

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИРКУТСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ»

*На правах рукописи*

БЕРСЕНЕВ

Глеб Александрович

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ СПОРАДИЧЕСКОГО ПЕРВИЧНОГО  
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА С МНОЖЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ  
ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

3.1.9. Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

ИЛЬИЧЕВА Елена Алексеевна

Нижний Новгород – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Виды гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желез. Актуальность проблемы первичного гиперпаратиреоза .....	13
1.2 Патоморфологическая характеристика различных видов гиперпаратиреоза .....	16
1.3 Этиология и патогенез множественного поражения околощитовидных желез при различных видах гиперпаратиреоза.....	22
1.4 Диагностика первичного гиперпаратиреоза.....	30
1.5 Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза.....	34
1.6 Резюме .....	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	37
2.1 Характеристика наблюдений .....	39
2.1.1 Характеристика наблюдений клинического исследования .....	39
2.1.2 Характеристика наблюдений морфологического и иммуногистохимического исследований .....	41
2.1.3 Характеристика наблюдений исследования качества жизни .....	43
2.2 Общая характеристика методов исследования .....	45
2.2.1 Клинические исследования .....	45
2.2.2 Лабораторные исследования.....	45
2.2.3 Инструментальные исследования .....	46
2.2.4 Морфологические и иммуногистохимические исследования.....	47
2.2.5 Исследование показателей качества жизни .....	49
2.3 Характеристика оперативных вмешательств .....	51
2.4 Методы оценки результатов хирургического лечения .....	55
2.5 Методы статистической обработки.....	56

ГЛАВА 3 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ .....	58
3.1 Закономерности морфологического строения околощитовидных желез при различных видах гиперпаратиреоза .....	58
3.2 Закономерности иммуногистохимических особенностей околощитовидных желез при различных видах гиперпаратиреоза .....	71
3.2.1 Закономерности изменения интенсивности экспрессии CaSR при различных видах гиперпаратиреоза .....	72
3.2.2 Закономерности изменения интенсивности экспрессии VDR при различных видах гиперпаратиреоза .....	77
3.2.3 Согласованность степени интенсивности экспрессии CaSR и VDR с клинико-лабораторными особенностями различных видов гиперпаратиреоза .....	79
3.3 Резюме .....	83
ГЛАВА 4 ДИАГНОСТИКА МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ .....	86
4.1 Закономерности клинических особенностей, лабораторных параметров результатов дооперационной топической диагностики пациентов с множественным поражением околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе .....	86
4.2 Шкала дооперационной дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе .....	101
4.3 Резюме .....	104
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ .....	106
5.1 Непосредственные результаты хирургического лечения .....	107
5.2 Отдаленные результаты хирургического лечения .....	113
5.3 Причины персистенции гиперпаратиреоза .....	116

5.4 Оценка качества жизни пациентов до и после проведенного оперативного лечения.....	123
5.4.1 Качество жизни пациентов до операции и в сравнении с выборкой из популяции жителей Иркутской области.....	123
5.4.2 Результаты хирургического лечения анкетированных больных .....	127
5.4.3 Закономерности улучшения качества жизни пациентов после операции сравнении с дооперационными показателями и выборкой из популяции жителей Иркутской области .....	129
5.4.4 Закономерности ухудшения показателей качества жизни пациентов после операции в сравнении с дооперационными показателями и выборкой из популяции жителей Иркутской области .....	136
5.5 Резюме .....	142
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	144
ВЫВОДЫ .....	157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	159
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	160
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	162

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это эндокринологическое заболевание, которое характеризуется автономным повышенным синтезом паратиреоидного гормона (ПТГ) при повышенном или верхненормальном уровне кальция крови [24, 37, 59]. Распространенность заболевания в мире составляет 1 случай на 1000 у мужчин и 2–3 случая на 1000 у женщин [224], в России – 1,3 случая на 100 тыс. населения [3, 57, 68]. В 80–85 % случаев причиной спорадического ПГПТ является аденома одной околощитовидной железы (ОЩЖ) (солитарное поражение ОЩЖ), в 20–25 % – поражение большего числа ОЩЖ (гиперплазия всех желез или двойные аденомы – множественное поражение ОЩЖ), менее 1 % – рак ОЩЖ [16, 99]. Множественное поражение ОЩЖ (как аденомы, так и гиперплазии) встречается в 7–33 % случаев [204].

Поскольку в основе патогенеза заболевания лежит автономная повышенная продукция ПТГ, то единственным радикальным лечением является паратиреоидэктомия (ПТЭ) [24, 37, 59, 201]. Ввиду того, что 1/4 случаев ПГПТ приходится на множественное поражение ОЩЖ, возможность верно определить количество гиперфункционирующих желез на предоперационном этапе имеет важное значение для успеха хирургического лечения [16].

С увеличением числа вовлеченных в патологический процесс желез чувствительность методов визуализации снижается и составляет: для ультразвукового исследования (УЗИ) – 41,8 %, для сцинтиграфии – 34,5 %, для мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) – 64,3 % [220]. Несоответствие результатов УЗИ и сцинтиграфии составляет 38 % [193]. В противовес этому при аденоме одной железы использование двух методов визуализации повышает точность диагностики до 99 % [193]. Интраоперационный мониторинг интактного ПТГ (ИМиПТГ) при солитарном

поражении ОЩЖ в 90 % случаев позволяет судить о радикальности операции, однако при множественном поражении в 20–45 % случаев не дает объективную оценку [143, 145, 182]. Согласно данным Европейского общества эндокринных хирургов, не существует специфических дооперационных клинико-лабораторных критериев множественного поражения ОЩЖ и при малейшем подозрении на него рекомендуется выполнять билатеральную ревизию шеи с интраоперационным мониторингом иПТГ [204].

Сложность клинико-лабораторного прогнозирования, низкая чувствительность методов визуализации, плохая оценка радикальности операции методом ИМиПТГ – составляющие проблемы множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ. Поэтому улучшение существующих и разработка новых методик диагностики и лечения данного варианта заболевания – актуальные задачи современной эндокринной хирургии [54].

Степень разработанности темы исследования

Оптимизации клинико-лабораторной диагностики ПГПТ посвящены работы как отечественных, так и зарубежных авторов [23, 49, 53, 64, 76, 77, 78, 81], но лишь единичные касаются варианта множественного поражения ОЩЖ. Предложенные шкалы дооперационной диагностики и возможные предикторы данного варианта ПГПТ [111, 165, 182, 184] в последующих исследованиях имели низкую эффективность [122, 204, 224]. Множество публикаций сообщают о снижении диагностических возможностей инструментальных методов как первой (УЗИ, сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)), так второй (МСКТ с внутривенным усилением, магнитно-резонансная томография (МРТ)) линии в случае множественного поражения ОЩЖ [12, 50, 75, 214]. Пути улучшения топической диагностика сводятся к разработке новых алгоритмов использования имеющихся [23, 61] и внедрению новых методов [22, 94, 121]. Развитие хирургического лечения ПГПТ, начавшееся открытым доступом с поиском, осмотром и удалением увеличенных ОЩЖ [108, 109], за последние десятилетия свелось к выполнению селективной ПТЭ в

различных вариантах (открытый, минимально-инвазивный, эндоскопический) с использованием ИМиПТГ [1, 5, 24, 37, 65]. 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 ПГПТ является выполнение двусторонней ревизии шеи [35, 63, 166, 167]. При этом объем ПТЭ при множественном поражении ОЩЖ не определен [24, 37].

Таким образом, отсутствие дооперационных критериев выявления и тактики хирургического лечения ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ предопределило настоящее исследование.

#### Цель исследования

Изучить клинико-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 клинико-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 отдаленные результаты хирургического лечения пациентов в зависимости от этиологического варианта гиперпаратиреоза и объема операции, выявить значимые для послеоперационного качества жизни факторы.

#### Научная новизна

Впервые оценена эффективность морфологических структурных критериев в диагностике множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ. Показано, что морфологическим субстратом множественного поражения желез при любом клиническом варианте ГПТ является гиперплазия. Впервые в Российской Федерации у пациентов с множественным поражением ОЩЖ при ПГПТ на собственном клиническом материале изучена экспрессия CaSR и VDR. На основании сравнительного анализа выявленных уровней экспрессии рецепторов в ткани ОЩЖ получены новые данные о механизмах патогенеза различных клинических вариантов гиперпаратиреоза с преобладанием морфологического субстрата в виде аденомы или гиперплазии. Впервые оценены 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 ПГПТ. Получены новые данные о динамике качества жизни пациентов с различными клиническими вариантами ГПТ после хирургического лечения в зависимости от объема операции, исходов и осложнений.

#### Теоретическая и практическая значимость

1. Показана роль морфологических структурных критериев в диагностике множественного поражения ОЩЖ.
2. Дополнены современные представления о механизме патогенеза множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ.



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

4. Разработан оригинальный способ (шкала) дооперационной дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при ПГПТ (Патент РФ № 2789012 «Способ дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе») [18, 79].

5. Показано преимущество двусторонней ревизии шеи и использование интраоперационного мониторинга и ПТГ в выявлении множественного поражения паращитовидных желез 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 гиперпаратиреоза 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 гиперпаратиреозом (ВГПТ) на заместительной почечной терапии программным гемодиализом (ЗПТ ГД), третичным гиперпаратиреозом (ТГПТ) на заместительной почечной терапии трансплантацией почки (ЗПТ ТП), требующие хирургического лечения. Предмет исследования – результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов; варианты хирургического лечения, их непосредственные и отдаленные результаты с оценкой качества жизни больных до и после операции; результаты морфологического и иммуногистохимического исследования ОЩЖ, полученных 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».

#### Положения, выносимые на защиту

1. Первичный гиперпаратиреоз с множественным поражением околощитовидных желез имеет общие звенья патогенеза с вторичным гиперпаратиреозом на заместительной почечной терапии программным гемодиализом. Первичный гиперпаратиреоз с солитарным поражением околощитовидных желез 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 витамин D рецептора является общим механизмом при любом клиническом варианте гиперпаратиреоза.

2. Снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 73 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (СКД-EPI) определяет возможность выявления множественного поражения околощитовидных желез 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 объема 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 объемом 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 ученых (Москва, 2020); VII научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (Иркутск, 2020); Международной научной конференции «Россия и Монголия: результаты и перспективы научного сотрудничества», посвященной 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, посвященной 25-летию Иркутского научного центра хирургии и травматологии (Иркутск, 2023).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу торакального хирургического отделения ГБУЗ «Иркутской ордена «Знак почета» областной клинической больницы». Полученные данные используются в учебном процессе на этапах специалитета и последипломного образования кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и подготовке кадров высшей квалификации в ординатуре и аспирантуре ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

#### Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в постановке цели и задач работы; разработке концепции и проведении иммуногистохимических исследований; ретроспективном анализе историй болезни пациентов с выявлением предикторов множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ с последующим созданием и внедрением способа дооперационной диагностики данного варианта

заболевания; курации проспективной группы больных с оценкой результатов лечения, в том числе их качества жизни; обработке, интерпретации, апробации и публикации полученных результатов и оформлении текста диссертации. Доля личного участия в сборе, анализе и интерпретации результатов – 100 %, в курации больных – 100 %, в оперативном лечении – 50 %.

### Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 16 работ, из них 10 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Получено 2 патента на изобретение [79, 80].

### Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, морфологические и иммуногистохимические закономерности развития множественного поражения околощитовидных желез, диагностика множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе, результаты хирургического лечения), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка 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.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Виды гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желез. Актуальность проблемы первичного гиперпаратиреоза

Гиперпаратиреоз (ГПТ) – это синдром, характеризующийся избыточным синтезом паратиреоидного гормона, дисбалансом фосфорно-кальциевого обмена и поражением органов-мишеней (костная ткань и почки). Повышенная продукция ПТГ возникает как автономно (независимо от уровня кальция крови), так и в ответ на физиологические стимулы [7, 9]. Различают первичный, вторичный и третичный ГПТ [7, 37].

ПГПТ – это эндокринное заболевание, при котором избыточная секреция ПТГ сопровождается верхненормальным или повышенным уровнем кальция крови вследствие первичной патологии ОЩЖ [24, 37].

ВГПТ возникает в ответ на естественные физиологические стимулы продукции ПТГ – повышение уровня фосфора и снижение уровней кальция и кальцитриола (1,25-дигидроксивитамина D) в крови [7, 158]. В зависимости от причины развития выделяют уремический (при хронической болезни почек (ХБП)) и неуремический (вследствие недостаточности или дефицита витамина D и мальабсорбции пищевого кальция при заболеваниях желудочно-кишечного тракта) ВГПТ [7, 37, 147].

Термин «третичный гиперпаратиреоз» впервые был предложен St. Goar, который в 1963 году опубликовал клинический случай пациента 37 лет с ХБП, у которого развилась функциональная автономия ОЩЖ с формированием аденомы [7, 104]. На сегодняшний день нет единого понятия ТГПТ. В русскоязычных источниках этот вид определяется развитием автономно функционирующей аденомы ОЩЖ и увеличением выработки ПТГ на фоне длительно существующего ВГПТ [7, 37, 89]. Среди иностранных авторов существует два определения ТГПТ. Одни «третичным» называют

гиперкальциемический ГПТ, при котором формируется состояние автономной функции ткани ОЩЖ [7, 153]; другие – ГПТ, который сохраняется и/или прогрессирует после трансплантации почки (ТП) [6, 7, 208].

Основные характеристики различных видов ГПТ представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Характеристика различных видов гиперпаратиреоза [6]

Характеристики	ПГПТ	ВГПТ	ТГПТ
Причина повышенной продукции ГПТ	Первичная автономная	Естественные стимулы: повышение уровня фосфора и снижение уровней кальция и кальцитриола в крови	Приобретенная автономная
Уровень кальция крови	Повышенный или верхненормальный	В пределах нормальных значений или снижен	Повышенный
Морфологическая основа	Аденома Гиперплазия Рак	Диффузная гиперплазия	Диффузно-узловая или автономная узловая гиперплазия
Количество вовлеченных желез	1 – при аденоме и раке ОЩЖ От 2 и более – при гиперплазии	От 2 и более	От 2 и более
Метод лечения	Хирургический	Медикаментозная терапия, при неэффективности – хирургический	Медикаментозная терапия, при неэффективности – хирургический

#### Актуальность проблемы первичного гиперпаратиреоза

ПГПТ является третьим по распространенности эндокринологическим заболеванием после сахарного диабета и патологии щитовидной железы [59, 24, 38, 54, 88]. Кроме того, это самая распространенная причина гиперкальциемии [93].

Распространенность ПГПТ в мире составляет 1 случай на 1000 у мужчин и 2–3 случая на 1000 у женщин [224]. С возрастом это число увеличивается – 1 случай на 100 лиц пожилого возраста [4, 117]. Пик заболеваемости приходится на шестое-седьмое десятилетие жизни, женщины болеют в три-четыре раза чаще, чем мужчины [54, 220].

Информация о распространенности заболевания варьируется в широком диапазоне в зависимости от региона мира и доступности рутинной лабораторной диагностики. Так, встречаемость ПГПТ в США составляет 34–120 случаев на 100 тыс. населения [234]. Авторы из других стран сообщают о распространенности 0,5–34 случая на 100 тыс. населения [93, 102, 117, 132, 187]. По данным Российского регистра пациентов с ПГПТ, выявляемость этого заболевания в Российской Федерации составляет 1,3 случая на 100 тыс. населения. За последние годы выявляемость увеличивается: в Москве к 2019 г. она достигла 7,6 случая на 100 тыс. населения (в 2016 г. – 5,6 случая, в 2010 г. – 4 случая) [3, 57].

Длительное время ПГПТ считался заболеванием с яркой клинической картиной, которая проявлялась рецидивирующим нефролитиазом и тяжелой костной патологией, и только в 2 % случаев встречалась бессимптомная форма [44, 58]. На сегодняшний день в связи с внедрением рутинного лабораторного исследования кальция крови на амбулаторном этапе эти представления изменились. Истинная частота заболевания увеличилась за счет бессимптомных форм со стертыми клиническими проявлениями [43].

Большинство случаев (90–95 %) заболевания – спорадические. Остальные – генетические и встречаются в рамках наследственных синдромов: множественной эндокринной неоплазии, гиперпаратиреоидного туморомандибулярного синдрома, семейной гипокальциурической гиперкальциемии, семейной гиперкальциурии-гиперкальциемии, тяжелого неонатального гиперпаратиреоидизма и изолированного семейного гиперпаратиреоза [7, 39, 126, 159].

Дебют заболевания у лиц моложе 40 лет подозрителен в отношении наследственного характера. Дифференциальная диагностика спорадического и наследственного характера ПГПТ на сегодняшний день остается сложной, но крайне необходимой задачей, поскольку помогает определить прогноз пациента и его родственников первой линии родства, а также объем хирургического вмешательства [42].

В 80–85 % случаев патоморфологической основой ПГПТ является аденома одной железы, в 20–25 % – поражение большего числа ОЦЖ (гиперплазия всех желез или двойные аденомы) и менее 1 % составляет рак [16, 99, 207, 223].

В современной литературе появились определения вариантов ПГПТ, которые характеризуют количество ОЦЖ, вовлеченных в патологический процесс. Так, «классический» ПГПТ с формированием аденомы одной ОЦЖ называется «single-gland disease» (заболевание одной железы или солитарное поражение ОЦЖ). Случаи двойных аденом – «double gland disease» (заболевание двух желез), а увеличение всех желез – «multiple gland disease» (множественное поражение ОЦЖ) [68, 204].

Реальную частоту множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ оценить сложно, поскольку выявляемость зависит от хирургического подхода конкретной клиники (селективное удаление одной ОЦЖ под контролем ИМиПТГ или рутинная двусторонняя ревизия шеи (ДРШ)), настороженности и опыта оперирующего хирурга, а также от опыта патологоанатома для дифференцировки патоморфологических основ ГПТ от нормальной ткани ОЦЖ [16, 68, 204].

Исторически считалось, что 1 из 5 больных с ПГПТ может иметь множественное поражение ОЦЖ. В крупном ретроспективном исследовании, включающем 866 случаев ДРШ в период с 1960 по 1997 г., сообщалось, что солитарная аденома диагностирована у 77 % пациентов, а множественная гиперплазия – у 21 % [156].

В настоящее время частота встречаемости множественного поражения ОЦЖ (как аденом, так и гиперплазии) составляет 7–33 % [111, 162, 189, 223, 225].

## 1.2 Патоморфологическая характеристика различных видов гиперпаратиреоза

### Морфологическая характеристика нормальной ткани

#### околощитовидной железы

ОЦЖ представлены двумя парами – верхними и нижними. Описаны случаи, когда их количество достигало 12 [48]. Железы окружены жировой



тканью, имеют желтовато-коричневый цвет и более плотную консистенцию по сравнению с тканью щитовидной железы [41].

В гистологическом строении нормальных ОЩЖ выделяют капсулу, строму и паренхиму железы. Капсула желез тонкая, основой является волокнистая соединительная ткань. Строма представлена соединительной тканью, зрелыми жировыми клетками и сосудами. У взрослых людей жир составляет около 50 % объема стромы железы [124].

Паренхима ОЩЖ состоит из двух типов клеток – главных (активные и неактивные формы) и оксифильных. Главные клетки имеют полигональную форму, нечеткие границы, эозинофильную или амфифильную цитоплазму и богаты гликогеном. Их диаметр – 8–12 мкм. Ядра главных клеток четко очерчены, округлые и располагаются центрально [41, 172].

Неактивную форму главных клеток отличает светлая цитоплазма и большое количество липидных телец. В активную секреторную фазу они уменьшаются в размерах, цитоплазма становится плотной с извитой мембраной, количество гликогена и липидов уменьшается, а секреторные гранулы перемещаются к периферии [41, 20].

Оксифильные (онкоцитарные клетки) находятся среди главных в виде скоплений, иногда формируя узелки. Они имеют зернистую цитоплазму с митохондриями, четкие границы, округлые ядра. Их размер – 12–20 мкм в диаметре. Они похожи на водянисто-светлые клетки, которые характеризуется обильной светлой цитоплазмой, богатой вакуолями, синтезированными в аппарате Гольджи, и гликогеном [41, 62].

#### Патоморфологическая характеристика околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе

В. Castleman и S. Roth впервые описали аденому ОЩЖ как патоморфологическую основу ПГПТ в 1935 г., и длительное время она считалась единственной причиной этого заболевания [105].

*Аденома* составляет 80–85 % случаев ПГПТ [71]. Классически в патологический процесс вовлекается 1 ОЩЖ (солитарное поражение). Это доброкачественное новообразование с экспансивным ростом. На срезе она выглядит как округлый очерченный узелок, от оранжево-коричневого до красновато-желтого цвета. Опухоль имеет четкую границу, которая сформирована соединительнотканной капсулой. В 50–60% случаев в зоне сосудистых ворот аденом имеется желтовато-коричневый ободок неизменной ткани ОЩЖ, который содержит главные клетки в неактивную фазу [173].

В паренхиме опухоли нет жировых клеток, за исключением случаев, когда отдельные адипоциты встречаются по периферии или преобладающим типом клеток являются жировые (липоаденома).

Характер роста клеток – диффузный, с редким делением на нечеткие дольки. В зависимости от преобладающего типа клеток выделяют: аденомы из главных клеток, оксифильные (онкоцитарные) аденомы, водянисто-клеточные аденомы и липоаденомы [28, 48, 52, 55, 56, 131].

Большинство аденом состоят из *главных клеток*. Другие типы клеток встречаются нечасто и располагаются в диффузно рассеянном виде между главными клетками или формируют «гнезда» Главные клетки аденомы крупнее, чем соответствующие клетки неизменной ткани ОЩЖ, и не содержат липидных телец. Их цитоплазма может быть слабо эозинофильной (активные «темные») или вакуолизированной, с большим количеством гликогена (неактивные «светлые»). Клетки имеют крупные округлые ядра, при этом в активных они расположены эксцентрично, в неактивных – центрально [226]. Митотическая активность аденом – до 1 митоза при 10-кратном увеличении и до 4 митозов при максимальном увеличении. Скорость пролиферации (Ki-67) низкая [110, 113, 129, 173, 211].

*Онкоцитарные аденомы*, как правило, гормонально неактивные и имеют на срезе красно-коричневый цвет. Микроскопически состоят из листов, анастомозирующих шнуров и ацинарно расположенных многоугольных клеток

с обильной зернистой, ярко-эозинофильной цитоплазмой и центрально расположенными округлыми ядрами [170, 204].

*Водянисто-клеточные аденомы* – редкая причина ПГПТ. Водянистые клетки имеют полигональную форму с прозрачной (за счет большого количества гликогена) вакуолизированной цитоплазмой и четко выраженными клеточными мембранами [231].

*Липоаденомы (гамартомы)* имеют крупный размер (от 1 до 15 см) и считаются гормонально неактивными. Характерно преобладание от 75 до 90 % адипоцитов в клеточном составе, между которыми в виде островков находятся темные и/или светлые главные клетки [138].

*Первичная гиперплазия ОЩЖ* составляет 15–20 % случаев ПГПТ [3]. Данный вид патоморфологических изменений может отражать как спорадический вариант ПГПТ, так и связанный с наследственными синдромами. Гиперплазия проявляется увеличением паренхимы желез за счет пролиферации главных, онкоцитарных и переходных (светлых водянистых) клеток по крайней мере двух ОЩЖ (множественное поражение) [148, 201].

В большинстве случаев гиперплазия желез происходит симметрично [129]. Однако около 30 % случаев увеличения ОЩЖ происходят асимметрично, что проявляется разным размером и массой желез и несет риск персистенции заболевания после оперативного лечения [112].

Выделяют первичную гиперплазию из главных клеток и светлоклеточную. Однако это деление условно, поскольку для гиперплазии характерен гетерогенный клеточный состав. Так, при гиперплазии из главных клеток, несмотря на их преобладание, оксифильные, переходные и даже водянистые клетки могут быть найдены в разных количествах. Адипоциты при гиперплазии присутствуют, но их количество заметно уменьшается по сравнению с неизменной тканью околощитовидной железы. По характеру роста гиперплазия бывает диффузная и диффузно-узловая [134, 185].

*Рак околощитовидной железы* является причиной ПГПТ в 1–5 % случаев [3, 71]. Подобно аденоме, рак развивается в одной ОЩЖ. Однако описаны случаи,

когда злокачественное новообразование вовлекало в патологический процесс более чем одну ОЦЖ [220].

Злокачественный процесс приводит к значительному увеличению размера и веса железы. Рак ОЦЖ, как аденома, растет в виде отдельного солидного округлого образования с плотной капсулой, которая срастается с окружающими анатомическими структурами [174].

Выделяют абсолютные и относительные признаки злокачественных опухолей ОЦЖ. Относительные признаки: некротические участки; большое количество митозов (больше пяти в пятидесяти полях зрения); атипичные митозы и ядра; узловой характер роста. Определение относительных признаков является сигналом для более тщательного поиска инвазивного роста. Абсолютные признаки: сосудистая и периневральная инвазия, пенетрация капсулы с прорастанием в прилежащую ткань/орган и наличие метастазов. Обнаружение хотя бы одного абсолютного признака достаточно, чтобы диагностировать злокачественную опухоль ОЦЖ [71].

#### Патоморфологическая характеристика околощитовидных желез при вторичном и третичном гиперпаратиреозе

Для данных видов гиперпаратиреоза характерно множественное поражение околощитовидных желез, морфологической основой которого является гиперплазия. Она характеризуется ассиметричным увеличением всех четырех ОЦЖ, формированием отдельных моноклональных узловых образований в общем пласте диффузно увеличенных клеток, гетерогенностью клеточного состава и наличием большого количества оксифильных клеток [20, 48, 62].

У. Tominaga и соавт. изучили патоморфологические характеристики вторичной гиперплазии почечного гиперпаратиреоза и создали ее классификацию [134, 135]:

- I тип – диффузная гиперплазия, для которой характерно увеличение количества клеток с нормальным долевым строением. Является основной гистологической картиной ВГПТ.

Узловая гиперплазия характеризуется наличием хотя бы одного инкапсулированного узлового образования и снижением содержания жировых клеток.

- II тип – ранняя (микронодулярная) узловая гиперплазия, которая представлена множественными микроскопическими узелками с тенденцией к образованию более крупных узлов, лишенных волокнистых структур.
- III тип – макронодулярная узловая гиперплазия, для которой характерно множество макроскопических инкапсулированных узлов.
- IV тип – одиночный узел или «псевдоаденома». Данный тип гиперплазии представлен единым заметно увеличенным узлом равномерной пролиферации паренхиматозных клеток, напоминающим аденому и преобладающим над остальной тканью ОЩЖ.

#### Морфологические критерии отличия аденомы и гиперплазии околощитовидных желез

Сложность дифференцировки аденомы ОЩЖ от гиперплазии заключается в их незначительных морфологических различиях. Отличительными особенностями гиперплазии от аденомы являются отсутствие капсулы и ободка неизменной ткани ОЩЖ, гетерогенный клеточный состав с наличием адипоцитов и диффузный характер пролиферативного процесса с ростом всех клеточных элементов [10, 20, 133, 148, 200].

Сообщается, что использование окраски суданом III для определения жировых клеток помогает различить этим патоморфологические основы гиперпаратиреоза. Для нормального морфологического строения ОЩЖ и для гиперплазии характерно присутствие в главных клетках жировых капель, а в гиперфункционирующих клетках аденомы их мало или они отсутствуют [106].

Считается, что аденома является моноклональной истинной опухолью, в то время как для гиперплазии характерен поликлональный рост, развивающийся под действием внешних факторов [181, 177]. Именно поэтому при гиперплазии происходит синхронное увеличение всех ОЩЖ [11]. Выявление после

селективной ПТЭ гиперплазии несет высокий риск персистенции или рецидива гиперпаратиреоза [137].

### 1.3 Этиология и патогенез множественного поражения околощитовидных желез при различных видах гиперпаратиреоза

До сих пор этиология как солитарного, так и множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ остается до конца не известной [16]. Обсуждается влияние следующих факторов: облучение шеи и верхней части грудной клетки; длительная терапия препаратами лития; недостаточность/дефицит витамина D; генетические нарушения [42].

Данные о влиянии ионизирующего излучения разнятся: одни исследователи показывают, что облучение шеи увеличивает риск развития ПГПТ [154, 195, 221], в то время как другие не смогли это доказать [86, 186]. Однако известно, что излучение может вызывать скачок заболевания по прошествии латентного периода, через 20–40 лет [154]. Сообщалось, что спустя 14 лет после аварии на Чернобыльской АЭС у 15 (25 %) из 61 ликвидатора выявлен ПГПТ [217]. S. Tezelman и соавт., сравнивая когорты пациентов ПГПТ с воздействием ионизирующего излучения и без него, не обнаружили влияния излучения на частоту выявления множественного поражения ОЩЖ [186].

Препараты лития применяют для длительной терапии психических заболеваний в качестве средств, которые стабилизируют настроение, а также для лечения биполярных расстройств. Литий может напрямую стимулировать выработку ПТГ, а также снижать восприимчивость кальций-чувствительного рецептора (CaSR, calcium sensing receptor) паратиреоцитов к сывороточному кальцию [203]. Распространенность литий-индуцированного ГПТ составляет от 2,7 до 23,2 % [97]. В некоторых исследованиях показано, что частота множественного поражения ОЩЖ при данном этиологическом факторе выше, чем без него [68, 91, 155].

Витамин D участвует в фосфорно-кальциевом обмене [45, 73, 136]. Основа его синтеза – неактивные метаболиты: эргокальциферол, образующийся в растениях и попадающий в организм с продуктами питания, и холекальциферол, который формируется в эпидермисе кожи реакцией фотолиза [2, 7, 66, 85, 100, 103, 229]. Их биологические свойства приобретаются в двух реакциях гидроксирования [2, 7, 66, 100].

Первая реакция происходит в печени ферментом 25-гидроксилаза с формированием кальцидиола (25(OH)D, 25-гидроксивитамин D) [7, 25, 191]. Он является основным циркулирующим метаболитом витамина D с периодом жизни 3 недели, выполняя транспортную и запасующую функцию. Именно его уровень – основа диагностики недостаточности/дефицита витамина D [7, 25, 191]. Вторая реакция происходит в почках ферментом 1 $\alpha$ -гидроксилаза с образованием биологически активной формы – кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D, 1,25-дигидроксивитамин D) [45, 25, 136].

Его синтез индуцирует ПТГ. Кальцитриол доставляется к органам-мишеням (тонкая кишка, почки, кости), на поверхности которых находится рецептор витамина D (VDR, vitamin D receptor) [34, 130].

В тонкой кишке активация этого рецептора обеспечивает увеличение абсорбции ионов Ca<sup>2+</sup> и HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> [175]; в костях – образование остеокластов, которые проводят резорбцию тех же ионов [7]. Кроме того, остеокласты синтезируют фактор роста фибробластов-23 (FGF-23, fibroblast growth factor 23), который тормозит синтез ПТГ в ОЩЖ [7, 105, 174, 222]. Основной эндокринный эффект кальцитриола в почках – контроль над собственным гомеостазом. С повышением уровня кальцитриола активируется синтез фермента 24-гидроксилазы с дегидроксилированием кальцитриола в кальцидиол и уменьшается образование 24-гидроксилазы [2, 7, 13, 15, 47, 126, 222].

В настоящее время низкий уровень витамина D распространен как среди населения мира, так и среди больных ПГПТ [227, 229]. Частота снижения уровня витамина D у пациентов с ПГПТ выше по сравнению с обычным населением [157]. Недостаток витамина D наблюдается у 77 % пациентов с ПГПТ [131].

И.С. Маганева и соавт. говорят о присутствии дефицита витамина D у 69 % пациентов с ПГПТ [51].

Патогенетические механизмы, которые бы объясняли взаимосвязь между множественным поражением желез при ПГПТ и низким уровнем витамина D, до сих пор не изучены. Однако хорошо изучен патогенез множественного поражения ОЦЖ вторичного генеза при ХБП [47, 152].

В основе признанной гипотезы патогенеза – снижение функционирующих нефронов [128]. Следствием этого является уменьшение СКФ и синтеза  $1\alpha$ -гидроксилазы почками. В свою очередь, снижение СКФ ведет к повышению уровня фосфатов в крови, которые связываются ионизированным кальцием с развитием гипокальциемии [7]. Ответ на эти изменения – повышенная секреция ПТГ [14, 40, 128, 152]. Последний связывается со специфическим ПТГ-чувствительным рецептором (PTH1R, parathyroid hormone 1 receptor), который представлен на поверхности клеток почек и остеобластах [7]. В результате активации этого рецептора в почках происходит увеличение реабсорбции  $Ca^{2+}$  и экскреции фосфатов, что по принципу отрицательной обратной связи ингибирует синтез ПТГ [7, 160, 215]. FGF-23 – биологически активное вещество (фосфотонин), продукция которого в остеоцитах и остеобластах активируется повышенными уровнями фосфатов и кальцитриола сыворотки крови [87]. В проксимальных канальцах почек FGF-23 снижает реабсорбцию фосфатов, усиливая эффект ПТГ [123]. Также FGF-23 снижает уровень кальцитриола.

На ранних этапах ХБП, когда имеется достаточное количество функционирующих нефронов, повышение продукции ПТГ позволяет корректировать нарушения фосфорно-кальциевого обмена [171].

В последнее время популярна «calcitriol trade-off» гипотеза развития ВГПТ при ХБП, когда при дефиците кальцитриола снижается его ингибиторный эффект на синтез ПТГ [58, 120, 218]. Этим, в том числе, объясняется патогенез ГПТ при дефиците витамина D. Прогрессирование ХБП приводит к снижению активности  $1\alpha$ -гидроксилазы и уменьшению синтеза кальцитриола. Кроме того, снижается количество рецепторов к кальцитриолу на клетках ОЦЖ [7, 206, 230].



Поэтому несмотря на высокие уровни FGF-23, которые направлены на торможение секреции ПТГ, происходит развитие ВГПТ [72, 107]. Это связано с приобретением относительной резистентности паратиреоцитов к действию FGF-23 за счет уменьшения экспрессии на их поверхности основных типов рецепторов – CaSR, VDR, FGFR-23 – у пациентов с ВГПТ [160]. Эти данные были доказаны в экспериментах на уремических крысах *in vivo* и в культуре клеток ОЦЖ *in vitro*. Высокое содержание FGF-23 не приводило к подавлению секреции ПТГ в изучаемых экспериментальных моделях [151].

Длительная стимуляция ОЦЖ сочетанием повышенной концентрации сывороточного фосфата, пониженной концентрации внеклеточного ионизированного кальция и заметно сниженного содержания кальцитриола в сыворотке приводит к увеличению синтеза ПТГ. Это приводит к диффузной поликлональной гиперплазии. При этом уже на данном этапе наблюдается начальное снижение экспрессии VDR и CaSR на поверхности паратиреоцитов. Следующим этапом является формирование среди гиперплазированных паратиреоцитов пласта клеток ранней очаговой гиперплазии. По мере прогрессирования ГПТ происходит увеличение пласта клеток очаговой гиперплазии с выраженным снижением экспрессии CaSR. В последующем образуется моноклональная узловая гиперплазия с выраженным снижением экспрессии CaSR и VDR. Формирование моноклональной узловой гиперплазии говорит о формировании функциональной автономии данных клеток [7, 129, 169].

Данный компенсаторный механизм направлен на повышение концентрации внеклеточного кальция и наблюдается у пациентов со 2-й стадии ХБП, когда СКФ остается достаточно сохранной (60–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Обнаружено, что даже на ранних стадиях развития гиперпаратиреоза эти изменения усиливаются недостаточной экспрессией CaSR, VDR, что делает клетки ОЦЖ неспособными адекватно реагировать на окружающий кальций и/или кальцитриол [7, 119].

Проводился ряд исследований с VDR и CaSR мышей. М. Tomer и соавт. отключали VDR у мышей и обнаружили, что биологический эффект активации рецептора играет вторичную роль в развитии гиперплазии ОЦЖ. Был сделан

вывод, что активации CaSR достаточно, чтобы предотвратить гиперплазию ОЩЖ [115].

W.G. Goodman и L.D. Quarles исследовали генетически модифицированные рецепторы CaSR и VDR у лабораторных мышей. Исследователи обнаружили, что передача сигнала через CaSR является ключевым фактором, определяющим пролиферацию паратиреоцитов [128]. Установлена более высокая экспрессия CaSR у пациентов с ВГПТ ( $45,0 \pm 2,8$ ), чем у пациентов с ТГПТ ( $29,3 \pm 2,3$ ) [7, 179].

Был поставлен вопрос, предшествует ли снижение экспрессии рецепторов CaSR и VDR гиперплазии или снижение экспрессии является следствием пролиферации? Литературные данные свидетельствуют о том, что гиперплазия клеток ОЩЖ предшествует подавлению экспрессии CaSR в модели уремических крыс [176]. Введение кальцитриола или кальцимитетиков приводило к снижению пролиферации клеток ОЩЖ. Это связано с повышением экспрессии как CaSR, так и VDR на фоне введенных препаратов [213, 215].

Также обнаружено прямое влияние низких уровней кальция и кальцитриола на экспрессию их рецепторов. Было показано, что увеличение дозы кальцитриола усиливает экспрессию VDR околотитовидной железы у гиперкальциемических, но не гипокальциемических крыс со сниженной экспрессией CaSR [213, 215]. Исследования на животных показали, что активация CaSR кальцимитетиками вызывает экспрессию VDR ОЩЖ [7, 202]. Из вышесказанного становится ясным: у пациентов, получающих кальцимитетики, VDR активируется несмотря на то, что уровень кальция может быть на низком уровне [7, 116, 175].

Гипокальциемия, дефицит кальцитриола при прогрессировании ХБП и дефиците витамина D, общее увеличение количества клеток ОЩЖ с нормальной долевой структурой, синтезирующих ПТГ, приводят к образованию диффузной гиперплазии. Длительно существующая диффузная гиперплазия ОЩЖ и невозможность синтезируемого ПТГ скорректировать дисбаланс фосфорно-кальциевого обмена приводят к ряду геномных перестроек в поликлональной структуре гиперплазированной ОЩЖ. Результатом геномных

изменений является появление клона клеток со сниженной экспрессией рецепторов FGFR-23, VDR и CaSR с развитием моноклональной узловой гиперплазии. Данная гиперплазия функционирует автономно, независимо от естественных регулирующих стимулов [134, 135].

При ПГПТ повышенная автономная секреция ПТГ связана либо со снижением чувствительности CaSR клеток ОЦЖ к референсным значениям кальция крови (при солитарной аденоме), либо с увеличением количества и массы секреторирующих клеток при гиперплазии [42, 44].

Экспрессия CaSR на паратиреоцитах солитарных аденом при ПГПТ снижается до 90 % в сравнении с нормальным строением ОЦЖ, при этом снижение CaSR определяется как на уровне белка (рецептора на поверхности паратиреоцитов), так и на уровне генов [190].

Н.Л. Lee и соавт. исследовали экспрессию CaSR в ткань ОЦЖ, которая в виде индекса меченых антител составила:  $26,8 \pm 0,8$  – для нормального строения ОЦЖ;  $23,3 \pm 1,8$  – для гиперплазии при множественном поражении у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП;  $9,5 \pm 1,3$  – для аденомы при солитарном поражении у пациентов с ПГПТ [101].

В контексте ПГПТ хронический дефицит витамина D – возможный механизм для развития гиперплазии ОЦЖ с приобретением автономии синтеза ПТГ и трансформацией в аденому в будущем [183].

Одна гипотеза предполагает, что снижение уровня витамина D – вторичный результат длительной автономной гиперсекреции ПТГ, приводящей к активации 1 $\alpha$ -гидроксилазы и синтезу кальцитриола. С течением времени это ведет к снижению концентрации кальцидола в организме и торможению его синтеза из инертных метаболитов, что в конечном счете влечет развитие недостаточности/дефицита витамина D с последующей активацией пролиферации клеток ОЦЖ [123, 219]. Другая гипотеза говорит о первичной роли сниженного уровня витамина D в патогенезе ПГПТ, когда вначале развивается функциональная гиперплазия ткани ОЦЖ с последующей потерей экспрессии рецепторов CaSR и VDR с развитием автономной гиперсекреции ПТГ [114, 161].

Кроме того, сообщается об увеличении тяжести ПГПТ с сопутствующим дефицитом витамина D, что обусловлено более высокой степенью гиперкальциемии, тяжелым остеопорозом и риском малотравматичных переломов [51, 194].

Поскольку роль дефицита витамина D на естественное течение ПГПТ уже не вызывает сомнений, нельзя отвергать влияние уремического фактора. Поражение почек при ПГПТ может проявляться нефро- и уретеролитиазом, снижением фильтрационной и концентрационной функций, образованием кист [27, 192].

Длительное время развитие камней в почках и связанные с ними осложнения (инфекция мочевыводящих путей, гидронефроз и почечная недостаточность) считались классическими проявлениями ПГПТ. Однако с введением понятия бессимптомной формы на первый план вышли гиперкальциурия (повышенная экскреция кальция с мочой) и снижение функции почек [228].

По данным зарубежных источников, бессимптомная форма заболевания достигает 80 % всех случаев ПГПТ со снижением функций почек [122]. В России данная форма составляет 28 % [3].

Выделяют следующие факторы риска поражения почек при ПГПТ:

- Возраст пациентов. Пик заболеваемости ПГПТ приходится на возрастную группу 50–70 лет, что отражает физиологическую закономерность снижения функции почек с возрастом [126]. Однако группа экспертов KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) рекомендует рассматривать уменьшение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> как отражение ухудшения функции почек в любом возрасте от 20 до 90 лет [16, 150].

- Гиперкальциурия. В одном из крупных исследований выявлена корреляция между ПГПТ и почечной недостаточностью [216]. При сравнении когорты пациентов с бессимптомной формой ПГПТ с гиперкальциурией ( $n = 1424$ ) и пациентов группы контроля ( $n = 7120$ ) по уровням креатинина и СКФ установлено увеличение риска развития почечной недостаточности, нефролитолиза

и трехлетней смертности в 2,5 раза. Гиперкальциурия приводит к осмотическому диурезу, что влечет за собой повышение уровня сывороточного креатинина.

- Камни в почках. Бессимптомный нефролитиаз является причиной хронического тубулоинтерстициального нефрита, что приводит к развитию почечной недостаточности [125].

- Длительно повышенный уровень ПТГ. Обнаружено, что повышенный уровень ПТГ непосредственно приводит к повреждению эндотелия клубочков почек и развитию фиброза [168].

Патогенез снижения фильтрационной функции при ПГПТ до конца не ясен. Рецептор ПТГ экспрессируется в клубочках почек и перитубулярном пространстве, что говорит о возможности повреждающего действия непосредственно через паратиреоидный гормон [132]. Кроме того, снижение фильтрационной функции является ключевым звеном патогенеза ВГПТ. При ХБП снижается  $1\alpha$ -гидроксилирование витамина D, повышается уровень ПТГ, задерживаются кальций и фосфаты. То же самое происходит и при ПГПТ в случае, если заболевание сопровождается снижением СКФ [16, 42]. Данные о пусковом уровне снижения СКФ, при котором активируется синтез ПТГ, неоднозначны [16, 127].

Зарубежные исследователи сообщают, что около 17 % пациентов с ПГПТ имели снижение СКФ менее  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  [22, 231]. В России получены сходные результаты – 18 % [16, 44]. В прошлом, когда критерием нарушения функции почек было снижение СКФ ниже  $70 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , до 30 % больных ПГПТ имели снижение фильтрационной функции [22, 92]. Японские исследователи доложили, что снижение СКФ ниже  $70 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  у больных ПГПТ сопровождалось более высокими уровнями ПТГ, кальция крови и низкими значениями минеральной плотности костей (МПК), чем у больных без нарушения функции почек [16, 38, 142]. В 2013 году F. Tassone и соавт., разделив пациентов с ПГПТ на группы по уровню СКФ, выявили повышение уровня ПТГ при СКФ ниже  $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  [127]. Спустя два года те же авторы показали, что уровень ПТГ увеличивался при СКФ ниже  $45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  (ХБП 3б и 4-й стадий) [38,

210]. В большинстве зарубежных публикаций сообщается, что 3-я стадия ХБП среди пациентов с ПГПТ наблюдается в 13–15 % случаев, 4-я стадия – в 1–2 % [149, 183].

В ряде работ показаны противоречивые данные о динамике фильтрационной функции почек при консервативном ведении первичного гиперпаратиреоза и после паратиреоидэктомии. Рандомизированные контролируемые исследования, которые были проведены у пациентов с бессимптомной формой ПГПТ, показали отсутствие влияния паратиреоидэктомии на функцию почек [90, 188, 209].

