

*На правах рукописи*

**Берсенеv Глеб Александрович**

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СПОРАДИЧЕСКОГО  
ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА С МНОЖЕСТВЕННЫМ  
ПОРАЖЕНИЕМ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ**

3.1.9. Хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Нижний Новгород – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

**Научный руководитель:**

Ильичёва Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

Слепцов Илья Валерьевич, доктор медицинских наук, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», врач-хирург; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра факультетской хирургии, профессор

Макаров Игорь Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии и хирургических болезней, заведующий

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.053.01 ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России по адресу 603104, г. Нижний Новгород, ул. Медицинская, д. 3а и на сайте <https://www.pimunn.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Мухин Алексей Станиславович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это распространённое эндокринологическое заболевание, которое характеризуется автономным повышенным синтезом паратиреоидного гормона (ПТГ) при повышенном или верхне-нормальном уровне кальция крови [Мокрышева Н. Г. и др., 2021]. В 80–85 % случаев причиной спорадического ПГПТ является аденома одной околощитовидной железы (ОЩЖ) – солитарное поражение ОЩЖ; в 20–25 % – поражение большего числа желёз (множественное поражение ОЩЖ), и менее 1 % составляет рак [Bilezikian J. P. et al., 2018]. Частота встречаемости множественного поражения ОЩЖ (как аденом, так и гиперплазии) составляет от 7 до 33 % [Barczyński M. et al., 2015].

Учитывая патогенетическую основу, единственное радикальное лечение заболевания – хирургическое [Turner J. O. et al., 2017; Мокрышева Н. Г. и др., 2021]. Поскольку 1/4 случаев ПГПТ – это множественное поражение ОЩЖ, то возможность верно определить количество гиперфункционирующих желёз на предоперационном этапе имеет важное значение для успеха лечения. С увеличением числа вовлечённых в патологический процесс ОЩЖ чувствительность методов визуализации снижается: 41,8 % для ультразвукового исследования (УЗИ), 34,5 % – для сцинтиграфии и 64,3 % – для мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [De Gregorio L. et al., 2016]; несоответствие результатов исследований – 38 % [Lew J. I. et al., 2018]. В противовес этому при аденоме одной ОЩЖ использование двух методов визуализации (УЗИ + сцинтиграфия) повышает точность до 99 % [Mihai R. et al., 2016]. Интраоперационный мониторинг интактного ПТГ (ИМиПТГ) при солитарном поражении ОЩЖ в 90 % случаев позволяет судить о радикальности оперативного лечения, однако при множественном поражении в 20–45 % он не даёт объективную оценку [Miller V. S. et al., 2016]. Консенсусный доклад Европейского общества эндокринных хирургов сообщает, что специфических дооперационных клинико-лабораторных критериев множественного поражения ОЩЖ нет, и при малейшем подозрении на него рекомендуется придерживаться тактики оперативного лечения – билатеральной ревизии шеи с ИМиПТГ [Barczyński M. et al., 2015].

**Степень разработанности темы исследования.** Оптимизации клинико-лабораторной диагностики ПГПТ посвящено большое количество публикаций [Рогозин Д. С. и др., 2016; Пампутис С.Н. и др., 2017; Величко А. В. и др., 2018; Макаров И. В. и др., 2020, 2021, 2022; Прокофьева Н. А. и др., 2021; Тюдьганова В. Л. и др., 2023], но лишь единичные касаются варианта множественного поражения ОЩЖ. Предложенные шкалы дооперационной диагностики и возможные предикторы данного варианта ПГПТ [Sebag F. et al., 2003; Kebebew E. et al., 2006; Mazeh H. et al., 2013; Their M. et al., 2018] в последующих исследованиях имели низкую эффективность [Barczyński M. et al., 2015; De Pasquale L. et al., 2021; Serrafilla-Martin M. et al., 2021]. Множество публикаций сообщают о снижении диагностических возможностей инструментальных методов как первой (УЗИ, сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография), так и второй (МСКТ с внутривенным усилением, магнитно-резонансная томография) линии в случае множественного поражения ОЩЖ [Придвижкина Т. С. и др., 2013; Оралов Д. В. и др., 2014; Слепцова Е. А. и др., 2017; Petranovic P. et al., 2021]. Пути улучшения топической диагностики сводятся к разработке новых алгоритмов использования имеющихся [Величко А. В. и др., 2018; Слащук К. Ю. и др., 2021] и внедрению новых методов [Lubitz S. et al., 2010; Карпова Д. О. и др., 2021]. Развитие хирургического лечения ПГПТ, начавшееся открытым доступом с поиском, осмотром и удалением увеличенных ОЩЖ [Churchill E. D. et al., 1934], за последние десятилетия свелось к выполнению селективной паратиреоидэктомии (ПТЭ) в различных

вариантах (открытый, минимально-инвазивный, эндоскопический) с использованием ИМиППТГ [Слепцов И. В. и др., 2012; Ромащенко П. Н. и др., 2020, 2021; Мокрышева Н. Г. и др., 2021]. Несмотря на современные возможности лабораторной, инструментальной диагностики, введение парамониторинга и интраоперационной навигации, накопленный опыт крупных клиник показал, что единственным возможным вариантом избежать персистенции или рецидива ПППТ является выполнение двусторонней ревизии шеи [Norman J. et al., 2012; Бузанаков Д. М. и др., 2021, 2022]. При этом объем ПТЭ при множественном поражении ОЩЖ не определен [Мокрышева Н. Г. и др., 2021].

Таким образом, отсутствие дооперационных критериев диагностики множественного поражения ОЩЖ при ПППТ и тактики хирургического лечения предопределило настоящее исследование.

### **Цель исследования**

Изучить клиничко-лабораторные, инструментальные и морфологические особенности солитарного и множественного поражения околощитовидных желез и на этом основании оптимизировать хирургическое лечение спорадического первичного гиперпаратиреоза.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать гистологическое строение околощитовидных желёз при первичном и уремическом гиперпаратиреозе, выявить общий морфологический субстрат множественного поражения.

2. Изучить особенности экспрессии кальций-чувствительного рецептора и рецептора витамина D околощитовидных желёз в зависимости от морфологического субстрата и этиологического варианта гиперпаратиреоза.

3. Определить предикторные свойства клиничко-лабораторных и инструментальных признаков множественного поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе.

4. Разработать способ дооперационной диагностики множественного поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе.

5. Оценить непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения пациентов в зависимости от этиологического варианта гиперпаратиреоза и объёма операции, выявить значимые для послеоперационного качества жизни факторы.

**Научная новизна.** Впервые оценена эффективность морфологических структурных критериев в диагностике множественного поражения ОЩЖ при ПППТ. Показано, что морфологическим субстратом множественного поражения желёз при любом клиническом варианте ГППТ является гиперплазия. Впервые в Российской Федерации у пациентов с множественным поражением ОЩЖ при ПППТ на собственном клиническом материале изучена экспрессия кальций-чувствительного рецептора (CaSR) и рецептора витамина D (VDR). На основании сравнительного анализа выявленных уровней экспрессии рецепторов в ткани ОЩЖ получены новые данные о механизмах патогенеза различных клинических вариантов ГППТ с преобладанием морфологического субстрата в виде аденомы или гиперплазии. Впервые оценена статистическая значимость и предикторная роль основных маркеров заболевания (альбумин-скорректированного кальция и паратиреоидного гормона), показателя фильтрационной функции почки (скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) и конкордантности (согласованности) результатов методов визуализации в дифференциальной диагностике солитарного и множественного поражения ОЩЖ при ПППТ. Получены новые данные о динамике качества жизни пациентов с различными клиническими вариантами ГППТ после хирургического лечения в зависимости от объёма операции, исходов и осложнений.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Показана роль морфологических структурных критериев в диагностике множественного поражения ОЦЖ.

2. Дополнены современные представления о механизме патогенеза множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ.

3. Установлена предикторная роль снижения СКФ ниже 73 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (СКД-ЕРІ) в диагностике множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ.

4. Разработан оригинальный способ (шкала) дооперационной дифференциальной диагностики поражения ОЦЖ при ПГПТ (Патент РФ № 2789012 «Способ дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе»).

5. Показано преимущество двусторонней ревизии шеи (ДРШ) и использования ИМиПТГ в выявлении множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ и профилактике персистенции/ремиссии заболевания.

6. Продемонстрировано, что развитие транзиторных послеоперационных осложнений не влияет на улучшение качества жизни пациентов с любым клиническим вариантом ГПТ при достижении ремиссии заболевания.

**Методология и методы исследования.** Диссертационная работа является клиническим исследованием и выполнена на основании концепции доказательной медицины. Методология основана на использовании общенаучных (анализ, синтез, дедукция и аналогия) и специальных (клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические и статистические) методов исследования. Объект исследования – больные ПГПТ, вторичным ГПТ (ВГПТ) на заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемодиализом (ГД) и третичным ГПТ (ТГПТ) на ЗПТ трансплантацией почки (ТП), требующие хирургического лечения. Предмет исследования – результаты клинко-лабораторного и инструментального обследования пациентов; варианты хирургического лечения, их непосредственные и отдалённые результаты с оценкой качества жизни больных до и после операции; результаты морфологического и иммуногистохимического исследования ОЦЖ, полученные в ходе операций. Тема диссертационной работы утверждена на заседании проблемной комиссии (протокол № 9 от 20.12.2019), проведение клинического исследования одобрено Комитетом по этике (протокол № 8 от 23.12.2019) ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Первичный гиперпаратиреоз с множественным поражением околощитовидных желёз имеет общие звенья патогенеза с вторичным гиперпаратиреозом на заместительной почечной терапии программным гемодиализом. Первичный гиперпаратиреоз с солитарным поражением околощитовидных желёз имеет общие звенья патогенеза с третичным гиперпаратиреозом на заместительной почечной терапии трансплантацией почки. Эти механизмы реализуются через характерную частоту и величину снижения экспрессии кальций-чувствительного рецептора. Снижение экспрессии рецептора витамина D является общим механизмом при любом клиническом варианте гиперпаратиреоза.

2. Снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 73 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (СКД-ЕРІ) определяет возможность выявления множественного поражения околощитовидных желёз при спорадическом первичном гиперпаратиреозе.

3. Хирургическая тактика, основанная на оценке скорости клубочковой фильтрации и конкордантности двух методов визуализации (ультразвукового исследования и сцинтиграфии), двусторонней ревизии шеи и расширении объёма операции до субтотальной паратиреоидэктомии при отрицательном результате интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона, позволяет

избежать персистенции заболевания и улучшить качество жизни пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объёмом клинического материала с использованием актуальных лабораторных, инструментальных, морфологических и иммуногистохимических методов исследования, адекватных поставленным цели и задачами, применением статистических методов.

Материалы работы доложены и обсуждены на XV Международной (XXIV Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных (Москва, 2020); VII научно-практической конференции молодых учёных Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (Иркутск, 2020); Международной научной конференции «Россия и Монголия: результаты и перспективы научного сотрудничества», посвящённой 100-летию установления дипломатических связей и 50-летию открытия Генерального консульства Монголии в Иркутске (Иркутск, 2022); XXXIII Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии «Калининские чтения» с участием терапевтов-эндокринологов (Махачкала, 2023); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 25-летию Иркутского научного центра хирургии и травматологии (Иркутск, 2023).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу торакального хирургического отделения ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (ГБУЗ ИОКБ). Полученные данные используются в учебном процессе на этапах специалитета и последиplomного образования кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и при подготовке кадров высшей квалификации в ординатуре и аспирантуре ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

**Публикации.** По теме диссертационной работы опубликовано 16 работ, из них 10 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получено 2 патента на изобретение Российской Федерации.

**Структура и объём работы.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, трёх глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы.

Текст диссертации изложен на 189 страницах, иллюстрирован 63 таблицами, 22 рисунками. Библиографический указатель включает 234 источника, из которых 89 на русском и 145 – на иностранных языках.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на основании клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и иммуногистохимических исследований.

**Общая характеристика клинических наблюдений.** Клинический раздел включает результаты предоперационного обследования и хирургического лечения 208 пациентов и состоит из ретроспективного и проспективного этапов.

Ретроспективный этап включает 108 пациентов: основная группа – 21 пациент с ПГПТ и множественным поражением ОЩЖ; 1-я группа сравнения – 44 пациента с ПГПТ и солитарным поражением ОЩЖ; 2-я группа сравнения – 35 пациентов с ВГПТ на ЗПТ ГД; 3-я группа сравнения – 8 пациентов с ТГПТ на ЗПТ ТП. Проспективный этап включает 100 пациентов: основная группа – 13 пациентов с ПГПТ и множественным поражением ОЩЖ; 1-я группа сравнения – 51 пациент с ПГПТ и солитарным поражением ОЩЖ; 2-я группа сравнения – 34 пациента с ВГПТ на ЗПТ ГД; 3-я группа сравнения – 2 пациента с ТГПТ на ЗПТ ТП.

Критерием включения было наличие показаний к хирургическому лечению ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП. Женщин было 161 (77,4 %) в возрасте от 24 до 81 года (медиана – 60,0 (52,0; 66,0) лет); мужчин – 47 (22,6 %) в возрасте от 21 до 80 лет (медиана – 52,0 (38,0; 66,0) года). Все пациенты получали лечение в рамках высокотехнологичной медицинской помощи за счёт средств федерального бюджета.

### **Характеристика наблюдений, включённых в морфологическое и иммуногистохимическое исследование**

Раздел включает результаты световой микроскопии и иммуногистохимической окраски 140 препаратов ткани ОЦЖ на CaSR и VDR. Морфологический материал ткани ОЦЖ получен в ходе оперативных вмешательств 69 пациентам по поводу ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП. Основная группа – ПГПТ с множественным поражением ОЦЖ ( $n_{\text{пациентов}} = 18$ ;  $n_{\text{препаратов}} = 31$ ). Группы сравнения: 1-я – ПГПТ с солитарным поражением ОЦЖ ( $n_{\text{пациентов}} = 26$ ;  $n_{\text{препаратов}} = 26$ ); 2-я – ВГПТ на ЗПТ ГД ( $n_{\text{пациентов}} = 15$ ;  $n_{\text{препаратов}} = 48$ ); 3-я – ТГПТ на ЗПТ ТП ( $n_{\text{пациентов}} = 10$ ;  $n_{\text{препаратов}} = 30$ ). Контрольная группа – 5 препаратов неизменённой ткани ОЦЖ, взятой в результате биопсии интактной ОЦЖ у пациентов с ПГПТ и солитарным поражением ОЦЖ при уровне СКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, признанные патологоанатомом нормальной тканью ОЦЖ.

### **Характеристика наблюдений, включённых в исследование качества жизни**

Раздел включает показатели качества жизни 100 пациентов из сплошной выборки проспективного этапа клинического исследования до и после хирургического лечения.

### **Характеристика клинических методов исследования**

#### ***Методы диагностики в клинике***

Биохимические исследования следующих показателей проводили в лаборатории ГБУЗ ИОКБ: общий кальций (ммоль/л), фосфор (ммоль/л), креатинин (ммоль/л), мочевины (ммоль/л), суточная кальциурия (ммоль/сутки), альбумин (г/л), витамин D (нг/мл). Для расчёта СКФ использовали расчётную формулу СКД-ЕРІ (KDIGO, 2009). Для расчёта альбумин-скорректированного кальция использовали формулу Пейна, где альбумин-скорректированный кальций = уровень общего кальция крови (ммоль/л) +  $0,02 \times$  уровень альбумина крови (г/л) [Payne R. V. et al., 1973].

Анатомические особенности ОЦЖ определяли по данным УЗИ и двухфазной сцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-технетрил в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией. При подозрении на множественное поражение ОЦЖ дополнительно проводилась МСКТ шеи с внутривенным болюсным усилением.

Для определения спектра и тяжести костных нарушений с количественной оценкой минеральной плотности кости трёх отделов выполняли остеосцинтиграфию с использованием радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-пирфотех. Для определения патологии почек выполняли УЗИ почек и забрюшинного пространства; для определения патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта – эзофагододеноскопию.

Осмотр голосовых складок проводили врачи-эндоскописты эндоскопического отделения ГБУЗ ИОКБ (заведующий – Храмов Е.В.) методом прямой ларингоскопии с использованием гибкого фиброэндоскопа Olympus BF-40 (Olympus, Япония). Оценку результатов проводили врачи-оториноларингологи ЛОР-отделения ГБУЗ ИОКБ (заведующий – к.м.н. Исхаков Ш.Д.)

#### ***Техника оперативных вмешательств***

Применяли традиционный подход к оперативному лечению с использованием нескольких вариантов удаления ОЦЖ из шейного доступа. За основу хирургических операций принимали их стандартные технологии выполнения, изменяя некоторые детали

в зависимости от ситуационных особенностей: ОПШ с селективной [Churchill E. D. et al., 1934] и двойной ПТЭ [Roth S. I. et al., 1975; Tibblin S. et al., 1984; Munoz-Bongrand N. et al., 2004; Baliski C. R. et al., 2005]; ДРШ с субтотальной [Churchill E. D. et al., 1934; Stanbury S. W. et al., 1960; Siperstein A. E. et al., 2013] и тотальной ПТЭ I типа [Dubost C. et al., 1980; Siperstein A. E. et al., 2013] и II типа [Pattou F. N. et al., 2000]. При эктопическом расположении нижних ОЩЖ в передне-верхнем средостении ПТЭ выполнялась по разработанной методике (Патент РФ № 2766526 «Способ хирургического лечения гиперпаратиреоза при эктопическом расположении нижних околощитовидных желёз в передне-верхнем средостении»).

### **Характеристика морфологических и иммуногистохимических методов исследования**

Стандартное морфологическое исследование окрашенных гематоксилин-эозином препаратов проводили методом световой микроскопии в 10 полях зрения.

Для проведения иммуногистохимического исследования применяли непрямой метод, который основан на двухэтапном нанесении специфичных и антивидовых антител. В качестве первичных антител применяли кроличьи антитела к CaSR и VDR: 1) антитела к CaSR – rabbit polyclonal antibody IgG (Abcam Anti-CaSR antibody; Cat. № Ab137408), рабочее разведение 1:200; 2) антитела к Vit D Rabbit polyclonal IgG (Abcam Anti-Vitamin D Receptor antibody; Cat. № Ab137371), рабочее разведение 1:200. В качестве вторичных антител использовали меченные пероксидазой хрена козы антитела к кроличьим иммуноглобулинам: Novolink Polymer, Anti-rabbit Poly-HRP-IgG (RE 7112 из набора Novolink Polymer Detection System RE7140-K). Иммуногистохимическое исследование выполняли в соответствии с протоколом, предлагаемым производителем первичных антител компанией Abcam (<https://www.abcam.com/content/immunohistochemistry-the-complete-guide>).

Каждое предметное стекло исследовали под световым микроскопом при увеличении  $\times 20$  в 10 полях зрения. Проводился качественный анализ экспрессии CaSR и VDR с распределением результатов на 4 степени интенсивности окраски: 3-я степень – высокая экспрессия рецептора; 2-я степень – умеренная экспрессия рецептора; 1-я степень – низкая экспрессия рецептора; 0-я степень – отсутствие экспрессия рецептора. Анализ проводился тремя независимыми исследователями с подсчётом среднего результата.

