

ОЦЖ после хирургии ЦЖ [154]. Непосредственно во время операции раствор индоцианина зеленого (с водой для инъекций) объемом 3–4 мл вводится в/в, после чего с помощью камеры, улавливающей спектр свечения определенной длины волны, возможно визуализировать кровоснабжение в режиме реального времени уже через 30–60 с после введения препарата, при необходимости введение препарата можно повторять.

Принцип аутофлуоресцентной визуализация (без использования красителей) – основан на возможности тканей «отражать» излучение при облучении лазером определенной длины волны с разной интенсивностью, при этом не оценивается их кровоснабжение (как при ICG). В эндокринной хирургии метод может быть полезен при использовании лазера с длиной волны ~785 Нм в условиях выключенного света в операционной изображение детектируется с помощью обычной камеры с фильтром для флуоресценции 830–870 Нм, оборудованной дополнительно белым светом (3000 К). По некоторым данным, чувствительность и специфичность могут достигать 95–100% [101, 152, 154].

Таким образом, обобщая вышесказанное, можно выделить 4 группы основных оперативных вмешательств на ОЦЖ при ПГПТ:

1. Паратиреоидэктомия + двусторонняя ревизия шеи (ПЭ+ДРШ).
2. Паратиреоидэктомия + односторонняя ревизия шеи (ПЭ+ОРШ).
3. Селективные операции (СПЭ) и минимально-инвазивные паратиреоидэктомии:
 - а) открытые; б) видео-ассистированные; в) эндоскопические г) роботизированные и т.д.
4. Малоинвазивные методы (поэтапные ПЭ) под УЗ-навигацией: склеротерапия, лазерная фотокоагуляция, криотерапия; радиочастотная абляция.

Выбор оперативного вмешательства во многом зависит от предшествующей инструментальной топической диагностики, а также от предпочтения хирурга к той или иной технике операции и традиций хирургических школ.

В последнее время ряд авторов указывают на необходимость тщательного обследования пациентов на наличие сопутствующей патологии ЦЖ, которая

может существенно повлиять на ход и объем оперативного пособия [15, 22, 57, 101, 152]. В итоге, на сегодняшний день вопрос тактики хирургического лечения ПГПТ остается открытым.

Резюме

В последние десятилетия эндокринная хирургия активно развивается и совершенствуется, предлагая новые методы лабораторной, топической диагностики и оперативного лечения ПГПТ. При этом заболевание остается одной из актуальных проблем эндокринной хирургии, что требует тщательного лечебно-диагностического подхода. Это касается поиска и разработки новых методов оценки лабораторных критериев ПГПТ, способов топической предоперационной диагностики и оперативного лечения.

Выбор какого-либо одного оптимального исследования крайне затруднителен, поскольку ни один из них не обладает 100% точностью, в связи с этим необходима комбинация наиболее эффективных и доступных диагностических методов на предоперационном этапе с возможностью применения современных технологий интраоперационной навигации.

Использование нескольких методов визуализации связано с большей вероятностью достоверной предоперационной локализации измененных околощитовидных желез, что в совокупности с использованием интраоперационной навигации позволяет максимально повысить эффективность и безопасность хирургического лечения с перспективой долгосрочной нормализации кальция в крови, при меньшей частоте рецидивов и хирургических осложнений.

Исходя из вышесказанного, внедрение количественных критериев оценки фосфорно-кальциевого обмена и совершенствование биохимической и топической диагностики аденом околощитовидных желез является актуальными и нерешенными проблемами паратиреоидной хирургии [43, 78, 118], что диктует необходимость упорядочить и упростить работу хирурга при планировании и проведении оперативного лечения ПГПТ.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре общей хирургии и хирургических болезней Института клинической медицины ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, на клинической базе кафедры в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД» – Медицина» города Самара».

В исследование включены 102 пациента с диагнозом ПГПТ, прооперированные за период с 2012 по 2021 годы. Количество мужчин составило 15 человек (14,7%), количество женщин – 87 человек (85,3%). Возраст больных колебался от 23 до 85 лет. Средний возраст мужчин составил $61,09 \pm 18,13$ лет, а женщин – $58,56 \pm 11,47$ лет. Средний возраст всех пациентов составил $58,96 \pm 12,61$ лет.

Все исследования проводили при наличии добровольного информированного согласия пациента в соответствии с декларацией о соблюдении международных, а также Российских этических принципов и норм (выписка из протокола №19 заседания комитета по биоэтике ФГБОУ ВО Минздрава РФ от 26 октября 2018 года).

Согласно Оксфордскому центру EBM (2001), работа носит характер одноцентрового, рандомизированного, ретро- и проспективного исследования и относится к 3б уровню доказательности: индивидуальное исследование «случай контроль» (Уровни доказательности. Оксфордский центр EBM, 2001. LearningEBM<http://www.cebm.net/>).

В работу были включены пациенты с верифицированным диагнозом ПГПТ. Критериями исключения пациентов из исследования являлись наличие вторичного, третичного гиперпаратиреоза, а также выявленная семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (ФНН)

Клиническую форму ПГПТ устанавливали в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, 2021) на

основании жалоб, данных анамнеза, физикального обследования и дополнительных методов исследования пациентов.

Симптомный ПГПТ (сПГПТ) определяли при наличии «классических» проявлений заболевания, к которым относят костные (остеопороз, низкотравматичные переломы и фиброзно-кистозный остеит) и висцеральные нарушения (нефролитиаз, язвенная болезнь верхних отделов слизистой желудочно-кишечного тракта).

При отсутствии специфических клинических симптомов, когда диагноз ПГПТ был установлен только на основании биохимических анализов и подтвержден при помощи визуализирующих методик, клиническую форму ПГПТ именовали бессимптомной (бПГПТ).

Гиперкальциемическую форму ПГПТ (гПГПТ) диагностировали при выявлении гиперкальциемии в сочетании со стойким повышением уровня ПТГ, исключив семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию, а также при наличии гиперкальциемии в сочетании с высоконормальным уровнем ПТГ (на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы).

У больных с нормальным уровнем кальция устанавливали нормокальцемический вариант течения ПГПТ (нормоСа) при условии минимум двукратного определения нормокальциемии в интервале 3-6 месяцев (сохранение показателей альбумин-скорректированного и ионизированного кальция в референсном диапазоне), а также повышении уровня ПТГ и нормокальциурии.

Бессимптомный ПГПТ был выявлен у 12 пациентов, что составило 11,7% от общего числа наблюдений. Преобладающий симптомный ПГПТ диагностирован у 90 пациентов (88,2%). Среди женщин сПГПТ выявлен у 75 пациенток (86,2%), бПГПТ у 12 женщин (12,6%). Среди мужчин сПГПТ диагностирован во всех наблюдениях у 15 больных (100%) – Рисунок 1.

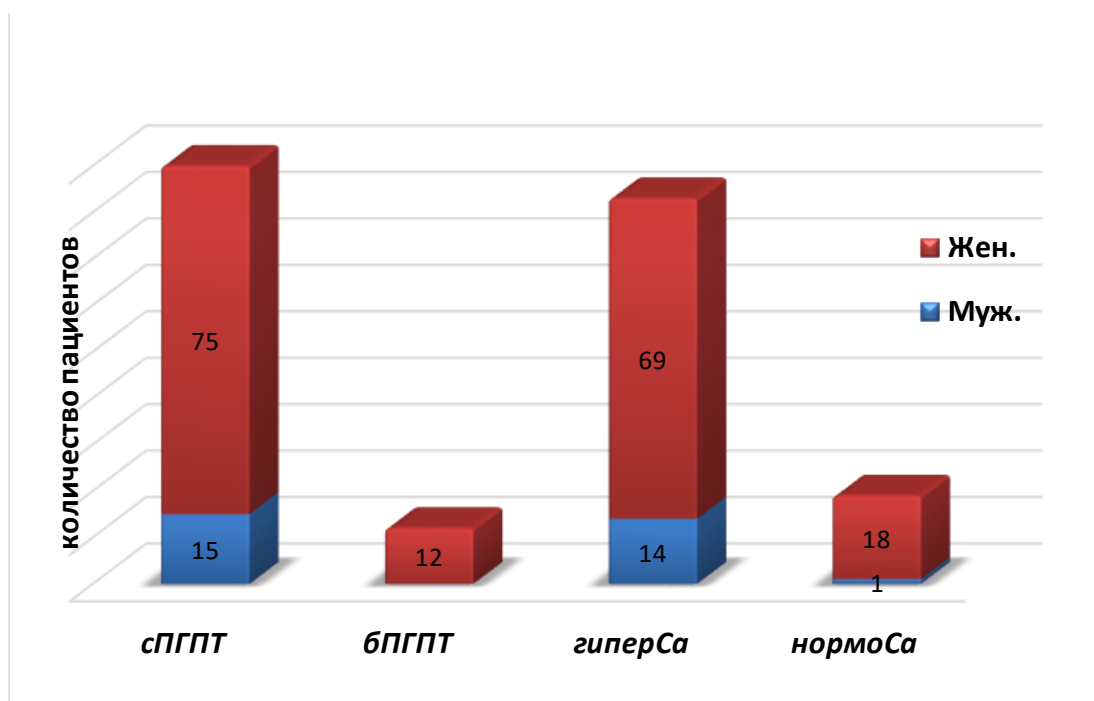


Рисунок 1 – Диаграммы гендерного распределения пациентов по формам заболевания.

Гиперкальциемическая форма ПГПТ (гиперСа) диагностирована у 84 пациентов общей выборки (82,3%), нормокальциемический вариант течения ПГПТ выявлен в 18 наблюдениях (17,6%).

Гиперкальциемический вариант течения заболевания диагностирован у 69 женщин (79,3%), нормокальциемический – у 18 наблюдаемых женщин (20,7%).

Гиперкальциемическая форма ПГПТ у мужчин выявлена в 14 наблюдениях (93,3%), в 1 наблюдении у мужчин выявлен нормокальциемический вариант течения ПГПТ (6,7%).

На основании анализа историй болезни у пациентов с ПГПТ преобладали жалобы со стороны нервной системы в среднем у 66,7% обследуемых. Основной жалобой явилась общая слабость и повышенная утомляемость (у 76,5% больных).

Поражение опорно-двигательной системы наблюдали в среднем в 36,5% наблюдений. Чаще других жалоб пациенты отмечали костные боли (48%).

Выделительная система по частоте поражения находилась на третьем месте (14,2%). Наличие камней/песка выявлено у 38 пациентов (37,2%).

Поражение сердечно-сосудистой системы в среднем диагностировано в 19,6% наблюдений. Сочетания жалоб со стороны различных органов и систем отмечали в 81,4% наблюдений (у 83 пациентов) (Таблица 1).

Таблица 1– Основные клинические синдромы и симптомы, выявленные у пациентов с ПГПТ

Системы организма	Частота поражения %	Основные жалобы	Абсолютное кол-во пациентов	Частота встречаемости %
Опорно-двигательная система	29,7	боль/ломота в костях	49	48
		боль/припухлость в суставах	43	42,1
		патологические переломы костей	6	5,9
		боли в мышцах	48	47
Выделительная система	14,2	наличие камней/песка в почках	38	37,2
		почечная колика	15	14,7
		боль в пояснице	17	16,7
Сердечно-сосудистая система	8,2	Повышение АД	26	25,5
		Аритмии/чувство сердцебиения	14	13,7
Нервная система	41,6	общая слабость/повышенная утомляемость	78	76,5
		Дисфория/плаксивость	65	63,7
		нарушения памяти	61	59,8
Другое	6,3	Дискомфорт в области шеи/ощущение кома в горле	19	18,6
		Сухость/зуд кожи	12	11,8

Согласно поставленным задачам был разработан дизайн исследования. Группы пациентов были выделены на диагностическом, тактическом и хирургическом этапах. Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.

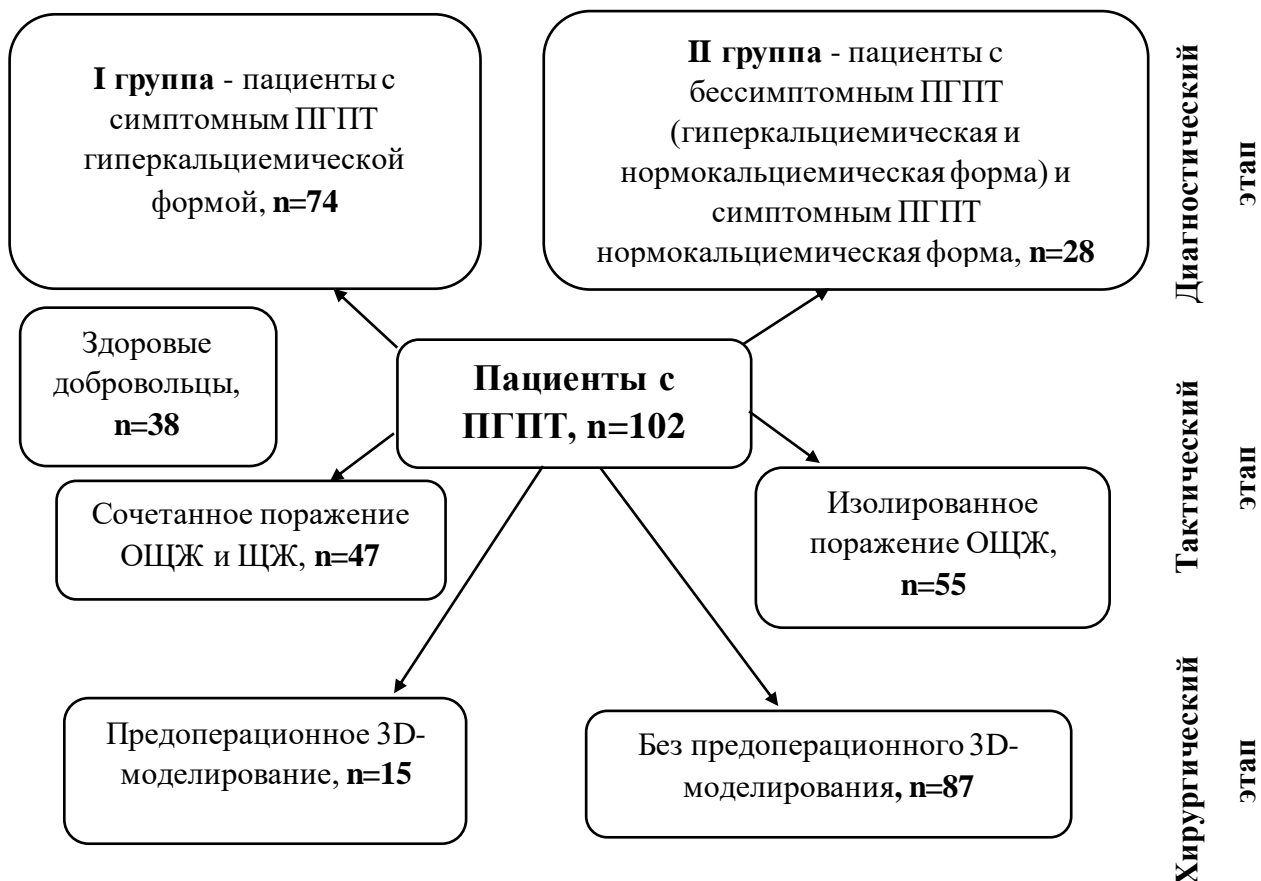


Рисунок 2–Дизайн исследования. Выделение групп сравнения на разных этапах исследования.

Все пациенты с ПГПТ (n=102) на диагностическом этапе были разделены на две группы.

Первую группу, – 74 человека (72,5 %), – составили пациенты с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ: пациенты с симптомным ПГПТ гиперкальциемической формой.

Вторую группу, – 28 человек (27,5 %), – составили пациенты с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ: пациенты у которых было диагностировано бессимптомное течение ПГПТ, как гиперкальциемическая (10 пациентов), так и нормокальциемическая формы

заболевания (2 пациента), и пациенты с симптомным ПГПТ нормокальциемической формой (16 пациентов) (Рисунок 3).

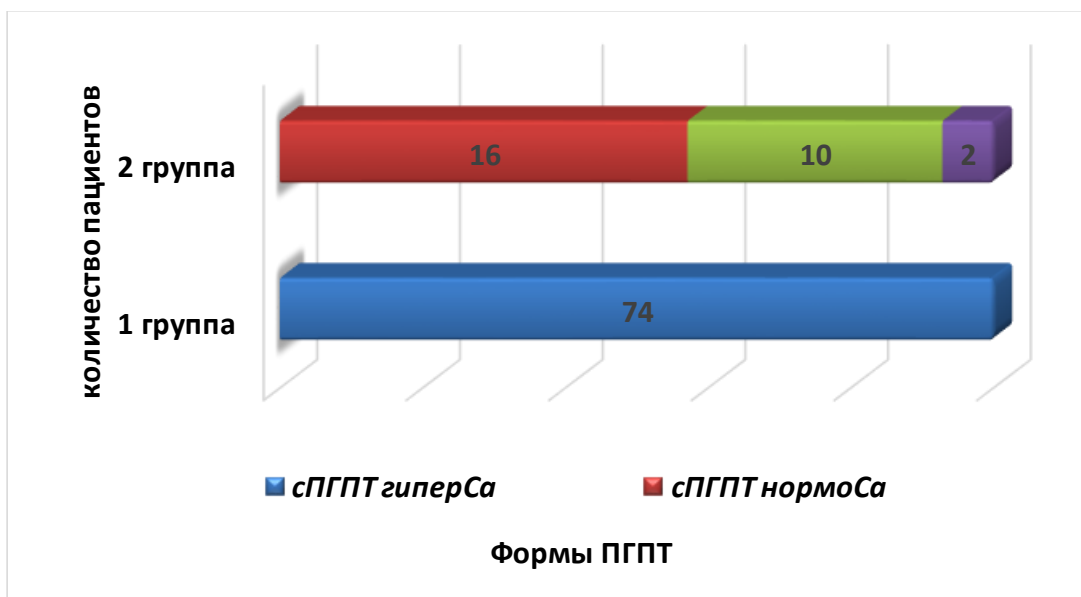


Рисунок 3– Диаграммы распределения форм ПГПТ у пациентов групп сравнения на диагностическом этапе

На тактическом этапе среди всех пациентов с ПГПТ (n=102) были выделены группы с изолированным поражением ОЩЖ и сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ (Рисунок 4).

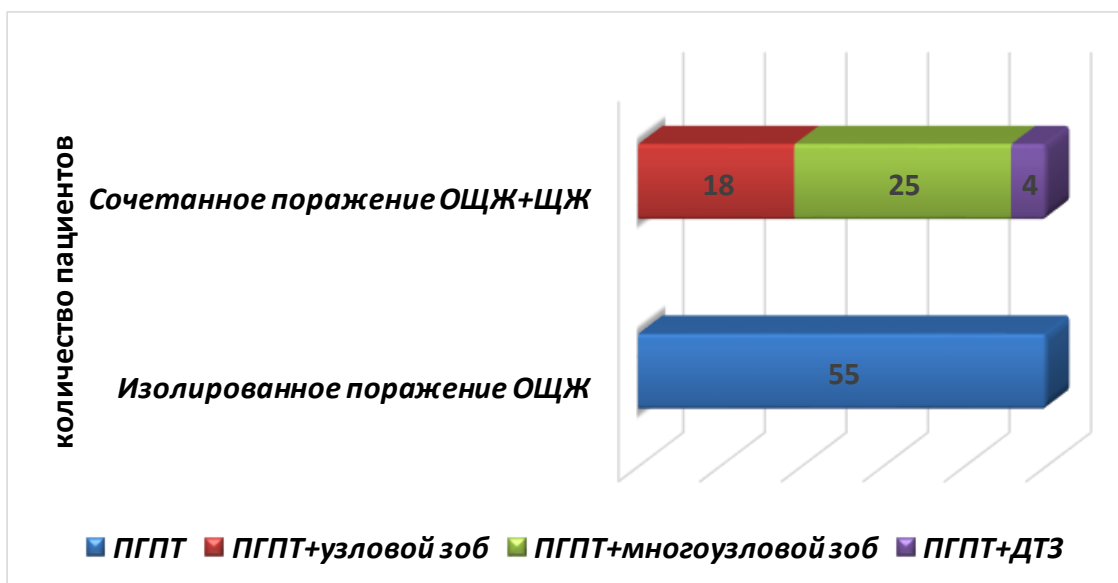


Рисунок 4 – Диаграммы распределения пациентов с сочетанным и изолированным поражением ОЩЖ по типу патологии

Сопутствующее поражение ЩЖ выявлено в 47 наблюдениях, что составило 46,1%. Изолированное поражение ОЩЖ наблюдали в 55 наблюдениях (53,9%).

Чаще всего патологией сопутствующей ПГПТ явился многоузловой эутиреоидный зоб, что было выявлено у 25 пациентов (53,2%). Узловой зоб диагностирован у 18 пациентов (38,3%), а у 4 (8,5%) пациентов наблюдали диффузный токсический зоб (ДТЗ) - Таблица 2.

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания щитовидной железы у больных

Диагноз	Количество пациентов	Степень увеличения ЩЖ по О.В. Николаеву			
		I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
Узловой зоб	18 (38,3 %)	I ст.	II ст.	III ст.	
		10	6	2	
Многоузловой эутиреоидный зоб	25 (53,2 %)	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
		8	12	4	1
ДТЗ	4 (8,5 %)	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
		-	1	3	-
Итого	47 (100%)	18	19	10	

На хирургическом этапе среди всех пациентов с ПГПТ (n=102) была выделена группа из 15 пациентов (14,7 %) которым помимо стандартных предоперационных инструментальных исследований выполняли 3D-моделирование органов шеи с помощью системы аппаратно-программного комплекса «Автоплан» на основе МРТ и КТ исследований (патент РФ на изобретение № 2688804 от 22.05.2019 г.), при этом 7 пациентам 3D-моделирование выполнено до выработки лечебно-диагностического алгоритма ведения пациентов с ПГПТ, а 8 – после.

Для определения количественных критериев оценки фосфорно-кальциевого обмена и совершенствования биохимической диагностики ПГПТ и в дальнейшем для оценки эффективности лечения ПГПТ была сформирована контрольная группа из 38 здоровых молодых человек, не страдающих патологией ЩЖ и

ОШЖ, в возрасте от 19 до 22 лет. Средний возраст здоровых добровольцев составил $21,3 \pm 2,1$ лет. Из них мужчин было 11 человек (28,9%), женщин – 27 (71,1%).

2.2 Методы обследования и алгоритм диагностики первичного гиперпаратиреоза

При подозрении на ПГПТ проводили опрос пациентов с изучением жалоб и анамнеза заболевания, физикальный осмотр. Опрос включал выявление клинических симптомов гиперкальциемии, а также тщательное выявление симптомов, ассоциированных с ПГПТ, включая поражение ЖКТ: язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, острый панкреатит.

Оценивали проявления со стороны опорно-двигательной системы: жалобы на повышенную утомляемость и генерализованную слабость, а также боль/ломоту в костях, боль/припухлость в суставах, наличие патологических переломов костей в анамнезе.

Учитывали психические проявления ПГПТ: усталость, депрессию, эмоциональную лабильность, нарушения сна, ухудшение памяти и неспособность сконцентрироваться.

Проводили тщательный сбор персонального и семейного анамнеза при подозрении на наследственные формы ПГПТ.

Общий осмотр подразумевал оценку общего физического состояния, массы тела и роста (снижение роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более за всю жизнь), нарушений походки, состояния мышц и скелета (деформации, переломы), наличия костных разрастаний в области лицевой части черепа, крупных суставов, трубчатых костей.

Лабораторные методы исследования первичного гиперпаратиреоза

Основными традиционными лабораторными показателями, на основании которых диагностировали ПГПТ, являлись повышенные уровни ПТГ, общего и/или альбумин-скорректированного кальция, ионизированного кальция (Ca^{++}), уровня фосфора (P) сыворотки крови.

Для выявления клинической формы ПТГ также оценивали уровни суточной экскреции кальция и фосфора в моче, 25(ОН) витамина D в сыворотке крови, уровень альбумина и креатинина сыворотки крови, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Уровень ПТГ оценивали при помощи иммунохемилюминесцентного анализа IMMULITE-2000 (DPC, США). Уровень общего кальция определяли колориметрическим фотометрическим методом на автоматическом анализаторе Sapphire-400 (Tokyo Boeki Medisys Inc., Япония). Ионизированный кальций определяли при помощи ионселективного метода на иммунохимическом анализаторе ARCHITECT ci8200 (Abbott, США). Уровень фосфора оценивали методом колориметрии с молибдатом аммония на автоматическом анализаторе Sapphire-400 (Tokyo Boeki Medisys Inc., Япония).

Диапазон референсных значений изучаемых лабораторных показателей представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – Диапазон референсных значений лабораторных показателей

Лабораторные показатели	Референсные значения	Единицы измерения
ПТГ	15 – 68,3	пг/мл
Са общий	2,15-2,50	ммоль/л
Са ионизированный	1,16 – 1,32	ммоль/л
Р	0,81 – 1,45	ммоль/л
25(ОН)-витамин D	30 – 100	нг/мл
Экскреция Са в суточной моче	2,5 – 7,5	ммоль/сут
Экскреция фосфора в суточной моче	12,9 – 42	ммоль/сут

Основные лабораторные показатели (ПТГ, общий и/или альбумин-скорректированного кальций, ионизированный кальций, уровень фосфора)

исследовали на дооперационном этапе, а также в послеоперационном периоде в первые сутки, через 1, 3 и 6 месяцев после операции.

Также лабораторная предоперационная диагностика включала общеклинические исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением общего белка, билирубина и его фракций, амилазы, АЛАТ, АСАТ, мочевины, креатинина, глюкозы. Показатели свертывающей системы крови (фибриноген, протромбиновый индекс, АЧТВ, время свертываемости).

Лабораторные исследования проводили на автоматических анализаторах Abacus 5, ChemWell-T (Diatron, Австрия).

2.3 Новые способы биохимической лабораторной диагностики первичного гиперпаратиреоза

Для количественной оценки фосфорно-кальциевого обмена, диагностики ПГПТ и оценки эффективности хирургического лечения нами предложены способы комплексной лабораторной оценки фосфорно-кальциевого обмена и биохимической диагностики ПГПТ (патенты РФ на изобретения № 2730997 и № 2730999 от 26.08.2020), которые основываются на определении соотношения произведения значений общего кальция и фосфора к паратгормону – $I_{ПГПТ}$ и соотношения произведения значений ионизированного кальция и фосфора к паратгормону – $K_{ПГПТ}$.

Указанные измерения выполняли у обследуемых практически здоровых людей, не страдающих эндокринной патологией и в группах больных с первичным гиперпаратиреозом до и после хирургического лечения. Проводили сравнительную характеристику $I_{ПГПТ}$ и $K_{ПГПТ}$ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом и людей, не страдающих патологией околощитовидных желез (здоровые добровольцы).

Первый интегральный показатель ПГПТ рассчитывали по формуле:

$$I_{ПГПТ} = \frac{Ca_{\text{общ}} \times P}{ПГТ} \times 100$$

, где

Ca_{общ} – уровень общего кальция в плазме крови, ммоль/л;

P – уровень фосфора в плазме крови, ммоль/л;

ПТГ – уровень ПТГ в плазме крови, пг/мл.

При обследовании здоровых добровольцев (38 человек), в возрасте от 19 до 22 лет, не страдающих заболеванием околощитовидных желез, было выявлено, что средние значения I_{ПГПТ} были > 2,46.

Далее было выполнено обследование функции околощитовидных желез, с определением I_{ПГПТ} у всех пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ (102 пациента) до операции. По результатам исследования значения I_{ПГПТ} в данной группе в среднем были равны 1,23±0,65 (от 0,034 до 2,46).

Значение I_{ПГПТ} 2,46 стало пограничным, определяющим наличие или отсутствие патологии околощитовидных желез и ПГПТ. Таким образом, при значении I_{ПГПТ} ≤ 2,46 можно достоверно судить о наличии у больного первичного гиперпаратиреоза.

Клинический пример 1. Доброволец У., 22 года. Жалоб, специфичных для первичного гиперпаратиреоза, не предъявляет.

По результатам лабораторных исследований был проведен расчет индекса первичного гиперпаратиреоза по предложенной формуле. I_{ПГПТ} составил 3,35. При этом ПТГ был равен 43,22 пг/мл, Ca_{общ.} – 1,23 ммоль/л, P – 1,19 ммоль/л; I_{ПГПТ} > 2,46, что позволяет судить об отсутствии патологии ОЩЖ.

Клинический пример 2. Пациент З., 66 лет. Проходил лечение в х/о ЧУЗ «КБ «РЖД»-Медицина» г. Самара» с диагнозом: «Первичный гиперпаратиреоз, смешанная форма. Аденома околощитовидной железы». При обследовании было выявлено повышение уровня Ca_{общ.} до 2,51 ммоль/л, ПТГ до 216,7 пг/мл, P до 0,78 ммоль/л. I_{ПГПТ} пациента до операции, рассчитанный по предлагаемому способу, составил 0,9, т.е. I_{ПГПТ} ≤ 2,46, что подтверждало нарушение фосфорно-кальциевого обмена и, в итоге, диагноз первичного гиперпаратиреоза.

После дообследования выполнена операция – удаление аденом ОЩЖ. После операции на 1 сутки получены следующие значения биохимических

показателей: ПТГ – 36,11 пг/мл, Са_{общ} – 1,11 ммоль/л, Р – 1,01 ммоль/л. Проведен расчет I_{ПГПТ} по предложенному способу, который составил 3,1, т.е. I_{ПГПТ} > 2,46, что свидетельствовало об успехе операции и нормализации фосфорно-кальциевого обмена.

Через 6 месяцев пациент вновь обследован: жалоб не предъявляет, отмечает улучшение качества жизни, исчезновение болей в костях и суставах; ПТГ – 35,3 пг/мл, Са_{общ} – 1,9 ммоль/л, Р – 1,05 ммоль/л, I_{ПГПТ} составил 5,6, что также соответствовало референсным значениям нормы и свидетельствовало об отсутствии патологии.

Пациенту было выполнено контрольное ультразвуковое исследование щитовидной железы и околощитовидных желез, на котором патологии со стороны ОЩЖ также не выявлено.

Второй интегральный показатель, – K_{ПГПТ}, – рассчитывали по формуле

$$K_{\text{ПГПТ}} = \frac{\text{Са}_{\text{ион}} \times \text{Р}}{\text{ПТГ}} \times 100, \text{ где}$$

Са_{ион} – уровень ионизированного кальция в плазме крови, ммоль/л;

Р – уровень фосфора в плазме крови, ммоль/л;

ПТГ – уровень паратгормона в плазме крови, пг/мл.

Для определения референсного показателя нормы были обследованы те же здоровые добровольцы, в возрасте от 19 до 22 лет, не страдающие заболеванием околощитовидных желез. В результате обследования выявлено, что средние значения K_{ПГПТ} были больше 1,95.

Было проведено обследование функции околощитовидных желез, с определением K_{ПГПТ} у пациентов (102 человека) с верифицированным клиническим диагнозом ПТГТ и прооперированных по поводу данного заболевания. До операции среднее значение K_{ПГПТ} в данной группе пациентов было равно 0,63±0,35 (от 0,017 до 1,95).

Таким образом, значение K_{ПГПТ} 1,95 стало пограничным, определяющим наличие или отсутствие патологии околощитовидных желез и ПТГТ. Это

позволило сделать вывод, что при значении $K_{\text{ПГПТ}} \leq 1,95$ можно достоверно судить о наличии первичного гиперпаратиреоза у обследуемых пациентов, а при значении $K_{\text{ПГПТ}} > 1,95$ судили об отсутствии заболевания.

Клинический пример 3. Добровольец М., 20 лет. Специфических жалоб, характерных для первичного гиперпаратиреоза, не предъявляет; ПТГ – 27,6 пг/мл, Ca^{2+} – 1,3 ммоль/л, P – 1,17 ммоль/л.

По данным УЗИ – патологии щитовидной железы и ОЩЖ не выявлено.

По результатам лабораторных исследований был произведен расчет коэффициента первичного гиперпаратиреоза по предложенной формуле, при этом $K_{\text{ПГПТ}}$ был равен 5,51.

Таким образом, значение $K_{\text{ПГПТ}} > 1,95$ позволяет судить об отсутствии патологии ОЩЖ.

Клинический пример 4. Пациентка Л., 34 года. Проходила лечение в х/о ЧУЗ «КБ «РЖД»-Медицина» г. Самара» с диагнозом: «Первичный гиперпаратиреоз, смешанная форма. Аденома околощитовидной железы».

При обследовании было выявлено повышение уровня Ca^{2+} до 2,35 ммоль/л, ПТГ до 97,9 пг/мл, P до 0,93 ммоль/л. $K_{\text{ПГПТ}}$ пациентки до операции, рассчитанный по предлагаемому способу, составил 1,19, т.е. $\leq 1,95$, что подтверждало диагноз первичного гиперпаратиреоза.

Выполнена операция – удаление аденом ОЩЖ. После операции уже на 1 сутки получены следующие значения биохимических показателей: ПТГ – 25 пг/мл, Ca^{2+} – 1,05 ммоль/л, P – 1,3 ммоль/л. Проведен расчет $K_{\text{ПГПТ}}$ по предложенному способу, который составил 5,72, что значительно больше 1,95 и свидетельствовало об отсутствии заболевания и успехе операции.

Через 6 месяцев пациентка вновь обследована: жалоб не предъявляет, отмечает более лучшее качество жизни, исчезновение болей в костях и суставах; ПТГ – 25,3 пг/мл, Ca^{2+} – 1,23 ммоль/л, P – 1,05 ммоль/л, $K_{\text{ПГПТ}}$ составил 5,1, что также соответствовало референсным значениям нормы и свидетельствовало об отсутствии патологии.

Пациентке было выполнено контрольное ультразвуковое исследование щитовидной железы и околощитовидных желез, на котором патологии со стороны ОЩЖ также не выявлено.

2.4 Методы топической диагностики первичного гиперпаратиреоза

Для топической диагностики аденом ОЩЖ выполняли не менее двух инструментальных исследований: УЗИ органов шеи, сцинтиграфию, а также МРТ/КТ зоны интереса.

Ультразвуковое исследование является наиболее доступным методом поиска увеличенных ОЩЖ. Выполняя УЗИ ОЩЖ и ЩЖ, оценивали размер образований, их количество и расположение.

Оценивали наличие признаков сопутствующего поражения ЩЖ в виде значительного ее увеличения и наличия узлов большого размера, так как это может затруднять поиск увеличенных ОЩЖ на дооперационном и интраоперационном этапах.

УЗИ выполняли по стандартным протоколам исследования. Были использованы аппараты Envisor HD (Philips, Голландия) и Mindray DS-8 (Mindray, Китай) и датчики для сканирования 7,5-12 МГц.

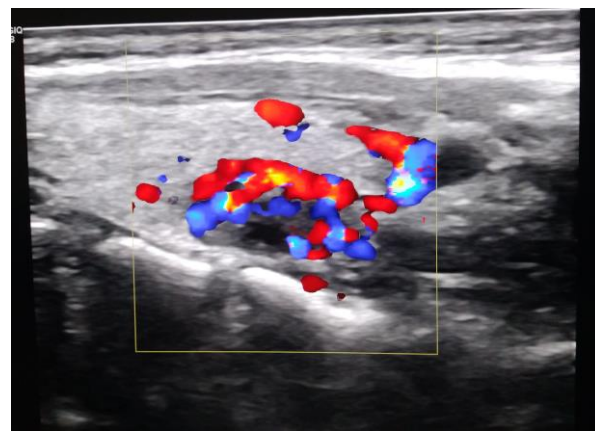
Ультразвуковое исследование проводили всем пациентам (Рисунки 5, 6).



Рисунок 5 – УЗИ органов шеи. Аденома ОЩЖ слева нижняя, 19x11 мм.



А



Б

Рисунок 6 – УЗИ органов шеи. А - Аденома ОЩЖ слева верхняя. Б – Аденома ОЩЖ слева в режиме цветного доплеровского картирования.