Другие исследователи показали, что хирургическое лечение предотвращает дальнейшее ухудшение функции почек у пациентов с ПГПТ и сопутствующей почечной недостаточностью [178]. В одном проспективном исследовании, которое включало 62 пациента с ПГПТ, было обнаружено снижение СФК в первые сутки и при дальнейшем наблюдении после успешно проведенного оперативного вмешательства [118]. В крупном шотландском исследовании (1997–2006 гг.) показано снижение частоты нефролитиаза и почечной недостаточности после паратиреоидэктомии в сравнении с естественным течением заболевания (средний период наблюдения – 6 лет) [216].

На сегодняшний день остается неизученной связь множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ со снижением фильтрационной функции почек и дефицитом витамина D. Тем не менее, можно предположить, что этот вариант заболевания связан с фактором, который еще предстоит выяснить, особенно для гиперплазии четырех желез.

#### 1.4 Диагностика первичного гиперпаратиреоза

##### Лабораторная диагностика

Поскольку ПГПТ – наиболее частая причина гиперкальциемии, то основой скрининга и диагностики является уровень кальция крови [24, 37].

Гиперкальциемия – это повышение уровня альбумин-скорректированного кальция более 2,6 ммоль/л, ионизированного – более 1,3 ммоль/л [21, 96].

Диагноз гиперкальциемического варианта ПГПТ после подтверждения повышенного уровня кальция крови устанавливается в сочетании со стойким повышением уровня иПТГ или высоконормальным уровнем иПТГ (на верхней границе референсного интервала) [37]. Нормокальциемический вариант диагностируется в случае стойкого сохранения уровней альбумин-скорректированного и ионизированного кальция в пределах референсного диапазона за весь период наблюдения при повышенном уровне иПТГ (двукратное определение в интервале 3–6 мес.) у пациентов без гиперкальциурии при исключении вторичных причин [24, 37]. Нормокальциемический вариант ПГПТ следует дифференцировать с ВГПТ на фоне дефицита витамина D, используя препараты витамина D [24, 32, 37, 83, 85, 86]. Прием холекальциферола при нормокальциемическом варианте приводит к гиперкальциемии и снижению уровня ПТГ, в то время как при дефиците/недостаточности витамина D ПТГ падает до нормальных значений с сохранением нормального или верхненормального уровня кальция [13, 24, 37].

Специфических факторов риска и лабораторных маркеров, характерных для множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ в сравнении с солитарным, нет [182].

#### Предоперационное прогнозирование множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе

В попытках предоперационного прогнозирования множественного поражения ОЦЖ и выбора наилучшего хирургического доступа были предложены различные индексы. Наиболее распространенными являются шкала СаRTHUS [184] и «Висконский индекс» (WIN) [111].

Чтобы определить индекс WIN, у пациента измеряют уровень общего кальция и уровень паратиреоидного гормона, значения которых перемножают. При весе удаленной ОЦЖ 500 мг и величине индекса WIN более 1600

диагностируют множественное поражение ОЦЖ в 61 % случаев, при том же весе ОЦЖ и при значении индекса WIN от 1600 до 800 множественное поражение ОЦЖ выявляют в 28 % случаев, а при значении индекса менее 800 – лишь в 9 % случаев.

Шкала CaPTHUS предполагает определение у пациента уровней кальция и паратиреоидного гормона, измерение параметров околощитовидных желез по данным УЗИ и/или сцинтиграфии с выражением показателей в баллах, которые суммируют. При уровне общего кальция  $\geq 3$  ммоль/л, уровне ПТГ, превышающем в 2 раза верхнюю границу его нормы, и при увеличенной (по УЗИ и/или сцинтиграфии) хотя бы одной ОЦЖ каждому показателю присваивают 1 балл. При сумме баллов менее 3 диагностируют множественное поражение ОЦЖ, а при сумме баллов больше 3 – солитарное.

Однако последние исследования показали низкую эффективность данных прогностических шкал. L. de Pasquale и соавт. сообщили, что шкала CaPTHUS позволила спрогнозировать множественное поражение ОЦЖ в 25 % случаев, а индекс WIN – в 16,7 % [122]. M. Serradilla-Martín и соавт. показали неэффективность индекса WIN в прогнозировании множественного поражения, а шкала CaPTHUS позволила определить множественное поражение ОЦЖ в 66 % случаев [224].

#### Топическая диагностика множественного поражения околощитовидных желез

С целью топической диагностики патологически измененных ОЦЖ используются следующие методы:

- УЗИ: чувствительность 36–90 %, специфичность 99 % [75, 214, 233].
- Сцинтиграфия с технетрилом ( $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ): чувствительность 67–85 %, специфичность 55–90 % [95, 196].

В настоящее время сочетание УЗИ и сцинтиграфии является «золотым» стандартом топической диагностики [30, 36, 74]. При аденоме одной ОЦЖ использование этих двух методов повышает точность до 99 % [164].



- Однофотонная эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией (ОФЭКТ): чувствительность достигает 90 % [31, 50]. Считается, что ОФЭКТ увеличивает чувствительность сцинтиграфии в диагностике множественного поражения ОЩЖ и эктопического расположения [30].

- МСКТ. Используется как дополнительный метод визуализации при риске множественного поражения и/или эктопии ОЩЖ в средостение и позади-пищеводном пространстве [4]. Диагностическая чувствительность метода составляет 46–87 %, диагностическая точность – 96,3 % [12].

- МРТ, как и МСКТ, применяется при неоднозначных результатах УЗИ и сцинтиграфии, а также при наличии противопоказаний для проведения МСКТ. Чувствительность МРТ составляет от 50 до 97 %, при этом наблюдается ее снижение по мере уменьшения размеров ОЩЖ [42].

Поскольку 1/4 случаев спорадического ПППТ приходится на множественное поражение ОЩЖ, то возможность верно определить количество гиперфункционирующих ОЩЖ на предоперационном этапе имеет важное значение для успеха хирургического лечения [16]. Чувствительность методов визуализации для этого варианта ПППТ: УЗИ – 41,8 %, сцинтиграфия – 34,5 %, МСКТ – 64,3 % [220], причем несоответствие результатов исследований составляет 38 % [193].

В нескольких исследованиях показано, что рутинные УЗИ и сцинтиграфия как по отдельности, так в сочетании не позволяют диагностировать множественное поражение ОЩЖ [16, 74, 196, 208, 212]. Отсутствие установленной локализации методами «золотого» стандарта является высокопрогностическим фактором множественного поражения ОЩЖ при ПППТ [16, 204].

F. Sebag и соавт. определили, что пациенты с неустановленной дооперационной локализацией имели высокую вероятность поражения нескольких желез (31,6 %) по сравнению с пациентами с одним положительным результатом (3,6 %) и двумя согласованными положительными результатами исследования [165].

Не так давно были опубликованы данные о хорошей чувствительности 4D-КТ в диагностике множественного поражения при ПГПТ [125]. В основе метода лежат специальные протоколы перфузии контрастного вещества с оценкой раннего усиления и раннего вымывания контраста из ткани ОЩЖ [94]. М. Philip и соавт. продемонстрировали, что 4D-КТ имеет большую чувствительность (88 %) по сравнению со сцинтиграфией (65 %) и УЗИ (57 %) при локализации гиперфункционирующей ОЩЖ [121]. С.С. Lubitz и соавт. сообщили, что данный метод выявляет до 50 % гиперфункционирующих ОЩЖ, которые не были локализованы традиционными методами визуализации [94]. Авторы пришли к выводу, что 4D-КТ следует использовать при неустановленной локализации или при отсутствии согласованности между результатами УЗИ и сцинтиграфии.

### 1.5 Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза

Согласно современным клиническим рекомендациям, единственное радикальное лечение ПГПТ – хирургическое [24, 37, 59].

Длительное время традиционным хирургическим лечением являлась паратиреоидэктомия через поперечный доступ по Кохеру с двусторонней ревизией шеи, эксплорацией всех четырех ОЩЖ и удалением макроскопически измененных ОЩЖ независимо от результатов дооперационных визуализирующих методов [54]. Эффективность операции в руках опытных хирургов составляла 95 % [11, 33].

Благодаря совершенствованию методов предоперационной визуализации, введению ИМиПТГ и разработке минимально-инвазивных методик (в том числе эндоскопических), некоторое время назад традиционный подход сменился селективной паратиреоидэктомией при единственной аденоме ОЩЖ из минимального доступа [24, 37].

В настоящее время показанием к двусторонней ревизии шеи являются: отсутствие установленной локализации или конкордантности результатов методом «золотого стандарта»; невозможность удалить аденому ОЩЖ при проведении

малоинвазивного вмешательства; наличие ранее проведенных вмешательств на органах шеи; персистенция или рецидив ПГПТ [24, 33, 35, 44, 52, 63].

Для оценки радикальности проведенного оперативного лечения используется интраоперационный мониторинг интактного паратиреоидного гормона с применением критерия Miami, согласно которому уровень иПТГ после удаления аденомы должен снизиться на 50 % и более от наибольшего значения ПТГ либо за период наблюдения, либо от уровня ПТГ до удаления аденомы (Венские критерии) [52, 146]. Данный метод имеет высокие чувствительность (93,3 %) и специфичность (85,7 %) в оценке радикальности паратиреоидэктомии [29].

Множественное поражение ОЩЖ при ПГПТ является основной причиной неэффективности селективной паратиреоидэктомии [16,68]. В настоящее время для данной формы ПГПТ нет клинических рекомендаций и рандомизированных проспективных исследований, оценивающих результаты лечения. Консенсусный доклад Европейского общества эндокринных хирургов рекомендует при данном варианте заболевания придерживаться тактики оперативного лечения – двусторонней ревизии шеи с ИМиПТГ [204]. Если при солитарном поражении ОЩЖ ИМиПТГ в 90 % случаев позволяет судить о радикальности паратиреоидэктомии, то при множественном поражении в 20–45 % случаев это сделать невозможно [145, 163].

В связи с низкой точностью визуальных методов топической диагностики (по отдельности и в сочетании) и ИМиПТГ в выявлении множественного поражения ОЩЖ у пациентов с ПГПТ предлагается использование двусторонней ревизии шеи как рутинного метода оперативного лечения, который позволит снизить персистенцию заболевания [16, 35, 63, 140, 166, 167].

## 1.6 Резюме

Несмотря на все достижения в диагностике и лечении ПГПТ, множественное поражение ОЩЖ остается нерешенной проблемой в эндокринной

хирургии. Сложность клинико-лабораторного прогнозирования, низкая чувствительность методов визуализации, плохая оценка радикальности операции методом ИМиПТГ – составляющие проблемы множественного поражения при ППТ. В связи с этим необходимость изучения патогенетических механизмов, разработки новых методов предоперационной диагностики множественного поражения ОЦЖ представляется крайне актуальной задачей как для оптимизации хирургического лечения, так и для улучшения качества жизни пациентов этой группы в целом.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования: проспективное с ретроспективным сбором данных. Для ретроспективного анализа использована сплошная выборка из пациентов с ПГПТ, ВГПТ на заместительной почечной терапии программным гемодиализом и ТГПТ на заместительной почечной терапии трансплантацией почки.

В исследование вошло 208 пациентов, оперированных на базе торакального хирургического отделения ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница», за период с мая 2018 по июнь 2021 г.

Критерий включения – наличие показаний к хирургическому лечению ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ГД.

Показаниями к хирургическому лечению ПГПТ, в соответствии с клиническими рекомендациями, были: увеличение концентрации альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л выше верхней границы нормы; снижение уровня СКФ до и менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; наличие висцеральных проявлений ПГПТ (нефролитиаз); повышенная суточная экскреция кальция более 10 ммоль (400 мг) в сутки; снижение МПК в лучевой, бедренных костях или в позвонках до и менее –2,5 стандартных отклонений (SD, standard deviation) по T-критерию [15, 24, 37, 38, 59].

Показаниями к хирургическому лечению ВГПТ на ЗПТ ГД, в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов 2006 и 2013 гг. и Национальными рекомендациями по минеральным и костным нарушениям при ХБП Российского диализного общества 2011 г., было стойкое повышение уровня ПТГ более 800 пг/мл в сочетании с: повышенным уровнем кальция в сыворотке крови; ростом величины произведения кальция на фосфор в сыворотке крови до 6,0–6,9 ммоль/л или выше в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей, несмотря на ограничение потребления фосфатов; прогрессирующим поражением скелета, вызванным ВГПТ; постоянным,

мучительным, не поддающимся обычным методам лечения кожным зудом; кальцифилаксией [8, 14, 15, 89].

Показаниями к хирургическому лечению ТГПТ на ЗПТ ТП были: тяжелая гиперкальциемия (сывороточный кальций  $> 3,0$  ммоль/л или 12 мг/дл); стойкая гиперкальциемия (сывороточный кальций  $> 2,85$  ммоль/л или 10,2 мг/дл); остеопороз (снижение МПК в лучевой, бедренных костях или в позвонках до и менее  $-2,5$  SD по Т-критерию); клинически выраженный ГПТ, сопровождающийся усталостью, кожным зудом, болью в костях или патологическими переломами костей, язвенной болезнью, изменениями психического статуса, наличием мочекаменной болезни в анамнезе [15, 147, 205].

Критериями исключения стали:

1. Возраст моложе 40 лет в сочетании с ПГПТ.
2. Наличие абсолютных противопоказаний к оперативному лечению:
  - острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, стенокардия 4-го функционального класса, перенесенный инфаркт миокарда и инсульт мозга давностью менее 6 месяцев;
  - острые гнойные и инфекционные заболевания;
  - декомпенсация хронических заболеваний (сахарный диабет, цирроз печени, гематологические, аутоиммунные и пульмонологические заболевания).
3. Отказ больного от операции.
4. Отказ пациента от участия в исследовании.

Основной группой являлись пациенты с ПГПТ и множественным поражением ОЦЖ ( $n = 34$ ), в том числе 21 пациент из ретроспективного этапа и 13 из проспективного. Группу сравнения 1 составили пациенты с ПГПТ и солитарным поражением ОЦЖ ( $n = 95$ ), в том числе 44 пациента из ретроспективного этапа и 51 из проспективного. Группу сравнения 2 составили пациенты с ВГПТ на ЗПТ ГД ( $n = 69$ ), в том числе 35 пациентов из ретроспективного этапа и 34 из проспективного. Группу сравнения 3 составили пациенты с ТГПТ на ЗПТ ТП ( $n = 10$ ), в том числе 8 пациентов из ретроспективного этапа и 2 из проспективного.

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

Работа является итогом научных исследований, выполненных автором в соответствии с индивидуальным планом аспиранта и планом научно-исследовательской работы ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (НИР 063 «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии», сроки выполнения 2013–2021 гг. и «Персонализированный подход к профилактике и коррекции полиорганной дисфункции в лечении хирургических заболеваний», сроки выполнения 2022–2026 гг.).

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (протокол № 8 от 23.12.2019).

## 2.1 Характеристика наблюдений

### 2.1.1 Характеристика наблюдений клинического исследования

Клинический раздел состоит из ретроспективного и проспективного этапов (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Дизайн клинического исследования

Группы исследования	Ретроспективный этап ( $n = 108$ (100 %))	Проспективный этап ( $n = 100$ (100 %))
Основная группа – ПГПТ с множественным поражением ОЦЖ ( $n = 34$ )	21 (19,4 %)	13 (13 %)
Группа сравнения 1 – ПГПТ с солитарным поражением ОЦЖ ( $n = 95$ )	44 (40,7 %)	51 (51 %)
Группа сравнения 2 – ВГПТ на ЗПТ ГД ( $n = 69$ )	35 (32,3 %)	34 (34 %)
Группа сравнения 3 – ТГПТ на ЗПТ ТП ( $n = 10$ )	8 (7,6 %)	2 (2 %)

Ретроспективный этап включает сплошную выборку из 108 пациентов с ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП независимо от пола и возраста.

Основной группой являлись 21 пациент с ПГПТ и множественным поражением ОЦЖ. Группа сравнения 1 – 44 пациента с ПГПТ и солитарным поражением ОЦЖ. Группа сравнения 2 – 35 пациентов с ВГПТ на ЗПТ ГД. Группа сравнения 3 – 8 пациентов с ТГПТ на ЗПТ ТП.

Перспективный этап включает сплошную выборку из 100 пациентов с ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП независимо от пола и возраста. Основной группой были 13 пациентов с ПГПТ и множественным поражением ОЦЖ. Группа сравнения 1 – 51 пациента с ПГПТ и солитарным поражением ОЦЖ. Группа сравнения 2 – 34 пациента с ВГПТ на ЗПТ ГД. Группа сравнения 3 – 2 пациента с ТГПТ на ЗПТ ТП.

Множественным поражением ОЦЖ при ПГПТ считали удаление более одной патологически измененной ОЦЖ или выявление персистенции (рецидива) после удаления хотя бы одной патологически измененной ОЦЖ [16, 68, 82].

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). Соотношение женщин и мужчин 4,5:1. В основной группе женщин было 30 (88,3 %), медиана возраста – 63 (58; 67) года. В группе сравнения 1 женщин – 85 (89,5 %), медиана возраста – 61 (56; 67) год; в группе сравнения 2 женщин – 38 (55 %), медиана возраста – 52,5 (40,5; 61,0) года; в группе сравнения 3 женщин – 8 (80 %), медиана возраста – 61,5 (56; 65) года.

Общая характеристика сопутствующей патологии представлена в таблице 2.2.

Преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, неврологическая и эндокринологическая патология, причем сочетание 3 и более болезней у одного пациента наблюдалась более чем в половине больных в каждой из групп.



Таблица 2.2 – Общая характеристика сопутствующей патологии

Патология	Основная группа (n = 34 (100 %))	Группа сравнения 1 (n = 95 (100 %))	Группа сравнения 2 (n = 69 (100 %))	Группа сравнения 3 (n = 10 (100 %))
Гипертоническая болезнь	27 (80 %)	85 (89,5 %)	55 (79,7 %)	8 (80 %)
Энцефалопатия смешанная	20 (58,8 %)	49 (51,5 %)	38 (55,1 %)	6 (60 %)
Ишемическая болезнь сердца	17 (50 %)	44 (46,3 %)	25 (36,2 %)	3 (30 %)
Алиментарно-конституциональное ожирение	18 (52,9 %)	43 (45,2 %)	30 (44,4 %)	4 (40 %)
Многоузловой зоб	12 (35,3 %)	27 (28,4 %)	15 (22,2 %)	0
Аутоиммунный тиреоидит	10 (29,4 %)	23 (24,2 %)	11 (15,9 %)	1 (10 %)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	10 (29,4 %)	29 (30,5 %)	21 (30,4 %)	0
Сахарный диабет 2-го типа	11 (32,3 %)	29 (30,5 %)	16 (23,1 %)	2 (20 %)
Кисты почек	7 (20,5 %)	15 (15,8 %)	16 (23,1 %)	2 (20 %)
Хронический вирусный гепатит С	2 (5,8 %)	4 (4,2 %)	11 (15,9 %)	1 (10 %)
Онкопатология	3 (8,8 %)	8 (8,4 %)	3 (4,3 %)	0
Бронхиальная астма	2 (5,8 %)	7 (7,3 %)	3 (4,3 %)	0
Желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит	5 (14,7 %)	15 (15,8 %)	9 (13,1 %)	0
Сочетание 3 и более патологий у одного пациента	21 (61,7 %)	56 (61 %)	42 (60,8 %)	7 (70 %)

### 2.1.2 Характеристика наблюдений морфологического и иммуногистохимического исследований

Пациентов для проведения морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований выделяли из общего числа наблюдений случайным образом. В исследование включено 69 пациентов. Морфологический материал ткани ОЩЖ получен в ходе оперативных вмешательств пациентам по поводу ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП. В раздел включены результаты световой микроскопии и иммуногистохимической окраски 140 препаратов ткани околощитовидных желез на кальций- (CaSR) и витамин D- (VDR) чувствительные рецепторы.

Основной группой являлись пациенты с ПГПТ и множественным поражением ОЦЖ ( $n_{\text{пациентов}} = 18$ ;  $n_{\text{препаратов}} = 31$ ). Группа сравнения 1 – пациенты с ПГПТ и солитарным поражением ОЦЖ ( $n_{\text{пациентов}} = 26$ ;  $n_{\text{препаратов}} = 26$ ). Группа сравнения 2 – пациенты с ВГПТ на ЗПТ ГД ( $n_{\text{пациентов}} = 15$ ;  $n_{\text{препаратов}} = 48$ ). Группа сравнения 3 – пациенты с ТГПТ на ЗПТ ТП ( $n_{\text{пациентов}} = 10$ ;  $n_{\text{препаратов}} = 30$ ). Контрольная группа – 5 препаратов неизменной ткани ОЦЖ, взятой в результате биопсии интактной ОЦЖ у пациентов с солитарной аденомой (ПГПТ) и уровнем СКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, признанные патологоанатомом нормальной тканью ОЦЖ.

Дизайн морфологического и иммуногистохимического исследований представлен в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Дизайн морфологического и иммуногистохимического исследований

Группы исследования	Кол-во ОЦЖ, взятых от одного пациента		Кол-во препаратов, покрашенных на CaSR и VDR ( $n_{\text{препаратов}} = 140$ (100 %))
	кол-во ОЦЖ	кол-во пациентов	
Основная группа – множественное поражение ОЦЖ при ПГПТ ( $n_{\text{пациентов}} = 18$ (100 %))	1*	8 (42,1 %) *	8 (5,9 %) *
	2	10 (52,6 %)	20 (14,8 %)
	3	1 (5,3 %)	3 (2,2 %)
Группа сравнения 1 – солитарное поражение ОЦЖ при ПГПТ ( $n_{\text{пациентов}} = 26$ (100 %))	1	26 (100 %)	26 (18,4 %)
	2	1 (6,8 %)	2 (1,65 %)
	3	10 (66,6 %)	30 (22,2 %)
Группа сравнения 2 – ВГПТ на ЗПТ ГД ( $n_{\text{пациентов}} = 15$ (100 %))	4	4 (26,6 %)	16 (11,8 %)
	2	1 (10 %)	2 (1,65 %)
	3	7 (70 %)	21 (15,5 %)
Группа сравнения 3 – ТГПТ на ЗПТ ТП ( $n_{\text{пациентов}} = 10$ (100 %))	4	2 (20 %)	8 (5,9 %)
	1	5 (100 %)	5 (3,7 %)
	Неизменная ткань ОЦЖ, взятая в результате интраоперационной биопсии интактной ОЦЖ у пациентов с солитарным поражением ОЦЖ и СКФ $> 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ( $n_{\text{пациентов}} = 5$ (100 %))		

Примечание: \* – в основной группе у 8 пациентов на ИГХ исследование взята 1 ОЦЖ, поскольку множественное поражение установлено в послеоперационном периоде

### 2.1.3 Характеристика наблюдений исследования качества жизни

Изучены показатели качества жизни 100 пациентов из сплошной выборки проспективного этапа клинического исследования до и после хирургического лечения за период с декабря 2019 по июнь 2021 г.

Показатели качества жизни больных сравнивали с показателями качества жизни населения Иркутской области из запатентованной базы данных [89]. Для отбора жителей региона сопоставимых по полу и возрасту была использована сплошная выборка с ограничением по возрасту от 55 до 70 лет для пациентов с ПГПТ, от 35 до 60 лет – для пациентов с ВГПТ на ЗПТ ГД, от 55 до 65 лет – для пациентов с ТГПТ на ЗПТ ТП.

Дизайн исследования показателей качества жизни представлен в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Дизайн исследования показателей качества жизни

Группы исследования	Количество пациентов ( <i>n</i> = 100 (100 %))
Основная группа – ПГПТ с множественным поражением ОЦЖ ( <i>n</i> = 31)	13 (13 %)
Группа сравнения 1 – ПГПТ с солитарным поражением ОЦЖ ( <i>n</i> = 95)	51 (15 %)
Группа сравнения 2 – ВГПТ на ЗПТ ТП ( <i>n</i> = 72)	34 (34 %)
Группа сравнения 3 – ТГПТ на ЗПТ ГД ( <i>n</i> = 10)	2 (2 %)

В исследовании преобладали женщины – 72 (72 %); соотношение женщин и мужчин составило 3,5:1. Возраст варьировал от 21 до 75 лет (медиана – 58 (49; 64) лет). В основной группе женщин было 12 (92 %), медиана возраста – 60 (56; 66) лет. В группе сравнения 1 женщин – 44 (86 %), медиана возраста – 61 (56; 67) год; в группе сравнения 2 женщин – 14 (41 %), медиана возраста – 52 (36; 57) года; в группе сравнения 3 женщин – 2 (100 %), медиана возраста – 61,5 (56; 65) года.

Общая характеристика сопутствующей патологии пациентов, включенных в исследование качества жизни, представлена в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Общая характеристика сопутствующей патологии пациентов, включенных в исследование качества жизни

Патология	Основная группа – множественное поражение ОЦЖ при ПГПТ (n = 13 (100 %))	Группа сравнения 1 – солитарное поражение ОЦЖ при ПГПТ (n = 51 (100 %))	Группа сравнения 2 – ВГПТ на фоне ХБП (n = 34 (100 %))	Группа сравнения 3 – ТГПТ после ТП (n = 2 (100 %))
Гипертоническая болезнь	10 (76,9 %)	41 (80,4 %)	27 (79,4 %)	2 (100 %)
Энцефалопатия смешанная	8 (61,5 %)	34 (66,6 %)	26 (76,4 %)	2 (100 %)
Ишемическая болезнь сердца	5 (38,46 %)	20 (39,2 %)	8 (23,52 %)	1 (50 %)
Алиментарно-конституциональное ожирение	7 (53,8 %)	24 (47 %)	18 (52,9 %)	1 (50 %)
Многоузловой зоб	4 (26,6 %)	16 (31,4 %)	8 (23,52 %)	0
Аутоиммунный тиреоидит	5 (30,76 %)	21 (41,2 %)	11 (32,3 %)	0
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	3 (23 %)	15 (29,5 %)	7 (20,5 %)	0
Сахарный диабет 2-го типа	4 (30,7 %)	14 (27,4 %)	9 (26,4 %)	1 (50 %)
Кисты почек	3 (23 %)	12 (23,5 %)	7 (20,5 %)	1 (50 %)
Хронический вирусный гепатит С	0	2 (3,9 %)	6 (17,6 %)	0
Онкопатология	1 (7,6 %)	3 (5,8 %)	1 (2,89 %)	0
Бронхиальная астма	1 (7,6 %)	4 (7,8 %)	1 (2,89 %)	0
Желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит	2 (15,38 %)	10 (19,6 %)	5 (14,7 %)	0
Сочетание 3 и более патологий у одного пациента	9 (69,2 %)	32 (62,7 %)	24 (70,5 %)	1 (60 %)

Преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, неврологическая и эндокринологическая патологии, причем сочетание трех и более болезней у одного пациента наблюдалось более чем у половины больных в каждой из групп.

## 2.2 Общая характеристика методов исследования

Все клинические, лабораторные и инструментальные манипуляции, а также оперативные вмешательства выполнены на базе отделения торакальной хирургии ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница» (заведующий отделением – к.м.н. В.Н. Махутов; главный врач – к.м.н. П.Е. Дудин).

Морфологические исследования выполнены на базе отделения общей патологии ГБУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро» (начальник бюро – к.м.н. О.В. Каня; заведующая отделением – Д.В. Белых).

Иммуногистохимические исследования выполнены на базе научно-лабораторного отдела ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (директор – д.м.н., профессор В.А. Сороковиков; заведующий – д.м.н. М.Г. Шурыгин).

### 2.2.1 Клинические исследования

Проводили сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, физикальное обследование.

### 2.2.2 Лабораторные исследования

Биохимические и гормональные исследования проводили в лаборатории ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница» (заведующая – к.м.н. Л.Б. Корякина).

Исследованы: общий и ионизированный кальций (ммоль/л); фосфор (ммоль/л); креатинин (ммоль/л); мочевины (ммоль/л); экскреция кальция в суточной моче (ммоль/сут.); альбумин (г/л); витамин D (нг/мл); ПТГ (пг/мл). Уровни данных показателей получены с использованием электролитного анализатора EasyLyte (Medica Corp., США), биохимического анализатора Cobas 8000 (Roche Diagnostics GmbH, Германия) и иммунохемилюминесцентного анализатора Immulite 1000 (Siemens, Германия).

Для расчета СКФ использовали формулу СКD-EPI (2011) (KDIGO, 2012). Для расчета альбумин-скорректированного кальция использовали формулу Пейна, где альбумин-скорректированный кальций = уровень общего кальция крови (ммоль/л) + 0,02 × уровень альбумина крови (г/л) [144].

### 2.2.3 Инструментальные исследования

Анатомические особенности ОЦЖ определяли по данным ультразвукового исследования аппаратом Logiq S8 (GE Healthcare, США) и двухфазной сцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией на аппарате Discovery NM/CT 670 (GE Healthcare, США). При подозрении на множественное поражение ОЦЖ дополнительно проводилась МСКТ шеи с внутривенным усилением аппаратом Somatom Definition AS (Siemens, Германия).

Для определения спектра и тяжести костных нарушений с количественной оценкой МПК трех отделов выполняли остеосцинтиграфию с использованием радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -пирфотеха на аппарате Diasam (Siemens, Германия).

Для определения спектра и тяжести патологии почек выполняли ультразвуковое исследование почек и забрюшинного пространства. Для определения оценки состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта проводили эзофагодуоденоскопию.

Послеоперационный осмотр подвижности голосовых складок исследовали врачи-эндоскописты эндоскопического отделения ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница» (заведующий – Е.В. Храмцов) с использованием гибкого фиброэндоскопа Olympus BF-40 (Olympus, Япония). Оценку результатов проводили врачи-оториноларингологи оториноларингологического отделения ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница» (заведующий – к.м.н. Ш.Д. Исхаков)

## 2.2.4 Морфологические и иммуногистохимические исследования

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

Основываясь на литературных данных о патологической морфологии ОЩЖ, использовали следующие структурные компоненты для оценки закономерности морфологических изменений ОЩЖ при различных видах гиперпаратиреоза (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Структурные компоненты морфологического строения околощитовидной железы

Отдел ОЩЖ	Компонент	Оценка
Строма	Капсула	Наличие/отсутствие
	Ободок неизменной ткани	Наличие/отсутствие
Паренхима	Однородность клеточного состава	Да/нет
	Преобладающий тип клеток	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Главные активные (темные)</li> <li>• Главные неактивные (светлые)</li> </ul>
	Наличие адипоцитов	Да/нет
	Наличие узлов клеток с четкими соединительнотканными границами	Да/нет

Для проведения иммуногистохимического исследования использовали парафиновые срезы ткани ОЩЖ. В своей работе мы применяли непрямой метод ИГХ исследования, 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. N Ab137408), рабочее разведение 1:200.

2. Антитела к VitD – rabbit polyclonal IgG (Abcam Anti-Vitamine D Receptor antibody, Cat. N 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 RE 7140-K).

Иммуногистохимическое исследование выполняли в соответствии с протоколом, предлагаемым производителем первичных антител Abcam [139].

Микроскопическое исследование окрашенных препаратов проводили с использованием светового микроскопа Carl Zeiss Axio Vert. A1 (Carl Zeiss, Германия). В качестве регистратора использовали камеру AxioCam ICc5 (Carl Zeiss, Германия) с использованием программного обеспечения CarlZeiss Zen 2.3 (Carl Zeiss, Германия).

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 (Рисунок 2.1). Анализ проводился тремя независимыми исследователями с подсчетом среднего результата.

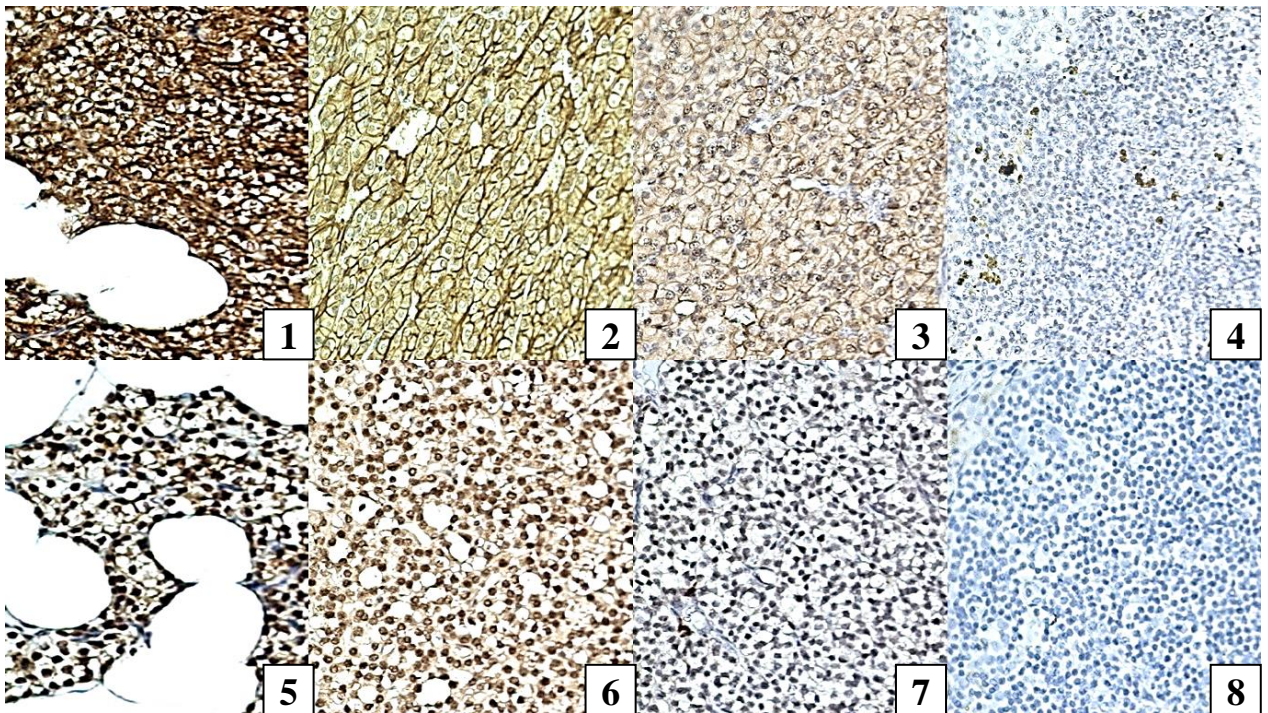


Рисунок 2.1 – Качественный анализ экспрессии CaSR и VDR, основанный на интенсивности окраски: CaSR (1–4) экспрессируется в основном на межклеточной границе паратиреоцитов; VDR (5–8) экспрессируется в основном в ядре. Степени окраски: 1, 5 – 3-я степень; 2, 6 – 2-я степень; 3, 7 – 1-я степень; 4, 8 – 0-я степень



### 2.2.5 Исследование показателей качества жизни

Оценка качества жизни (КЖ) пациентов до и после лечения проведено методом анкетирования. Использовали русскоязычную версию общего опросника SF-36 (Short Form 36) [199]. Рассчитывали стандартизированные показатели по 8 шкалам с последующим определением общего физического и психологического компонентов здоровья [19, 60].

В таблице 2.7 представлено количество пациентов на разных сроках анкетирования.

Таблица 2.7 – Количество пациентов на разных сроках анкетирования

Срок анкетирования	Основная группа (n = 13 (100 %))	Группа сравнения 1 (n = 51 (100 %))	Группа сравнения 2 (n = 34 (100 %))	Группа сравнения 3 (n = 2 (100 %))
За 1 сутки до операции	13 (100 %)	51 (100 %)	34 (100 %)	2 (100 %)
До 6 месяцев после операции	1 (7,7 %)	3 (5,9 %)	5 (14,7 %)	–
До 1 года после операции	2 (15,4 %)	14 (27,5 %)	4 (11,8 %)	2 (100 %)
Свыше 1 года после операции	10 (76,9 %)	34 (66,6 %)	25 (73,5 %)	–

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.

Результаты представляли в виде балльной оценки по 8 шкалам, включающим следующие домены:

- физическое функционирование (PFст., Physical Functioning);
- ролевая деятельность (RPст., Role-Physical Functioning);
- телесная боль (BPст., Bodily Pain);
- общее здоровье (GHст., General Health);
- жизнеспособность (VTст., Vitality);
- социальное функционирование (SFст., Social Functioning);

- эмоциональное состояние (REст., Role-Emotional);
- психическое здоровье (MeHст., Mental Health).

Более высокий показатель по шкале (от 0 до 100) соответствовал более высокому показателю КЖ. Затем шкалы формировались в два показателя, отражающие «физический компонент здоровья» (PHст.) и «психологический компонент здоровья» (MHст.).

Показатели КЖ больных сравнивали с аналогичными в популяции населения Иркутской области (сплошная выборка соответствующего пола и возраста из базы данных) [17]. 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 ППТ и ТПТ на ЗПТ ТП и 35–60 лет для ВПТ на ЗПТ ГД (Таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Стандартизированные показатели качества жизни жителей Иркутской области с ограничением по полу и возрасту

Компоненты	Жители Иркутской области		
	Количество жителей	219 (100 %)	157 (100 %)
	Количество женщин	201 (92 %)	24 (15 %)
	Возраст	60,0 (56,0; 67,0)	52,0 (36,0; 57,0)
Показатели качества жизни			
Физический компонент здоровья	PFст.	55,14 (51,18; 57,12)	53,16 (47,21; 57,12)
	RFст.	60,90 (49,10; 60,90)	55,0 (43,20; 60,90)
	VPст.	34,27 (26,66; 41,88)	38,08 (30,46; 45,69)
	GHст.	49,19 (46,61; 51,77)	49,19 (46,61; 51,77)
	PHст.	47,06 (44,30; 49,66)	46,38 (41,69; 49,26)
Психологический компонент здоровья	VTст	47,66 (47,66; 52,20)	49,92 (47,65; 52,20)
	SFст	41,60 (36,26; 41,60)	41,60 (36,26; 41,60)
	REст	52,24 (44,30; 60,19)	52,24 (44,30; 60,19)
	MeHст	52,59 (48,58; 54,59)	52,59 (48,58; 54,59)
	MHст	42,54(37,07; 46,48)	41,73 (37,18; 45,49)

Для определения процентного эквивалента КЖ до и после операции в исследуемых группах проводили сравнение полученных значений показателей физического и психологического компонента здоровья с аналогичными показателями у популяции населения Иркутской области.

Для оценки динамики улучшения КЖ после операции использовали коэффициент динамики качества жизни [46]:

$$K = \frac{A \text{ после операции} - A \text{ до операции}}{A \text{ до операции}} \times 100 \%,$$

где  $A$  – показатель качества жизни.

### 2.3 Характеристика оперативных вмешательств

Применяли традиционный подход к оперативному лечению с использованием нескольких вариантов удаления ОЩЖ из шейного доступа [72, 84]. За основу хирургических операций принимали их стандартные технологии выполнения, изменяя некоторые детали в зависимости от ситуационных особенностей [108, 109, 197, 205, 207, 219, 224]. Данные методики операций применяются в нашей клинике с 2005 г. Некоторые технические особенности выполняемых операций описаны в кандидатской диссертации А.В. Жаркой [15], охватывающей период 2005–2014 гг.

Доступ. Все операции выполнялись под эндотрахеальным наркозом в положении пациента на спине с умеренным запрокидыванием головы назад. Выполнялся поперечный разрез кожи по Кохеру. Рассекали подкожную мышцу шеи с выделением медиальных краев грудино-ключично-сосцевидных мышц. В продольном направлении пересекали белую линию шеи, разъединяя грудинно-подъязычные и грудинно-щитовидные мышцы и достигая щитовидной железы [15].

Методика селективной ПТЭ с односторонней ревизией шеи [109]. После доступа к щитовидной железе операцию выполняли на стороне поражения, установленной по результатам топической предоперационной диагностики.

Мобилизацию латеральной поверхности щитовидной железы начинали у нижнего полюса. Вдоль предполагаемого хода возвратного гортанного нерва (ВГН) разделяли ткани до момента его визуализации. Последний выделяли на всем протяжении с взятием его на эластичный турникет или без него. По задней поверхности доли щитовидной железы визуализировали увеличенную околотитовидную железу, которую выделяли и удаляли.

Методика двойной ПТЭ с односторонней ревизией шеи [219, 224]. После выделения ВГН проводили интраоперационную эксплорацию ОЩЖ в местах их типичной локализации. Считали, что верхняя железа располагается дорсально по отношению к нерву, а нижняя – вентрально. При отсутствии визуализации обеих ОЩЖ продолжали поиск мест эктопического расположения с ревизией клетчатки шеи (за пищеводом, перед трахеей) и средостения (тиреотимические связки, верхние рога вилочковой железы) [15]. Проводили макроскопическую оценку найденных желез с решением вопроса о наличии патологических изменений в них. При положительном решении обе ОЩЖ удаляли.

Методика субтотальной ПТЭ с двусторонней ревизией шеи [11, 205]. После доступа к щитовидной железе последовательно с обеих сторон мобилизовали ее латеральные поверхности с визуализацией и выделением ВГН. Эксплорацию ОЩЖ выполняли вышеописанным способом. Стремилась к визуализации всех четырех желез. После их макроскопической оценки принимали решение об оставлении целой наименее неизменной ОЩЖ или ее части размером около 5 или 6 мм<sup>3</sup> (около 60 мг) [15]. Остальные железы удаляли.

Методика тотальной ПТЭ [180, 197, 207]. Эксплорацию ОЩЖ выполняли вышеописанным способом. После завершения поиска все найденные железы удаляли – I тип тотальной ПТЭ [198]. В ряде случаев удаление всех желез дополняли иссечение клетчатки шеи и верхнего средостения – II тип тотальной ПТЭ [15, 207]. Зона диссекции клетчатки включала пространство в следующих границах: краниально – от гортани и глотки; медиально – вдоль трахеи и пищевода; латерально – от общей сонной артерии до дуги аорты слева и плечевого ствола справа; каудально – передне-верхнее средостение

с верхними рогами вилочковой железы. После завершения иссечения клетчатки и удаления желез проводили их макроскопическую оценку. Наименее неизмененную ОЩЖ или ее часть размером  $5 \times 5$  мм трансплантировали по методу Уэллса [15, 232].

Завершение операции. После контроля целостности ВГН и гемостаза дренировали зону операции с помощью силиконового трубчатого дренажа способом Петрова – Винника. Сшивали грудинно-подъязычные мышцы, восстанавливая белую линию шеи. Заканчивая операцию, накладывали швы на подкожную мышцу шеи. Кожу зашивали внутрикожно [15].

При эктопическом расположении нижних ОЩЖ в передне-верхнем средостении ПТЭ выполнялась по разработанной методике оригинальной методике, которая осуществляется следующим образом [80]. После доступа в передневерхнее средостение цервикотомией по Кохеру под визуальным контролем и сохранением целостности трахеи, нижних щитовидных артерий и ВГН тупым путем с обеих сторон выделяют и мобилизуют тиреотимические связки. Дистальные части выделенных тиреотимических связок берут на зажимы Бильрота и отделяют эти части от нижних полюсов щитовидной железы. Далее под визуальным контролем правой плечеголовной вены путем одномоментной последовательной двусторонней тракции кверху дистальных частей тиреотимических связок за зажимы Бильрота проводят мобилизацию верхних рогов тимуса с эктопированными нижними ОЩЖ. Последние захватывают окончатые зажимы Люэра, на которых лигируют питающие железы сосуды, после железы удаляют. Далее проводят послойное ушивание операционной раны.

#### Интраоперационный мониторинг уровня паратиреоидного гормона

Все варианты удаления ОЩЖ выполнялись под контролем интраоперационного мониторинга уровня ПТГ.

Цель ИМиПТГ при ПГПТ – оценка радикальности вмешательства и решение вопроса о необходимости двусторонней ревизии шеи (при селективной и односторонней двойной ПТЭ). Оценивали три пробы уровня ПТГ крови: перед

разрезом кожи шеи, после мобилизации патологически измененной железы и через 10 минут после удаления [68]. При падении уровня паратгормона на 50 % и более в пробе, взятой через 10 минут после удаления патологической железы, по сравнению с базовым значением вмешательство признавали радикальным, ДРШ не проводилась (критерий Miami) [68, 98]. Если снижения уровня ПТГ не было, то выполняли ДРШ, стремясь к поиску и визуализации всех ОЦЖ с возможным выявлением множественного поражения.

Цель ИМиПТГ при ВГПТ и ТГПТ – оценка радикальности объема операции для достижения целевых значений ПТГ и решения вопроса о необходимости поиска эктопически расположенных желез. Сравнивали уровни ПТГ в крови, взятых в следующих временных промежутках: до кожного разреза и через 10 минут после удаления четырех желез в случае тотальной и 3,5 минуты – при субтотальной ПТЭ. При падении уровня ПТГ на 50 % [218],  $\geq 70$  % [210] в пробе, взятой через 10 минут после удаления желез, по сравнению с базовым значением результат операции достигнут, поиск эктопически расположенных ОЦЖ не проводился [68]. Если снижения уровня ПТГ не было, то продолжали ревизию шеи и осматривали все возможные места атипичного расположения желез.