### **Характеристика исследования показателей качества жизни**

Оценка качества жизни (КЖ) проводилась методом анкетирования с использованием русскоязычной версии опросника SF-36 (Short Form 36) [Ware J. E. et al., 2000].

Первичное анкетирование проведено всем пациентам за 1 сутки до оперативного лечения. Вторичное анкетирование 9 пациентам проведено в сроке до 6 месяцев, 31 пациенту – в сроке до 1 года, 69 пациентам – спустя 1 год после операции.

Показатели КЖ больных сравнивали с аналогичными в популяции населения Иркутской области (сплошная выборка соответствующего пола и возраста из базы данных [Ильичёва Е. А. и др., 2015]). Для получения сопоставимой по полу и возрасту выборки из базы данных отобраны лица с ограничением по возрасту 50–70 лет для сравнения с пациентами с ПГПТ и ТГПТ на ЗПТ ТП и 35–60 лет – для сравнения с пациентами с ВГПТ на ЗПТ ГД.

### **Методы статистической обработки**

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США; лицензия № AXAR402G263414FA-V).

Определяли тип данных. При статистической обработке количественных непрерывных данных для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка или Колмогорова – Смирнова. Во всех исследованных выборках распределение отличалось от нормального. Непрерывные количественные данные представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Определение статистической значимости различий ( $p$ ) в сравниваемых выборках при ненормальном распределении проводили по критерию Манна – Уитни ( $U$ ), для связанных выборок – по критерию Вилкоксона ( $W$ ). Категориальные номинальные данные представлены в виде числа наблюдений и частоты (в долях при размере выборки до 20 и в процентах – при большем числе наблюдений) с указанием нижней и верхней границы 95%-го доверительного интервала. Статистическая значимость различий таких данных определена с использованием критериев Пирсона ( $\chi^2$ ), Йетса и точного критерия Фишера для четырёхпольной таблицы.

Корреляционный анализ проводили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $R_s$ ). Для выявления причинно-следственных отношений при анализе полученных данных использовали многофакторный нелинейный (логистическая регрессия и фиксированная нелинейная регрессия) анализ. Диагностическую значимость применяемых методов оценивали в соответствии с требованиями CONSORT с определением прогностической значимости отрицательного результата (ПЦОР), прогностической значимости положительного результата (ПЦПР), чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС) и эффективности (ДЭ) метода. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе морфологических особенностей оказалось, что гистологическая структура групп сравнения однородна: 1-я группа представлена аденомой ОЩЖ (26 пациентов (100 (86,7–100) %)), 2-я и 3-я – гиперплазией (48 пациентов (100 (92–100) %) и 30 пациентов (100 (88–100) %) соответственно). Большинство препаратов ОЩЖ основной группы представлены гиперплазией (25 случаев (80 (62–92) %)), а в 1/5 случаев – аденомами (6 случаев (19,4 (7,4–37) %)).

Анализ частоты выявления структурных компонентов ОЩЖ установил, что для множественного поражения ОЩЖ в сравнении с солитарным при ПГПТ характерно преобладание частоты выявления отсутствия капсулы и ободка неизменённой ткани, а также наличие адипоцитов в паренхиме ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ). На основании сравнения данных гистологического исследования и результатов операции произведён расчёт операционных характеристик структурных компонентов морфологического строения железы в диагностике патологии множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ (Таблица 1).

Таблица 1 – Операционные характеристики структурных компонентов морфологического строения железы в диагностике патологии множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ

Характеристики	ДЧ, % (95% ДИ)	ДС, % (95% ДИ)	ДЭ, % (95% ДИ)	ПЦПР, % (95% ДИ)	ПЦОР, % (95% ДИ)
Отсутствие капсулы	80,6 (62,5–92,5)	76,9 (56,3–91,0)	78,7 (66,5–81,6)	80,6 (62,5–92,5)	76,9 (56,3–91,0)
Отсутствие ободка неизменённой ткани	83,8 (66,2–94,5)	69,2 (48,2–85,6)	76,5 (69,4–80,9)	76,4 (58,8–89,2)	78,2 (56,3–92,5)
Наличие адипоцитов	80,6 (62,5–92,5)	100,0 (86,7–100,0)	90,3 (87,5–99,9)	100,0 (86,7–100,0)	81,2 (63,5–92,7)

Из таблицы 1 видно, что структурные компоненты морфологического строения ОЦЖ позволяют выявить изменения, характерные для множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ, с диагностической эффективностью 76,5–90,3 %.

**Для оценки особенностей патогенеза солитарного и множественного поражения ОЦЖ** проведено иммуногистохимическое исследование степени интенсивности экспрессии CaSR и VDR препаратов желез при различных клинических вариантах ГПТ.

В 5 препаратах нормального морфологического строения ОЦЖ установлена высокая степень интенсивности экспрессии CaSR и VDR, что можно считать условной «нормой».

*Закономерности изменения интенсивности экспрессии CaSR при различных видах гиперпаратиреоза*

Высокая (3-я) степень интенсивности экспрессии CaSR установлена в 41 препарате гиперплазии (39,8 (30,2–49,9) %) и 6 препаратах аденом (18,7 (7,2–36,4) %). Сниженная (2-я–0-я) степень интенсивности экспрессии CaSR обнаружена в 62 препаратах гиперплазии (60,2 (50,0–69,7) %) и 26 препаратах аденом (81,3 (63,5–92,7) %). Анализ частоты выявления степени интенсивности экспрессии CaSR в зависимости от морфологического субстрата установил, что общим механизмом развития аденомы и гиперплазии ОЦЖ является снижение частоты выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR в сравнении с нормальным строением железы ( $p_{\chi^2} = 0,001$  и  $p_{\chi^2} = 0,012$  соответственно). Различие морфологических субстратов заключается в преобладании частоты выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR для гиперплазии и сниженной – для аденомы ( $p_{\chi^2} = 0,034$ ).

Анализ частоты выявления степени интенсивности экспрессии CaSR в зависимости от клинического варианта ГПТ (Таблица 2) установил, что общим механизмом развития гиперсекреции ПТГ у пациентов с множественным поражением ОЦЖ при ПГПТ и ВГПТ на ЗПТ ГД является высокая частота сохранения нормальной степени интенсивности экспрессии CaSR (в 39,5–54,8 % препаратов). В свою очередь общим механизмом автономной секреции ПТГ у пациентов с солитарным поражением ОЦЖ и множественным поражением при ТГПТ на ЗПТ ТП является высокая частота потери нормальной степени интенсивности экспрессии CaSR (в 76,6–80,7 % препаратов).

Таблица 2 – Частота выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии CaSR в основной группе и в группах сравнения

Степени интенсивности экспрессии CaSR	Группы исследования				
	Основная группа (n = 31 (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 (n = 26 (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 2 (n = 48 (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 3 (n = 30 (100 %)) [95% ДИ]	Нормальное строение ОЦЖ (n = 5 (1,0 %)) [95% ДИ]
3-я (высокая)	17 (54,8) [36,0–72,6]	5 (19,3) [6,5–39,3]	19 (39,5) [25,7–54,7]	7 (23,3) [9,3–42,2]	5 (1,0) [0,478–1,0]
2-я–0-я (сниженная)	14 (45,2) [27,3–63,9]	21 (80,7) [60,6–93,4]	29 (60,5) [45,2–74,2]	23 (76,6) [57,7–90,0]	–

Медианы степени интенсивности экспрессии CaSR при диффузной гиперплазии в основной группе (3,0 (2,0; 3,0)) и при аденоме в группе сравнения 1 (2,0 (1,0; 2,0)) статистически значимо различалась ( $p_U = 0,002$ ). Доказано отсутствие статистически значимых различий медианы степени интенсивности экспрессии CaSR при диффузной гиперплазии в основной группе (3,0 (2,0; 3,0)) и при диффузно-узловой гиперплазии

в группе сравнения 2 (3,0 (2,0; 3,0);  $p_U = 0,985$ ). Медианы степени интенсивности экспрессии CaSR при аденоме в группе сравнения 1 (2,0 (1,0; 2,0)) и при диффузно-узловой гиперплазии в группе сравнения 2 (2,0 (2,0; 3,0)) статистически значимо различались ( $p_U = 0,001$ ). Доказано отсутствие статистически значимых различий медианы степени интенсивности экспрессии CaSR аденомы в группе сравнения 1 (2,0 (1,0; 2,0)) и узловой гиперплазии в группе сравнения 3 (2,0 (1,0; 2,0)) ( $p_U = 0,985$ )

Общим механизмом формирования ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ и ВГПТ у больных на ЗПТ ГД является сохранение нормальной степени интенсивности экспрессии CaSR (3,0 (2,0; 3,0)) ( $p_U = 0,985$ ). В свою очередь общим механизмом формирования ПГПТ с солитарным поражением ОЩЖ и ТГПТ у больных на ЗПТ ТП является потеря нормальной степени интенсивности экспрессии CaSR (2,0 (1,0; 2,0);  $p_U = 0,985$ ). Различия в патогенезе ПГПТ с множественным и солитарным поражением ОЩЖ проявляются в виде различной степени снижения интенсивности экспрессии CaSR (3,0 (2,0; 3,0) и 2,0 (1,0; 2,0) соответственно;  $p_U = 0,002$ ).