Радионуклидную визуализацию выполняли на однофотонном детекторном эмиссионном компьютерном томографе Infinia Hawkeye (GE, США) с использованием в качестве РФП ^{99m}Tc -пертехнетата по стандартной методике (МИБИ, mibi, sestamibi). При выполнении сцинтиграфии получали серию статических плоскостных изображений (Рисунки 7,8).

76 пациентам выполнили сцинтиграфию.

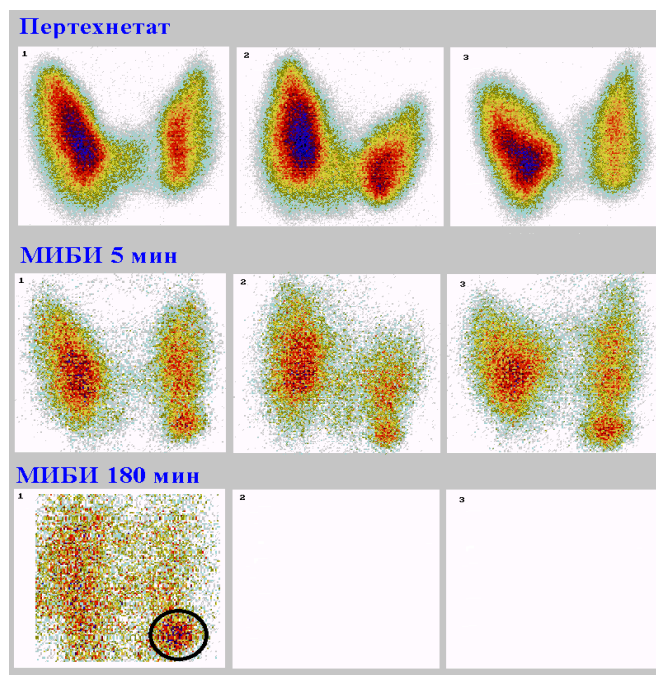


Рисунок 7 – Сцинтиграфия ЩЖ с пертехнетатом и сцинтиграфия ОЩЖ с МИБИ: гиперфункционирующая аденома ОЩЖ слева.

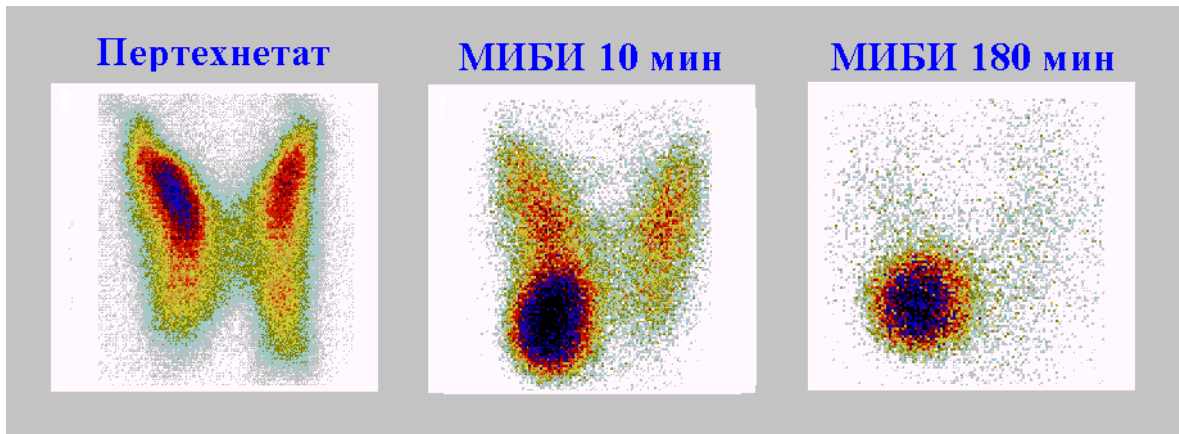


Рисунок 8 – Сцинтиграфия ЩЖ с пертехнетатом и сцинтиграфия ОЩЖ с МИБИ: гиперфункционирующая аденома ОЩЖ справа.

МРТ исследования проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom Essenza (Siemens, Германия) мощностью магнитного поля 1,5 тесла с использованием стандартных программ T2 ВИ, T1 ВИ в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях до и после контрастного усиления, а также специальной программы подавления МР-сигнала жировой ткани (STIR).

При МРТ исследовании оценивали локализацию, структуру и размеры околощитовидных желез, наличие сопутствующей тиреоидной патологии.

Верхняя граница поля исследования начиналась от первого шейного позвонка, нижняя захватывала верхнее средостение.

Изменение МР-сигнала после применения программы с жироподавлением (STIR) рассматривали как основную зону интереса, так как это определяло локализацию измененных околощитовидных желез. При сопутствующей патологии щитовидной железы, увеличении лимфатических узлов необходимо было проводить дифференциальную диагностику в связи со сходными характеристиками МР-сигнала.

После определения локализации увеличенных ОЩЖ, выявления их эктопии, применялись стандартные программы T2 ВИ и T1 ВИ в разных плоскостях для детальной оценки структуры, размеров ОЩЖ (Рисунок 9)



А



Б

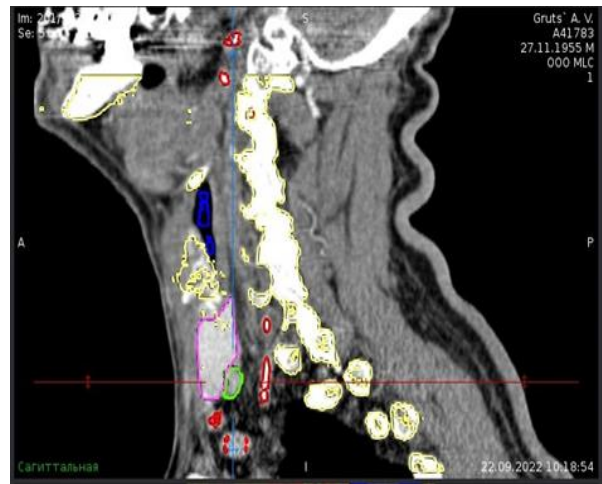
Рисунок 9 – МРТ исследование органов шеи. А - МРТ – признаки аденомы ОЩЖ слева (выделено зеленым). Б - МРТ – признаки аденомы ОЩЖ справа (выделено зеленым).

КТ исследования проводили на 64-х срезовом томографе Toshiba Aquillion 64 (Toshiba, Япония) для оценки органов средостения и определения взаимоотношения патологического образования с окружающими тканями и органами.

На нативных сканах аденому определяли, как гиподенсное образование округлой и овальной формы, с четкими ровными контурами. Денситометрическая плотность аденомы несколько ниже плотности неизменной паренхимы щитовидной железы, содержащей значительное количество йода.

Оптимального количества фаз при контрастном многофазном исследовании не установлено, но чаще всего использовали 3 (нативную, артериальную и венозную) или 4 (добавляли отсроченную фазу). В артериальную фазу аденома активно накапливает контрастное вещество (КВ), в венозную – контраст вымывается.

МРТ исследование выполнили 30 пациентам, КТ – 27 больным (Рисунок 10).



А



Б

Менеджер данных

Данные	Объем (см ³)	
Patient Protocol		⊗
Neck 1.0 B41s		⊗
<input checked="" type="checkbox"/> Кости	372,078	⊗
<input checked="" type="checkbox"/> [v] Venous Phase 1.5 B20s		⊗
<input checked="" type="checkbox"/> [a] Arterial Phase 1.5 B20s		⊗
<input checked="" type="checkbox"/> Щитовидная железа	14,3421	⊗
<input checked="" type="checkbox"/> Трахея и бронхи	57,1848	⊗
<input type="checkbox"/> Тело	4 977,63	⊗
<input checked="" type="checkbox"/> Сосуды	28,7776	⊗
<input checked="" type="checkbox"/> Паращитовидна...и измененная)	0,275342	⊗
<input checked="" type="checkbox"/> oesophagus	7,94934	⊗

В

Рисунок 10 – КТ органов шеи с выделением всех анатомических структур и органов шеи. А – сагитальный срез КТ шеи; Б – аксиальный срез КТ шеи; В – цветовая расшифровка анатомических структур шеи.

2.5 3D-моделирование в топической диагностике первичного гиперпаратиреоза

Для улучшения топической диагностики помимо стандартных исследований с 2018 года выполняли 3D-моделирование органов шеи с помощью системы аппаратного программного комплекса «Автоплан».

Способ визуализации аденом ОЩЖ при ПГПТ, включал анализ результатов МРТ или КТ, которые обрабатывали в системе аппаратно-программного комплекса «Автоплан». При этом данные КТ/МРТ в формате DICOM загружали в программное обеспечение «Автоплан»; приводили отдельные серии изображений в составе исследования к единой системе координат; на изображениях выделяли границы анатомических образований шеи: пищевода, трахеи, щитовидного хряща, щитовидной железы, аденом околощитовидных желез и строили трехмерную модель области интереса (Рисунок 11).

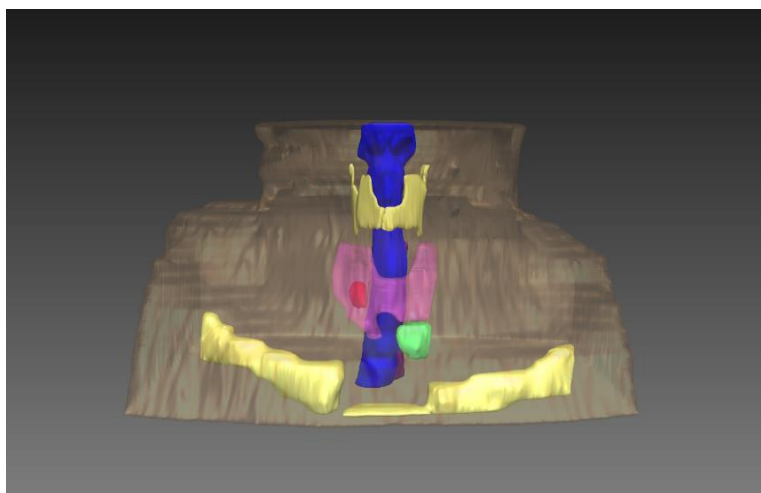


Рисунок 11 – 3-D модель анатомических образований шеи (вид спереди): сиреневым цветом обозначена ЩЖ, синим – трахея, зеленым – аденома ОЩЖ, красным – коллоидный узел в ЩЖ.

3D-моделирование органов шеи с помощью АПК «Автоплан» на основе результатов МРТ/КТ исследований позволяют создать персонафицированную модель взаимного уникального расположения этих органов и верно определить

расположение аденом ОЩЖ, что позволяет хирургу четко сориентироваться в расположении аденомы и выполнить паратиреоидэктомию в адекватном объеме (патент РФ на изобретение № 2688804 от 22.05.2019) (Рисунок 12).

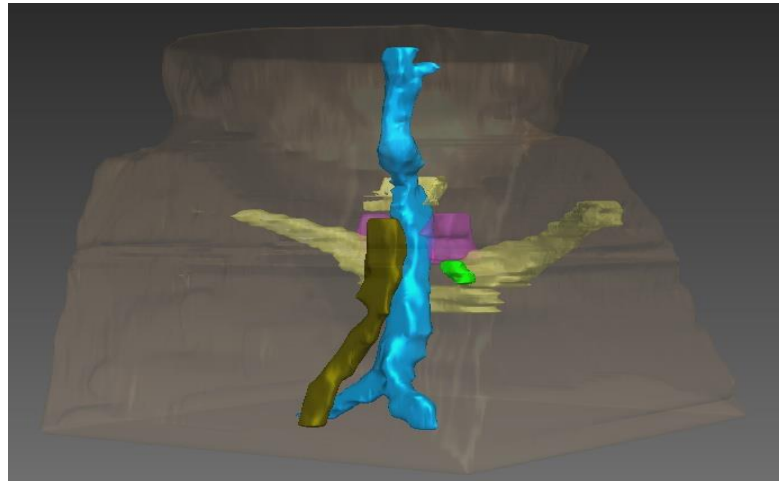


Рисунок 12 – 3-D модель анатомических образований шеи (вид сзади): сиреневым цветом обозначена ЩЖ, синим – трахея, светло-зеленым – аденома ОЩЖ, темно-зеленым – пищевод.

Особенностью построения 3D-моделей органов шеи пациента является хорошая визуализация, точность расположения анатомических структур и, в дальнейшем, возможность персонифицировать хирургическую тактику и объем оперативного вмешательства.

3D-моделирование выполнили 15 пациентам.

Клинический пример 5. Пациентка Г., 23 года, поступила в хирургическое отделение 23.05.2018 г. с диагнозом: «Первичный гиперпаратиреоз, смешанная форма. Аденома ОЩЖ слева».

По данным УЗИ выявлены эхографические признаки объемного образования левой доли ЩЖ (дифференцировать между аденомой ОЩЖ и коллоидным узловым образованием ЩЖ).

При сцинтиграфии аденом околощитовидных желез не выявлено.

Рекомендовано выполнение МРТ с дальнейшим построением 3D- модели.

При МРТ выявлено одно объемное образование, размерами 7x8,5x13,5 мм по заднему контуру доли ЦЖ. Заключение: МР-признаки аденомы ОЦЖ слева.

Пациентке был выполнен анализ результатов исследования МРТ в системе аппаратно-программного комплекса «Автоплан» по разработанному способу и построена 3D-модель органов шеи. В результате была выявлена нижняя левая аденома околощитовидной железы. Пациентке была выполнена селективная паритиреоидэктомия.

Дополнительные методы исследования

Денситометрия скелета. Измерения МПКТ проводили в области поясничных позвонков (L1-L4), проксимального отдела бедра (область шейки бедра (Neck) и весь проксимальный отдел бедренной кости (Total Hip), и костей предплечья (Рисунок 13).

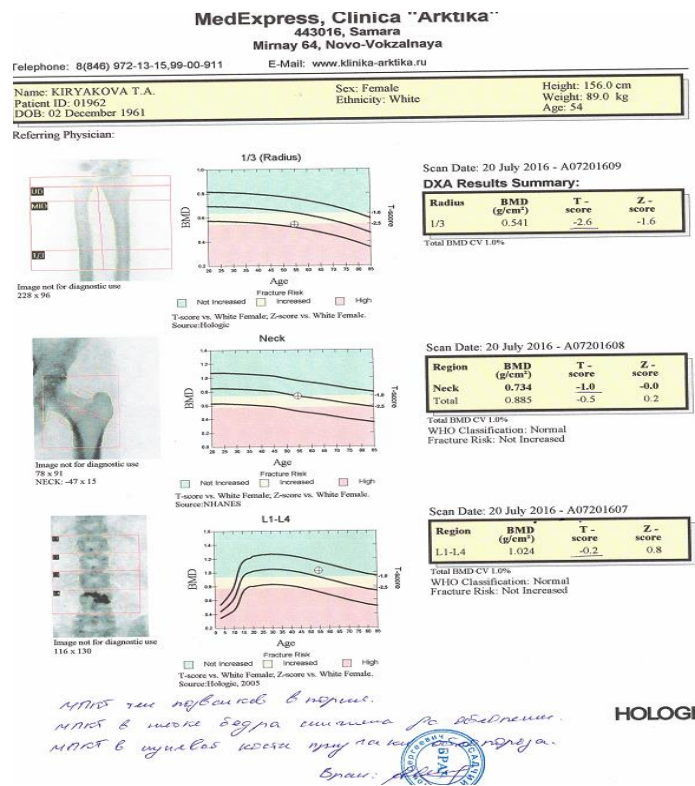


Рисунок 13— Результаты денситометрии пациентки К., 54 года. МПКТ в области поясничных позвонков в норме, в области проксимального отдела бедра снижена до остеопении, в области костей предплечья снижена до остеопороза.

Оценку МПКТ проводили на основании Т-критерия: в пределах нормы находятся значения, не превышающие $+2,5 SD$ и не ниже $-1SD$, значения $< -1SD$, но $> -2,5SD$ считаются остеопенией, значения $< -2,5 SD$ классифицируются как остеопороз и значения $< -2,5SD$ при наличии хотя бы одного перелома позвонка или шейки бедра, а также других переломов, не соответствующих тяжести травмы – как тяжелый остеопороз.

С помощью инструментальных методов проводили уточнение клинической формы ПГПТ. С этой целью использовали ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мочевыделительной системы, ФГДС, ЭКГ и, при необходимости, эхокардиографию.

УЗИ органов брюшной полости выполняли с целью выявления конкрементов в желчном пузыре и желчевыводящих протоках, диагностику изменений в поджелудочной железе. УЗИ мочевыделительной системы было направлено на выявление конкрементов и нефрокальциноза.

2.6 Хирургическое лечение пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Все пациенты (102 человека), вошедшие в диссертационное исследование, были прооперированы.

Согласно клиническим рекомендациям (Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, 2021 г.) показаниями для выполнения оперативного лечения служили общепризнанные положения с наличием одного или нескольких признаков:

- 1) возраст менее 50 лет;
- 2) концентрация общего кальция в сыворотке крови на $0,25$ ммоль/л (1 мг/дл) превышающая норму;
- 3) наличие функциональной и/или структурной патологии почек;
- 4) снижение СКФ менее 60 мл/мин/ $1,73$ м²;
- 5) суточная экскреция кальция более 400 мг (10 ммоль) в сутки;
- 6) нефролитиаз/нефрокальциноз;
- 7) наличие остеопороза;

- 8) низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически выявленные переломы тел позвонков;
- 9) снижение МПК в лучевой, бедренных костях, позвонках менее -2,5 SD по T-критерию.

Кроме того, показанием к операции при любой форме ПГПТ, были значения предложенных нами индексов: $I_{ПГПТ} \leq 2,46$ и $K_{ПГПТ} \leq 1,95$ в сочетании с найденной при инструментальных методах исследования патологией околощитовидных желез: одиночной аденомой ОЩЖ или несколькими патологически измененными (гиперплазия) ОЩЖ.

Виды и объём хирургического лечения пациентов с ПГПТ представлены в Таблице 4.

Таблица 4– Объём оперативного лечения пациентов с ПГПТ

Виды операций (диагностический этап)	1 группа	2 группа
ПЭ+ДРШ	47	4
ПЭ+ОРШ	10	7
СПЭ	17	17
Всего	n=102	
Виды операций (тактический этап)	Изолированное поражение ОЩЖ	Сочетанное поражение ОЩЖ+ЩЖ
ПЭ+ДРШ	4	47
ПЭ+ОРШ	17	-
СПЭ	34	-
Всего	n=102	
Виды операций (хирургический этап)	С 3-D моделированием	Без 3-D моделирования
ПЭ+ДРШ	-	51
ПЭ+ОРШ	-	17
СПЭ	15	19
Всего	n=102	

Объём оперативного лечения определялся несколькими вариантами паратиреоидэктомии: селективной паратиреоидэктомией (ПЭ); паратиреоидэктомией с двусторонней ревизией шеи (ПЭ+ДРШ); паратиреоидэктомией с односторонней ревизией шеи (ПЭ+ОРШ).

Доступ выполняли разрезом по Кохеру (максимально до 8 см), вскрывали кожу, подкожную клетчатку, *m. platysma*.

Претиреоидные мышцы пересекали по белой линии шеи.

Далее, при необходимости, обнажали долю щитовидной железы при односторонней ревизии шеи или обе доли при двусторонней, особенно, когда предполагалось оперативное вмешательство на щитовидной железе. Проводили ревизию правого и левого околощитовидного пространства.

После нахождения и верификации аденом ОЩЖ выполняли их выделение и удаление.

Если выполняли селективную паратиреоидэктомию, то разрез на шее не превышал 4 см, который производили над аденомой ОЩЖ, при этом, после разведения претиреоидных мышц прецизионно выделяли саму аденому и удаляли её с коагуляцией или перевязкой прилежащих сосудов и тканей.

По окончании основного этапа операции проводили проверку на гемостаз и инородные тела.

Рану ушивали послойно с оставлением на 1 сутки резиново-марлевых выпускников в области оперативного вмешательства.

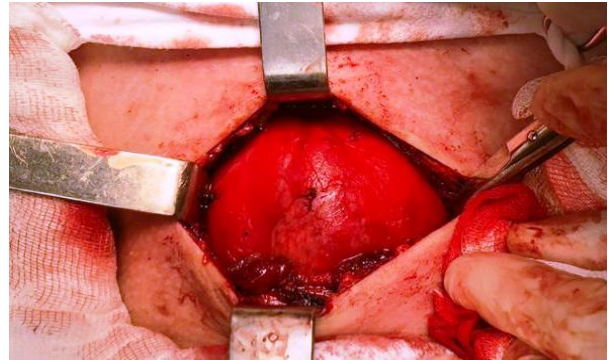
На кожу накладывался косметический шов, непрерывный, атравматической нитью (пролен 3/0), который удалялся на 5-7 сутки.

Выполнение операций при сочетанном поражении ОЩЖ и ЩЖ начинали, как правило, с нахождения и удаления аденомы ОЩЖ, а потом резецировали или удаляли ЩЖ (рисунок 14).

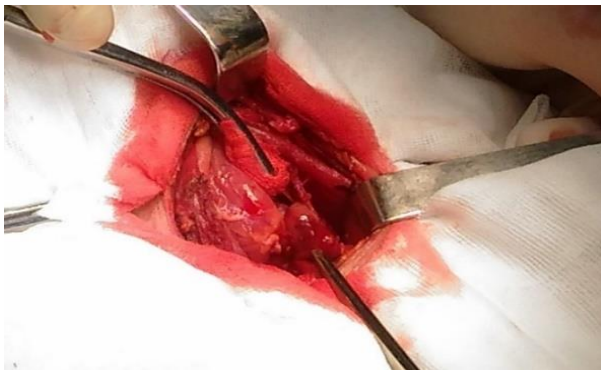
ПЭ+ДРШ применяли при дискордантных или негативных результатах УЗИ и сцинтиграфии, при предполагаемом полигландулярном поражении, а также при сопутствующей патологии ЩЖ.



А



Б



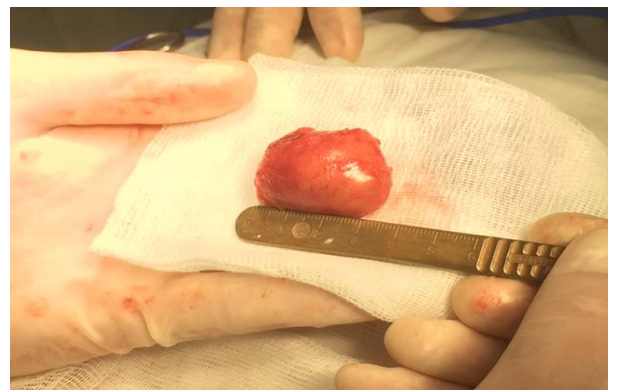
В



Г



Д



Е

Рисунок 14 – Этапы паратиреоидэктомии. А - разрез по Кохеру; Б - пересечение подкожной клетчатки и m.platisma; В - пересечение претиреоидных мышц и обнажение доли ЩЖ; Г - выделение аденомы ОЩЖ; Д - удаление аденомы ОЩЖ; Е - удаленная аденома ОЩЖ.

Всего было выполнено 51 ПЭ+ДРШ (50% пациентов общей выборки). В 1 группе – 47 пациентам (63,5%) выполнили хирургическое лечение в данном

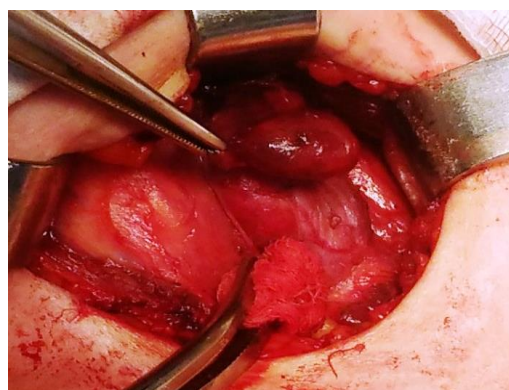
объеме, во 2 группе – 4 пациентам (14,3%). В группе с сочетанным поражением ЩЖ ПЭ+ДРШ выполнена всем 47 пациентам (100%).

ПЭ+ОРШ применяли при выявлении или подозрении на наличие двух увеличенных ОЩЖ с одной стороны шеи. Всего было выполнено 17 ПЭ+ОРШ (16,7% общей выборки). В 1 группе – 10 пациентам (13,5%), во 2 группе – 7 пациентам (25%). С изолированным поражением ОЩЖ выполняли ПЭ+ОРШ – 17 пациентам (31%).

Селективную паратиреоидэктомию (СПЭ) применяли при выявлении одной увеличенной ОЩЖ с ее удалением из минимального кожного разреза до 3 см без ревизии мест ортотопического расположения других ОЩЖ (Рисунок 15).



А



Б



В



Г

Рисунок 15 – Селективная паратиреоидэктомию. Этапы удаления аденомы ОЩЖ. А, Б – этапы выделения аденомы ОЩЖ без ревизии органов шеи; В – удаление аденомы ОЩЖ с использованием ультразвукового скальпеля «Гармоника»; Г – удаленная аденома ОЩЖ.

Всего было выполнено 34 СПЭ (33,3% общей выборки). В 1 группе 17 пациентам (23%) выполнили хирургическое лечение в данном объеме, во 2 группе также 17 пациентам (60,7%). В группе с изолированным поражением ОЦЖ 34 пациентам выполнили СПЭ (61,8%). В группе с предоперационным 3D моделированием всем 15 пациентам выполнили СПЭ (100%).

Эффективность проведенного хирургического лечения оценивали по определению уровней ПТГ, Са (общего и/или ионизированного), фосфора крови, которые определяли в первые сутки и через 1, 3, 6 месяцев после операции. Также рассчитывали предложенные интегральные показатели в указанные сроки. При снижении уровня ПТГ до нормальных значений, нормализации уровней кальция до нормо- или гипокальциемии считали проведенное оперативное лечение эффективным.

2.7 Оценка отдаленных результатов лечения и качества жизни оперированных пациентов

Проанализировано качество жизни 58 пациентов при помощи анкеты-опросника, специально разработанного нами для пациентов, оперированных по поводу ПГПТ. Опросник представляет собой дополненную международную анкету по изучению качества жизни SF-36 (HEALTH STATUS SURVEY) и состоит из 2-х частей: 1-я часть разработана и посвящена оценке клинического состояния пациентов, связанного с основным заболеванием и перенесенной операцией, включает оценку основных органов и систем, поражение органов-мишеней, разработанную аналоговую шкалу субъективной оценки состояния пациента до и после хирургического лечения, а также включает объективную оценку основных лабораторных показателей ПГПТ (к отдаленным результатам хирургического лечения относили данные, полученные в срок от 6 месяцев и более после оперативного лечения); 2-я часть посвящена непосредственно оценке качества жизни больных после операции (анкета SF-36).

Наша первая часть анкеты-опросника представлена в Приложении. Выделяли следующие критерии полученных результатов:

«хороший результат» – нормализация уровней кальция (общего и или/ионизированного), фосфора, ПТГ, нормализация индекса и коэффициента ПГПТ, а также отсутствие клинических проявлений ПГПТ;

«удовлетворительный результат» – умеренно повышенный уровень кальция и/или ПТГ, пограничные значения индекса и коэффициента ПГПТ при отсутствии клинических проявлений;

«неудовлетворительный результат» – повышенный уровень кальция и/или ПТГ и сохраняющиеся клинические проявления ПГПТ (по данным анкетирования: боль/ломота в костях и суставах, боли в мышцах, повышение АД, слабость, утомляемость, нарушение памяти, депрессии, зуд кожи и т.п.).

Опросник SF-36 («Medical Outcomes Study Short Form»), составляющий вторую часть анкеты, предлагали заполнить пациентам через 6 и 12 месяцев после операции.

Данная анкета предназначена для изучения всех компонентов качества жизни. Тридцать шесть пунктов опросника сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют от 0 до 100. Чем выше значение показателя, тем лучше оценка по выбранной шкале.

Количественно оценивали следующие показатели:

1. Физическое функционирование – ФФ (PF – Physical Functioning): отражает возможность человека выполнять физическую нагрузку в течение своего обычного дня.

2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – РФФ (RP – Role-Physical Functioning): физическая способность человека выполнять свою профессиональную или домашнюю работу.

3. Интенсивность боли – Б (BP – Bodily Pain): выраженность физической боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью.

4. Общее состояние здоровья – ОЗ (GH –General Health): субъективная оценка больным своего здоровья.

5. Жизненная активность – Ж (VT – Vitality): субъективная оценка настроения, энергичности, жизненных сил.

6. Социальное функционирование – СФ (SF – Social Functioning): эмоциональная и физическая способность общаться с другими людьми.

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – РЭФ (RE – Role-Emotional): эмоциональная способность человека заниматься профессиональной работой или работой на дому.

8. Психическое здоровье – ПЗ (MH – Mental Health): общий показатель положительных эмоций, характеризует настроение, наличие депрессии.

2.8 Статистический анализ полученных результатов

Анализ материала с последующей статистической обработкой осуществляли в программно-аппаратном комплексе в среде Windows с помощью программы SPSS 25 PS IMAGO 4.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, США, лицензия № 5725-A54).

Принадлежность распределения количественных признаков к нормальному теоретическому распределению определяли при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилифорса.

Для большинства изучаемых признаков выявлены асимметричные скошенные вправо формы распределения.

Описательные статистики представлены средним значением и среднеквадратическим отклонением: $M \pm SD$ либо медианой и межквартильным размахом: $Me (Q1-Q3)$.

Для номинальных признаков в работе приводили абсолютное количество наблюдений и проценты.

Сравнение двух независимых выборок по нормально распределённому признаку осуществляли при помощи t-критерия Стьюдента, а при распределении отличном от нормального применяли U-критерий Манна-Уитни.

При сравнении двух зависимых выборок (до и после оперативного лечения) применяли критерий Вилкоксона.

Для анализа взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ

методом ранговой корреляции Спирмена. Определяли значение коэффициента корреляции (r) и его статистическую значимость (p). Значения корреляционного показателя r в пределах $-0,25 - 0,25$ считали слабой корреляционной зависимостью. Значения r $-0,75 \dots -0,25$ и $0,25 - 0,75$ считали умеренной корреляционной зависимостью. R менее $-0,75$ и более $0,75$ соответствовали тесной корреляционной зависимости.

Для наиболее существенных показателей строили график рассеяния объектов исследования — скаттерограмму — в координатах, соответствующих двум исследуемым признакам.

Для всех видов анализов результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка лабораторных биохимических показателей до оперативного лечения

Лабораторные показатели у пациентов с ПГПТ (n=102) до лечения представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Основные лабораторные показатели пациентов с ПГПТ до оперативного лечения (M±SD, Me (Q1-Q3))

Лабораторные показатели	Статистические показатели	Результаты
ПТГ (пг/мл)	M±SD	269,17±204,17
	Me (Q1–Q3)	212,45 (137,33–327,70)
Са общ. (ммоль/л)	M±SD	2,74±0,23
	Me (Q1–Q3)	2,76 (2,57–2,88)
Са ++ (ммоль/л)	M±SD	1,39±0,11
	Me (Q1–Q3)	1,38 (1,35–1,45)
Р (ммоль/л)	M±SD	0,89±0,22
	Me (Q1–Q3)	0,84 (0,73–1,07)
25(ОН) витамин D (нг/мл)	M±SD	18,44±8,17
	Me (Q1–Q3)	16,85 (13,06–21,00)
СКФ	M±SD	74,93±4,12
	Me (Q1–Q3)	75 (67,5–86,0)
Суточная экскреция кальция в моче (ммоль/сут)	M±SD	9,03±1,1
	Me (Q1–Q3)	9,5 (8,7–10,3)
Суточная экскреция фосфора в моче (ммоль/сут)	M±SD	42,7±3,6
	Me (Q1–Q3)	40,4 (37,5–45,5)

Уровень ПТГ до операции составил в среднем 269,17 пг/мл (Ме 212,45 пг/мл).

Уровень общего кальция – 2,74 ммоль/л (Ме 2,76 ммоль/л), уровень ионизированного кальция в среднем составил 1,39 ммоль/л (Ме 1,38 ммоль/л).

Уровень фосфора до хирургического лечения в среднем составил 0,89 ммоль/л (Ме 0,84 ммоль/л).

У всех пациентов выявлен дефицит и недостаточность 25(ОН) витамина D, в среднем этот показатель составил 18,44 нг/мл (Ме 16,85 нг/мл).

СКФ до оперативного лечения составила в среднем 74,93 мл/м (Ме 75 мл/м).

При оценке уровня суточной экскреции кальция в моче этот показатель в среднем составил 9,03 ммоль/сут (Ме 9,5 ммоль/сут.) Уровень суточной экскреции фосфора в моче в среднем составил 42,7 ммоль/сут (Ме 40,4 ммоль/сут.).

Таким образом, средние значения ПТГ были выше референсных значений нормы в 3,9 раза.

У пациентов в среднем была диагностирована легкая гиперкальциемия, уровень общего кальция был выше референсных значений нормы в 1,1 раза, уровень ионизированного кальция в 1,05 раза.

Средние значения фосфатемии находились в референсных нормах.

Провели оценку корреляции изучаемых параметров.

В таблице с корреляциями приведены меры связи между изученными показателями (Таблица 6).

Установлена положительная связь умеренной тесноты между концентраций ПТГ и кальцием в крови.

Взаимосвязей с уровнем фосфора и витамина D не найдено. Возможно, это связано с тем, что данные показатели были весьма однородными у изучаемых больных.

Таблица 6 – Таблица корреляций основных лабораторных показателей у пациентов с ПГПТ (n=102) до оперативного лечения

Показатель		ПТГ (пг/мл)	Кальций общий (ммоль/л)	Кальций ионизирова нный (ммоль/л)	Фосфор (ммоль/л) до	25(ОН) витамин D (нг/мл)
ПТГ (пг/мл)	r	1,000	0,487**	0,398**	0,069	0,133
	p		<0,001	<0,001	0,491	0,181
Са общ. (ммоль/л)	r	0,487**	1,000	0,651**	0,091	0,187
	p	<0,001		<0,001	0,364	0,059
Са ++ (ммоль/л)	r	0,398**	0,651**	1,000	0,151	0,081
	p	<0,001	<0,001		0,130	0,421
Р (ммоль/л)	r	0,069	0,091	0,151	1,000	-0,006
	p	0,491	0,364	0,130		0,949
25(ОН) витамин D (нг/мл)	r	0,133	0,187	0,081	-0,006	1,000
	p	0,181	0,059	0,421	0,949	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

c. Listwise N = 102

Оценка лабораторных биохимических показателей в сравниваемых группах пациентов до оперативного лечения

Оценку лабораторных биохимических показателей проводили в сравниваемых группах, то есть у пациентов 1 и 2 групп и у пациентов с изолированным поражением ОЦЖ и с сочетанным поражением ОЦЖ и ЦЖ до оперативного лечения.

При оценке лабораторных показателей в 1 группе пациентов с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ (n=74) получены следующие данные (Таблица 7).

Таблица 7– Основные лабораторные показатели ПГПТ у пациентов 1 группы до оперативного лечения (M±SD, Me (Q1-Q3))

Лабораторные показатели	Статистические показатели	Результаты
ПТГ (пг/мл)	M±SD	317,60±218,79
	Me (Q1–Q3)	262,15 (183,99–347,58)
Са общ. (ммоль/л)	M±SD	2,85±0,15
	Me (Q1–Q3)	2,84 (2,75–2,94)
Са ++ (ммоль/л)	M±SD	1,43±0,08
	Me (Q1–Q3)	1,41 (1,37–1,47)
Р (ммоль/л)	M±SD	0,82±0,20
	Me (Q1–Q3)	0,79 (0,68–0,87)
25(ОН) витамин D (нг/мл)	M±SD	18,93±8,42
	Me (Q1–Q3)	17,32 (13,06–22,07)
СКФ	M±SD	73,86±5,14
	Me (Q1–Q3)	74,7(69,06–79,18)
Суточная экскреция кальция в моче (ммоль/сут)	M±SD	9,83±1,6
	Me (Q1–Q3)	10,1(8,96–11,12)
Суточная экскреция фосфора в моче (ммоль/сут)	M±SD	43,4±3,2
	Me (Q1–Q3)	42,6(39,09–45,23)

Уровень ПТГ до операции составил в среднем 317,6 пг/мл (Ме 262,15 пг/мл).