#### Ведение пациентов в послеоперационном периоде

После оперативного лечения первичного и третичного гиперпаратиреоза больные пробуждались в операционной и для дальнейшего наблюдения переводились в палатный блок отделения торакальной хирургии, после вторичного – в отделение реанимации с последующим переводом в палатный блок на вторые сутки.

В случае развития в раннем послеоперационном периоде клинической картины гипокальциемии со снижением уровня ионизированного кальция  $\leq 0,9$  ммоль/л назначалось внутривенное введение 10%-го раствора глюконата кальция.

Со вторых суток после операции заместительная терапия подбиралась с учетом уровня альбумин-скорректированного кальция с использованием

таблетированных препаратов: альфакальцидол (от 1 до 4 мкг в сутки) и карбоната кальция (от 2 до 8 г в сутки) [15].

Трубчатый дренаж после односторонней ревизии шеи удаляли на 3–4-е сутки, в случае двусторонней – на 4–6-е сутки после операции.

Внутрикожный шов снимали на 7–12-е сутки после операции. Медиана длительности госпитализации при ПГПТ и ТГПТ составила 8,5 (7; 10,5) дня, при ВГПТ – 10,5 (9; 13,5) дня [15].

## 2.4 Методы оценки результатов хирургического лечения

### Оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения

Эффективность выполненного оперативного лечения оценивали по уровню ПТГ и альбумин-скорректированного кальция. Данные показатели изучались на 1-е сутки после операции, к моменту выписки, через 3 и 6 месяцев, а также через 1 год после оперативного лечения [16,68].

Критерием эффективности оперативного лечения при ПГПТ было снижение уровня кальция, скорректированного по альбумину, до референсных значений или до гипокальциемии со снижением уровня паратгормона до референсных значений; при ВГПТ – снижение уровня паратиреоидного гормона до целевых значений (150–300 пг/мл) или до гипопаратиреоза; при ТГПТ – снижение уровня кальция, скорректированного по альбумину, до референсных значений или до гипокальциемии со снижением уровня ПТГ до целевых значений в зависимости от почечной функции. При отсутствии достижения вышеописанных показателей хирургическое лечение считалось неэффективным.

При сохранении уровня ПТГ выше верхней границы нормы при нормальном или низконормальном уровне кальция крови проводили пробу с альфакальцидолом [24, 37, 85]. Если в сроке от 5–7 дней до 1 месяца приема препарата происходит нормализация уровня ПТГ при уровне кальция в крови, в референтном диапазоне диагностировался вторичный ГПТ вследствие недостаточности или дефицита витамина D. Если наблюдалось отсутствие

снижения уровня паратгормона с возможным развитием гиперкальциемии, диагностировалась персистенция ПГПТ.

Персистенцией ПГПТ и ТГПТ на ЗПТ ТП считали сохранение повышенного уровня ПТГ в сочетании с гиперкальциемией сразу после операции или в течение 6 месяцев после нее [32, 68]. Персистенцией ВГПТ на ЗПТ ГД считали превышение целевого уровня ПТГ (600 пг/мл) [68, 150], рецидивом заболевания – появление признаков заболевания через 6 и более месяцев после операции [32, 68].

Транзиторной послеоперационной гипокальциемией считали падение уровня альбумин-скорректированного кальция крови ниже нижней границы референсных значений и сохраняющееся до 6 месяцев с восстановлением нормокальциемии. Стойкой послеоперационной гипокальциемией считали снижение уровня кальция крови ниже нижней границы референсных значений, которое сохраняется спустя 6 месяцев после оперативного лечения.

Транзиторным послеоперационным гипопаратиреозом считали снижение уровня ПТГ ниже референсных значений в сочетании с гипокальциемией в течение не более чем 6 месяцев после операции. Стойким послеоперационным гипопаратиреозом считали стойкую гипокальциемию в сочетании с уровнем ПТГ ниже референсных значений спустя 6 месяцев и более после хирургического лечения.

Парезом гортани считали временное нарушение подвижности мышц гортани длительностью до 6 месяцев. Параличом гортани считали стойкое нарушение подвижности мышц гортани, которое сохраняется спустя 6 месяцев после операции.

## 2.5 Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США).



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. Значимость различий таких данных определена с использованием критериев Пирсона ( $\chi^2$ ), Йетса и точного критерия Фишера для четырехпольной таблицы.

Корреляционный анализ выполнен с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $R_s$ ). Многофакторный нелинейный анализ (логистическая регрессия и фиксированная нелинейная регрессия) проведен для выявления причинно-следственных связей. Последовательно тестировались предикторные свойства различных факторов, достигая статистически значимой модели с максимальным коэффициентом детерминации. На полученной модели изучены регрессионные коэффициенты отдельных факторов ( $\beta$ ) и их статическая значимость ( $p$ ).

В соответствии с требованиями CONSORT оценивали информативность и разрешающую способность диагностического метода с определением его чувствительности, специфичности, эффективности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата.

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [67].

### ГЛАВА 3 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

#### 3.1 Закономерности морфологического строения околощитовидных желез при различных видах гиперпаратиреоза

Для оценки морфологических особенностей тканей ОЩЖ, полученных в ходе оперативного лечения пациентов с ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП, первым этапом совместно с врачом-патологоанатомом высшей квалификационной категории ГБУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро» Е.В. Рожанской выполнено гистологическое исследование.

Первым шагом все препараты тканей ОЩЖ распределяли в зависимости от патоморфологических изменений на три группы: аденома, гиперплазия и нормальное строение ОЩЖ.

Критерии аденомы: наличие ободка неизменной ткани железы, клетки которого находятся в неактивной фазе (светлые главные), и капсулы, которая окружает единый опухолевый узел с гомогенным клеточным составом паренхимы, представленный одним типом клеток; отсутствие в паренхиме адипоцитов.

Критерии гиперплазии: отсутствие ободка неизменной ткани и капсулы; гетерогенность клеточного состава паренхимы и присутствие в ней адипоцитов; формирование узлов клеток с четкими соединительнотканными границами.

Вторым шагом для уточнения характера гиперплазии выделяли три типа: диффузная, диффузно-узловая и узловая [134, 135].

Диффузный тип гиперплазии характеризуется равномерным увеличением количества клеток всей паренхимы железы с сохранением нормального дольчатого строения. При диффузно-узловом типе гиперплазии нарушается

дольчатая структура паренхимы железы с формированием множества инкапсулированных узлов клеток. Узловой («псевдо-аденома», по автору) тип гиперплазии представлен единым крупным узлом равномерно пролиферирующих паренхиматозных клеток, напоминающий аденому при ПГПТ и преобладающий над остальной диффузно гиперплазированной тканью ОЦЖ

В таблице 3.1 представлена структура морфологических изменений ОЦЖ в основной группе и в группах сравнения.

Таблица 3.1 – Структура морфологических изменений околощитовидных желез в основной группе и в группах сравнения

Группы исследования	Морфологическая основа	Количество препаратов, <i>n</i> (%) [95% ДИ]
Основная группа: <i>n</i> <sub>пациентов</sub> = 18 (100 %) <i>n</i> <sub>препаратов</sub> = 31 (100 %)	Гиперплазия	25 (80,6 %) [62,5–92,5]
	Аденома	6 (19,4 %) [7,4–37]
Группа сравнения 1: <i>n</i> <sub>пациентов</sub> = 26 (100 %) <i>n</i> <sub>препаратов</sub> = 31 (100 %)	Аденома	26 (100 %) [86,7–100,0]
	Биопсия: нормальное строение	5 (100 %) [47,8–100,0]
Группа сравнения 2: <i>n</i> <sub>пациентов</sub> = 15 (100 %) <i>n</i> <sub>препаратов</sub> = 48 (100 %)	Гиперплазия	48 (100 %) [92,6–100,0]
Группа сравнения 3: <i>n</i> <sub>пациентов</sub> = 10 (100 %) <i>n</i> <sub>препаратов</sub> = 30 (100 %)	Гиперплазия	30 (100 %) [88,4–100,0]

Из таблицы 3.1 видно, что после первого шага гистологического исследования морфологическая структура групп сравнения была однородна: группа сравнения 1 представлена аденомой ОЦЖ, группы сравнения 2 и 3 – гиперплазией. Большинство препаратов ОЦЖ основной группы были представлены гиперплазией, а в 1/5 случаев – аденомами. Всего исследован 61 препарат ОЦЖ пациентов с ПГПТ: в 25 из 31 (80,6 (62,5–92,5) %) основной группы и в 0 из 30 (0 (0–11,5) %) группы сравнения 1 была выявлена гиперплазия ( $p < 0,001$ ; точный критерий Фишера).

На рисунке 3.1 представлена микрофотография нормального морфологического строения ОЩЖ.

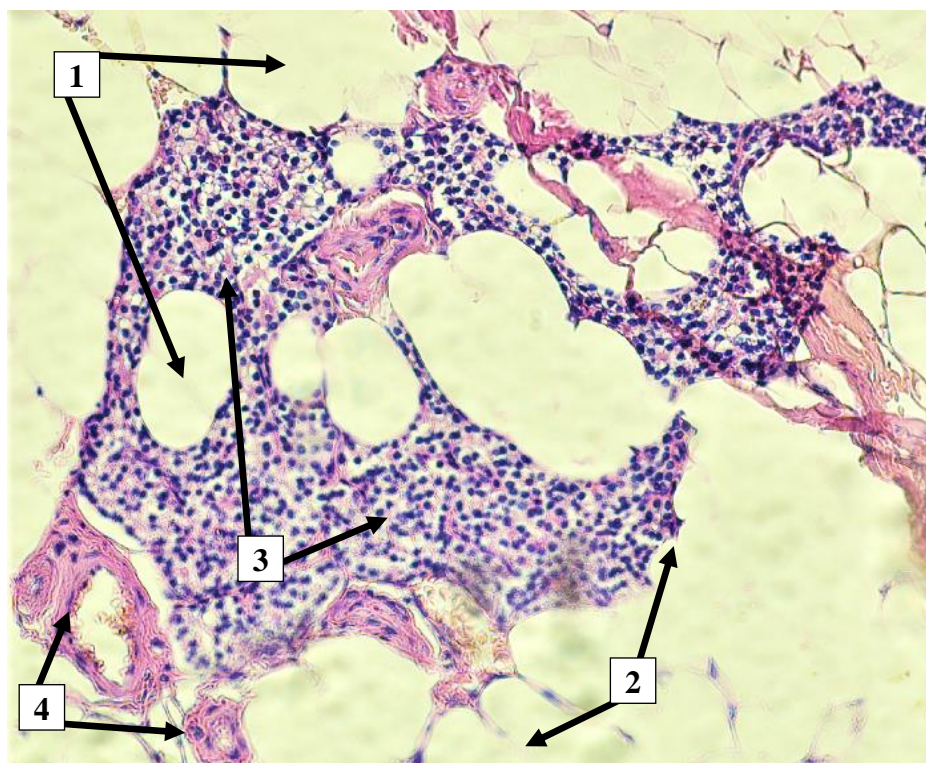


Рисунок 3.1 – Микрофотография. Нормальное морфологическое строение ткани околощитовидной железы. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 20$ . Цифрами обозначены следующие структуры: 1 – адипоциты; 2 – соединительнотканная капсула; 3 – главные светлые клетки; 4 – сосуд

Для нормального морфологического строения было характерно расположение ткани ОЩЖ в окружении адипоцитов жировой ткани. От последней железа отделялась едва заметной тонкой соединительнотканной капсулой, которая отдавала в глубину стромы тяжи, формируя дольчатую структуру. Основной клеточный состав стромы – неактивные (светлые) главные клетки со светлой прозрачной цитоплазмой и четкими ядрами, сгруппированные в виде долек, между которыми располагаются адипоциты и сосуды.

На основании выбранных структурных параметров (см. Таблицу 2.6) проведен анализ частоты выявления компонентов стромы и паренхимы препаратов в аденоме и гиперплазии (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Частота выявления компонентов стромы и паренхимы препаратов околощитовидной железы в зависимости от патоморфологической основы

Компоненты ОЩЖ			Патоморфологическая основа		
			Аденома ( <i>n</i> = 32 (100 %)) [95% ДИ]	Гиперплазия ( <i>n</i> = 103 (100 %)) [95% ДИ]	<i>p</i>
Строма	Капсула	Да	26 (81,2 %) [63,5–92,7]	14 (13,6 %) [7,6–21,7]	<0,001
		Нет	6 (18,8 %) [7,2–36,4]	89 (86,4 %) [78,2–92,3]	
	Ободок неизменной ткани	Да	23 (71,8 %) [53,2–86,2]	–	<0,001
		Нет	9 (28,2 %) [13,7–46,7]	103 (100 %) [96,4–100,0]	
Паренхима	Преобладающий тип клеток	Главные активные (темные)	27 (84,3 %) [67,2–94,7]	78 (75,7 %) [66,2–83,6]	0,343
		Главные неактивные (светлые)	5 (15,6 %) [5,2–32,7]	25 (24,3 %) [16,3–33,7]	
	Наличие адипоцитов	Да	–	103 (100 %) [96,4–100,0]	<0,001
		Нет	32 (100 %) [89,1–100,0]	–	
	Наличие узлов клеток с четкими границами	Да	–	62 (60,1 %) [50,0–69,7]	<0,001
		Нет	32 (100 %) [89,1–100,0]	41 (39,8 %) [30,2–49,9]	

Примечание: расчет уровней статистической значимости (*p*) осуществлялся по критерию  $\chi^2$  (точный критерий Фишера) (*p* < 0,05)

Согласно данным таблицы 3.2, частота выявления отсутствия капсулы и ободка неизменной ткани статически значимо преобладала при гиперплазии в сравнении с аденомой (*p* < 0,001). Статистической значимости частоты преобладающего типа клеток при сравнении аденом и гиперплазий не выявлено (*p* = 0,343). Частота обнаружения адипоцитов статически значимо преобладала при гиперплазии в сравнении с аденомами (*p* < 0,001). Таким образом, структурные компоненты стромы и паренхимы ОЩЖ как классические

патоморфологические критерии достаточно точно позволили отличить аденому от гиперплазий.

В таблице 3.3 представлена частота выявления компонентов стромы и паренхимы ОЦЖ, в таблице 3.4 – уровни статистической значимости различий частоты их выявления в основной группе и в группах сравнения.

Таблица 3.3 – Частота выявления компонентов стромы и паренхимы препаратов околощитовидной железы в основной группе и группах сравнения

Компоненты ОЦЖ			Основная группа ( <i>n</i> = 31 (100 %)) [88,4–100,0]	Группа сравнения 1 ( <i>n</i> = 26 (100 %)) [86,7–100,0]	Группа сравнения 2 ( <i>n</i> = 48 (100 %)) [92,6–100,0]	Группа сравнения 3 ( <i>n</i> = 30 (100 %)) [88,4–100,0]
Строма	Капсула	Да	6 (19,3 %) [7,4–37,4]	20 (76,9 %) [56,3–91,0]	6 (12,5 %) [4,7–25,2]	14 (46,6 %) [28,3–65,6]
		Нет	25 (80,4 %) [62,5–92,5]	6 (23,1 %) [8,9–43,6]	42 (87,5 %) [74,7–95,2]	16 (53,4 %) [34,3–71,66]
	Ободок неизменной ткани	Да	5 (16,1 %) [5,4–33,7]	18 (69,2 %) [48,2–85,6]	–	–
		Нет	26 (83,9 %) [66,2–94,5]	8 (30,8 %) [14,3–51,1]	48 (100 %) [92,6–100,0]	30 (100 %) [88,4–100,0]
Паренхима	Преобладающий тип клеток	Главные активные (темные)	30 (96,7 %) [83,3–99,9]	21 (80,7 %) [60,6–93,4]	36 (75 %) [60,4–86,3]	18 (60 %) [40,6–77,3]
		Главные неактивные (светлые)	1 (3,3 %) [0,1–16,7]	5 (19,3 %) [6,5–39,3]	12 (25 %) [13,6–39,6]	12 (40 %) [22,6–59,4]
	Наличие адипоцитов	Да	25 (80,4 %) [62,5–92,5]	–	48 [92,6–100,0]	30 (100 %) [88,4–100,0]
		Нет	6 (19,3 %) [7,4–37,4]	26 (100 %) [86,7–100,0]	–	–
	Наличие узлов клеток с четкими границами	Да	1 (3,3 %) [0,1–16,7]	–	35 (72,9 %) [58,1–84,7]	26 (86,6 %) [69,2–96,2]
		Нет	30 (96,7 %) [83,3–99,9]	26 (100 %) [86,7–100,0]	13 (27,1 %) [15,2–41,8]	4 (13,4 %) [3,7–30,7]

Таблица 3.4 – Уровни статистической значимости различий частот выявления компонентов стромы и паренхимы препаратов околощитовидной железы в основной группе и в группах сравнения

Компоненты ОЩЖ	Группы исследования	Основная группа	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3
Капсула	Основная группа.	–	<b>&lt;0,001</b>	0,523	<b>0,030</b>
	Группа сравнения 1	<b>&lt;0,001</b>	–	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,029</b>
	Группа сравнения 2	0,523	<b>&lt;0,001</b>	–	<b>0,001</b>
	Группа сравнения 3	<b>0,030</b>	<b>0,029</b>	<b>0,001</b>	–
Ободок неизменной ткани	Основная группа.	–	<b>0,001</b>	<b>0,007</b>	<b>0,028</b>
	Группа сравнения 1	<b>0,001</b>	–	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Группа сравнения 2	<b>0,007</b>	<b>&lt;0,001</b>	–	–
	Группа сравнения 3	<b>0,028</b>	<b>&lt;0,001</b>	–	–
Преобладающий тип клеток – активные (темные) главные	Основная группа.	–	<b>0,048</b>	<b>0,012</b>	<b>0,005</b>
	Группа сравнения 1	<b>0,048</b>	–	0,773	0,144
	Группа сравнения 2	<b>0,012</b>	0,773	–	0,209
	Группа сравнения 3	<b>0,005</b>	0,144	0,209	–
Наличие адипоцитов	Основная группа.	–	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>0,014</b>
	Группа сравнения 1	<b>&lt;0,001</b>	–	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Группа сравнения 2	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,001</b>	–	–
	Группа сравнения 3	<b>0,014</b>	<b>&lt;0,001</b>	–	–
Наличие узлов клеток с четкими границами	Основная группа.	–	0,929	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Группа сравнения 1	0,929	–	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Группа сравнения 2	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	–	0,173
	Группа сравнения 3	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,173	–

Примечание: расчет уровней статистической значимости ( $p$ ) выполнен по критерию  $\chi^2$  (точный критерий Фишера) ( $p < 0,05$ )

Согласно данным таблиц 3.3 и 3.4, частота выявления отсутствия капсулы в препаратах операционного материала статистически значимо преобладала в основной группе и группах сравнения 2 и 3 в сравнении с группой сравнения 1

( $p < 0,05$ ). При этом частота обнаружения капсулы статистически значимо преобладала в группе сравнения 3 в сравнении с основной группой и группой сравнения 2 ( $p < 0,05$ ). Отсутствие капсулы позволяет отличить патологию ОЩЖ при множественном поражении у пациентов с ПГПТ и ВГПТ на ЗПТ ГД от солитарного поражения при ПГПТ и множественного поражения при ТГПТ на ЗПТ ТП.

На рисунке 3.2 представлена микрофотография морфологического строения аденомы ОЩЖ.

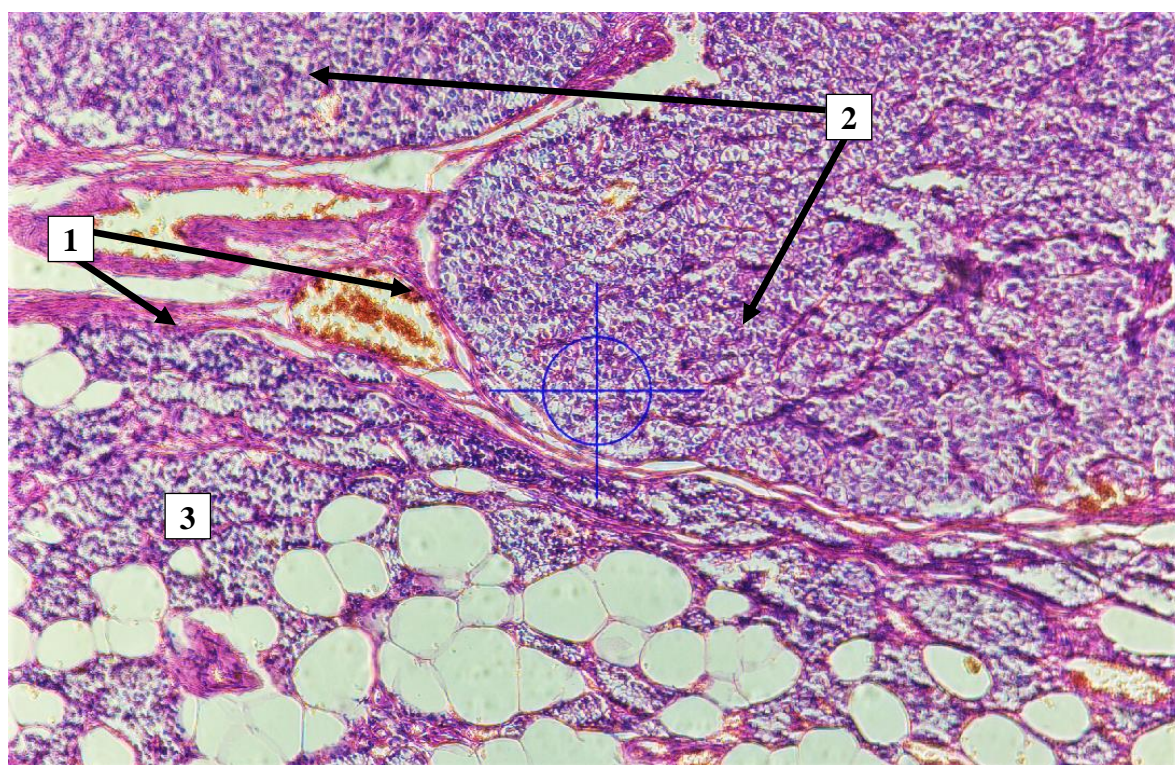


Рисунок 3.2 – Микрофотография. Морфологическое строение аденомы околощитовидной железы на границе аденомы и «ободок» нормальной ткани околощитовидной железы. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 10$ . Цифрами обозначены следующие структуры: 1 – соединительнотканная капсула; 2 – паренхима аденомы, представлена гомогенным клеточным составом с преобладанием активных (темных) главных клеток и отсутствием адипоцитов; 3 – строма «островка» неизменной ткани железы



Частота выявления отсутствия ободка статистически значимо преобладала в основной группе и группах сравнения 2 и 3 в сравнении с группой сравнения 1 ( $p < 0,05$ ). Кроме того, частота выявления отсутствия капсулы статистически значимо преобладала в группах сравнения 2 и 3 в сравнении с основной группой ( $p < 0,05$ ). Подобно капсуле, обнаружение отсутствия ободка неизменной ткани ОЦЖ позволяет отличить патологию железы при множественном поражении у пациентов с ПГПТ и ВГПТ на ЗПТ ГД от солитарного поражения при ПГПТ и множественного поражения при ТГПТ на ЗПТ ТП.

Частота преобладания главных активных клеток ОЦЖ статистически значимо превалировала в основной группе в сравнении со всеми группами сравнения (1, 2 и 3) ( $p < 0,05$ ). В противовес этому статистически значимой частоты преобладания активных или неактивных главных ОЦЖ при сравнении групп сравнения 1, 2 и 3 между собой не выявлено ( $p > 0,05$ ). В нашей выборке оказалось, что преобладание главных активных клеток позволяет отличить патологию железы при множественном поражении ОЦЖ у пациентов с ПГПТ от других видов гиперпаратиреоза.

Частота обнаружения адипоцитов в паренхиме желез статистически значимо преобладала в основной группе в сравнении с группой сравнения 1 ( $p < 0,01$ ). Кроме того, частота выявления адипоцитов паренхимы ОЦЖ статистически значимо преобладала в группах сравнения 2 и 3 в сравнении с группой сравнения 1 ( $p < 0,01$ ). Обнаружение адипоцитов в паренхиме железе позволяет отличить патологию множественного поражения ОЦЖ при любом виде гиперпаратиреоза от солитарного при ПГПТ.

Частота выявления в паренхиме желез узлов клеток статистически преобладала как в группе сравнения 2, так и в группе сравнения 3 в сравнении как с основной, так и с группой сравнения 1 ( $p < 0,01$ ). Однако статистически значимого преобладания узлов клеток в группе сравнения 2 в сравнении с группой сравнения 3 не выявлено ( $p > 0,05$ ). Формирование узлов клеток оказалось характерным для множественного поражения при ВГПТ и ТГПТ и отличает его от патологии при ПГПТ.

В таблице 3.5 представлена частота выявления типов гиперплазий, в таблице 3.6 – уровни значимости различий частоты их выявления в основной группе и группах сравнения 2 и 3.

Таблица 3.5 – Частота выявления типов гиперплазий в основной группе и в группах сравнения 2 и 3

Группы исследования	Тип гиперплазии	Количество
Основная группа $n = 25$ (100 %) [86,2–100,0]	Диффузная	21 (84,0 %) [63,9–95,4]
	Диффузно-узловая	4 (16,0 %) [4,5–36,0]
Группа сравнения 2 $n = 48$ (100 %) [92,6–100,0]	Диффузная	13 (27,0 %) [15,2–41,8]
	Диффузно-узловая	29 (60,4 %) [45,2–74,2]
	Узловая	6 (12,6 %) [4,7–25,2]
Группа сравнения 3 $n = 30$ (100 %) [88,4–100,0]	Диффузная	4 (13,4 %) [3,7–30,7]
	Диффузно-узловая	12 (40,0 %) [22,6–59,4]
	Узловая	14 (46,6 %) [28,3–65,6]

Таблица 3.6 – Уровни статистической значимости различий частоты выявления типов гиперплазий в основной группе и в группах сравнения 2 и 3

Тип гиперплазии	Группы исследования	Основная группа	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3
Диффузная	Основная группа.	–	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	Группа сравнения 2	<b>&lt;0,001</b>	–	0,173
	Группа сравнения 3	<b>&lt;0,001</b>	0,173	–
Диффузно-узловая	Основная группа.	–	<b>0,004</b>	0,074
	Группа сравнения 2	<b>0,004</b>	–	0,057
	Группа сравнения 3	0,074	0,057	–
Узловая	Основная группа.	–	0,088	<b>&lt;0,001</b>
	Группа сравнения 2	0,088	–	<b>0,001</b>
	Группа сравнения 3	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	–

Примечание: расчет уровней статистической значимости ( $p$ ) выполнен по критерию  $\chi^2$  (точный критерий Фишера) ( $p < 0,05$ )

Согласно данным таблиц 3.5 и 3.6, частота выявления диффузной гиперплазии статистически значимо преобладала в основной группе в сравнении с группами сравнения 2 и 3 ( $p < 0,01$ ). Статистически значимого преобладания частоты выявления диффузной гиперплазии в группе сравнения 2 в сравнении с группой сравнения 3 не выявлено ( $p > 0,05$ ).

На рисунке 3.3 представлена микрофотография морфологического строения гиперплазии ОЩЖ (диффузная гиперплазия).

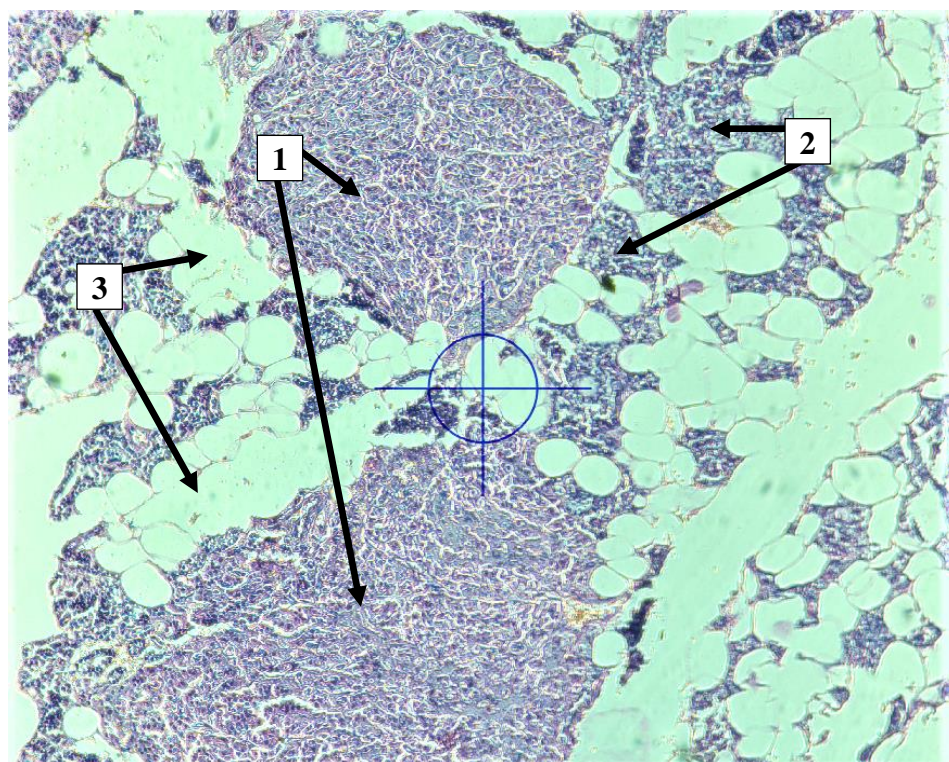


Рисунок 3.3 – Микрофотография. Диффузная гиперплазия околощитовидной железы. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 10$ . Цифрами обозначены следующие структуры: 1 – главные темные клетки; 2 – главные светлые клетки; 3 – адипоциты

Частота выявления диффузно-узловой гиперплазии статистически значимо преобладала в группе сравнения 2 в сравнении с основной группой ( $p < 0,01$ ). Статистически значимого преобладания частоты выявления диффузно-узловой гиперплазии в группе сравнения 2 в сравнении с группой сравнения 3 не выявлено ( $p > 0,05$ ).

На рисунке 3.4 представлена микрофотография морфологического строения гиперплазии ОЩЖ с формированием узлов (диффузно-узловая гиперплазия).

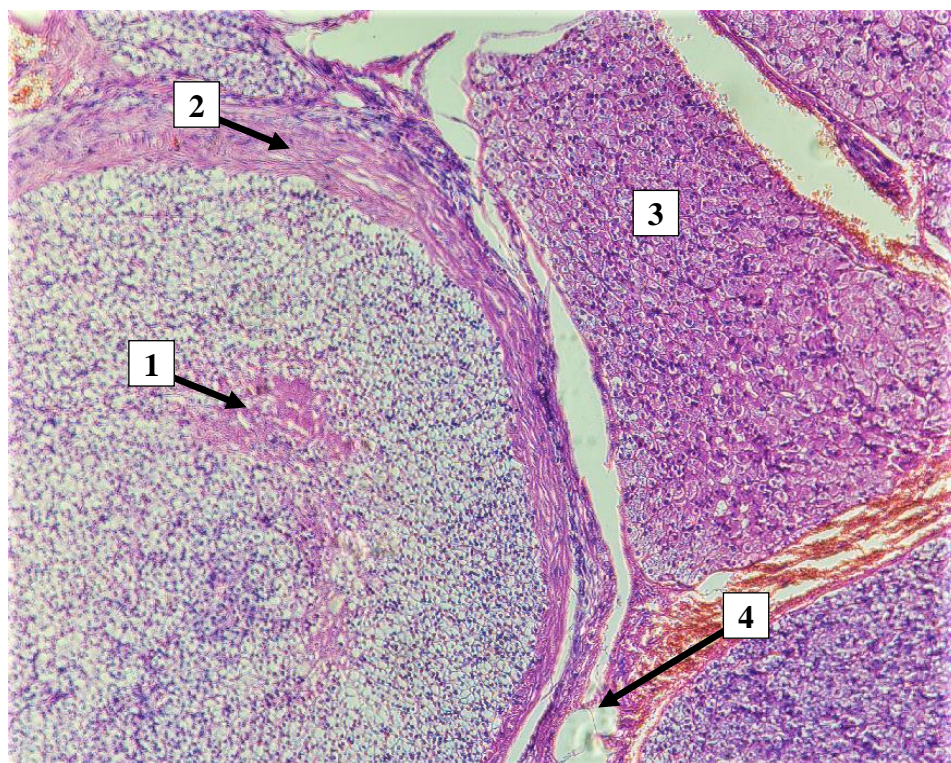


Рисунок 3.4 – Микрофотография. Диффузно-узловая гиперплазия околощитовидной железы. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 10$ . Цифрами обозначены следующие структуры: 1 – узел из главных светлых клеток; 2 – соединительнотканная граница; 3 – основная паренхима из темных гладких клеток; 4 – адипоциты

Частота выявления узловой гиперплазии статистически значимо преобладала в группе сравнения 3 в сравнении с основной группой и группой сравнения 2 ( $p < 0,01$ ).

На рисунке 3.5 представлена микрофотография морфологического строения гиперплазии ОЩЖ с формированием узлов (узловая гиперплазия).

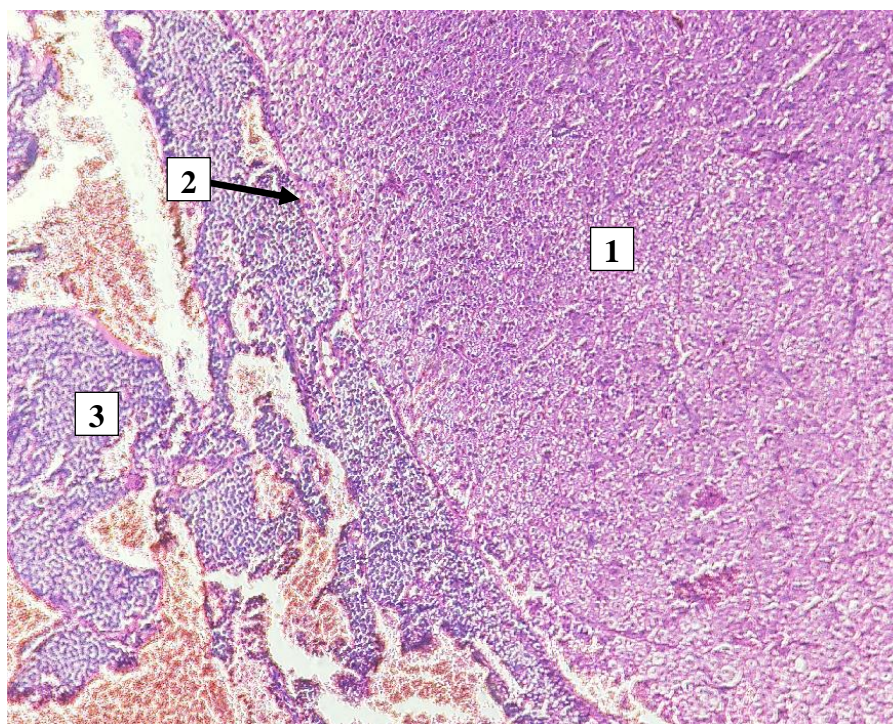


Рисунок 3.5 – Микрофотография. Узловая гиперплазия околощитовидной железы. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 10$ . Цифрами обозначены следующие структуры: 1 – участок узловой гиперплазии из главных светлых клеток; 2 – соединительнотканная граница; 3 – основная паренхима из темных гладких клеток

При сопоставлении данных гистологического исследования и операций получены результаты диагностики морфологических признаков множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ с использованием выбранных структурных критериев (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Результаты диагностики морфологических признаков множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе с использованием выбранных структурных критериев

Результат	ИП	ЛП	ЛО	ИО
Отсутствие капсулы	25	6	6	20
Отсутствие ободка неизменной ткани	26	8	5	18
Преобладание главных активных клеток	30	21	1	5
Наличие адипоцитов	25	0	6	26

Примечание: ИП – истинно положительный; ЛП – ложноположительный; ЛО – ложноотрицательный; ИО – истинно отрицательный

На основании сравнения данных гистологического исследования и результатов операции (Таблица 3.7) произведен расчет операционных характеристик структурных компонентов морфологического строения железы в диагностике патологии множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Операционные характеристики структурных компонентов морфологического строения железы в диагностике патологии множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе

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 неизменной 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)
Преобладание главных активных клеток	96,7 (83,3–99,9)	19,2 (6,5–35,3)	57,9 (42,5–64,2)	58,8 (44,1–72,4)	83,3 (35,8–99,5)
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)

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ДЭ – диагностическая эффективность; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

Из таблицы 3.8 видно, что структурные компоненты морфологического строения ОЩЖ позволяют выявить изменения характерные для множественного поражения желез при ПГПТ с диагностической эффективностью 57,9–90,3 %.

Таким образом, в нашей выборке у большинства пациентов, страдающих ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ, морфологическим субстратом была гиперплазия и у 1/5 – аденомы.

Имеющиеся структурные критерии патологической морфологии ОЩЖ в большинстве случаев позволяют дифференцировать аденому от гиперплазии железы. Так, частота выявления ободка неизменной ткани и капсулы статистически значимо преобладает при аденоме железы в сравнении с гиперплазией. В свою очередь, частота присутствия адипоцитов в паренхиме и наличие узлов клеток статистически значимо преобладают при гиперплазии

ОЩЖ в сравнении с аденомой. Частота обнаружения преобладающего типа клеток паренхимы желез оказалась статистически не значимой для дифференцировки аденом от гиперплазии.

Структурные критерии также помогают отличить характерные изменения в ОЩЖ при различных видах гиперпаратиреоза. Отсутствие капсулы и ободка неизменной ткани, наличие жировых клеток (адипоцитов) в паренхиме железы и преобладание активных (темных) главных клеток позволяют отличить множественное поражение ОЩЖ при ПГПТ от солитарного. В нашей выборке структурные компоненты морфологического строения железы имели диагностическую эффективность 57,9–90,3 % в выявлении множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ.

### 3.2 Закономерности иммуногистохимических особенностей околощитовидных желез при различных видах гиперпаратиреоза

Вторым этапом совместно с д.м.н., профессором РАН, заместителем директора по научной работе ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) И.А. Шурыгиной и к.б.н., старшим научным сотрудником лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины ИНЦХТ Н.Н. Дреминой выполнено иммуногистохимическое исследование тканей ОЩЖ больных, оперированных по поводу ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП, с оценкой интенсивности экспрессии CaSR и VDR.

При проведении данного этапа исследования основной задачей было изучение особенностей патогенеза множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ и выявление его сходства и различия с патогенезом ТГПТ.

CaSR – трансмембранный рецептор, экспрессирующийся на поверхности паратиреоцитов и участвующий в фосфорно-кальциевом обмене по принципу обратной связи. Снижение внеклеточного кальция через CaSR стимулирует синтез ПТГ и наоборот – гиперкальциемия тормозит синтез. Снижение экспрессии CaSR при патологических изменениях ОЩЖ в сравнении с нормальной тканью

характерно для любого вида гиперпаратиреоза и говорит о снижении восприимчивости паратиреоцитов к колебаниям внеклеточного кальция.

VDR – ядерный рецептор, экспрессирующийся в ядрах паратиреоцитов, через комплекс реакций сигнал-трансдукторных систем участвует в активации/ингибировании синтеза и секреции ПТГ и пролиферации паратиреоцитов. Активация этого рецептора кальцитриолом повышает экспрессию CaSR с восстановлением его чувствительность к внеклеточному кальцию. Уменьшение экспрессии VDR влечет за собой снижение восприимчивости CaSR к внеклеточному кальцию, активируя пролиферацию паратиреоцитов и синтез паратгормона.

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

### 3.2.1 Закономерности изменения интенсивности экспрессии CaSR при различных видах гиперпаратиреоза

В таблице 3.9 представлена частота выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии CaSR в аденоме и гиперплазии ОЦЖ.

Таблица 3.9 – Частота выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии CaSR в аденоме и гиперплазии околощитовидной железы

Степени интенсивности экспрессии CaSR	Аденома ( $n = 32$ (100 %)) [95% ДИ]	Гиперплазия ( $n = 103$ (100 %)) [95% ДИ]	$p_1$	Нормальное строение ОЦЖ ( $n = 5$ (1,0)) [95% ДИ]	$p_2$	$p_3$
3 (высокая)	6 (18,7 %) [7,2–36,4]	41 (39,8 %) [30,2–49,9]	<b>0,034</b>	5 (1,0) [0,478–1,0]	<b>0,001</b>	<b>0,012</b>
2–0 (сниженная)	26 (81,3 %) [63,5–92,7]	62 (60,2 %) [50,0–69,7]		–		

Примечание: расчет уровней статистической значимости ( $p$ ) выполнялся по критерию  $\chi^2$  (точный критерий Фишера) ( $p < 0,05$ ); жирным выделены статистически значимые различия;  $p_1$  – сравнение групп «аденома» и «гиперплазия»;  $p_2$  – сравнение групп «аденома» и «нормальное строение»;  $p_3$  – сравнение групп «гиперплазия» и «нормальное строение»



Согласно данным таблицы 3.9, частота выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR статистически значимо преобладала в нормальном строении ОЦЖ в сравнении с аденомой ( $p < 0,01$ ) и гиперплазией ( $p < 0,05$ ). Статистически значимое преобладание частоты выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR обнаружено в гиперплазии ОЦЖ в сравнении с аденомой ( $p < 0,05$ ).

Общим механизмом развития аденомы и гиперплазии ОЦЖ установлено снижение частоты выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR в сравнении с нормальным строением железы. В качестве частного механизма развития гиперплазии ОЦЖ обнаружено преобладание частоты выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR в сравнении с аденомой, что говорит о сохранении восприимчивости гиперплазированной ткани к колебаниям внеклеточного кальция и физиологического механизма обратной связи синтеза ПТГ. В качестве частного механизма развития аденомы ОЦЖ установлено преобладание частоты выявления сниженной степени интенсивности экспрессии CaSR в сравнении с гиперплазией, что показывает потерю восприимчивости ткани аденомы к колебаниям внеклеточного кальция.

В таблице 3.10 представлена частота выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии CaSR в основной группе и группах сравнения.

Таблица 3.10 – 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 (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]
2–0 (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]	–

В таблице 3.11 представлены уровни статистической значимости различий частоты выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии CaSR в основной группе и в группах сравнения

Таблица 3.11 – Уровни статистической значимости различий частоты выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии CaSR в основной группе и в группах сравнения

Степени интенсивности экспрессии CaSR	Группы исследования	Основная группа	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Нормальное строение ОЦЖ
3 (высокая)	Основная группа	–	<b>0,007</b>	0,248	<b>0,001</b>
	Группа сравнения 1	<b>0,007</b>	–	0,117	<b>0,001</b>
	Группа сравнения 2	0,248	0,117	–	<b>0,009</b>
	Группа сравнения 3	<b>0,018</b>	0,755	0,755	<b>0,002</b>
2–0 (сниженная)	Основная группа	–	<b>0,007</b>	0,248	–
	Группа сравнения 1	<b>0,007</b>	–	> 0,05	–
	Группа сравнения 2	0,248	0,117	–	–
	Группа сравнения 3	<b>0,018</b>	0,755	0,755	–

Примечание: расчет уровней статистической значимости ( $p$ ) по критерию  $\chi^2$  (точный критерий Фишера) ( $p < 0,05$ )

Согласно данным таблиц 3.10 и 3.11, частота выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR статистически значимо преобладала в нормальном строении ОЦЖ в сравнении с основной группой и группами сравнения ( $p < 0,01$ ).

В основной группе частота выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR статически значимо преобладала в сравнении с группами сравнения 1 ( $p < 0,01$ ) и 3 ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий частоты выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR в основной группе и в группе сравнения 2 не выявлено ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения 1 статически значимых различий преобладания частоты выявления высокой и сниженной

степени интенсивности экспрессии CaSR в сравнении с группами 2 и 3 не выявлено ( $p > 0,05$ )

В качестве общего механизмом развития гиперсекреции ПТГ у пациентов с множественным поражением ОЩЖ при ПГПТ и ВГПТ на ЗПТ ГД установлена высокая частота сохранения нормальной степени интенсивности экспрессии CaSR (в 39,5–54,8 % препаратов). В свою очередь в качестве общего механизма автономной секреции ПТГ у пациентов с солитарным поражением ОЩЖ и множественным поражением при ТГПТ на ЗПТ ТП выявлена высокая частота потери нормальной степени интенсивности экспрессии CaSR (в 76,7–80,7 % препаратов).