*Закономерности изменения интенсивности экспрессии VDR при различных видах гиперпаратиреоза*

Высокая (3-я) степень интенсивности экспрессии VDR установлена в 13 препаратах гиперплазии (12,6 (6,8–20,6) %) и 2 препаратах аденом (6,2 (7,7–20,8) %). Сниженная (2-я–0-я) степень интенсивности экспрессии VDR обнаружена в 90 препаратах гиперплазии (87,4 (79,3–93,1) %) и 30 препаратах аденом (93,8 (79,2–99,2) %). Общим механизмом развития аденомы и гиперплазии ОЩЖ установлено снижение частоты выявления высокой степени интенсивности экспрессии VDR в сравнении с нормальным строением железы ( $p_{\chi^2} = 0,001$ ). Анализ частоты выявления степени интенсивности экспрессии VDR в зависимости от клинического варианта ГПТ (Таблица 3) установил, что общим механизмом гиперсекреции ПТГ при любом виде ГПТ является высокая частота потери нормальной степени интенсивности экспрессии VDR (в 81,3–96,0 % препаратов).

Таблица 3 – Частота выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии VDR в основной группе и в группах сравнения

Степени интенсивности экспрессии VDR	Группы исследования				
	Основная группа ( $n = 31$ (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 ( $n = 26$ (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 2 ( $n = 48$ (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 3 ( $n = 30$ (100 %)) [95% ДИ]	Нормальное строение ОЩЖ ( $n = 5$ (1,0 %)) [95% ДИ]
3-я (высокая)	5 (16,1) [5,4–33,7]	1 (4,0) [0,1–19,6]	7 (14,7) [14,6–24,5]	2 (6,8) [0,8–22,0]	5 (1,0) [0,478–1,0]
2-я–0-я (сниженная)	26 (81,3) [63,5–92,7]	25 (96,0) [80,3–99,9]	41 (85,3) [72,2–93,9]	28 (93,2) [77,9–99,1]	–

В результате серии непарных тестов не выявлено статистически значимых различий степени интенсивности экспрессии VDR в однородных и неоднородных по морфологии подгруппах при разных видах ГПТ ( $p_U > 0,05$ ).

*Согласованность степени интенсивности экспрессии CaSR и VDR с клинико-лабораторными особенностями различных видов гиперпаратиреоза*

Для выявления патогенетических факторов ГПТ, связанных с выявленными иммуногистохимическими особенностями заболевания, проведён корреляционный анализ, охватывающий все исследованные характеристики патологического процесса. В анализ результатов включены только статистически значимые параметры.

Снижение степени интенсивности экспрессии CaSR сопряжено с более низким уровнем креатинина крови ( $R_s = 0,476$ ;  $p < 0,05$ ) (сохранённая функция почек). Эта зависимость подтверждается в сравнительном анализе ( $p_U = 0,034$ ). У пациентов группы сравнения 2 установлена положительная корреляция между степенью интенсивности экспрессии CaSR и VDR ( $R_s = 0,344$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательная – между экспрессией VDR и уровнем кальцидиола в крови ( $R_s = -0,408$ ;  $p < 0,05$ ).

На основании проведённого корреляционного анализа выполнен многофакторный регрессионный анализ зависимости морфологического субстрата ГПТ с множественным поражением ОЦЖ от степени интенсивности экспрессии CaSR, VDR и СКФ (коэффициент регрессии – 0,589; коэффициент детерминации – 0,347; скорректированный коэффициент детерминации – 0,314;  $p$  (в модели)  $< 0,001$ ). Установлено, что морфологический субстрат ГПТ с множественным поражением ОЦЖ (ППТ, ВППТ на ЗПТ ГД и ТППТ на ЗПТ ТП) зависит от степени интенсивности экспрессии CaSR и уровня СКФ ( $p = 0,001$ ). Доказано отсутствие зависимости морфологического субстрата от интенсивности экспрессии VDR ( $p = 0,997$ ).

**При оценке результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований** использована выборка пациентов с ПППТ ретроспективного этапа клинического исследования, включающая 65 пациентов: 21 – в основной группе, 44 – в группе сравнения 1.

В ходе сравнительного анализа обнаружено, что в основной группе статистически значимо преобладают более низкие значения СКФ, интактного ПТГ (иПТГ) и дискондартность двух методов топической диагностики в сравнении с группой 1. Для выявления предикторной роли выявленных закономерностей проведён многофакторный анализ, показавший, что только СКФ имеет предикторное свойство в отношении множественного поражения ОЦЖ при ПППТ (коэффициент регрессии – 0,578; коэффициент детерминации – 0,339; скорректированный коэффициент детерминации – 0,289;  $p$  (в модели)  $< 0,00002$ ).

При сравнительном анализе основной группа и группы сравнения 1 по уровню СКФ установлено, что из 65 пациентов с ПППТ у 16 из 21 пациента (76,1 (52,8–91,7) %) основной группы и у 12 из 44 пациентов (27,3 (14,9–42,8) %) группы сравнения 1 СКФ находится в диапазоне  $\leq 73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p_{\chi^2} = 0,002$ ) (Рисунок 1).

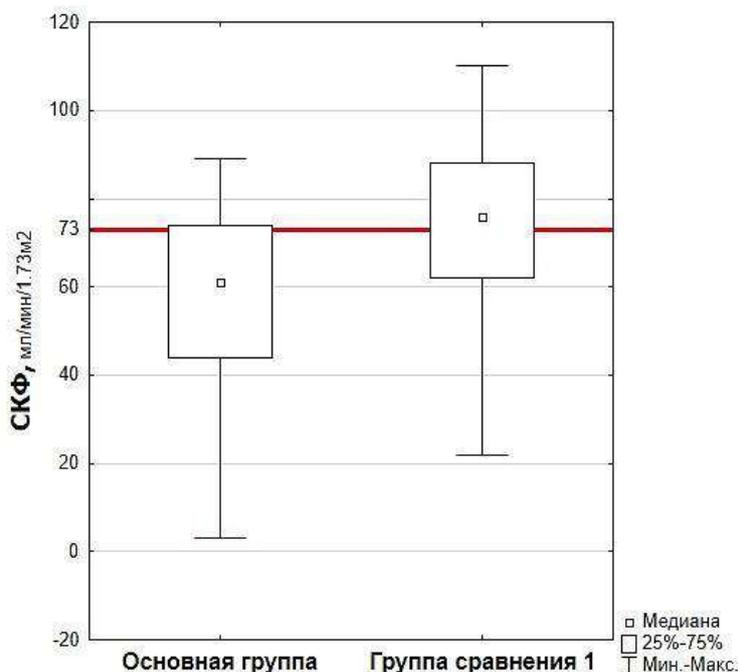


Рисунок 1 – Значения СКФ в основной группе и группе сравнения 1

Поскольку альбумин-скорректированный кальций и иПТГ не имели предикторных свойств в отношении множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ, введён объединяющий их коэффициент  $K_{IB}$  ( $K_{IB} = U_{ПТГ} \times U_{АСК}$ , где  $U_{ПТГ}$  – уровень паратиреоидного гормона;  $U_{АСК}$  – уровень альбумин-скорректированного кальция). Медиана  $K_{IB}$  в основной группе составила 392,3 (154,7; 485,6), в группе сравнения 1 – 668,6 (358,6; 1278,8) ( $p_U = 0,024$ ).

Установлено, что из 65 пациентов с ПГПТ у 18 из 21 пациента (85,7 (63,6–96,9) %) основной группы и у 14 из 44 пациентов (31,8 (18,6–47,5) %) группы сравнения 1  $K_{IB}$  находится в диапазоне  $\leq 480$  ( $p_{\chi^2} = 0,001$ ) (Рисунок 2).

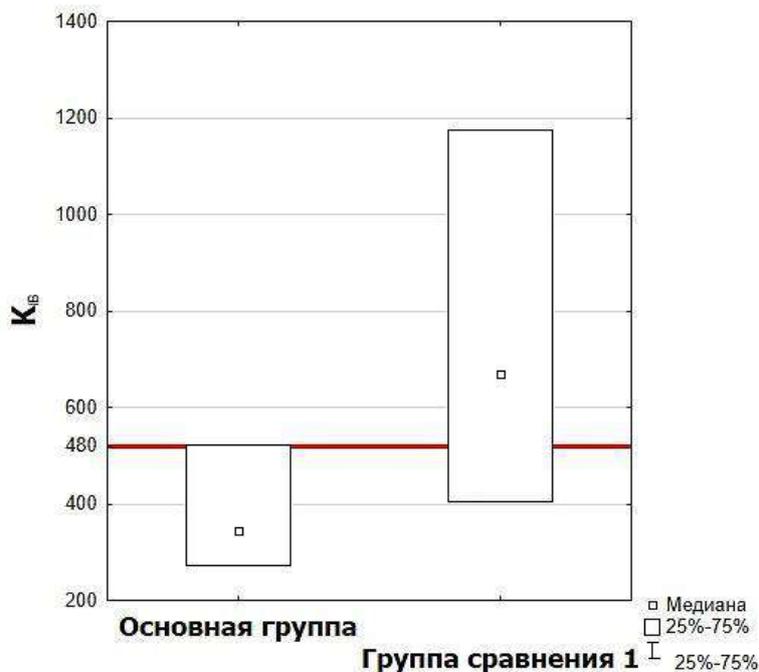


Рисунок 2 – Значение коэффициента  $K_{IB}$  в основной группе и группе сравнения 1

Далее оценена конкордантность результатов двух методов визуализации (УЗИ + сцинтиграфия) в зависимости от значения СКФ и коэффициента  $K_{IB}$  (Таблица 4).

Результаты считали конкордатными, когда была схожая информация о количестве увеличенных ОЦЖ и локализации по данным УЗИ и сцинтиграфии. Дискондартными считали результаты, которые говорили о разном количестве увеличенных ОЦЖ, локализации ОЦЖ (верхняя/нижняя; правая/левая; односторонняя/двусторонняя), а также на одном исследовании обнаружена увеличенная ОЦЖ, а на другом не обнаружена.