Уровень общего кальция составил 2,85 ммоль/л (Ме 2,84 ммоль/л), уровень ионизированного кальция в среднем составил 1,43 ммоль/л (Ме 1,41 ммоль/л).

Уровень фосфора до хирургического лечения составил в среднем 0,82 ммоль/л (Ме 0,79 ммоль/л).

У всех пациентов 1 группы выявлен дефицит и недостаточность 25(ОН) витамина D, в среднем этот показатель составил 18,81 нг/мл (Ме 15,34 нг/мл).

СКФ до оперативного лечения составила в среднем 73,86 мл/м (Ме 74,7 мл/м).

При оценке уровня суточной экскреции кальция в моче этот показатель в среднем составил 9,83 ммоль/сут. (Ме 10,1 ммоль/сут.) Уровень суточной экскреции фосфора в моче в среднем составил 43,4 ммоль/сут. (Ме 42,6 ммоль/сут.).

Таким образом, средние значения ПТГ были выше референсных значений нормы в 4,6 раза. У пациентов в среднем была диагностирована гиперкальциемия ближе к умеренной, уровень общего кальция был выше референсных значений нормы в 1,14 раза, уровень ионизированного кальция в 1,08 раза. Уровень фосфатемии определяли на уровне нижних референсных значений.

Во второй группе пациентов с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПППТ (n=28) результаты лабораторной диагностики представлены в Таблице 8.

Уровень ПТГ до оперативного лечения составил в среднем 141,17 пг/мл (Ме 128,95 пг/мл).

Уровень общего кальция – 2,54 ммоль/л (Ме 2,42 ммоль/л), уровень ионизированного кальция в среднем составил 1,28 ммоль/л (Ме 1,27 ммоль/л).

Уровень фосфора до хирургического лечения определялся на уровне 0,89 ммоль/л (Ме 0,92 ммоль/л).

Таблица 8 – Основные лабораторные показатели ПГПТ у пациентов 2 группы до оперативного лечения (M±SD, Me (Q1-Q3))

Лабораторные показатели	Статистические показатели	Результаты
ПТГ (пг/мл)	M±SD	141,17±55,57
	Me (Q1–Q3)	128,95 (100,53–165,45)
Са общ. (ммоль/л)	M±SD	2,44±0,15
	Me (Q1–Q3)	2,39 (2,36–2,52)
Са ++ (ммоль/л)	M±SD	1,28±0,10
	Me (Q1–Q3)	1,27 (1,20–1,35)
Р (ммоль/л)	M±SD	0,89 (0,76–1,13)
	Me (Q1–Q3)	0,92±0,22
25(ОН) витамин D (нг/мл)	M±SD	17,13±7,45
	Me (Q1–Q3)	15,95 (12,38–20,20)
СКФ	M±SD	78,43±4,28
	Me (Q1–Q3)	76,4 (72,12–83,01)
Суточная экскреция кальция в моче (ммоль/сут)	M±SD	8,03±1,9
	Me (Q1–Q3)	7,9 (7,15–10,4)
Суточная экскреция фосфора в моче (ммоль/сут)	M±SD	39,9±3,8
	Me (Q1–Q3)	37,8 (35,87–41,16)

У всех пациентов второй группы был выявлен дефицит и недостаточность 25(ОН) витамина D, в среднем этот показатель составил 17,13 нг/мл (Ме 15,95 нг/мл).

СКФ до оперативного лечения составила в среднем 78,43 мл/м (Ме 76,4 мл/м).

При оценке уровня суточной экскреции кальция в моче этот показатель до хирургического лечения в среднем составил 8,03 ммоль/сут. (Ме 7,9 ммоль/сут.) Уровень суточной экскреции фосфора в моче в среднем составил 39,9 ммоль/сут (медиана 37,8 ммоль/сут.).

Таким образом, средние значения ПТГ были выше верхних референсных значений нормы в 2,1 раза. У пациентов в среднем уровень кальциемии по оценке значений общего кальция соответствовал умеренной гиперкальциемии, уровень кальциемии по расчетам ионизированного кальция находился в пределах референсных значений. Уровень фосфатемии соответствовал нижним значениям референсных норм.

При оценке статистических различий между 1 и 2 группами выявлено значимое различие уровней ПТГ ($p < 0,001$), общего и ионизированного кальция ($p < 0,001$), фосфора ($p = 0,030$).

Не выявлено статистически значимой разницы при оценке уровня 25(ОН) витамина D ($p = 0,399$).

Оценка статистических различий между группами представлена в Таблице 9.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ основные биохимические критерии отражают классическое течение заболевания и лабораторный диагноз ПГПТ.

В группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ все основные биохимические критерии выражены умеренно, что затрудняло постановку диагноза на этапе лабораторной диагностики.

Таблица 9 – Сравнение основных лабораторных показателей ПГПТ у пациентов 1 и 2 групп до оперативного лечения (M±SD, Me (Q1-Q3))

Лабораторные показатели	Статистические показатели	1 группа n=74	2 группа n=28	p
ПТГ (пг/мл)	M±SD	317,60±218,79	141,17±55,57	<0,001
	Me (Q1–Q3)	262,15 (183,99–347,58)	128,95 (100,53–165,45)	
Са общ. (ммоль/л)	M±SD	2,85±0,15	2,44±0,15	<0,001
	Me (Q1–Q3)	2,84 (2,75–2,94)	2,39 (2,36–2,52)	
Са ++ (ммоль/л)	M±SD	1,43±0,08	1,28±0,10	<0,001
	Me (Q1–Q3)	1,41 (1,37–1,47)	1,27 (1,20–1,35)	
Р (ммоль/л)	M±SD	0,82±0,20	0,92±0,22	0,030
	Me (Q1–Q3)	0,79 (0,68–0,87)	0,89 (0,76–1,13)	
25(ОН) витамин D (нг/мл)	M±SD	18,93±8,42	17,13±7,45	0,399
	Me (Q1–Q3)	17,32 (13,06–22,07)	15,95 (12,38–20,20)	

Основные лабораторные показатели в группе пациентов с сочетанным поражением ЩЖ (n=47) представлены в Таблице 10.

Уровень ПТГ до операции составил в среднем 276,24 пг/мл (Me 239,7 пг/мл).

Уровень общего кальция составил 2,77 ммоль/л (Me 2,79 ммоль/л), уровень ионизированного кальция в среднем составил 1,39 ммоль/л (Me 1,39 ммоль/л).

Уровень фосфора в среднем составил 1,01 ммоль/л (Me 1,05 ммоль/л).

У всех пациентов был выявлен дефицит и недостаточность 25(ОН) витамина D, в среднем этот показатель составил 21,74 нг/мл (Me 19,36 нг/мл).

СКФ до оперативного лечения составила в среднем 77,64 мл/м (медиана 76,3 мл/м).

Таблица 10 – Основные лабораторные показатели ПГПТ у пациентов с сочетанным поражением ОЦЖ+ЦЖ (n=47) до оперативного лечения (M±SD, Me (Q1-Q3)).

Лабораторные показатели	Статистические показатели	Результаты
ПТГ (пг/мл)	M±SD	276,24±130,04
	Me (Q1–Q3)	239,70 (174,00–345,90)
Са общ. (ммоль/л)	M±SD	2,77±0,20
	Me (Q1–Q3)	2,79 (2,68–2,89)
Са ++ (ммоль/л)	M±SD	1,38±0,09
	Me (Q1–Q3)	1,39 (1,36–1,43)
Р (ммоль/л)	M±SD	1,01±0,20
	Me (Q1–Q3)	1,05 (0,85–1,17)
25(ОН) витамин D (нг/мл)	M±SD	17,93±7,59
	Me (Q1–Q3)	16,00 (13,40–21,00)
СКФ	M±SD	77,64±5,87
	Me (Q1–Q3)	76,3 (71,09-86,4)
Суточная экскреция кальция в моче (ммоль/сут)	M±SD	9,73±3,01
	Me (Q1–Q3)	9,81 (9,01-11,43)
Суточная экскреция фосфора в моче (ммоль/сут)	M±SD	41,05±4,67
	Me (Q1–Q3)	39,45 (37,02-42,84)

В группе пациентов с изолированным поражением ОЦЖ (n=55) лабораторные показатели представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Основные лабораторные показатели ПГПТ у пациентов с изолированным поражением ОЦЖ (n=55) до оперативного лечения (M±SD, Me (Q1-Q3)).

Лабораторные показатели	Статистический показатель	Результаты
ПТГ (пг/мл)	M±SD	256,64±174,78
	Me (Q1–Q3)	229,70 (120,10–298,70)
Са общ. (ммоль/л)	M±SD	2,70±0,26
	Me (Q1–Q3)	2,75 (2,48–2,87)
Са ++ (ммоль/л)	M±SD	1,40±0,13
	Me (Q1–Q3)	1,38 (1,33–1,47)
Р (ммоль/л)	M±SD	1,03±0,18
	Me (Q1–Q3)	1,07 (0,67–1,18)
25(ОН) витамин D (нг/мл)	M±SD	18,87±8,67
	Me (Q1–Q3)	17,33 (12,03–21,00)
СКФ	M±SD	76,92±5,76
	Me (Q1–Q3)	76,0 (71,13-86,2)
Суточная экскреция кальция в моче (ммоль/сут)	M±SD	10,01±2,02
	Me (Q1–Q3)	9,5 (8,92-12,4)
Суточная экскреция фосфора в моче (ммоль/сут)	M±SD	43,5±4,12
	Me (Q1–Q3)	42,9 (39,8-45,31)

ПТГ до оперативного лечения составил в среднем 256,64 пг/мл (Ме 229,7 пг/мл).

Уровень общего кальция составил 2,7 ммоль/л (Ме 2,75 ммоль/л), уровень ионизированного кальция в среднем составил 1,4 ммоль/л (Ме 1,38 ммоль/л).

Уровень фосфора до хирургического лечения составил в среднем 1,03 ммоль/л (Ме 1,07 ммоль/л).

У всех пациентов был выявлен дефицит и недостаточность 25(ОН) витамина D, в среднем этот показатель составил 22,17 нг/мл (медиана 18,37 нг/мл).

СКФ до оперативного лечения составила в среднем 76,92 мл/м (Ме 76 мл/м).

При оценке уровня суточной экскреции кальция в моче этот показатель до оперативного лечения в среднем составил 10,01 ммоль/сут. (Ме 9,5 ммоль/сут.) Уровень суточной экскреции фосфора в моче в среднем составил 43,5 ммоль/сут. (М 42,9 ммоль/сут.).

Таким образом, в группе с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ средние значения ПТГ были выше в 4 раза, в группе с изолированным поражением ОЩЖ средние значения ПТГ были выше верхних референсных значений нормы в 3,75 раза.

У пациентов как в группе с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ, так и с изолированным поражением ОЩЖ в среднем определялась легкая гиперкальциемия. Уровень общего кальция был выше верхних референсных значений нормы в 1,1 раза в группе с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ, в группе с изолированным поражением ОЩЖ в 1,08 раза. Уровень ионизированного кальция в группе с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ был выше верхних референсных значений нормы в 1,05 раза, в группе с изолированным поражением ОЩЖ в 1,06 раза.

Уровень фосфатемии в обеих группах находился в пределах референсных значений.

Провели сравнение основных лабораторных показателей у пациентов с сочетанным поражением ОЦЖ и ЦЖ и изолированным поражением ОЦЖ до оперативного лечения с оценкой статистической разницы.

При оценке статистической разницы основных лабораторных показателей ПГПТ в группах с сочетанным и изолированным поражением ОЦЖ не выявлено статистически значимых различий уровней ПТГ ($p=0,322$), общего кальция ($p=0,193$), ионизированного кальция ($p=0,791$), уровня фосфора ($p=0,301$). Также не выявлено статистически значимой разницы при оценке уровня 25(ОН) витамина D ($p=0,742$) (Таблица 12).

Таблица 12– Сравнение основных лабораторных показателей у пациентов с сочетанным поражением ОЦЖ и ЦЖ и изолированным поражением ОЦЖ до оперативного лечения ($M\pm SD$, Me (Q1-Q3))

Показатель	Статистический показатель	Группа с сочетанным поражением ОЦЖ + ЦЖ n=47	Группа с изолированным поражением ОЦЖ n=55	p
ПТГ (пг/мл)	$M\pm SD$	276,24±230,04	256,64±174,78	0,322
	Me (Q1–Q3)	239,70 (174,00–345,90)	229,70 (120,10–298,70)	
Са общ. (ммоль/л)	$M\pm SD$	2,77±0,20	2,70±0,26	0,193
	Me (Q1–Q3)	2,79 (2,68–2,89)	2,75 (2,48–2,87)	
Са ++ (ммоль/л)	$M\pm SD$	1,38±0,09	1,40±0,13	0,791
	Me (Q1–Q3)	1,39 (1,36–1,43)	1,38 (1,33–1,47)	
P (ммоль/л)	$M\pm SD$	1,01±0,20	1,03±0,18	0,301
	Me (Q1–Q3)	1,05 (0,85–1,17)	1,07 (0,67–1,187)	
25(ОН) витамин D (нг/мл)	$M\pm SD$	17,93±7,59	18,87±8,67	0,742
	Me (Q1–Q3)	16,00 (13,40–21,00)	17,33 (12,03–21,00)	

Полученные данные свидетельствуют о том, что сопутствующее поражение ЩЖ в течении ПГПТ не приводит к изменению основных биохимических показателей и не влияет на лабораторную диагностику ПГПТ.

Оценили распределение по сочетанности патологии в структуре 1 и 2 групп (Таблица 13).

В 1 группе пациентов чаще выявляли сочетанную патологию ЩЖ – 51% наблюдений, а во 2 группе чаще диагностировали изолированное поражение ОЩЖ, а именно в 68% наблюдений.

Таблица 13– Распределение по сочетанности патологии в структуре 1 и 2 групп.

Группа по сочетанности патологии	Группа по проявлениям ПГПТ			
	1 группа		2 группа	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
Группа с сочетанным поражением ОЩЖ + ЩЖ	38	51%	9	32%
Группа с изолированным поражением ОЩЖ	36	49%	19	68%

Провели сравнение основных лабораторных показателей ПГПТ у пациентов с учетом распределения по сочетанности патологии в структуре 1 и 2 групп.

У больных 1 группы не выявлено достоверных отличий в концентрации ПТГ ($p=0,750$), кальция общего ($p=0,837$), ионизированного кальция ($p=0,220$), 25(ОН) витамина D ($p=0,803$) в зависимости от сочетанного поражения или изолированного. Эти показатели были в одинаковой мере повышенными.

Во 2 группе пациентов также не выявлено достоверных отличий при оценке основных лабораторных параметров ПГПТ в зависимости от сочетанного поражения ЩЖ: ПТГ ($p=0,501$), кальция общего ($p=0,200$), ионизированного кальция ($p=0,622$), 25(ОН) витамина D ($p=0,639$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение основных лабораторных показателей ПГПТ у пациентов с учетом сочетанности патологии ОЦЖ в структуре 1 и 2 групп

Показатель	1 группа		p	2 группа		p
	ОЦЖ +ЩЖ n=38	ОЦЖ n=36		ОЦЖ+ЩЖ n=9	ОЦЖ n=19	
	Me (Q1– Q3)	Me (Q1– Q3)		Me (Q1– Q3)	Me (Q1– Q3)	
ПТГ (пг/мл)	262,15 (178,58– 383,51)	255,50 (190,73– 345,63)	0,750	268,60 (143,20– 250,60)	243,40 (191,60– 234,60)	0,501
Са общ. (ммоль/л)	2,83 (2,76–2,94)	2,84 (2,75– 2,97)	0,837	2,42 (2,38– 2,54)	2,38 (2,35– 2,49)	0,200
Са ++ (ммоль/л)	1,41 (1,38–1,45)	1,42 (1,37– 1,53)	0,220	1,25 (1,15– 1,35)	1,28 (1,21– 1,35)	0,622
P (ммоль/л)	1,04 (0,85–1,16)	1,09 (0,70– 1,65)	0,346	1,05 (0,83– 1,25)	1,07 (0,65– 1,63)	0,564
25(ОН) витамин D (нг/мл)	16,15 (13,48– 21,11)	17,42 (11,56– 28,89)	0,803	15,00 (10,00– 19,72)	16,30 (13,50– 20,90)	0,639

Таким образом, сопутствующее поражение ЩЖ не приводит к изменению основных биохимических показателей независимо от формы ПГПТ. Мы не выявили достоверных отличий при оценке основных лабораторных критериев ПГПТ в сочетании с поражением ЩЖ как в группе больных с явными классическими проявлениями, так и в группе пациентов с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ.

Уровень ПТГ был несколько выше в подгруппах с сочетанным поражением ЩЖ как в первой, так и во второй группах (Рисунок 16).

В группах с изолированным поражением ОЦЖ была установлена более низкая концентрация фосфора, чем в группах с сочетанной патологией ОЦЖ и ЩЖ как в 1, так и во 2 группах (Рисунок 17).

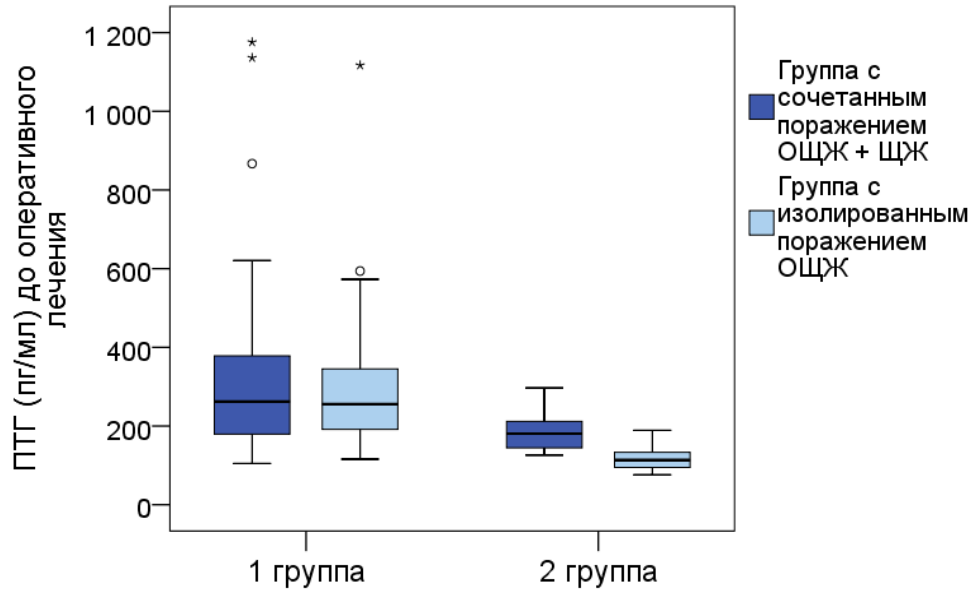


Рисунок 16 – Диаграммы концентраций ПТТГ до оперативного лечения в зависимости от выраженности ПГПТ и вовлечения ЦЖ в патологический процесс

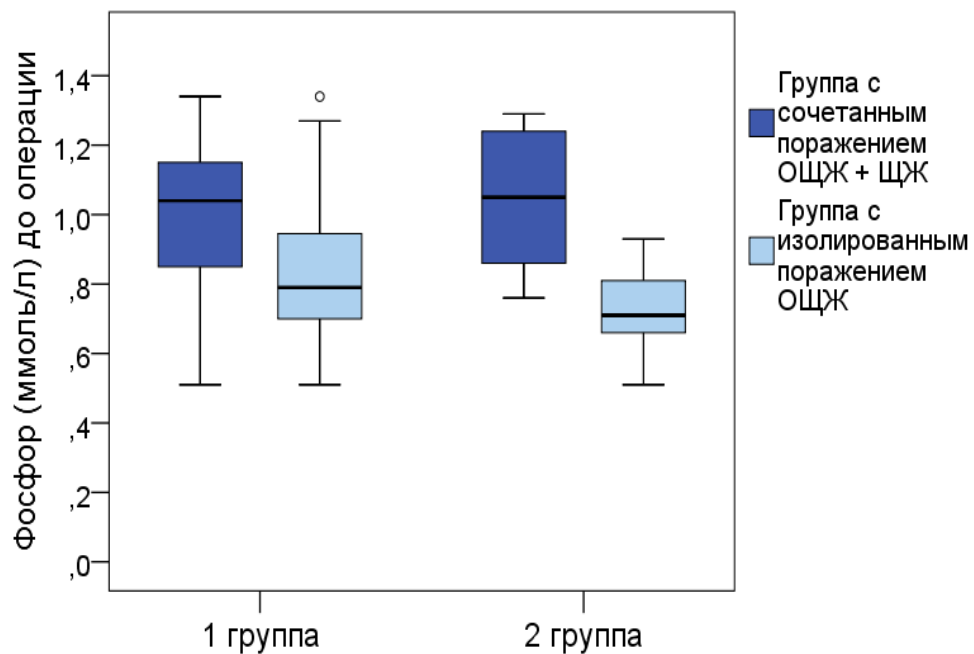


Рисунок 17 – Диаграммы концентраций фосфора до оперативного лечения в зависимости от выраженности ПГПТ и вовлечения ЦЖ в патологический процесс

3.2. Результаты хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Все пациенты (102 человека), вошедшие в диссертационное исследование, были прооперированы.

ПЭ+ДРШ шеи выполнили 51 пациенту (50% случаев).

ПЭ+ОРШ применили у 17 пациентов, что в среднем составило 16,7% от общего объёма оперативных вмешательств.

СПЭ выполнена 34 пациентам, что составило 33,3% от общего объёма выполненных оперативных вмешательств.

В 1 группе пациентов с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПЭ+ДРШ выполнили 47 (63,5%) пациентам, ПЭ+ОРШ выполнена 10 (13,5%) пациентам, СПЭ – 17 пациентам (23%).

Во 2 группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПЭ+ДРШ выполнили 4 (14,3%) пациентам, ПЭ+ОРШ выполнена 7 (25%) пациентам, СПЭ – 17 пациентам (60,7%).

В группе с сочетанным поражением ЩЖ всем 47 (100%) пациентам выполнили ПЭ+ДРШ, объём оперативного вмешательства на ЩЖ соответствовал известным подходам и клиническим рекомендациям по хирургическому лечению заболеваний ЩЖ.

В группе с изолированным поражением ПЭ+ДРШ выполнили 4 (7,3%) пациентам, ПЭ+ОРШ выполнена 17 (30,9%) пациентам, СПЭ – 34 пациентам (61,8%).

В группе с предоперационным 3D-моделированием всем 15 пациентам (100%) выполнили СПЭ. В группе со стандартными методами предоперационной топической диагностики ПЭ+ДРШ выполнили 51 пациенту (58,6%), ПЭ+ОРШ выполнена 17 пациентам (19,5%), СПЭ – 19 пациентам (21,9%). Диаграммы объёмов оперативного вмешательства у пациентов в группах сравнения представлены на Рисунке 18.

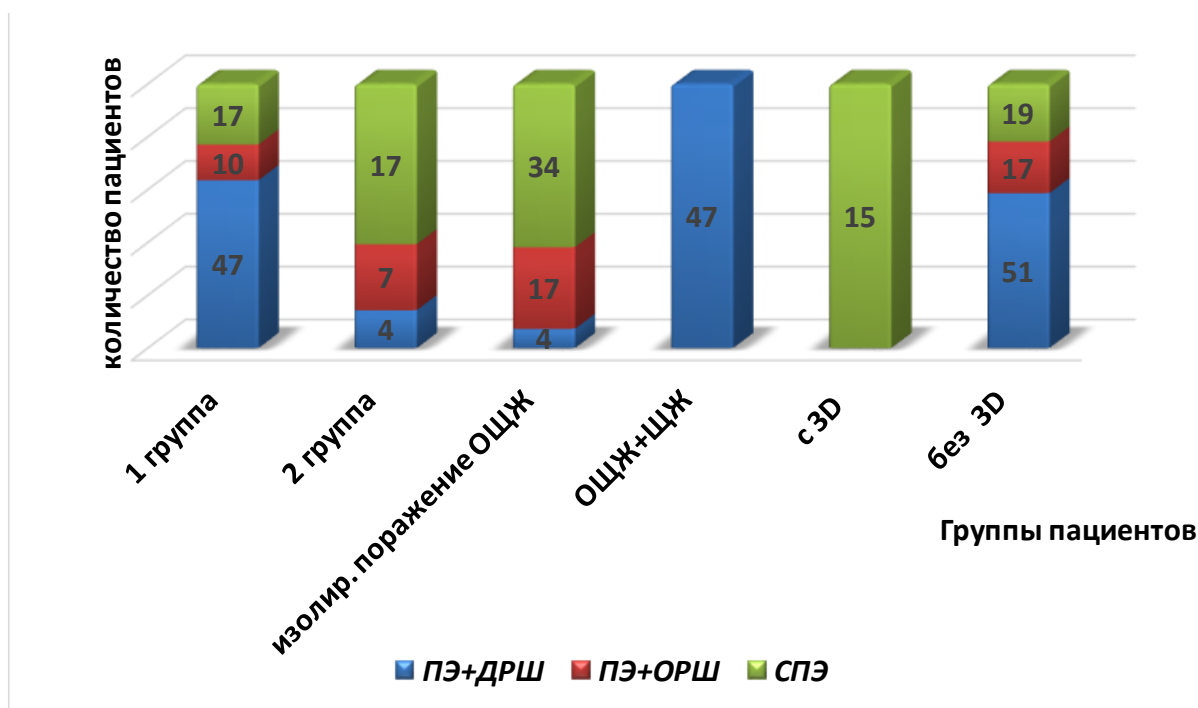


Рисунок 18– Диаграммы объёмов оперативного вмешательства у пациентов в группах сравнения

Таким образом, в 1 группе с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ преобладающим объемом оперативного вмешательства явилась ПЭ+ДРШ, данный вид хирургического лечения был выполнен в 63,5% случаев.

Во 2 группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ преобладающим объемом хирургического лечения явилась СПЭ, данный вид хирургического лечения был выполнен в 60,7% случаев.

Выбор объёма оперативного вмешательства определялся тем, что в 1 группе чаще диагностировали сочетанное поражение ЩЖ (51% наблюдений в 1 группе, 32% случаев во 2 группе), а также тем, что в 1 группе множественное поражение ОЦЖ выявляли чаще (47,3% случаев в 1 группе, 32,2% наблюдений во 2 группе).

В группе с сочетанным поражением ЩЖ, как было сказано выше, в 100% случаев выполняли ПЭ+ДРШ.

Оперативное лечение сопутствующей патологии ЩЖ было выполнено в следующих объёмах: при узловом зобе (n=18) 13 пациентам (72,2%) выполнили гемитиреоидэктомию, 5 пациентам выполнили субтотальную резекцию ЩЖ

(27,8%). При многоузловом эутиреоидном зобе (n=25) 18 пациентам (72%) выполнили тиреоидэктомию, 5 пациентам (20%) – субтотальную резекцию ЩЖ, 2 пациентам (8%) – гемитиреоидэктомию, при локализации узлов в одной доле. При ДТЗ (n=4) 2 пациентам (50%) выполнили тиреоидэктомию, 2 пациентам (50%) – субтотальную резекцию ЩЖ.

В группе с предоперационным 3D-моделированием преобладающим объемом оперативного вмешательства явилась СПЭ, данный вид хирургического лечения был выполнен в 100% случаев.

Всем пациентам удаляли 1-2 пораженные ОЩЖ. Всего было удалено 148 образований ОЩЖ (у женщин удалено 124 аденомы, у мужчин 24). При этом у женщин чаще всего встречались аденомы размером от 1 до 3 см (76 аденом – 61,3%) ($p = 0,0001$), а у мужчин – аденомы до 1 см (13 аденом – 54,2%) ($p = 0,02$) - Таблица 17.

Таблица 17 – Размеры удаленных аденом у пациентов с ПГПТ (n=102).

Размер удаленных аденом	Женщины, абс. (%)	Мужчины, абс. (%)	Статистическая значимость различий, p	Итого, абс. (%)
До 1 см	46 (37,1 %)	13 (54,2 %)	0,02	59 (39,9 %)
1-3 см	76 (61,3 %)	10 (41,7 %)	0,0001	86 (58,1 %)
Более 3 см	2 (1,6 %)	1 (4,1 %)	0,5	3 (2 %)
Всего:	124 (100%)	24 (100%)	0,01	148 (100%)

Солитарное поражение ОЩЖ интраоперационно было выявлено у 58 пациентов (56,9%), 2 пораженные ОЩЖ – у 44 пациентов (43,1%).

В 1 группе (n=74) солитарная аденома выявлена у 40 пациентов (54,1%), 2 аденомы выявлены у 34 пациентов (45,9%).

Во 2 группе (n=28) солитарное поражение ОЩЖ наблюдали у 19 пациентов (67,8%), 2 аденомы выявили у 9 пациентов (32,2%).

При сочетанной патологии ЩЖ (n=47) 21 пациенту (44,7%) была удалена солитарная аденома ОЩЖ, у 26 пациентов (55,3%) было удалено две аденомы ОЩЖ.

При изолированном поражении (n=55) 37 пациентам (67,3%) удалена солитарная аденома ОЩЖ, 18 пациентам (30,9%) 2 аденомы.

Клинический пример 6.

Больная А., 41 год, поступила в хирургическое отделение 05.03.2017 в плановом порядке с жалобами на дискомфорт в области шеи, общую слабость, утомляемость. При более внимательном опросе выявлены мнестические нарушения: частые депрессии, плохое настроение, нарушение памяти.

Из анамнеза выяснено, что больная страдает мочекаменной болезнью с 2008 г., когда впервые была госпитализирована в урологическое отделение с приступом почечной колики. При УЗИ и экскреторной урографии выявлены конкременты в почках, больше слева (множественные конкременты 0,5×0,5 см и 1,0×1,0 см).

В том же 2008 г. при плановом обследовании у эндокринолога при УЗИ ЩЖ было выявлено образование в области правой доли ЩЖ и заподозрена аденома ОЩЖ. Тогда же была выполнена пункционная биопсия (04.07.2008): пласты мелких мономорфных эпителиальных клеток на фоне эритроцитов; возможна аденома ОЩЖ.

Адекватного лечения не получала. С приступами почечной колики с периодичностью раз в полтора-два года (всего 4 раза) лечилась консервативно в стационарах города.

К эндокринологу, а затем к хирургу по поводу аденомы ОЩЖ обратилась и была повторно обследована только в 2016 г.

По данным УЗИ (29.07.2016): аденома правой ОЩЖ с признаками умеренного роста; узловый коллоидный зоб левой доли ЩЖ. На момент осмотра уровень паратгормона (ПТГ) – 586,7 пг/мл; общего кальция – 3,12 ммоль/л; фосфора – 0,66 ммоль/л.

Проведено скintiграфическое исследование щитовидной и околощитовидных желез: признаки очаговой патологии (аденомы) ОЩЖ справа.

Для подтверждения топического диагноза была назначена МРТ щитовидной и околощитовидных желез (14.02.2017). Заключение: аденома ОЩЖ справа, узел левой доли ЩЖ.

На момент поступления в стационар уровень ПТГ составил 674,2 пг/мл (референсные значения: 15-68,3 пг/мл); кальций ионизированный – 1,25 ммоль/л (1,12-1,30 ммоль/л); 25-ОН-витД – 9,2 нг/мл (30,0-100,0 нг/мл).

В плановом порядке 06.03.2017 пациентка была взята на операцию с клиническим диагнозом: “Первичный гиперпаратиреоз, висцеральная форма. Аденома околощитовидной железы справа. Узловой эутиреоидный зоб I ст. (ВОЗ)”.

Во время операции при ревизии в области нижней трети правой доли ЩЖ обнаружена резко увеличенная аденома ОЩЖ, которая практически полностью, за исключением верхнего полюса, располагалась загрудинно. Размеры аденомы – 5,8×3,5×1,5 см, вес – 16,5 г. Аденома выделена и удалена под визуальным контролем возвратного нерва. Кроме того, была выполнена резекция верхнего полюса (1/3) ЩЖ (Рисунок 18).

При патогистологическом исследовании – онкоцитарная аденома ОЩЖ; среднефолликулярный нормотоксический зоб с аутоиммунным компонентом.

На следующий день после операции уровень ПТГ – 6,10 пг/мл; ионизированного кальция – 1,17 ммоль/л.

Послеоперационный период протекал с проявлениями гипокальцемии, потребовавшей терапии препаратами кальция и активными метаболитами витамина D.

11.03.2017 больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга и эндокринолога поликлиники.

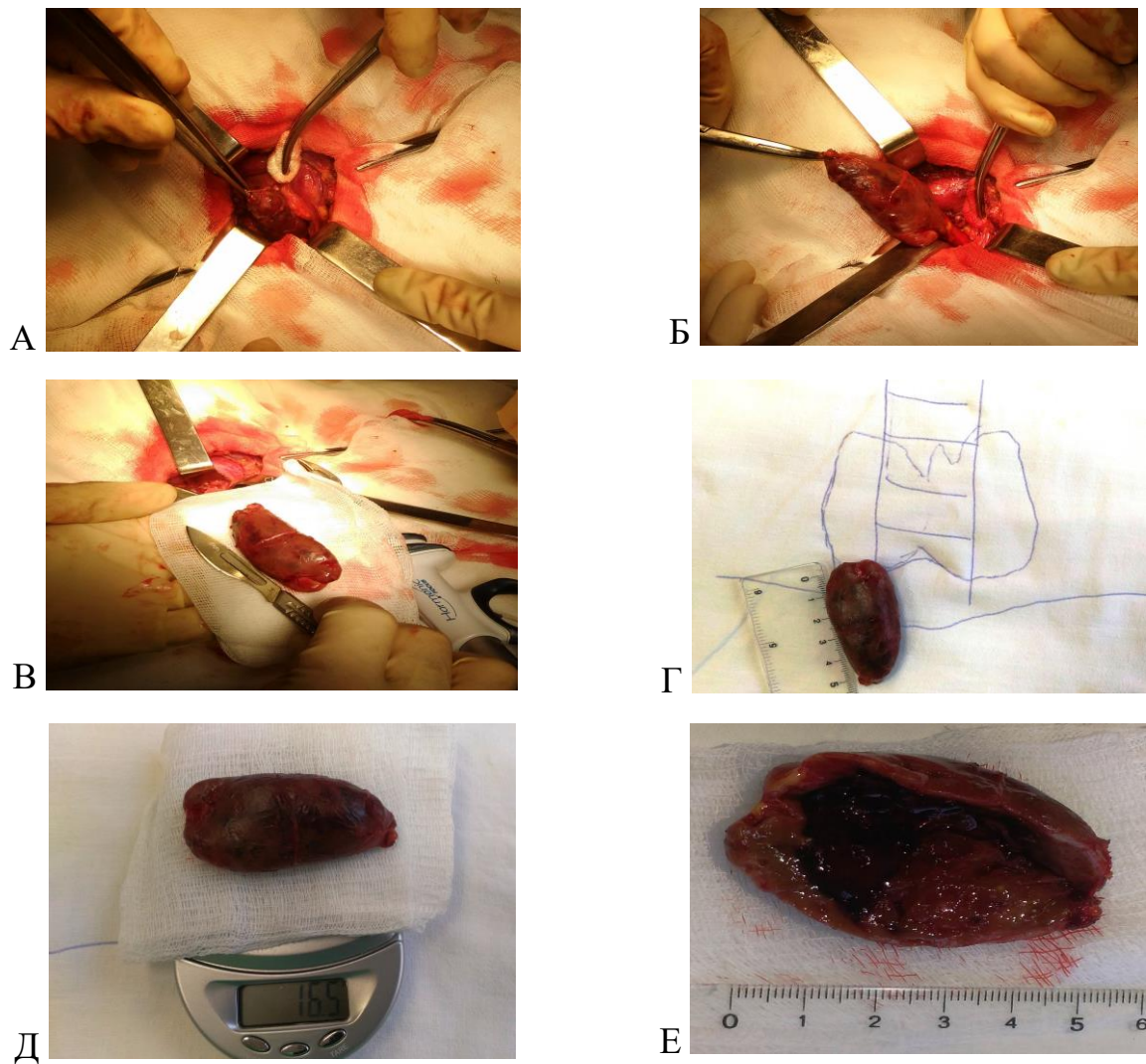


Рисунок 18 – Этапы паратиреоидэктомии у пациентки А., 41 год: А – выделение верхнего полюса аденомы ОЩЖ; Б – выделение и выведение аденомы ОЩЖ в операционную рану; В – аденома ОЩЖ после удаления; Г – схема топического расположения аденомы; Д – взвешивание аденомы на электронных весах; Е – аденома ОЩЖ на разрезе.