Медиана интенсивности экспрессии CaSR при аденоме составила 1,5 (1,0; 2,0), при гиперплазии – 2,5 (2,0; 3,0) ( $p=0,006$ ; U-тест Манна – Уитни).

В связи с неоднородностью морфологической структуры основной группы и групп сравнения 2 и 3 проведен сравнительный анализ степени интенсивности экспрессии CaSR в однородных по морфологии подгруппах при разных видах ГПТ. Оказалось, что медиана степени интенсивности экспрессии CaSR при аденоме в основной группе составила 2,0 (2,0; 3,0), в группе сравнения 1 – 2,0 (1,0; 2,0) ( $p=0,483$ ; U-тест Манна – Уитни).

Медиана степени интенсивности экспрессии CaSR при диффузной гиперплазии в основной группе и группе сравнения 2 составила соответственно 3,0 (2,0; 3,0) и 2,0 (2,0; 3,0) ( $p=0,197$ ; U-тест Манна – Уитни). В группе сравнения 3 медиана степени интенсивности экспрессии CaSR при диффузной гиперплазии составила 3,0 (2,0; 3,0) и не имела статистически значимых различий в сравнении с основной группой и группой сравнения 2 ( $p=0,533$  и  $p=0,383$  соответственно; U-тест Манна – Уитни).

Медиана степени интенсивности экспрессии CaSR при диффузно-узловой гиперплазии в основной группе составила 3,0 (2,5; 3,0), в группе сравнения 2 – 2,0 (2,0; 3,0) ( $p=0,285$ ; U-тест Манна – Уитни). В группе сравнения 3 медиана степени интенсивности экспрессии CaSR при диффузно-узловой гиперплазии составила 2,0 (2,0; 3,0) и не имела статистически значимых различий в сравнении

с основной группой и группой сравнения 2 ( $p=0,214$  и  $p=0,139$  соответственно; U-тест Манна – Уитни).

Медиана степени интенсивности экспрессии CaSR при узловой гиперплазии в группе сравнения 2 составила 2,0 (2,0; 3,0), в группе сравнения 3 – 2,0 (1,0; 2,0) ( $p=0,335$ ; U-тест Манна – Уитни).

Далее проведен сравнительный анализ степени интенсивности экспрессии CaSR в неоднородных по морфологии подгруппах при разных видах ГПТ.

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 различались ( $p=0,002$ ; U-тест Манна – Уитни). 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)) ( $p=0,985$ ; U-тест Манна – Уитни). Не выявлены статистически значимые различия медианы степени интенсивности экспрессии CaSR при диффузной гиперплазии в основной группе (3,0 (2,0; 3,0)) и при узловой гиперплазии в группе сравнения 3 (2,0 (1,0; 2,0)) ( $p=0,469$ ; U-тест Манна – Уитни).

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 ( $p=0,001$ ; U-тест Манна – Уитни). Кроме того, между медианами 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)) отсутствовали статистически значимые различия ( $p=0,985$ ; U-тест Манна – Уитни)

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)) ( $p=0,985$ ). 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)) ( $p=0,985$ ). Различия в звеньях патогенеза 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;  $p=0,002$ ).

### 3.2.2 Закономерности изменения интенсивности экспрессии VDR при различных видах гиперпаратиреоза

В таблице 3.12 представлена частота выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии VDR в аденоме и гиперплазии ОЩЖ.

Таблица 3.12 – Частота выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии VDR в аденоме и гиперплазии околощитовидной железы

Степени интенсивности экспрессии VDR	Аденома ( $n = 32$ (100 %)) [95% ДИ]	Гиперплазия ( $n = 103$ (100 %)) [95% ДИ]	$p_1$	Нормальное строение ОЩЖ ( $n = 5$ (1,0)) [95% ДИ]	$p_2$	$p_3$
3 (высокая)	2 (6,2 %) [7,7–20,8]	13 (12,6 %) [6,8–20,6]	0,257	5 (1,0) [0,478–1,0]	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
2–0 (сниженная)	30 (93,8 %) [79,2–99,2]	90 (87,4 %) [79,3–93,1]		–		

Примечание: расчет уровней статистической значимости ( $p$ ) выполнялся по критерию  $\chi^2$  (точный критерий Фишера) ( $p < 0,05$ ); жирным выделены статистически значимые различия;  $p_1$  – сравнение групп «аденома» и «гиперплазия»;  $p_2$  – сравнение групп «аденома» и «нормальное строение»;  $p_3$  – сравнение групп «гиперплазия» и «нормальное строение»

Согласно данным таблицы 3.12, частота выявления высокой степени интенсивности экспрессии VDR статистически значимо преобладала в нормальном строении ОЩЖ в сравнении с аденомой ( $p < 0,01$ ) и гиперплазией ( $p < 0,01$ ). Статистически значимых различий преобладания частоты выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии VDR в гиперплазии и аденоме ОЩЖ не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В качестве общего механизма развития аденомы и гиперплазии ОЩЖ установлено снижение частоты выявления высокой степени интенсивности экспрессии VDR в сравнении с нормальным строением железы.

В таблице 3.13 представлена частота выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии VDR в основной группе и в группах сравнения.

Таблица 3.13 – 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 ОЦЖ (n = 5 (1,0)) [95% ДИ]
3 (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]
2–0 (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 таблице 3.14 представлены уровни статистической значимости различий частоты выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии VDR в основной группе и в группах сравнения.

Таблица 3.14 – Уровни статистической значимости различий частоты выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии VDR в основной группе и в группах сравнения

Степени интенсивности экспрессии VDR	Группы исследования	Основная группа	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Нормальное строение ОЦЖ
3 (высокая)	Основная группа.	–	0,204	0,247	<b>0,007</b>
	Группа сравнения 1	0,204	–	–	<b>0,001</b>
	Группа сравнения 2	0,546	0,247	–	<b>0,003</b>
	Группа сравнения 3	0,424	0,554	0,469	<b>0,001</b>
2-0 (сниженная)	Основная группа.	–	0,204	0,247	–
	Группа сравнения 1	0,204	–	–	–
	Группа сравнения 2	0,546	0,247	–	–
	Группа сравнения 3	0,424	0,554	0,469	–

Примечание: расчет уровней статистической значимости ( $p$ ) выполнялся по критерию  $\chi^2$  (точный критерий Фишера) ( $p < 0,05$ )

Согласно данным таблиц 3.13 и 3.14, частота выявления высокой степени интенсивности экспрессии VDR статистически значимо преобладала в нормальном строении ОЩЖ в сравнении с основной группой и группами сравнения ( $p < 0,01$ ). Статистически значимые различия частоты выявления высокой и сниженной степени интенсивности экспрессии VDR в основной группе и группах сравнения не выявлены ( $p > 0,05$ ).

В качестве общего механизма гиперсекреции ПТГ при любом виде гиперпаратиреоза установлена высокая частота потери нормальной степени интенсивности экспрессии VDR (в 81,3–96,0 % препаратов).

Медиана степени интенсивности экспрессии VDR при аденоме составила 1,0 (1; 2), при гиперплазии ОЩЖ – 1,0 (1; 2) ( $p = 0,439$ ; U-тест Манна – Уитни).

В связи с неоднородностью морфологической структуры основной группы и групп сравнения 2 и 3 проведен сравнительный анализ степени интенсивности экспрессии VDR в однородных и неоднородных по морфологии подгруппах при разных видах ГПТ.

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 ( $p > 0,05$ ; U-тест Манна – Уитни).

### 3.2.3 Согласованность степени интенсивности экспрессии CaSR и VDR с клиничко-лабораторными особенностями различных видов гиперпаратиреоза

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

В таблице 3.15 представлены корреляционные коэффициенты между степенью интенсивности экспрессии CaSR, VDR и некоторыми лабораторными показателями пациентов основной группы.

Таблица 3.15 – Корреляционные коэффициенты между степенью интенсивности экспрессии CaSR, VDR и лабораторными показателями пациентов основной группы

	CaSR	VDR	Креатинин	Ca, скорректированный по альбумину	Витамин D	Суточная кальциурия
CaSR	x	0,309	<b><u>0,476</u></b>	<i>-0,012</i>	-0,071	-0,321
VDR	0,309	x	0,208	<i>-0,010</i>	<b><i>0,007</i></b>	<b><i>-0,645</i></b>
Креатинин	<b><u>0,476</u></b>	0,208	x	0,156	0,446	-0,336
Ca, скорректированный по альбумину	<i>-0,012</i>	<i>-0,010</i>	0,156	x	0,314	0,038
Витамин D	-0,071	<b><i>0,007</i></b>	0,446	0,314	x	0,133
Суточная кальциурия	-0,321	<b><i>-0,645</i></b>	-0,336	0,038	0,133	x

Примечание: подчеркнутым полужирным шрифтом выделены случаи наличия сопряженности ( $p < 0,05$ ); подчеркнутым курсивным шрифтом выделено статистически значимое отсутствие сопряженности признаков ( $p > 0,95$ )

Из таблицы 3.15 видно, что в основной группе уровень альбумин-скорректированного кальция крови не связан со степенью интенсивности экспрессии CaSR и VDR. Снижение степени интенсивности экспрессии CaSR сопряжено с более низким уровнем креатинина крови (сохраненная функция почек). Эта зависимость подтверждается в сравнительном анализе ( $p=0,034$ ; U-тест Манна – Уитни) (Рисунок 3.6)



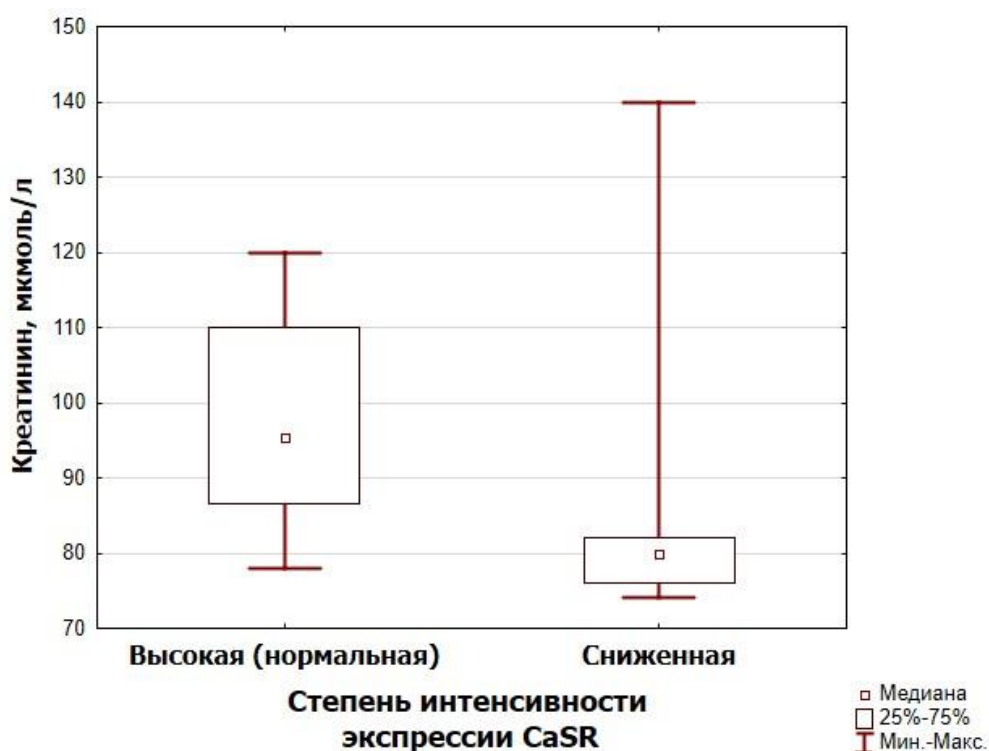


Рисунок 3.6 – Степень интенсивности экспрессии CaSR в зависимости от уровня креатинина

Как показано на рисунке 3.6, при уровне креатинина 95,5 (86,5; 110,0) мкмоль/л, которому соответствует СКФ 54,5 (44,0; 60,5) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у больных основной группы отмечается сохранение механизмов регуляции фосфорно-кальциевого обмена по принципу обратной связи (нормальная степень интенсивности экспрессии CaSR). У больных основной группы при уровне креатинина 80,0 (76,0; 82,0) мкмоль/л, которому соответствует СКФ 69,0 (57,0; 74,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, отмечается нарушение механизмов регуляции фосфорно-кальциевого обмена (снижение степени интенсивности экспрессии CaSR).

В таблице 3.16 представлены корреляционные коэффициенты между степенью интенсивности экспрессии CaSR, VDR и лабораторными показателями пациентов группы сравнения 2.

Таблица 3.16 – Корреляция между степенью интенсивности экспрессии CaSR, VDR и лабораторными показателями пациентов группы сравнения 2

	CaSR	VDR	Витамин D	Кальций ионизированный	ОДМ
CaSR	x	<b><u>0,344</u></b>	-0,187	-0,140	0,203
VDR	<b><u>0,344</u></b>	x	<b><u>-0,408</u></b>	0,088	0,002
Витамин D	-0,187	<b><u>-0,408</u></b>	x	0,219	0,221
Морфология	-0,044	-0,007	-0,273	<b><u>-0,355</u></b>	<b><u>-0,298</u></b>
Кальций ионизированный	-0,140	0,088	0,219	x	-0,075
ОДМ	0,203	0,002	0,221	-0,075	x

Примечание: подчеркнутым полужирным шрифтом выделены случаи наличия сопряженности ( $p < 0,05$ ); ОДМ – остеоденситометрия

Как показано в таблице 3.16, у пациентов группы сравнения 2 установлена положительная корреляция между степенью интенсивности экспрессии CaSR и VDR и отрицательная – между степенью экспрессии VDR и уровнем кальцидиола в крови. При сохраненной функции почек уровень кальцидиола не связан с экспрессией VDR на поверхности паратиреоцитов (Таблица 3.15).

На основании проведенного корреляционного анализа (Таблицы 3.15, 3.16) проведен многофакторный регрессионный анализ зависимости морфологического субстрата гиперпаратиреоза с множественным поражением ОЦЖ от степени интенсивности экспрессии CaSR, VDR и СКФ (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Результаты многофакторного регрессионного анализа зависимости морфологического субстрата гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе от степени интенсивности экспрессии CaSR, VDR и скорости клубочковой фильтрации

Морфологический субстрат гиперпаратиреоза с множественным поражением ОЩЖ (ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП) Коэффициент регрессии = 0,589; коэффициент детерминации = 0,347; скорректированный коэффициент детерминации = 0,314 <i>p</i> (в модели) <0,001						
Критерий	Бета	Стандартная ошибка	В	Стандартная ошибка	t (60)	<i>p</i>
			<b>3,15</b>			
Степень интенсивности экспрессии CaSR	<b>-0,41</b>	<b>0,10</b>	<b>-0,69</b>	<b>0,17</b>	<b>-3,95</b>	<b>0,001</b>
Степень интенсивности экспрессии VDR	0,00	0,10	0,00	0,13	0,00	0,997
СКФ	<b>0,36</b>	<b>0,10</b>	<b>0,01</b>	<b>0,00</b>	<b>3,42</b>	<b>0,001</b>

Согласно данным таблицы 3.17, морфологический субстрат ГПТ с множественным поражением ОЩЖ (ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП) зависит от степени интенсивности экспрессии CaSR и уровня СКФ ( $p < 0,01$ ). Доказано отсутствие зависимости морфологического субстрата от интенсивности экспрессии VDR ( $p > 0,99$ ).

### 3.3 Резюме

В нашей выборке у пациентов, страдающих ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ, установлена неоднородность морфологической структуры с частотой преобладания гиперплазии 80 (62–92) %; соотношение гиперплазии и аденомы – 4:1. При других клинических вариантах гиперпаратиреоза морфологическая структура была однородна: при ПГПТ с солитарным поражением ОЩЖ – аденома (100%), при ВГПТ и ТГПТ – гиперплазия (100 %).

Известные в литературе морфологические структурные критерии различия гиперплазии и аденомы ОЩЖ позволили установить, что для множественного

поражения желез при ПГПТ в сравнении с солитарным было характерно преобладание частоты отсутствия капсулы и ободка неизменной ткани, наличие адипоцитов в паренхиме и главных активных (темных) клеток. Диагностическая эффективность этих критериев в выявлении множественного поражения околотитовидных желез при ПГПТ составила 57–90 %. Наибольшая эффективность установлена у следующих критериев: наличие адипоцитов (90 %), отсутствие капсулы (78 %) и ободка неизменной ткани железы (76 %).

Для оценки иммуногистохимических особенностей патогенеза гиперпаратиреоза с солитарным и множественным поражением ОЦЖ проведено исследование степени экспрессии CaSR и VDR на поверхности паратиреоцитов при различных видах гиперпаратиреоза.

Для нормального морфологического строения ткани ОЦЖ оказалась характерна высокая степень интенсивности экспрессии как CaSR, так и VDR (100 %), что мы считали условной «нормой».

В качестве общего механизма развития аденомы и гиперплазии ОЦЖ установлено снижение частоты выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR и VDR в сравнении с нормальным строением железы. В качестве частного механизма развития гиперплазии ОЦЖ обнаружено преобладание частоты выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR в сравнении с аденомой, что говорит о сохранении восприимчивости гиперплазированной ткани к колебаниям внеклеточного кальция и физиологического механизма обратной связи синтеза ПТГ. В качестве частного развития аденомы ОЦЖ установлено преобладание частоты выявления сниженной степени интенсивности экспрессии CaSR в сравнении с гиперплазией, что показывает потерю восприимчивости ткани аденомы к колебаниям внеклеточного кальция. Медиана степени интенсивности экспрессии при аденоме составила 2,5 (2,0; 3,9), при гиперплазии – 3,5 (3,0; 4,0) ( $p=0,006$ ).

В качестве общего механизма развития гиперсекреции ПТГ при любом виде гиперпаратиреоза с солитарным и множественным поражением ОЦЖ независимо

от патоморфологического субстрата установлена высокая частота потери нормальной степени интенсивности экспрессии VDR (в 81–96 % препаратов).

В качестве общего механизма развития гиперсекреции ПТГ у пациентов с множественным поражением ОЦЖ при ПГПТ и ВГПТ на ЗПТ ГД с преобладанием патоморфологического субстрата в виде гиперплазии (диффузной и диффузно-узловой соответственно) установлена высокая частота сохранения нормальной степени интенсивности экспрессии CaSR – 3,0 (2,0; 3,0) (в 39–54 % препаратов;  $p=0,985$ ). В свою очередь, в качестве общего механизма автономной секреции ПТГ у пациентов с солитарным поражением ОЦЖ при ПГПТ с преобладающим патоморфологическим субстратом в виде аденомы и множественным поражением ОЦЖ при ТГПТ на ЗПТ ТП с преобладанием узловой гиперплазии выявлена высокая частота потери нормальной степени интенсивности экспрессии CaSR – 2,0 (1,0; 2,0) (в 76–80 % препаратов;  $p=0,985$ ). Различия в звеньях патогенезе ПГПТ с множественным и солитарным поражением ОЦЖ проявляются в виде различной степени снижения интенсивности экспрессии CaSR – 3,0 (2,0; 3,0) и 2,0 (1,0; 2,0) соответственно ( $p=0,002$ ).

Анализ согласованности степени интенсивности экспрессии CaSR и VDR с клинико-лабораторными особенностями различных видов гиперпаратиреоза показал, что у пациентов с множественным поражением ОЦЖ при ПГПТ степень интенсивности экспрессии обоих рецепторов не связана с уровнем кальция крови. При этом снижение степени интенсивности экспрессии CaSR оказалось сопряжено с более низким уровнем креатинина крови (сохраненная функция почек). Кроме того, при сохраненной функции почек уровень кальцидиола не связан с экспрессией VDR на поверхности паратиреоцитов. В результате проведенного многофакторного анализа установлено, что морфологический субстрат ПТГ с множественным поражением ОЦЖ (ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП) зависит от степени интенсивности экспрессии CaSR и уровня СКФ ( $p < 0,01$ ). Доказано отсутствие зависимости морфологического субстрата от интенсивности экспрессии VDR ( $p > 0,99$ ).

## ГЛАВА 4 ДИАГНОСТИКА МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

### 4.1 Закономерности клинических особенностей, лабораторных параметров результатов дооперационной топической диагностики пациентов с множественным поражением околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе

Для оценки закономерностей клинико-лабораторных особенностей и результатов топической диагностики использована выборка пациентов с ПГПТ ретроспективного этапа клинического исследования, включающая 65 пациентов (21 – в основной группе, 44 – в группе сравнения 1).

Симптомная форма ПГПТ диагностировалась при наличии «классических» проявлений: костных (остеопороз, низкотравматичные переломы и фиброзно-кистозный остеит) и висцеральных (нефролитиаз, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки) [37, 42, 52]. Пациентам с повышенным уровнем кальция крови, которые не имели описанных проявлений, диагностировалась бессимптомная форма [42, 52].

В таблице 4.1 представлена структура клинических форм ПГПТ пациентов основной группы и группы сравнения 1.

Таблица 4.1 – Структура клинических форм первичного гиперпаратиреоза у пациентов основной группы и группы сравнения 1

Форма ПГПТ	Основная группа ( <i>n</i> = 21 (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 ( <i>n</i> = 44 (100 %)) [95% ДИ]	<i>p</i>
Симптомная	14 (66,6 %) [43,0–99,4]	42 (95,4 %) [43,0–85,4]	<b>0,003</b>
Бессимптомная	7 (33,3 %) [14,6–56,9]	2 (4,5 %) [0,5–15,4]	

Примечание: расчет уровней статистической значимости выполнялся по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

Из таблицы 4.1 видно, что у большинства пациентов с ПГПТ в нашей выборке диагностирована симптомная форма. Частота бессимптомной формы статистически значимо преобладала в основной группе в сравнении с группой сравнения 1 ( $p=0,003$ ; точный критерий Фишера).

В таблице 4.2 представлена структура клинических проявлений симптомной формы ПГПТ у пациентов основной группы и группы сравнения 1.

Таблица 4.2 – Структура клинических проявлений симптомной формы первичного гиперпаратиреоза у пациентов основной группы и группы сравнения 1

Клинические проявления	Основная группа ( $n = 21$ (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 ( $n = 44$ (100 %)) [95% ДИ]	$p$
<b>Изолированные костные (остеопороз)</b>	13 (64,3 %) [35,1–87,2]	18 (42,8 %) [27,7–59,0]	0,221*
Т-критерий по остеоденситометрии	–2,5 (–3,0; –2,5)	–2,6 (–3,2; –2,5)	0,411**
Малотравматичные переломы в анамнезе	5 (21,4 %) [4,6–50,8]	4 (9,5 %) [2,6–22,6]	0,349*
<b>Изолированные висцеральные</b>	3 (14,3 %) [1,7–42,8]	6 (14,3 %) [5,4–28,5]	0,651*
Мочекаменная болезнь	3 (14,3 %) [1,7–42,8]	5 (11,9 %) [3,9–25,6]	0,567*
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	–	1 (2,3 %) [0,6–12,5]	0,750*
<b>Смешанные (костно-висцеральные)</b>	5 (21,4 %) [4,6–50,8]	18 (42,8 %) [27,7–59,0]	0,208*
Остеопороз	5 (21,4 %) [4,6–50,8]	18 (42,8 %) [27,7–59,0]	0,208*
Т-критерий по остеоденситометрии	–2,8 (–3,2; –2,5)	–2,5 (–3,5; –2,5)	0,554**
Мочекаменная болезнь	4 (19,1 %) [5,5–41,9]	12 (28,5 %) [15,7–44,5]	0,624*
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	2 (14,3 %) [1,7–42,8]	4 (9,5 %) [2,6–22,6]	0,633*

Примечание: расчет уровней статистической значимости выполнялся по критериям  $\chi^2$ \* и Манна – Уитни\*\* ( $p < 0,05$ )

Согласно данным таблицы 4.2, статистической значимости преобладания частоты того или иного варианта клинического проявления симптомной формы ПГПТ не выявлено ( $p > 0,05$ ; критерий  $\chi^2$ ).

В таблице 4.3 представлена структура вариантов ПГПТ по уровню кальция крови у пациентов основной группы и группы сравнения 1.

Таблица 4.3 – Структура вариантов первичного гиперпаратиреоза по уровню кальция крови у пациентов основной группы и группы сравнения 1

Вариант	Основная группа ( $n = 21$ (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 ( $n = 44$ (100 %)) [95% ДИ]	$p$
<b>Нормокальциемический</b>	7 (33,3 %) [14,6–56,9]	14 (31,8 %) [18,6–47,5]	0,559*
Уровень иПТГ (15,0–68,3 пг/мл)	92,3 (73,0; 154,2)	124,9 (100,0; 161,2)	0,694**
Верхненормальный уровень альбумин-скорректированного кальция (2,51–2,6 ммоль/л)	1 (4,7 %) [0,12–23,8]	7 (50,0 %) [23,0–76,9]	0,664*
Сниженный уровень витамина D (<30 нг/мл)	6 (28,5 %) [11,2–52,1]	1 (7,1 %) [0,1–33,8]	<b>0,003*</b>
<b>Гиперкальциемический</b>	14 (66,6 %) [43,0–99,4]	30 (68,2 %) [52,4–81,3]	0,559*
Уровень иПТГ (15,0–68,3 пг/мл)	145,3 (81,0; 168,1)	206,0 (122,9; 335,8)	<b>0,024**</b>
Степень тяжести гиперкальциемии			
Легкая (до 3,0 ммоль/л)	13 (92,8 %) [66,1–99,8]	26 (86,6 %) [69,2–96,2]	0,524*
Средняя (3,0–3,5 ммоль/л)	1 (7,2 %) [1,8–33,8]	4 (13,4 %) [3,7–30,7]	0,476*
Тяжелая (более 3,5 ммоль/л)	–	–	–

Примечание: расчет уровней статистической значимости выполнялся по критериям  $\chi^2$ \* и Манна – Уитни\*\* ( $p < 0,05$ )

Согласно данным таблицы 4.3, у большинства пациентов с ПГПТ в нашей выборке диагностирован гиперкальциемический вариант, из которого преобладала легкая степень тяжести гиперкальциемии. Уровень иПТГ больных с гиперкальциемическим вариантом ПГПТ в группе сравнения 1 был статистически значимо выше, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ). Варианта



сочетания повышенного уровня кальция с высоконормальным иПТГ в наших наблюдениях не было. Частота сниженного уровня витамина D при нормокальциемическом варианте ПГПТ статистически значимо преобладала в основной группе в сравнении с группой сравнения 1 ( $p < 0,01$ ).

В таблице 4.4 представлены уровни витамина D пациентов основной группы и группы сравнения.

Таблица 4.4 – Уровни витамина D у пациентов основной группы и группы сравнения 1

Уровень витамина D	Основная группа ( $n = 21$ (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 ( $n = 44$ (100 %)) [95% ДИ]	$p$
Нормальный уровень ( $> 30$ нг/мл)	4 (19,1 %) [5,4–41,9]	8 (18,3 %) [8,1–32,7]	0,591
Недостаточность (20–30 нг/мл)	10 (47,6 %) [25,7–70,2]	16 (36,3 %) [22,4–52,2]	0,274
Дефицит ( $< 20$ нг/мл)	7 (33,3 %) [14,6–56,9]	20 (45,4 %) [30,3–61,1]	0,425

Примечание: расчет уровней статистической значимости выполнялся по критериям  $\chi^2$ \* и Манна – Уитни\*\* ( $p < 0,05$ )

Из таблицы 4.4 видно, что большинство пациентов с ПГПТ имели сниженный уровень витамина D, в том числе в основной группе – 80,9 %, в группе сравнения 1 – 81,7 % ( $p > 0,05$ ; критерий  $\chi^2$ ).

В таблице 4.5 представлены уровни креатинина и расчетной СКФ по формуле СКД-ЕРІ у пациентов основной группы и группы сравнения 1.

Как представлено в таблице 4.5, пациенты основной группы и группы сравнения 1 статистически значимо различались как по уровню креатинина, так и по уровню СКФ ( $p < 0,01$ ). Частота больных с уровнем СКФ ниже  $60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> статистически значимо преобладала в основной группе в сравнении с группой сравнения 1 ( $p < 0,01$ ).

Таблица 4.5 – Уровни креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕPI у пациентов основной группы и группы сравнения 1

Показатель	Основная группа ( $n = 21$ (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 ( $n = 44$ (100 %)) [95% ДИ]	$p$
Креатинин (<0,08 мкмоль/л)	0,09 (0,08; 0,09)	0,07 (0,06; 0,08)	<b>0,004**</b>
СКФ (> 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	61,00 (55,0; 76,0)	74,00 (63,00; 86,00)	<b>0,001**</b>
Число пациентов с уровнем СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	11 (52,4 %) [29,7–74,2]	6 (13,6 %) [5,1–27,3]	<b>0,001*</b>
Число пациентов с уровнем СКФ > 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	10 (47,6 %) [25,7–70,2]	38 (86,4 %) [72,6–96,5]	<b>0,001*</b>
Суточная кальциурия (2,5–6,25 ммоль/сут.)	7,62 (5,67; 8,80)	5,49 (7,07; 9,27)	0,757**

Примечание: расчет уровней статистической значимости выполнялся по критериям  $\chi^2$ \* и Манна – Уитни\*\* ( $p < 0,05$ )

В таблице 4.6 представлены результаты визуальных методов топической диагностики в отношении количества пораженных ОЦЖ в основной группе и группе сравнения 1.

Как показано в таблице 4.6, методы «золотого» стандарта топической диагностики ППТ не позволили установить количество пораженных ОЦЖ у 11 (16,9 %) пациентов с ППТ. Верным количеством пораженных ОЦЖ по данным УЗИ и сцинтиграфии считали то, которое совпадало с результатами операции. Частота отсутствия информации о количестве пораженных ОЦЖ статистически значимо преобладала в основной группе в сравнении с группой сравнения 1 ( $p < 0,05$ ). Частота верно определенного количества пораженных ОЦЖ как по данным УЗИ, так и по данным сцинтиграфии статистически значимо преобладала в группе сравнения 1 в сравнении с основной группой ( $p < 0,01$ ). Сцинтиграфия статистически значимо чаще верно определяла поражение одной ОЦЖ в сравнении с множественным ( $p < 0,01$ ). Статистически значимые различия частоты выявления более 1 пораженной ОЦЖ по данным УЗИ в основной группе и в группе сравнения 1 отсутствовали ( $p > 0,95$ ).

Таблица 4.6 – Результаты визуальных методов топической диагностики в отношении количества пораженных околощитовидных желез в основной группе и группе сравнения 1

Методы диагностики	Количество пораженных ОЩЖ	Основная группа ( $n = 21$ (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 ( $n = 44$ (100 %)) [95% ДИ]	$p$
УЗИ	0	7 (33,4 %) [14,6–56,9]	8 (18,2 %) [8,1–32,1]	0,214
	1	12 (57,1 %) [34,0–78,1]	32 (72,7 %) [57,2–85,0]	0,260
	> 1	2 (9,5 %) [1,1–30,3]	4 (9,1 %) [2,5–21,6]	0,955
	Определено верно	2 (9,5 %) [1,1–30,3]	32 (72,7 %) [57,2–85,0]	<b>&lt;0,001</b>
Сцинтиграфия	0	8 (38,1 %) [18,1–61,5]	4 (9,1 %) [2,5–21,6]	<b>0,004</b>
	1	8 (38,1 %) [18,1–61,5]	36 (81,8 %) [67,2–91,8]	<b>0,001</b>
	> 1	5 (23,8 %) [8,2–47,1]	4 (9,1 %) [2,5–21,6]	0,108
	Определено верно	5 (23,8 %) [8,2–47,1]	36 (81,8 %) [67,2–91,8]	<b>&lt;0,001</b>
Итого не определено количество пораженных ОЩЖ по данным двух методов		7 (33,4) [14,6–56,9]	4 (9,1 %) [2,5–21,6]	<b>0,014</b>

Примечание: расчет уровней статистической значимости выполнялся по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

В таблице 4.7 представлены результаты визуальных методов топической диагностики в отношении локализации пораженных ОЩЖ в основной группе и в группе сравнения 1.

Из таблицы 4.7 видно, что частота верно определенного уровня локализации пораженной ОЩЖ как по результатам УЗИ, так и по данным сцинтиграфии статистически значимо преобладала в группе сравнения 1 по сравнению с основной группой ( $p < 0,01$ ). Верной локализацией по данным УЗИ и сцинтиграфии считали ту, когда информация о стороне поражения шеи (левая/правая) и уровне (верхняя/нижняя) совпадала с результатами операции.

Таблица 4.7 – Результаты визуальных методов топической диагностики в отношении локализации пораженных околощитовидных желез в основной группе и группе сравнения 1

Методы диагностики	Локализация определена верно	Основная группа ( $n = 21$ (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 ( $n = 44$ (100 %)) [95% ДИ]	$p$
УЗИ	да	2 (9,5 %) [1,1–30,3]	30 (68,2 %) [52,4–81,3]	<b>&lt;0,001</b>
	нет	19 (90,5 %) [69,6–98,8]	14 (31,8 %) [18,6–47,5]	
Сцинтиграфия	да	5 (23,8 %) [8,2–47,1]	34 (77,3 %) [62,1–88,5]	<b>&lt;0,001</b>
	нет	16 (76,2 %) [52,8–91,7]	10 (22,7 %) [11,4–35,1]	

Примечание: расчет уровней статистической значимости выполнялся по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

В таблице 4.8 представлена конкордантность результатов двух визуальных методов топической диагностики в основной группе и группе сравнения 1.

Таблица 4.8 – Конкордантность результатов двух визуальных методов топической диагностики в основной группе и группе сравнения 1

Конкордантность результатов	Основная группа ( $n = 21$ (100 %)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 ( $n = 44$ (100 %)) [95% ДИ]	$p$
да	2 (9,5 %) [1,1–30,3]	31 (70,4 %) [54,8–81,2]	<b>&lt;0,001</b>
нет	19 (90,5 %) [69,6–98,8]	13 (29,5 %) [16,0–43,0]	

Примечание: расчет уровней статистической значимости выполнялся по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

Согласно данным таблицы 4.8, частота конкордантности результатов статистически значимо преобладала в группе сравнения 1 в сравнении с основной группой ( $p < 0,01$ ).

Результаты считали конкордантными, когда была схожая информация о количестве увеличенных ОЩЖ и локализации по данным УЗИ и сцинтиграфии. Дискондантными считали результаты, которые говорили о разном количестве увеличенных ОЩЖ, локализации ОЩЖ (верхняя/нижняя, правая/левая,

унилатеральная/билатеральная), а также в случаях, когда при одном исследовании обнаружена увеличенная ОЦЖ, а при другом – не обнаружена.

Пациентам без установленной стороны поражения была проведена МСКТ шеи с внутривенным болюсным усилением, результаты которой представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Результаты МСКТ шеи с внутривенным болюсным усилением в отношении определения локализации пораженной околощитовидной железы

Локализация установлена	Основная группа ( $n = 7$ (1,0)) [95% ДИ]	Группа сравнения 1 ( $n = 4$ (1,0)) [95% ДИ]	$p$
Да	3 (0,429) [0,099–0,815]	3 (0,75) [0,194–0,993]	0,688
Нет	4 (0,571) [0,184–0,938]	1 (25 %) [0,06–0,674]	

Примечание: расчет уровней статистической значимости выполнялся по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса ( $p < 0,05$ )

Согласно данным таблицы 4.9, статистически значимой разницы в частоте установления локализации пораженной ОЦЖ по данным МСКТ в основной группе и в группе сравнения не выявлено.

При сопоставлении данных дооперационного обследования и операций получены результаты диагностики множественного поражения ОЦЖ по данным УЗИ и сцинтиграфии (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Результаты диагностики множественного поражения околощитовидных желез по данным УЗИ и сцинтиграфии в сравнении с гистологическим заключением

Результаты	Методы диагностики		
	УЗИ	Сцинтиграфия	МСКТ
Истинно положительный	2	5	3
Ложноположительный	4	4	1
Ложноотрицательный	19	16	4
Истинно отрицательный	40	40	3

На основании сравнения результатов дооперационного обследования и результатов операции (Таблица 4.10) произведен расчет операционных характеристик характеристики методов топической диагностики (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Операционные характеристики методов топической диагностики

Характеристика метода	Метод диагностики		
	УЗИ	Сцинтиграфия	МСКТ
Диагностическая чувствительность, % [95% ДИ]	10,5 [1,7–30,3]	23,8 [8,2–47,1]	42,8 [1,0–81,5]
Диагностическая специфичность, % [95% ДИ]	78,4 [64,6–88,7]	90,9 [78,3–87,4]	75,0 [19,4–99,3]
Диагностическая эффективность (точность), % [95% ДИ]	65,6 [52,7–77,5]	57,3 [48,3–81,0]	58,9 [19,4–83,2]
Прогностическая ценность положительного результата, % [95% ДИ]	33,3 [4,3–77,7]	55,5 [21,2–87,3]	75,0 [19,4–99,3]
Прогностическая ценность отрицательного результата, % [95% ДИ]	67,8 [54,3–79,3]	71,4 [57,7–82,7]	42,8 [1,0–81,5]

Из таблицы 4.11 видно, что стандартные методы топической диагностики имели низкую (10,5–23,8 %) чувствительность и высокую специфичность (90,9 %) в отношении выявления множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ.

Произведен расчет индекса CaPTHUS у пациентов основной группы и группы сравнения 1 (Таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Индекс CaPTHUS у пациентов основной группы и группы сравнения

Критерии	Балл	Основная группа (n = 21)	Группа сравнения 1 (n = 44)
Са общий $\geq 3$ ммоль/л	1	1	4
ПТГ в 2 раза выше верхней границы нормы ( $\geq 136,6$ пг/мл)	1	9	25
Увеличена хотя бы 1 ОЦЖ по данным УЗИ/сцинтиграфии	1	14	40
Сумма баллов	<3	14	40
	$\geq 3$	1	4

На основании сравнения суммы баллов индекса CaPTHUS и результатов операций рассчитаны операционные характеристики: чувствительность – 66,6 %, специфичность – 9,1 %, точность – 37,8 %, прогностическая ценность положительного результата – 35 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 36,3 %. Видно, что прогностическая шкала CaPTHUS в нашей выборке имела низкие показатели специфичности и точности.

В ходе сравнительного анализа клинико-диагностических характеристик пациентов, страдающих ПГПТ, обнаружено, что в основной группе статистически значимо преобладают более низкие значения скорости клубочковой фильтрации, иПТГ и дискондартность двух методов топической диагностики в сравнении с группой сравнения 1. Так, из 65 больных ПГПТ уровень СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлен у 11 из 21 (52,4 (29,7–74,3) %) в основной группе и у 6 из 44 (13,6 (5,1–27,3) %) в группе сравнения 1 ( $p < 0,01$ ; критерий  $\chi^2$ ).

В таблице 4.13 представлены уровни иПТГ и альбумин-скорректированного кальция пациентов основной и группы сравнения 1 при уровне СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Таблица 4.13 – Уровни интактного паратиреоидного гормона и альбумин-скорректированного кальция пациентов основной группы и группы сравнения 1 при уровне скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

Показатели	Основная группа ( $n = 11$ )	Группа сравнения 1 ( $n = 6$ )	$p$
Альбумин-скорректированный кальций (2,1–2,6 ммоль/л)	2,63 (2,54; 2,76)	2,78 (2,76; 2,87)	<b>0,027</b>
иПТГ (15,0–68,3 пг/мл)	95,50 (75,80; 139,30)	278,80 (198,20; 424,0)	<b>0,008</b>

Примечание: расчет уровней статистической значимости выполнялся по критерию Манна – Уитни ( $p < 0,05$ )

Согласно данным таблицы 4.13, установлено, что при уровне СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в основной группе уровни альбумин-скорректированного кальция и иПТГ статистически значимо ниже, чем в группе сравнения 1 ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно; U-тест Манна – Уитни). При уровне СКФ выше

60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> статистически значимых различий уровней альбумин-скорректированного кальция и иПТГ в основной группе (медиана иПТГ – 156,9 (108,6; 204,8), альбумин-скорректированного кальция – 2,67 (2,61; 2,71)) и в группе сравнения 1 (медиана иПТГ – 138,7 (109,0; 237,6), альбумин-скорректированного кальция – 2,67 (2,59; 2,83)) не выявлено ( $p > 0,05$ ; U-тест Манна – Уитни).

В таблице 4.14 представлена корреляция между уровнями СКФ, альбумин-скорректированного кальция и иПТГ у пациентов с множественным поражением ОЦЖ.

Таблица 4.14 – Корреляция между уровнями скорости клубочковой фильтрации, альбумин-скорректированного кальция и интактного паратиреоидного гормона у пациентов с множественным поражением околощитовидных желез

Показатели	Альбумин-скорректированный кальций	ПТГ	СКФ
Альбумин-скорректированный кальций	–	0,63	0,26
иПТГ	0,63	–	–0,67
СКФ	0,26	–0,67	–

На основании проведенного корреляционного анализа (Таблица 4.14) проведен многофакторный регрессионный анализ зависимости множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ от уровней альбумин-скорректированного кальция и иПТГ (Таблица 4.15).

Из таблицы 4.15 видно, что только скорость клубочковой фильтрация имеет предикторную роль в отношении множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ.



Таблица 4.15 – Результаты многофакторного регрессионного анализа зависимости множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе от уровней альбумин-скорректированного кальция, интактного паратиреоидного гормона и скорости клубочковой фильтрации

Множественное поражение ОЩЖ при ПГПТ Коэффициент регрессии 0,578; коэффициент детерминации 0,339; скорректированный коэффициент детерминации 0,289 <i>p</i> (в модели) <0,00002						
Критерий	Бета	Стандартная ошибка	В	Стандартная ошибка	t (45)	<i>p</i>
			6,21			
Альбумин- скорректированный кальций	-0,16	0,13	-0,80	0,67	-1,19	0,235
иПТГ	-0,20	0,13	-0,00	0,00	-1,46	0,147
СКФ	<b>-0,57</b>	<b>0,13</b>	<b>-0,02</b>	<b>0,00</b>	<b>-4,29</b>	<b>0,004</b>

При сравнительном анализе 65 пациентов с ПГПТ основной группы и группы сравнения 1 по уровню СКФ установлено, что 16 из 21 пациента (76,1 (52,8–91,7) %) основной группы и 12 из 44 пациентов (27,3 (14,9–42,8) %) группы сравнения 1 находятся в диапазоне СКФ  $\leq 73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,002$ ; критерий  $\chi^2$ ) (Рисунок 4.1).

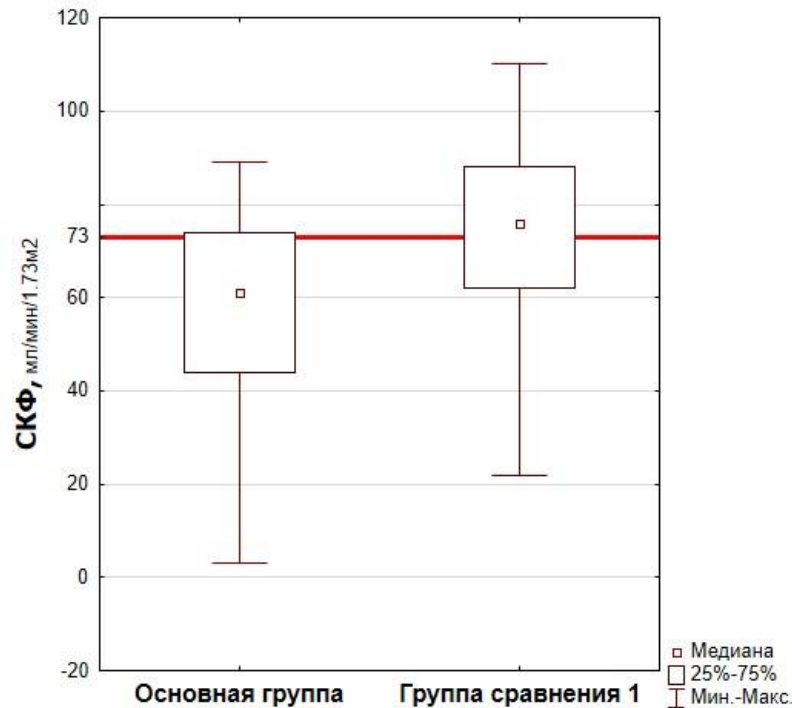


Рисунок 4.1 – Значения скорости клубочковой фильтрации в основной группе и группе сравнения 1

Поскольку альбумин-скорректированный кальций и иПТГ не имели предикторных свойств в отношении множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ, введен объединяющий их коэффициент  $K_{IB}$ . Он рассчитывается по формуле  $K_{IB} = У_{ПТГ} \times У_{аск}$ , где  $У_{ПТГ}$  – уровень паратиреоидного гормона;  $У_{аск}$  – 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) ( $p=0,024$ ; U-тест Манна – Уитни).