Таблица 4 – Конкордантность двух методов визуализации в зависимости от значения СКФ и коэффициента  $K_{IB}$

Значения СКФ и коэффициента $K_{IB}$		СКФ $\leq 73$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; $K_{IB} \leq 480$		СКФ $> 73$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; $K_{IB} > 480$	
		Основная группа (n = 18 (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 (n = 14 (100 %)) [95% ДИ]	Основная группа (n = 3 (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 (n = 30 (100 %)) [95% ДИ]
Конкордантность двух методов визуализации	Да	1 (5,6) [0,1–27,2]	13 (92,8) [66,1–99,8]	1 (33,3) [0,8–90,5]	18 (60) [40,6–77,3]
	Нет	17 (94,4) [72,7–99,8]	1 (7,2) [0,1–33,8]	2 (66,7) [9,4–99,1]	12 (40) [22,6–59,4]
Уровень статистической значимости $p_{\chi^2}$		< 0,001		0,372	

Установлено статистически значимое преобладание конкордантных результатов при уровне  $СКФ \leq 73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $K_{IV} \leq 480$  в группе сравнения 1 в сравнении с основной группой ( $p_{\chi^2} < 0,01$ ).

Выявленные показатели тестированы в многофакторном анализе, который установил, что коэффициент  $K_{IV}$  и конкордантность двух методов предоперационной визуализации имеют предикторную роль в отношении множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ (коэффициент регрессии – 0,712; коэффициент детерминации – 0,507; скорректированный коэффициент детерминации – 0,468;  $p$  (в модели)  $< 0,00004$ ).

**Разработана шкала дооперационной дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желёз при ПГПТ**, включающая следующие критерии: значение СКФ, коэффициента  $K_{IV}$  и конкордантность результатов двух методов предоперационной визуализации (УЗИ и сцинтиграфия); каждому из критериев присваивается определённое количество баллов. При сумме баллов меньше 2 диагностируют множественное поражение околощитовидных желёз, а при сумме баллов, равной и больше 2, – поражение одной околощитовидной железы при ПГПТ (Патент РФ № 2789012 «Способ дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе»).

В проспективном анализе участвовали 64 пациентов с ПГПТ (в основной группе – 13, в группе сравнения 1 – 51), которым перед операцией проведена дифференциальная диагностика множественного поражения ОЦЖ по предложенной шкале. В соответствии со значениями критериев рассчитана сумма баллов разработанной шкалы дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при ПГПТ (Таблица 5).

Согласно данным таблицы 5, из 64 пациентов с ПГПТ 2 из 13 пациентов (15,4 (1,9–45,4 %) основной группы и 46 из 51 пациента (90,2 (7,8–96,7 %) группы сравнения 1 имели сумму баллов по разработанной шкале, равную или больше 2 ( $p_{\chi^2} < 0,0001$ ). В то же время из 64 пациентов с ПГПТ 11 из 13 пациентов (84,6 (54,5–98,0 %) основной группы и 5 из 51 пациента (9,8 (3,2–21,4 %) группы сравнения 1 имели сумму баллов по разработанной шкале менее 2 ( $p_{\chi^2} < 0,0001$ ).

Таблица 5 – Сумма баллов по разработанной шкале дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желёз при ПГПТ

Критерии	Балл	Основная группа (n = 13)	Группа сравнения 1 (n = 51)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	> 73	2	4
	≤ 73	0	9
$K_{IV}$	> 480	2	2
	≤ 480	1	11
Конкордантность результатов двух методов визуализации	да	1	2
	нет	0	11
Сумма баллов	< 2	11 (84,6)	5 (9,8)
	≥ 2	2 (15,4)	46 (90,2)

На основании сравнения результатов диагностики произведён расчёт операционных характеристик предложенной диагностической шкалы: диагностическая чувствительность – 84,6 (54,5–98,0) %, диагностическая специфичность – 90,2 (78,5–96,7) %, диагностическая точность – 87,4 (77,1–94,5) %, прогностическая ценность положительного результата – 68,7 (41,3–88,9) %, истинная ценность отрицательного результата – 95,8 (85,7–99,5) %.

**Оценены непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения первичного и уремического ГПТ, а также их качество жизни до и после операции.** Всего выполнено 213 оперативных вмешательств, из которых 208 первичных и 8 повторных. В основной группе объём операций варьировался от субтотальной

до селективной ПТЭ, при этом чаще выполнялась двойная ПТЭ (44 %). Основным методом лечения в группе сравнения 1 была селективная ПТЭ (85,2 %), в группе сравнения 2 – тотальная ПТЭ с аутологической трансплантацией (АТ) (95,6 %), в группе сравнения 3 – субтотальная ПТЭ (70 %). В 13 (6,25 %) случаях первичное вмешательство на ОЩЖ сочеталось с операцией на щитовидной железе (в объёме гемитиреоидэктомии в 6 случаях и тиреоидэктомии (ТЭ) – в 7). ДРШ выполнена 24 пациентам с ПГПТ, из которых в 18 случаях при подозрении на множественное поражение ОЩЖ и в 6 – по причине операции на щитовидной железе. Из 34 пациентов основной группы у 18 (53 %) множественное поражение ОЩЖ установлено после операции.

#### *Непосредственные результаты*

Частота послеоперационной гипокальциемии в основной группе составила 14 (5–31) %, в группе сравнения 1 – 5 (2–12) %, в группе сравнения 2 – 78 (66–87) %, в группе сравнения 3 – 30 (6–65) %. Статистически значимое преобладание частоты гипокальциемии в сравнении с другими видами ГПТ установлено в группе ВГПТ на ЗПТ ГД ( $p_{\chi^2} < 0,0001$ ). Послеоперационная гипокальциемия развилась у 55 из 69 пациентов после тотальной ПТЭ с АТ и у 12 из 139 пациентов, которым был выполнен меньший объём операции ( $p_{\chi^2} < 0,0001$ ).

Частота послеоперационного низкого уровня иПТГ в основной группе составила 35 (19–53) %, в группе сравнения 1 – 30 (21–40) %, в группе сравнения 2 – 42 (30–54) %, в группе сравнения 3 – 30 (6–65) %. Статистически значимых различий частоты гипопаратиреодемии от вида ГПТ и объёма операции не установлено ( $p > 0,05$ ; критерий  $\chi^2$ ).

Послеоперационной летальности не было. Гнойно-воспалительных осложнений, как и послеоперационных кровотечений/гематом, не было.

Послеоперационный парез гортани был выявлен у 12 пациентов, из которых 1 пациент (3 (0,1–15) %) – из основной группы, 4 пациента (4 (1–10) %) – из группы сравнения 1, 7 пациентов (10 (4–19) %) – из группы сравнения 2, и носил транзиторный обратимый характер. Послеоперационный парез гортани выявлен у 10 из 105 пациентов (9,5 (4,6–16,8) %) с выполненной ДРШ и у 2 из 103 пациентов (1,9 (0,2–6,8) %) с односторонней ревизией шеи (ОРШ) ( $p_{\chi^2} = 0,018$ ). Кроме того, парез гортани диагностирован у 4 из 13 пациентов (0,307 (0,090–0,614)) с сочетанием операции на ОЩЖ с ТЭ и у 7 из 195 пациентов (3,5 (1,4–7,2) %), которым выполнена только ПТЭ ( $p_{\chi^2} = 0,002$ ).

#### *Отдалённые результаты*

Отдалённые результаты хирургического лечения оценены у 208 (100 %) пациентов, включённых в исследование. Рецидивов заболевания не было.

Персистенция ГПТ диагностирована у 13 пациентов основной группы и у 2 пациентов группы сравнения 2. Частота персистенции в основной группе составила 38 (22–56) %, в группе сравнения 1 – 0 (0–4) %, в группе сравнения 2 – 3 (0–10) %, в группе сравнения 3 – 0 (0–30) %.

Статистически значимое преобладание частоты персистенции по отношению ко всем группам сравнения (1, 2 и 3) установлено в основной группе (для групп сравнения 1 и 2 –  $p_{\chi^2} < 0,0001$ ; для группы сравнения 3 –  $p_{\chi^2} = 0,198$ ). У пациентов с персистенцией в основной группе объём операций варьировался от двойной до селективной ПТЭ, при этом чаще выполнялась селективная ПТЭ ( $n = 9$  (69 %)). Из 13 пациентов с персистенцией в основной группе у 9 из 10 (0,90 (0,555–0,997)) была выполнена селективная ПТЭ, у 4 из 24 пациентов (16,6 (4,7–37,3) %) – больший объём операции ( $p_{\chi^2} = 0,0001$ ). Из 129 пациентов с ПГПТ персистенция диагностирована у 0 из 9 пациентов с выполненной субтотальной ПТЭ и у 13 из 107 – с меньшим объёмом операции ( $p_{\chi^2} = 0,372$ ).

В таблице 6 представлена частота снижения иПТГ крови по результатам ИМиПТГ у пациентов с ПГПТ. Из 91 пациента ПГПТ, оперированных в объёме селективной ПТЭ,

персистенция выявлена у 8 из 14 пациентов (0,571 (0,288–0,823)) с отрицательным результатом ИМиПТГ (по критерию Miami) и у 4 из 77 пациентов (5,1 (1,4–12,7) %) с положительным ( $p_{\chi^2} < 0,001$ ). Выявлены статистически значимые различия частоты персистенции как в основной группе, так и в общей когорте больных ПГПТ в зависимости от достижения референсных значений иПТГ или его отсутствия по результатам ИМиПТГ ( $p_{\chi^2} = 0,0001$ ).