Клинический пример 7.

Пациент О., 67 лет, поступил в хирургическое отделение 27.02.2017 в плановом порядке с жалобами на ощущение кома в горле, общую слабость. Из анамнеза известно, что страдает мочекаменной болезнью с 2010 г. В 2015 г. больной был прооперирован по поводу рака предстательной железы (простатэктомия). При ультразвуковом контроле в отдаленном послеоперационном периоде (2016 г.) обнаружен камень в левой почке, его

миграция потребовала катетеризации мочеточника. На фоне проведенной манипуляции возник острый гнойный обтурационный пиелонефрит с исходом в абсцесс и гнойный паранефрит, по поводу чего была выполнена нефрэктомия слева (март 2016 г.). При дальнейшем наблюдении был выявлен камень в правой почке, в ноябре 2016 г. выполнена уретеролитотомия.

Наличие множественных камней в почках послужило толчком к назначению нефрологом поликлиники исследования ПТГ, выявлено повышение его уровня до 43,48 пмоль/л, при референсных значениях от 1,04 до 6,8 пмоль/л. При дальнейшем наблюдении уровень ПТГ повысился до 65,72 пмоль/л, т.е. в 9,7 раза больше верхней границы референсных значений (16.09.2016 г.). Пациенту было выполнено УЗИ ЩЖ и ОЩЖ: аденомы ОЩЖ, слева больших размеров (susp t-r?); гиперплазия ЩЖ.

Выполнена КТ шеи: аденомы ОЩЖ; гиперплазия ЩЖ; правая ОЩЖ 33×22×18 мм, левая 51×40×28 мм; в проекции ОЩЖ с обеих сторон определяются гиподенсные образования с четкими ровными контурами размерами справа до 14×10 мм, слева 25×22 мм; левая ОЩЖ смещает трахею вправо.

По данным сцинтиграфии ОЩЖ патологическое накопление радиофармпрепарата в проекции нижнего полюса левой доли ЩЖ размерами около 2 см, более характерен для аденомы.

Проведена денситометрия бедра: МПКТ снижена до уровня остеопороза. На момент поступления в хирургический стационар (27.02.2017 г.) уровень ПТГ составил 876 пг/мл (15–68,3 пг/мл), т.е. уже в 12,8 раза больше верхней границы референсных значений нормы; общего кальция – 3,55 ммоль/л (2,1–2,55 ммоль/л); кальция ионизированного – 1,75 ммоль/л (1,12–1,30 ммоль/л).

При осмотре больного в положении стоя область шеи не изменена, шея правильной конфигурации, без деформаций. При пальпации ЩЖ определяется узловое образование справа плотноэластической консистенции 2×3 см. Пальпация безболезненна. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

С клиническим диагнозом "Первичный гиперпаратиреоз, смешанная форма; аденомы правой и левой нижних ОЩЖ" 28.02.2017 г. больной был взят на операцию (Рисунок 19).

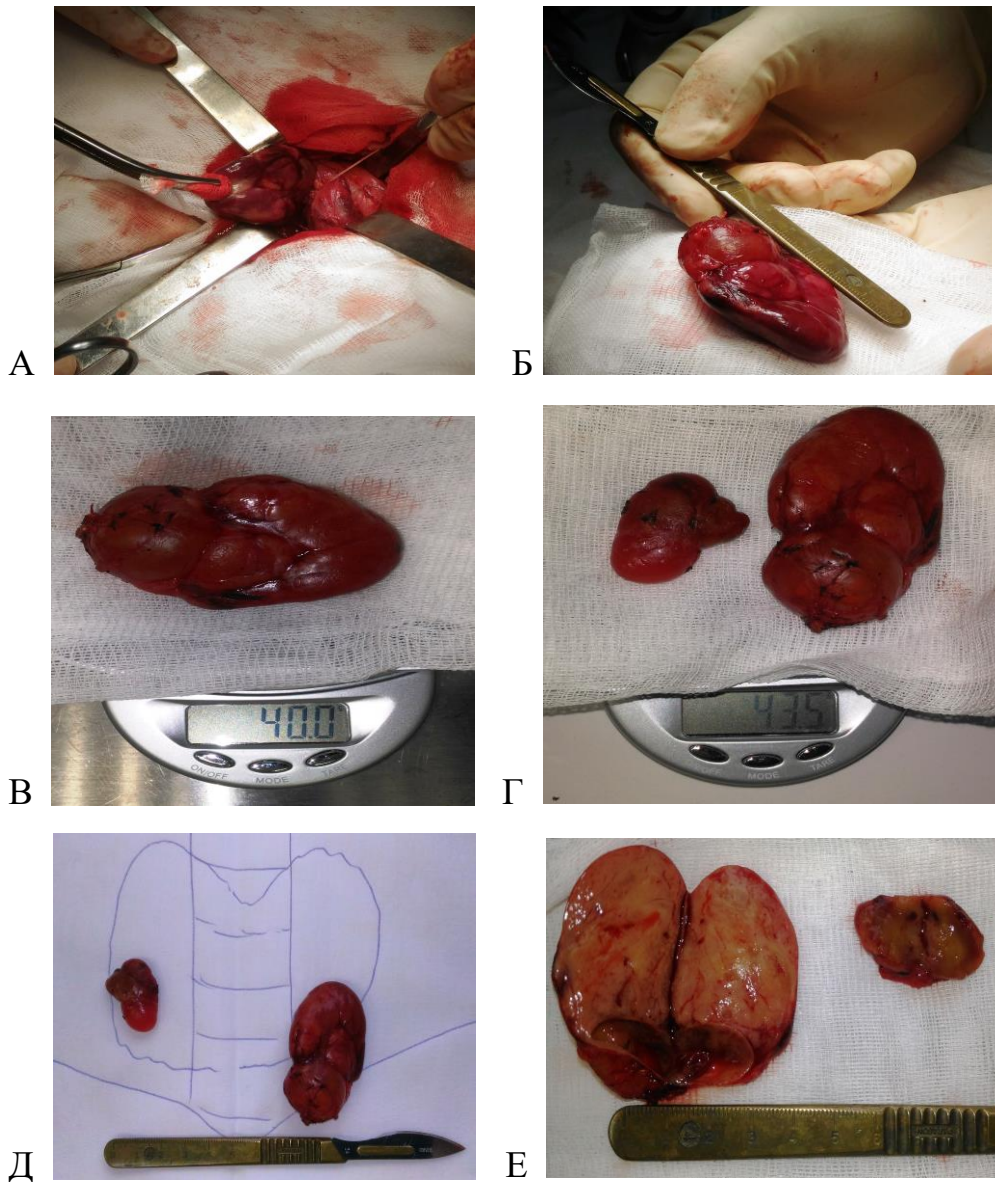


Рисунок 19 – Гигантские аденомы околощитовидных желез пациента О., 67 лет.: А – выделение аденомы ОЩЖ слева; Б – определение размеров аденомы ОЩЖ слева после ее удаления; В – взвешивание аденомы ОЩЖ на электронных весах; Г – взвешивание удаленных аденом ОЩЖ; Д – схема топического расположения удаленных аденом ОЩЖ; Е – макроскопический вид удаленных аденом ОЩЖ на разрезе.

Во время интубации трахеи отмечалась ее деформация и смещение до 5 см от средней линии вправо. При ревизии в области средней трети левой доли ЩЖ определяется резко увеличенная аденома ОЩЖ размерами 6,0×3,5×2,5 см с кистой в нижнем полюсе до 1,5 см в диаметре. Аденома удалена.

В области средней трети правой доли, симметрично по сравнению с аденомой слева, найдена еще одна аденома ОЩЖ 2,5×1,5×1,0 см с кистой до 1,5 см в диаметре. Аденома также удалена. Масса удаленной аденомы слева – 40 г, справа – 3,5 г.

При патогистологическом исследовании: светлоклеточные аденомы ОЩЖ с кистозно расширенными железами.

На следующий день после операции уровень ПТГ – 13,5 пг/мл (15–68,3 пг/мл); ионизированного кальция – 1,21 ммоль/л (1,05–1,38 ммоль/л).

Послеоперационный период протекал с проявлениями гипокальцемии, потребовавшей терапии активными метаболитами витамина Д и препаратами кальция; 06.03.2017 г. больной выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга и эндокринолога поликлиники.

Следует отметить, что все оперативные вмешательства проводили под визуальным контролем возвратных нервов.

При оценке локализации пораженных ОЩЖ в общей выборке пациентов получено следующее: при наличии солитарной аденомы в 48,3% (28 аденомы) была поражена левая нижняя ОЩЖ, в 36,2% (21 аденома) была поражена правая нижняя ОЩЖ. В 10,3% (6 аденом) отмечали поражение левой верхней ОЩЖ, а в 5,2% (3 аденомы) – правой верхней ОЩЖ.

Таким образом, преобладало поражение нижних ОЩЖ (84,5%), чаще левостороннее. При поражении двух и более ОЩЖ в 50% (45 аденом) была поражена левая нижняя ОЩЖ, в 34,4% (31 аденома) правая нижняя ОЩЖ. В 8,9% случаев (8 аденом) была поражена левая верхняя ОЩЖ и в 6,7% (6 аденом) отмечали поражение правой верхней ОЩЖ. Таким образом, также преобладало поражение нижних ОЩЖ (84,4%) слева. Данная тенденция прослеживалась во

всех группах наблюдения, как при солитарном поражении (Рисунок 20), так и при поражении двух ОЦЖ (Рисунок 21).

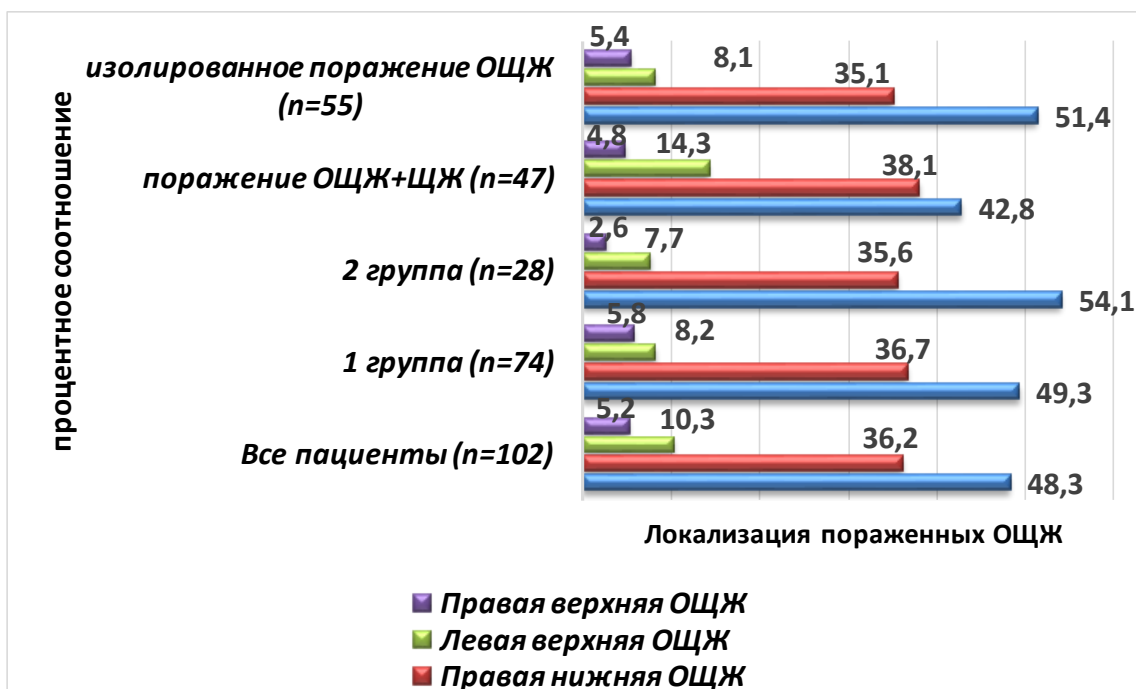


Рисунок 20 – Диаграммы локализации пораженных ОЦЖ при солитарном поражении в группах сравнения (%).

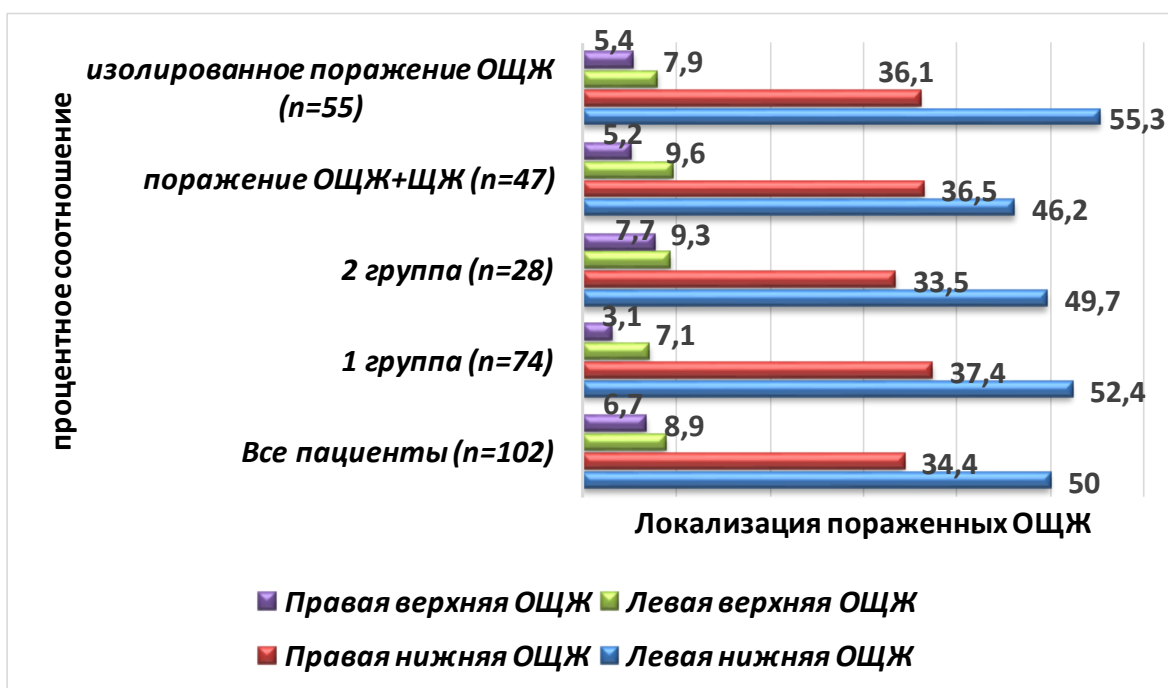


Рисунок 21– Диаграммы локализации пораженных ОЦЖ при множественном поражении в группах сравнения.

Патоморфологическая классификация удаленных опухолей проведена на основе Международной гистологической классификации эндокринных опухолей, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения. При изучении результатов гистологического исследования обнаружено, что аденома ОЩЖ была верифицирована в 85,8% случаях (127 образований ОЩЖ), гиперплазия ОЩЖ – в 14,2% (21 образование ОЩЖ).

Чаще всего встречались аденомы из главных клеток (паратиреоцитов) – в 43,2% (64 аденомы). Онкоцитарные (оксифильные) аденомы верифицировали в 23% (34 аденомы), 15 аденом (10,1%) по своему строению относились к светлоклеточным аденомам, 8 аденом (5,4%) солидно-клеточного строения, 6 аденом (4,1%) были тубулярные (Рисунок 22).



Рисунок 22 – Гистологические варианты патологически изменённых ОЩЖ у больных с ПГПТ

Эффективность проведенного хирургического лечения оценивали по нормализации уровней ПТГ, Са (общего и/или ионизированного), фосфора крови, а также предложенных нами интегральных показателей.

Таким образом, наличие так называемых стертых форм ПППТ в большинстве случаев позволяло минимизировать объем оперативного вмешательства в пользу СПЭ, поскольку при инструментальных методах исследования выявляли, как правило, одну патологически измененную ОЩЖ (в 67,8% наблюдений), при этом однозначные данные топической диагностики позволяют отказаться от выполнения ревизионных операций.

Проведение предоперационного 3D-моделирования и однозначные данные предоперационной топической диагностики позволили полностью отказаться от проведения ревизионных операций и минимизировать объем оперативного вмешательства. При использовании предоперационного 3D моделирования интраоперационно удалось избежать излишней диагностической эксплорации органов шеи в поисках ОЩЖ. Всем больным были быстро найдены и удалены патологически измененные ОЩЖ. Во время хирургического лечения не возникло каких-либо осложнений, технических трудностей, не было повреждения возвратных нервов, кровотечений. Сократилось время оперативного вмешательства в 1,8 раза: с $79,2 \pm 18,7$ минут у пациентов без предоперационного 3D-моделирования до $43,5 \pm 13,9$ минут у пациентов с моделированием ($p=0,041$). Более подробно результаты хирургического лечения пациентов описаны в главе 3.5.

В послеоперационном периоде у пациентов без предоперационного 3-D моделирования возникли следующие осложнения: при проведении двусторонней ревизии шеи в 2 случаях отмечали транзиторный односторонний парез мышц гортани, проявляющийся охриплостью голоса и малоподвижностью голосовой складки при непрямой ларингоскопии. Оба пациента входили в первую группу с сочетанном поражением ОЩЖ и ЩЖ после гемитиреоидэктомии и тиреоидэктомии при наличии 2-х пораженных ОЩЖ (2,7%). Данное осложнение было купировано в одном случае через 2 недели, во втором – через 1,5 мес.

Еще один транзиторный парез ВГН наблюдали у пациента второй группы с солитарным поражением ОЩЖ после СПЭ без предоперационного 3D-

моделирования (0,04%). Транзиторный парез был купирован в течение 1,5 месяцев после операции. Осложнений в виде гематом и кровотечений не было.

Все пациенты были выписаны на 5-7 сутки после операции.

В послеоперационном периоде, как было сказано выше, всем пациентам на следующий день после операции исследовали уровень кальция и паратгормона.

В послеоперационном периоде, после получения сниженных значений кальция и ПТГ, и/или при наличии симптомов гипокальциемии (чувство онемения в пальцах рук и/или ног, губ, «ползания мурашек по телу» и т.п.) пациентам назначали ежедневные внутривенные инфузии 30 мл хлористого или глюконата кальция на 200 мл физиологического раствора 3-5 суток, пока пациенты находились в стационаре. Выписку осуществляли на 3-7 сутки. Швы снимали на 5-7 сутки.

Явления гипокальциемии максимально наблюдали в течение 1 месяца. При выписке у пациентов с транзиторной гипокальциемией назначали прием препаратов витамина D и кальция. Как правило, это была активная форма витамина D: «Альфа D3 ТЕВА» по 0,5-1,0 мкг/сут. 1-2 раза в день в зависимости от клинических проявлений и уровней кальция и ПТГ; «Глюконат кальция» по 0,5-1,0 г 3 раза в день (не более 2-х недель) или комплексные препараты, содержащие кальций и вит. D: «Кальций Сандоз», «Кальций D3 Никомед» по 500 мг/сут., реже – «Вигантол» (10-20 капель в сутки), «Дигидротахистерол» по 5 капель 3 раза в сутки.

У большинства пациентов наблюдали нормализацию показателей кальция и ПТГ сразу после операции. В этом случае профилактически назначали только препарат «Альфа D3 ТЕВА» по 0,5 мкг/сут. в течение 4 недель (до первого контрольного исследования через 1 мес.).

Если у пациентов отмечали снижение уровня вит. D, то «Альфа D3 ТЕВА» рекомендовали принимать до 3-6 месяцев после операции под контролем уровней кальция, ПТГ и вит. D.

3.3 Оценка лабораторных биохимических показателей после оперативного лечения

Динамика лабораторных показателей после хирургического лечения ПГПТ исследована у всех больных.

На первые сутки после проведенного хирургического лечения оценивали уровень ПТГ, общего и ионизированного кальция в сыворотке крови, уровень фосфора.

У пациентов с ПГПТ (n=102) уровень ПТГ снизился в среднем до 35,45 пг/мл (Ме 27,98 пг/мл).

Показатель общего кальция в среднем определялся на уровне 2,24 ммоль/л (Ме 2,26 ммоль/л), показатель ионизированного кальция в среднем определялся на уровне 1,14 ммоль/л (Ме 1,09 ммоль/л).

Уровень фосфора составил – 1,19 ммоль/л (Ме 1,2 ммоль/л) (Таблица 18).

Таблица 18 – Основные лабораторные показатели у пациентов с ПГПТ через 1 сутки после оперативного лечения (M±SD, Ме (Q1–Q3))

Лабораторные показатели	Статистические показатели	Результаты
ПТГ (пг/мл)	M±SD	39,11±25,10
	Ме (Q1–Q3)	35,45 (17,62–54,33)
Са общ. (ммоль/л)	M±SD	2,24±0,20
	Ме (Q1–Q3)	2,26 (2,16–2,34)
Са ++ (ммоль/л)	M±SD	1,14±0,20
	Ме (Q1–Q3)	1,09 (1,05–1,20)
Р (ммоль/л)	M±SD	1,19±0,16
	Ме (Q1–Q3)	1,20 (1,06–1,27)

Изменение показателей уровней ПТГ, общего, ионизированного кальция, фосфора у всех пациентов с ПГПТ до и на 1 сутки после оперативного лечения показано в Таблице 19.

Таблица 19 – Сравнение основных лабораторных показателей у пациентов с ПГПТ (n=102) до и после оперативного лечения (Me (Q1–Q3))

ПТГ (пг/мл)		Са общ. (ммоль/л)		Са ⁺⁺ (ммоль/л)		Р (ммоль/л)	
до операции	1 сутки после операции	до операции	1 сутки после операции	до операции	1 сутки после операции	до операции	1 сутки после операции
212,45 (137,33– 327,70)	35,45 (17,62– 54,33)	2,76 (2,57– 2,88)	2,26 (2,16– 2,34)	1,38 (1,35– 1,45)	1,09 (1,05– 1,20)	0,84 (0,73– 1,07)	1,20 (1,06– 1,27)
p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Таким образом, при оценке динамики основных лабораторных показателей ПГПТ в раннем послеоперационном периоде (первые сутки после проведенного хирургического лечения) в общей выборке пациентов (n=102) получены следующие данные: средние значения ПТГ снизились в 6,8 раза и находились в референсных значениях нормы.

У пациентов в среднем нормализовался уровень кальциемии, уровень общего кальция снизился в 1,22 раза, уровень ионизированного кальция в 1,17 раза.

Уровень фосфора повысился в среднем в 1,34 раза, что соответствовало нормофосфатемии.

Все основные лабораторные параметры ПГПТ (уровень ПТГ, общего, ионизированного кальция, фосфора) имели статистически значимое различие до и после оперативного лечения (p <0,001)

3.3.1 Лабораторные биохимические показатели первичного гиперпаратиреоза в группах сравнения после оперативного лечения

На первые сутки после проведенного хирургического лечения у пациентов первой группы (n=74) уровень ПТГ снизился в среднем до 41,01 пг/мл (Ме 36,7 пг/мл), показатель общего кальция в среднем определялся на уровне 2,24 ммоль/л (Ме 2,27 ммоль/л), показатель ионизированного кальция в среднем определялся на уровне 1,16 ммоль/л (Ме 1,11 ммоль/л). Уровень фосфора составил – 1,21 ммоль/л (Ме 1,21 ммоль/л) (Таблица 20).

Таблица 20 – Основные лабораторные показатели ПГПТ у пациентов 1 группы через 1 сутки после оперативного лечения

Лабораторные показатели	Статистические показатели	Результаты
ПТГ (пг/мл)	M±SD	41,01±26,79
	Ме (Q1–Q3)	36,70 (17,62–55,10)
Са общ. (ммоль/л)	M±SD	2,24±0,21
	Ме (Q1–Q3)	2,27 (2,16–2,35)
Са ++ (ммоль/л)	M±SD	1,16±0,23
	Ме (Q1–Q3)	1,11 (1,04–1,20)
Р (ммоль/л)	M±SD	1,21±0,16
	Ме (Q1–Q3)	1,21 (1,10–1,31)

Изменение показателей уровней ПТГ, общего, ионизированного кальция, фосфора у пациентов первой группы до и после оперативного лечения показано в Таблице 21.

Все основные лабораторные параметры ПГПТ у пациентов 1 группы (уровень ПТГ, общего, ионизированного кальция, фосфора) имели статистически значимое различие до и после оперативного лечения ($p < 0,001$).

Таблица 21– Сравнение основных лабораторных показателей ПГПТ у пациентов 1 группы до и после оперативного лечения Ме (Q1–Q3)

ПГПТ (пг/мл)		Кальций общий (ммоль/л)		Кальций ионизированный (ммоль/л)		Фосфор (ммоль/л)	
до операции	1 сутки после операции	до операции	1 сутки после операции	до операции	1 сутки после операции	до операции	1 сутки после операции
262,15 (183,99– 347,58)	36,70 (17,62– 55,10)	2,84 (2,75– 2,94)	2,27 (2,16– 2,35)	1,41 (1,37– 1,47)	1,11 (1,04– 1,20)	0,79 (0,68– 0,87)	1,21 (1,10– 1,31)
p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Основные лабораторные показатели ПГПТ у пациентов 2 группы через 1 сутки после оперативного лечения представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Основные лабораторные показатели ПГПТ у пациентов 2 группы через 1 сутки после оперативного лечения.

Лабораторные показатели	Статистические показатели	Результаты
ПГПТ (пг/мл)	M±SD	34,10±19,51
	Ме (Q1–Q3)	33,07 (17,41–48,58)
Са общ. (ммоль/л)	M±SD	2,22±0,15
	Ме (Q1–Q3)	2,24 (2,16–2,30)
Са ++ (ммоль/л)	M±SD	1,10±0,09
	Ме (Q1–Q3)	1,08 (1,05–1,15)
Р (ммоль/л)	M±SD	1,23±0,14
	Ме (Q1–Q3)	1,25 (0,84–1,31)

На 1 сутки после проведенного хирургического лечения у пациентов 2 группы уровень ПТГ снизился в среднем до 34,1 пг/мл (Ме 33,07 пг/мл), показатель общего кальция в среднем определялся на уровне 2,22 ммоль/л (Ме 2,24 ммоль/л), показатель ионизированного кальция в среднем определялся на уровне 1,1 ммоль/л (Ме 1,08 ммоль/л). Уровень фосфора составил – 1,23 ммоль/л (Ме 1,25 ммоль/л).

Изменение показателей уровней ПТГ, общего, ионизированного кальция, фосфора у пациентов второй группы до и после оперативного лечения показано в Таблице 23.

Таблица 23 –Сравнение основных лабораторных показателей у пациентов 2 группы до и после оперативного лечения (Ме (Q1–Q3)).

ПТГ (пг/мл)		Са общ. (ммоль/л)		Са ++ (ммоль/л)		Р (ммоль/л)	
до операции	1 сутки после операции	до операции	1 сутки после операции	до операции	1 сутки после операции	до операции	1 сутки после операции
128,95 (100,53– 165,45)	33,07 (17,41– 48,58)	2,39 (2,36– 2,52)	2,24 (2,16– 2,30)	1,27 (1,20– 1,35)	1,08 (1,05– 1,15)	0,89 (0,76– 1,13)	1,25 (0,84– 1,31)
p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Все основные лабораторные параметры ПТГ у пациентов 2 группы (уровень ПТГ, общего, ионизированного кальция, фосфора) имели статистически значимое различие до и после оперативного лечения ($p < 0,001$).

Таким образом, при оценке динамики основных лабораторных показателей ПТГ в раннем послеоперационном периоде (1 сутки после проведенного хирургического лечения) в группах сравнения получены следующие данные.

Средние значения ПТГ в первой группе снизились в 7,14 раза от исходных средних значений, у пациентов второй группы в 3,9 раза. При этом средний

уровень ПТГ находился в референсных значениях нормы у пациентов обеих групп (Рисунок 23).

У пациентов групп сравнения в среднем нормализовался уровень кальциемии: уровень общего кальция в 1 группе снизился в 1,25 раза, у пациентов 2 группы в 1,07 раза (Рисунок 24).

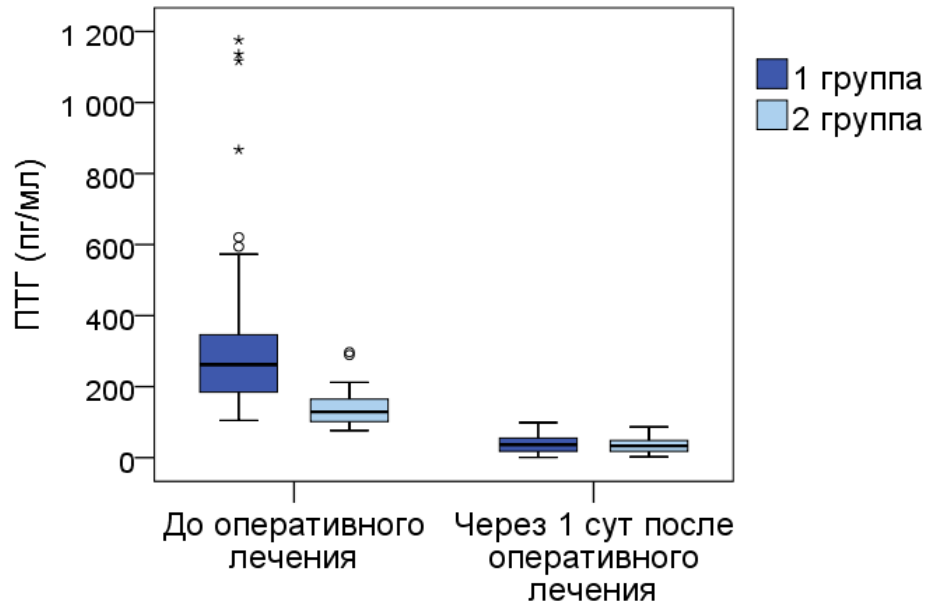


Рисунок 23 – Диаграммы изменения уровня ПТГ до и после оперативного лечения у пациентов 1 и 2 групп

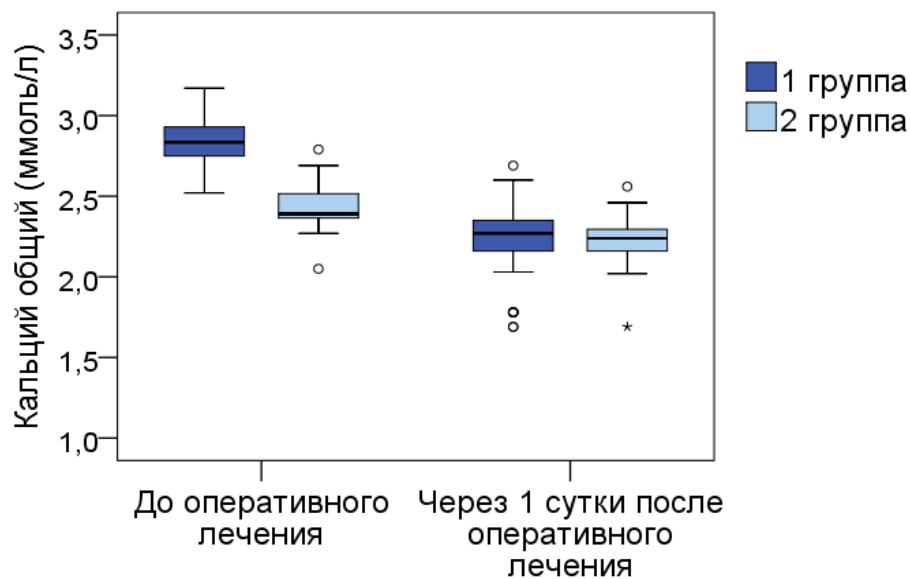


Рисунок 24 – Диаграммы изменения уровня общего кальция до и после оперативного лечения у пациентов 1 и 2 групп

Уровень ионизированного кальция в 1 группе снизился в 1,2 раза, во 2 группе в 1,07 раза, при этом уровень кальциемии находился в референсных значениях нормы у пациентов обеих групп (Рисунок 25).

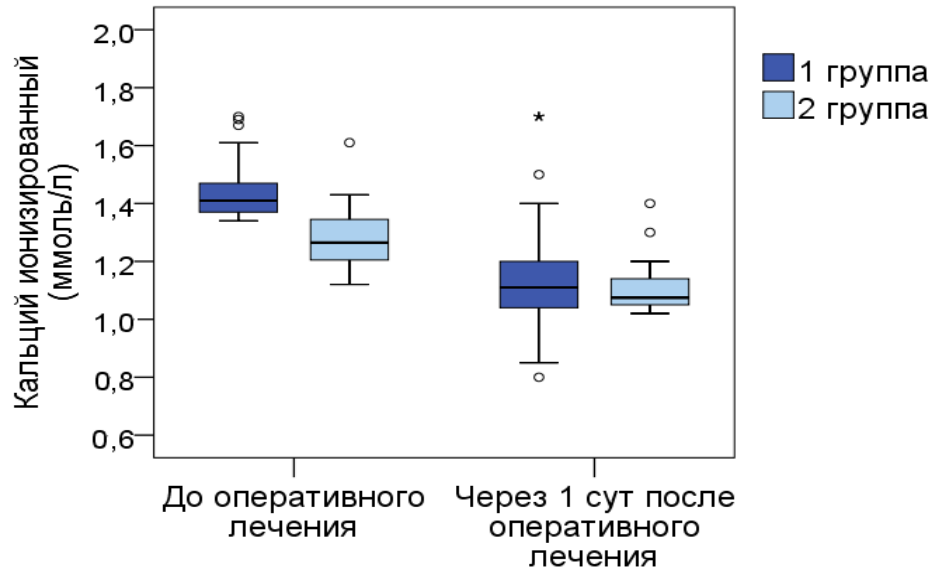


Рисунок 25 – Диаграммы изменения уровня ионизированного кальция до и после оперативного лечения у пациентов 1 и 2 групп

Уровень фосфора повысился в среднем в 1,5 раза в первой группе и в 1,4 раза во второй группе, что соответствовало нормофосфатемии у пациентов обеих групп сравнения (Рисунок 26).

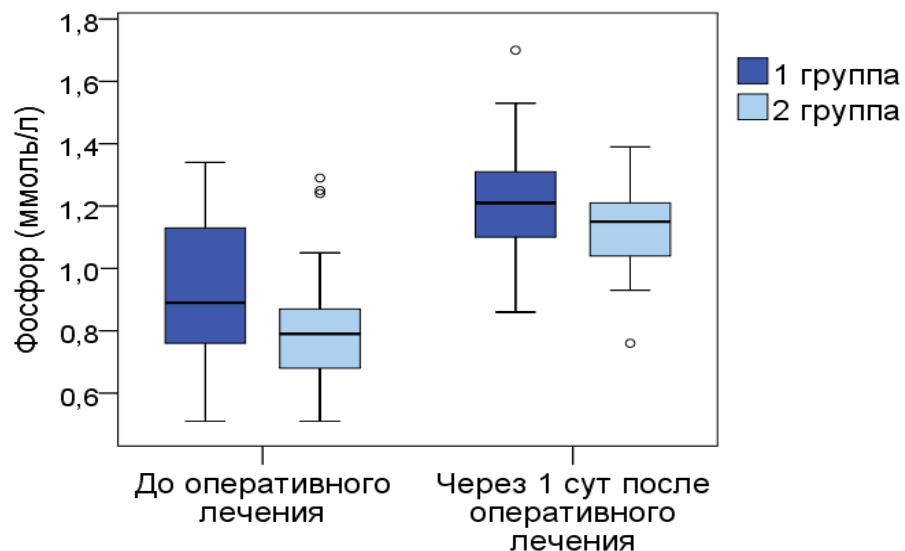


Рисунок 26 – Диаграммы изменения уровня фосфора до и после оперативного лечения у пациентов 1 и 2 групп

Более выраженное снижение основных лабораторных критериев ПГПТ в первой группе пациентов с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ связано с заведомо более высокими значениями данных показателей в дооперационном периоде.