При сравнительном анализе 65 пациентов с ПГПТ основной группы и группы сравнения 1 по уровню  $K_{IB}$  установлено, что 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 значения коэффициента  $K_{IB}$  находятся в диапазоне  $\leq 480$  ( $p=0,001$ ; критерий  $\chi^2$ ) (Рисунок 4.2).

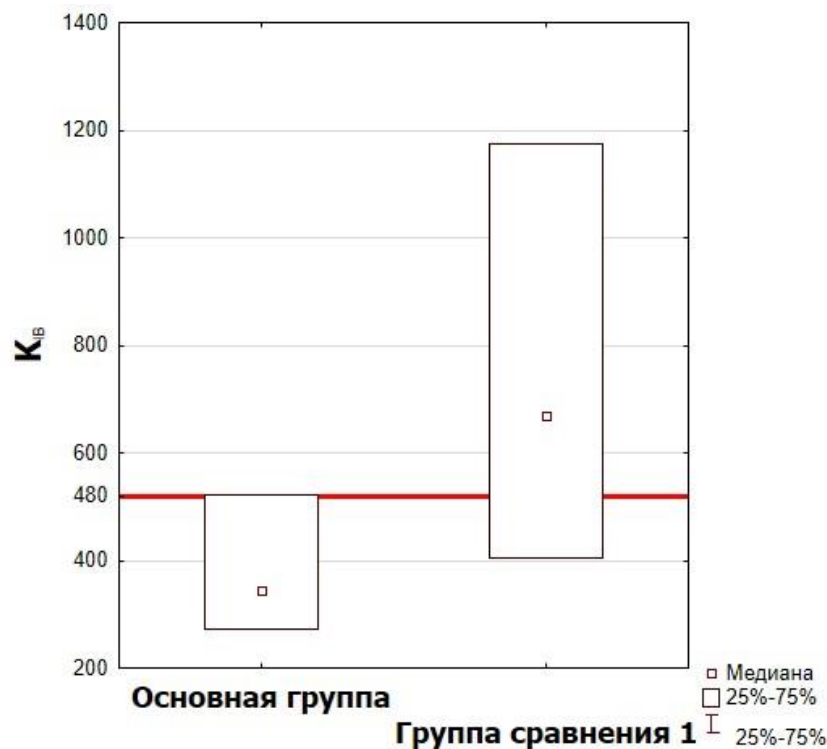


Рисунок 4.2 – Значения коэффициента  $K_{IB}$  в основной группе и группе сравнения 1

В таблице 4.16 представлена конкордантность двух методов визуализации в зависимости от значения СКФ и коэффициента  $K_{IB}$ .

Таблица 4.16 – Конкордантность двух методов визуализации в зависимости от значения скорости клубочковой фильтрации 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> $K_{IB} > 480$	
Группы исследования		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]
$p$		<b>&lt;0,001</b>		0,372	

Примечание: расчет уровней статистической значимости выполнялся по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

Согласно данным таблицы 4.16, статистически значимое преобладание конкордантных результатов при уровне  $СКФ \leq 73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $K_{IB} \leq 480$  выявлено в группе сравнения 1 в сравнении с основной группой ( $p < 0,01$ ).

Выявленные показатели тестированы в многофакторном анализе (Таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Результаты многофакторного регрессионного анализа зависимости множественного поражения околощитовидной железы при первичном гиперпаратиреозе от уровня коэффициента  $K_{IB}$  и конкордантности двух методов предоперационной визуализации при  $СКФ \leq 73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

Множественное поражение ОЩЖ при ПГПТ Коэффициент регрессии 0,712; коэффициент детерминации 0,507, скорректированный коэффициент детерминации 0,468 $p$ (в модели) <0,00004						
Критерий	Бета	Стандартная ошибка	В	Стандартная ошибка	t (45)	$p$
			2,46			
Коэффициент $K_{IB}$	0,35	0,14	0,00	0,00	2,50	0,010
Конкордантность двух методов визуализации	0,62	0,14	0,72	0,16	4,46	0,002

Из таблицы 4.17 видно, что коэффициент  $K_{IV}$  и конкордантность двух методов предоперационной визуализации имеют предикторную роль в отношении множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ.

Таким образом, в качестве особенности нашей выборки пациентов с первичным гиперпаратиреозом установлено преобладание симптомной формы. Частота бессимптомной формы ПГПТ статистически значимо преобладала у пациентов с множественным поражением ОЦЖ в сравнении с солитарным.

Пациенты, страдающие ПГПТ, с множественным и солитарным поражением ОЦЖ статистически значимо различались по показателям фильтрационной функции почки (уровни креатинина и СКФ). Кроме того, при СКФ ниже  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  пациенты с множественным и солитарным поражением ОЦЖ статистически значимо различались по уровню иПТГ.

Предоперационные методы топической диагностики позволили определить количество пораженных ОЦЖ у 63,1 % пациентов, а уровень локализации – у 60,0 %. Частота верного определения как количества, так и уровня локализации пораженной ОЦЖ статистически значимо преобладала при солитарном поражении в сравнении с множественным. При этом частота конкордантных результатов о количестве и уровне локализации пораженных ОЦЖ по результатам двух методов топической диагностики (УЗИ и сцинтиграфия) при солитарном поражении составила 70,4 (54,8–83,2) %, при множественном – 9,5 (1,1–30,3) %. Более того, методы «золотого» стандарта топической диагностики ПГПТ имели низкую (10,5–23,8 %) чувствительность и высокую (90,9 %) специфичность в отношении выявления множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ.

В качестве факторов, вносящих статистически значимый вклад в предоперационную диагностику множественного поражения ОЦЖ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, установлены предоперационный уровень СКФ, значение коэффициента  $K_{IV}$  ( $U_{ПТГ} \times U_{аск}$ ) и конкордантность двух методов предоперационной визуализации (УЗИ и сцинтиграфия).

#### 4.2 Шкала дооперационной дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе

В соответствии с выявленными факторами разработана шкала дооперационной дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе, включающая следующие критерии: значение скорости клубочковой фильтрации, коэффициента  $K_{IB}$  и конкордантность результатов двух методов предоперационной визуализации (УЗИ и сцинтиграфия).

Каждому из критериев присваивается определенное количество баллов:

- скорость клубочковой фильтрации: при  $СКФ > 73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> присваивается 2 балла, при  $СКФ \leq 73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 0 баллов;
- коэффициент  $K_{IB}$  ( $УПТГ \times Уаск$ ): при  $K_{IB} > 480$  присваивается 2 балла, при  $K_{IB} \leq 480$  – 1 балл;
- конкордантность результатов двух методов визуализации: при согласованности результатов присваивается 1 балл, при отсутствии согласованности – 0 баллов.

Полученные баллы суммируются. При сумме баллов меньше 2 диагностируют множественное поражение околощитовидных желез, при сумме баллов, равной и больше 2, – поражение одной околощитовидной железы при ПГПТ.

Разработанная шкала внедрена в клинику для предоперационной диагностики множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ.

В проспективном анализе участвовали 64 пациента с ПГПТ (в основной группе – 13 пациентов, в группе сравнения 1 – 51 пациент), которым перед операцией проведена дифференциальная диагностика множественного поражения ОЩЖ по предложенной шкале.

В таблице 4.18 представлены значения критериев шкалы в основной группе и группе сравнения 1.

Таблица 4.18 – Значения критериев шкалы в основной группе и группе сравнения 1

Критерий	Основная группа (n = 13)	Группа сравнения 1 (n = 51)
СКФ (> 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	67,0 (44,0; 74,0)	77,0 (68,0; 93,9)
Альбумин-скорректированный кальций (2,1–2,6 ммоль/л)	2,78 (2,64; 2,82)	2,79 (2,65; 2,92)
иПТГ (15,0–68,3 пг/мл)	91,40 (89,80; 268,60)	198,30 (135,0; 349,7)
К <sub>IV</sub>	354,09 (237,10; 657,45)	1092,88 (398,14; 1346,25)
Конкордантность результатов двух методов визуализации (УЗИ и сцинтиграфия)	2 (15,3 %)	46 (90,1 %)

В соответствии со значениями критериев (Таблица 4.18) рассчитана сумма баллов разработанной шкалы дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при ПГПТ (Таблица 4.19).

Таблица 4.19 – Сумма баллов по разработанной шкале дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе

Критерии		Баллы	Основная группа (n = 13)	Группа сравнения 1 (n = 51)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	> 73	2	4	30
	≤ 73	0	9	21
К <sub>IV</sub>	> 480	2	2	40
	≤ 480	1	11	11
Конкордантность результатов двух методов визуализации	да	1	2	46
	нет	0	11	5
Сумма баллов		< 2	11 (84,6 %)	5 (9,8 %)
		≥ 2	2 (15,4 %)	46 (90,2 %)

Согласно данным таблицы 4.19, 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 ( $p < 0,001$ ; критерий  $\chi^2$ ). В то же время 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 ( $p < 0,001$ ; критерий  $\chi^2$ ).

При сопоставлении суммы полученных баллов и исходов операций получены результаты диагностики множественного поражения ОЦЖ по разработанной шкале: истинно положительные – 11, ложноположительные – 5, ложноотрицательные – 2, истинно отрицательные – 46.

На основании сравнения результатов диагностики произведен расчет 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) %.

В таблице 4.20 представлены операционные характеристики методов диагностики солитарного и множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ, полученные в ходе проспективного анализа.

Таблица 4.20 – Операционные характеристики методов диагностики солитарного и множественного поражения околощитовидной железы при первичном гиперпаратиреозе, полученные в ходе проспективного анализа

Методы диагностики	ДЧ, % [95% ДИ]	ДС, % [95% ДИ]	ДЭ, % [95% ДИ]	ПЦПР, % [95% ДИ]	ПЦОР, % [95% ДИ]
Разработанная шкала	84,6 [54,5–98,0]	90,2 [78,5–96,7]	87,4 [77,1–94,5]	68,7 [41,3–88,9]	95,8 [85,7–99,5]
УЗИ	23,1 [5,0–53,8]	56,8 [42,2–70,6]	49,2 [36,6–61,9]	12,0 [2,5–31,2]	74,3 [57,8–86,9]
Сцинтиграфия	38,4 [13,8–68,4]	82,3 [69,1–91,6]	72,3 [59,8–82,6]	35,7 [12,7–64,8]	74,3 [57,8–86,9]
МСКТ	75,0 [19,4–99,3]	68,4 [43,4–87,4]	69,5 [47,0–86,7]	33,3 [7,4–70,0]	92,8 [66,1–99,8]
CaPTHUS	41,6 [15,1–72,3]	15,6 [7,0–28,5]	20,3 [11,2–32,2]	10,4 [3,4–22,6]	38,4 [13,8–68,4]
ИМиПТГ, критерий Miami	53,8 [25,1–80,7]	80,3 [66,8–90,1]	73,8 [61,4–67,0]	41,1 [18,4–67,0]	89,1 [76,4–96,3]

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ДЭ – диагностическая эффективность; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

Из таблицы 4.20 следует, что предложенная шкала дифференциального диагностику превосходит по диагностической чувствительности и точности (84,6 % и 90,2 % соответственно) визуальные методы топической диагностики (23,1–75,0 % и 56,8–82,3 % соответственно), расчетную шкалу CaPTNUS (41,6 % и 15,6 % соответственно) и ИМиПТГ (53,8 % и 80,3 % соответственно) в верификации множественного поражения при ПГПТ.

### 4.3 Резюме

В качестве особенности нашей выборки пациентов с ПГПТ установлено преобладание симптомной формы. Частота бессимптомной формы ПГПТ статистически значимо преобладала у пациентов с множественным поражением ОЦЖ в сравнении с солитарным.

Пациенты, страдающие ПГПТ, с множественным и солитарным поражением ОЦЖ статистически значимо различались по показателям фильтрационной функции почки (уровни креатинина и СКФ). Кроме того, в диапазоне СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> пациенты с множественным и солитарным поражением ОЦЖ статистически значимо различались по уровню иПТГ.

Предоперационные методы топической диагностики позволили определить количество пораженных ОЦЖ у 63,1 % пациентов, а уровень локализации – у 60,0 %. Частота верного определения как количества, так и уровня локализации пораженной ОЦЖ статистически значимо преобладала при солитарном поражении в сравнении с множественным. При этом частота конкордатных результатов о количестве и уровне локализации пораженных ОЦЖ по результатам двух методов топической диагностики (УЗИ и сцинтиграфия) при солитарном поражении составила 70,4 (54,8–83,2) %, при множественном – 9,5 (1,1–30,3) %. Более того, методы «золотого» стандарта топической диагностики ПГПТ имели низкую чувствительность (10,5–23,8 %) и высокую специфичность (90,9 %) в отношении выявления множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ.



В качестве факторов, вносящих статистически значимый вклад в предоперационную диагностику множественного поражения ОЩЖ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, установлены предоперационный уровень СКФ, значение коэффициента  $K_{IV}$  ( $U_{ПТГ} \times U_{аск}$ ) и конкордантность двух методов предоперационной визуализации (УЗИ и сцинтиграфия).

Разработана шкала дооперационной диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе со следующими операционными характеристиками: 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) %.

## ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Всего выполнено 213 оперативных вмешательств, из которых 208 первичных (Таблица 5.1) и 8 повторных.

Таблица 5.1 – Структура первичных операций

Объем операции		Основная группа (n = 34 (100 %))	Группа сравнения 1 (n = 95 (100 %))	Группа сравнения 2 (n = 69 (100 %))	Группа сравнения 3 (n = 10 (1,0))
ОРШ	Селективная ПТЭ	8 (23,5 %)	72 (75,8 %)	–	–
	Селективная ПТЭ + ГТЭ	–	3 (3,1 %)	–	–
	Двойная ПТЭ	10 (29,4 %)	12 (12,5 %)	–	–
ДРШ	Селективная ПТЭ	2 (6,0 %)			
	Селективная ПТЭ + ГТЭ	–	1 (1,1 %)	–	–
	Селективная ПТЭ + ТЭ	–	5 (5,3 %)	–	–
	Двойная ПТЭ	3 (8,7 %)	–	–	–
	Селективная ПТЭ + ГТЭ	2 (6,0 %)	–	–	–
	Субтотальная ПТЭ	9 (26,4 %)	2 (2,2 %)	3 (4,5 %)	7 (0,7)
	Тотальная ПТЭ с АТ	–	–	64 (88,8 %)	3 (0,3)
	Тотальная ПТЭ с АТ + ТЭ	–	–	2 (2,2 %)	–

Примечание: ОРШ – односторонняя ревизия шеи; ГТЭ – гемитиреоидэктомия; ТЭ – тиреоидэктомия; АТ – аутологическая трансплантация

Как представлено в таблице 5.1, в основной группе объем 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 (7 из 10).

Первичные операции на ОЩЖ в 13 (6,25 %) случаях сочетались с вмешательством на щитовидной железе в объеме гемитиреоидэктомии в 6 случаях и тиреоидэктомии – в 7. Операции на щитовидной железе выполнены при доброкачественных узловых образованиях, показанием к удалению которых было наличие синдрома сдавления органов шеи и тиреотоксикоза на фоне функциональной автономии узлов или диффузного токсического зоба. Двусторонняя ревизия шеи выполнена 24 пациентам с ПППТ, из которых у 18 – при подозрении на множественное поражение ОЩЖ и у 6 – по причине операции на щитовидной железе. Из 34 пациентов основной группы у 18 (53 %) множественное поражение ОЩЖ установлено после операции.

### 5.1 Непосредственные результаты хирургического лечения

В таблице 5.2 представлены уровни альбумин-скорректированного кальция, ПТГ в 1-е сутки после операции в зависимости от дооперационного значения витамина D.

Согласно данным таблицы 5.2, большинство пациентов в первые сутки после операции имели нормальные значения альбумин-скорректированного кальция (в основной группе – 58,8 %, в группе сравнения 1 – 85,2 %, в группе сравнения 3 – 70 %).

Таблица 5.2 – Уровни альбумин-скорректированного кальция и паратиреоидного гормона в 1-е сутки после операции в зависимости от дооперационного значения витамина D

Группы	Уровень витамина D, нг/мл	Гипокальциемия ( $<2,1$ ммоль/л)	Нормокальциемия ( $2,1-2,6$ ммоль/л)	Гиперкальциемия ( $> 2,6$ ммоль/л)	Гипопаратиреодемия ( $<15,0$ пг/мл)	Нормопаратиреодемия ( $15,0-68,3$ пг/мл)	Гиперпаратиреодемия ( $> 68,3$ пг/мл)
Основная группа ( $n = 34$ (100 %))	$> 30$	1 (3,2 %)	5 (14,7 %)	4 (11,8 %)	5 (14,7 %)	1 (3,2 %)	4 (11,8 %)
	20–30	2 (5,8 %)	11 (32,3 %)	2 (5,8 %)	4 (11,8 %)	5 (14,7 %)	6 (20,0 %)
	$<20$	2 (5,8 %)	4 (11,8 %)	3 (8,8 %)	3 (8,8 %)	2 (5,8 %)	4 (11,8 %)
Группа сравнения 1 ( $n = 95$ (100 %))	$> 30$	1 (1,05 %)	19 (20 %)	–	6 (6,3 %)	11 (11,6 %)	3 (3,75 %)
	20–30	2 (2,1 %)	27 (28,4 %)	3 (3,15 %)	9 (9,4 %)	20 (21 %)	3 (3,75 %)
	$<20$	2 (2,1 %)	35 (36,8 %)	6 (6,3 %)	14 (14,7 %)	24 (25,3 %)	5 (4,2 %)
Группа сравнения 2 ( $n = 69$ (100 %))	$> 30$	6 (8,6 %)	2 (2,8 %)	–	3 (4,3 %)	4 (5,6 %)	1 (2,7 %)
	20–30	33 (47,8 %)	9 (13,5 %)	–	17 (23,6 %)	19 (27,5 %)	6 (8,6 %)
	$<20$	15 (21,7 %)	4 (5,6 %)	–	9 (13,5 %)	6 (8,6 %)	4 (5,6 %)
Группа сравнения 3 ( $n = 10$ (100 %))	$> 30$	–	4 (30 %)	–	2 (20 %)	4 (30 %)	–
	20–30	3 (30 %)	1 (10 %)	–	1 (10 %)	2 (20 %)	–
	$<20$	–	2 (20 %)	–	–	1 (10 %)	–

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 ( $p < 0,001$ ; критерий  $\chi^2$ ). Послеоперационная гипокальциемия развилась у 55 из 69 пациентов после тотальной ПТЭ с АТ и у 12

из 139 пациентов, которым был выполнен меньший объем операции ( $p < 0,001$ ; критерий  $\chi^2$ ).

Частота гиперкальциемии после операции в основной группе составила 29 (15–47) %, в группе сравнения 1 – 9 (4–16) %. Статистически значимое преобладание частоты послеоперационной гиперкальциемии в сравнении с группой сравнения 1 установлено в основной группе ( $p=0,014$ ; критерий  $\chi^2$ ).

Статистически значимых различий частоты гипо- и гиперкальциемии от объема операции при солитарном и множественном поражении ОЦЖ у пациентов с ПГПТ не выявлено ( $p > 0,05$ ; критерий  $\chi^2$ ).

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 ПТГ и объема операции не установлено ( $p > 0,05$ ; критерий  $\chi^2$ ).

Частота повышенного уровня ПТГ в крови после операции в основной группе составила 41 (24–59) %, в группе сравнения 1 – 10 (5–18) %, в группе сравнения 2 – 15 (8–26) %. Статистически значимое преобладание частоты повышенного уровня иПТГ в сравнении как с группой сравнения 1, так и с группой сравнения 2 установлено в основной группе ( $p=0,002$  и  $0,005$  соответственно; критерий  $\chi^2$ ). Статистически значимых различий частоты повышенного уровня ПТГ после операции от объема операции при солитарном и множественном поражении ОЦЖ у пациентов с ПГПТ не установлено ( $p > 0,05$ ; критерий  $\chi^2$ ).

В таблице 5.3 представлены пограничные уровни альбумин-скорректированного кальция, ПТГ в 1-е сутки после операции в зависимости от уровня витамина D у пациентов с ПГПТ.

Из таблицы 5.3 видно, что в основной группе гиперпаратиреодемия была выявлена у 12 пациентов, из которых 5 (41 (15–72) %) имели гиперкальциемию, 7 (58 (27–84) %) – верхненормальный уровень альбумин-скорректированного кальция. Статически значимых различий частоты выявления повышенного уровня

ПТГ в сочетании с гиперкальциемией при операции по поводу солитарного и множественного поражения ОЦЖ не выявлено ( $p > 0,05$ ; критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса).

Таблица 5.3 – Высоконормальные уровни альбумин-скорректированного кальция и паратиреоидного гормона у пациентов с первичным гиперпаратиреозом в 1-е сутки после операции в зависимости от дооперационного значения витамина D

Группы	Уровень витамина D, нг/мл	Высокий уровень ПТГ + высокий уровень альбумин-скорректированного кальция	Высокий уровень ПТГ + верхненормальный уровень альбумин-скорректированного кальция	Верхненормальный уровень ПТГ + высокий уровень альбумин-скорректированного кальция
Основная группа ( $n = 34$ (100 %))	> 30	4 (12,9 %)	–	2 (6,4 %)
	20–30	0 (0 %)	6 (19,4 %)	2 (6,4 %)
	<20	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	–
Группа сравнения 1 ( $n = 95$ (100 %))	> 30	–	3 (3,75 %)	–
	20–30	–	3 (3,75 %)	–
	<20	–	4 (4,2 %)	–

При проведении парного теста статистически значимых различий по уровню витамина D между повышенными и нормальными уровнями ПТГ, сочетающимися с гиперкальциемией, у пациентов с ПГПТ после операции не выявлено ( $p > 0,05$ ; U-тест Манна – Уитни).

При выявлении повышенного уровня ПТГ с верхненормальным уровнем альбумин-скорректированного кальция пациенту назначался таблетированный альфакальцидол 1 мкг на 5 суток. К моменту выписки у этих пациентов в основной группе уровень ПТГ сохранялся повышенным без развития гиперкальциемии, в группе сравнения 1 достигнуты референтные значения ПТГ.

Для коррекции послеоперационной гипокальциемии назначался таблетированный препарат кальция (карбонат кальция) совместно с альфакальцидолом с коррекцией дозы по уровню альбумин-скорректированного

кальция. К моменту выписки на амбулаторное лечение клинически значимая гипокальциемия купирована у всех пациентов.

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

Послеоперационный парез гортани был выявлен у 12 пациентов, в том числе у 1 (3 (0,1–15) %) – в основной группе, у 4 (4 (1–10) %) – в группе сравнения 1, у 7 (10 (4–19) %) – в группе сравнения 2, и носил транзиторный характер. Статистически значимые различия частоты пареза гортани в зависимости от вида гиперпаратиреоза не выявлены ( $p > 0,05$ ; критерий  $\chi^2$ ).

Послеоперационный парез гортани выявлен у 10 из 105 (9,5 (4,6–16,8) %) пациентов с выполненной ДРШ и у 2 из 103 (1,9 (0,2–6,8) %) пациентов с выполненной односторонней ревизией шеи (ОРШ) ( $p=0,018$ ; критерий  $\chi^2$ ). Кроме того, парез гортани диагностирован у 4 из 13 (0,307 (0,090–0,614)) пациентов с сочетанием операции на ОЩЖ с тиреоидэктомией (ТЭ) и у 7 из 195 (3,5 (1,4–7,2) %) пациентов, которым выполнена только ПТЭ ( $p=0,002$ ; критерий  $\chi^2$ ).

При дальнейшем наблюдении больных полное восстановление подвижности голосовых складок было отмечено во всех случаях в течение 1–6 месяцев. Паралича гортани не было.

В таблице 5.4 представлена морфологическая структура удаленных ОЩЖ.

Таблица 5.4 – Морфологическая структура удаленных околощитовидных желез

Гистологическое заключение	Основная группа, $n_{\text{ОЩЖ}}$ (%) ( $n = 67,5$ (100 %))	Группа сравнения 1, $n_{\text{ОЩЖ}}$ (%) ( $n = 95$ (100 %))	Группа сравнения 2, $n_{\text{ОЩЖ}}$ (%) ( $n = 280,5$ (100 %))	Группа сравнения 3, $n_{\text{ОЩЖ}}$ (%) ( $n = 36,5$ (100 %))
Аденома	14 (20,7 %)	63 (66,3 %) *	0 (0 %)	0 (0 %)
Гиперплазия	42 (62,2 %) *	32 (33,7 %)	280,5 (100 %)	36,5 (100 %)
Неизменная ткань ОЩЖ	11,5 (17,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Примечание: расчет уровней статистической значимости ( $p$ ) выполнялся по критерию  $\chi^2$  (точный критерий Фишера); \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Из таблицы 5.4 следует, что у 208 оперированных пациентов было удалено 479,5 (100 %) ОЩЖ, из которых по результатам гистологического исследования 468 (97,6 %) признаны патологически измененными. В основной группе по результатам гистологического заключения выявлено, что 11,5 (17,1%) удаленных ОЩЖ были патологически неизменными, из которых 4 (38%) удалены при ОРШ с двойной ПТЭ у 4 пациентов и 7,5 (61,9 %) – при ДРШ с субтотальной ПТЭ у 5 больных.

Частота выявления гиперплазированных ОЩЖ у пациентов с ПГПТ статистически значимо преобладала при множественном поражении ОЩЖ (62,2 %) в сравнении с солитарным поражением (33,7 %) ( $p < 0,01$ ; критерий  $\chi^2$ ).

Для пациентов на ЗПТ в группах сравнения 2 и 3 все удаленные ОЩЖ гистологически были представлены гиперплазией.

Таким образом, хирургическое лечение было эффективным у 192 (92,3 %) пациентов. У остальных 16 больных оперативное лечение не соответствовало предъявляемым критериям эффективности: 14 пациентов с множественным поражением ОЩЖ при ПГПТ имели повышенный уровень ПТГ (5 – с гиперкальциемией, 7 – с верхненормальным, 2 – с нормальным уровнем кальция крови) и 2 пациента в группе ВГПТ на ЗПТ ГД не достигли целевых значений ПТГ при ХБП 5-й стадии.

Частота послеоперационной гипокальциемии статистически значимо преобладала после операции по поводу ВГПТ на ЗПТ ГД по сравнению с другими видами ГПТ, в частности после тотальной ПТЭ с АТ по сравнению с другим объемом вмешательства.

Частота послеоперационного пареза гортани статистически значимо преобладала, когда хирургическое лечение ГПТ выполнялось с ДРШ в сравнении с ОРШ и сопровождалось вмешательством на щитовидной железе в сравнении с изолированной операцией на ОЩЖ.

Основным морфологическим субстратом при ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ, как и при ВГПТ и ТГПТ, является гиперплазия, в то время как при солитарном – аденома.



## 5.2 Отдаленные результаты хирургического лечения

Отдаленные результаты хирургического лечения оценены у 208 (100 %) пациентов, включенных в исследование.

Ремиссия заболевания достигнута у 21 (62 %) пациента основной группы, в группе сравнения 1 – у 95 (100 %), в группе сравнения 2 – у 67 (97 %), в группе сравнения 3 – у 10 (100 %). У 4 пациентов с ППТ, находящихся в ремиссии, диагностировано повышение уровня ПТГ при нормальных значениях кальция крови: у 3 – в основной группе, у 1 – в группе сравнения 1. Повышение ПТГ в отдаленном послеоперационном периоде обусловлено развитием вторичного гиперпаратиреоза: на фоне прогрессирования ХБП с началом ЗПТ ГД спустя 1 год после перенесенной ПТЭ у пациентов основной группы и недостаточности витамина D в группе сравнения 1.

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 -  $p < 0,001$ ; для 3 -  $p = 0,198$ ; критерий  $\chi^2$ ).

В таблице 5.5 представлена структура первичных операций пациентов с выявленной персистенцией.

Таблица 5.5 – Структура первичных операций пациентов с выявленной персистенцией

Объем операции		Основная группа ( $n = 13$ )	Группа сравнения 2 ( $n = 2$ )
ОРШ	Селективная ПТЭ	7	–
	Двойная ПТЭ	1	–
ДРШ	Селективная ПТЭ	2	–
	Двойная ПТЭ	3	–
	Тотальная ПТЭ с АТ	–	2

Из таблицы 5.5 видно, что у пациентов с персистенцией в основной группе объем операций варьировал от двойной до селективной ПТЭ, при этом чаще выполнялась селективная ПТЭ (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 (16,6 (4,7–37,3) %) – больший объем операции ( $p=0,0001$ ; критерий  $\chi^2$ ). У 8 из 18 (0,444 (0,215–0,692)) пациентов основной группы персистенция диагностирована после ОРШ, у 5 из 16 (0,312 (0,11–0,586)) – после ДРШ ( $p=0,429$ ; критерий  $\chi^2$ ). Из 129 пациентов с ПГПТ персистенция диагностирована у 0 из 9 с выполненной субтотальной ПТЭ и у 13 из 107 с меньшим объемом операции ( $p=0,372$ ; критерий  $\chi^2$ ). У 5 из 18 пациентов с ПГПТ персистенция диагностирована после ДРШ, у 8 из 105 – после ОРШ ( $p=0,029$ ; критерий  $\chi^2$ ). Статистически значимые различия частоты персистенции в группе сравнения 2 в зависимости от объема операции не выявлены ( $p> 0,05$ ; критерий  $\chi^2$ ).

В таблице 5.6 представлена частота снижения иПТГ крови по результатам ИМиПТГ.

Таблица 5.6 – Частота снижения интактного паратиреоидного гормона крови по результатам интраоперационного мониторинга иПТГ

Показатели		Основная группа		Группа сравнения 1
ИМиПТГ		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 %)

Согласно данным таблицы 5.6, статистически значимых различий частоты персистенции как в основной группе, так и в общей когорте больных ПГПТ в зависимости положительного или отрицательного результата ИМиПТГ не выявлено ( $p> 0,05$ ; критерий  $\chi^2$ ). Из 91 пациента с ПГПТ, оперированного

в объеме селективной ПТЭ, персистенция выявлена у 8 из 14 пациентов (0,571 (0,288–0,823)) с отрицательным результатом ИМиПТГ и у 4 из 77 пациентов (5,1 (1,4–12,7) %) с положительным ( $p < 0,001$ ; критерий  $\chi^2$ ). На основании сравнения результатов снижения иПТГ по критерию Miami и исходов операции рассчитаны операционные характеристики ИМиПТГ в интраоперационной диагностике множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ: диагностическая чувствительность – 57,7 %, диагностическая специфичность – 78,9 %, диагностическая точность – 60,85 %, прогностическая ценность положительного результата – 42,8 %, истинная ценность отрицательного результата – 87,2 %.

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 ( $p = 0,0001$ ; критерий  $\chi^2$ ). На основании сравнения результатов снижения иПТГ до референсных значений и исходов операции рассчитаны операционные характеристики ИМиПТГ в интраоперационной диагностике множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ: диагностическая чувствительность – 58,8 %, диагностическая специфичность – 68,4 %, диагностическая точность – 63,5 %, прогностическая ценность положительного результата – 40,0 %, истинная ценность отрицательного результата – 82,2 %.

В таблице 5.7 представлена морфологическая структура удаленных ОЦЖ в зависимости от выявленной персистенции.

Таблица 5.7 – Морфологическая структура удаленных околощитовидных желез в зависимости от выявленной персистенции

Гистологическое заключение	Основная группа, $n_{\text{ОЦЖ}}$ (%) ( $n = 67,5$ (100 %))		Группа сравнения 1, $n_{\text{ОЦЖ}}$ (%) ( $n = 95$ (100 %))	Группа сравнения 2, $n_{\text{ОЦЖ}}$ (%) ( $n = 280,5$ (100 %))	
	Р	П	Р	Р	П
Аденома	7 (23,9 %)	7 (38,5 %)	63 (66,3 %)	–	–
Гиперплазия	28 (76,1 %)	14 (61,5 %)	32 (33,7 %)	274 (97,6 %)	6,5 (2,4 %)
Неизменная ткань ОЦЖ			–	–	–

Согласно данным таблицы 5.7, статически значимых различий частоты персистенции в зависимости от морфологического субстрата не выявлено ( $p > 0,05$ ; критерий  $\chi^2$ ).

### 5.3 Причины персистенции гиперпаратиреоза

В таблице 5.8 представлены объем первичных операций и причины персистенции заболевания у пациентов основной группы.

Как представлено в таблице 5.8, причиной персистенции заболевания в 8 случаях ОРШ явилось не диагностированное до операции множественное поражение ОЩЖ, из которых в 7 случаях была ложноположительная проба ИМиПТГ. В 1 случае ложноположительной пробы причиной персистенции стала эктопированная в тимус левая нижняя ОЩЖ. В 1 случае ОРШ при отрицательной пробе ИМиПТГ объем операции не был расширен до ДРШ.

Из 5 случаев ДРШ причиной персистенции были:

- в 2 случаях – эктопическое расположение одной из нижних ОЩЖ в тимусе, которое не было диагностировано до операции по данным УЗИ и сцинтиграфии;
- в 2 случаях – эксплорация ОЩЖ была неполной при неустановленной дооперационной локализации;
- в 1 случае – неправильная макроскопическая оценка 3 оставшихся ОЩЖ при отрицательной пробе ИМиПТГ, при этом до операции установлено поражение 1 ОЩЖ.

Повторное оперативное лечение выполнено 6 пациентам основной группы: в 3 случаях были выполнены ДРШ, резекция верхних рогов тимуса с эктопированными ОЩЖ; в 2 случаях – ДРШ, правая верхняя ПТЭ; в 1 случае – ДРШ, двойная билатеральная нижняя ПТЭ.

Таблица 5.8 – Причины персистенции заболевания у пациентов основной группы

Объем первичной операции		Причина персистенции
Односторонняя ревизия шеи	1. Селективная левая верхняя ПТЭ	– множественное поражение ОЦЖ не диагностировано до операции – не выполнена ДРШ при отрицательной пробе ИМиПТГ
	2. Селективная левая верхняя ПТЭ	– множественное поражение ОЦЖ не диагностировано до операции – ложноположительная проба ИМиПТГ
	3. Селективная левая верхняя ПТЭ	– множественное поражение ОЦЖ не диагностировано до операции – ложноположительная проба ИМиПТГ
	4. Селективная правая верхняя ПТЭ	– множественное поражение ОЦЖ не диагностировано до операции – ложноположительная проба ИМиПТГ
	5. Селективная левая нижняя ПТЭ	– множественное поражение ОЦЖ не диагностировано до операции – ложноположительная проба ИМиПТГ – эктопическое расположение левой нижней ОЦЖ в тимусе
	6. Селективная левая нижняя ПТЭ	– множественное поражение ОЦЖ не диагностировано до операции – ложноположительная проба ИМиПТГ
	7. Селективная левая нижняя ПТЭ	– множественное поражение ОЦЖ не диагностировано до операции – ложноположительная проба ИМиПТГ
	8. Двойная правосторонняя ПТЭ	– множественное поражение ОЦЖ не диагностировано до операции – ложноположительная проба ИМиПТГ
Двусторонняя ревизия шеи	9. Селективная левая верхняя ПТЭ	– ложноположительная проба ИМиПТГ – эктопическое расположение левой нижней ОЦЖ в тимусе
	10. Селективная правая нижняя ПТЭ + ТЭ	– множественное поражение ОЦЖ не диагностировано до операции – неправильная макроскопическая оценка 3 оставшихся ОЦЖ при отрицательной пробе ИМиПТГ
	11. Двойная правосторонняя ПТЭ	– множественное поражение ОЦЖ не диагностировано до операции – достоверно левая нижняя ОЦЖ интраоперационно не найдена – ложноположительная проба ИМиПТГ
	12. Двойная (верхняя правая и левая нижняя) ПТЭ	– эктопическое расположение правой нижней ОЦЖ в тимусе – ложноположительная проба ИМиПТГ
	13. Двойная правосторонняя ПТЭ	– множественное поражение ОЦЖ не диагностировано до операции – достоверно левые ОЦЖ интраоперационно не найдены – ложноположительная проба ИМиПТГ

Сложность повторного хирургического вмешательства при персистенции с использованием оригинального способа хирургического лечения гиперпаратиреоза при эктопическом расположении нижних околощитовидных желез в передне-верхнем средостении представлена клиническим примером.

### *Клинический пример*

Пациентке 33 лет в 2014 г. диагностирована терминальная стадия ХБП, и по экстренным показаниям начата ЗПТ ГД. С 2016 г. регистрируется повышенный уровень ПТГ более 1000 пг/мл. В течение всего периода наблюдения, несмотря на соблюдение гипофосфатной диеты, прием фосфатбиндеров, попытки интенсификации гемодиализа, отмечалось значительное повышение уровней фосфора и ПТГ. В это же время у пациентки появились жалобы на общую слабость, боль в костях и суставах. Несмотря на длительно получаемую комплексную терапию цинакальцетом 90 мг в сутки, парикальцитолом 15 мкг 3 раза в неделю, отмечалась отрицательная динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена.

По данным УЗИ шеи (20.11.2018): правая верхняя ОЩЖ не визуализируется. Левая верхняя ОЩЖ располагается за левой долей ЩЖ на границе ее средней и нижней трети в виде гипоехогенного образования размерами 1,5×1,0×0,6см. Левая нижняя ОЩЖ располагается на 1 см ниже нижнего полюса левой доли ЩЖ размерами 0,9×0,8×0,6см. Правая нижняя ОЩЖ — за нижним полюсом правой доли ЩЖ размерами 2,1×1,5×0,6 см. В биохимическом анализе крови (17.03.2019) уровень общего кальция — 2,34 ммоль/л (2,1–2,6 ммоль/л), ионизированного кальция — 1,23 ммоль/л (1,15–1,27 ммоль/л), фосфора — 1,55 ммоль/л (0,81–1,45 ммоль/л), ПТГ — 2810,14 пг/мл (15,0 — 68,3 пг/мл).

В одной из клиник 02.04.2019 пациентке проведено оперативное вмешательство в объеме цервикотомии, удаления гиперплазированных левой верхней, нижней и правой нижней ОЩЖ с применением нейромониторного контроля возвратно-гортанных нервов (ВГН), интраоперационного мониторинга ПТГ без ревизии рогов тимуса. Правая нижняя ОЩЖ интраоперационно не обнаружена. Данные о динамике интраоперационного мониторинга ПТГ в

протоколе операции отсутствуют. В послеоперационном периоде наблюдалось незначительное снижение суточного ПТГ (03.04.2019) — 1976 пг/мл по сравнению с предоперационным уровнем (02.04.2019) — 2596 пг/мл. Учитывая отсутствие адекватного снижения ПТГ в послеоперационном периоде, пациентке было рекомендовано дообследование (УЗИ, сцинтиграфия, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов шеи с внутривенным усилением) через 3 мес.

Пациентка 22.07.2020 поступила в отделение торакальной хирургии ГБУЗ ИОКБ для повторного оперативного лечения.

*Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований.*

Пациентка пониженного питания — рост 142 см, вес 35,8 кг, ИМТ 17,8 кг/м<sup>2</sup>. Кожа бледно-розовой окраски, подкожная жировая клетчатка развита недостаточно. При осмотре области шеи — ЩЖ не увеличена, дополнительные образования не пальпируются. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений и пульс 80 в минуту. Артериальное давление на обеих плечевых артериях 136/80 мм рт.ст.

По данным лабораторного обследования (22.07.2020): уровень альбумин-скорректированного кальция — 2,49 ммоль/л (2,1–2,6 ммоль/л), ионизированного кальция — 1,24 ммоль/л (1,15–1,27 ммоль/л), фосфора — 1,91 ммоль/л (0,81–1,45 ммоль/л), ПТГ — 3179,8 пг/мл (15,0 — 68,3 пг/мл). Минимальный Z-показатель по данным остеоденситометрии (28.05.2020) был -3,8 в поясничном отделе позвоночника.

УЗИ шеи (01.06.2020) показало: левая нижняя ОЩЖ размерами 1,1×0,6×0,7 см располагается ближе к левому грудино-ключичному сочленению. Правая нижняя ОЩЖ размерами 0,8×0,6×0,4 см располагается у правого грудино-ключичного сочленения.

На сцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-технетрил (22.06.2020) выявлено повышение функциональной активности правой и левой нижних ОЩЖ, которые расположены за грудиной.

МСКТ шеи с внутривенным усилением(24.07.2020) показала наличие в верхних отделах переднего средостения округлых образований: справа размерами  $1,1 \times 0,7 \times 0,6$  см, нативной плотностью 66 ед.Н.; слева размерами  $0,8 \times 0,6 \times 0,4$  см, нативной плотностью 36 ед.Н. Образования накапливают контраст: справа до 217 ед.Н. и слева до 84 ед.Н. (Рисунок 5.1).

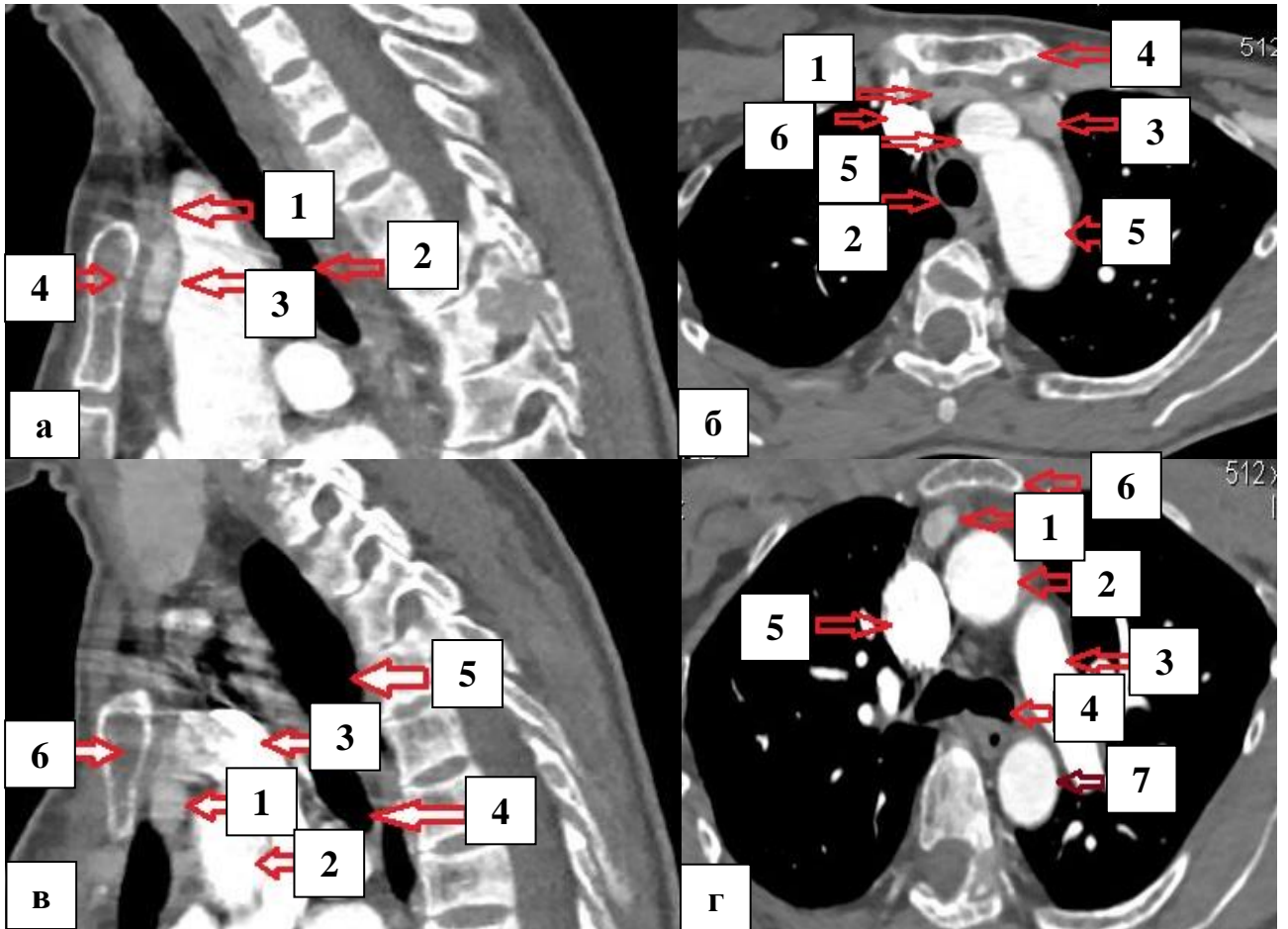


Рисунок 5.1 – Мультиспиральная компьютерная томография шеи с ангиографией с внутривенным контрастированием. Стрелками указаны анатомические структуры. а — сагиттальная проекция: 1 — левая нижняя ОЦЖ; 2 — трахея; 3 — левая плечеголовная вена; 4 — рукоятка грудины. б — аксиальная проекция: 1 — левая плечеголовная вена; 2 — трахея; 3 — левая нижняя ОЦЖ; 4 — рукоятка грудины; 5,7 — дуга аорты; 6 — правая плечевая артерия. в — сагиттальная проекция: 1 — правая нижняя ОЦЖ; 2,3 — дуга аорты; 4 — бифуркация трахеи; 5 — пищевод; 6 — рукоятка грудины; г — аксиальная проекция: 1 — правая нижняя ОЦЖ; 2 — дуга аорты; 3 — брахиоцефальный ствол; 4 — бифуркация трахеи; 5 — правая подключичная артерия; 6 — рукоятка грудины;



Учитывая персистенцию ВГПТ с высокими показателями ПТГ ( $>3000$  пг/мл) и фосфора крови ( $>1,9$  ммоль/л), показано повторное оперативное вмешательство. Согласно проведенному предоперационному обследованию, объем операции — цервикотомия, правая нижняя и левая нижняя паратиреоидэктомия с интраоперационным мониторингом ПТГ.