Таблица 6 – Частота снижения иПТГ крови по результатам ИМиПТГ у пациентов с ПГПТ

ИМиПТГ		Основная группа		Группа сравнения 1
		Персистенция (n = 13 (100 %))	Ремиссия (n = 21 (100 %))	Ремиссия (n = 95 (100 %))
Снижение на 50 % от базового значения (положительный результат по критерию Miami)	да	8 (61)	15 (71)	75 (79)
	нет	5 (39)	6 (29)	20 (21)
Снижение до референсных значений	да	–	14 (66)	65 (68)
	нет	13 (100)	7 (34)	30 (32)

Причиной персистенции заболевания в 8 случаях ОРШ явилось не диагностированное до операции множественное поражение ОЦЖ, из которых в 7 случаях была ложноположительная проба ИМиПТГ. В 1 случае ложноположительной пробы причиной персистенции стала эктопированная в тимус левая нижняя ОЦЖ. В 1 случае ОРШ при отрицательной пробе ИМиПТГ объём операции не был расширен до ДРШ. Из 5 случаев ДРШ причиной персистенции были: в 2 случаях – эктопическое расположение одной из нижних ОЦЖ в тимусе, которое не было диагностировано до операции по данным УЗИ и сцинтиграфии; в 2 случаях – эксплорация ОЦЖ была неполной при неустановленной дооперационной локализации; в 1 случае – не правильная макроскопическая оценка 3 оставшихся ОЦЖ при отрицательной пробе ИМиПТГ, при этом до операции установлено поражение 1 ОЦЖ.

Персистенция ГПТ у пациентов группы сравнения 2 диагностирована после ДРШ, тотальной ПТЭ с АТ. Причиной персистенции в 1 случае было частичное удаление левой и правой нижней ОЦЖ при иссечении рогов тимуса, в 1 случае – атипичское расположение дополнительной ОЦЖ в передне-верхнем средостении. Оба больных повторно прооперированы из шейного доступа с удалением ОЦЖ из клетчатки передне-верхнего средостения.

*Качество жизни пациентов с первичным и уремическим ГПТ до и после операции оценено на проспективной выборке пациентов*

При сравнительном анализе оказалось, что качество жизни пациентов, страдающих ГПТ, статистически значимо ниже, чем качество жизни сопоставимых по полу и возрасту жителей Иркутской области по всем показателям ( $p_U < 0,01$ ), за исключением шкал ВРст. (интенсивность боли) и SFст. (социальное функционирование) в основной группе; ВРст. (интенсивность боли) в группе сравнения 1; MeНст. (психическое здоровье) в группе сравнения 2; VTст. (жизнеспособность) и MeНст. (психическое здоровье) в группе сравнения 3.

Во всех исследуемых группах, за исключением группы сравнения 3, физический компонент здоровья был статистически значимо ниже и составил от аналогичного показателя жителей региона: 79 % – в основной группе, 85 % – в группе сравнения 1, 89 % – в группе сравнения 2 ( $p_U < 0,05$ ). Кроме того, во всех исследуемых группах психологический компонент здоровья был статистически значимо ниже популяционного

показателя Иркутской области ( $p_U < 0,05$ ). Наибольшее снижение показателя наблюдалось в основной группе – 33 % от показателя жителей Иркутской области, а также в группе сравнения 1 – 59 %.

Улучшение качества жизни после хирургического лечения установлено у 90 анкетированных пациентов ( $p_w < 0,05$ ). Статистически значимое улучшение качества жизни в группе сравнения 1 определяется в сроке анкетирования до 1 года после операции, а в основной группе и группе сравнения 2 – спустя 1 год.

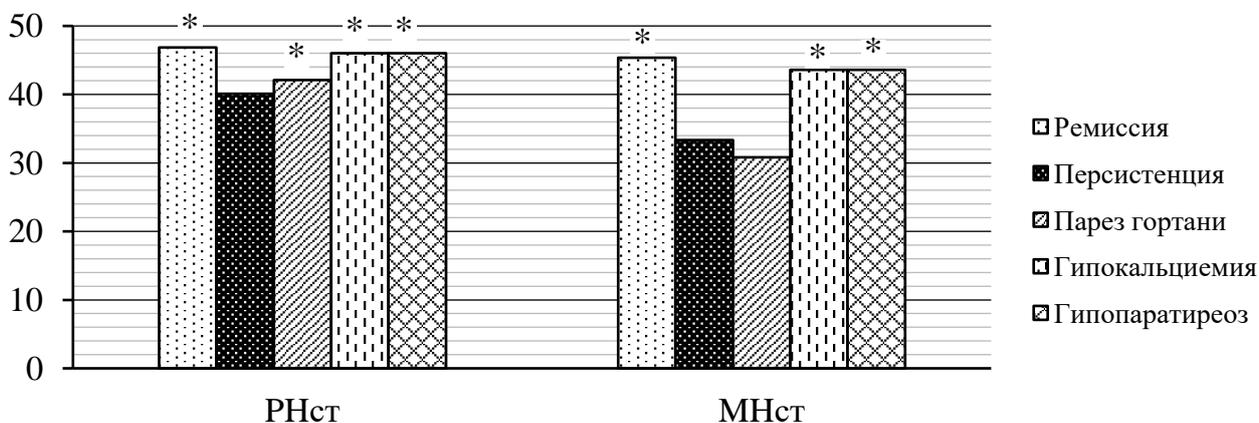


Рисунок 3 – Физический и психологический компоненты здоровья основной группы после операции в зависимости от исхода и осложнений: \* – статистически значимые различия по сравнению с дооперационными показателями ( $p < 0,05$ )

Как показано на рисунке 3, персистенция заболевания – исход оперативного лечения, при котором не наблюдалось статистически не значимое улучшение обоих компонентов здоровья по сравнению с дооперационными значениями. Несмотря на выявленные осложнения, компоненты здоровья пациентов основной группы статистически значимо улучшались в случае достижения ремиссия заболевания, за исключением отсутствия улучшения психологического компонента при выявленном парезе гортани.

Как представлено на рисунке 4, оба компонента здоровья группы сравнения 1 статистически значимо улучшались после операции вне зависимости от выявленных осложнений.

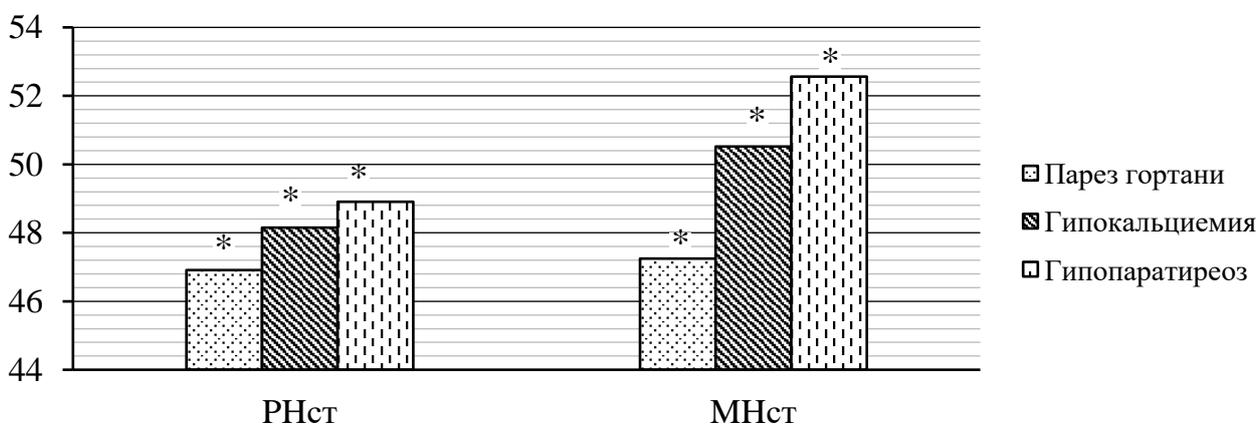


Рисунок 4 – Физический и психологический компоненты здоровья группы сравнения 1 после операции в зависимости от осложнений: \* – статистически значимые различия по сравнению с дооперационными показателями ( $p < 0,05$ )

Согласно рисунку 5, несмотря на выявленные осложнения, физический и психологический компоненты здоровья пациентов группы сравнения 2 статистически значительно улучшались в случае достижения ремиссии заболевания.

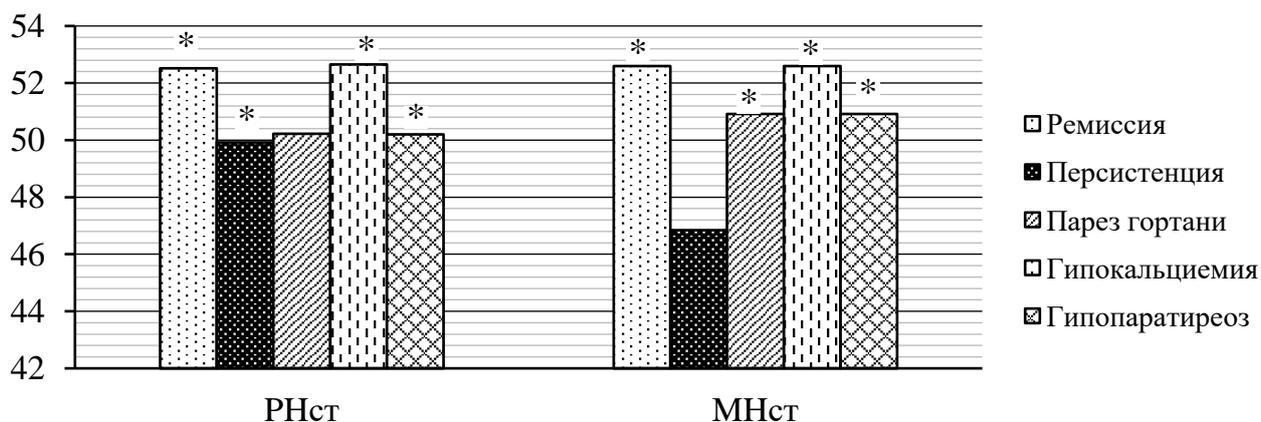


Рисунок 5 – Физический и психологический компоненты здоровья группы сравнения 2 после операции в зависимости от исхода и осложнений: \* – статистически значимые различия по сравнению с дооперационными показателями ( $p < 0,05$ )

Ухудшение качества жизни по некоторым шкалам после операции установлено у 10 анкетированных пациентов: у 1 из 13 пациентов в основной группе, у 5 из 51 пациента в группе сравнения 1, у 4 из 34 пациентов в группе сравнения 2.