Оценили статистическую разницу основных лабораторных показателей ПГПТ в обеих группах (Таблица 24).

Таблица 24 – Оценка статистической разницы основных лабораторных показателей ПГПТ у пациентов сравниваемых групп через 1 сутки после оперативного лечения (р).

Лабораторные показатели	Статистические показатели	1 группа n=74	2 группа n=28	р
ПТГ (пг/мл)	M±SD	41,01±26,79	34,10±19,51	0,407
	Me (Q1–Q3)	36,70 (17,62–55,10)	33,07 (17,41–48,58)	
Са общ. (ммоль/л)	M±SD	2,24±0,21	2,22±0,15	0,189
	Me (Q1–Q3)	2,27 (2,16–2,35)	2,24 (2,16–2,30)	
Са ++ (ммоль/л)	M±SD	1,16±0,23	1,10±0,09	0,291
	Me (Q1–Q3)	1,11 (1,04–1,20)	1,08 (1,05–1,15)	
Р (ммоль/л)	M±SD	1,21±0,16	1,23±0,14	0,329
	Me (Q1–Q3)	1,21 (1,10–1,31)	1,25 (0,84–1,31)	

При оценке статистической разницы основных лабораторных показателей ПГПТ в группах сравнения через 1 сутки после оперативного лечения не выявлено статистически значимых различий средних уровней ПТГ (р=0,407), общего кальция (р=0,1890, ионизированного кальция (р=0,291), уровня фосфора сыворотки крови (р=0,329), что свидетельствует о эффективности проведенного хирургического лечения и биохимическом выздоровлении пациентов обеих групп.

3.3.2 Лабораторные биохимические показатели в группах пациентов с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ и изолированным поражением ОЩЖ после оперативного лечения

Основные лабораторные показатели у пациентов с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ через одни сутки после оперативного лечения показаны в Таблице 25.

Таблица 25– Основные лабораторные показатели у пациентов с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ (n=47) через одни сутки после оперативного лечения (Me (Q1–Q3)).

Лабораторные показатели	Статистические показатели	Результаты
ПТГ (пг/мл)	M±SD	29,46±21,49
	Me (Q1–Q3)	25,02 (14,80–39,10)
Са общ. (ммоль/л)	M±SD	2,25±0,18
	Me (Q1–Q3)	2,27 (2,17–2,34)
Са ++ (ммоль/л)	M±SD	1,17±0,25
	Me (Q1–Q3)	1,11 (1,05–1,20)
Р (ммоль/л)	M±SD	1,25±0,15
	Me (Q1–Q3)	1,25 (1,15–1,32)

На первые сутки после проведенного хирургического лечения в группе пациентов с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ уровень ПТГ снизился в среднем до 29,46 пг/мл (медиана 25,02 пг/мл), показатель общего кальция в среднем определялся на уровне 2,25 ммоль/л (медиана 2,27 ммоль/л), показатель ионизированного кальция в среднем определялся на уровне 1,17 ммоль/л (медиана 1,11 ммоль/л). Уровень фосфора составил – 1,25 ммоль/л (медиана 1,25 ммоль/л)

Изменение показателей уровней ПТГ, общего, ионизированного кальция, фосфора у пациентов с сочетанным поражением ЩЖ до и после оперативного лечения показано в Таблице 26.

Таблица 26 – Сравнение основных лабораторных показателей ПГПТ у пациентов с сочетанным поражением ЩЖ (n=47) до и после оперативного лечения (Ме (Q1–Q3)).

ПТГ (пг/мл)		Кальций общий (ммоль/л)		Кальций ионизированный (ммоль/л)		Фосфор (ммоль/л)	
до операци и	1 сутки после операци и	до операци и	1 сутки после операци и	до операци и	1 сутки после операци и	до операци и	1 сутки после операци и
239,7 (174,00– 345,90)	25,02 (14,80– 39,10)	2,79 (2,68– 2,89)	2,27 (2,17– 2,34)	1,39 (1,36– 1,43)	1,11 (1,05– 1,20)	1,05 (0,85– 1,17)	1,25 (1,15– 1,32)
<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Все основные лабораторные параметры ПГПТ у пациентов с сочетанным поражением ЩЖ (уровень ПТГ, общего, ионизированного кальция, фосфора) имели статистически значимое различие до и после оперативного лечения (p<0,001).

На первые сутки после проведенного хирургического лечения у пациентов с изолированным поражением ОЩЖ уровень ПТГ снизился в среднем до 47,36 пг/мл (Ме 48,20 пг/мл).

Показатель общего кальция в среднем определялся на уровне 2,23 ммоль/л (Ме 2,26 ммоль/л), показатель ионизированного кальция в среднем определялся на уровне 1,12 ммоль/л (Ме 1,08 ммоль/л).

Уровень фосфора составил – 1,14 ммоль/л (Ме 1,15 ммоль/л) (Таблица 27).

Таблица 27 – Основные лабораторные показатели ПГПТ у пациентов с изолированным поражением ОЦЖ (n=47) через 1 сутки после оперативного лечения.

Лабораторные показатели	Статистические показатели	Результаты
ПТГ (пг/мл)	M±SD	47,36±25,20
	Me (Q1–Q3)	48,20 (27,40–59,70)
Са общ. (ммоль/л)	M±SD	2,23±0,21
	Me (Q1–Q3)	2,26 (2,15–2,34)
Са ++ (ммоль/л)	M±SD	1,12±0,16
	Me (Q1–Q3)	1,08 (1,04–1,17)
Р (ммоль/л)	M±SD	1,14±0,15
	Me (Q1–Q3)	1,15 (1,03–1,21)

Провели сравнение основных лабораторных показателей ПГПТ у пациентов с изолированным поражением ОЦЖ до и после оперативного лечения (Me

Таблица 28 – Сравнение основных лабораторных показателей ПГПТ у пациентов с изолированным поражением ОЦЖ (n=47) до и после оперативного лечения (Me (Q1–Q3)).

ПТГ (пг/мл)		Кальций общий (ммоль/л)		Кальций ионизированный (ммоль/л)		Фосфор (ммоль/л)	
до операции	1 сутки после операции	до операции	1 сутки после операции	до операции	1 сутки после операции	до операции	1 сутки после операции
229,70 (120,10–298,70)	48,20 (27,40–59,70)	2,75 (2,48–2,87)	2,26 (2,15–2,34)	1,38 (1,33–1,47)	1,08 (1,04–1,17)	1,07 (0,67–1,18)	1,15 (1,03–1,21)
p<0,001		p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Все основные лабораторные параметры ПГПТ у пациентов с сочетанным поражением ЩЖ (уровень ПТГ, общего, ионизированного кальция, фосфора) имели статистически значимое различие до и после оперативного лечения ($p < 0,001$).

Таким образом, при оценке динамики основных лабораторных показателей ПГПТ в раннем послеоперационном периоде (1 сутки после проведенного хирургического лечения) в группе с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ и в группе с изолированным поражением ОЩЖ получены следующие данные.

Средние значения ПТГ в группе с сочетанным поражением ЩЖ снизились в 9,5 раза от исходных средних значений, у пациентов с изолированным поражением ОЩЖ в 4,7 раза. При этом средний уровень ПТГ находился в референсных значениях нормы у пациентов обеих групп.

У пациентов обеих групп в среднем нормализовался уровень кальциемии: уровень общего кальция в группе с сочетанным поражением ОЩЖ снизился в 1,23 раза, у пациентов с изолированным поражением ОЩЖ в 1,28 раза. Уровень ионизированного кальция в группе с сочетанным поражением ОЩЖ снизился в 1,21 раза, во группе с изолированным поражением ОЩЖ в 1,22 раза, при этом уровень кальциемии находился в референсных значениях нормы у пациентов обеих групп.

Уровень фосфора повысился в среднем в 0,83 раза в группе с сочетанным поражением и в 1,07 раза во группе с изолированным поражением ОЩЖ, что соответствовало нормофосфатемии у пациентов обеих групп сравнения.

Сравнение показателей уровней ПТГ, общего, ионизированного кальция, фосфора у пациентов сравниваемых групп с оценкой статистической разницы основных лабораторных показателей ПГПТ после оперативного лечения показано в Таблице 29.

Таблица 29 – Сравнение основных лабораторных показателей ПГПТ у пациентов с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ и с изолированным поражением ОЩЖ через 1 сутки после оперативного лечения ($M \pm SD$, Me (Q1–Q3)).

Показатель	Статистический показатель	Группа с сочетанным поражением ОЩЖ + ЩЖ n=47	Группа с изолированным поражением ОЩЖ n=55	p
ПТГ (пг/мл)	$M \pm SD$	29,46±21,49	47,36±25,20	<0,001
	Me (Q1–Q3)	25,02 (14,80–39,10)	48,20 (27,40–59,70)	
Са общ. (ммоль/л)	$M \pm SD$	2,25±0,18	2,23±0,21	0,636
	Me (Q1–Q3)	2,27 (2,17–2,34)	2,26 (2,15–2,34)	
Са ++ (ммоль/л)	$M \pm SD$	1,17±0,25	1,12±0,16	0,320
	Me (Q1–Q3)	1,11 (1,05–1,20)	1,08 (1,04–1,17)	
Р (ммоль/л)	$M \pm SD$	1,25±0,15	1,24±0,15	0,536
	Me (Q1–Q3)	1,25 (1,15–1,32)	1,15 (0,93–1,27)	

При оценке статистической разницы основных лабораторных показателей ПГПТ в группах сравнения с сочетанным и изолированным поражением ОЩЖ через 1 сутки после оперативного лечения выявлена статистическая разница при оценке уровня ПТГ ($p < 0,001$), что свидетельствует, о том, что расширенный объём оперативного лечения при сопутствующей патологии ЩЖ способствует более значимому снижению уровня ПТГ.

Не выявлено статистически значимых различий уровней общего кальция ($p=0,636$), ионизированного кальция ($p=0,320$), уровня фосфора ($p=0,536$).

3.4 Полученные результаты с использованием новых интегральных показателей

Полученные результаты, как было сказано выше, оценивали с помощью предложенных нами интегральных показателей $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ в группе пациентов с ПГПТ ($n=102$).

При определении первого интегрального показателя – $I_{\text{ПГПТ}}$, его значения до операции у пациентов с ПГПТ варьировали от 0,037 до 2,46, составляя в среднем $1,23 \pm 0,65$.

В результате обследования 38 здоровых добровольцев, как было сказано выше, было выявлено, что все значения $I_{\text{ПГПТ}}$ были больше максимального значения 2,46, полученного в группе пациентов с ПГПТ и варьировали от 2,46 до 9,5, составляя в среднем $5,6 \pm 1,99$.

Рассчитанные значения $I_{\text{ПГПТ}}$ в группе пациентов с ПГПТ в 1-е сутки после выполненного оперативного вмешательства по удалению аденомы были выше значения 2,46. Среднее значение было равно $8,12 \pm 5,76$, что приближалось к полученному среднему значению здоровых добровольцев и подтверждало эффективность проведенной операции (Таблица 30, Рисунок 27).

Таблица 30 – Значения $I_{\text{ПГПТ}}$ ($M \pm SD$) у пациентов с ПГПТ и здоровых добровольцев

Показатель	Пациенты с ПГПТ		Здоровые добровольцы	Статистическая значимость отличий
	До операции	1-е сутки после операции		
$I_{\text{ПГПТ}}$	$1,23 \pm 0,65^*$	$8,12 \pm 5,76$	$5,6 \pm 1,99^*$	$p < 0,001$

*р – вероятность статистических отличий значений $I_{\text{ПГПТ}}$ между группами;

Средние значения $I_{\text{ПГПТ}}$ статистически значимо отличались у пациентов с ПГПТ (до операции) и здоровых добровольцев, что подтверждает диагноз ПГПТ.

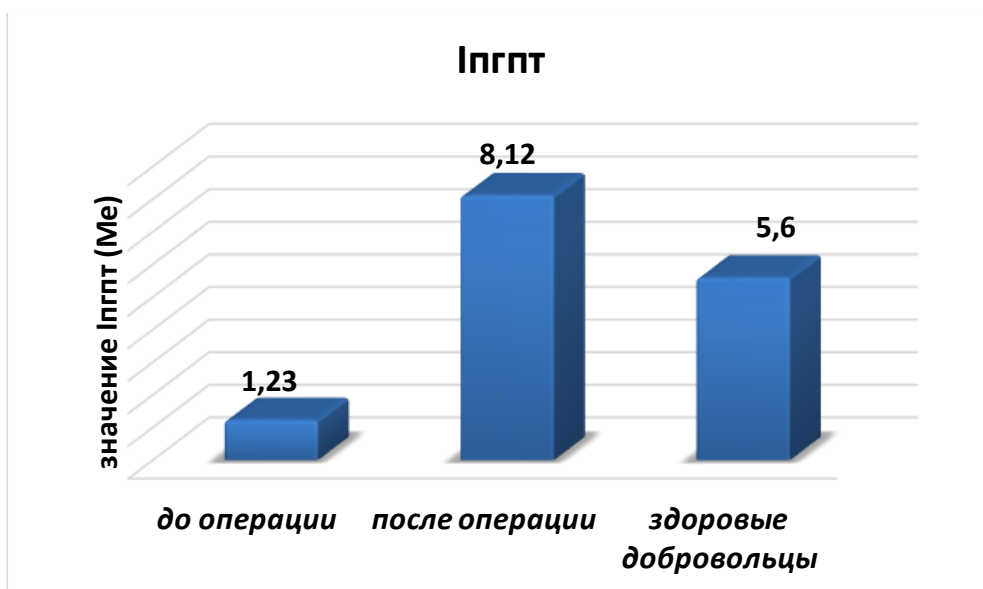


Рисунок 27 – Диаграммы значений Iпгпт (Me) у пациентов с ПГПТ и здоровых добровольцев.

Для определения референсного показателя нормы второго интегрального показателя – коэффициента ПГПТ ($K_{\text{ПГПТ}}$) были так же, как сказано выше, обследованы 38 здоровых добровольцев. $K_{\text{ПГПТ}}$, при этом, варьировал от 2,88 до 6,34; среднее значение $K_{\text{ПГПТ}}$ было равно $3,86 \pm 1,27$.

При обследовании пациентов с верифицированным клиническим диагнозом ПГПТ, которые были прооперированы по поводу данного заболевания, были получены следующие результаты: до операции значения $K_{\text{ПГПТ}}$ варьировали от 0,017 до 1,95; среднее значение $K_{\text{ПГПТ}}$ составило $0,63 \pm 0,35$.

Таким образом, у всех пациентов с ПГПТ $K_{\text{ПГПТ}}$ был меньше или равен 1,95 ($K_{\text{ПГПТ}} \leq 1,95$). $K_{\text{ПГПТ}}$ равный 1,95 и стал пограничным значением, свидетельствующим о наличии или отсутствии патологии ОЦЖ.

Среднее значение $K_{\text{ПГПТ}}$ у пациентов после операции было выше 1,95: от 1,96 до 8,3 и составило в среднем $3,96 \pm 2,69$, приближаясь к среднему значению здоровых добровольцев. Это свидетельствовало об эффективности оперативного лечения и о биохимическом выздоровлении пациентов (Таблица 31, Рисунок 28).

Таблица 31 – Значения $K_{ПГПТ}$ у пациентов с ПГПТ и здоровых добровольцев

Показатель	Пациенты с ПГПТ		Здоровые добровольцы	Статистическая значимость отличий
	До операции	1 сутки после операции		
$K_{ПГПТ}$	$0,63 \pm 0,35^*$	$3,96 \pm 2,69$	$3,86 \pm 1,27^*$	$P < 0,001$

*p – вероятность статистических отличий значений $I_{ПГПТ}$ между группами;

Средние значения $K_{ПГПТ}$ статистически значимо отличались у пациентов с ПГПТ (до операции) и здоровых добровольцев, что подтверждает диагноз ПГПТ.

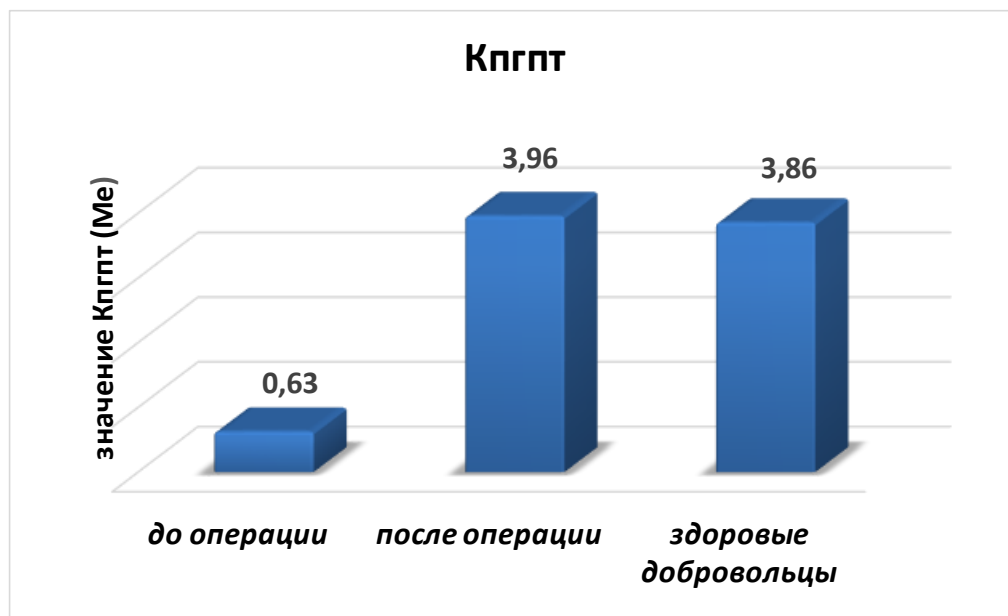


Рисунок 28 – Диаграммы значений $K_{ПГПТ}$ (Me) у пациентов с ПГПТ и здоровых добровольцев.

Оценка значений основных лабораторных параметров ПГПТ ($M \pm SD$, Me (Q1-Q3) с расчетом средних значений $I_{ПГПТ}$ и $K_{ПГПТ}$ до и после оперативного лечения в общей выборке пациентов показано в Таблице 32.

Таблица 32 – Основные лабораторные показатели с расчетом Iпгит и Kпгит до и после оперативного лечения у пациентов с ПГПТ.

Показатель	Все пациенты M±SD n=102	Все пациенты Me (Q1-Q3) n=102
До оперативного лечения		
ПТГ (пг/мл)	269,17±204,17	212,45 (137,33–327,70)
Са общ. (ммоль/л)	2,74±0,23	2,76 (2,57–2,88)
Са ++ (ммоль/л)	1,39±0,11	1,38 (1,35–1,45)
Фосфор (ммоль/л)	0,89±0,22	0,84 (0,73–1,07)
Iпгит	1,23±0,65	1,19 (0,67–1,72)
Kпгит	0,63±0,35	0,58 (0,35–0,88)
После оперативного лечения		
ПТГ (пг/мл)	39,11±25,10	35,45 (17,62–54,33)
Са общ. (ммоль/л)	2,24±0,20	2,26 (2,16–2,34)
Са ++ (ммоль/л)	1,14±0,20	1,09 (1,05–1,20)
Р (ммоль/л)	1,19±0,16	1,20 (1,06–1,27)
Iпгит	8,12±5,76	6,43 (4,38–9,65)
Kпгит	3,96±2,69	3,01 (2,14–5,19)

Таким образом, полученные значения Iпгит и Kпгит подтверждают лабораторный диагноз ПГПТ как в группе с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ, так и в группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ на дооперационном этапе, а значения интегральных показателей Iпгит и Kпгит после оперативного лечения

подтверждают биохимическое выздоровление пациентов и отсутствие ПГПТ как в группе с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ, так и в группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ

3.4.1. Эффективность новых интегральных показателей в группах сравнения

Основные лабораторные параметры и значения интегральных показателей $I_{ПГПТ}$ и $K_{ПГПТ}$ оценивали в группах пациентов с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ и в группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ.

В группе с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ при расчете предложенных интегральных $I_{ПГПТ}$ и $K_{ПГПТ}$ показателей ложноположительных и ложноотрицательных результатов получено не было. Т.е. в данной группе чувствительность и специфичность предложенных методов расчета составила 100 %.

В группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ при расчете $I_{ПГПТ}$ было получено 2 ложноотрицательных значения данного показателя, что составило 7,2 %, т.е. специфичность данного индекса во 2 группе составила 92,8 %.

Ложноположительных результатов получено не было.

При расчете $K_{ПГПТ}$ во второй группе пациентов ложноположительных и ложноотрицательных результатов не наблюдали.

Таким образом, можно сделать вывод, о том, что наиболее чувствительным и специфичным показателем в обеих группах сравнения является расчет $K_{ПГПТ}$ с оценкой уровня ионизированного кальция.

В Таблице 33 показана сравнительная оценка лабораторных параметров и интегральных показателей $I_{ПГПТ}$ и $K_{ПГПТ}$.

Таблица 33 – Сравнение основных лабораторных показателей ПГПТ с расчетом $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ у пациентов 1 и 2 групп до оперативного лечения ($M \pm SD$, Me (Q1–Q3))

Лабораторные показатели	Статистические показатели	1 группа n=74	2 группа n=28	p
ПТГ (пг/мл)	$M \pm SD$	317,60±218,79	141,17±55,57	<0,001
	Me (Q1–Q3)	262,15 (183,99–347,58)	128,95 (100,53–165,45)	
Са общ. (ммоль/л)	$M \pm SD$	2,85±0,15	2,44±0,15	<0,001
	Me (Q1–Q3)	2,84 (2,75–2,94)	2,39 (2,36–2,52)	
Са ++ (ммоль/л)	$M \pm SD$	1,43±0,08	1,28±0,10	<0,001
	Me (Q1–Q3)	1,41 (1,37–1,47)	1,27 (1,20–1,35)	
Р (ммоль/л)	$M \pm SD$	0,82±0,20	0,89 (0,76–1,13)	0,030
	Me (Q1–Q3)	0,79 (0,68–0,87)	0,92±0,22	
$I_{\text{ПГПТ}}$	$M \pm SD$	1,11±0,63	1,56±0,57	<0,001
	Me (Q1–Q3)	0,98 (0,61–1,46)	1,49 (1,11–1,88)	
$K_{\text{ПГПТ}}$	$M \pm SD$	0,56±0,34	0,82±0,31	<0,001
	Me (Q1–Q3)	0,48 (0,30–0,76)	0,81 (0,58–1,02)	

При оценке статистических различий $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ у пациентов 1 и 2 групп до оперативного лечения выявлено значимое различие ($p < 0,001$) данных показателей. $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ были выше в группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ, что обусловлено менее значимым повышением уровня ПТГ и общего/ионизированного кальция, а также менее выраженной гипофосфатемией у пациентов этой группы.

Однако полученные значения $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ подтверждают лабораторный диагноз ПГПТ как в группе с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ, так и в группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ на дооперационном этапе.

Оценили уровень корреляции основных лабораторных параметров ПГПТ и новых интегральных показателей в группах сравнения.

На Рисунке 29 показан уровень корреляции $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ у пациентов 1 и 2 групп до оперативного лечения.

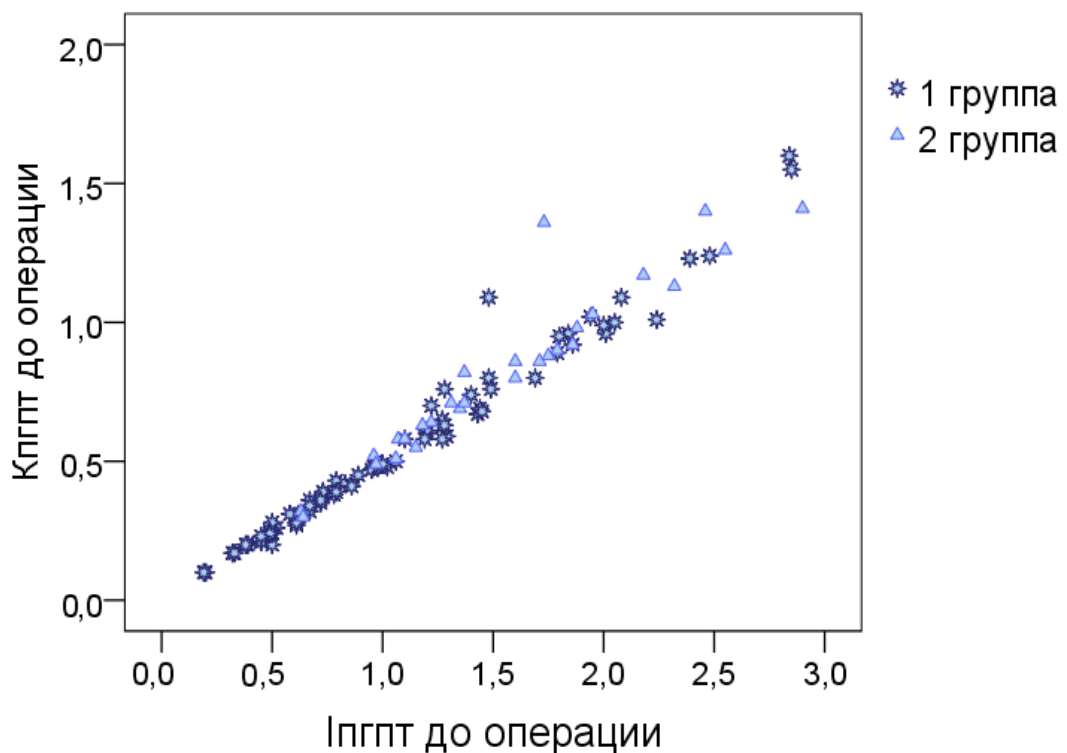


Рисунок 29 – Оценка корреляции $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ у пациентов 1 и 2 групп до оперативного лечения.

Согласно исходным данным, выявлена положительная корреляционная связь между значениями $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$.

На Рисунке 30 показан уровень корреляции между уровнем ПТГ и $I_{\text{ПГПТ}}$ в группах сравнения до оперативного лечения.

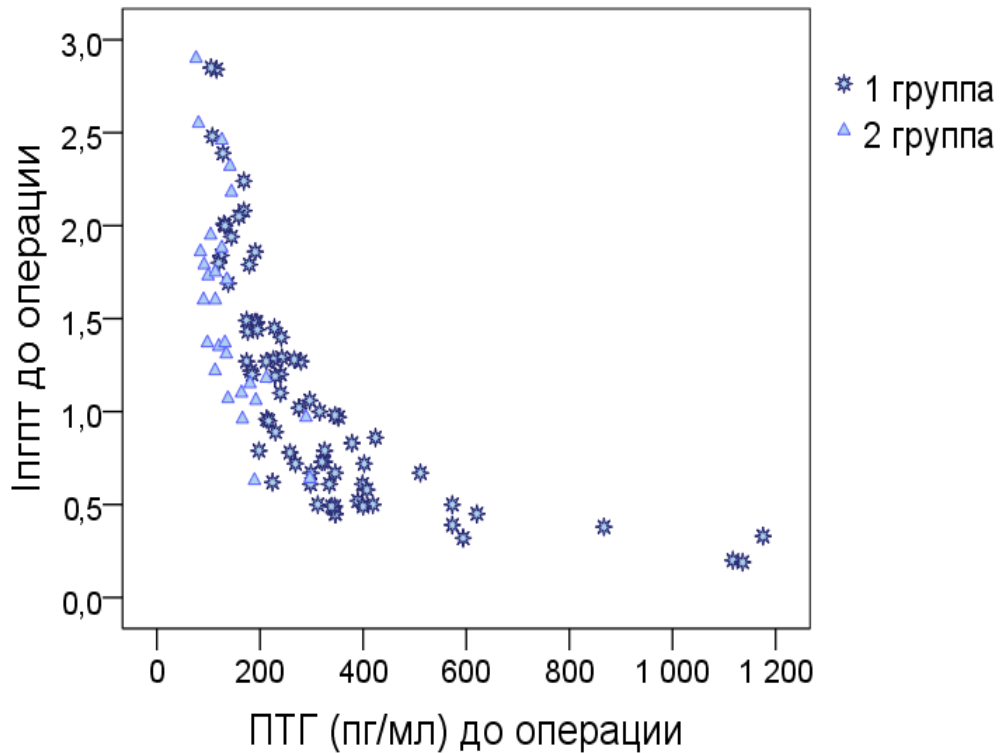


Рисунок 30 – Оценка корреляции $I_{\text{ПГПТ}}$ и ПТГ у пациентов 1 и 2 групп до оперативного лечения.

Согласно исходным данным, выявлена положительная корреляционная связь между значениями ПТГ и $I_{\text{ПГПТ}}$ в изучаемых группах.

Оценка основных лабораторных показателей с расчетом $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ проведена в группах сравнения через 1 сутки после оперативного лечения.

При оценке предложенных интегральных показателей в раннем послеоперационном периоде $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ были несколько выше во 2 группе пациентов с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ, что обусловлено более мягкими показателями основных лабораторных критериев ПГПТ. Однако, данные различия статистически не значимы ($I_{\text{ПГПТ}}$ $p=0,368$; $K_{\text{ПГПТ}}$ $p=0,429$).

Полученные данные представлены в Таблице 34.

Таблица 34 – Сравнение основных лабораторных показателей ПГПТ с расчетом $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ у пациентов 1 и 2 групп через 1 сутки после оперативного лечения ($M \pm SD$, $Me (Q1-Q3)$)

Показатель	Статистический показатель	1 группа n=74	2 группа n=28	p
ПТГ (пг/мл)	$M \pm SD$	41,01±26,79	34,10±19,51	0,407
	$Me (Q1-Q3)$	36,70 (17,62–55,10)	33,07 (17,41–48,58)	
Са общ. (ммоль/л)	$M \pm SD$	2,24±0,21	2,22±0,15	0,189
	$Me (Q1-Q3)$	2,27 (2,16–2,35)	2,24 (2,16–2,30)	
Са ++ (ммоль/л)	$M \pm SD$	1,16±0,23	1,10±0,09	0,291
	$Me (Q1-Q3)$	1,11 (1,04–1,20)	1,08 (1,05–1,15)	
Р (ммоль/л)	$M \pm SD$	1,21±0,16	1,23±0,14	0,229
	$Me (Q1-Q3)$	1,21 (1,10–1,31)	1,25 (0,84–1,31)	
$I_{\text{ПГПТ}}$	$M \pm SD$	7,96±5,58	8,54±6,28	0,368
	$Me (Q1-Q3)$	6,18 (4,14–9,57)	7,41 (4,78–10,02)	
$K_{\text{ПГПТ}}$	$M \pm SD$	3,84±2,52	4,28±3,10	0,429
	$Me (Q1-Q3)$	2,95 (2,07–4,82)	3,43 (2,32–5,46)	

Полученные значения интегральных показателей $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ подтверждают биохимическое выздоровление пациентов и отсутствие ПГПТ как в группе с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ, так и в группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ (Рисунки 31, 32).

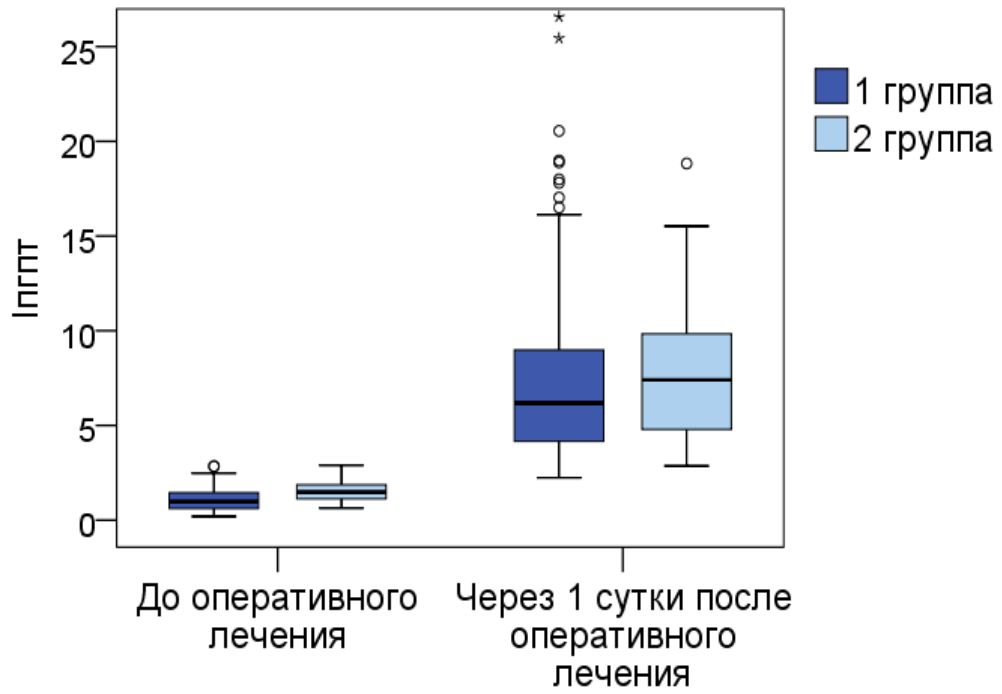


Рисунок 31 – Диаграммы изменения $I_{ггпт}$ до и после операции у пациентов 1 и 2 групп

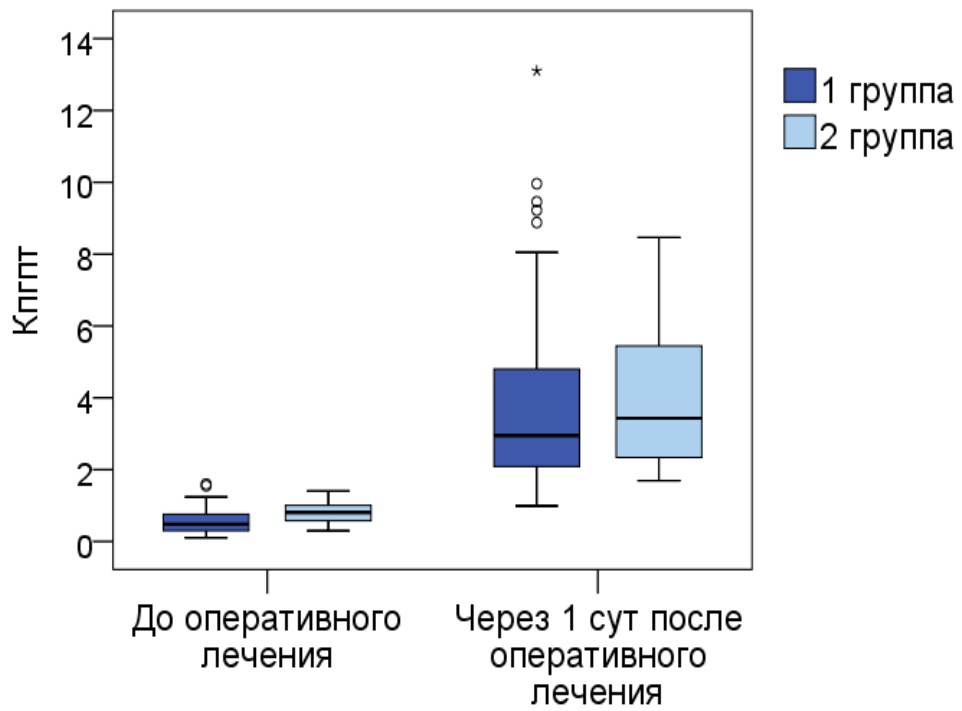


Рисунок 32 – Диаграммы изменения $K_{ггпт}$ до и после операции у пациентов 1 и 2 групп

Оценили корреляционные связи между изучаемыми параметрами (Рисунок 33).