Операция состоялась 27.07.2020. Выполнены цервикотомия и доступ к нижним долям ЩЖ. Учитывая выраженный рубцовый процесс, ВГН не выделялись. Левая нижняя ОЩЖ найдена в тиротимической связке, размерами  $1,0 \times 1,0 \times 0,8$  см, темно-коричневого цвета. Правая нижняя ОЩЖ расположена в верхнем роге тимуса справа, размерами  $2,0 \times 1,0 \times 1,0$  см, темно-коричневого цвета (Рисунок 5.2).

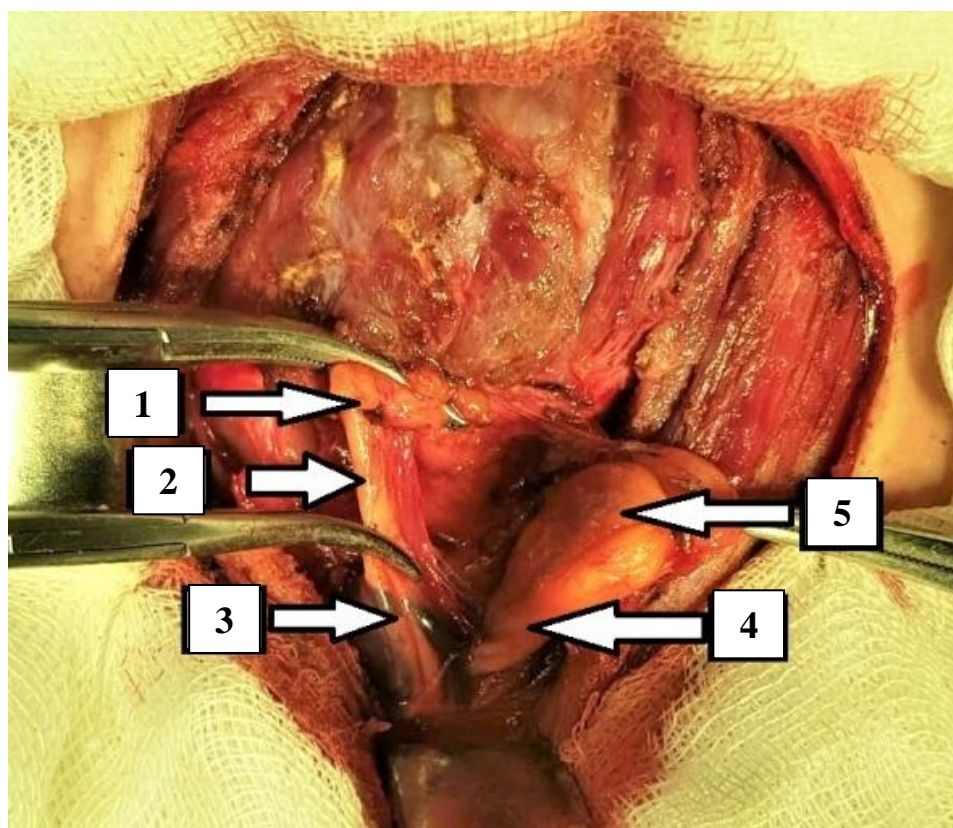


Рисунок 5.2 — Интраоперационная фотография. Стрелками обозначены анатомические структуры. 1 — левая нижняя ОЩЖ; 2 — тиротимическая связка; 3 — левый верхний рог тимуса; 4 — правый верхний рог тимуса; 5 — правая нижняя ОЩЖ.

Путем одномоментной последовательной двусторонней тракции кверху дистальных частей тиреотимических связок за зажимы Бильрота произведена мобилизация и удаление левой и правой нижних ОЩЖ в блоке с верхними рогами тимуса.

Динамика уровня интраоперационного мониторинга ПТГ была такова: до кожного разреза — 2434,2 пг/мл; на момент мобилизации обоих ОЩЖ — 925 пг/мл; спустя 10 минут после удаления — 430 пг/мл. Интраоперационная проба — положительная. Согласно проведенному гистологическому исследованию, правая и левая нижняя ОЩЖ представлены диффузной гиперплазией из активных главных клеток, без собственной капсулы и ободка неизменной ткани

В послеоперационном периоде проведена ларингоскопия — установлена симметричная подвижность голосовых складок. На 1-е сутки после операции уровень ПТГ составил 0,7 пг/мл, уровень альбумин-скорректированного кальция — 1,99 ммоль/л. Была назначена заместительная терапия в объеме таблеток карбоната кальция 6 г в сутки и альфакальцидола 4 мкг в сутки. Гипокальциемия купирована. Пациентка выписана на 7-е сутки после операции под наблюдение амбулаторного хирурга, эндокринолога и нефролога. Осмотрена через 6 мес. после операции. Пациентка жалоб не предъявляет. Уровень ПТГ — 14 пг/мл, уровень альбумин-скорректированного кальция — 2,15 ммоль/л.

Представленный клинический случай показывает необходимость обязательной ревизии тиреотимических связок, верхних рогов тимуса при двусторонней ревизии шеи в виду возможного эктопического расположения нижних ОЩЖ при первичном хирургическом вмешательстве. Используемая оригинальная методика за счёт проведение тракции за выделенные тиреотимические связки одновременно с левой и правой стороны позволяет предупредить разрыв связи между связками и, тем самым, предотвратить ускользание связки с противоположной стороны глубоко в средостение.

В 7 случаях персистенции повторная операция не проводилась. Все эти пациенты после первичной операции имели повышенный ПТГ в сочетании с верхненормальным кальцием или гиперкальциемию легкой степени; отмечалась положительная динамика минеральной плотности кости с исчезновением остеопороза и купированием болевого синдрома, а также отсутствие визуализации патологически измененных ОЦЖ после повторно проведенных УЗИ, сцинтиграфии и МСКТ шеи с внутривенным усилением.

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

После повторных операций пациенты основной и группы сравнения достигли ремиссии.

Таким образом, основной причиной персистенции первичного гиперпаратиреоза является множественное поражение околощитовидных желез. Часто персистенция при множественном поражении околощитовидных желез статистически значимо преобладает при выполнении селективной и двойной ПТЭ в сравнении с субтотальной. Использование ИМиПТГ позволяет диагностировать множественное поражение при отрицательной пробе, при этом положительный результат мониторинга не исключает данного вида ПГПТ.

#### 5.4 Оценка качества жизни пациентов до и после проведенного оперативного лечения

##### 5.4.1 Качество жизни пациентов до операции и в сравнении с выборкой из популяции жителей Иркутской области

Стандартизированные показатели качества пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, до хирургического лечения представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Стандартизированные показатели качества жизни пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, до хирургического лечения

Показатели качества жизни		Основная группа	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3
Физический компонент здоровья	PFст.	<b>23,41</b> (23,41; 23,42)	<b>31,35</b> (29,36; 37,30)	<b>35,31</b> (31,35; 39,28)	<b>35,31</b> (35,31; 35,31)
	RFст.	<b>37,29</b> (37,29; 37,29)	<b>43,20</b> (43,2; 49,10)	<b>37,29</b> (37,29; 43,20)	<b>37,29</b> (37,29; 37,29)
	BPст.	35,03 (35,03; 35,03)	38,46 (35,03; 42,27)	<b>42,27</b> (42,27; 50,26)	<b>58,64</b> (52,68; 58,64)
	GHст.	<b>36,27</b> (36,27; 36,27)	<b>44,02</b> (55,39; 63,14)	<b>41,44</b> (33,68; 46,61)	<b>31,10</b> (31,10; 31,10)
Психологический компонент здоровья	VTст.	<b>43,10</b> (43,1; 43,10)	<b>45,37</b> (34,0; 45,37)	<b>43,1</b> (40,82; 52,20)	49,92 (45,86; 49,92)
	SFст.	25,60 (25,6; 25,60)	<b>36,26</b> (36,26; 41,60)	<b>46,93</b> (41,6; 57,61)	<b>52,27</b> (52,27; 52,27)
	REст.	<b>36,35</b> (36,35; 36,35)	<b>44,30</b> (44,3; 44,30)	<b>44,30</b> (36,35; 52,24)	<b>36,35</b> (36,35; 37,35)
	MeHст.	<b>34,56</b> (34,56-34,56)	<b>40,57</b> (26,55; 42,57)	52,59 (46,58; 60,60)	54,59 (52,86; 54,59)

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия исследуемой группы пациентов с сопоставимой по полу и возрасту выборкой жителей Иркутской области ( $p < 0,05$ )

Согласно данным таблицы 5.9, качество жизни пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, статистически значимо ниже, чем качество жизни сопоставимых по полу и возрасту жителей Иркутской области (см. Таблицу 2.8) по всем показателям, за исключением шкал BPст. (интенсивность боли) и SFст. (социальное функционирование) в основной группе; BPст. (интенсивность боли) в группе сравнения 1; MeHст. (психическое здоровье) в группе сравнения 2; VTст. (жизнеспособность) и MeHст. (психическое здоровье) в группе сравнения 3.

На рисунке 5.3 показан физический компонент здоровья пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, до операции в сравнении с населением Иркутской области.

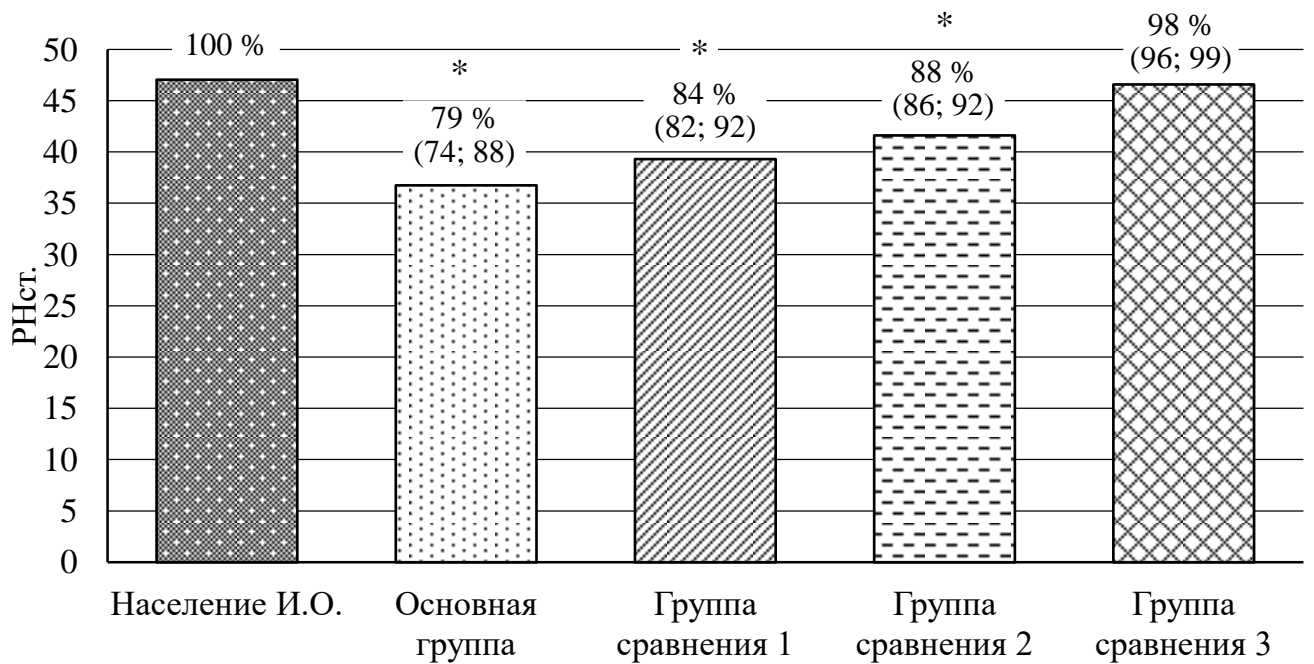


Рисунок 5.3 – Физический компонент здоровья пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, до операции в сравнении с населением Иркутской области (И.О.): \* – статистически значимые различия с показателями населения Иркутской области ( $p < 0,05$ ); процентами показаны отношения физических компонентов пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, к таковым в популяции Иркутской области

Как представлено на рисунке 5.3, 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.

На рисунке 5.4 представлен психологический компонент здоровья пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, в сравнении с населением Иркутской области.

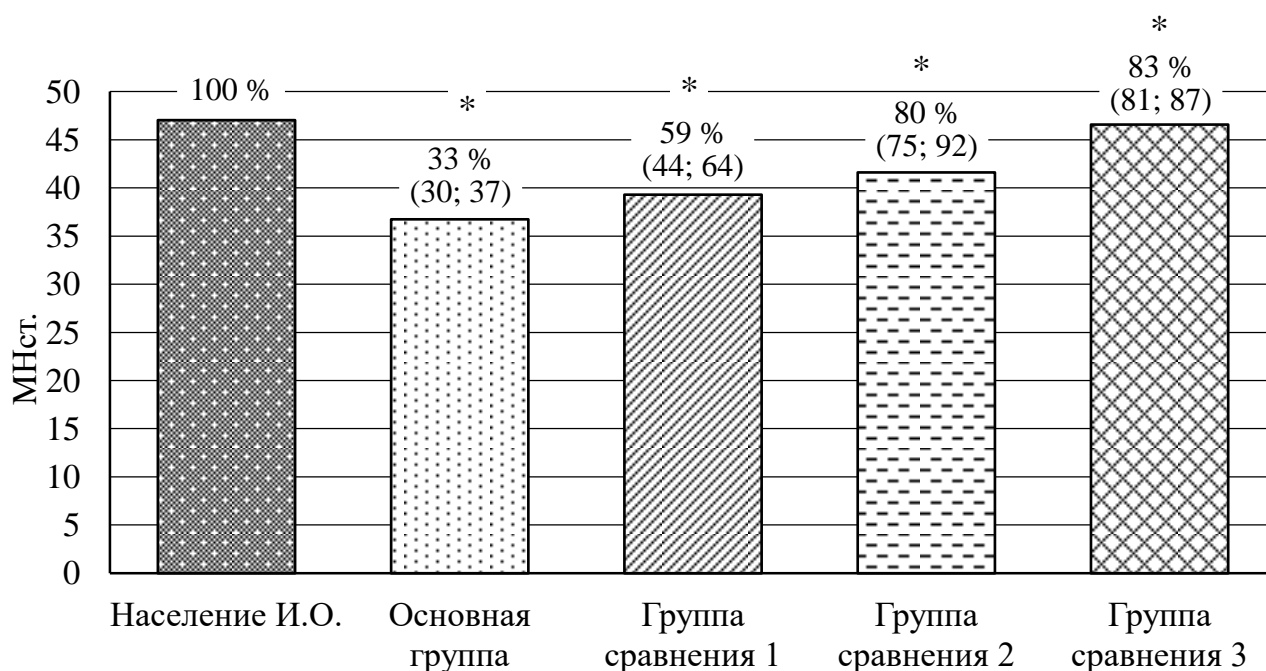


Рисунок 5.4 – Психологический компонент здоровья пациентов с гиперпаратиреозом до операции в сравнении с населением Иркутской области (И.О.): \* – статистически значимые различия с населением Иркутской области ( $p < 0,05$ ); процентами показаны отношения психологических компонентов пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, к таковым в популяции Иркутской области

Как представлено на рисунке 5.4, во всех исследуемых группах психологический компонент здоровья был статистически значимо ниже популяционного показателя Иркутской области. Наибольшее снижение показателя наблюдалось в основной группе и в группе сравнения 1 – соответственно 33 % и 59 % от показателя жителей Иркутской области.

Сравнительная характеристика физического и психологического компонентов здоровья пациентов до операции в зависимости от вида гиперпаратиреоза представлена в таблице 5.10.

Таблица 5.10 – Отклонение физического и психологического компонентов здоровья пациентов до операции от показателей жителей Иркутской области в зависимости от вида гиперпаратиреоза

	Группы исследования			
	Основная группа	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3
Основная группа				
Физический компонент здоровья (РН)	–	<b>–6 %</b>	<b>–12 %</b>	<b>–21 %</b>
Психологический компонент здоровья (МН)	–	<b>–44 %</b>	<b>–59 %</b>	<b>–60 %</b>

Примечание: процентами указана разница в предоперационных показателях компонентов здоровья исследуемых групп; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия в сравнении с населением Иркутской области ( $p < 0,05$ )

Как показано в таблице 5.10, компоненты здоровья основной группы были ниже, чем в группах сравнения, с преимущественным снижением психологического компонента.

Таким образом, полученные данные показывают, что качество жизни больных гиперпаратиреозом до хирургического лечения статистически значимо ниже, чем в сопоставимой по полу и возрасту выборке жителей Иркутской области. Наибольшее снижение дооперационных показателей качества жизни выявлено в группе пациентов с множественным поражением околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе.

#### 5.4.2 Результаты хирургического лечения анкетированных больных

Структура оперативных вмешательств, выполненных анкетированным пациентам, представлена в таблице 5.11.

Всего выполнено 100 оперативных вмешательств на ОЩЖ, в том числе 2 случая сочетались с операцией на щитовидной железе в объеме тиреоидэктомии.

Таблица 5.11 – Структура оперативных вмешательств, выполненных анкетированным пациентам

Объем операции		Основная группа ( <i>n</i> = 13)	Группа сравнения 1 ( <i>n</i> = 51)	Группа сравнения 2 ( <i>n</i> = 34)	Группа сравнения 3 ( <i>n</i> = 2)
ОРШ	Селективная ПТЭ	2	41	–	–
	Двойная ПТЭ	1	8	–	–
ДРШ	Двойная ПТЭ	5	–	–	–
	Субтотальная ПТЭ	5	1	3	2
	Тотальная ПТЭ с АТ	–	–	30	–
	Селективная ПТЭ + ТЭ	–	1	–	–
	Тотальная ПТЭ с АТ + ТЭ	–	–	1	–

В таблице 5.12 представлена структура результатов хирургического лечения анкетированных пациентов.

Таблица 5.12 – Структура результатов хирургического лечения анкетированных пациентов

Исход		Основная группа ( <i>n</i> = 13)		Группа сравнения 1 ( <i>n</i> = 51)	Группа сравнения 2 ( <i>n</i> = 34)		Группа сравнения 3 ( <i>n</i> = 2)
		Р, <i>n</i>	П, <i>n</i>	Р, <i>n</i>	Р, <i>n</i>	П, <i>n</i>	Р, <i>n</i>
		9	4	51	33	1	2
Осложнения	Транзиторная гипокальциемия, <i>n</i>	2	–	13	33	1	2
	Транзиторный парез гортани, <i>n</i>	1	–	4	7	–	–
	Транзиторный гипопаратиреоз, <i>n</i>	4	–	16	10	–	–

Примечание: Р – ремиссия; П – персистенция

Как представлено в таблице 5.12, частота персистенции заболевания после операции в основной группе составила 44 (14–79) %, в группе сравнения 1 – 0 (0–



7) %, в группе сравнения 2 – 3 (0,1–16) %, в группе сравнения 3 – 0 (0–84) %. Статистически значимое преобладание частоты персистенции в сравнении с группой сравнения 1 установлено в основной группе ( $p=0,001$ ; критерий  $\chi^2$ ).

Частота транзиторного гипопаратиреоза в основной группе составила 12 (3–28) %, в группе сравнения 1 – 31 (19–46) %, в группе сравнения 2 – 29 (15–47) %. Статистически значимые различия в частоте гипопаратиреоза между основной и группой сравнения 1 отсутствовали ( $p=0,966$ ; критерий  $\chi^2$ ).

Частота транзиторной гипокальциемии в основной группе составила 15 (2–45) %, в группе сравнения 1 – 25 (14–39) %, в группе сравнения 2 – 94 (80–99) %. Статистически значимое преобладание частоты персистенции в сравнении с основной группой и группой сравнения 1 установлено в группе сравнения 2 ( $p < 0,01$ ; критерий  $\chi^2$ ).

Частота послеоперационного пареза гортани составила в основной группе 7 (0,1–36) %, в группе сравнения 1 – 25 (7–52) %, в группе сравнения 2 – 20 (9–38) %. Статистически значимые различия в частоте пареза гортани между основной группой и группой сравнения 1 отсутствовали ( $p=0,955$ ; критерий  $\chi^2$ ), между основной группой и группой сравнения 2 статистически значимые различия не выявлены ( $p=0,207$ ; критерий  $\chi^2$ ).

Статистически значимых различий частоты исходов и послеоперационных осложнений в зависимости от объема оперативного вмешательства на ОЩЖ не установлено ( $p > 0,05$ ; критерий  $\chi^2$ ).

Улучшение качества жизни после хирургического лечения установлено у 90 анкетированных пациентов, ухудшение по некоторым шкалам опросника – у 10.

#### 5.4.3 Закономерности улучшения качества жизни пациентов после операции в сравнении с дооперационными показателями и выборкой из популяции жителей Иркутской области

Стандартизированные показатели качества жизни пациентов после хирургического лечения представлены в таблице 5.13.

Таблица 5.13 – Стандартизированные показатели качества жизни пациентов после хирургического лечения

Показатели качества жизни		Основная группа	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3
Физический компонент здоровья	PF <sub>ст.</sub>	<b>47,21</b> (47,21; 47,21)	<b>47,21</b> (45,23; 51,18)	<b>53,16</b> (43,24; 57,12)	<b>59,11</b> (51,18;59,11)
	RF <sub>ст.</sub>	<b>49,10</b> (49,10; 55,0)	<b>60,90</b> (55,0; 60,90)	<b>60,90</b> (49,10; 60,9)	<b>60,90</b> (49,10;60,90)
	BP <sub>ст.</sub>	<b>50,26</b> (50,26; 50,26)	<b>54,83</b> (50,26; 58,64)	<b>64,73</b> (50,26; 64,73)	<b>64,73</b> (54,83;64,73)
	GH <sub>ст.</sub>	<b>55,39</b> (52,81; 55,39)	<b>60,56</b> (55,39; 63,14)	<b>50,22</b> (45,05; 52,81)	<b>51,77</b> (50,22;51,77)
Психологический компонент здоровья	VT <sub>ст.</sub>	<b>54,48</b> (52,2; 54,48)	<b>54,48</b> (54,48; 56,75)	<b>56,75</b> (45,37; 59,03)	<b>63,58</b> (45,37;63,58)
	SF <sub>ст.</sub>	<b>46,93</b> (46,93; 52,27)	<b>57,61</b> (52,27; 62,94)	<b>62,94</b> (57,61; 62,94)	<b>57,61</b> (57,61;57,61)
	RE <sub>ст.</sub>	<b>52,24</b> (52,24; 52,24)	<b>60,19</b> (52,24; 60,19)	<b>60,19</b> (52,2; 66,21)	<b>60,19</b> (60,19;60,19)
	MeH <sub>ст.</sub>	<b>52,59</b> (52,59; 54,59)	<b>56,60</b> (54,59; 60,6)	<b>56,6</b> (48,58; 64,95)	<b>59,11</b> (51,18;59,11)

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия послеоперационных показателей качества жизни исследуемой группы пациентов с аналогичными предоперационными показателями ( $p < 0,05$ )

Из таблицы 5.13 видно, что оперативное лечение гиперпаратиреоза статистически значимо улучшило показатели качества жизни пациентов по всем шкалам во всех группах в сравнении с дооперационными (см. Таблицу 5.7).

Уровень статистической значимости различий показателей качества жизни в зависимости от срока анкетирования после операции представлен в таблице 5.14.

Таблица 5.14 – Уровни статистической значимости различий показателей качества жизни в зависимости от срока анкетирования после операции

Срок анкетирования после операции	Основная группа	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3
До 6 месяцев	> 0,01	> 0,01	> 0,01	–
До 1 года	> 0,01	<0,05	> 0,01	–
Спустя 1 год	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Из таблицы 5.14 видно, что статистически значимое улучшение качества жизни в группе сравнения 1 определяется в сроке анкетирования до 1 года после операции, а в основной группе и в группе сравнения 2 – спустя 1 год.

Величина улучшения показателей качества жизни после хирургического лечения представлена в таблице 5.15.

Таблица 5.15 – Величина улучшения показателей качества жизни пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, после хирургического лечения

Показатели качества жизни		Основная группа, %	Группа сравнения 1, %	Группа сравнения 2, %	Группа сравнения 3, %
Физический компонент здоровья	PFст.	<b>+101 (80; 108)</b>	<b>+53 (30; 60)</b>	<b>+35 (29; 42)</b>	<b>+25 (18,35)</b>
	RFст.	<b>+31 (25; 42)</b>	<b>+31 (24; 40)</b>	<b>+31 (23; 45)</b>	<b>+21 (19; 42)</b>
	BPст.	<b>+52 (45; 60)</b>	<b>+52 (38; 56)</b>	<b>+28 (22; 34)</b>	<b>+18 (14; 21)</b>
	GHст.	<b>+43 (34; 57)</b>	<b>+35 (25; 45)</b>	<b>+23 (18; 26)</b>	<b>+16 (12; 27)</b>
Психологический компонент здоровья	VTст.	<b>+26 (19; 30)</b>	<b>+21 (19; 60)</b>	<b>+14 (10; 18)</b>	<b>+12 (10; 21)</b>
	SFст.	<b>+83 (78; 95)</b>	<b>+58 (44; 73)</b>	<b>+20 (15; 26)</b>	<b>+10 (5; 17)</b>
	REст.	<b>+43 (34; 62)</b>	<b>+35 (17; 35)</b>	<b>+35 (15; 41)</b>	<b>+15 (12; 21)</b>
	MeHст.	<b>+52 (39; 60)</b>	<b>+49 (34; 56)</b>	<b>+8 (5; 12)</b>	<b>+6 (2; 6)</b>

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения показателей качества жизни в сравнении с дооперационными ( $p < 0,05$ )

Из таблицы 5.15 видно, что наибольший прирост физического и психологического компонентов здоровья после хирургического лечения наблюдался в основной группе и в группе сравнения 1.

На рисунке 5.5 показаны физический и психологический компоненты здоровья пациентов основной группы после операции в зависимости от исхода и осложнений.

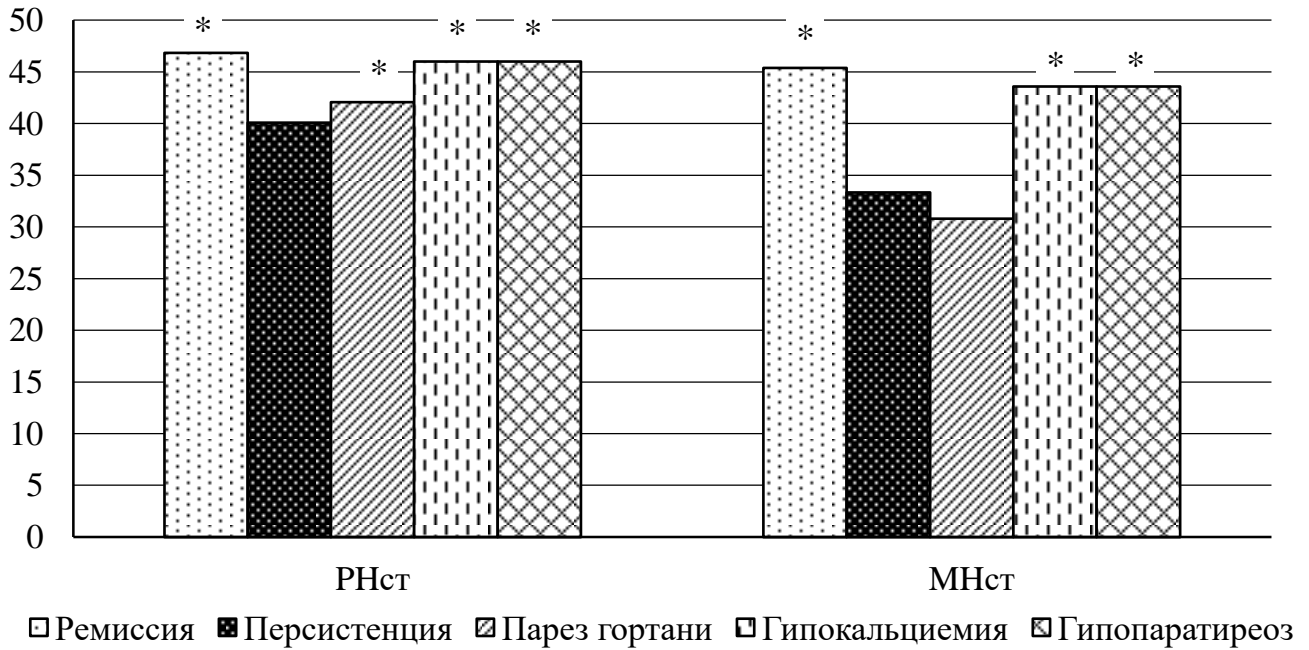


Рисунок 5.5 – Физический и психологический компоненты здоровья основной группы после операции в зависимости от исхода и осложнений: \* – статистически значимые различия по сравнению с дооперационными показателями ( $p < 0,05$ )

Как показано на рисунке 5.5, персистенция заболевания – исход оперативного лечения, при котором 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.

На рисунке 5.6 показаны физический и психологический компоненты здоровья пациентов группы сравнения 1 после операции в зависимости от осложнений.

Как представлено на рисунке 5.6, оба компонента здоровья статистически значимо улучшались после операции вне зависимости от выявленных осложнений.

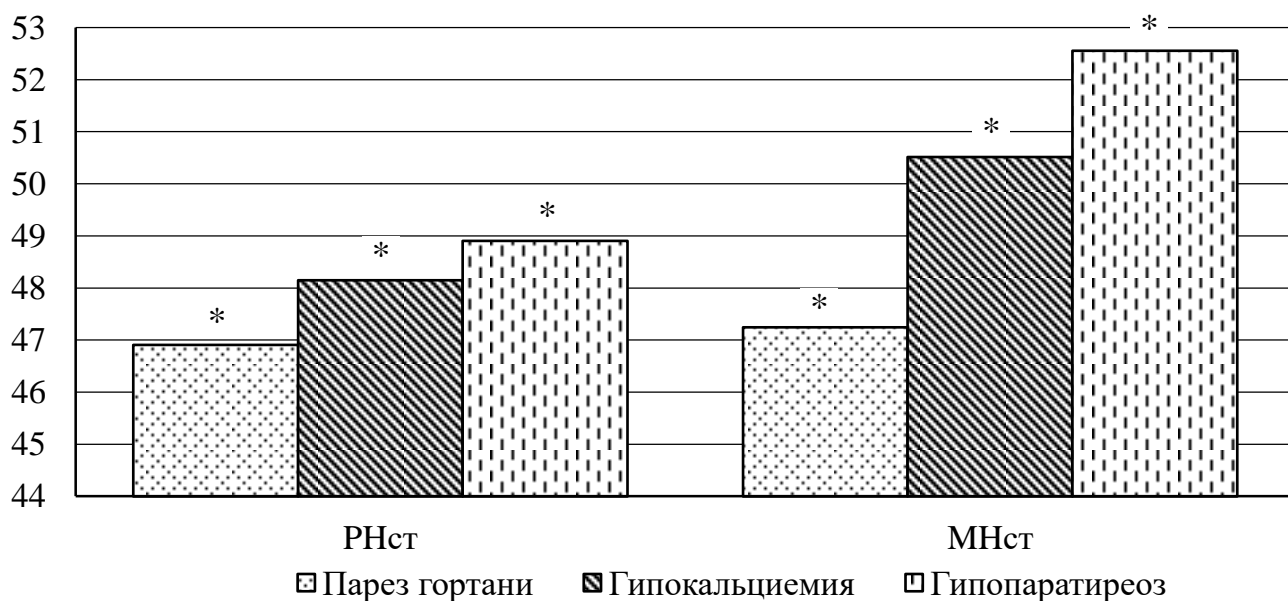


Рисунок 5.6 – Физический и психологический компоненты здоровья группы сравнения 1 после операции в зависимости от осложнений: \* – статистически значимые различия по сравнению с дооперационными показателями ( $p < 0,05$ )

На рисунке 5.7 показаны физический и психологический компоненты здоровья пациентов группы сравнения 2 после операции в зависимости от исхода и осложнений.

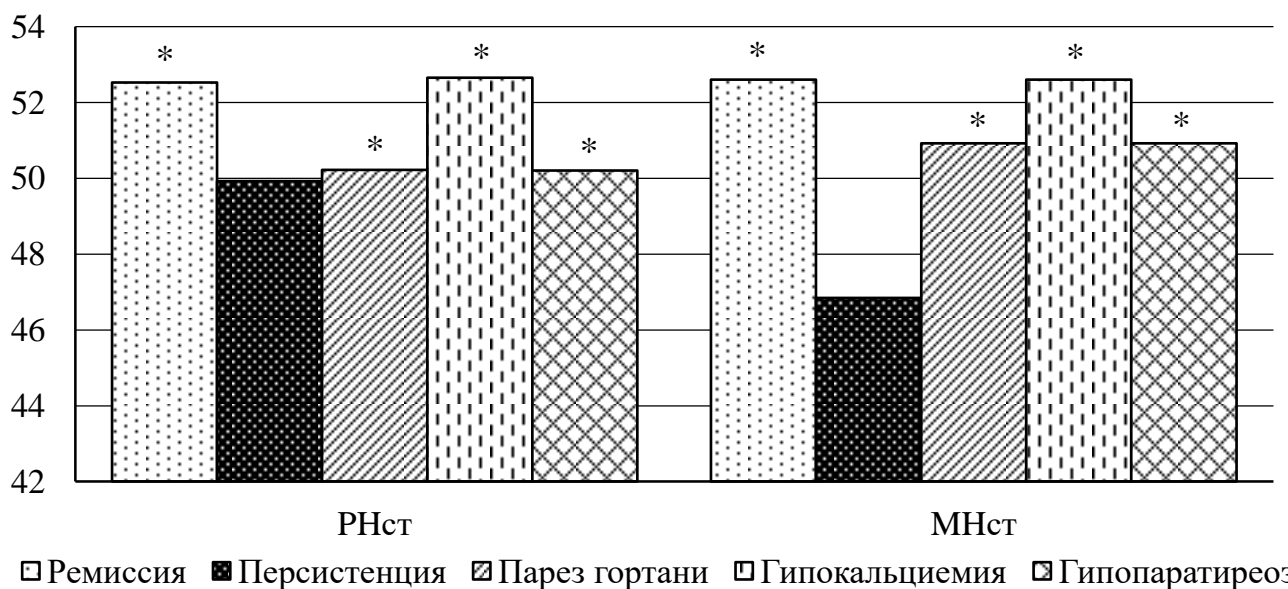


Рисунок 5.7 – Физический и психологический компоненты здоровья группы сравнения 2 после операции в зависимости от исхода и осложнений: \* – статистически значимые различия по сравнению с дооперационными показателями ( $p < 0,05$ )

Как показано на рисунке 5.7, несмотря на выявленные осложнения, физический и психологические компоненты здоровья пациентов группы сравнения 2 статистически значимо улучшались в случае достижения ремиссии заболевания

На рисунке 5.8 показан физический компонент здоровья пациентов после операции в сравнении с населением Иркутской области.

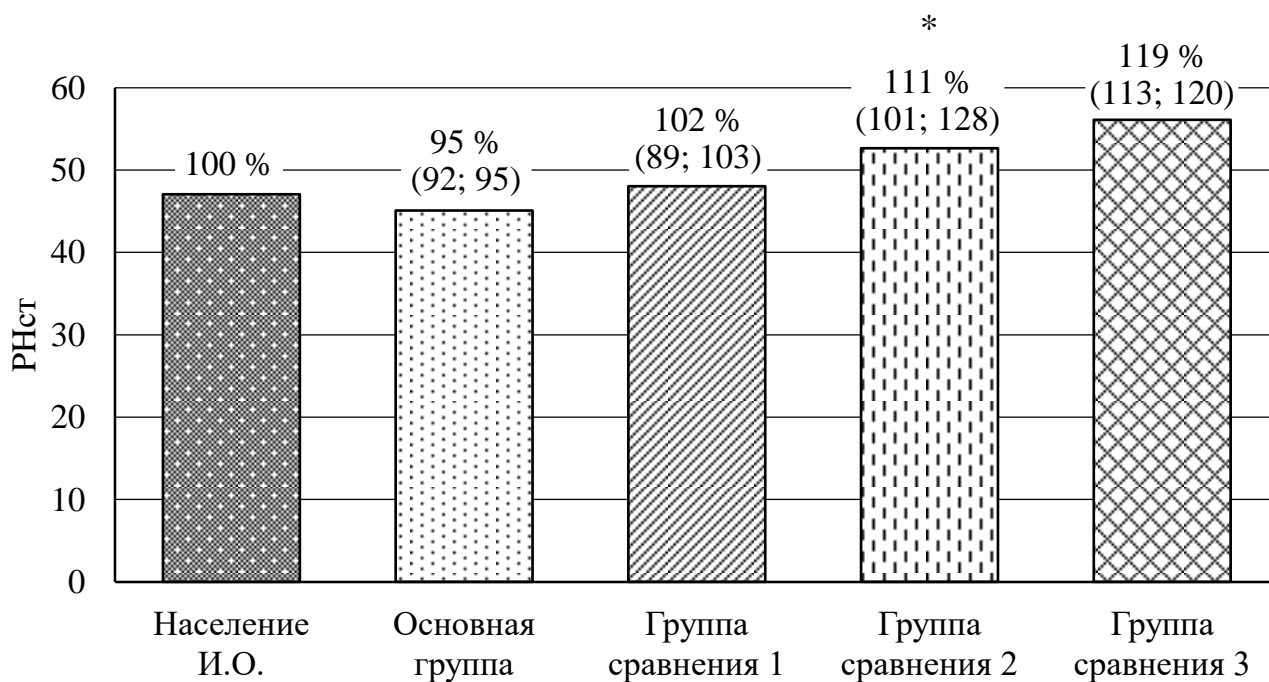


Рисунок 5.8 – Физический компонент здоровья пациентов после операции в сравнении с населением Иркутской области (И.О.): \* – статистически значимые различия с населением Иркутской области ( $p < 0,05$ ); процентами показаны отношения физических компонентов пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, к таковым в популяции Иркутской области

Как представлено на рисунке 5.8, у пациентов группы сравнения 2 физический компонент здоровья статистически значимо улучшался и становился лучше после операции в сравнении с аналогичным показателем жителей Иркутской области. У пациентов основной группы и групп сравнения 1 и 3 после операции этот показатель теряет статистически значимые различия с популяционными.

На рисунке 5.9 показан психологический компонент здоровья пациентов после операции в сравнении с населением Иркутской области.

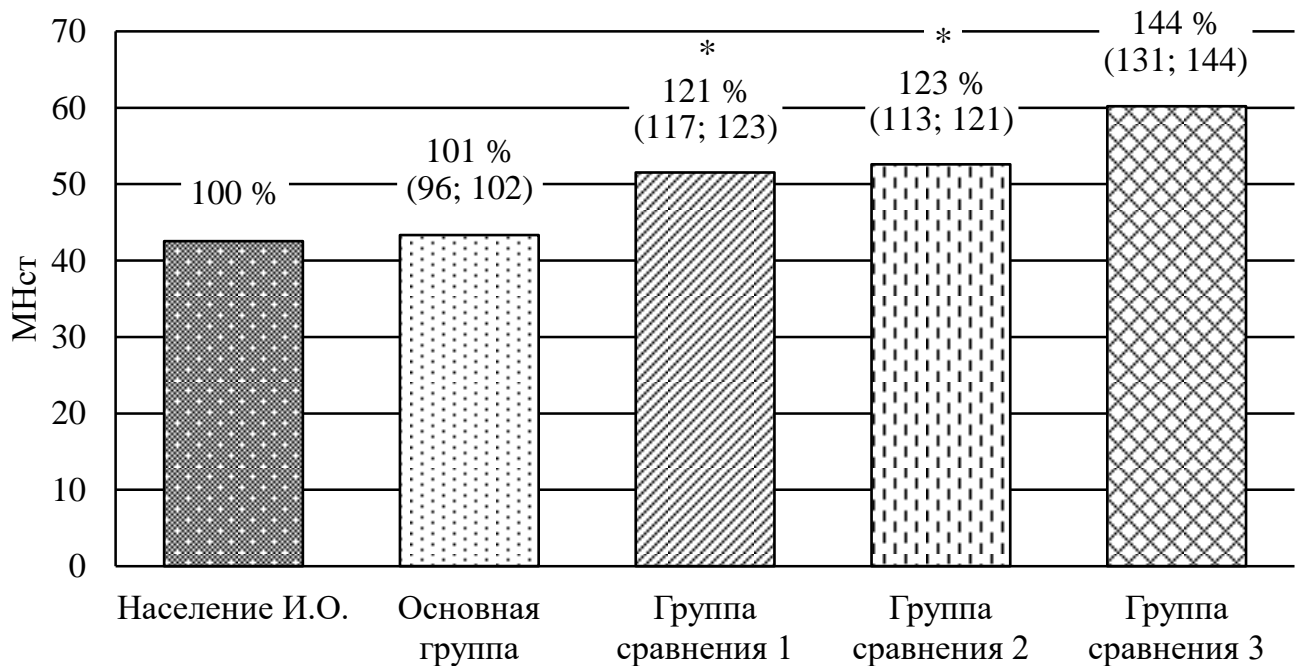


Рисунок 5.9 – Психологический компонент здоровья пациентов после операции в сравнении с населением Иркутской области (И.О.): \* – статистически значимые различия с населением Иркутской области ( $p < 0,05$ ); процентами показаны отношения психологических компонентов пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, к таковым в популяции Иркутской области

Как видно из рисунка 5.9, психологический компонент здоровья после операции статистически значимо улучшался и становился лучше, чем аналогичный показатель жителей Иркутской области, у пациентов групп сравнения 1 и 2.

Таким образом, персистенция заболевания – исход, не позволяющий статистически значимо улучшить качество жизни после операции при любом виде гиперпаратиреоза. Хирургическая тактика, направленная на снижение частоты персистенции при множественном поражении околощитовидных желез, позволяет решить проблему улучшения качества жизни больных первичным гиперпаратиреозом. Наличие транзиторных осложнений не мешает улучшению

показателей качества жизни после операции при достижении ремиссии заболевания.

#### 5.4.4 Закономерности ухудшения показателей качества жизни пациентов после операции в сравнении с дооперационными показателями и выборкой из популяции жителей Иркутской области

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

Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимых различий частоты ухудшения качества жизни пациентов, оперированных по поводу солитарного и множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ ( $p > 0,95$ ; критерий  $\chi^2$ ). Статистически значимой связи ухудшения качества жизни пациентов в зависимости от нозологической формы гиперпаратиреоза, объема операции на ОЩЖ и ее исхода не установлено ( $p > 0,1$ ; критерий  $\chi^2$ ). В послеоперационном периоде ухудшение качества жизни выявлено у 8 из 9 пациентов, анкетированных в сроке до 6 месяцев после операции, и у 2 из 91 пациента, анкетированного спустя 1 год после операции ( $p < 0,01$ ; критерий  $\chi^2$ ).

Больные, анкетированные в срок до полугода после операции, имели послеоперационную транзиторную гипокальциемию (в группе сравнения 1 – 4 пациента, в группе сравнения 2 – 4 пациента). 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 ( $p=0,038$ ; критерий  $\chi^2$ ).

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 качества жизни и  $-3,15$  ( $-3,0$ ;  $-3,9$ ) – при ухудшении ( $p=0,284$ ; критерий Манна – Уитни) (Рисунок 5.10).



