

ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра факультетской хирургии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой:

д.м.н., проф. Кащенко В.А.

« » _____

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА НА ТЕМУ:

**РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА**

Выполнила студентка 603 группы
Бахтиярова Алюза Рамильевна

Научный руководитель:
д.м.н., проф. Слепцов Илья Валерьевич

Санкт-Петербург
2017

Оглавление

Список сокращений	3
Введение.....	4
Глава 1. Современное представление о первичном гиперпаратиреозе	7
1.1 Развитие и особенности локализации ОЦЖ	7
1.2 Паратиреоидный гормон в норме.....	8
1.3 Первичный гиперпаратиреоз. Этиология и патогенез.....	10
1.4. Клиническая картина ПГПТ	14
1.5. Современные принципы диагностики ПГПТ	16
1.6. Лечение ПГПТ	20
1.7 Интраоперационное определение ПТГ (иПТГ)	24
Глава 2. Материалы и методы.....	28
2.1 Материалы исследования.....	28
2.2 Методы исследования.....	29
2.2.1 Методы определения иПТГ	29
2.2.2 Статистическая обработка	30
Глава 3. Результаты исследования	32
3.1 Определение чувствительности и специфичности традиционного метода интраоперационного определения ПТГ.....	32
3.2 Определение чувствительности и специфичности модифицированного метода интраоперационного определения ПТГ ..	32
3.3 Сравнительный анализ ROC кривых	33
3.4 Распределение пациентов по исходным данным и прогнозу	34
3.5. Определение наличие связи между дополнительными факторами риска персистенции и прогнозом	37
Список литературы	44
Приложение	49

Список сокращений

БФ – бисфосфонаты

иПТГ – интраоперационное определение ПТГ

ОЩЖ – околощитовидные железы

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратгормон

ПТЭ – паратиреоидэктомия

РФ – Российская Федерация

РФП - радиофармпрепарат

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ЩЖ – щитовидная железа

CaSR – кальций чувствительный рецептор

Ca²⁺ – ионизированный кальций крови

DEXA - Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

НРТ-ЛТ – первичный гиперпаратиреоз 2 типа с опухолью челюсти

MEN – множественная эндокринная неоплазия

1,25(OH)₂D – кальцитриол

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) [7].

По последним данным (2011-2016 гг), частота ПГПТ составляет около 1 – 2 случаев на 1000 человек, в среднем 1% среди населения младше 55 лет и 2% среди населения старше 55 лет, где пик заболеваемости приходится на возраст 60-70 лет [6, 12]. По распространенности заболевания среди мужчин и женщин в странах Северной Америки и Западной Европы наблюдается соотношение 1:3 [38]. Что касается частоты ПГПТ в России (РФ), то, к сожалению, крупных эпидемиологических исследований по этой патологии до настоящего времени не проводилось.

В структуре эндокринных заболеваний ПГПТ занимает третье место после сахарного диабета (СД) и заболеваний щитовидной железы и является одной из актуальных проблем эндокринологии, что связано с мультисистемностью проявлений и его широкой распространенностью [42].

В связи с отсутствием специфической клинической картины возможности диагностики ПГПТ затруднены, требуется объективное исследование с применением комплексного мультидисциплинарного подхода. Однако ни один из методов дооперационной диагностики ПГПТ не позволяет достоверно прогнозировать необходимый объем операционного вмешательства, являющегося единственным патогенетически обоснованным методом лечения. Для улучшения контроля адекватности удаления пораженной ткани ОЩЖ появилась потребность определения интраоперационного ПТГ (иПТГ) [18, 35]. В настоящее время определение иПТГ является обязательной процедурой во многих квалифицированных клиниках и совместно с селективной паратиреоидэктомией позволяет минимизировать послеоперационную травму, улучшить косметический

эффект, увеличить возможность ранней активизации больных при одновременном сохранении высокого уровня эффективности операции [7]. Однако время, затрачиваемое на стандартную пробу определения иПТГ, составляет в среднем от 15 до 30 минут, что приводит к увеличению времени операционного вмешательства [18, 19]. В связи с этим был предложен модифицированный метод определения иПТГ, при котором средняя длительность теста составляет 10-15 минут [10].

Сравнение вышеуказанных методов интраоперационного определения паратиреоидного гормона по их эффективности и адекватности удаления пораженных околощитовидных желез позволит выделить наиболее оптимальный вариант интраоперационного теста, который с высокой вероятностью сможет прогнозировать развитие персистенции ПГПТ.

Таким образом, учитывая высокую медицинскую и экономическую значимость ПГПТ, сегодня наиболее актуальны исследования заболеваний ОЩЖ, создаются регистры оценки ПГПТ в РФ, изучаются патогенетические и этиологические основы ПГПТ. Разработка и модификация методов диагностики и лечения пациентов с различными формами ПГПТ позволят определить объемы необходимой и рациональной высокоспециализированной медицинской помощи, оценить адекватность проводимого лечения.

Цель исследования:

Улучшение результатов хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза за счет оптимизации методики интраоперационного определения уровня паратиреоидного гормона крови.