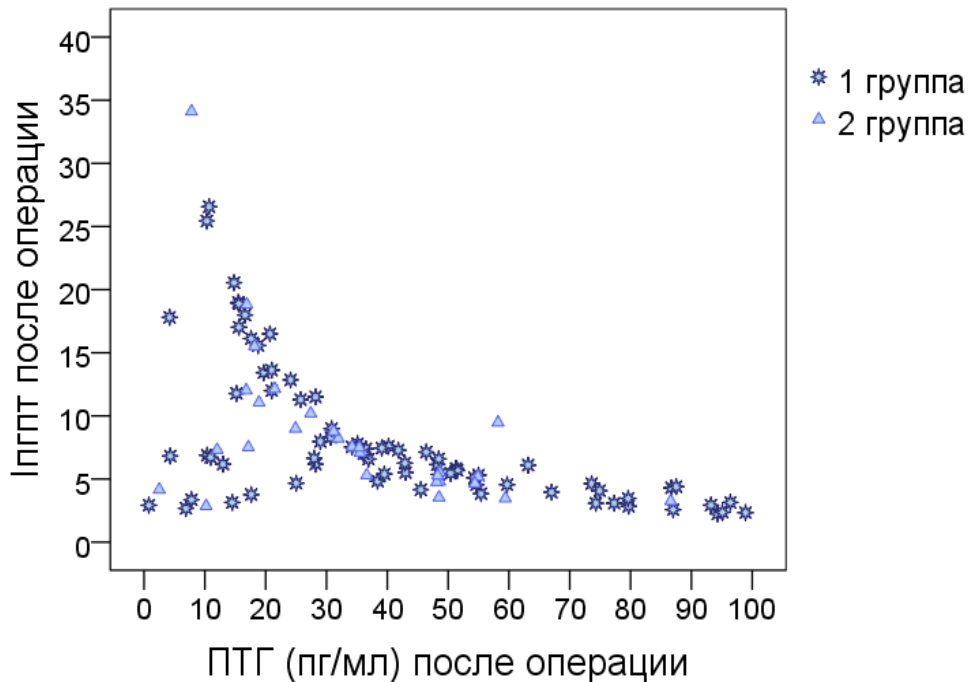


Рисунок 33 – Диаграмма оценки корреляции $I_{\text{ПГПТ}}$ и ПТГ у пациентов 1 и 2 групп после оперативного лечения.

Выявили положительную корреляционную связь между изучаемыми параметрами.

Полученные данные при оценке значений интегральных показателей $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ у пациентов 1 и 2 групп до и после оперативного лечения сопоставимы, что свидетельствует об эффективности предложенных интегральных показателей, как для постановки диагноза, так и для оценки эффективности проведенного хирургического лечения.

3.5. Результаты использования 3D-моделирования в хирургическом лечении пациентов с первичным гиперпаратиреозом

3D-моделирование было выполнено в итоге 15 пациентам, из них 7 пациентам до выработки предложенного лечебно-диагностического алгоритма ведения пациентов с ПГПТ (о котором будет сказано в подглаве 3.6) и 8 пациентам после внедрения данного алгоритма.

Из 7 пациентов с 3D-моделированием 3 пациента были из 1 группы наблюдения, 4 пациента из 2 группы.

У всех 7 пациентов при подтвержденном лабораторном диагнозе ПГПТ, а также рассчитанных коэффициентов, указывающих на наличие ПГПТ ($I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$), были получены дискордантные или негативные данные предоперационной топической диагностики по данным УЗИ ЩЖ и ОЩЖ и сцинтиграфии. По данным УЗИ наличие аденомы выявлено у 4 пациентов, сцинтиграфические признаки очаговой патологии (аденомы) ОЩЖ выявлены у 3 пациентов. В этом случае, пациентам было бы необходимо выполнить ДРШ.

Однако, после выполнения МРТ/КТ ЩЖ и ОЩЖ с последующим построением 3D-модели (5 пациентам – МРТ, 2 – КТ) были получены однозначные данные о солитарном поражении ОЩЖ, что позволило всем 7 пациентам выполнить СПЭ из минимального доступа.

Дооперационный диагноз был подтвержден интраоперационно: у всех были найдены и удалены патологически измененные ОЩЖ.

В результате время оперативного вмешательства уменьшилось в 1,98 раза и составило $40,0 \pm 10,9$ минут против $79,2 \pm 18,7$ минут в общей выборке пациентов ($p < 0,005$). Уменьшение времени операции обусловлено адекватным выбором объема хирургического лечения за счет однозначных данных предоперационной топической диагностики и отсутствия необходимости в ревизионных операциях. Таким образом, 3D-моделирование позволило нам обосновать выбор оперативного вмешательства в пользу СПЭ.

С учетом проведенных выше исследований был выработан лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

3.6 Новый лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

В настоящее время, согласно действующим клиническим рекомендациям (Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. «Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу», 2021), не разработан единый алгоритм диагностики и тактики хирургического лечения ПГПТ. Исходя из этого, а также

оценки полученных нами данных был разработан и внедрен в практику лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с ПГПТ (Рисунок 34).

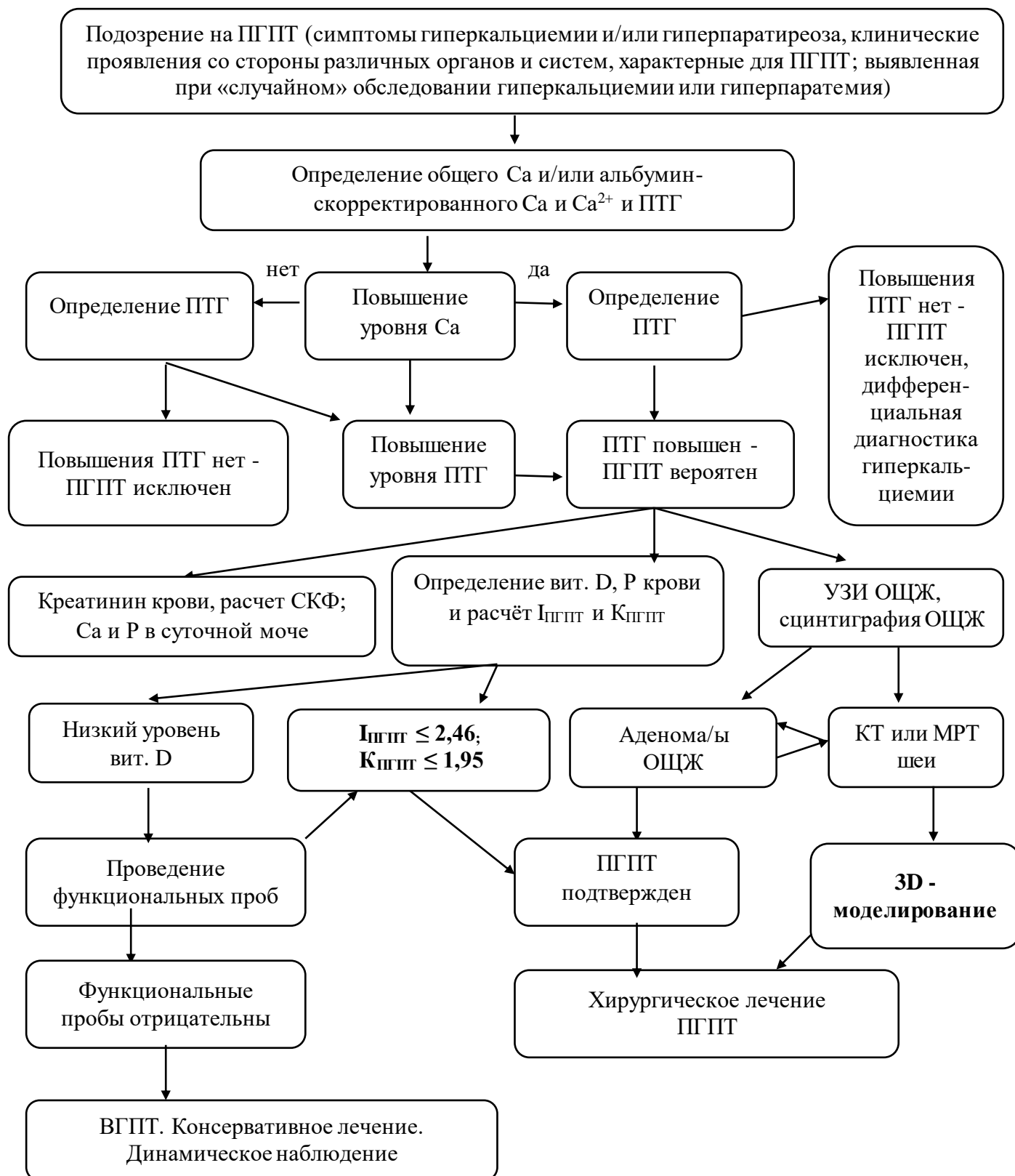


Рисунок 34 – Лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с ПГПТ

Предложенный нами алгоритм регламентирует последовательность действий врача при подозрении на ПГПТ.

При выявлении симптомов гиперкальциемии и/или гиперпаратиреоза, выявленная при «случайном» обследовании гиперкальциемия или гиперпаратиреоз, а также при наличии клинических проявлений со стороны различных органов и систем, характерных для ПГПТ необходимо определить концентрацию общего Са и/или альбумин-скорректированного Са и Ca^{2+} и ПТГ в сыворотке крови.

При выявлении повышенных значений уровней общего Са и/или Ca^{2+} и ПТГ следует дополнительно определить креатинин крови, произвести расчет СКФ, определить уровни Са и Р в суточной моче.

Затем следует определить уровень витамина D, уровень Р крови и произвести расчёт $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$.

При выявлении гипофосфатемии, а также полученных коэффициентов, указывающих на наличие ПГПТ, диагноз следует считать подтвержденным, что является показанием к хирургическому лечению.

Параллельно, при выявлении повышенных значений уровней общего Са и/или Ca^{2+} и ПТГ, необходимо на дооперационном этапе необходимо выполнить УЗИ ОЩЖ, сцинтиграфию с целью топической диагностики пораженных ОЩЖ.

При негативных или дискордантных данных дополнительно рекомендовано выполнение КТ или МРТ органов шеи. При обнаружении аденом/гиперплазии ОЩЖ необходимо построение 3D-модели с целью повышения эффективности предоперационной диагностики, что позволяет топически и синтопически диагностировать точное местоположение пораженных ОЩЖ, для облегчения их обнаружения и удаление во время хирургического вмешательства.

После того, как нами был определен данный алгоритм, были обследованы 25 пациентов, в том числе 9 пациентов 1 группы наблюдения и 16 пациентов 2 группы.

Лабораторный диагноз ПГПТ, а также рассчитанные коэффициенты, указывающие на наличие ПГПТ ($I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$) получены у всех 25 пациентов.

С целью топической диагностики пораженных ОЩЖ всем пациентам было выполнено УЗИ ЩЖ и ОЩЖ, сцинтиграфия.

У 9 пациентов ультразвуковые и сцинтиграфические данные о поражении ОЩЖ носили однозначный характер. У 16 больных были получены дискордантные или негативные данные предоперационной топической диагностики.

По данным УЗИ наличие аденомы выявлено у 8 пациентов из 16, т.е. в 50% случаев.

Сцинтиграфические признаки очаговой патологии (аденомы) ОЩЖ выявлены у 7 пациентов данной группы (43,75%), у 1 (6,25%) пациента получены негативные данные топической диагностики.

Из 16 пациентов с дискордантными или негативными данными предоперационной топической диагностики 8 больным, в том числе одному пациенту с негативными данными УЗИ и сцинтиграфии, были назначены МРТ/КТ ЩЖ и ОЩЖ с последующим построением 3D-модели (3 пациентам – МРТ, 5 – КТ).

В результате проведенных исследований у всех 8 пациентов по данным МРТ/КТ выявлено солитарное поражение ОЩЖ, что, в итоге было подтверждено интраоперационно и по данным гистологического исследования.

Всем 8 пациентам была выполнена СПЭ из минимального доступа. Интраоперационно удалось избежать излишней диагностической эксплорации органов шеи в поисках ОЩЖ. Всем больным были найдены и удалены патологически измененные ОЩЖ. Во время хирургического лечения не возникло каких-либо осложнений, технических трудностей, не было повреждения возвратных нервов, кровотечений. Время оперативного вмешательства составило $43,5 \pm 13,9$ минут, что в 1,8 раза меньше ($79,2 \pm 18,7$ минут), чем в общей выборке пациентов ($p < 0,005$).

8 пациентам с дискордантными данными без назначения МРТ/КТ ЩЖ и ОЩЖ с последующим построением 3D-модели выполнили ДРШ.

9 пациентам с конкордантными данными УЗИ и сцинтиграфии объем оперативного лечения соответствовал полученным результатам: СПЭ при солитарном поражении ОЩЖ выполнена 4 пациентам; ПЭ+ДРШ выполнена 3 пациентам, из них двоим выполнена резекция ЩЖ, у одного удалены аденомы ОЩЖ слева и справа; ПЭ+ОРШ произведена 2 больным с односторонним поражением ОЩЖ и доли ЩЖ (объем операции - гемитиреоидэктомия).

Таким образом, при подтвержденном лабораторном диагнозе ПГПТ, но при дискордантных данных топической диагностики целесообразно выполнить МРТ/КТ органов шеи с построением 3D-модели.

При выявлении солитарной аденомы ОЩЖ возможно выполнение СПЭ.

При наличии дискордантных данных топической диагностики показано выполнение ревизионных операций.

Предложенный лечебно-диагностический алгоритм предусматривает сначала выполнение диагностических, а затем лечебных мероприятий при случайном или целенаправленном выявлении у пациентов нарушений фосфорно-кальциевого обмена (гиперпаратемии и/или гиперкальциемии).

Предложенные индексы способствуют точной постановке диагноза ПГПТ, а 3D- моделирование значительно облегчает выполнение оперативных вмешательств на ОЩЖ.

Глава 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

4.1. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с ПГПТ в сравниваемых группах

Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с ПГПТ оценивали в период от 6 месяцев после операции.

Критериями эффективности хирургического лечения в отдаленном периоде считали сохранение уровней ПТГ, общего и/или ионизированного кальция, уровня фосфора на целевом уровне через 6 месяцев и 12 месяцев после операции, а также отсутствие клинических проявления ПГПТ.

Дополнительно оценивали нормализацию индекса и коэффициента ПГПТ по разработанным формулам.

Всего приняли участие в анкетировании 58 пациентов, из них 30 пациентов первой группы с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ и 28 пациентов второй группы с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ.

По прошествии 6 месяцев средние уровни ПТГ, Са и Р были выявлены в пределах референсных значений.

При анализе лабораторных показателей в период наблюдения 6 месяцев после оперативного лечения в сравниваемых группах получены следующие результаты, представленные в Таблице 35.

Лабораторные показатели в послеоперационном периоде находились в пределах референсных значений и не имели достоверной разницы в сравниваемых группах, что свидетельствовало об эффективности проведенного лечения.

Таблица 35– Отдаленные результаты лабораторных показателей в сравниваемых группах через 6 месяцев после операции

(Me (Q1–Q3)).

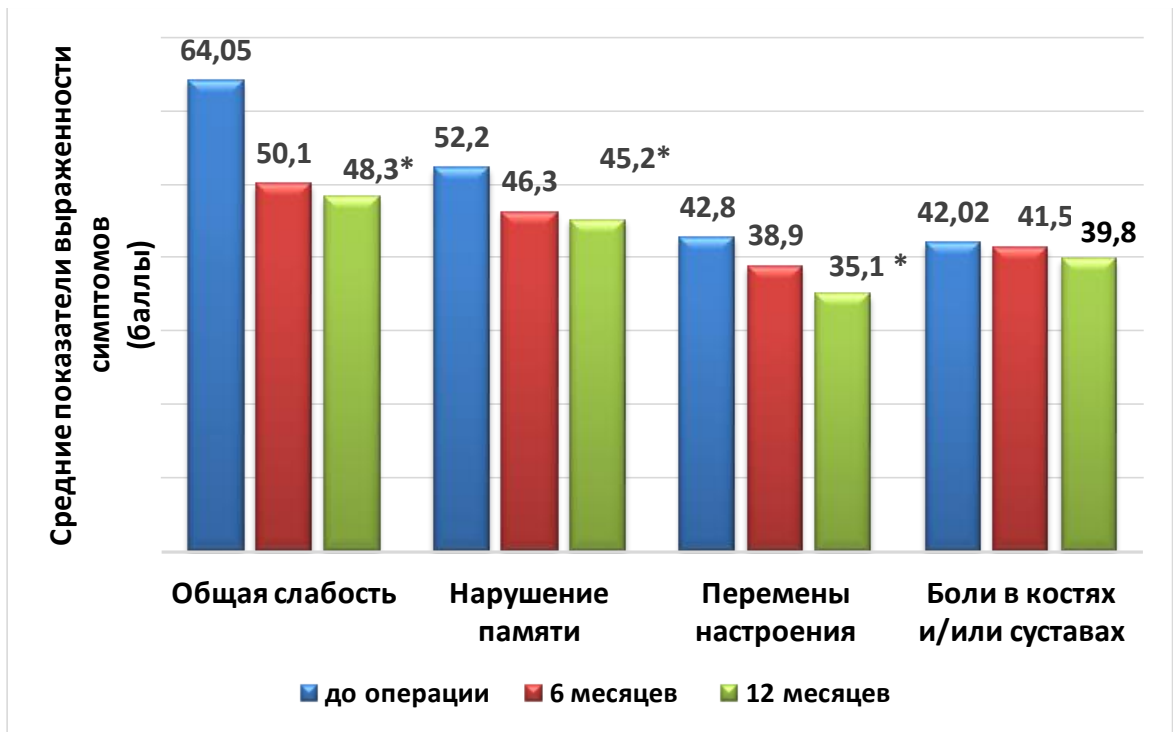
Лабораторные показатели (Me)	1 группа	2 группа	Статистическая значимость отличий (p)
ПГГ (пг/мл)	61,35 (18,87-74,13)	57,4 (19,65-71,13)	0,503
Са общ. (ммоль/л)	2,3 (2,15-2,36)	2,18 (2,14-2,34)	0,212
Са ++ (ммоль/л)	1,12 (1,05-1,21)	1,09 (1,04-1,16)	0,312
Р (ммоль/л)	1,26 (1,12-1,32)	1,21 (1,08-1,34)	0,227
ІПГПТ	9,4 (4,56-10,15)	5,13 (4,74-9,87)	0,298
КПГПТ	4,93 (3,12-7,64)	4,31(2,87-5,79)	0,347

При анализе профиля симптомов по данным первой части опросника определено, что у больных ПГПТ до операции чаще всего выявлялись следующие симптомы – общая слабость, повышенная утомляемость (87% больных), нарушение памяти (77%), перемены настроения/плохое настроение/депрессия (67%), боли в суставах или/и в костях (52%).

Данные симптомы были оценены в баллах (метод «обобщенные уравнения оценки», GEE) и проведен анализ изменения их выраженности.

На Рисунке 35 представлены скорректированные средние показатели выраженности основных симптомов у пациентов с ПГПТ до операции, в период наблюдения 6 и 12 месяцев после операции.

Выявлено статистически значимое уменьшение выраженности общей слабости, нарушения памяти и перемен настроения в течение после операции ($p < 0,05$).



* $p < 0,05$

Рисунок 35 – Диаграммы динамики скорректированных средних показателей выраженности основных симптомов ПГПТ до операции, в период наблюдения 6 и 12 месяцев после операции.

Отдельно оценили динамику симптомов в группах сравнения (Таблицы 36 и 37).

В соответствии с полученными данными в обеих группах наблюдали уменьшение выраженности общей слабости, нарушения памяти, перемен настроения, также пациенты отмечали уменьшение боли в костях и/или суставах.

При этом следует отметить, что у пациентов 2 группы уменьшение данных симптомов выражено в меньшей степени, чем у пациентов 1 группы, однако в целом полученные результаты показывают эффект хирургического лечения с точки зрения пациентов как при классическом течении ПГПТ, так и при наличии «стертых форм» заболевания.

Таблица 36 –Характеристика изменений симптомов ПГПТ через 6 и 12 месяцев после операции у пациентов 1 группы.

Показатель	Выраженность симптомов ПГПТ				
	До операции	6 месяцев после операции	Δ (величина эффекта)	12 месяцев после операции	Δ (величина эффекта)
общая слабость	74,2	53,4	-20,8	50,7	-23,5
нарушение памяти	61,3	51,2	-10,1	49,3	-12
перемены настроения	45,8	39,7	-6,1	35,7	-10,1
боли в костях и/или суставах	49,7	45,6	-4,1	45,1	-4,6

* «->» уменьшение выраженности симптома

Таблица 37 - Характеристика изменений симптомов ПГПТ через 6 и 12 месяцев у пациентов 2 группы.

Показатель	Выраженность симптомов ПГПТ				
	До операции	6 месяцев после операции	Δ (величина эффекта)	12 месяцев после операции	Δ (величина эффекта)
общая слабость	53,1	46,3	-6,8	45,1	-7,9
нарушение памяти	41,5	39,7	-1,8	40,3	-1,2
перемены настроения	36,4	35,9	-0,5	33,7	-2,7
боли в костях и/или суставах	33,8	33,2	-0,6	32,5	-1,3

* «->» уменьшение выраженности симптома

При анализе результатов, согласно выработанным критериям, получены следующие данные: через 6 месяцев после оперативного лечения процент «хороших результатов» составил 94%, что наблюдали у 54 пациентов, у 4 пациентов (6% наблюдений) на данном периоде наблюдения сохранился «удовлетворительный результат», так как было диагностировано умеренное повышение уровня ПТГ (в среднем до 83,2 пг/мл), при этом уровни общего и/или ионизированного кальция и фосфора находились в референсных значениях.

Все пациенты отмечали улучшение общего состояния и положительно оценивали изменения качества жизни.

При динамическом наблюдении через 12 месяцев после операции процент «хороших результатов» составил 98%, в одном наблюдении уровень ПТГ составил 93,11 пг/мл (через 1,4 года).

Неудовлетворительных результатов получено не было.

В 1 группе через 6 месяцев число «хороших результатов» составило 90% наблюдений, у 3 пациентов первой группы сохранился «удовлетворительный результат», что составило 10% наблюдений.

Во второй группе в аналогичный период «хороший результат» получен у 96% пациентов, «удовлетворительный результат» констатировали в 1 наблюдении, что составило 4% (Таблица 38).

Таблица 38 - Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с ПГПТ.

Полученный результат	1 группа (n=30)		2 группа (n=28)	
	6 месяцев	12 месяцев	6 месяцев	12 месяцев
«хороший результат»	90% (27 пациентов)	97% (29 пациентов)	96% (27 пациентов)	100% (28 пациентов)
«удовлетворительный результат»	10 % (3 пациента)	3 % (1 пациент)	4 % (1 пациент)	–

В период наблюдения через 12 месяцев после операции в 1 группе процент «хороших результатов» составил 98%, в одном наблюдении отмечали «удовлетворительный результат».

Во 2 группе у всех 28 пациентов получены «хорошие результаты».

Неудовлетворительных результатов не было ни в одной группе.

Таким образом, полученные данные подтверждают выбранную нами активную тактику хирургического лечения, а не выжидательную позицию в отношении так называемых стертых форм ПППТ, проявляющуюся в удалении патологически измененных околощитовидных железах независимо от уровня кальция крови при повышенном ПТГ и найденных при инструментальных методах исследования аденомах ОЩЖ или их гиперплазии.

Это подтверждают полученные данные во второй группе пациентов, которые были более лучшими, чем в первой группе с манифестным ПППТ.

В связи с этим, нам представляется возможным установления диагноза ПППТ не только по лабораторным биохимическим показателям, но и при обязательном подтверждении выявленных патологически измененных ОЩЖ при выполнении инструментальных методах исследования (УЗИ, сцинтиграфии, КТ/МРТ и т.д.).

4.2. Оценка качества жизни пациентов в сравниваемых группах

Для оценки качества жизни (КЖ) после хирургического лечения, пациенты отвечали на вопросы разработанной международной анкеты SF-36 (HEALTH STATUS SURVEY), результаты которых представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее КЖ.

Всего было проанкетировано 58 пациентов – 30 пациентов первой группы с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПППТ и 28 пациентов второй группы с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПППТ.

В соответствии с оценкой результатов у пациентов 1 группы (n=30) выявлена положительная динамика качества жизни после операции.

Выраженную положительную динамику наблюдали через 6 месяцев после хирургического лечения по всем шкалам SF-36. При этом, наибольший эффект отмечен по шкалам боли, ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования.

Во 2 группе (n=28) с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ также установлена положительная динамика показателей через 6 и 12 месяцев, однако данные изменения выражены в меньшей степени, чем в основной группе.

Для пациентов 2 группы положительные изменения качества жизни после операции отмечены в большей степени за счет улучшения по шкалам ролевого эмоционального функционирования, боли и жизнеспособности (Таблица 39).

Таблица 39 - Характеристика изменений качества жизни у пациентов 1 и 2 групп по опроснику SF-36 (Me).

Период наблюдения	1 группа (n=30)			2 группа (n=28)		
	6 месяцев	12 месяцев	Δ (величина эффекта)	6 месяцев	12 месяцев	Δ (величина эффекта)
ФФ	70,05	73,37	3,32	81,06	84,03	2,97
РФФ	57,06	64,04	6,98	64,05	65,03	0,98
Б	61,09	71,0	9,91	67,05	77,01	6,51
ОЗ	64,9	68,03	3,13	68,07	70,05	1,98
Ж	52,04	56,07	4,03	57,04	62,09	5,05
СФ	69,08	72,06	2,98	73,07	77,09	4,02
РЭФ	65,08	72,01	6,93	69,04	74,06	5,02
ПЗ	65,0	67,08	2,08	67,08	70,01	2,93

Достоверной статистической разницы при оценке полученных данных по опроснику SF-36 в вышеуказанные периоды наблюдения в сравниваемых группах получено не было ($p > 0,05$) (Таблица 40).

Таблица 40 – Характеристика изменений качества жизни у пациентов сравниваемых групп после оперативного лечения (Ме).

Период наблюдения	6 месяцев			12 месяцев		
	1 группа (n=30)	2 группа (n=28)	p	1 группа (n=30)	2 группа (n=28)	p
ФФ	70,05	81,06	0,175	73,37	84,03	0,146
РФФ	57,06	64,05	0,203	64,04	65,03	0,401
Б	61,09	67,05	0,267	71,0	77,01	0,278
ОЗ	64,9	68,07	0,345	68,03	70,05	0,491
Ж	52,04	57,04	0,362	56,07	62,09	0,306
СФ	69,08	73,07	0,214	72,06	77,09	0,247
РЭФ	65,08	69,04	0,309	72,01	74,06	0,348
ПЗ	65,0	67,08	0,403	67,08	70,01	0,364

Отдельно оценили физический и психологический компонент здоровья в группах сравнения через 12 месяцев после операции (Таблица 41).

Показатели физического и психологического здоровья были несколько выше во 2 группе пациентов, однако данные различия статистически не значимы (ФЗ $p=302$, ПЗ $p=324$).

Таким образом, как при симптомной, так и при малосимптомной формах ПГПТ, наблюдали улучшение качества жизни через 6 месяцев после оперативного лечения. Положительная динамика сохранялась в обеих группах и в период наблюдения через 12 месяцев после операции.

Таблица 41 – Показатели оценки качества жизни у пациентов сравниваемых групп через 12 месяцев после хирургического лечения (Me).

Шкалы		1 группа (n=30)		2 группа (n=28)		P
Физическое здоровье (ФЗ)	ФФ	73,37	69,11*	84,03	74,03*	
	РФФ	64,04		65,03		
	Б	71,0		77,01		
	ОЗ	68,03		70,05		
Психологическое здоровье (ПЗ)	Ж	56,07	66,8*	62,09	70,8*	0,324
	СФ	72,06		77,09		
	РЭФ	72,01		74,06		
	ПЗ	67,08		70,01		

При оценке полученных данных в сравниваемых группах отмечается положительный эффект хирургического лечения с субъективной точки зрения пациента.

Таким образом, успешное хирургическое лечение с нормализацией биохимических показателей ПГПТ способствуют улучшению качества жизни больных ПГПТ, независимо от формы заболевания.

В свою очередь использование стандартизированных опросников оценки качества жизни и симптомов позволяет получать комплексную информацию с точки зрения самого пациента и использовать ее для оценки эффективности хирургического лечения, а также позволяет оценить степень восстановления различных аспектов функционирования у пациентов после операции при динамическом наблюдении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз, по данным мировой статистики, является третьим по частоте встречаемости и распространенности среди эндокринной патологии после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [20, 21, 61, 124].

Проблема ПГПТ является одной из наиболее актуальных направлений современной эндокринологии и эндокринной хирургии и одной из наиболее сложных, требует особого подхода, как в диагностике, так и в лечении [60, 63, 98, 124].

Лабораторная диагностика лежит в основе своевременной диагностики ПГПТ и максимально широкого выявления заболевания в популяции. Наиболее типичными биохимическими критериями данного диагноза являются: повышенный уровень ПТГ и повышенный уровень общего/ионизированного кальция в плазме крови, а также низкий уровень фосфора крови. Поскольку повышенный уровень ПТГ и кальция крови является одним из первых симптомов заболевания, выявление гиперкальциемии у населения является наиболее эффективным методом ранней диагностики ПГПТ, однако, научных работ, посвященных преимуществам ранней диагностики ПГПТ и возможностей выявления количественной, математической зависимости данных показателей друг от друга и оценки фосфорно-кальциевого обмена в целом ранее не проводилось.

С улучшением лабораторной диагностики возросла выявляемость данной патологии, однако ни один из существующих ныне методов инструментальной диагностики не позволяет в 100% случаях указать место топического расположения аденом, а в случае множественного поражения диагностика местоположения увеличенных желез и аденом становится еще более проблематичной [2, 14, 33, 38, 120, 126, 141].

В связи с этим совершенствование существующих подходов к выбору методов лабораторной и инструментальной диагностики остается крайне актуальным.

Целью нашей работы послужили улучшение результатов диагностики и хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом, путем внедрения количественных критериев оценки фосфорно-кальциевого обмена и совершенствования топоческой диагностики аденом околощитовидных желез.

Единственным радикальным и обоснованным методом лечения ПГПТ является паратиреоидэктомия [61, 98, 101, 152]. Прогноз заболевания напрямую зависит от своевременно выполненного оперативного лечения, после которого, большинство клинических симптомов подвергаются обратному развитию. После успешного хирургического лечения ПГПТ, т.е. после устранения гиперпродукции ПТГ, отмечается достаточно быстрое обратное развитие клинической симптоматики и биохимических показателей [31, 42, 46, 53, 93, 101, 110].

Оценка эффективности лечебно-диагностических мероприятий проводилась у 102 пациентов с диагнозом ПГПТ.

Исходя из задач исследования, все пациенты с ПГПТ на диагностическом этапе были разделены на две группы. Первую группу, – 74 человека, – составили пациенты с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ: пациенты с симптомным ПГПТ гиперкальциемической формой. Вторую группу, – 28 человек, – составили пациенты с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ: пациенты у которых диагностировано бессимптомное течение ПГПТ, как гиперкальциемическая, так и нормокальциемическая формы заболевания, и пациенты с симптомным ПГПТ нормокальциемической формой.

На тактическом этапе были выделены группы с изолированным поражением ОЩЖ и сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ. Сопутствующее поражение ЩЖ выявлено в 47 наблюдениях, что составило 46,1%. Изолированное поражение ОЩЖ наблюдали в 55 наблюдениях (53,9%).

На хирургическом этапе была выделена группа из 15 пациентов (14,7 %) которым помимо стандартных предоперационных инструментальных исследований выполняли 3D-моделирование органов шеи с помощью системы

аппаратно-программного комплекса «Автоплан» на основе МРТ и КТ исследований (патент РФ на изобретение №2688804 от 22.05.2019 г.).

Для определения количественных критериев оценки фосфорно-кальциевого обмена и совершенствования биохимической диагностики ПГПТ и, в дальнейшем, оценки эффективности лечения ПГПТ была сформирована контрольная группа из 38 здоровых молодых человек, не страдающих патологией ЩЖ и ОЩЖ.

Все пациенты (n=102) вошедшие в диссертационное исследование были прооперированы. ПЭ+ДРШ шеи выполнили 51 пациенту, т.е. в 50% случаев. ПЭ+ОРШ применили у 17 пациентов, что в среднем составило 16,7% от общего объема оперативных вмешательств. СПЭ выполнена 34 пациентам, что составило 33,3% от общего объема выполненных оперативных вмешательств.

В 1 группе пациентов с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПЭ+ДРШ выполнили 47 (63,5%) пациентам, ПЭ+ОРШ выполнена 10 (13,5%) пациентам, СПЭ – 17 пациентам (23%). Во 2 группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПЭ+ДРШ выполнили 4 (14,3%) пациентам, ПЭ+ОРШ выполнена 7 (25%) пациентам, СПЭ – 17 пациентам (60,7%).

В группе с сочетанным поражением ЩЖ всем 47 (100%) пациентам выполнили ПЭ+ДРШ, объем оперативного вмешательства на ЩЖ соответствовал известным подходам и клиническим рекомендациям по хирургическому лечению заболеваний ЩЖ. В группе с изолированным поражением ПЭ+ДРШ выполнили 4 (7,3%) пациентам, ПЭ+ОРШ выполнена 17 (30,9%) пациентам, СПЭ – 34 пациентам (61,8%).

Таким образом, в 1 группе с явными лабораторными и клиническими проявлениями преобладающим объемом оперативного вмешательства явилась ПЭ+ДРШ, данный вид хирургического лечения был выполнен в 63,5% случаев. Во 2 группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями преобладающим объемом хирургического лечения явилась СПЭ, данный вид хирургического лечения был выполнен в 60,7% случаев. Выбор объема

оперативного вмешательства определялся тем, что в 1 группе несколько чаще диагностировали сочетанное поражение ЩЖ (51% наблюдений в 1 группе, 32% случаев во 2 группе), а также тем, что в 1 группе чаще выявляли множественное поражение ОЩЖ (47,3% случаев в 1 группе, 32,2% наблюдении во 2 группе). В группе с сочетанным поражением ЩЖ, как было сказано выше, в 100% случаев выполняли ПЭ+ДРЩ.

При определении лабораторных показателей у пациентов с ПГПТ (n=102) до лечения выявлено, что уровень ПТГ составил в среднем 269,17 пг/мл (Ме 212,45 пг/мл), уровень общего кальция – 2,74 ммоль/л (Ме 2,76 ммоль/л), уровень ионизированного кальция – 1,39 ммоль/л (Ме 1,38 ммоль/л), уровень фосфора – 0,89 ммоль/л (Ме 0,84 ммоль/л).

Выявлены корреляционные связи между изученными показателями. Установлена положительная связь умеренной тесноты между концентрациями ПТГ и кальцием в крови. Взаимосвязей с уровнем фосфора и витамина Д не найдено, что связано с тем, что данные показатели были весьма однородными у изучаемых больных.

При оценке лабораторных показателей в 1 группе пациентов с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ (n=74) средние значения ПТГ были выше референсных значений нормы в 4,6 раза. У пациентов в среднем диагностирована гиперкальциемия ближе к умеренной, уровень общего кальция выше референсных значений нормы в 1,14 раза, уровень ионизированного кальция в 1,08 раза. Уровень фосфатемии определялся на уровне нижних референсных значений.

Во 2 группе пациентов с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ (n=28) средние значения ПТГ были выше верхних референсных значений нормы в 2,1 раза. У пациентов в среднем уровень кальциемии по оценке значений общего кальция соответствовал умеренной гиперкальциемии, уровень кальциемии по расчетам ионизированного кальция находился в пределах референсных значений. Уровень фосфатемии соответствовал нижним значениям референсных норм.