Сравнительный анализ показал, что ухудшение качества жизни установлено у 8 из 49 пациентов с гипокальциемией и у 2 из 51 пациента с нормальным уровнем кальция крови ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

У пациентов группы сравнения 1 с транзиторной гипокальциемией значения Т-критерия в поясничных позвонках по остеоденситометрии составили:  $-2,5$  ( $-2,9; -2,5$ ) при улучшении КЖ;  $-3,15$  ( $-3,0; -3,9$ ) – при ухудшении КЖ ( $p_U < 0,05$ ; критерий Манна – Уитни). У пациентов группы сравнения 2 с транзиторной гипокальциемией значения ПТГ после операции составили:  $17,6$  ( $11,2; 34,8$ ) при улучшении КЖ;  $9,1$  ( $7,0; 11,5$ ) – при ухудшении КЖ ( $p < 0,05$ ; критерий Манна – Уитни).

Двое больных с ухудшением качества жизни анкетированы в сроке больше года после операции: 1 – в основной группе, 1 – в группе сравнения 1. У пациентки основной группы через 5 месяцев после перенесённой ОРШ, левой верхней ПТЭ диагностирована персистенция заболевания, причиной которой явилось множественное поражение ОЩЖ и ложноположительная проба ИМиПТГ.

Повторная операция выполнена спустя 2 года после первичной в объёме ДРШ, двойной нижней билатеральной ПТЭ с достижением ремиссии заболевания. В группе сравнения 1 ухудшение качества жизни отмечено у 1 из 2 пациентов, у которых операция на ОЩЖ сочеталась с ТЭ, и у 4 из 46 пациентов с выполненной только ПТЭ ( $p_{\chi^2} = 0,051$ ). На момент анкетирования декомпенсации сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, тромбоэмболических осложнений не было.

Для оценки динамики качества жизни этих 10 пациентов в отдалённом послеоперационном периоде проведено повторное анкетирование в сроке свыше 2 лет после операции (группа сравнения 1 – 4 пациента; группа сравнения 2 – 4 пациента) и 3 года (основная группа – 1 пациент; группа сравнения 1 – 1 пациент). Все пациенты остаются в ремиссии ГПТ, повторное анкетирование установило улучшение качества жизни в сравнении с предыдущими показателями ( $p_U < 0,05$ ).

Итогом полученных в ходе проведённого исследования данных стал разработанный «Алгоритм диагностики и хирургической тактики множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ», наглядно иллюстрированный на Рисунке 6.

Предлагаемый алгоритм используется при уже установленном диагнозе ПГПТ и наличии показаний к хирургическому лечению. В первую очередь оценивают уровень СКФ и результаты УЗИ и сцинтиграфии (количество увеличенных ОЩЖ и согласованность результатов). К несогласованности двух методов визуализации относится: разное количество увеличенных ОЩЖ; разный уровень локализации ОЩЖ (верхняя/нижняя, правая/левая, односторонняя/двусторонняя); на одном исследовании обнаружена увеличенная ОЩЖ, на другом не обнаружена.

При уровне СКФ более  $73 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , увеличении только 1 ОЩЖ по результатам двух методов визуализации при условии их согласованности определяется вариант ПГПТ как солитарное поражение ОЩЖ. Если есть несогласованность двух методов предоперационной визуализации, рекомендуем расчёт баллов по шкале дифференциальной диагностики множественного поражения при ПГПТ. При уровне СКФ менее  $73 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , увеличении  $> 1$  ОЩЖ по результатам двух методов визуализации рекомендуем расчёт баллов по предложенной шкале. Если сумма баллов менее 2, диагностируется вариант ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ, при сумме баллов  $\geq 2$  – ПГПТ с солитарным поражением ОЩЖ.

При таком установленном варианте ПГПТ, как солитарное поражение ОЩЖ, пациенту выполняется селективная ПТЭ с интраоперационным мониторингом иПТГ. При снижении иПТГ в ходе интраоперационного мониторинга до референсных значений проба признается положительной, и операция на этом заканчивается. При отрицательном результате пробы необходима повторная проба спустя 10 минут. В том случае, когда и повторная проба отрицательная, пациенту показана ДРШ в соответствии с тактикой при множественном поражении ОЩЖ (см. ниже).

При таком установленном варианте ПГПТ, как множественное поражение ОЩЖ, используется следующая тактика:

- 1) ДРШ с обязательной эксплорацией всех четырёх ОЩЖ.
- 2) Макроскопическая оценка найденных ОЩЖ.

3) При принятии решения о двух патологически изменённых увеличенных ОЩЖ и двух остальных интактных и не увеличенных выполняется двойная ПТЭ с ИМиПТГ. Если после удаления двух патологически изменённых ОЩЖ проба ИМиПТГ отрицательная, то необходима повторная проба спустя 10 минут. В том случае, когда и повторная проба отрицательная, из двух признанных интактных определяют наименее изменённую и расширяют объём операции до субтотальной ПТЭ (3,5 ОЩЖ) с оставлением 1/2 наименее изменённой ОЩЖ. Операцию на этом заканчивают.

4) При принятии решения о том, что патологически изменены и увеличены 3 и более ОЩЖ, выполняют субтотальную ПТЭ с ИМиПТГ. При отрицательной пробе ИМиПТГ осматривают места возможного эктопического расположения ОЩЖ: тиреотимические связки, верхние рога тимуса, жировая клетчатка вдоль сонных артерий. Если в указанных местах достоверно нет эктопически расположенных ОЩЖ, операцию заканчивают.

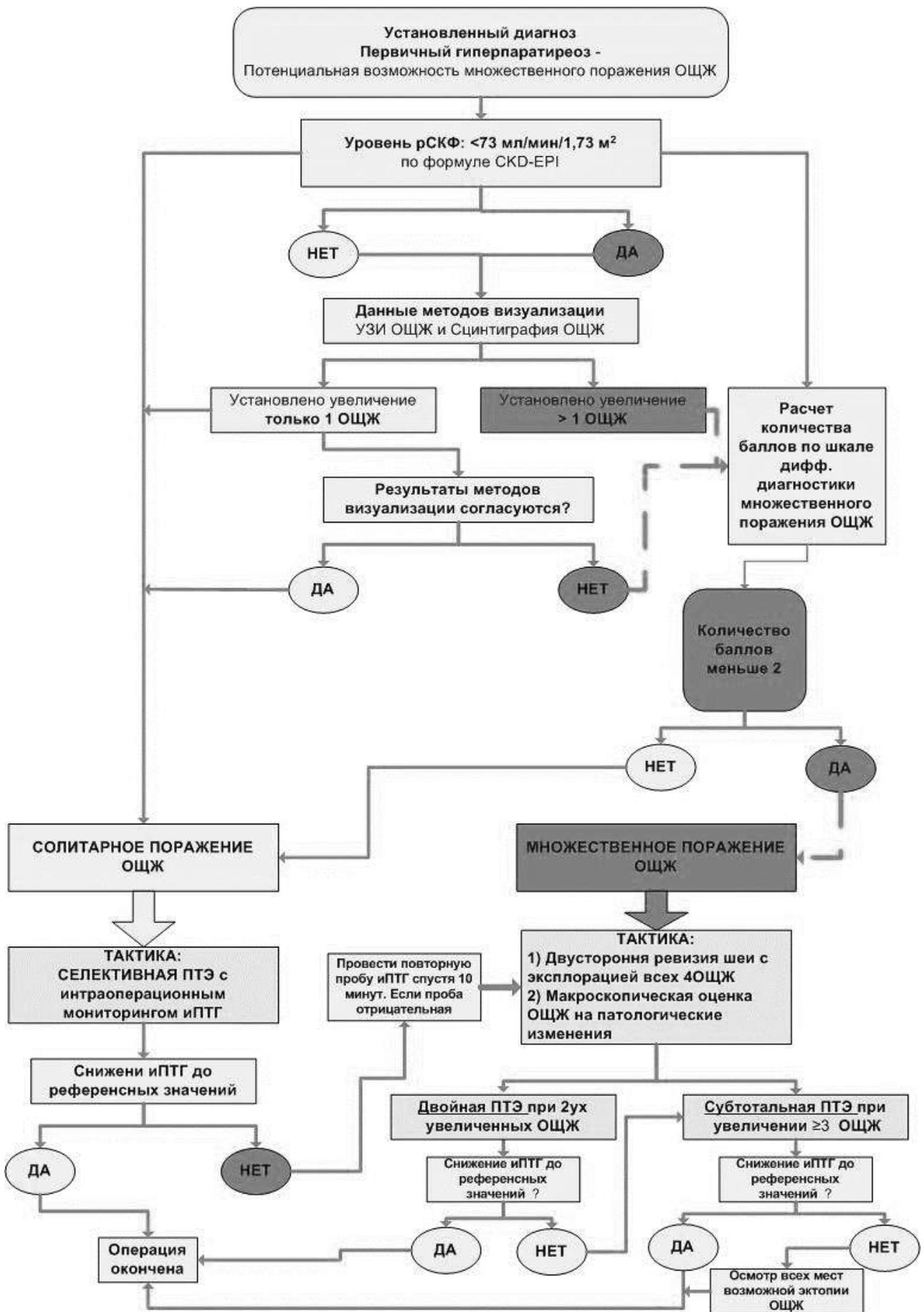


Рисунок 6 – Алгоритм диагностики и хирургической тактики множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ

## ВЫВОДЫ

1. Множественное поражение околощитовидных желёз при любом этиологическом варианте гиперпаратиреоза характеризуется высокой частотой преобладания морфологического субстрата в виде гиперплазии – 80 % при первичном гиперпаратиреозе, 100 % – при вторичном и 100 % – при третичном.