Задачи исследования:

- Определить чувствительность и специфичность традиционного метода интраоперационного определения паратиреоидного гормона при первичном гиперпаратиреозе.
- Определить чувствительность и специфичность модифицированного метода интраоперационного определения паратиреоидного гормона при первичном гиперпаратиреозе.
- Провести сравнительный анализ традиционного и модифицированного методов интраоперационного определения паратиреоидного гормона при первичном гиперпаратиреозе.
- Установить наличие связи между предполагаемыми факторами риска персистенции и прогнозом у пациентов с первичным гиперпаратиреозом.

Глава 1. Современное представление о первичном гиперпаратиреозе

1.1 Развитие и особенности локализации ОЩЖ

Околощитовидные железы – это железы внутренней секреции с плотностью чуть больше плотности ткани щитовидной железы (ЩЖ), с гладкой, блестящей поверхностью бледно-розового или буровато-желтого цвета. Размеры ОЩЖ у взрослых людей варьируют от 2,0*0,5*0,5 мм до 8,0*4,0*5,0 мм, при этом нижние железы несколько крупнее верхних. Масса каждой ОЩЖ в норме составляет 20-75 мг, а общая их масса - 120,0±3,5 мг у женщин и 142,0±5,2 мг у мужчин [12].

В большинстве работ указано, что у человека, как и у большинства млекопитающих, имеется две пары околощитовидных желез (верхняя и нижняя) [7, 10]. В других же работах показано, что общее число ОЩЖ может колебаться от 1 до 12, причем “избыточные” железы могут быть как рудиментарными остатками нормально заложенных желез, так и истинными добавочными ОЩЖ, расположенными отдельно от основных [14, 46]. По данным J. C. Gillot и соавт., уменьшение общего числа ОЩЖ более характерно, чем увеличение. Так авторами было обнаружено, что у 1% вскрытых трупов имелись 2 ОЩЖ, у 13% – 3, у 85% – 4, у 6% – 5 и у 0.4% – 6 желез [23].

В 1937 году E. H. Norris, изучив эмбриогенез ОЩЖ, выделил пять стадий внутриутробного развития ОЩЖ. Было замечено, что первые зачатки данных желез возникают на 26-32 день эмбриогенеза из энтодермы третьего и четвертого глоточных карманов. На 5-й неделе внутриутробного развития из III жаберного кармана формируются ОЩЖ III, которые находятся в тесной связи с зачатками тимуса, а из IV жаберных карманов - ОЩЖ IV, связанные с зачатками парафолликулярных С клеток ЩЖ. ОЩЖ IV, прикрепляясь к капсуле ЩЖ, вступают в тесное с ней соприкосновение или даже оказываются включенными в ее ткань. В результате вытягивания шейного отдела позвоночника на 7-8 неделе

внутриутробного развития и опускания сердца и крупных сосудов, тимус быстро перемещается вниз, а ОЩЖ III отстают и остаются в проекции его верхнего полюса, на уровне нижних полюсов долей ЩЖ. ОЩЖ IV обособляются при соединении боковой и медиальной частей ЩЖ и локализуются на заднелатеральной поверхности боковых долей ЩЖ. В возрасте 5 месяцев внутриутробного развития плода начинается дифференцировка клеток ОЩЖ на светлые и темные паратироциты [14, 23].

Верхние ОЩЖ чаще всего локализуются между ЩЖ и трахеей в радиусе 1 см от места пересечения верхнего гортанного нерва и нижней щитовидной артерии или сочленения перстневидного хряща с передним рогом щитовидного хряща [12]. Положение нижних ОЩЖ многообразно в связи с возможностью эмбриональной миграции. Чаще нижние ОЩЖ находятся на боковой поверхности нижней трети долей ЩЖ, реже у основания тимуса или даже у верхнего полюса ЩЖ, намного реже в латеральной области шеи или в средостении [14].

У 15% пациентов отмечают наличие эктопических желез в пределах истинной оболочки тимуса, реже интратиреоидно, в области переднего средостения, в подчелюстной области [9, 12, 41].

Длительная стимуляция роста ОЩЖ при гиперплазии органа может явиться причиной роста зачатков дополнительных желез, которые могут находиться в среднем средостении, на уровне аортопульмонального окна или латеральнее яремно-каротидной оси. Наиболее вероятная причина данного феномена — ранняя фрагментация ОЩЖ IV [9].

1.2 Паратиреоидный гормон в норме

Впервые паратиреоидный гормон (ПТГ) был получен из бычьих ОЩЖ в 1923 г., а уже в 1925 г. J. Collip успешно использовал это вещество для лечения пациента с тетанией. Однако только в 1959 г. Аурбах смог впервые полностью очистить и описать первичную структуру ПТГ [33].