При оценке статистических различий между 1 и 2 группами выявлено значимое различие уровней ПТГ ($p < 0,001$), общего и ионизированного кальция ($p < 0,001$), фосфора ($p = 0,030$). Не выявлено статистически значимой разницы при оценке уровня 25(ОН) витамина D ($p = 0,399$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ основные биохимические критерии отражают классическое течение заболевания и лабораторный диагноз ПГПТ. В группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ все основные биохимические критерии выражены умеренно, что затрудняло постановку диагноза на этапе лабораторной диагностики.

При оценке динамики основных лабораторных показателей ПГПТ в раннем послеоперационном периоде (1 сутки после проведенного хирургического лечения) в группах сравнения получены следующие данные: средние значения ПТГ в первой группе снизились в 7,14 раза от исходных средних значений, у пациентов второй группы в 3,9 раза. При этом средний уровень ПТГ находился в референсных значениях нормы у пациентов обеих групп. У пациентов групп сравнения в среднем нормализовался уровень кальциемии: уровень общего кальция в 1 группе снизился в 1,25 раза, у пациентов 2 группы в 1,07 раза. Уровень ионизированного кальция в 1 группе снизился в 1,2 раза, во 2 группе в 1,07 раза, при этом уровень кальциемии находился в референсных значениях нормы у пациентов обеих групп. Уровень фосфора повысился в среднем в 1,5 раза в первой группе и в 1,4 раза во второй группе, что соответствовало нормофосфатемии у пациентов обеих групп сравнения. Более выраженное снижение основных лабораторных критериев ПГПТ в 1 группе пациентов с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ связано с заведомо более высокими значениями данных показателей в дооперационном периоде.

При оценке статистической разницы основных лабораторных показателей ПГПТ в группах сравнения через 1 сутки после оперативного лечения не выявлено статистически значимых различий средних уровней ПТГ ($p = 0,407$), общего кальция ($p = 0,1890$), ионизированного кальция ($p = 0,291$), уровня фосфора

сыворотки крови ($p=0,329$), что свидетельствует о эффективности проведенного хирургического лечения и биохимическом выздоровлении пациентов обеих групп.

В группе с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ средние значения ПТГ до операции были выше верхних референсных значений нормы в 4 раза, в группе с изолированным поражением ОЩЖ – в 3,75 раза. У пациентов как в группе с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ, так и с изолированным поражением ОЩЖ в среднем определялась легкая гиперкальциемия. Уровень общего и ионизированного кальция был выше верхних референсных значений нормы в 1,1 и 1,05 раза, соответственно, в группе с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ, в 1,08 и 1,06 раза в группе с изолированным поражением ОЩЖ. Уровень фосфатемии в обеих группах находился в пределах референсных значений. Статистической разницы выявлено не было.

При оценке динамики лабораторных показателей в раннем послеоперационном периоде в группе с сочетанным поражением ОЩЖ и ЩЖ и в группе с изолированным поражением ОЩЖ получены следующие данные: средние значения ПТГ в группе с сочетанным поражением ЩЖ снизились в 9,5 раза от исходных средних значений, у пациентов с изолированным поражением ОЩЖ – в 4,7 раза. При этом средний уровень ПТГ находился в референсных значениях нормы у пациентов обеих групп. У пациентов обеих групп в среднем нормализовался уровень кальциемии: уровень общего кальция в группе с сочетанным поражением ОЩЖ снизился в 1,23 раза, у пациентов с изолированным поражением ОЩЖ в 1,28 раза. Уровень ионизированного кальция в группе с сочетанным поражением ОЩЖ снизился в 1,21 раза, во группе с изолированным поражением ОЩЖ в 1,22 раза. Уровень фосфора повысился в среднем в 0,83 раза в группе с сочетанным поражением и в 1,07 раза во группе с изолированным поражением ОЩЖ, что соответствовало нормофосфатемии у пациентов обеих групп сравнения.

При оценке статистической разницы основных лабораторных показателей ПТТТ в группах сравнения с сочетанным и изолированным поражением ОЩЖ

через 1 сутки после оперативного лечения выявлена статистическая разница при оценке уровня ПТГ, что свидетельствует, о том, что расширенный объем оперативного лечения при сопутствующей патологии ЩЖ способствует более значимому снижению уровня ПТГ. Не выявлено статистически значимых различий уровней общего и ионизированного кальция, уровня фосфора.

Объем хирургического вмешательства на ЩЖ должен быть таким же, как и при изолированном ее поражении. Однако начинать операцию следует, по нашему мнению, с удаления аденом ОЩЖ.

Для выполнения поставленных в диссертационном исследовании целей и задач были выделены 3 положения, выносимые на защиту.

Первое положение, выносимое за защиту: «Предложенные интегральные показатели биохимической оценки фосфорно-кальциевого обмена: индекс первичного гиперпаратиреоза ($I_{ПГПТ}$) и коэффициент первичного гиперпаратиреоза ($K_{ПГПТ}$), являются достоверными методами количественной оценки функции околощитовидных желез, позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз первичного гиперпаратиреоза, а также оценить эффективность проведенного лечения».

Для количественной оценки фосфорно-кальциевого обмена, диагностики ПГПТ и оценки эффективности хирургического лечения нами предложены способы комплексной лабораторной оценки фосфорно-кальциевого обмена и биохимической диагностики ПГПТ (патенты РФ на изобретения №2730997 и №2730999 от 26.08.2020), которые основываются на определении соотношения произведения значений общего кальция и фосфора к паратгормону – $I_{ПГПТ}$ и соотношения произведения значений ионизированного кальция и фосфора к паратгормону – $K_{ПГПТ}$.

Указанные измерения выполняли у обследуемых практически здоровых людей, не страдающих эндокринной патологией и в группах больных с первичным гиперпаратиреозом до и после хирургического лечения. Проводили сравнительную характеристику $I_{ПГПТ}$ и $K_{ПГПТ}$ у пациентов с первичным

гиперпаратиреозом и людей, не страдающих патологией околощитовидных желез (здоровые добровольцы).

Результаты хирургического лечения оценивали с помощью интегральных показателей $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ как в общей выборке пациентов с ПГПТ ($n=102$), так и в группах сравнения. Рассчитанные значения $I_{\text{ПГПТ}}$ у всех 102 пациентов с ПГПТ в 1-е сутки после выполненного оперативного вмешательства по удалению аденомы были выше значения 2,46. Среднее значение было равно $8,12 \pm 5,76$, что приближалось к среднему значению здоровых добровольцев ($p < 0,001$) (рис.9). Среднее значение $K_{\text{ПГПТ}}$ после операции составило $3,96 \pm 2,69$ ($p < 0,001$), также приближаясь также к среднему значению здоровых добровольцев. Полученные данные свидетельствовали об эффективности оперативного лечения и выздоровлении пациентов.

В 1 группе с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ при расчете предложенных интегральных показателей $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ ложноположительных и ложноотрицательных результатов получено не было. Т.е. в данной группе чувствительность и специфичность предложенных методов расчета составила 100 %.

Во 2 группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ при расчете $I_{\text{ПГПТ}}$ было получено 2 ложноотрицательных значения данного показателя, что составило 7,2 %, т.е. специфичность данного индекса во 2 группе составила 92,8 %. Ложноположительных результатов получено не было. При расчете $K_{\text{ПГПТ}}$ во второй группе пациентов ложноположительных и ложноотрицательных результатов не наблюдали. Таким образом, можно сделать вывод, о том, что наиболее чувствительным и специфичным показателем в обеих группах сравнения является расчет $K_{\text{ПГПТ}}$ с оценкой уровня ионизированного кальция.

При оценке статистических различий $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ у пациентов 1 и 2 групп до оперативного лечения выявлено значимое различие ($p < 0,001$) данных показателей. $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ были выше в группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ, что обусловлено менее значимым

повышением уровня ПТГ и общего/ионизированного кальция, а также менее выраженной гипофосфатемией у пациентов этой группы. Однако, полученные значения $I_{ПГПТ}$ и $K_{ПГПТ}$ подтверждают лабораторный диагноз ПГПТ как в группе с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ, так и в группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ на дооперационном этапе.

При оценке предложенных интегральных показателей в раннем послеоперационном периоде $I_{ПГПТ}$ и $K_{ПГПТ}$ были несколько выше во 2 группе пациентов с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ, что обусловлено более мягкими показателями основных лабораторных критериев ПГПТ. Однако, данные различия статистически не значимы ($I_{ПГПТ}$ $p=0,368$; $K_{ПГПТ}$ $p=0,429$).

Значения интегральных показателей $I_{ПГПТ}$ и $K_{ПГПТ}$ подтверждали биохимическое выздоровление пациентов и отсутствие ПГПТ как в группе с явными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ, так и в группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ.

Полученные данные при оценке значений интегральных показателей $I_{ПГПТ}$ и $K_{ПГПТ}$ у пациентов 1 и 2 групп до и после оперативного лечения сопоставимы, что свидетельствует об эффективности предложенных интегральных показателей, как для постановки диагноза, так и для оценки эффективности проведенного хирургического лечения.

Резюме. Таким образом, считаем доказанным, что предложенные интегральные показатели биохимической оценки фосфорно-кальциевого обмена: индекс первичного гиперпаратиреоза ($I_{ПГПТ}$) и коэффициент первичного гиперпаратиреоза ($K_{ПГПТ}$) являются достоверными методами количественной оценки функции околощитовидных желез, позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз первичного гиперпаратиреоза, а также могут стать маркерами эффективности проведенного хирургического лечения.

Второе положение, выносимое на защиту: «Использование предоперационного 3D-моделирования, позволяет значительно повысить

результативность топической диагностики, голотопически и синтопически диагностировать точное местоположение пораженных околощитовидных желез, что облегчает их обнаружение и удаление».

Проведение предоперационного 3D-моделирования позволило полностью отказаться от проведения ревизионных операций и минимизировать объём оперативного вмешательства, удалось избежать излишней диагностической эксплорации органов шеи в поисках ОЩЖ. Всем больным были быстро найдены и удалены патологически измененные ОЩЖ. Во время хирургического лечения не возникло каких-либо осложнений, технических трудностей, не было повреждения возвратных нервов, кровотечений.

Предоперационное 3D-моделирование необходимо выполнять при получении дискордантных данных инструментальных методов исследования (УЗИ и сцинтиграфии). На этапе формирования лечебно-диагностического алгоритма ведения пациентов с ПГПТ 3D-моделирование с использованием АПК «Автоплан» было выполнено 7 пациентам: 3 – из 1 группы, 4 – из 2 группы. У всех 7 пациентов при подтвержденном лабораторном диагнозе ПГПТ, а также рассчитанных коэффициентов, указывающих на наличие ПГПТ (I_{пгпт} и K_{пгпт}), были получены дискордантные или негативные данные предоперационной топической диагностики. Для подтверждения топического диагноза выполнены МРТ/КТ ЩЖ и ОЩЖ (5 пациентам – МРТ, 2 – КТ), на которых были выявлены солитарные аденомы, с последующим построением 3D-модели. Всем 7 пациентам была выполнена СПЭ из минимального доступа, у всех были найдены и удалены патологически измененные ОЩЖ. Время оперативного вмешательства составило $40,0 \pm 10,9$ минут, что в 1,98 раза меньше ($79,2 \pm 18,7$ минут), чем в общей выборке пациентов ($p < 0,039$).

После выработки лечебно-диагностического алгоритма было прооперировано 8 пациентов с дискордантными данными инструментальных методов исследования. В результате проведенных исследований у всех 8 пациентов по данным МРТ/КТ выявлено солитарное поражение ОЩЖ, что, в итоге было подтверждено интраоперационно и по данным гистологического

исследования. Всем 8 пациентам была выполнена СПЭ из минимального доступа. Интраоперационно удалось избежать излишней диагностической эксплорации органов шеи в поисках ОЩЖ, были найдены и удалены патологически измененные ОЩЖ. Во время хирургического лечения не возникло каких-либо осложнений, технических трудностей, не было повреждения возвратных нервов, кровотечений, при этом в группе пациентов без предоперационного 3D-моделирование транзиторный парез мышц гортани наблюдали у 3 пациентов – в 3,5% случаев. Время оперативного вмешательства составило $43,5 \pm 13,9$ минут, что в 1,8 раза меньше ($79,2 \pm 18,7$ минут), чем в общей выборке пациентов ($p < 0,041$).

Резюме. Таким образом, проведение предоперационного 3D моделирования позволяет отказаться от проведения ревизионных операций, значительно повысить эффективность предоперационной и интраоперационной топической диагностики, минимизировать объём оперативного вмешательства и возможность осложнений и, в итоге, улучшить диагностику и эффективность лечения ПГПТ в целом.

Третье положение, выносимое на защиту: «Предложенный лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов, позволяет оптимизировать лечебно-диагностическую тактику и улучшить результаты хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом».

На основе полученных результатов был сформирован лечебно-диагностический алгоритм хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом, позволяющий выстроить последовательность действий хирурга на этапе предоперационной диагностики, а также при оценке показаний к способу оперативного лечения, согласно которому всем пациентам с подтвержденным ПГПТ показано хирургическое лечение независимо от формы ПГПТ.

Показанием к операции при любой форме ПГПТ, были показатели $I_{\text{ПГПТ}} \leq 2,46$ и $K_{\text{ПГПТ}} \leq 1,95$ в сочетании с найденной при инструментальных методах исследования патологией околощитовидных желез: аденома/мы ОЩЖ или гиперплазированные ОЩЖ.

Предложенный алгоритм регламентирует последовательность действий врача при подозрении на ПГПТ. При выявлении симптомов гиперкальциемии и/или гиперпаратиреоза, выявленная при «случайном» обследовании гиперкальциемия или гиперпаратемия, а также при наличии клинических проявлений со стороны различных органов и систем, характерных для ПГПТ необходимо определять концентрацию общего Са и/или альбумин-скорректированного Са и Ca^{2+} и ПТГ в сыворотке крови. При выявлении повышенных значений уровней общего Са и/или Ca^{2+} и ПТГ следует дополнительно определить креатинин крови, произвести расчет СКФ, определить уровни Са и Р в суточной моче. Затем следует определить уровень витамина D, уровень Р крови и произвести расчёт $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$. При получении данных, указывающих на наличие ПГПТ, диагноз следует считать подтвержденным, что является показанием к хирургическому лечению.

На дооперационном этапе необходимо выполнить УЗИ ОЩЖ, сцинтиграфию с целью топической диагностики пораженных ОЩЖ. При негативных или дискордантных данных дополнительно рекомендовано выполнение КТ или МРТ органов шеи, а также построение 3D-модели с целью повысить эффективность предоперационной диагностики и диагностировать точное местоположение пораженных ОЩЖ, что значительно облегчает их обнаружение и удаление во время хирургического вмешательства и, в итоге, позволяет улучшить диагностику и тактику лечения ПГПТ в целом.

По предложенному нами алгоритму обследованы и пролечены 25 пациентов (9 пациентов 1 группы наблюдения и 16 пациентов 2 группы). Лабораторный диагноз ПГПТ, а также рассчитанные коэффициенты, указывающие на наличие ПГПТ ($I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$) получены у всех 25 пациентов. С целью топической диагностики пораженных ОЩЖ всем пациентам было выполнено УЗИ ЩЖ и ОЩЖ, сцинтиграфия. У 9 пациентов ультразвуковые и сцинтиграфические данные о поражении ОЩЖ носили однозначный характер. У 16 больных были получены дискордантные или негативные данные предоперационной топической диагностики.

9 пациентам с конкордантными данными УЗИ и сцинтиграфии объем оперативного лечения соответствовал полученным результатам: СПЭ при солитарном поражении ОЩЖ выполнена 4 пациентам; ПЭ+ДРШ выполнена 3 пациентам, из них двоим выполнена резекция ЩЖ, у одного удалены аденомы ОЩЖ слева и справа; ПЭ+ОРШ произведена 2 больным с односторонним поражением ОЩЖ и доли ЩЖ (объем операции - гемитиреоидэктомия).

Из 16 пациентов с дискордантными или негативными данными предоперационной топической диагностики 8 больным были назначены МРТ/КТ ЩЖ и ОЩЖ с последующим построением 3D-модели (3 пациентам – МРТ, 5 – КТ). В результате проведенных исследований у всех 8 пациентов по данным МРТ/КТ выявлено солитарное поражение ОЩЖ, что, в итоге было подтверждено интраоперационно и по данным гистологического исследования. Всем 8 пациентам была выполнена СПЭ из минимального доступа. Интраоперационно удалось избежать излишней диагностической эксплорации органов шеи в поисках ОЩЖ. Всем больным были найдены и удалены патологически измененные ОЩЖ. Во время хирургического лечения не возникло каких-либо осложнений, технических трудностей, не было повреждения возвратных нервов, кровотечений. Время оперативного вмешательства составило $43,5 \pm 13,9$ минут, что в 1,8 раза меньше ($79,2 \pm 18,7$ минут), чем в общей выборке пациентов ($p < 0,041$). Другим 8 пациентам с дискордантными или негативными данными без назначения МРТ/КТ ЩЖ и ОЩЖ и, соответственно, без последующего построения 3D-модели выполнили ДРШ.

Таким образом, при подтвержденном лабораторном диагнозе ПППТ, но при дискордантных данных топической диагностики целесообразно выполнить МРТ/КТ органов шеи с построением 3D-модели. При выявлении аденомы ОЩЖ возможно выполнение СПЭ. При дискордантных или негативных данных топической диагностики показано выполнение ревизионных операций.

При анализе отдаленных результатов в 1 группе через 6 месяцев после операции число «хороших результатов» составило 90% наблюдений, у 3 пациентов первой группы сохранился «удовлетворительный результат», что

составило 10% наблюдений. Во второй группе за аналогичный период «хороший результат» получен у 96% пациентов, «удовлетворительный результат» констатировали в 1 наблюдении, что составило 4%.

Через 12 месяцев после операции в 1 группе процент «хороших результатов» составил 98%, лишь в одном наблюдении отмечали «удовлетворительный результат». Во 2 группе через 12 месяцев после операции у всех 28 пациентов получены «хорошие результаты». Неудовлетворительных результатов не было ни в одной группе.

Таким образом, полученные данные подтверждают выбранную нами активную тактику хирургического лечения, а не выжидательную позицию в отношении и так называемых стертых форм ПППТ, проявляющуюся в удалении патологически измененных околощитовидных железах независимо от уровня кальция крови при повышенном ПТГ и найденных при инструментальных методах исследования аденомах ОЩЖ или их гиперплазии. Это подтверждают полученные данные во второй группе пациентов, которые были более лучшими, чем в первой группе с манифестным ПППТ.

В связи с этим, нам представляется возможным установления диагноза ПППТ не только по лабораторным биохимическим показателям, но и при обязательном подтверждении выявленных патологически измененных ОЩЖ при выполнении инструментальных методах исследования (УЗИ, сцинтиграфии, КТ/МРТ и т.д.).

При оценке качества жизни после хирургического лечения получены следующие результаты: у пациентов 1 группы (n=30) выявлена положительная динамика качества жизни после операции. Выраженную положительную динамику наблюдали через 6 месяцев после хирургического лечения по всем шкалам SF-36. При этом, наибольший эффект отмечен по шкалам ролевого физического и ролевого эмоционального функционирования, боли и физического функционирования. Во 2 группе (n=28) также установлена положительная динамика показателей через 6 месяцев после операции, однако данные изменения выражены в меньшей степени, чем в основной группе. Для пациентов 2 группы

положительные изменения качества жизни отмечены в большей степени за счет улучшения по шкалам ролевого эмоционального функционирования, боли, физического функционирования и жизнеспособности. Достоверной статистической разницы при оценке полученных данных в сравниваемых группах получено не было ($p > 0,05$). Показатели физического и психологического здоровья были несколько выше во 2 группе пациентов, однако данные различия статистически не значимы (ФЗ $p = 0,302$, ПЗ $p = 0,324$).

Таким образом, как при симптомной, так и при малосимптомной формах ПГПТ, наблюдали улучшение качества жизни через 6 месяцев после оперативного лечения. Положительная динамика сохранялась в обеих группах и через 12 месяцев после хирургического лечения.

Успешное хирургическое лечение с нормализацией биохимических показателей ПГПТ способствуют улучшению качества жизни больных ПГПТ, независимо от формы заболевания. В свою очередь использование стандартизированных опросников оценки качества жизни и симптомов позволяет получать комплексную информацию с точки зрения самого пациента и использовать ее для оценки эффективности хирургического лечения, а также позволяет оценить степень восстановления различных аспектов функционирования у пациентов после операции при динамическом наблюдении.

Резюме. Таким образом, предложенный лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с ПГПТ позволяет оптимизировать диагностику и хирургическую тактику ведения пациентов с первичным гиперпаратирезом, устанавливая пошаговые действия врача при подозрении на ПГПТ, определяя мероприятия необходимые для подтверждения диагноза ПГПТ и рекомендации по тактике хирургического лечения. Использование предложенного алгоритма позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения.

ВЫВОДЫ

1. Предложенные методы лабораторной биохимической диагностики - количественной оценки фосфорно-кальциевого обмена и функции околощитовидных желез с использованием новых интегральных показателей убедительно показывают, что при значениях $I_{ПГПТ} \leq 2,46$ и $K_{ПГПТ} \leq 1,95$ диагноз первичного гиперпаратиреоза доказан и пациентам показано выполнение оперативного вмешательства. Показатели являются также объективными критериями, подтверждающими эффективность хирургического лечения.

2. Предоперационное 3D-моделирование позволяет значительно повысить эффективность диагностики, топически и синтопически диагностировать точное местоположение пораженных околощитовидных желез, отказаться от проведения ревизионных операций в пользу селективной паратиреоидэктомии, минимизировать интраоперационные осложнения и сократить время оперативного вмешательства в 1,8 раза ($p=0,041$).

3. Сопутствующее поражение щитовидной железы не приводит к изменению у пациентов основных лабораторных биохимических показателей первичного гиперпаратиреоза. При сочетанном поражении щитовидной железы и околощитовидных желез необходимо выполнять весь объем лабораторно-инструментальных методов исследования на дооперационном этапе с определением интегральных показателей и, при необходимости, 3D-моделированием органов шеи с выполнением, помимо удаления аденом околощитовидных желез, гемитиреоидэктомии при поражении одной доли щитовидной железы и тиреоидэктомии при вовлечении в патологический процесс всей щитовидной железы.

4. При оценке ближайших результатов хирургического лечения пациентов в сравниваемых группах с симптомным и стертыми формами первичного гиперпаратиреоза наблюдали нормализацию основных лабораторных показателей и предложенных $I_{ПГПТ}$ и $K_{ПГПТ}$ до референсных значений нормы в обеих группах, при этом не выявлено статистически значимых различий между значениями уровней паратгормона ($p=0,407$), общего кальция ($p=0,189$), ионизированного

кальция ($p=0,291$), фосфора ($p=0,329$). При оценке отдаленных результатов процент «хороших результатов» через 6 месяцев составил 94%, через 1 год – 98%, при этом улучшение качества жизни наблюдали как при симптомной, так и при малосимптомной формах первичного гиперпаратиреоза, что свидетельствовало о правильном выборе активной хирургической тактики.

5. Применение нового лечебно-диагностического алгоритма с использованием предложенных интегральных показателей $I_{ПГПТ}$ и $K_{ПГПТ}$, предоперационного 3D-моделирования позволяет на диагностическом, тактическом и хирургическом этапах ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом оптимизировать диагностику и хирургическую тактику, улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для подтверждения и объективизации диагноза в комплексной диагностике первичного гиперпаратиреоза необходимо использовать индексы $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$, позволяющие количественно оценить изменения фосфорно-кальциевого обмена и с большой долей вероятности констатировать у обследуемых пациентов наличие или отсутствие первичного гиперпаратиреоза.

2. Предложенные индексы $I_{\text{ПГПТ}}$ и $K_{\text{ПГПТ}}$ интегральной оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена целесообразно использовать в качестве контроля эффективности проведенного оперативного лечения больных в динамике.

3. Для предоперационного планирования хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом необходимо использовать АПК «Автоплан» и 3D-моделирование органов шеи на основе данных КТ или МРТ.

4. При сочетанном поражении щитовидной и околощитовидных желез для полноценной диагностики патологии этих органов необходимо выполнять весь объем лабораторно-инструментальных исследований на дооперационном этапе. Начинать оперативное вмешательство необходимо с удаления измененных околощитовидных желез, далее выполнять операцию на щитовидной железе: гемитиреоидэктомию при поражении доли или тиреоидэктомию/субтотальную резекцию при вовлечении в патологический процесс всей щитовидной железы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представляет интерес разработка персонализированного алгоритма диагностики и лечения пациентов с ПГПТ с индивидуализированной оценкой показателей фосфорно-кальциевого обмена в диагностике различных форм ПГПТ и, прежде всего, бессимптомной, а также улучшение топической диагностики с оценкой функциональной активности патологически измененных ОЩЖ для определения показаний к оптимальному способу хирургического лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

бПГПТ – бессимптомный первичный гиперпаратиреоз

ГК– гиперкальциемия

гиперСа – гиперкальциемический

ДТЗ – диффузно-токсический зоб

ДРШ – двусторонняя ревизия шеи

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИОПГ – интраоперационное определение ПТГ

КВ – контрастное вещество

КТ – компьютерная томография

МКБ – мочекаменная болезнь

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

МИП – миниинвазивная паратиреоидэктомия

МЭН – Множественная эндокринная неоплазия

нормоСа – нормокальциемический

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПЭ – паратиреоидэктомия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭ+ОРШ – паратиреоидэктомия с односторонней ревизией шеи

ПЭ+ДРШ – паратиреоидэктомия с двусторонней ревизией шеи

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПЭ – селективная паратиреоидэктомия

сПГПТ – симптомный первичный гиперпаратиреоз

ТАПБ/ПТГ – тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия с определением уровня ПТГ в аспирационном материале

ОЦЖ – околощитовидная железа

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

РФП – радиофармпрепарат

УЗД – ультразвуковая диагностика

УЗ-навигация – ультразвуковая навигация

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩЖ – щитовидная железа

ЩФ – щелочная фосфатаза

Са общ. – кальций общий

Са²⁺ – ионизированный кальций

Са сут.м – кальций в суточной моче

Р – фосфор

I_{ПГПТ} – индекс первичного гиперпаратиреоза

K_{ПГПТ} – коэффициент первичного гиперпаратиреоза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Н.Н / Современные аспекты в вопросах диагностики и лечения больных первичным гиперпаратиреозом // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т.6. - №6. – С. 1318.
2. Александров Ю.К. Ультразвуковое исследование при патологии околощитовидных желез / Ю.К. Александров, С.Н. Пампутис // «Ультразвуковая и функциональная диагностика». Тезисы VII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – Москва, 2015. – № 4. – С. 14.
3. Александров Ю.К. Чрескожная лазерная абляция под контролем УЗИ при патологии щитовидной и околощитовидных желез / Ю.К. Александров, С.Н. Пампутис, Ю.Н. Патрунов // Материалы VII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2016». Российский электронный журнал лучевой диагностики. – Москва, 2016. – № 2 (3). – С. 4.
4. Александров Ю.К. Оценка факторов, влияющих на функциональную активность аденом околощитовидных желез / Ю.К. Александров, Д.В. Оралов // «Таврический медико-биологический вестник» - Симферополь, 2017 – Т.20, - №3-2 – С.12-17.
5. Белоконев В.И. Техника и объем операций у больных с первичными и третичным гиперпаратиреозом / В.И. Белоконев, С.Ю. Пушкин, Н.Э. Галстян и др. // Аспирантский вестник поволжья, 2015. - № 5-6(1). – С. 147-150.
6. Белоконев В.И. Техника и объем операций у больных с первичным и третичным гиперпаратиреозом / В.И. Белоконев, С.Ю. Пушкин, Н.Э. Галстян и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 252-258.
7. Белоконев В.И. Осложненное течение и нестандартные ситуации при лечении пациентов с первичным и третичным гиперпаратиреозом / В.И. Белоконев, Н.Э. Галстян, С Ю. Пушкин и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 3-2. – С. 28-33.

8. Белоконов В.И. Особенности хирургического лечения пациентов с первичным и третичным гиперпаратиреозом / В.И. Белоконов, Н.Э. Галстян, С.Ю. Пушкин и др. // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25. - № 3.- С. 242-249.
9. Бибик Е. Е., Еремкина А. К., Крупинова Ю. А., Клементьева Н. В., Добрева Е. А., Мокрышева Н. Г. Нарушения углеводного обмена и другие метаболические изменения при первичном гиперпаратиреозе. Сахарный диабет 2020; 23(5): 459-466,. DOI: 10.14341/dm12436 EDN: GHKESN
10. Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Князева О.А., Мокрышева Н.Г. Спорадический первичный гиперпаратиреоз с множественной трансформацией околощитовидных желез // Проблемы эндокринологии. — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 31-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12798>
11. Брызгалина С.М., Каширина Е.П., Щеренко А.Г., Королева Ю.Б., Вылегжанина О.В., Каширина Е.Ж. Трудности диагностики первичного гиперпаратиреоза во время беременности // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 4.
12. Бондаренко Ю.С., Салихов Д.М., Петровский А.Н. Трансаксиллярная гемитиреоидэктомия и паратиреоидэктомия: освоение методики // Эндокринная хирургия. — 2021. — Т. 15. — № 4. — С. 20-21. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12768>
13. Бузанаков Д.М., Слепцов И.В., Семенов А.А., Черников Р.А., Джуматов Т.А., Новокшенов К.Ю., и др. Преимущества выполнения двусторонней ревизии шеи при лечении первичного гиперпаратиреоза. Клиническая больница. 2021; 31(3): 14-19. EDN: JHPKES
14. Бурякина С.А., Тарбаева Н.В., Волеводз Н.Н., и др. Компьютернотомографическая диагностика гиперпаратиреоза // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90. — №4. — С. 60-66. doi: <http://doi.org/10.26442/terarkh201890460-66>
15. Вачев А.Н. Клиническое наблюдение больной с первичным гиперпаратиреозом и узловым токсическим зобом / А.Н. Вачев, Е.В. Фролова, Д.Р. Сахипов и др. // Эндокринная хирургия. – 2015. – № 1. – С. 42-47.

16. Вертянкин С.В. Эндоскопические операции в лечении первичного гиперпаратиреоза / С.В. Вертянкин, В.Л. Мещеряков, А.В. Чолахян и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 268-272.

17. Воронкова И.А., Мокрышева Н.Г., Казанцева И.А., Гуревич Л.Е. Клинико-морфологическая характеристика рака околощитовидной железы. // Архив патологии. - 2018. - Т. 80. - № 4. - С. 65-72. DOI: 10.17116/patol201880465 EDN: UVDTYM

18. Вшивцев Д.О., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С. Возможности интраоперационной флуоресцентной диагностики с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургическом лечении гиперпаратиреоза. Инновационные технологии в эндокринологии. Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. Москва, 2021. С. 220.

19. Горбачева А.М., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 23-34. doi: /https://doi.org/10.14341/probl10357.

20. Дедов И.И. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ) / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, С. С. Мирная и др. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 3. – С. 3-10

21. Дедов И.И. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева и др. // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – № 6. – С. 40-77.

22. Долидзе Д.Д. Комплексный подход при хирургическом лечении больных с первичным гиперпаратиреозом / Д.Д. Долидзе, Р.Б. Мумладзе, А.В. Варданян и др. // Эндокринная хирургия. – 2013. – № 3. – С. 41-47.

23. Донюков А.И. Особенности проблемы диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза в Рязанской области / А.И. Донюков, В.Г. Аристархов, Д.А. Пузин и др. // Хирургическая коррекция эндокринных нарушений: сборник научных трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии / под ред. д.м.н., проф. В.Г Аристархова. – Рязань, 2017. – С. 124-126.

24. Добрева Е.А., Бибик Е.Е., Еремкина А.К., и др. Взаимосвязь показателей кальциевого обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при первичном гиперпаратиреозе в до - и раннем послеоперационном периодах // Артериальная гипертензия. - 2019. - Т. 25. - № 6. - С. 630-638. EDN: CVTLAY

25. Егшатын Л.В. Неклассические эффекты витамина D //Ожирение и метаболизм. -2018. -Т. 15. -№ 1. -С.12-18. DOI: 10.14341/ОМЕТ2018112-18 EDN: XQZQIP

26. Еремкина А.К., Сазонова Д.В., Бибик Е.Е., Шейхова А.З., Хайриева А.В., Буклемишев Ю.В., Мокрышева Н.Г. Тяжелые костные осложнения первичного гиперпаратиреоза у молодого пациента с верифицированной мутацией в гене MEN1 // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 81-93. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12864>

27. Заривчатский М.Ф. Тактические аспекты лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза / М.Ф. Заривчатский, С.А. Денисов, С.А. Блинов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 263-268.

28. Заривчатский М.Ф. Диагностика и лечение первичного и вторичного гиперпаратиреоза / М.Ф. Заривчатский, С.А. Блинов, С.А. Денисов и др. // Пермский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 13-18.

29. Ильичева Е.А., Берсенев Г.А., Жаркая А.В., и др. Результаты хирургического лечения гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желёз // Acta Biomedica Scientifica. — 2020. — Т. 5. — №4. — С. 90-97.

30. Калинин А.П. Неотложные операции в паратиреоидной хирургии / А.П. Калинин, И.В. Котова, Т.А. Бритвин и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 277-282.

31. Калинин А.П. Хирургическое лечение и альтернативные (малоинвазивные) методы терапии первичного гиперпаратиреоза: пособие для врачей / А.П. Калинин, И.В. Котова, Т.А. Бритвин и др. – Москва, 2015. – С. 14.

32. Ким И.В. Исследование паратгормона из смыва при пункционной биопсии околощитовидных желез как метод топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе / И.В. Ким, Н.С. Кузнецов, С.Н. Кузнецов // Эндокринная хирургия. – 2014. – № 2. – С. 14-19.

33. Клеттер В.А. Современные методы диагностики патологии околощитовидных желез / В.А. Клеттер, И.В. Макаров, А.В. Болтовский и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 282-286.

34. Колобанов А.А. Чрескожная лазерная абляция при лечении первичного гиперпаратиреоза / А.А. Колобанов, Е.В. Узюмская Е.В // 72-ая Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященная 100-летию со дня рождения д.м.н., Почетного профессора ЯГМУ, заслуженного врача РФ Ярыгина Н.Е. – Ярославль. – 9-12 апреля, 2018. – Ярославль. Издательство «Аверс Плюс». – 2018. – С. 276-277.

35. Колобанов А.А. Чрескожная лазерная абляция при лечении первичного гиперпаратиреоза / А.А. Колобанов, Е.В. Узюмская Е.В // 72-ая Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященная 100-летию со дня рождения д.м.н., Почетного профессора ЯГМУ,

заслуженного врача РФ Ярыгина Н.Е. – Ярославль. – 9-12 апреля, 2018. – Ярославль. Издательство «Аверс Плюс». – 2018. – С. 276-277.

36. Кравчун Н.А. Дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта гиперпаратиреоза / Н.А. Кравчун, И.В. Чернявская, Ю.А. Титова и др. // Клиницист. – 2015. – № 4 (9). – С. 47-52.

37. Лопатникова Е.Н. Дифференциальная диагностика образований шеи в проекции щитовидной железы и прилежащих мягких тканях / Е.Н. Лопатникова, С.Н. Пампутис // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов–эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 187-194.

38. Лопатникова Е.Н. Дифференциальная диагностика образований шеи / Е.Н. Лопатникова, С.Н. Пампутис // «Вестник новых медицинских технологий». – 2015 – № 4 (2). – С. 74-78.

39. Лукьянов С.В. Диагностика и лечение опухолей паращитовидных желез / С.В. Лукьянов, С.А. Алубаев, Г.А. Алексеева и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 4 (139). – С. 36-40.

40. Макаров И. В., Прокофьева Н. А., Сидоров А. Ю., Голубова В. М. // Способы лабораторной интегральной оценки фосфорно-кальциевого обмена в диагностике первичного гиперпаратиреоза / Новости хирургии. – 2022. – Т. 30. – № 2. – С. 152-161. – DOI 10.18484/2305-0047.2022.2.152. – EDN QPVIAK.