2. При множественном поражении околощитовидных желёз у больных как первичным, так и вторичным гиперпаратиреозом частота (60 %) и величина снижения степени интенсивности экспрессии кальций-чувствительного рецептора (3,0 (2,0; 3,0)) одинаковы ( $p = 0,985$ ). Для солитарных аденом характерно более значимое нарушение этого механизма: частота снижения составила 80 %, интенсивность – 2,0 (1,0; 2,0) ( $p = 0,002$ ). Высокая частота потери нормальной степени интенсивности экспрессии рецептора витамина D характерна для любого этиологического варианта гиперпаратиреоза (в 81–96 % препаратов).

3. При первичном гиперпаратиреозе в качестве предикторов множественного поражения околощитовидных желёз установлены: уровень скорости клубочковой фильтрации  $\leq 73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, коэффициент  $K_{IV} \leq 480$  и дискондантность результатов ультразвукового исследования и сцинтиграфии.

4. Применение оригинального способа дооперационной дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе позволяет выявить множественное поражение с точностью 87,4 %.

5. Частота послеоперационных осложнений связана с объёмом хирургического вмешательства: гипокальциемия чаще развивается при тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией ( $p < 0,0001$ ), парез гортани – при двусторонней ревизии шеи ( $p = 0,018$ ) и сочетание вмешательства на околощитовидных и щитовидной железе ( $p = 0,002$ ). Качество жизни после операции при первичном гиперпаратиреозе с множественным поражением околощитовидных желёз зависит от наличия или отсутствия персистенции заболевания ( $p = 0,017$ ); при вторичном гиперпаратиреозе и солитарной аденоме – от наличия или отсутствия транзиторной гипокальциемии ( $p = 0,039$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для морфологической диагностики множественного поражения околощитовидных желёз при любом этиологическом варианте гиперпаратиреоза следует учитывать структурные критерии гиперплазии: наличие адипоцитов в паренхиме железы, отсутствие капсулы и ободка неизменённой ткани железы.

2. При планировании объёма операции пациентам с первичным гиперпаратиреозом следует провести расчёт баллов по шкале дооперационной дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желёз, которая включает: значение СКФ, коэффициент  $K_{IV}$  и конкордантность результатов двух методов предоперационной визуализации (УЗИ и сцинтиграфия). При сумме баллов менее двух диагностируется множественное поражение околощитовидных желёз; при сумме, равной или более двух, – солитарное.

3. Для профилактики персистенции первичного гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желёз предпочтительным объёмом операции является двусторонняя ревизия шеи с идентификацией всех четырёх околощитовидных желёз, удалением визуально увеличенных и снижением уровня интактного паратиреоидного гормона до референсных значений при интраоперационном мониторинге.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Берсенева, Г. А. Спорные вопросы этиологии и патогенеза третичного гиперпаратиреоза / Г. А. Берсенева, Е. А. Ильичева, Д. А. Булгатов // *Acta biomedica scientifica*. – 2019. – № 4(5). – С. 104–115.

2. Берсенева, Г. А. К вопросу диагностики и хирургического лечения третичного гиперпаратиреоза / Г. А. Берсенева, Е. А. Ильичева, Д. А. Булгатов // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – № 4(159). – С. 9–13.
3. Сравнительная характеристика морфологических проявлений первичного и вторичного гиперпаратиреоза / Г. А. Берсенева, Г. Ю. Алдаранов, Т. А. Рой, Д. В. Лебедева // Сборник тезисов XV Международной (XXIV Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – М. : ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2020. – 140 с.
4. Результаты хирургического лечения гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желез / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенева, А. В. Жаркая [и др.] // *Acta biomedica scientifica*. – 2020. – № 5(4). – С. 90–97.
5. Значение дооперационной диагностики аберрантной правой подключичной артерии в хирургии околощитовидных желез: клиническое наблюдение / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенева, В. С. Петрова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2020. – № 4(72). – С. 38–41.
6. Plyicheva, E. A. Surgical treatment of double parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism: A clinical case / E. A. Plyicheva, G. A. Bersenev // *International Journal of Surgery Case Reports*. – 2020. – Vol. 75 – P. 530–533.
7. Plyicheva, E. A. Surgical treatment of a functional parathyroid cyst in a patient with primary hyperparathyroidism: A case report / E. A. Plyicheva, G. A. Bersenev // *International Journal of Surgery Case Reports*. – 2021. – Vol. 80 – P. 105416.
8. Plyicheva, E. A. Parathyromatosis as a cause of recurrence primary hyperparathyroidism: A case report / E. A. Plyicheva, G. A. Bersenev // *International Journal of Surgery Case Reports*. – 2021. – Vol. 80. – P. 105689.
9. Ильичева, Е. А. Случай поздней диагностики гигантской аденомы околощитовидной железы в сочетании с фиброзно-кистозным остеитом и бурой опухолью верхней челюсти: клиническое наблюдение / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенева, Е. Г. Григорьев // *Проблемы эндокринологии*. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 49–56.
10. Персистенция вторичного гиперпаратиреоза после ранее проведенной паратиреоидэктомии у пациентки с хронической болезнью почек: клинический случай / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенева, Д. А. Булгатов, В. Н. Махутов // *Эндокринная хирургия*. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 19–26.
11. Ильичева, Е. А. Спонтанный разрыв аденомы околощитовидной железы с формированием шейно-загрудинной кисты и массивной гематомы: клиническое наблюдение / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенева, Е. Г. Григорьев // *Эндокринная хирургия*. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 27–33.
12. Ильичева, Е. А. Клинические особенности множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенева // *Acta biomedica scientifica*. – 2022. – Т. 7, № 6. – С. 258–264.
13. Ильичева, Е. А. Прогнозирование и диагностика множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе методом математического анализа / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенева // *Байкальский медицинский журнал*. – 2022. – Т. 1, № 1. – С. 50–56.
14. Роль кальций-чувствительного и витамин D рецепторов в патогенезе множественного поражения околощитовидных желез при спорадическом первичном гиперпаратиреозе / Е. А. Ильичева, И. А. Шурыгина, Н. Н. Дремина [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2023. – Т. 69, № 3. – С. 24–34.
15. Морфологические критерии множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе / Е. А. Ильичева,

О. В. Каня, Е. В. Рожанская, Г. А. Берсенов // *Acta biomedica scientifica*. – 2023. – Т. 8, № 5. – С. 50–59.

16. Ильичева, Е. А. Качество жизни пациентов с солитарным и множественным поражением околощитовидных желёз при спорадическом первичном гиперпаратиреозе до и после хирургического лечения / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенов, Т. А. Рой // *Acta biomedica scientifica*. – 2023. – Т. 8, № 5. – С. 225–234.

## ПАТЕНТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Способ дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе : Пат. № 2789012 Рос. Федерация ; МПК G01N 33/84, G01N 29/00 / Ильичева Е. А., Берсенов Г. А. ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». – № 2022121240 ; заявл. 03.08.2022 ; опубл. 26.01.2023.

2. Способ хирургического лечения гиперпаратиреоза при эктопическом расположении нижних околощитовидных желез в передне-верхнем средостении : Пат. № 2766526 Рос. Федерация ; МПК А61В 17/00 / Ильичева Е. А., Берсенов Г. А. ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». – № 2021118807 ; заявл. 28.06.2021 ; опубл. 15.03.2022.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РАБОТЕ СОКРАЩЕНИЙ

АТ	– аутологичная трансплантация
ВГПТ	– вторичный гиперпаратиреоз
ГД	– гемодиализ
ГПТ	– гиперпаратиреоз
ДИ	– доверительный интервал
ДРШ	– двусторонняя ревизия шеи
ДС	– диагностическая специфичность
ДЧ	– диагностическая чувствительность
ДЭ	– диагностическая эффективность
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИМиПТГ	– интраоперационный мониторинг интактного паратиреоидного гормона
иПТГ	– интактный паратиреоидный гормон
КЖ	– качество жизни
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ОРШ	– односторонняя ревизия шеи
ОЩЖ	– околощитовидная железа
ПГПТ	– первичный гиперпаратиреоз
ПТГ	– паратиреоидный гормон
ПТЭ	– паратиреоидэктомия
ПЦОР	– прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	– прогностическая ценность положительного результата
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ТГПТ	– третичный гиперпаратиреоз
ТП	– трансплантация почки
УЗИ	– ультразвуковое исследование
CaSR	– кальций-чувствительный рецептор (англ. calcium sensing receptor)
СКД-EPI	– сотрудничество в области эпидемиологии хронической болезни почек (англ. chronic kidney disease epidemiology collaboration)
VDR	– рецептор витамина D (англ. vitamin D receptor)