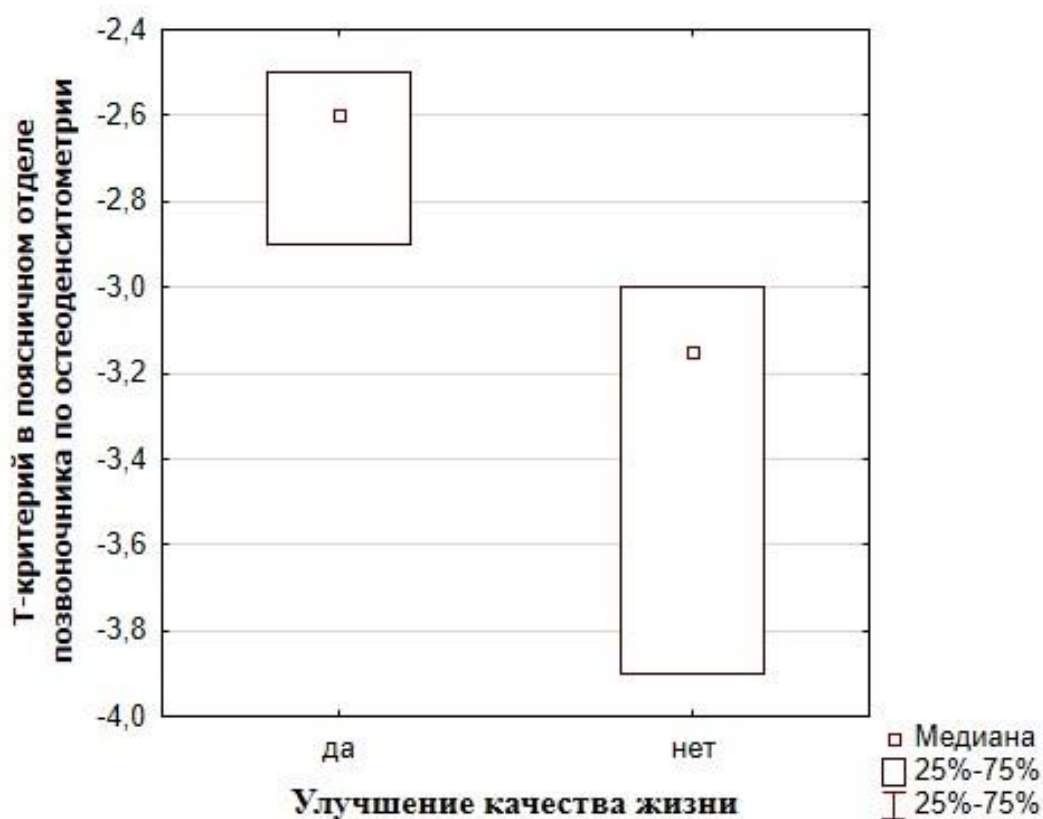


Рисунок 5.10 – Зависимость улучшения/ухудшения качества жизни от значения Т-критерия в поясничном отделе позвоночника по данным остеоденситометрии у пациентов группы сравнения 1 с транзиторной гипокальциемией

У пациентов группы сравнения 2 с транзиторной гипокальциемией значения ПТГ после операции составили: 17,6 (11,2; 34,8) при улучшении качества жизни и 9,1 (7,0; 11,5) – при ухудшении ( $p=0,184$ , критерий Манна – Уитни) (Рисунок 5.11).



Рисунок 5.11 – Зависимость улучшения/ухудшения качества жизни от значения паратиреоидного гормона после операции у пациентов группы сравнения 2 с транзиторной гипокальциемией

Двое больных с ухудшением качества жизни анкетированы в сроке больше года после операции: 1 пациент – в основной группе, 1 пациент – в группе сравнения 1.

У пациентки основной группы через 5 месяцев после перенесенной ОРШ, левой верхней паратиреоаденомэктомии диагностирована персистенция заболевания, причиной которой явилось множественное поражение ОЦЖ и ложноположительная проба ИМиПТГ. По причине функционирования клиники в качестве ковидного госпиталя повторная операция выполнена лишь спустя 2 года после первичной в объеме 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 ОЦЖ сочеталась с ТЭ, и у 4 из 46 пациентов только с выполненной ПТЭ ( $p = 0,051$ ; критерий  $\chi^2$ ).

ТЭ выполнена по поводу диффузного токсического зоба, осложненного тиреотоксическим сердцем с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, без послеоперационных осложнений. На момент анкетирования декомпенсации сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, тромбоэмболических осложнений не было выявлено.

Для оценки динамики качества жизни этих 10 пациентов в отдаленном послеоперационном периоде проведено повторное анкетирование в сроке свыше 2 лет (группа сравнения 1 – 4 пациента; группа сравнения 2 – 4 пациента) и 3 лет (основная группа – 1 пациент; группа сравнения 1 – 1 пациент) после операции. Все пациенты остаются в ремиссии ГПТ. Их уровень кальция находится в референсном диапазоне: медиана у лиц, страдавших ПГПТ, составила 2,34 (2,26; 2,38); у лиц с ВГПТ на ЗПТ ГД – 2,23 (2,14; 2,27).

Стандартизированные показатели качества жизни пациентов групп сравнения 1 и 2 с транзиторной гипокальциемией после первичной операции на разных сроках анкетирования в сравнении с дооперационными показателями и с показателями жителей Иркутской области представлены в таблице 5.16.

Согласно данным таблицы 5.16, в группе сравнения 1 в сроке 6 месяцев после операции большинство показателей качества жизни улучшились, за исключением ухудшения по шкалам VTст. (жизнеспособность), ВРст. (интенсивность боли) и MeHст. (психическое здоровье), в которых статистически значимой связи с дооперационными показателями не выявлено ( $p > 0,1$ ). В сравнении с жителями Иркутской области большинство показателей статистически значимо улучшились, за исключением шкалы REст. (ролевое функционирование) ( $p > 0,1$ ).

Таблица 5.16 – Стандартизированные показатели качества жизни пациентов групп сравнения 1 и 2 с транзиторной гипокальциемией после первичной операции на разных сроках анкетирования в сравнении с дооперационными показателями и показателями жителей Иркутской области

Показатели качества жизни		Группа сравнения 1		Группа сравнения 2	
		Срок анкетирования после операции			
		до 6 месяцев	более 2 лет	до 6 месяцев	более 2 лет
Физический компонент здоровья	PFст.	47,21* (47,21; 47,21)	57,12* <sup>◇</sup> (47,21; 57,12)	45,35* (43,24; 53,16)	56,13* <sup>◇</sup> (55,14; 57,12)
	RFст.	60,90* (55,0; 60,90)	60,90* (60,90; 60,90)	52,60* (49,10; 55,30)	60,90* (60,90; 60,90)
	BPст.	40,26 (35,26; 40,26)	50,46* <sup>◇</sup> (50,46; 56,17)	64,73* (50,26; 64,73)	64,27* <sup>◇</sup> (60,46; 64,27)
	GHст.	55,39* (55,39; 55,39)	52,73* (41,44; 47,90)	45,45* (45,05; 47,10)	51,77* (49,19; 51,77)
Психологический компонент здоровья	VTст.	39,48 <sup>□</sup> (39,48; 42,48)	54,48* <sup>◇</sup> (52,20; 54,48)	44,85 <sup>□</sup> (44,50; 48,92)	53,34* <sup>◇</sup> (52,20; 55,61)
	SFст.	60,64* (57,27; 60,64)	61,60* (57,60; 61,60)	30,93 <sup>□</sup> (30,93; 32,84)	41,60* <sup>◇</sup> (41,60; 41,60)
	REст.	52,24* (52,24; 60,19)	60,19* <sup>◇</sup> (56,21; 60,19)	60,19* (52,2; 66,21)	60,19* (60,19; 60,19)
	MeHст.	42,67 (42,59; 44,59)	49,58* (47,58; 50,59)	36,60 <sup>□</sup> (38,60; 45,60)	47,58* <sup>◇</sup> (45,58; 48,58)

Примечание: для сравнения послеоперационных показателей качества жизни с улучшением\* и ухудшением<sup>□</sup> с аналогичными дооперационными показателями использован критерий Вилкоксона ( $p < 0,05$ ); для сравнения послеоперационных показателей на разных сроках анкетирования между собой<sup>◇</sup> использован критерий Манна – Уитни ( $p < 0,05$ )

При повторном анкетировании спустя 2 года после операции показатели группы сравнения 1 по шкалам PFст. (физическое функционирование), BPст. (интенсивность боли), VTст. (жизнеспособность) и REст. (ролевое функционирование) статистически значимо отличались от результатов предыдущего анкетирования и улучшились в сравнении с дооперационными. В сравнении с населением Иркутской области большинство показателей

статистически значимо улучшились, за исключением шкалы ВРст. (интенсивность боли), значение которой не отличались от популяционных показателей ( $p > 0,95$ ).

В сроке до полугода после операции большинство показателей качества жизни группы сравнения 2 улучшились, за исключением шкал VTст. (жизнеспособность), SFст. (социальное функционирование) и MeHст. (психическое здоровье), в которых отмечено ухудшение. В сравнении с жителями Иркутской области установлено статистически значимое улучшение шкал REст. (ролевое функционирование), ВРст. (интенсивность боли), REст. (ролевое функционирование) и снижение шкал SFст. (социальное функционирование) и MeHст. (психическое здоровье).

Анкетирование этих больных спустя 2 года после операции показало статистически значимое улучшение показателей шкал VTст. (жизнеспособность), ВРст. (интенсивность боли) в сравнении с предыдущими показателями и шкал SFст. (социальное функционирование), MeHст. (психическое здоровье) в сравнении с дооперационными показателями. При сравнении с показателями жителей Иркутской области отмечено статистически значимое улучшение большинства показателей, за исключением шкал PFст. (физическое функционирование) и RFст. (ролевое функционирование) ( $p > 0,1$ ).

Динамика физического и психологического компонентов здоровья пациентов групп сравнения 1 и 2 с транзиторной гипокальциемией после первичной операции на разных сроках анкетирования в сравнении с дооперационными показателями и жителями Иркутской области представлена в таблице 5.17.

Как представлено в таблице 5.17, статистически значимые улучшения компонентов здоровья в обеих группах сравнения установлены при повторном анкетировании.

Таблица 5.17 – Динамика физического и психологического компонентов здоровья пациентов групп сравнения 1 и 2 с транзиторной гипокальциемией после первичной операции на разных сроках анкетирования в сравнении с дооперационными показателями и показателями жителей Иркутской области

Компоненты здоровья	Группа сравнения 1				Группа сравнения 2			
	Срок анкетирования после операции							
	до 6 месяцев		более 2 лет		до 6 месяцев		более 2 лет	
	К, %	% от нас. И. О.	К, %	% от нас. И. О.	К, %	% от нас. И. О.	К, %	% от нас. И. О.
РН	+18 (8; 24)	90 (81; 91)	+49* <sup>◇</sup> (42; 64)	93 (88; 98)	+18 (14; 23)	92 (76; 106)	+34* <sup>◇</sup> (28; 45)	97 (92; 100)
МН	+16 (12; 28)	89 (82; 90)	+40* <sup>◇</sup> (32; 48)	93 (90; 100)	+15 (10; 25)	94 (82; 100)	+28* <sup>◇</sup> (20; 36)	102 (88; 113)

Примечание: нас. И.О. – население Иркутской области; для сравнения послеоперационных показателей качества жизни с улучшением\* с аналогичными дооперационными показателями использован критерий Вилкоксона ( $p < 0,05$ ); для сравнения послеоперационных показателей на разных сроках анкетирования между собой<sup>◇</sup> использован критерий Манна – Уитни ( $p < 0,05$ )

## 5.5 Резюме

Множественное поражение ОЦЖ выявлено в 26,4 % случаев ПГПТ, из которых 53 % диагностированы после операции.

Множественное поражение ОЦЖ является основной причиной персистенции ПГПТ (10 % случаев). Хирургическое лечение данной формы заболевания было эффективным в 59 % случаев.

При классическом объеме оперативного вмешательства ПГПТ (односторонняя ревизия шеи, селективная ПТЭ) отрицательный результат ИМиПТГ позволяет диагностировать множественное поражение ОЦЖ. Однако положительный результат ИМиПТГ не исключает наличия дополнительных гиперфункционирующих ОЦЖ.

Хирургическое лечение ВГПТ на ЗПТ ГД в объеме тотальной ПТЭ с гетеротипической аутотрансплантацией участка ОЩЖ позволяет достичь ремиссии заболевания в 100 % случаев. Выявленная персистенция не была связана с объемом операции. Все пациенты, прооперированные по поводу ТГПТ на ЗПТ ТП, достигли ремиссии заболевания.

Качество жизни больных гиперпаратиреозом до хирургического лечения статистически значимо ниже, чем у сопоставимых по полу и возрасту жителей Иркутской области. Наибольшее снижение дооперационных показателей качества жизни выявлено в группе пациентов с множественным поражением околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе.

Улучшение качества жизни достигнуто у 90 % обследованных пациентов. Послеоперационная ремиссия ПГПТ статистически значимо улучшает качество жизни в сравнении с дооперационным и приближается, а по ряду показателей превосходит, популяционные показатели. Качество жизни при солитарном поражении ОЩЖ улучшалась в сроке от 6 месяцев до 1 года после операции, при множественном поражении – в более позднем сроке. Персистенция заболевания – исход, не позволяющий статистически значимо улучшить качество жизни после операции при любом виде гиперпаратиреоза. Хирургическая тактика, направленная на снижение частоты персистенции при множественном поражении околощитовидных желез, позволяет решить проблему улучшения качества жизни больных первичным гиперпаратиреозом.

Ухудшение качества жизни после операции обнаружено у 10 % пациентов. У пациентов в сроке до 6 месяцев после оперативного лечения солитарного поражения ОЩЖ при ПГПТ ухудшение показателей качества жизни было связано с послеоперационной гипокальциемией, обусловленной тяжелым остеопорозом и синдромом «голодных» костей. У пациентов с ВГПТ на ЗПТ ГД ухудшение качества жизни в первые 6 месяцев после операции было связано с послеоперационным гипопаратиреозом со снижением паратиреоидного гормона ниже популяционных показателей. При дальнейшем наблюдении качество жизни этих пациентов улучшалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы, посвященной изучению проблемы первичного гиперпаратиреоза, выявил, что ряд вопросов, касающихся этиологии и патогенеза, диагностики и лечения, требует дальнейшего изучения. Современное состояние данной патологии неоднозначно. С одной стороны, в вопросах «классического» варианта заболевания, когда причиной является солитарная аденома одной околощитовидной железы, удалось добиться хороших результатов: улучшилась выявляемость [3, 57]; снизилось число осложнений естественного течения ГПТ; усовершенствованы методы предоперационной визуализации, причем использование двух методов позволяет увеличить диагностическую точность до 99 % [94]; определен точный объем операции и достигнуты хорошие результаты оперативного лечения [26, 32, 33, 44, 54, 69, 74]. С другой стороны, множественное поражение желез при первичном гиперпаратиреозе является сложной диагностической и лечебной проблемой в эндокринной хирургии [2].

Актуальность данного исследования поддерживается высокой распространенностью (1/4 случаев) множественного поражения ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе [68, 129, 185, 194, 215, 229], сложностью клинико-лабораторного прогнозирования [122, 204, 224], низкой чувствительностью методов предоперационной визуализации [165, 193, 196, 208, 212, 220], неадекватной оценкой радикальности проведенной операции методом ИМиПТГ [143, 163, 198], существенным процентом персистенции ГПТ после проведенного хирургического лечения [23, 63, 140, 166, 167]. В связи с этим необходимость изучения патогенетических механизмов, разработки новых методов предоперационной диагностики и оптимизации хирургической тактики при ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ остается крайне актуальной и послужила причиной выполнения представленного исследования.

Цель работы – изучить клинико-лабораторные, инструментальные и морфологические особенности солитарного и множественного поражения



околощитовидных желез и на этом основании оптимизировать хирургическое лечение спорадического первичного гиперпаратиреоза.

Первой задачей исследования был поставлен вопрос: «существуют ли патоморфологические особенности множественного поражения ОЩЖ, и может ли рутинная микроскопия различить их?».

В нашей выборке у пациентов, страдающих ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ, установлена неоднородность морфологической структуры с частотой преобладания гиперплазии 80 %, соотношением гиперплазии и аденомы 4:1. При других клинических вариантах гиперпаратиреоза морфологическая структура была однородна: при ПГПТ с солитарным поражением ОЩЖ преобладала аденома (100 %), при ВГПТ и ТГПТ – гиперплазия (100 %).

Известные в литературе морфологические структурные критерии различия гиперплазии и аденомы ОЩЖ [20, 28, 50, 52, 88] позволили установить, что для множественного поражения желез при ПГПТ в сравнении с солитарным было характерно преобладание частоты отсутствия капсулы и ободка неизменной ткани, наличие адипоцитов в паренхиме и главных активных (темных) клеток. Диагностическая эффективность этих критериев в выявлении множественного поражения желез при ПГПТ составила 57–90 %. Наибольшая эффективность установлена у следующих критериев: наличие адипоцитов (90 %), отсутствие капсулы (78 %) и ободка неизменной ткани железы (76 %).

Второй задачей для выявления особенностей патогенеза гиперпаратиреоза с солитарным и множественным поражением ОЩЖ проведено иммуногистохимическое исследование степени экспрессии кальций-чувствительного рецептора и рецептора витамина D на поверхности паратиреоцитов при различных видах гиперпаратиреоза.

Для нормального морфологического строения ткани ОЩЖ оказалась характерна высокая степень интенсивности экспрессии как CaSR, так и VDR (100 %), что мы считали условной «нормой».

В качестве общего механизма развития аденомы и гиперплазии ОЦЖ установлено снижение частоты выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR и VDR в сравнении с нормальным строением железы. В качестве частного механизма развития гиперплазии ОЦЖ выявлено преобладание частоты выявления высокой степени интенсивности экспрессии CaSR в сравнении с аденомой, что говорит о сохранении восприимчивости гиперплазированной ткани к колебаниям внеклеточного кальция и физиологического механизма обратной связи синтеза ПТГ. В качестве частного механизма развития аденомы ОЦЖ установлено преобладание частоты выявления сниженной степени интенсивности экспрессии CaSR в сравнении с гиперплазией, что показывает потерю восприимчивости ткани аденомы к колебаниям внеклеточного кальция. Медиана степени интенсивности экспрессии при аденоме составила 2,5 (2,0; 3,9), при гиперплазии – 3,5 (3,0; 4,0) ( $p=0,006$ ).

Ранее Н.Ж. Lee и соавт. исследовали экспрессию CaSR на поверхности паратиреоцитов, которая в виде индекса меченых антител составила:  $26,8 \pm 0,8$  для нормального строения ОЦЖ,  $23,3 \pm 1,8$  для гиперплазии при множественном поражении у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП и  $9,5 \pm 1,3$  для аденомы при солитарном поражении у пациентов с ПГПТ [101]. Полученные в нашем исследовании данные дополняют существующие представления, показывая не только различия в интенсивности экспрессии CaSR и VDR на поверхности паратиреоцитов при аденоме и гиперплазии, но и частоту выявления снижения экспрессии при различных морфологических вариантах заболевания.

В качестве общего механизма развития гиперсекреции ПТГ при любом виде гиперпаратиреоза с солитарным и множественным поражением ОЦЖ независимо от патоморфологического субстрата установлена высокая частота потери нормальной степени интенсивности экспрессии VDR (в 81–96 % препаратов).

В качестве общего механизма развития гиперсекреции ПТГ у пациентов с множественным поражением ОЦЖ при ПГПТ и ВГПТ на ЗПТ ГД с преобладанием патоморфологического субстрата в виде гиперплазии (диффузной и диффузно-узловой соответственно) установлена высокая частота сохранения

нормальной степени интенсивности экспрессии CaSR – 3,0 (2,0; 3,0) (в 39–54 % препаратов;  $p=0,985$ ). В свою очередь, в качестве общего механизма автономной секреции ПТГ у пациентов с солитарным поражением ОЦЖ при ПГПТ с преобладающим патоморфологическим субстратом в виде аденомы и множественным поражением ОЦЖ при ТГПТ на ЗПТ ТП с преобладанием узловой гиперплазии выявлена высокая частота потери нормальной степени интенсивности экспрессии CaSR – 2,0 (1,0; 2,0) (в 76–80 % препаратов;  $p=0,985$ ). Различия в звеньях патогенеза ПГПТ с множественным и солитарным поражением ОЦЖ проявляются в виде различной степени снижения интенсивности экспрессии CaSR – 3,0 (2,0; 3,0) и 2,0 (1,0; 2,0) соответственно ( $p=0,002$ ).

Ранее было показано, что экспрессия CaSR на паратиреоцитах солитарных аденом при ПГПТ снижается до 90 % в сравнении с нормальным строением ОЦЖ. Авторы наблюдали снижение CaSR как на уровне белка (рецептора на поверхности паратиреоцитов), так и на уровне генов в спорадических аденомах и не обнаружили статистически значимой корреляции между снижением рецептора и клинико-лабораторными характеристиками ПГПТ [70, 140, 147, 162, 227].

Анализ согласованности степени интенсивности экспрессии CaSR и VDR с клинико-лабораторными особенностями различных видов гиперпаратиреоза показал, что у пациентов с множественным поражением ОЦЖ при ПГПТ степень интенсивности экспрессии обоих рецепторов не связана с уровнем кальция крови. При этом снижение степени интенсивности экспрессии CaSR оказалось сопряжено с более низким уровнем креатинина крови (сохраненная функция почек). Кроме того, при сохраненной функции почек уровень кальцидиола не связан с экспрессией VDR на поверхности паратиреоцитов. В результате проведенного многофакторного анализа установлено, что морфологический субстрат ГПТ с множественным поражением ОЦЖ (ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП) зависит от степени интенсивности экспрессии CaSR и уровня СКФ ( $p=0,001$ ). Доказано отсутствие зависимости морфологического субстрата от интенсивности экспрессии VDR ( $p=0,997$ ).

Показана различная роль экспрессии рецептора витамина D – она не выявляется при первичном гиперпаратиреозе с сохраненной функцией почек и манифестирует у больных на ЗПТ.

Как сообщалось ранее, ведение кальцитриола или кальцимитетиков приводило к снижению пролиферации клеток ОЦЖ. Это связано с повышением экспрессии как CaSR, так и VDR на фоне введенных препаратов [141, 156, 158, 215, 220]. Полученные в нашем исследовании данные показывают, что при первичном гиперпаратиреозе изменение концентрации кальцидиола не влияет на экспрессию VDR, а уровень кальция не сопряжен с экспрессией CaSR ( $p > 0,95$ ), что позволяет исключить указанные механизмы из патогенеза первичного гиперпаратиреоза и не рассматривать медикаментозные методы лечения этого состояния (кальцимитетики и колекальциферол) в качестве патогенетически обоснованных.

Отрицательная корреляция между уровнем кальцидиола в крови и экспрессией VDR у больных на ЗПТ противоречит имеющимся данным о роли хронического дефицита витамина D в развитии гиперплазии ОЦЖ с последующим приобретением автономной секреции ПТГ и трансформацией в аденому [141, 215] при уремическом гиперпаратиреозе. Повышение уровня кальцидиола в крови у наших больных согласуется со снижением экспрессии VDR. Это противоречие объясняется глубокими локальными нарушениями, реализующимися в виде согласующейся между собой сниженной экспрессии CaSR и VDR. Ранее было показано, что уже на ранних стадиях развития гиперпаратиреоза недостаточная экспрессия CaSR и VDR делает клетки ОЦЖ неспособными адекватно реагировать на окружающий кальций и/или кальцитриол [127, 175, 210].

Другой причиной выявленного противоречия считаем развитие автономной секреции ПТГ при низких уровнях экспрессии CaSR. У таких больных имеется ограничение к использованию заместительной терапии дефицита витамина D (повышение уровня кальция крови). В результате такого ограничения уровень

кальцидиола в крови больных со сниженной экспрессией CaSR (и, соответственно, VDR) оказывается ниже.

Итоги выявленных закономерностей иллюстрированы концептуальной схемой «Закономерности экспрессии кальций-чувствительного рецептора и рецептора витамина D в патогенезе гиперпаратиреоза с солитарным и множественным поражением ОЦЖ» (Рисунок 6.1)

Как показано на рисунке 6.1, отражением автономной гиперсекреции ПТГ при ПГПТ с солитарной аденомой и ТГПТ на ЗПТ ТП с узловой гиперплазией, которая вызвана спорадической мутацией с моноклональным ростом клеток, является первичная потеря нормальной интенсивности экспрессии CaSR. Вследствие этого нарушается тормозящий эффект обратной связи повышенного уровня кальция крови на пролиферацию клеток ОЦЖ. Продолженный моноклональный рост паратиреоцитов и секреция ПТГ стимулируют синтез кальцитриола, что приводит к снижению концентрации кальцидиола в организме с развитием недостаточности/дефицита витамина D. Следствием этого является потеря нормальной экспрессии VDR.

Отражением физиологического повышенного синтеза ПТГ на фоне снижения СКФ и недостаточности/дефицита витамина D у пациентов с множественным поражением ОЦЖ при ПГПТ и ВГПТ является первично сохраненная нормальная интенсивность экспрессии CaSR. Отсутствие устранения этиологического фактора (СКФ, витамин D) способствует дальнейшей пролиферации паратиреоцитов и синтезу ПТГ. Повышенный уровень ПТГ непосредственно, а также через ПТГ-обусловленный повышенный уровень FGF-23 стимулирует синтез кальцитриола, что приводит к дальнейшему снижению концентрации кальцидиола в организме с прогрессированием недостаточности/дефицита витамина D. Следствием этого является потеря нормальной экспрессии VDR и его тормозящего эффекта на пролиферацию клеток ОЦЖ.

Таким образом, общий механизм потери нормальной экспрессии VDR, характерный для любого клинического варианта гиперпаратиреоза, является вторичным следствием прогрессирования патогенеза ГПТ.

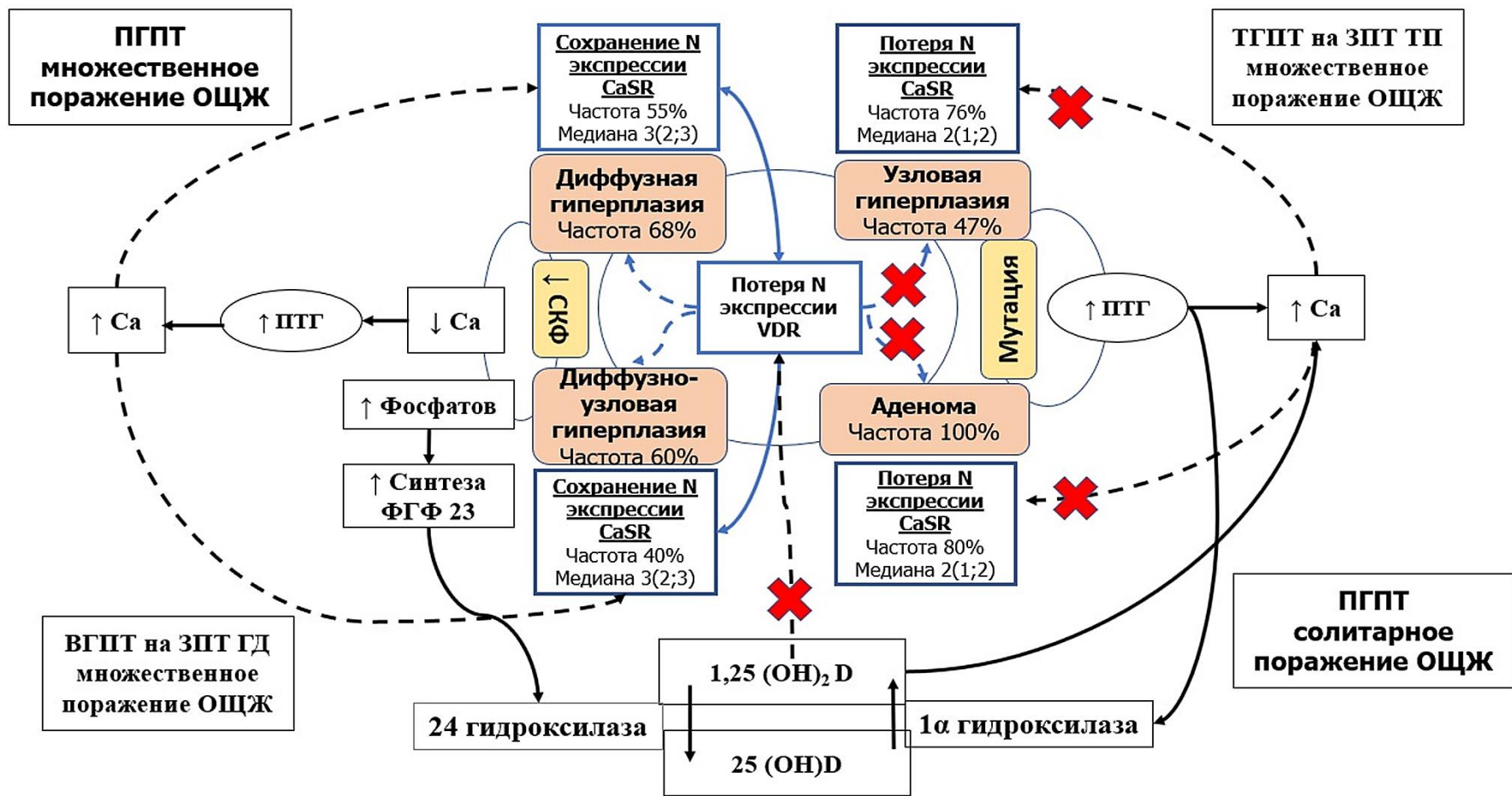


Рисунок 6.1 – Концептуальная схема «Закономерности экспрессии кальций-чувствительного рецептора и рецептора витамина D в патогенезе гиперпаратиреоза с солитарным и множественным поражением ОЩЖ»:  $\rightarrow$  – прямая связь;  $--\rightarrow$  – обратная связь;  $\times$  – потеря связи; черным цветом выделены общеизвестные компоненты патогенеза; синим цветом выделены выявленные закономерности.

В ходе решения третьей задачи пытались ответить на вопрос: «существуют ли клинико-лабораторные или визуально-топографические параметры, которые бы дискриминировали множественное поражение ОЦЖ до операции?».

Особенностью нашей выборки пациентов с первичным гиперпаратиреозом являлось преобладание симптомной формы. Частота бессимптомной формы ПГПТ статистически значимо преобладала у пациентов с множественным поражением ОЦЖ в сравнении с солитарным – 33,3 и 4,5 % соответственно ( $p < 0,01$ ).

Пациенты, страдающие ПГПТ с множественным и солитарным поражением ОЦЖ, статистически значимо различались по показателям фильтрационной функции почки (уровни креатинина и СКФ). Кроме того, в диапазоне  $СКФ \leq 73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> частота множественного поражения ОЦЖ статистически значимо преобладала в сравнении с солитарным – 76,1 и 27,3 (% соответственно ( $p < 0,01$ )).

Предоперационные методы топической диагностики позволили определить количество пораженных ОЦЖ у 63,1 % пациентов, а уровень локализации – у 60,0%. Частота верного определения как количества, так и уровня локализации пораженной ОЦЖ статистически значимо преобладала при солитарном поражении в сравнении с множественным. При этом частота конкордантных результатов о количестве и уровне локализации пораженных ОЦЖ по результатам двух методов топической диагностики (УЗИ и сцинтиграфия) при солитарном поражении составила 70,4 %, при множественном – 9,5 %. Более того, методы «золотого» стандарта топической диагностики ПГПТ имели низкую (10,5–23,8 %) чувствительность и высокую (90,9 %) специфичность в отношении выявления множественного поражения ОЦЖ при ПГПТ.

В качестве факторов, вносящих статистически значимый вклад в предоперационную диагностику множественного поражения ОЦЖ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, установлены предоперационный уровень СКФ, значение коэффициента  $K_{IV}$  ( $Уптг \times Уаск$ ) и конкордантность двух методов предоперационной визуализации (УЗИ и сцинтиграфия).

Четвертой задачей на основании выявленных предикторов множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ разработана шкала дооперационной диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Оценены её операционными характеристиками: диагностическая чувствительность – 84,6 %, диагностическая специфичность – 90,2 %, диагностическая точность – 87,4 %, прогностическая ценность положительного результата – 68,7 %, истинная ценность отрицательного результата – 95,8 %.

Пятой задачей были оценены результаты хирургического лечения пациентов с множественным поражением околощитовидных желез и изучены факторы, влияющие на послеоперационное качество жизни.

Множественное поражение ОЩЖ выявлено в 26,4 % случаев ПГПТ, из которых 53 % диагностированы после операции. Данный вариант ПГПТ является основной причиной персистенции (10 % случаев). Хирургическое лечение данной формы заболевания было эффективным в 59 % случаев.

При классическом объеме оперативного вмешательства ПГПТ (односторонняя ревизия шеи, селективная ПТЭ) отрицательный результат ИМиПТГ позволяет диагностировать множественное поражение ОЩЖ. Однако положительный результат ИМиПТГ не исключает наличия дополнительных гиперфункционирующих ОЩЖ.

Билатеральная ревизия шеи с идентификацией всех ОЩЖ и расширение объема операции до субтотальной ПТЭ имеют преимущество в сравнении с селективной ПТЭ с точки зрения выявления множественного поражения ОЩЖ и предотвращения персистенции ГПТ.

Основным морфологическим субстратом при ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ, как и при ВГПТ и ТГПТ, является гиперплазия, в то время как при солитарном – аденома.

Хирургическое лечение ВГПТ на ЗПТ ГД в объеме тотальной ПТЭ с гетеротипической аутотрансплантацией участка ОЩЖ позволяет достичь ремиссии заболевания в 100 % случаев. Выявленная персистенция не была



связана с объемом операции. Все пациенты, прооперированные по поводу ТГПТ на ЗПТ ТП, достигли ремиссии заболевания.

Качество жизни больных гиперпаратиреозом до хирургического лечения статистически значимо ниже, чем у сопоставимых по полу и возрасту жителей Иркутской области. Наибольшее снижение дооперационных показателей качества жизни выявлено в группе пациентов с множественным поражением околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе.

Улучшение качества жизни достигнуто у 90 % исследуемых пациентов. Послеоперационная ремиссия ПГПТ статистически значимо улучшает качество жизни в сравнении с дооперационным и приближается, а по ряду показателей превосходит, популяционные показатели. Качество жизни при солитарном поражении ОЩЖ улучшалась в сроке от 6 месяцев до 1 года после операции, при множественном поражении – в более позднем сроке. Персистенция заболевания – исход, не позволяющий статистически значимо улучшить качество жизни после операции при любом виде гиперпаратиреоза. Хирургическая тактика, направленная на снижение частоты персистенции при множественном поражении околощитовидных желез, позволяет решить проблему улучшения качества жизни больных первичным гиперпаратиреозом.

Ухудшение качества жизни после операции обнаружено у 10 % пациентов. У пациентов в сроке до 6 месяцев после оперативного лечения солитарного поражения ОЩЖ при ПГПТ ухудшение показателей качества жизни было связано с послеоперационной гипокальциемией, обусловленной тяжелым остеопорозом и синдромом «голодных» костей. У пациентов с ВГПТ на ЗПТ ГД ухудшение качества жизни в первые 6 месяцев после операции было связано с послеоперационным гипопаратиреозом со снижением паратиреоидного гормона ниже популяционных показателей. При дальнейшем наблюдении качество жизни этих пациентов улучшалось.

Итогом полученных в ходе проведенного исследования данных стал разработанный алгоритм диагностики и хирургической тактики множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ, наглядно иллюстрированный на рисунке 6.2.

Предлагаемый алгоритм используется при уже установленном диагнозе ПГПТ и при 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  $> 73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, увеличении только одной ОЩЖ по результатам двух методов визуализации при условии их согласованности вариант ПГПТ определяется как солитарное поражение ОЩЖ. Если есть несогласованность двух методов предоперационной визуализации, рекомендуем расчет баллов по шкале дифференциальной диагностики множественного поражения при ПГПТ. При уровне СКФ  $< 73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, увеличении более одной ОЩЖ по результатам двух методов визуализации рекомендуем расчет баллов по предложенной шкале. Если сумма баллов менее двух, диагностируется вариант ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ, при сумме большей или равной двум баллам – солитарное.

При установленном варианте ПГПТ – 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, то пациенту показана ДРШ в соответствии с тактикой при множественном поражении ОЩЖ (см. ниже).

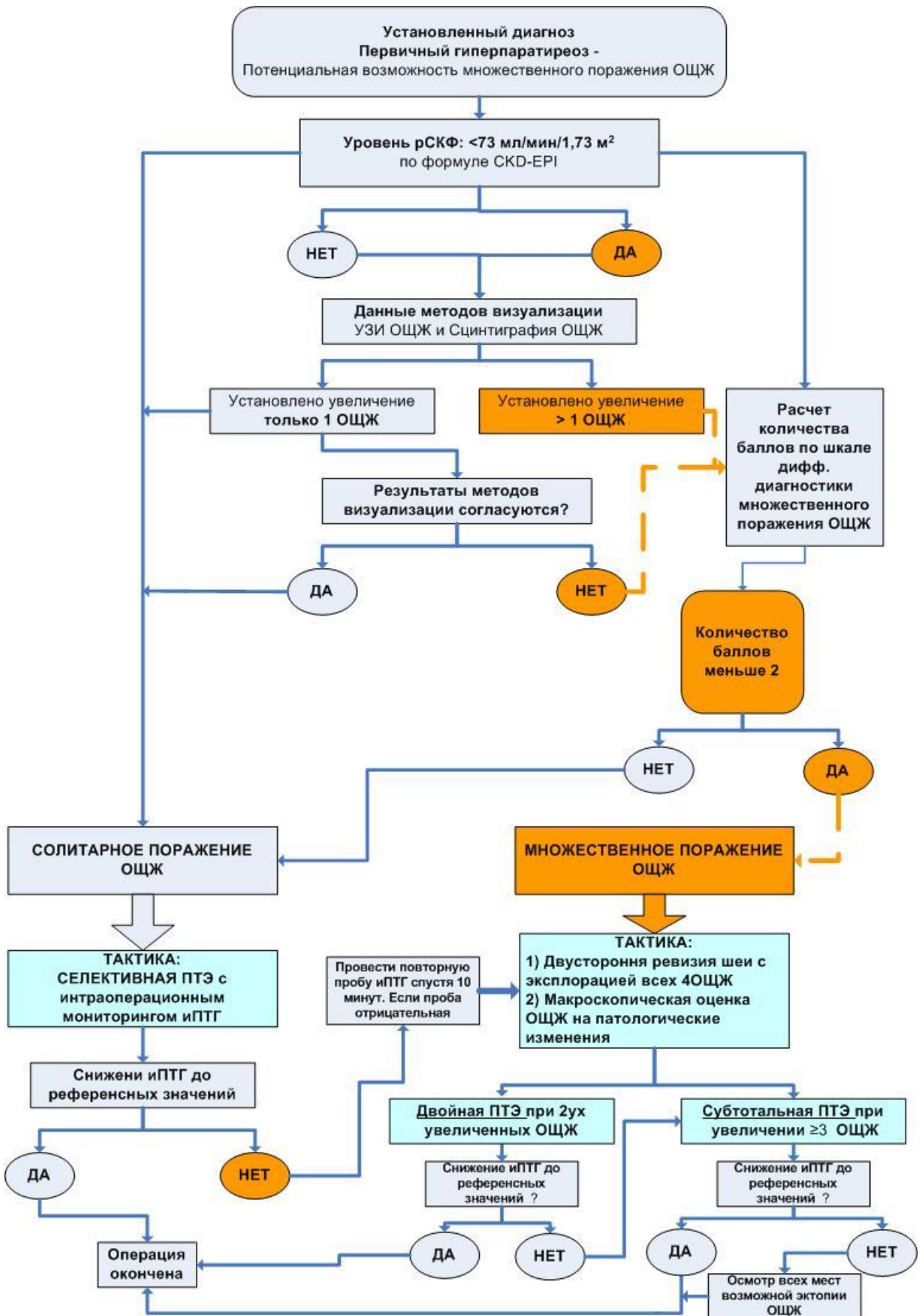


Рисунок 6.2 – Алгоритм диагностики и хирургической тактики множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе

При установленном варианте ПППТ – множественное поражение ОЩЖ используется следующую тактику:

1. ДРШ с обязательной эксплорацией всех четырех ОЩЖ;
2. Макроскопическая оценка найденных ОЩЖ.
3. При принятии решения о двух патологически измененных увеличенных ОЩЖ, а две остальные интактны и не увеличены – выполняется двойная ПТЭ с ИМиПТГ. Если после удаления двух патологически измененных ОЩЖ проба ИМиПТГ отрицательная, то необходима повторная проба спустя 10 минут. В том случае, когда и повторная проба отрицательная, то из двух признанных интактных определяют наименее измененную и расширяют объем операции до субтотальной ПТЭ (3,5 ОЩЖ) с оставлением  $\frac{1}{2}$  наименее измененной 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.

## ВЫВОДЫ

1. Множественное поражение околощитовидных желез 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 желез 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 желез установлены: уровень скорости клубочковой фильтрации  $\leq 73$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, коэффициент КІВ  $\leq 480$  и дискондартность результатов ультразвукового исследования и сцинтиграфии.

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

5. Частота послеоперационных осложнений связана с объемом хирургического вмешательства: гипокальциемия чаще развивается при тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией ( $p < 0,001$ ), 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 желез 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 желез при любом этиологическом варианте гиперпаратиреоза следует учитывать структурные критерии гиперплазии: наличие адипоцитов в паренхиме железы, отсутствие капсулы и ободка неизменной ткани железы.

2. При планировании объема операции пациентам с первичным гиперпаратиреозом следует провести расчёт баллов по шкале дооперационной дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез, которая включает: значение СКФ коэффициента КІВ и конкордантность результатов двух методов предоперационной визуализации (УЗИ и сцинтиграфия). При сумме баллов менее двух - диагностируется множественное поражение околощитовидных желез, равной или более двух – солитарное.

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

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ	– аутологическая трансплантация
ВГН	– возвратный гортанный нерв
ВГПТ	– вторичный гиперпаратиреоз
ГД	– гемодиализ
ГПТ	– гиперпаратиреоз
ГТЭ	– гемитиреоидэктомия
ДРШ	– двусторонняя ревизия шеи
ДС	– диагностическая специфичность
ДЧ	– диагностическая чувствительность
ДЭ	– диагностическая эффективность
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИГХ	– иммуногистохимический
ИМиПТГ	– интраоперационный мониторинг интактного паратиреоидного гормона
ИНЦХТ	– ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
ИО	– истинно отрицательный
ИП	– истинно положительный
иПТГ	– интактный паратиреоидный гормон
КЖ	– качество жизни
ЛО	– ложноотрицательный
ЛП	– ложноположительный
МПК	– минеральная плотность костей
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ОДМ	– остеоденситометрия
ОРШ	– односторонняя ревизия шеи
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОЦЖ	– 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
ТЭ	– тиреоидэктомия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХБП	– хроническая болезнь почек
ВРст.	– телесная боль (Bodily Pain)
CaSR	– кальций-чувствительный рецептор (calcium sensing receptor)
FGF-23	– фактор роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor 23)
ГНст.	– общее здоровье (General Health)
KDIGO	– Kidney Disease: Improving Global Outcomes
МеНст.	– психическое здоровье (Mental Health)
РФст.	– физическое функционирование (Physical Functioning)
PTH1R	– ПТГ-чувствительный рецептор (parathyroid hormone 1 receptor)
РЕст.	– эмоциональное состояние (Role-Emotional)
РРст.	– ролевая деятельность (Role-Physical Functioning)
SD	– стандартное отклонение (standard deviation)
SF-36	– Short Form 36
SFст.	– социальное функционирование (Social Functioning)
VDR	– рецептор витамина D (vitamin D receptor)
VTст.	– жизнеспособность (Vitality)
WIN	– «Висконский индекс»
1,25(OH)2D	– 1,25-дигидроксивитамин D
25(OH)D	– 25-гидроксивитамин D
4D-КТ	– 4D-компьютерная томография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. MIVAP – оптимальная методика паратиреоидэктомии / П. Н. Ромащенко, Н. Ф. Фомин, Д. О. Вшивцев [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 112–124. – DOI: 10.17816/pmj395112-124
2. Абатуров, А. Е. Лечение и профилактика дефицита витамина D у детей и подростков / А. Е. Абатуров, Т. П. Борисова, Е. Л. Кривуша // Здоровье ребенка. – 2015. – № 3 (63). – С. 73–78.
3. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) / Н. Г. Мокрышева, Л. Я. Рожинская, Е. В. Перетокина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 58(5). – С. 16–20.
4. Анциферов, М. Б. Современные подходы к диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза / М. Б. Анциферов, Н. В. Маркина // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 13. – С. 974.
5. Безопасность в хирургии околощитовидных желез. Инновации диагностики и минимально инвазивных операций / П. Н. Ромащенко, Н. А. Майстренко, Д. О. Вшивцев [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 29–34. – DOI: 10.17816/brmma75427
6. Берсенев, Г. А. К вопросу диагностики и хирургического лечения третичного гиперпаратиреоза / Г. А. Берсенев, Е. А. Ильичева, Д. А. Булгатов // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – № 4(159). – С. 9–13.
7. Берсенев, Г. А. Спорные вопросы этиологии и патогенеза третичного гиперпаратиреоза / Г. А. Берсенев, Е. А. Ильичева, Д. А. Булгатов // Acta biomedica scientifica. – 2019. – № 4(5). – С. 104–115. – DOI: 10.29413/ABS.2019-4.5.17

8. Бикбов, Б. Т. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая) / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2014. – № 16(1). – С. 11–127.