41. Макаров И. В., Сидоров А. Ю., Прокофьева Н. А., Хохлова Д. О. // Использование аппаратно-программного комплекса «Автоплан» при выполнении хирургических вмешательств на околощитовидных железах / Нестираемые скрижали: сепсис et cetera: Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ, Ярославль, 18–19 мая 2020 года. – Ярославль: Цифровая типография, 2020. – С. 574-578. – EDN DQAOZN.

42. Макаров И. В., Сидоров А. Ю., Прокофьева Н. А. [и др.] / Оптимизация диагностики и хирургического лечения пациентов с первичным

гиперпаратиреозом // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 71-75. – DOI 10.37279/2070-8092-2020-23-1-71-75. – EDN PKSHCQ.

43. Макаров И. В. Способ верификации первичного гиперпаратиреоза / И. В. Макаров, Н. А. Прокофьева // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23. – № 2. – С. 115-118. – DOI 10.37279/2070-8092-2020-23-2-115-118. – EDN JOTSQX.

44. И. В. Макаров, Н. А. Прокофьева, В. А. Болтовская, Д. О. Хохлова // Особенности диагностики и хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом / Актуальные вопросы урологии. Андрология и репродуктология. Эндокринологические и гинекологические аспекты урологического здоровья: Материалы Второй межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 10-летию Пензенского областного уро-андрологического центра "Мужское здоровье", Пенза, 21 апреля 2018 года. – Пенза: Пензенский государственный университет, 2018. – С. 10-18. – EDN YWSAGQ.

45. Макаров И. В., Галкин Р. А., Прокофьева Н. А., Хохлова Д. О. // Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом / Избранные вопросы клинической хирургии: Юбилейный сборник научных трудов. / Под общей редакцией Р.А. Галкина, И.В. Макарова. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2018. – С. 114-127. – EDN YSHNDN.

46. Макаров И. В., Галкин Р. А., Прокофьева Н. А., Хохлова Д. О. // Вопросы диагностики и хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом / Актуальные проблемы эндокринной хирургии: Материалы XXVIII Российского симпозиума по эндокринной хирургии, Саранск, 19–20 октября 2018 года / Ответственный за выпуск и составитель В.И. Давыдкин. – Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, 2018. – С. 194-200. – EDN VLXJSO.

47. Макаров И. В. Лечение гигантских аденом околощитовидных желез у пациентов с первичным гиперпаратиреозом / И. В. Макаров, Н. А. Прокофьева, Р.

М. Романов // Избранные вопросы клинической хирургии: Юбилейный сборник научных трудов. / Под общей редакцией Р.А. Галкина, И.В. Макарова. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2018. – С. 359-367. – EDN YSHGVF.

48. Макаров, И. В. Опыт хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза / И. В. Макаров, Д. О. Хохлова, Н. А. Прокофьева // Инновационные технологии в эндокринологии: сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием, Москва, 01–04 марта 2017 года / ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». – Москва: УП Принт, 2017. – С. 356-357. – EDN NRYPXH.

49. Макаров И. В., Прокофьева Н. А., Романов Р. М., Ахматалиев Т. Х. // Хирургическое лечение гигантских аденом околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе / Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 38-44. – DOI 10.14341/serg2017138-44. – EDN ZСТЕКТ.

50. Макаров И. В., Галкин Р. А., Прокофьева Н. А. [и др.] // Опыт диагностики и хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза / Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – № 2. – С. 81-89. – DOI 10.14341/serg2017281-89. – EDN ZIWQSZ.

51. Макаров И. В., Галкин Р. А., Лукашова А. В. [и др.] // Первичный гиперпаратиреоз. Первый опыт оценки диагностики и хирургического лечения / Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 3-2. – С. 184-189. – EDN YMBVMM.

52. Макаров И.В. Гиперпаратиреоз / И.В. Макаров // Учебно-методическое пособие для интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, эндокринологов и хирургов. – Самара, 2014. – 132 с.

53. Макаров И.В. Опыт хирургического лечения больных с гиперпаратиреозом / И.В. Макаров, А.Ю. Сидоров, И.С. Копосов и др. // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 3 (45). – С. 62-63.

54. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза. Остеопороз и остеопатии. 2018;21(2):23-29. DOI: 10.14341/osteo9877

55. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста // Проблемы Эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — №3. — С. 163-169.

56. Меньков А.В. Наш опыт и нерешенные вопросы хирургического лечения пациентов с сочетанием первичного гиперпаратиреоза и узловых образований щитовидной железы / А.В. Меньков, Е.С. Курова, К.А. Гошадзе // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 292-297.

57. Меньков А.В. Технические особенности оперативных вмешательств при сочетании первичного гиперпаратиреоза и узловых образований щитовидной железы / А.В. Меньков, А.В. Базаев, Е.С. Курова // Хирургическая коррекция эндокринных нарушений: сборник научных трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии / под ред. д.м.н., проф. В.Г. Аристархова. – Рязань, 2017. – С. 132-134.

58. Михайличенко В.Ю. Клинические аспекты проявления первичного гиперпаратиреоза в практике эндокринного хирурга / В.Ю. Михайличенко, Н.Э. Каракурсаков, С.И. Гюльмамедов и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 298-303.

59. Мокрышева Н. Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз / Н. Г. Мокрышева. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2019. – 448 с. – ISBN 978-5-907098-25-1. – EDN WZPICK.

60. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Дедов И.И. и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. // Проблемы Эндокринологии. - 2019. - Т.65.- №5. - С.300-310. DOI: 10.14341/probl10126 EDN: ZPKFMC
61. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. // Проблемы Эндокринологии. - 2021. - Т.67. - №4. - С.94-124. DOI: 10.14341/probl12801 EDN: GKEEJB
62. Мокрышева Н. Г., Крупинова Ю. А., Ковалева Е. В. Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды. Обзор литературы. Вестник Российской академии медицинских наук 2019; 74(2): 136-144,. DOI: 10.15690/vramn1104 EDN: EFXNKA
63. Мокрышева Н. Г., Еремкина А. К., Ковалева Е. В., Крупинова Ю. А., Викулова О. К. Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза. Терапевтический архив 2021; 93(10): 1149-1154,. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201109 EDN: ZGICRX
64. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Слащук К.Ю., и др. Атипичная аденома околощитовидной железы с клинически агрессивным течением первичного гиперпаратиреоза: наблюдение из практики. Эндокринная хирургия. 2018; 12 (1): 55-63. DOI: 10.14341/serg9587 EDN: XUNOZV
65. Морозов В.П., Борискова М.Е., Быков М.А., Дид-Зурабова Е.С., Куликов Д.В., Рамазанова Э.А., Кельбетова Б.Р. Хирургическая тактика при острых абдоминальных осложнениях первичного гиперпаратиреоза. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021;23(12):910–913. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201171
66. Никитина Т.П., Гладкова И.Н., Русаков В.Ф., Черников Р.А., Карелина Ю.В., Ефремов С.М., Ионова Т.И. Качество жизни пациентов с первичным гиперпаратиреозом после хирургического лечения // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 27-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12825>
67. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине (4-е изд., перераб. и доп.) / Под. ред. акад. РАН Ю.А. Шевченко. - М.:

Издательство Национального медико-хирургического центра им Н. И. Пирогова, 2021. - 664 с.

68. Огородников А.В., Харнас С.С. Оценка качества жизни пациентов после паратиреоидэктомии из стандартного и малого доступов. Проблемы эндокринологии. 2021; 67 (2): 40-48. DOI: 10.14341/probl12735 EDN: QVDVBJ

69. Пампутис, С.Н. Малоинвазивное лечение первичного гиперпаратиреоза / С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова // Тезисы Общероссийского хирургического форума – Москва, 3-6 апреля 2018. – Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского – 2018. - № 1. – С. 326-327.

70. Пампутис, С.Н. Лабораторные критерии эффективности малоинвазивного ультразвук-контролируемого лечения первичного гиперпаратиреоза / С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова // Вестник новых медицинских технологий». – 2018. – Т. 25, №1 – С. 3–4.

71. Пампутис С.Н. Ультразвуковые критерии эффективности малоинвазивного лечения первичного гиперпаратиреоза / С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова // «Радиология - 2018» Тезисы X11 Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов: 22-24 мая 2018 г. – Москва: «Меди Экспо», 2018. – С.16

72. Пампутис, С.Н. Эффективность малоинвазивного лечения первичного гиперпаратиреоза под ультразвуковой навигацией (по основным лабораторным показателям // С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова // 2 съезд хирургов ПФО, 2018.

73. Пампутис, С.Н. Оценка эффективности чрескожной лазерной абляции при лечении первичного гиперпаратиреоза/ С.Н. Пампутис // «Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики» Серия Естественные и Технические науки. – М. – Изд-во «Научные технологии», 2018. - № 4. – С. 151-154.

74. Пампутис С.Н., Лопатникова Е.Н. Первичный гиперпаратиреоз: комплексная диагностика, оперативное лечение и ведение послеоперационного периода / С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова. – Ярославль: Литера, 2018. – 239 с.

75. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. // Остеопороз и остеопатии. - 2018. - Т.21. - №3. - С.15-20. DOI: 10.14341/osteo10038 EDN: ZССАУХ

76. Петрушин А.Л., Нехорошкова Т.В. Проявление первичного гиперпаратиреоза со стороны костной системы // РМЖ. — 2019. — Т. 27. — №8-1. — С. 21-26.

77. Пояркова В.О., Рунова Г.Е., Фадеев В.В. Нейрокогнитивные аспекты гиперпаратиреоза. Ожирение и метаболизм. 2019;16(1):7-11. DOI: 10.14341/omet9507

78. Прокофьева, Н. А. Усовершенствование диагностики первичного гиперпаратиреоза / Н. А. Прокофьева, И. В. Макаров, Р. А. Галкин // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 104-108. – DOI 10.37279/2070-8092-2021-24-2-104-108. – EDN GGTVUE.

79. Прокина В.Е., Василенко Е.И., Шпакова К.Е., Тарасов А.В., Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Диагностическая значимость комплекса радионуклидных и лабораторных методов в выявлении аденом паращитовидных желез при различных формах первичного гиперпаратиреоза. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021. № 4. С. 23-30.

80. Рунова Г.Е., Фадеев В.В. Сердечно-сосудистая патология при бессимптомном первичном гиперпаратиреозе / Г.Е. Рунова, В.В. Фадеев // Артериальная гипертензия, 2017. – № 23(4). – С. 282-293.

81. Ромащенко П.Н., Фомин Н.Ф., Вшивцев Д.О., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., Малеев Ю.В., Прядко А.С., Старчик Д.А. Обоснование минимально инвазивных операций на околощитовидных железах. Таврический медико-биологический вестник. 2021. Т. 24. № 2. С. 127-134.

82. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., Вшивцев Д.О. Новый уровень доказательности и безопасности в хирургии околощитовидных желез. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2020. Т. 179. № 1. С. 58-62.

83. Ромащенко П.Н., Фомин Н.Ф., Вшивцев Д.О., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., Малеев Ю.В., Прядко А.С., Старчик Д.А. MIVAP – оптимальная

методика паратиреоидэктомии. Пермский медицинский журнал. 2022. Т. 39. № 5. С. 112-124.

84. Ромащенко П.Н., Фомин Н.Ф., Вшивцев Д.О., Майстренко Н.А., Малеев Ю.В., Криволапов Д.С., Прядко А.С., Старчик Д.А. Топографо-анатомическое и клиническое обоснование оптимальной минимально инвазивной методики паратиреоидэктомии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2021. Т. 180. № 4. С. 11-17.

85. Славин Л.Е. Применение видеоассистированных операций при заболеваниях щитовидной и паращитовидных желез / Л.Е. Славин, М.М. Хасаншин, И.В. Федоров, А.Н. Чугунов и др. // Практическая медицина, 2013. – № 2 (67). – С. 86-88.

86. Слепцова Е.А. Ультразвуковое исследование с использованием балльной шкалы в дифференциальной диагностике аденомы и гиперплазии паращитовидной железы / Е.А. Слепцова, А.А. Гончар // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 33-36.

87. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы Эндокринная хирургия, 2019, Т. 13, №4. DOI: 10.14341/serg12241

88. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О. и др. Предоперационная визуализация и интраоперационная навигация новообразований околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):10–21. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-10-21.

89. Фомин Д.К. Роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в диагностике патологии паращитовидных желез / Д.К. Фомин, О.А. Борисова, А.А. Назаров и др. // Вестник РНЦРР Минздрава России. – 2014. – С. 1-7.

90. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: современная лабораторная диагностика и дифференциальный диагноз / С.М. Черенько // Здоровье Казахстана. – 2015. – № 3. – С. 34.

91. Черноусов А.Ф. "Комплексное" ультразвуковое исследование паращитовидных желез в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза / А.Ф. Черноусов, Л.И. Ипполитов, Г.Х. Мусаев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 6. – С. 13-20.

92. Яневская Л.Г., Каронова Т.Л., Слепцов И.В., Борискова М.Е., Бахтиярова А.Р., Иванова Е.В., Погосян К. А., Фарафонова У.В., Андреева А.Т., Цой У. А., Гринёва Е.Н. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019;15(1):19-29. DOI: 10.14341/ket10213

93. Aberg V. Health-related quality of life after successful surgery for primary hyperparathyroidism: no additive effect from vitamin D supplementation: results of a double-blind randomized study / V. Aberg, S. Norenstedt, J. Zedenius, M. Saaf et al. // Eur. J. Endocrinol, 2015. – Vol. 172 (2). – P. 181-187.

94. Alherabi, A.Z. Percutaneous ultrasound-guided alcohol ablation of solitary parathyroid adenoma in a patient with primary hyperparathyroidism / A.Z. Alherabi, O.A. Marglani, M.G. Alfiky, M.M. Raslan // Am. J. Otolaryngol, 2015. – Vol. 36 (5). – P. 701-703.

95. Bakkar, S. Less is more: time to expand the indications for minimally invasive video-assisted parathyroidectomy / S. Bakkar, V. Matteucci, C. Corsini et al // J Endocrinol Invest, 2017. – Sep. – № 40(9). – P. 979-983.

96. Best C. Echocardiogram changes following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis / C. Best, R. Krishnan, M.S. Malvankar-Mehta et al // Medicine (Baltimore), 2017. – Oct. – № 96(43). – P. 7255.

97. Bilezikian J.P. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop / J.P. Bilezikian, M.L. Brandi, R. Eastell et al // J Clin Endocrinol Metab, 2014. – Oct. – № 99(10). – P. 3561-9.

98. Bilezikian J.P., Khan A.A., Silverberg S.J., Fuleihan G.E., Marcocci C., Minisola S., Perrier N., Sitges-Serra A., Thakker R.V., Guyatt G., Mannstadt M., Potts

J.T., Clarke B.L., Brandi M.L., Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Journal of Bone and Mineral Research : the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 17 Oct 2022, 37(11):2293-2314 DOI: 10.1002/jbmr.4677 PMID: 36245251

99. Butt H.Z. Ultrasonography alone can reliably locate parathyroid tumours and facilitates minimally invasive parathyroidectomy / H.Z. Butt, M.A. Husainy, A. Bolia et al // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2015. – Vol. 97 (6). – P. 420-424.

100. Beysel S., Caliskan M., Kizilgul M. et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. BMC Cardiovasc Disord 19, 106 (2019). DOI: 10.1186/s12872-019-1093-4

101. Callender G.G. Surgery for primary hyperparathyroidism / G.G. Callender, R. Udelsman // Cancer. – 2014. – Dec 1. – № 120(23). – P. 3602-16.

102. Calò P.G. Feasibility of unilateral parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism and negative or discordant localization studies / P.G. Calò, F. Medas, G. Loi et al // Updates Surg. 2016. – Jun. – № 68(2). – P 155-61.

103. Cunha-Bezerra P, Vieira R, Amaral F, et al. Better performance of four-dimension computed tomography as a localization procedure in normocalcemic primary hyperparathyroidism. J Med Imaging Radiat Oncol. 2018;62(4):493-498.
<https://doi.org/10.1111/1754-9485.12728>

104. Coelho, M.C. Role of imaging tests for preoperative location of pathologic parathyroid tissue in patients with primary hyperparathyroidism / M.C. Coelho, N.A. de Oliveira E Silva de Moraes, A.C. Beuren et al // Endocr Pract., 2016. – Sep. – № 22(9). – P 1062-7.

105. Culié D. Ambulatory surgery for primary hyperparathyroidism: A 67-case series / D Culié, B Pescetto, O Dassonville et al // Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2017. – Oct. – № 134(5). – P 299-302.

106. Darba J., Marsa A (2020) Epidemiology and management of parathyroid gland disorders in Spain over 15 years: A retrospective multicentre analysis. PLoS ONE 15(3): e0230130. DOI: 10.1371/journal.pone.0230130

107. Das G. Impact of vitamin D replacement in patients with normocalcaemic and hypercalcaemic primary hyperparathyroidism and coexisting vitamin D deficiency / G. Das, V. Eligar, J. Govindan, L.N. Bondugulapati et al. // Ann. Clin. Biochem. – 2015. – Vol. 52 (4). – P. 462-469.

108. Díaz-Soto, G. Trabecular bone score in patients with normocalcemic hyperparathyroidism / G. Díaz-Soto, O. Izaola Jauregui, L. Briongo, E. Romero et al. // Endocrine practice Rapid Electronic Article in Press. – 2016. – 286 p.

109. Eastell R. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop / R. Eastell, M.L. Brandi, A.G. Costa, P. D'Amour et al // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99 (10). – P. 3570-3579.

110. Egan R.J., Scott-Coombes D.M. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018; 32(6):847-859. DOI: 10.1016/j.beem.2018.12.001

111. Ejlsmark-Svensson H, Sikjaer T, Webb SM, et al. Health-related quality of life improves 1 year after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A prospective cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;90(1):184-191. DOI: 10.1111/cen.13865

112. Farzaneh Amini Nezhad, Moloud Payab, Sara Nayebandi, Shirin Hasani-Ranjbar, Jaw tumor in recurrent primary hyperparathyroidism: A case report, International Journal of Surgery Case Reports, Volume 52, 2018, Pages 54-58, ISSN 2210-2612, DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.09.035

113. Ferraro V., Sgaramella L.I., Di Meo G. et al. Current concepts in parathyroid carcinoma: a single Centre experience. BMC Endocr Disord 19, 46 (2019). DOI: 10.1186/s12902-019-0368-1

114. Fui S.L. Hyperparathyroidism in octogenarians: A plea for ambulatory minimally invasive surgery under local anesthesia/ S.L. Fui, P Bonnichon, N Bonni et al // *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016. – Oct. – № 77(5). – P. 600-605.
115. Gang C. Is Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Harmful or Harmless? / C. Gang, X. Ying, Z. Qiongyao, T. Xue // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – Vol. 100 (6) – P. 25.
116. Garrel R. Interest of video-assisted minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism/ R Garrel, M Bartolomeo, M Makeieff et al // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.*, 2016. – Sep. – № 133(4). – P. 247-51.
117. Gramática L. Primary Hyperthyroidism. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy/ L Gramática, R.R. Cecenarro, F.J. Antueno et al // *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2017. – Dec. – № 14;74(4). – P. 361-364.
118. Guo Y., Wang Q., Lu C. et al. New parathyroid function index for the differentiation of primary and secondary hyperparathyroidism: a case-control study. *BMC Endocr Disord* 20, 5 (2020). DOI: 10.1186/s12902-019-0487-8
119. Hemn M.M. Normocalcemic Hyperparathyroidism / M.M. Hemn, M.A. Shekhani, J. Bnar // *Case Reports in Clinical Medicine*. – 2014. – Vol. 3. – P. 253-256.
120. Hinson A.M. Preoperative 4D CT Localization of Nonlocalizing Parathyroid Adenomas by Ultrasound and SPECT-CT/ A.M. Hinson, D.R. Lee, B.A. Hobbs et al // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 2015. – № 153(5). – P. 775–778.
121. Hendricks A., Lenschow C., Kroiss M., Buck A., Kickuth R., Germer C. T., Schlegel N. Evaluation of diagnostic efficacy for localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism undergoing repeat surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(5):1615-1624. DOI:10.1007/s00423-021-02191-z
122. Irkorucu O. Open mini–incision parathyroidectomy for solitary parathyroid adenoma: surgical limitations / O. Irkorucu, K.C. Deger, E. Reyhan et al // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. – 2014. – Vol. 271 (3). – P. 625.
123. Jiang T. Percutaneous Ultrasound–Guided Laser Ablation with Contrast–Enhanced Ultrasonography for Hyperfunctioning Parathyroid Adenoma: A Preliminary

Case Series / T. Jiang, F. Chen, X. Zhou, Y. Hu // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 673. – P. 604.

124. John P. Bilezikian, Primary Hyperparathyroidism, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 103, Issue 11, November 2018, Pages 3993-4004. DOI: 10.1210/jc.2018-01225

125. Kanack, M.D. Undescended parathyroid adenoma/ M.D. Kanack, A.A. Maawy, DK Oh et al // *BMJ Case Rep.* 2015 Mar 3; 2015pg.

126. Karen Tsai, Tom Z. Liang, Edward G. Grant, Mark S. Swanson, Braden Barnett, Optimal imaging modality for diagnosis of parathyroid adenoma: Case report and review of the literature. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports*, Volume 17, 2020, 100065, ISSN 2214-6245. DOI: 10.1016/j.jecr.2020.100065

127. Kelly C.W. Open mini-incision parathyroidectomy for solitary parathyroid adenoma / C.W. Kelly, C.Y. Eng, M.S. Quraishi // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2014. – Vol. 271 (3). – P. 555-560.

128. Ketha H. Analytical and clinical validation of parathyroid hormone (PTH) measurement in fine-needle aspiration biopsy (FNAB) washings / H. Ketha, M.A. Lasho, A. Algeciras-Schimmich // *Clin. Biochem.* – 2016. – Vol. 49 (1-2). – P. 16-21.

129. Kluijfhout W.P. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis / W.P. Kluijfhout, J.D. Pasternak, T Beninato et al // *Eur J Radiol.*, 2017. – Mar. – № 88. – P. 117-128.

130. Kowalski G., Buła G., Bednarczyk A., Gawrychowska A., Gawrychowski J. Multiglandular parathyroid disease. *Life (Basel)*. 2022; 12(8): 1286. DOI: 10.3390/life12081286

131. Lai V. Delayed calcium normalization after presumed curative parathyroidectomy is not associated with the development of persistent or recurrent primary hyperparathyroidism / V. Lai, T.W. Yen, K. Doffek et al // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – P. 22.

132. Laird A.M. Minimally Invasive Parathyroidectomy Versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism / A.M. Laird, S.K. Libutti / *Surg Oncol Clin N Am.*, 2016. – Jan. – № 25(1). – P. 103-18.

133. Li Q. The key role of 99mTc-MIBI SPECT/CT in the diagnosis of parathyroid adenoma: a case report / Q. Li, J. Pan, Q. Luo // *Arch Endocrinol Metab.* 2015 Jun;59(3):265-9.

134. Liu C. US-Guided percutaneous microwave ablation for primary hyperparathyroidism with parathyroid nodules: feasibility and safety study / C. Liu, B. Wu, P. Huang et al // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2016. – Vol. 27 (6). – P. 867-875.

135. Marcocci C. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism / C. Marcocci, M.L. Brandi, A. Scillitani et al // *Journal of Endocrinological Investigation.* – 2015. – Vol. 38 (5). – P. 577.

136. Marian Schini, Richard M. Jacques, Eleanor Oakes, Nicola F. A Peel, Jennifer S. Walsh, Richard Eastell J. *Clin Endocrinol Metab.* Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History 2020 Apr; 105(4): e1171-e1186. Published online 2020 Feb 19. 10.1210/clinem/dgaa084 PMID: PMC7069345. DOI: 10.1210/clinem/dgaa084PMCID

137. Mazotas I.G., Yen T.W.F., Doffek K., Shaker J.L., Carr A.A., Evans D.B., et al. Persistent/recurrent primary hyperparathyroidism: Does the number of abnormal glands play a role? *J Surg Res.* 2020; 246: 335-341. DOI: 10.1016/j.jss.2019.08.007

138. McMahon D. Effect of parathyroidectomy on LV mass / D McMahon, A Carrelli, N Palmeri et al // *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. – № 100(12). – P. 4399-4407.

139. Mehrabibahar M. Feasibility and safety of minimally invasive radioguided parathyroidectomy using very low intraoperative dose of Tc-99m MIBI / M Mehrabibahar, Z Mousavi, R Sadeghi et al // *Int J Surg.* 2017. – Mar. – № 39. – P. 229-233.

140. Melfa G.I. Comparison of minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia and minimally invasive video-assisted parathyroidectomy for primary

hyperparathyroidism: a cost analysis / G.I. Melfa, C. Raspanti, M. Attard et al // *G Chir.* 2016. – Mar-Apr. – № 37(2). – P. 61-7.

141. Minisola S. Imaging of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism / S. Minisola, C. Cipriani, D. Diacinti et al // *Eur J Endocrinol.* 2016. – Jan. – № 174(1). – P 1-8.

142. Noda S. Strategy of operative treatment of hyperparathyroidism using US scan and (99m)Tc-MIBI SPECT/CT/ S Noda, N Onoda, S Kashiwagi et al // *Endocr J.* 2014. – № 61(3). – P 225-30.

143. Parks K.A., Parks C.G., Onwuameze O.E., Shrestha S. Psychiatric complications of primary hyperparathyroidism and mild hypercalcemia. *Am J Psychiatry.* 2017

144. Papadakis M., Weyerbrock N., Zirngibl H. et al. Correlation of perioperative biochemical variables with single adenoma weight in patients with primary hyperparathyroidism. *BMC Surg*20,303 (2020). DOI: 10.1186/s12893-020-00922-5

145. Parikh A. Imaging localization and surgical approach in the management of ectopic parathyroid adenomas / A Parikh, J Suliburk, F.E. Moron // *Endocrine Practice.* 2018. – June. – № 24 (6). – P. 589-598.

146. Patrunov Y.N. Efficacy of ultrasound–guided percutaneous laser ablation in patient with primary hyperparathyroidism /Y.N. Patrunov, S.N. Pamputis, A. Sencha et al // *The 17th Annual Meeting of the Japan Radiological Society Abstracts “Be Cool and Practical”.* – Japan, 2015. – Vol. 19. – P. 268.

147. Patrunov Y.N. Preoperative topical diagnosis of primary hyperparathyroidism with neck ultrasound and fine needle aspiration biopsy with PTH analysis in wash-out / Y.N. Patrunov, S.N. Pamputis, A.N. Sencha et all // *The 17th Annual Meeting of the Japan Radiological Society Abstracts “Be Cool and Practical”.* – Japan, 2015. – Vol. 19. – P. 268.

148. Payne S.J. Radiographic evaluation of non–localizing parathyroid adenomas / S.J. Payne, E. Smucker, M.A. Bruno et al // *Am. J. Otolaryngol.* – 2015. –Vol. 36 (2). – P. 217-222.

149. Pepe J. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review / J. Pepe, C. Cipriani, S. Conato et al // *Eur J Endocrinol*. 2017. – Dec. – № 177 (6). – P. 297–R308.
150. Plas W. Y., Noltes M. E., Ginhoven T. M., Kruijff S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scand J Surg*. 2020;109(4):271-278. DOI: 10.1177/1457496919866015 EDN: KMXIOC
151. Rathi M.S. Management of hypovitaminosis D in patients with primary hyperparathyroidism / M.S. Rathi, S. Gonzalez, D. Wright et al // *J. Endocrinol. Invest*. – 2014. – Vol. 37 (5). – P. 467-471.
152. Ryan S., Courtney D., Moriariu J., Timon C. /Surgical management of primary hyperparathyroidism// *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017. – Dec. – № 274(12). – P. 4225-4232.
153. Salcuni A S, Battista C, Pugliese F, Columbu C, Guarnieri V, Carnevale V, Scillitani A. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: an update. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021;46(3):262-271. DOI: 10.23736/S2724-6507.20.03215-0
154. Schwartz I.E., Capra G.G., Mullin D.P. et al. Parathyroid computed tomography angiography: early experience with a novel imaging technique in primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;161(2):251-256. DOI: 10.1177/0194599819842106
155. Shen J., Wu Q. &., Wang Y. The role of ultrasound in the diagnosis of the coexistence of primary hyperparathyroidism and non-medullary thyroid carcinoma. *BMC Med Imaging* 19, 7 (2019). DOI: 10.1186/s12880-019-0306-8
156. Somuncu E., Kara Y. The effect of parathyroidectomy on quality of life in primary hyperparathyroidism: evaluation with using SF-36 and PHPQoL questionnaire. *Endocrine Journal*. 2020; DOI: 10.1507/endocrj. EJ20-0417
157. Stringer, K.M. Primary hyperparathyroidism during pregnancy: management by minimally invasive surgery based on ultrasound localization / K.M. Stringer, J. Gough, I.R. Gough // *ANZ J Surg*. 2017. – Oct. – Vol. 87(10). – P. 134-137.

158. Taghavi Kojidi H. Unusual Ectopic Parathyroid Adenoma: A Case Report./ H. Taghavi Kojidi, N. Vagharimehr, S. Mohseni et al // Acta Med Iran. 2016. – Aug. Vol. 54(8). – P. 547-550.
159. Their M., Daudi S., Bergenfelz A., Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. Langenbecks Arch Surg. 2018; 403(1): 103-109. DOI: 10.1007/s00423-017-1647-9
160. Tuckey R.C., Cheng C.Y.S., Slominski A.T. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019; 186:4-21. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.003
161. Vadhwana H., Currow C., Bowers D., Groot-Wassink T. Impact on Quality of Life After Parathyroidectomy for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Journal of Surgical Research. 2021; Volume 261: 139-145, DOI: 10.1016/j.jss.2020.12.023
162. Van der Plas W.Y. Diagnostic approach and treatment of primary hyperparathyroidism / W.Y. Van der Plas, M.E. Noltes, A.W. Schaeffers et al // Ned Tijdschr Geneesk. – 2017. – № 161. – D1870.
163. Velayoudom-Cephise, F.L. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency / F.L. Velayoudom-Cephise, J.L. Wemeau // Ann. Endocrinol. (Paris). – 2015. – Vol. 76 (2). – P. 153-162.
164. Wenfei X., Jinjun Z., Wenzhuang S., Zhi Z., Zhifang Y., Xingrui L. Rapid Intraoperative Parathyroid Hormone Assay Based on the Immune Colloidal Gold Technique for Parathyroid Identification in Thyroid Surgery. Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 11: 594745. DOI: 10.3389/fendo.2020.594745
165. Williams B.A. Surgical management of primary hyperparathyroidism in Canada / B.A. Williams, J.R. Trites, S.M. Taylor et al // J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2014. – Vol. 1. – P. 43-44.
166. Wong K.K. Parathyroid adenoma localization with ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis / K.K. Wong, L.M. Fig, M.D. Gross et al // Nucl Med Commun. 2015. – Apr. – Vol. 36 (4). – P. 363-75.

167. Xu S.Y. Percutaneous sonographically–guided radiofrequency ablation in the management of parathyroid adenoma / S.Y. Xu, Y. Wang, Q. Xie et al // Singapore Med. J. – 2013. – Vol. 54 (7). – P. 137-140.

168. Yeh M.W. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population / M.W. Yeh // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98 (3). – P. 1122-1129.

169. Yu M.A. Safety and efficiency of microwave ablation for recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy: A retrospective pilot study / M.A. Yu, L. Yao, L. Zhang et al // Int. J. Hyperthermia. – 2016 – Vol. 32 (2). – P. 180-186.

170. Zhao L. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: Data from – 2000 to – 2010. – in a single clinical center / L. Zhao, J.M. Liu, X.Y. He et al // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98. – P. 721-728.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

Анкета

изучения ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

Ф.И.О. (полностью) _____

Дата рождения, возраст _____

Домашний адрес, тел. _____

Работаете? На пенсии? _____

Инвалидность? _____



Диагноз (до операции) _____

Первичная / повторная операция (название операции – из бланка выписки) _____

Жалобы со стороны различных органов и систем

(отвечать кратко; да/нет)

До операции	После операции
а) Скелетно-мышечная система: *боль/ломота в костях _____ *боль/припухлость в суставах _____ *патологические переломы костей _____ *деформация скелета _____ *боли в мышцах _____ *слабость и утомляемость конечностей _____ *другое _____	а) Скелетно-мышечная система: *боль/ломота в костях _____ *боль/припухлость в суставах _____ *патологические переломы костей _____ *деформация скелета _____ *боли в мышцах _____ *слабость и утомляемость конечностей _____ *другое _____
б) Мочевыделительная система: *полиурия (частое мочеиспускание) _____ *боль в пояснице _____ *наличие камней в почках _____ *почечная колика _____ *гематурия (кровь в моче) _____ *другое _____	б) Мочевыделительная система: *полиурия (частое мочеиспускание) _____ *боль в пояснице _____ *наличие камней в почках _____ *почечная колика _____ *гематурия (кровь в моче) _____ *другое _____
в) Пищеварительная система: *анорексия/отсутствие аппетита _____ *похудание _____ *тошнота/рвота, не связанные с приемом пищи _____ *боли в животе _____ *запоры _____ *наличие камней (песка) в желчном пузыре _____ *наличие язвы/эрозий в желудке и двенадцатиперстной кишке _____ *хронический панкреатит _____ *другое _____	в) Пищеварительная система: *анорексия/отсутствие аппетита _____ *похудание _____ *тошнота/рвота, не связанные с приемом пищи _____ *боли в животе _____ *запоры _____ *наличие камней (песка) в желчном пузыре _____ *наличие язвы/эрозий в желудке и двенадцатиперстной кишке _____ *хронический панкреатит _____ *другое _____
г) Сердечно-сосудистая система: *артериальная гипертензия _____	г) Сердечно-сосудистая система: *артериальная гипертензия _____

*учащенное/замедленное сердцебиение _____ *аритмии _____ *другое _____	*учащенное/замедленное сердцебиение _____ *аритмии _____ *другое _____					
д) психоневрологическая система: *общая слабость/повышенная утомляемость _____ *депрессия _____ *частая смена настроения _____ *нарушения памяти _____ *спутанность сознания разной степени выраженности _____ *другое _____	д) психоневрологическая система: *общая слабость/повышенная утомляемость _____ *депрессия _____ * частая смена настроения _____ *нарушения памяти _____ *спутанность сознания разной степени выраженности _____ *другое _____					
е) другие жалобы _____	е) другие жалобы _____					
Оцените ваше состояние до операции: 	после операции: 					
2) Какое лечение вам проводилось, его продолжительность? _____ _____	2) Какое лечение вам назначено сейчас? _____ _____					
3) Значения уровня ПТГ до операции?	3) Значения уровня ПТГ сразу после операции _____ и через: <table border="1" data-bbox="853 1321 1468 1400"> <tr> <td>1 мес.</td> <td>3 мес.</td> <td>6 мес.</td> <td>1 год</td> <td>сейчас</td> </tr> </table>	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас
1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас		
4) Значения уровня общего/ионизированного кальция в крови?	4) Значения уровня общего/ионизированного кальция сразу после операции _____ и через: <table border="1" data-bbox="853 1545 1468 1624"> <tr> <td>1 мес.</td> <td>3 мес.</td> <td>6 мес.</td> <td>1 год</td> <td>сейчас</td> </tr> </table>	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас
1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас		
5) Значения уровня фосфора в крови?	5) Значения уровня фосфора сразу после операции _____ и через: <table border="1" data-bbox="853 1736 1468 1814"> <tr> <td>1 мес.</td> <td>3 мес.</td> <td>6 мес.</td> <td>1 год</td> <td>сейчас</td> </tr> </table>	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас
1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас		
6) Значения уровня витамина Д?	6) Значения уровня витамина Д сразу после операции _____ и через: <table border="1" data-bbox="853 1926 1468 1993"> <tr> <td>1 мес.</td> <td>3 мес.</td> <td>6 мес.</td> <td>1 год</td> <td>сейчас</td> </tr> </table>	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас
1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 год	сейчас		