9. Гиперпаратиреоз. Эндокринная хирургия / под ред. И. И. Дедова, Н. С. Кузнецова, Г. А. Мельниченко. – М. : Литтерра, 2014.

10. Голохвастов, Н. Н. Критерии морфологической диагностики аденомы и гиперплазии околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе / Н. Н. Голохвастов. – СПб., 1995. – С. 78–82.

11. Голохвастов, Н. Н. Первичный гиперпаратиреоз – патогенез, диагностика и хирургическое лечение : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Н. Н. Голохвастов. – СПб., 1995. – 36 с.

12. Диагностическая точность МСКТ в выявлении новообразований паращитовидной железы при первичном гиперпаратиреозе / Т. С. Придвижкина, Ю. В. Карелина, К. Ю. Новокшенов, Р. А. Черников // Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов : Материалы Конгресса Российской ассоциации радиологов. – СПб., 2013. – С. 275–276.

13. Дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта гиперпаратиреоза / Н. А. Кравчун, И. В. Чернявская, Ю. А. Титова, Т. И. Ефименко // Клиницист. – 2015. – № 4(9). – С. 47–52.

14. Егшатын, Л. В. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек / Л. В. Егшатын, Н. Г. Мокрышева, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 63–68. – DOI: 10.14341/osteo2017263-68

15. Жаркая, А. В. Тотальная паратиреоидэктомия при хирургическом лечении вторичного гиперпаратиреоза, механизмы клеточной коррекции метаболических нарушений после тотальной паратиреоидэктомии в эксперименте: дис. ... канд. мед. наук / Жаркая Анастасия Валерьевна. – Томск, 2016. – 198 с.

16. Ильичева, Е. А. Клинические особенности множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенев // *Acta biomedica scientifica*. – 2022. – Т. 7, № 6. – С. 258–264. – DOI: 10.29413/ABS.2022-7.6.26

17. Ильичева, Е. А. Показатели анкетирования взрослых лиц, проживающих на территории г. Иркутска и Иркутской области по стандартному опроснику SF-36 : Свидетельство государственной регистрации базы данных № 2015620339 от 20.02.2015 / Е. А. Ильичева, Т. А. Рой, И. А. Михлина ; правообладатель ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН.

18. Ильичева, Е. А. Прогнозирование и диагностика множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе методом математического анализа / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенев // *Байкальский медицинский журнал*. – 2022. – Т. 1, № 1. – С. 50–56. – DOI: 10.57256/2949-0715-2022-1-50-56

19. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 [Электронный ресурс]. – 2010. – Режим доступа: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36.pdf> (дата обращения: 20.03.2023).

20. Казанцева, И. А. Принципы клинико-морфологического исследования околощитовидных желез при гиперпаратиреозе. Информационное письмо / И. А. Казанцева, А. П. Калинин, О. П. Богатырев. – М., 1997. – С. 3–15.

21. Камышников, В. С. Норма в лабораторной медицине / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс, 2014. – 336 с.

22. Карпова, Д. О. Аппаратно-программный комплекс «Автоплан» в улучшении топической диагностики и результатов оперативного лечения третичного гиперпаратиреоза / Д. О. Карпова, И. В. Макаров, А. Ю. Сидоров // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 47–51. – DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-2-47-51

23. Клинико-экономическое обоснование использования новых алгоритмов диагностики и хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом / А. В. Величко, В. А. Похожай, З. А. Дундаров, С. Л. Зыблев

// Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2018. – № 2(20). – С. 58–65.

24. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия / Н. Г. Мокрышева, А. К. Еремкина, С. С. Мирная [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 4. – С. 94–124. – DOI: 10.14341/probl12801

25. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 4. – С. 60–84. – DOI: 10.14341/probl201662460-84

26. Колобанов, А. А. Хирургическая тактика при первичном гиперпаратиреозе : дис. ... канд. мед. наук / Колобанов Андрей Александрович. – Ярославль, 2018. – 138 с.

27. Концентрационная функция почек у пациентов с первичным гиперпаратиреозом / С. С. Мирная, Е. О. Мамедова, Н. Г. Мокрышева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2015. – № 12(3). – С. 36–40.

28. Критерии морфологической оценки в диагностике аденом околощитовидных желез / И. В. Макаров, С. Н. Блинничев, О. С. Золотовицкая, О. В. Желтякова // Новости клинической цитологии России. – 2016. – Т. 20, № 1-2. – С. 26–28.

29. Кузнецов, Н. С. Интраоперационное определение паратгормона в стратегии хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза / Н. С. Кузнецов, И. В. Ким, С. Н. Кузнецов // Эндокринная хирургия. – 2011. – № 2. – С. 18–25. – DOI: 10.14341/2306-3513-2011-2-18-25

30. Кузнецов, Н. С. Методы топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе. Сравнительная характеристика / Н. С. Кузнецов, И. В. Ким, С. Н. Кузнецов // Эндокринная хирургия. – 2012. – № 2. – С. 4–11

31. «Ложноположительные» и «ложноотрицательные» результаты визуализирующих околощитовидные железы методов исследования при первичном гиперпаратиреозе / А. П. Калинин, И. В. Котова, Д. С. Алаев, П. В. Астахов // Современные аспекты хирургической эндокринологии :

Материалы III Украинско-Российского симпозиума (с участием терапевтов-эндокринологов). – Запорожье, 2013. – С. 71–73.

32. Макаров, И. В. Гиперпаратиреоз: Учебно-методическое пособие для интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, эндокринологов и хирургов / И. В. Макаров. – Самара : ГБОУ ВПО СамГМУ ; ООО «Офорт», 2014. – 132 с.

33. Малоинвазивные операции в лечении первичного гиперпаратиреоза / И. В. Слепцов, Р. А. Черников, А. Н. Бубнов [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2012. – № 4. – С. 36–38.

34. Мальцев, С. В. Обеспеченность витамином D детей раннего возраста из группы медико-социального риска / С. В. Мальцев, А. М. Закирова, Г. Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2016. – № 8(100). – С. 29–37.

35. Место двусторонней ревизии шеи при хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза / Д. М. Бузанаков, И. В. Слепцов, А. А. Семенов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 22–29. – DOI: 10.14341/probl13096

36. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия: руководство для врачей / А. П. Калинин, А. В. Павлов, Ю. К. Александров [и др.] – М. : Видар-М, 2010. – 311 с.

37. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Первичный гиперпаратиреоз: МКБ 10: E21.0, E21.2, E21.3, E21.4, E21.5, D35.1, C75.0: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциация эндокринных хирургов. – М., 2020. – 108 с.

38. Мирная, С. С. Состояние концентрационной и фильтрационной функции почек у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: дис. ... канд. мед. наук / Мирная Светлана Сергеевна. – М., 2017. – 111 с.

39. Множественная эндокринная неоплазия – МЭН тип 1 (Синдром Вермера). Собственное наблюдение больной / Н. И. Бойко, Р. В. Кеминь, Я. И. Гаврыш, В. В. Хомяк // Современные аспекты хирургической

эндокринологии : Материалы III Украинско-Российского симпозиума. – Запорожье, 2013. – С. 32–33.

40. Мокрышева, Н. Г. Минерально-костный обмен при хронической болезни почек / Н. Г. Мокрышева, Л. В. Егшатын. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство»; 2020. – 424 с.

41. Мокрышева, Н. Г. Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое строение / Н. Г. Мокрышева, Ю. А. Крупинова, И. А. Воронкова // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 178–187. – DOI: 10.14341/serg10039

42. Мокрышева, Н. Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз / Н. Г. Мокрышева. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2019. – 448 с.

43. Мокрышева, Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз. Современное представление о проблеме / Н. Г. Мокрышева // Лечение и профилактика. – 2013. – № 2(6). – С. 142–151.

44. Мокрышева, Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения) : дис. ... докт. мед. наук / Мокрышева Наталья Георгиевна. – М., 2011. – С. 280.

45. Нарушение метаболизма витамина Д при ожирении / И. И. Дедов, Н. В. Мазурина, Н. А. Огнева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 2. – С. 3–10.

46. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине ; 4-е изд., перераб. и доп. / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. Ю. А. Шевченко. – М.: Издательство Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2021. – 664 с.

47. Новокшонов, К. Ю. Диагностика и хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся в терминальной стадии хронической почечной недостаточности : дис. ... канд. мед. наук / Новокшонов Константин Юрьевич. – СПб., 2017. – 127 с.

48. Новые аспекты в изучении морфологии околощитовидных желез как условие оптимизации оперативной техники при паратиреоидэктомии с учетом комплексного подхода / А. И. Краюшкин, В. Л. Загребин, А. И. Перепелкин [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 144–148.

49. Оптимизация диагностики и хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом / И. В. Макаров, А. Ю. Сидоров, Н. А. Прокофьева [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 71–75. – DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-71-75

50. Оралов, Д. В. Значение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии при первичном гиперпаратиреозе / Д. В. Оралов, Ю. К. Александров, С. Н. Пампутис // Лучевая диагностика и терапия. – СПб., 2014. – № 1(5). – С. 77–82.

51. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом / И. С. Маганева, Е. А. Пигарова, Н. В. Шульпекова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – № 67(6). – С. 68–79. – DOI: 10.14341/probl12851

52. Пальцев, М. А. Атлас патологии опухолей человека / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. – М. : Медицина, 2005. – 424 с.

53. Пампутис, С. Н. Дифференциальная диагностика нормокальциемического первичного гиперпаратиреоза с использованием диагностического теста «проба с альфакальцидолом» / С. Н. Пампутис, Е. Н. Лопатникова // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3-2. – С. 205–211.

54. Пампутис, С. Н. Первичный гиперпаратиреоз (комплексная диагностика и хирургическое лечение) : дис. ... докт. мед. наук / Пампутис Сергей Николаевич. – М., 2017. – 341 с.

55. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство в 2 томах / под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. – М. : Медицина, 1993. – Т. 1. – 597 с.



56. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство в 2 томах / под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. – М. : Медицина, 1993. – Т. 2. – 615 с.

57. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра / Н. Г. Мокрышева, С. С. Мирная, Е. А. Добрева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2019. – № 65(5). – С. 300–310. – DOI: 10.14341/probl10126

58. Первичный гиперпаратиреоз в сочетании с метаболическим синдромом и синдромом апноэ во сне / Т. А. Швангирадзе, Д. И. Бурчаков, Л. К. Дзеранова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 3. – С. 56.

59. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Н. Г. Мокрышева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 62(6). – С. 40–77. – DOI: 10.14341/probl201662640-77

60. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36–48.

61. Предоперационная визуализация и интраоперационная навигация новообразований околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе / К. Ю. Слащук, М. В. Дегтярев, П. О. Румянцев [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2021. – № 11(4). – С. 10–21. – DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-10-21

62. Предпосылки к изучению морфологии околощитовидных желез / В. Л. Загребин, А. В. Зубков, А. И. Краюшкин [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 45, № 1. – С. 11–16.

63. Преимущества выполнения двусторонней ревизии шеи при лечении первичного гиперпаратиреоза / Д. М. Бузанаков, И. В. Слепцов, А. А. Семенов [и др.] // Клиническая больница. – 2021. – № 3(31). – С. 14–19.

64. 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

65. Радионавигационные и фотодинамические методики интраоперационной визуализации околощитовидных желез (обзор литературы / П. Н. Ромащенко, Н. А. Майстренко, Д. С. Криволапов, Д. О. Вшивцев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 3. – С. 113-119. – DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-3-113-119

66. Рахит и гиповитаминоз D. Новый взгляд на давно существующую проблему. Пособие для врачей-педиатров / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Т. Э. Боровик, Ю. А. Дмитриева. – М., 2010. – 96 с.

67. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

68. Результаты хирургического лечения гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желез / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенев, А. В. Жаркая [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2020. – № 5(4). – С. 90–97.

69. Рогозин, Д. С. Клинико-морфологические особенности, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом: дис. ... канд. мед. наук / Рогозин Дмитрий Сергеевич. – Пермь, 2017. – 136 с.

70. 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. 28–38.

71. Романчишен, А. Ф. Злокачественные новообразования околощитовидных желез / А. Ф. Романчишен, А. В. Гостимский, З. С. Матвеева // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 8–14. – DOI: 10.25792/HN.2021.9.3.8-14

72. Романчишен, А. Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез / А. Ф. Романчишен. – СПб. : ИПК «Вести», 2009. – 648 с.

73. Салухов, В. В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита / В. В. Салухов, Е. А. Ковалевская, В. В. Курбатова // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 90–99.

74. Слащук, К. Ю. Технологии функционально-топической визуализации в комплексной диагностике гиперпаратиреоза: дис. ... канд. мед. наук / Слащук Константин Юрьевич. – М., 2021. – 115 с.

75. 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.

76. Сложности диагностики бессимптомных форм первичного гиперпаратиреоза / В. Л. Тюдьганова, С. В. Сергийко, А. С. Буторин [и др.] // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2023. – № 3(57). – С. 17–19.

77. Способ диагностики первичного гиперпаратиреоза : Пат. № 2730997 Рос. Федерация ; МПК А61В 5/00, G01N 33/74, G01N 33/84 / И. В. Макаров, А. Ю. Сидоров, Н. А. Прокофьева [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2020110387 ; заявл. 10.03.2020 ; опубл. 26.08.2020.

78. Способ диагностики первичного гиперпаратиреоза при помощи опросника для оценки клинической симптоматики : Пат. № 2640998 Рос. Федерация ; МПК А61В 5/16, А61В 10/00 / Д. С. Рогозин, С. В. Сергийко ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России). – № 2016148999 ; заявл. 13.12.2016 ; опубл. 12.01.2018.

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

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

81. Способы лабораторной интегральной оценки фосфорно-кальциевого обмена в диагностике первичного гиперпаратиреоза / И. В. Макаров, Н. А. Прокофьева, А. Ю. Сидоров, В. М. Голубова // Новости хирургии. – 2022. – Т. 30, № 2. – С. 1–161. – DOI: 10.18484/2305-0047.2022.2.152

82. 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.

83. Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза / Н. Г. Мокрышева, А. К. Еремкина, С. С. Мирная, Е. В. Ковалева // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 48–53. – DOI: 10.14341/omet2017348-53

84. Хирургическая эндокринология: руководство / Под общ. ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшева. – СПб. : Питер, 2004. – 960 с.;

85. Черенько, С. М. Влияние дефицита витамина Д на клиническое течение заболевания и ранний послеоперационный период у пациентов с первичным гиперпаратиреозом / С. М. Черенько, Г. В. Бандура // Современные аспекты хирургической эндокринологии : Материалы III Украинско-Российского симпозиума. – Запорожье, 2013. – С. 179–181.

86. Черенько, С. М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения / С. М. Черенько. – Киев : Экспресс-полиграф, 2011.

87. Шутов, Е. В. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек – обзор современных исследований / Е. В. Шутов // Лечащий врач. – 2012. – № 8. – С. 12–16.

88. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности [Электронный ресурс] / Е. В. Кузнецов, Л. А. Жукова, Е. А. Пахомова, А. А. Гуламов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26662> (дата обращения: 14.06.2023).

89. Эндокринология. Национальное руководство ; краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 832 с.

90. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery / S. J. Silverberg, E. Shane, T. P. Jacobs [et al.] // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 1249–1255. – DOI: 10.1056/NEJM199910213411701

91. A profile of patients with hyperparathyroidism undergoing lithium therapy for affective psychiatric disorders / E. Kandil, A. P. Dackiw, H. Alabbas [et al.] // Head Neck. – 2011. – Vol. 33. – P. 925–927. – DOI: 10.1002/hed.21563

92. A slight decrease in renal function further impairs bone mineral density in primary hyperparathyroidism / L. Gianotti, F. Tassone, F. Cesario [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91(8). – P. 3011–3016. – doi: 10.1210/jc.2006-0070

93. Abood, A. Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark. / A. Abood, P. Vestergaard // Dan. Med. J. – 2013. – Vol. 60, № 2. – P. A4567.

94. Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism / C. C. Lubitz, G. J. Hunter, L. M. Hamberg [et al.] // *Surgery*. – 2010. – Vol. 148. – P. 1129–1137.

95. An essential practice summary of the new EANM guidelines for parathyroid imaging / P. Petranović Ovčariček, L. Giovanella, E. Hindie [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2022. – Vol. 66(2). – P. 93–103. – DOI: 10.23736/S1824-4785.22.03427-6

96. Auron, A. Hypercalcemia: A consultant's approach / A. Auron, U. S. Alon // *Pediatr. Nephrol.* – 2018. – Vol. 33(9). – P. 1475–1488. – DOI: 10.1007/s00467-017-3788-z

97. Awad, S. S. Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy / S. S. Awad, J. Miskulin, N. Thompson // *World J. Surg.* – 2003. – Vol. 27. – P. 486–488. – DOI: 10.1007/s00268-002-6824-4

98. Barczynski, M. The current status of intraoperative iPTH assay in surgery for primary hyperparathyroidism / M. Barczynski, F. Golkowski, I. Nawrot // *Gland. Surg.* – 2015. – Vol. 4(1). – P. 36–43.

99. Bilezikian, J. P. Primary hyperparathyroidism / J. P. Bilezikian // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103(11). – P. 3993–4004. – DOI: 10.1210/jc.2018-01225

100. Brown, A. J. Vitamin D / A. J. Brown, A. Dusso, E. Slatopolsky // *Am. J. Physiol. Physiol.* – 1999. – Vol. 277(2). – P. F157–F175. – DOI: 10.1152/ajprenal.1999.277.2.F157

101. Calcium-sensing receptor and apoptosis in parathyroid hyperplasia of patients with secondary hyperparathyroidism / H. J. Lee, U. H. Seo, W. Y. Kim [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2013. – Vol. 41(1). – P. 97–105. – DOI: 10.1177/0300060513476600

102. Callender, G. G. Surgical management of hyperparathyroidism / G. G. Callender // *Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition)*. – 2016.

103. Campbell, M. J. Vitamin D and the RNA transcriptome: More than mRNA regulation / M. J. Campbell // *Front Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 181. – DOI: 10.3389/fphys.2014.00181

104. Case records of Massachusetts General Hospital / St. Goar // *N. Engl. J. Med.* – 1963. Vol. 268. – P. 943–953.

105. Castleman, B. Tumors of the parathyroid glands. Atlas of tumor pathology / B. Castleman, S. Roth. – Washington, D.C. : Armed Forces Institute of Pathology, 1978. – Series 2. – Fascicle 14.

106. Chen, K. T. Fat stain in hyperparathyroidism / K. T. Chen // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1982. – Vol. 6, № 2. – P. 191–192.

107. Chew, D. J. Canine and feline nephrology and urology / D. J. Chew, S. P. DiBartola, P. A. Schenck. – Elsevier, 2010.

108. Churchill, E. D. Parathyroid tumors associated with hyperparathyroidism, II cases treated by operation / E. D. Churchill, O. Cope // *Surg. Gynec. and Obst.* – 1934. – Vol. 58. – P. 255.

109. Churchill, E. D. The operative treatment of hyperparathyroidism / E. D. Churchill // *Ann. Surg.* – 1934. – Vol. 100(4). – P. 606–612. – DOI: 10.1097/00000658-193410000-00004

110. Correlation between clinical and histological findings in parathyroid tumors suspicious for carcinoma / Y. J. Chang, V. Mittal, S. Remine [et al.] // *Am. Surg.* – 2006. – Vol. 72(5). – P. 419–426.

111. Creation of a “Wisconsin index” nomogram to predict the likelihood of additional hyperfunctioning parathyroid glands during parathyroidectomy / H. Mazeh, H. Chen, G. Levenson, R. S. Sippel // *Ann Surg.* – 2013. – Vol. 257. – P. 138–141. – DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825ffbe1

112. De Lellis, R. A. Parathyroid tumors and related disorders / R. A. De Lellis // *Mod. Pathol.* – 2011. – Vol. 24, Suppl. 2. – P. S78–S93.

113. De Lellis, R. A. Primary hyperparathyroidism: A current perspective / R. A. De Lellis, P. Mazzaglia, S. Mangray // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2008. – Vol. 132(8). – P. 1251–1262.

114. Decrease in vitamin D receptor and calcium-sensing receptor in highly proliferative parathyroid adenomas / S. Yano, T. Sugimoto, T. Tsukamoto [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148(4). – P. 403–411. – DOI: 10.1530/eje.0.1480403

115. Deletion of the vitamin D receptor specifically in the parathyroid demonstrates a limited role for the receptor in parathyroid physiology / T. Meir, R. Levi, L. Lieben [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. F1192–F1198.

116. Direct upregulation of parathyroid calcium-sensing receptor and vitamin D receptor by calcimimetics in uremic rats / F. J. Mendoza, I. Lopez, R. Canalejo [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. F605–F613.

117. Dobrinja, C. Primary hyperparathyroidism in older people: Surgical treatment with minimally invasive approaches and outcome / C. Dobrinja // *Int. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 53. – P. 9542.

118. Does elective parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism affect renal function? A prospective study / R. J. Egan, F. Dewi, R. Arkell [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2016. – Vol. 27. – P. 138–141. – DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.01.072

119. Drueke, T. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. / T. Drueke, D. Martin, M. Rodriguez // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1828–1839.

120. Dusso, A. Vitamin D in chronic kidney disease / A. Dusso, E. A. González, K. J. Martin // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 25(4). – P. 647–655.

121. Efficacy of 4D-CT preoperative localization in 2 patients with MEN 2A / M. Philip, M. A. Guerrero, D. B. Evans [et al.] // *J. Surg. Educ.* – 2008. – Vol. 65. – Vol. 182–185. – DOI: 10.1016/j.jsurg.2008.02.003

122. Evaluation of Wisconsin and CaPTHUS indices usefulness for predicting monoglandular and multiglandular disease in patients with primary hyperparathyroidism through the analysis of a single-center experience



/ L. De Pasquale, E. Lori, A. M. Bulfamante [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 2021. – Article ID 2040284.

123. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands / R. Canalejo, A. Canalejo, J. Manuel Martinez-Moreno [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1125–1135.

124. Fletcher, C. D. Diagnostic histopathology of tumors ; 4th ed. / C. D. Fletcher. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2013. – P. 1273–1293.

125. Four-dimensional computed tomography (4DCT): A review of the current status and applications / Y. Kwong, A. O. Mel, G. Wheeler, J. M. Troupis // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* – 2015. – Vol. 59(5). – P. 545–554. – DOI: 10.1111/1754-9485.12326

126. Fraser, W. D. Hyperparathyroidism / W. D. Fraser // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – P. 145–158.

127. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism / F. Tassone, L. Gianotti, I. Emmolo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 11. – P. 4458–4461.

128. Goodman, W. G. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Lessons from molecular genetics / W. G. Goodman, L. D. Quarles // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 74. – P. 276–288.

129. Guilmette, J. Parathyroid pathology / J. Guilmette, P. M. Sadow // *Surg. Pathol. Clin.* – 2019. – Vol. 12(4). – P. 1007–1019. – DOI: 10.1016/j.path.2019.08.006

130. Gutiérrez, O. M. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: Updating the “trade-off” hypothesis / O. M. Gutiérrez // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5(9). – P. 1710-1716.

131. 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.

132. Hedback, G. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism – An update / G. Hedback, A. Oden // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 28, № 0014–2972. – P. 271–276.

133. Hemmer, S. Cytogenetic and molecular genetic alterations in thyroid and parathyroid tumors / S. Hemmer. – Helsinki : University of Helsinki, 2002. – 83 p.

134. Histological and clinical features of non-familial primary parathyroid hyperplasia / Y. Tominaga, L. Grimelius, H. Johansson [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2006. – Vol. 188(1-2). – P. 115–122.

135. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism / Y. Tominaga, Y. Tanaka, K. Sato [et al.] // *Semin. Surg. Oncol.* – 1997. – Vol. 13. – P. 78–86.

136. Holick, M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 266–281.

137. Hypercalciuria may persist after successful parathyroid surgery and it is associated with parathyroid hyperplasia / S. Palmieri, C. Eller-Vainicher, E. Cairolì [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 7. – P. 2734–2742.

138. Hycza, M. D. Parathyroid lipoadenoma: A clinicopathological diagnosis and possible trap for the unaware pathologist / M. D. Hycza, P. Sargin, O. Mete // *Endocr. Pathol.* – 2016. – Vol. 27(1). – P. 34–41.

139. Immunohistochemistry (IHC): The complete guide [Электронный ресурс]. – 2023. – URL: <https://www.abcam.com/content/immunohistochemistry-the-complete-guide> (дата обращения: 20.03.2023).

140. Increasing trend of bilateral neck exploration in primary hyperparathyroidism / A. M. Khokar, K. M. Kuchta, T. A. Moo-Young [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2020. – Vol. 219(3). – P. 466–470. – DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.09.039

141. Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells / R. Kremer, I. Bolivar, D. Goltzman [et al.] // *Endocrinology.* – 1989. – Vol. 125. – P. 935–941.

142. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism / H. Yamashita, S. Noguchi, S. Uchino [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – № 148. – P. 597–602.

143. Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of < 100 pg/mL / B. S. Miller, B. G. England, M. Nehs [et al.] // *Surgery.* – 2006. – Vol. 140. – P. 883–890. – DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.016

144. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins / R. B. Payne, A. J. Little, R. B. Williams, J. R. Milner // *Br. Med. J.* – 1973. – Vol. 4(5893). – P. 643–646. – DOI: 10.1136/bmj.4.5893.643

145. Intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with recognized multiglandular primary hyperparathyroidism / D. T. Hughes, B. S. Miller, G. M. Doherty, P. G. Gauger // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35. – P. 336–341. – DOI: 10.1007/s00268-010-0887-4.16

146. Irvin, G. L. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: Surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome / G. L. Irvin, C. C. Solorzano, D. M. Carneiro // *World J. Surg.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1287–1292. – DOI: 10.1007/s00268-004-7708-6

147. Jamal, S. A. Secondary and tertiary hyperparathyroidism / S. A. Jamal, P. D. Miller // *J. Clin. Densitometry.* – 2013. – Vol. 16, № 1. – P. 64–68.

148. Johnson, S. J. Changing clinicopathological practice in parathyroid disease / S. J. Johnson // *Histopathology.* – 2010. – Vol. 56(7). – P. 835–851. – DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03515.x

149. KDIGO categories of glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism / F. Tassone, L. Gianotti, C. Baffoni [et al.] // *Endocrine Pract.* – 2015. – Vol. 21. – P. 629–633. – DOI: 10.4158/EP14537.OR

150. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 3(1). – P. 1–150. – DOI: 10.1038/kisup.2012.76

151. Klonoff, D. C. Fibroblast growth factor: will this hormone be the hemoglobin A1c for managing phosphorus balance in chronic kidney disease? / D. C. Klonoff // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 770–772.

152. Kurts, C. A crystal-clear mechanism of chronic kidney disease / C. Kurts // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 84. – P. 859–861. – DOI: 10.1038/ki.2013.251

153. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation / F. Triponez, E. Kebebew, D. Dosseh [et al.] // *Surgery.* – 2006. – Vol. 140. – P. 990–999.

154. Levels of parathyroid hormone and calcitonin in serum among atomic bomb survivors / S. Fujiwara, R. Sposto, M. Shiraki [et al.] // *Radiat. Res.* – 1994. – Vol. 137. – P. 96–103. – DOI: 10.2307/3578796

155. Long-term outcome after parathyroidectomy for lithium-induced hyperparathyroidism / O. Norlén, S. Sidhu, M. Sywak, L. Delbridge // *Br. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101. – P. 1252–1256. – DOI: 10.1002/bjs.9589

156. Low, R. A. Parathyroidectomy via bilateral cervical exploration: A retrospective review of 866 cases / R. A. Low, A. D. Katz // *Head Neck.* – 1998. – Vol. 20(7). – P. 583–587.

157. Lower vitamin D levels in surgical hyperparathyroidism versus thyroid patients / B. M. Lindeman, C. E. Pesce, H. L. Tsai [et al.] // *Am. Surg.* – 2014. – Vol. 80(5). – P. 505–510.

158. Magnabosco, F. F. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism: A systematic review of the literature / F. F. Magnabosco, M. R. Tavares, F. L. Montenegro // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2014. – Vol. 58(5). – P. 562–571.

159. Marcocci, C. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism / C. Marcocci, F. Cetani // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2389–2397.

160. Martin, A. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways / A. Martin, V. David, L. D. Quarles // *Physiol Rev.* – 2012. – Vol. 92. – P. 131–155.

161. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism / M. R. Clements, M. Davies, D. R. Fraser [et al.] // *Clin. Sci.* – 1987. – Vol. 73(6). – P. 659–664. – DOI: 10.1042/cs0730659

162. Multigland disease and slower decline in intraoperative PTH characterize mild primary hyperparathyroidism / D. F. Schneider, J. F. Burke, K. A. Ojomo [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 4205–4211. – DOI: 10.1245/s10434-013-3190-4

163. Munoz-Bongrand, N. Localisation opératoire des glandes parathyroïdes et stratégie d'exérèse pour hyperparathyroïdie / N. Munoz-Bongrand, H. Bothereau, E. Sarfati // *Journal de Chirurgie.* – 2004. – Vol. 141(5). – P. 299–302. – DOI: 10.1016/S0021-7697(04)95337-9

164. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: Correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients / R. Mihai, F. Gleeson, I. D. Buley [et al.] // *World J. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 697–704. – DOI: 10.1007/s00268-005-0338-9

165. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism / F. Sebag, J. G. Hubbard, S. Maweja [et al.] // *Surgery.* – 2003. – Vol. 134. – P. 1038–1041. – DOI: 10.1016/j.surg.2003.07.021

166. Norman, J. Abandoning unilateral parathyroidectomy: Why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations / J. Norman, J. Lopez, D. Politz // *J. Am. Coll. Surg.* – 2012. – Vol. 214(3). – P. 260–269.

167. Norman, J. Controversies in parathyroid surgery: The quest for a «mini» unilateral parathyroid operation seems to have gone too far / J. Norman // *J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 105(1). – P. 1–3. – DOI: 10.1002/jso.22040

168. Nuclear translocation of  $\beta$ -catenin mediates the parathyroid hormone-induced endothelial-to-mesenchymal transition in human renal glomerular endothelial cells / M. Wu, R. N. Tang, H. Liu [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 2014. – Vol. 115. – P. 1692–1701. – DOI: 10.1002/jcb.24832

169. Oncocytic parathyroid adenoma: Problem in cytological diagnosis / T. Giorgadze, B. Stratton, Z. W. Baloch [et al.] // *Diagn. Cytopathol.* – Vol. 2004. – Vol. 31(4). – P. 276–280.

170. Oxyphil cell parathyroid adenomas causing primary hyperparathyroidism: A clinico-pathological correlation / P. Howson, S. Kruijff, A. Aniss [et al.] // *Endocr. Pathol.* – 2015. – Vol. 26(3). – P. 250–254.

171. p21WAF1 and TGF- $\alpha$  mediate parathyroid growth arrest by vitamin D and high calcium / M. Cozzolino, Y. Lu, J. Finch [et al.] // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60. – P. 2109–2117.

172. Parathyroid / S. I. Roth, P. M. Sadow, N. B. Johnson, G. M. Abu-Jawdeh // In: Mills S. E. *Histology for pathologists*; 4<sup>th</sup> ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – 2012. – P. 1209–1211.

173. Parathyroid adenoma / R. A. De Lellis, A. Arnold, C. Eng [et al.] // In: Lloyd R. V., Osamura R. Y., Kloppel G., Rosai J. (eds). *WHO classification of tumours of endocrine organs.* – Lyon: IARC, 2017. – P. 153–158.

174. Parathyroid cancer: Outcome analysis of 16 patients treated at the Princess Margaret Hospital / B. M. Erovic, D. P. Goldstein, D. Kim [et al.] // *Head Neck.* – 2013. – Vol. 35. – P. 35–39.

175. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease / H. Galitzer, I. Z. Ben-Dov, J. Silver, T. Naveh-Many // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 77. – P. 211–218.

176. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor / C. S. Ritter, J. L. Finch, E. A Slatopolsky, A. J. Brown // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60. – P. 1737–1744.

177. Parathyroid neoplasms: Clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis / A. Stojadinovic, A. Hoos, A. Nissan [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2003. – Vol. 34, № 1. – P. 54–64.

178. Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism / F. Tassone, A. Guarnieri, E. Castellano [et al.] // *J. Clin.*

Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100, № 8. – P. 3069–3073. – DOI: 10.1210/jc.2015-2132

179. Persistent hyperparathyroidism in renal allograft recipients: Vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, and apoptosis / M. Taniguchi, M. Tokumoto, D. Matsuo [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70(2). – P. 363–370. – DOI: 10.1038/sj.ki.5001549

180. Pitt, S. C. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management / S. C. Pitt, R. S. Sippel, H. Chen // *Surg. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 89(5). – P. 1227–1239.

181. Polyclonality of parathyroid tumors in neonatal severe hyperparathyroidism / K. R. Corrado, S. C. Andrade, J. Bellizzi [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2015. – Vol. 30, № 10. – P. 1797–1802.

182. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism / M. Thier, S. Daudi, A. Bergenfelz, M. Almquist // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2018. – Vol. 403(1). – P. 103–109. – DOI: 10.1007/s00423-017-1647-9

183. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism / M. D. Walker, T. Nickolas, A. Kepley [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 1885–1892. – DOI: 10.1210/jc.2013-4192

184. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism / E. Kebebew, J. Hwang, E. Reiff [et al.] // *Arch. Surg.* – 2006. – Vol. 141, № 8. – P. 777–782.

185. Primary hyperparathyroidism caused by enormous unilateral water-clear cell parathyroid hyperplasia / G. Boutzios, H. Sarlanis, A. Kolindou [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 57. – DOI: 10.1186/s12902-017-0207-1

186. Primary hyperparathyroidism in patients who have received radiation therapy and in patients who have not received radiation therapy / S. Tezelman, J. M. Rodriguez, W. Shen [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 1995. – Vol. 180. – P. 81–87.

187. Quality of life after surgery or surveillance for asymptomatic primary hyperparathyroidism: A meta-analysis of randomized controlled trials / S. P. Cheng, J. J. Lee, T. P. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 23. – P. e931.

188. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism / D. S. Rao, E. R. Phillips, G. W. Divine, G. B. Talpos // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 5415–5422. – DOI: 10.1210/jc.2004-0028

189. Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas / A. Alhefdhi, D. F. Schneider, R. Sippel, H. Chen // *J. Surg. Res.* – 2014. – Vol. 190. – P. 198–202.

190. Reduced calcium sensing receptor (CaSR) expression is epigenetically deregulated in parathyroid adenomas / P. Singh, S. K. Bhadada, D. Dahiya [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 105(9). – P. 3015–3024. – DOI: 10.1210/clinem/dgaa419

191. Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium / B. Garfia, S. Canadillas, A. Canalejo [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 2945–2952.

192. Renal manifestations of primary hyperparathyroidism / A. Lila, V. Sarathi, V. Jagtap [et al.] // *Ind. J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 16(2). – P. 258. DOI: 10.4103/2230-8210.93745

193. Role of intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy in patients with discordant localization studies / J. I. Lew, C. C. Solorzano, R. E. Montano [et al.] // *Surgery.* – 2008. – Vol. 144. – P. 299–306. – DOI: 10.1016/j.surg.2008.03.039

194. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: A global perspective / D. S. Rao, G. Agarwal, G. B. Talpos [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2002. – Vol. 17(S2). – P. N75–N80.

195. Rosen, I. B. A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area / I. B. Rosen, H. G. Strawbridge, J. Bain // *Cancer.* – 1975. – Vol. 36. – P. 1111–1114.

196. Scintigraphic techniques in primary hyperparathyroidism: From pre-operative localisation to intra-operative imaging / D. Rubello, M. D. Gross, G. Mariani,



A. Al-Nahhas // *Eur. J. Nucl. Med. Mol Imaging.* – 2007. – Vol. 34. – P. 926–933. – DOI: 10.1007/s00259-007-0388-3

197. Secondary hyperparathyroidism: Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with parathyroid autotransplantation / C. Dubost, T. Drüeke, P. L. Jeaneau [et al.] // *La Nouvelle Presse Medicale.* – 1980. – Vol. 9(37). – P. 2709–2713.

198. Selective unilateral parathyroid exploration: An effective treatment for primary hyperparathyroidism / C. R. Baliski, J. K. Stewart, D. W. Anderson [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2005. – Vol. 189(5). – P. 596–600 ; discussion 600.

199. SF-36 health survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. – Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated, 2000. – P. 150.

200. Shakeel, S. Proliferative lesions of parathyroid glands: An update for practicing pathologists / S. Shakeel, M. Mubarak // *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* – 2016. – Vol. 26(1). – P. 51–59.

201. Silva, B. C. Primary hyperparathyroidism / B. C. Silva, N. E. Cusano, J. P. Bilezikian // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 32(5). – P. 593–607.

202. Silverberg, S. J. Asymptomatic primary hyperparathyroidism / S. J. Silverberg, M. D. Walker, J. P. Bilezikian // *J. Clin. Densitometry.* – 2013. – Vol. 16(1). – P. 14–21. – DOI: 10.1016/j.jocd.2012.11.005

203. Sloand, J. A. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride / J. A. Sloand, M. A. Shelly // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48. – P. 832–837. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.07.019

204. Sporadic multiple parathyroid gland disease – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) / M. Barczyński, R. Bränström, G. Dionigi, R. Mihai // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2015. – Vol. 400. – P. 887–905. – DOI: 10.1007/s00423-015-1348-1

205. Stanbury, S. W. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism / S. W. Stanbury, G. A. Lumb, W. F. Nicholson // *Lancet*. – 1960. – Vol. 1(7128). – P. 793-799. – DOI: 10.1016/s0140-6736(60)90678-4.

206. Sun, J. Vitamin D and mucosal immune function / J. Sun // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 26. – P. 591–595.

207. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism / F. N. Pattou, L. C. Pellissier, C. Noël [et al.] // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24(11). – P. 1330–1334. – DOI: 10.1007/s002680010220

208. Surgery for patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scintigraphy – A feasibility study / M. Thier, E. Nordenström, A. Bergenfelz, J. Westerdahl // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2009. – Vol. 394. – P. 881–884. – DOI: 10.1007/s00423-009-0524-6

209. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: A prospective, randomized clinical trial / E. Ambrogini, F. Cetani, L. Cianferotti [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 0021–972X. – P. 3114–3121.

210. Surgical treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism / G. Gasparri, M. Camandona, G. Mengozzi [et al.] // *Annali Italiani di Chirurgia*. – 2003. – Vol. 74(4). – P. 435–442.

211. Szender, B. Apoptosis and *P53*, *Bcl-2* and *Bax* gene expression in parathyroid glands of patients with hyperparathyroidism / B. Szender, P. Farid, G. Vegso // *Pathol. Oncol. Res.* – 2004. – Vol. 10(1). – P. 98–103.

212. Technetium-99m tetrofosmin parathyroid imaging in patients with primary hyperparathyroidism / Y. Hiromatsu, M. Ishibashi, H. Nishida [et al.] // *Intern. Med.* – 2000. – Vol. 39. – P. 101–106. – DOI: 10.2169/internalmedicine.39.101

213. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands / M. E. Rodriguez, Y. Almaden, S. Canadillas [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. F1390–F1395.

214. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging / P. Petranović Ovčariček, L. Giovanella, I. Carrió Gasset [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2021. – Vol. 48(9). – P. 2801–2822. – DOI: 10.1007/s00259-021-05334-y

215. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extrasosseous calcifications in uremic rats / I. Lopez, F. J. Mendoza, E. Aguilera-Tejero [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73. – P. 300–307.

216. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: The parathyroid epidemiology and audit research study / N. Yu, G. P. Leese, D. Smith, P. T. Donnan // *QJM.* – 2011. – Vol. 104(6). – P. 513–521. – DOI: 10.1093/qjmed/hcq261

217. The parathyroid as a target for radiation damage / B. O. Boehm, S. Rosinger, D. Belyi, J. W. Dietrich // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 676–678. – DOI: 10.1056/NEJMc1104982

218. The pattern of the descent of PTH measured by intraoperative monitoring of intact-PTH in surgery for renal hyperparathyroidism / M. Echenique-Elizondo, F. J. Díaz-Aguirreagoitia, J. A. Amondarain [et al.] // *Ind. J. Surg.* – 2008. – Vol. 70(2). – Vol. 62–67.

219. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency / M. R. Clements, M. Davies, M. E. Hayes [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* – 1992. – Vol. 37(1). – P. 17–27. – DOI: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02278.x

220. The truth about double adenomas: Incidence, localization, and intraoperative parathyroid hormone / L. De Gregorio, C. C. Lubitz, R. A. Hodin [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2016. – Vol. 222(6). – P. 1044–1052. – DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.048

221. Thyroid and parathyroid tumours in patients submitted to X-ray scalp epilation during the tinea capitis eradication campaign in the North of Portugal (1950–1963) / P. Boaventura, D. Pereira, A. Mendes [et al.] // *Virchows Arch.* – 2014. – Vol. 465. – P. 445–452. – DOI: 10.1007/s00428-014-1644-0

222. Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937 / M. Liu, M. H. Lee, M. Cohen [et al.] // *Genes. Dev.* – 1996. – Vol. 10(2). – P. 142–153. – DOI: 10.1101/gad.10.2.142

223. Turner, J. J. O. Hypercalcaemia – presentation and management / J. J. O. Turner // *Clin. Med. (Lond.)*. – 2017. – Vol. 17(3). – P. 270–273. – DOI: 10.7861/clinmedicine.17-3-270

224. Usefulness of the Wisconsin and CaPTHUS indices for predicting multiglandular disease in patients with primary hyperparathyroidism in a southern European population / M. Serradilla-Martín, A. Palomares-Cano, M. Cantalejo-Díaz [et al.] // *Gland. Surgery*. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 861–869.

225. Utility of intraoperative PTH for primary hyperparathyroidism due to multigland disease / A. K. Cayo, R. S. Sippel, S. Schaefer, H. Chen // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 3450–3454.

226. Van der Walt, J. Pathology of the parathyroid glands / J. Van der Walt // *Diagn. Histopathol.* – 2012. – Vol. 18(6). – P. 221–233.

227. 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.

228. Verdelli, C. Mechanisms in endocrinology: Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects / C. Verdelli, S. Corbetta // *Eur. J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 176(1). – P. R39–R52. – DOI: 10.1530/EJE-16-0430

229. Vitamin D and PTH status among adolescent and young females with severe dysmenorrhea / K. K. Abdul-Razzak, B. A. Obeidat, M. I. Al-Farras, A. S. Dauod // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2014. – Vol. 27(2). – P. 78–82.

230. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: A 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / R. Rizzoli,

S. Boonen, M. L. Brandi [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013. – Vol. 29(4). – P. 305–313. – DOI: 10.1185/03007995.2013.766162

231. Water-clear cell adenoma associated with primary hyperparathyroidism: Report of a case / K. Murakami, M. Watanabe, N. Nakashima [et al.] // *Surg. Today* – 2014. – Vol. 44(4). – P. 773–777.

232. Wells, S. A. J. Parathyroid transplantation / S. A. J. Wells, J. A. J. Stirman, R. M. Bolman // *World J. Surg.* – 1977. – Vol. 1. – P. 747–756.

233. Whitson, B. A. Preoperative ultrasound and nuclear medicine studies improve the accuracy in localization of adenoma in hyperparathyroidism / B. A. Whitson, T. A. Brodie // *Surg. Today*. – 2008. – Vol. 38, № 3. – P. 222–226.

234. 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.