ПТГ синтезируется в виде предшественника – препроПТГ, содержащего 115 аминокислот, однако в кровь поступает только подвергшийся процессингу интактный ПТГ (1-84 аминокислот). В дальнейшем ПТГ 1-84 метаболизируется в печени, почках и в самих ОЩЖ с образованием С-концевого, N-концевого и срединного фрагментов (рис.1). Вышеуказанные фрагменты ПТГ выводятся из крови биэкспоненциально, а именно: с ранней быстрой фазой (период полувыведения 4-5 мин) и поздней медленной фазой (период полувыведения два дня). Почечную фильтрацию проходят только С-концевые фрагменты ПТГ, следовательно, от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) будет зависеть период полувыведения С-концевой молекулы.

На данный момент биологическая активность доказана только у N-концевой молекулы: участок ПТГ с 1 по 6-й аминокислотный остаток активизирует рецепторы ПТГ1 или ПТГ2, а за связь с рецептором без активации отвечает участок ПТГ с 18 по 34-й аминокислотный остаток [3, 9, 32].

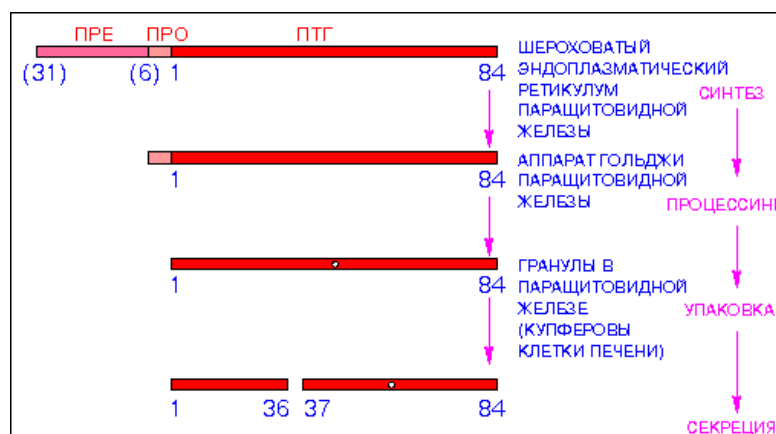


Рис.1 Процессинг молекулы ПТГ [3].

Инициаторами синтеза и секреции ПТГ являются низкие концентрации 1,25(OH)₂D и ионизированного кальция. В качестве дополнительных факторов транскрипции гена ПТГ (11 хромосома) могут выступать магний, гистамин, кортизол, дофамин [1].

Основным эффектом ПТГ является нормализация уровня кальция

крови за счет резорбции костей, а именно: созревание остеокластов, усиление их метаболической активности, увеличение реабсорбции кальция в восходящей части петли Генле с одновременным снижением реабсорбции фосфатов. Также за счет активизации 1-альфа-гидроксилазы в почках ПТГ опосредованно стимулирует всасывание кальция в кишечнике. Дополнительно ПТГ увеличивает диурез и натриурез за счет торможения действия АДГ на почки и стимулирует секрецию соляной кислоты и пепсина в желудке [19].

Вместе с тем, не только первичный гиперпаратиреоз сопровождается увеличением уровня ПТГ крови. Повышение концентрации данного гормона можно наблюдать при следующих состояниях [3]:

- повышение уровня липидов в крови,
- синдром мальабсорбции;
- остеомалация у взрослых;
- беременность и кормление грудью;
- рахит у детей;
- использование некоторых лекарственных препаратов (рифампицин, противосудорожные препараты, диуретики, препараты лития, препараты, содержащие фосфаты);
- дефицит витамина D₃;
- хроническая болезнь почек.

1.3 Первичный гиперпаратиреоз. Этиология и патогенез

Гиперсекреция ПТГ при ПГПТ может быть обусловлена либо снижением чувствительности клеток ОЩЖ к нормальному уровню кальция в крови, либо абсолютным увеличением массы и количества секретирующих клеток [2, 30].

В 80-89% случаев причиной ПГПТ является солитарная аденома, в 4-15% - первичная гиперплазия ОЩЖ и всего в 0,5-3% случаев выявляют рак ОЩЖ [2, 3].

В ряде работ описывается роль ионизирующего излучения как причины спорадических случаев аденом ОЩЖ, однако частота встречаемости таких случаев крайне низка (до 2%) [30]. Другой важной причиной спорадических аденом ОЩЖ является мутация в гене циклина D1 (11q13 хромосома), частота встречаемости которой составляет 20-40%. Данная перестройка в гене приводит к одновременной активации транскрипции и гиперэкспрессии белка циклина D1 с последующим усилением пролиферации клеток околощитовидных желез [5, 24]. Yasuo Imanishi и соавт. (2001) было замечено, что в аденомах ОЩЖ с мутациями в гене циклина D1 снижена экспрессия кальций-чувствительного рецептора. Возможно, данное нарушение обратной связи между уровнем кальция крови и ОЩЖ лежит в основе избыточной пролиферации клеток ОЩЖ. По данным E.D. Hsi и соавт., циклин D1 выявлялся в 12 из 65 аденом околощитовидной железы (18%), тогда как он отсутствовал в 51 нормальной околощитовидной железе. Необходимо учитывать, что данная мутация в онкогене циклина D1 также приводит к развитию рака поджелудочной (40-80%) и молочных желез (50-70%), лимфомы (более 90%) и меланомы (30-60%) [5, 24].

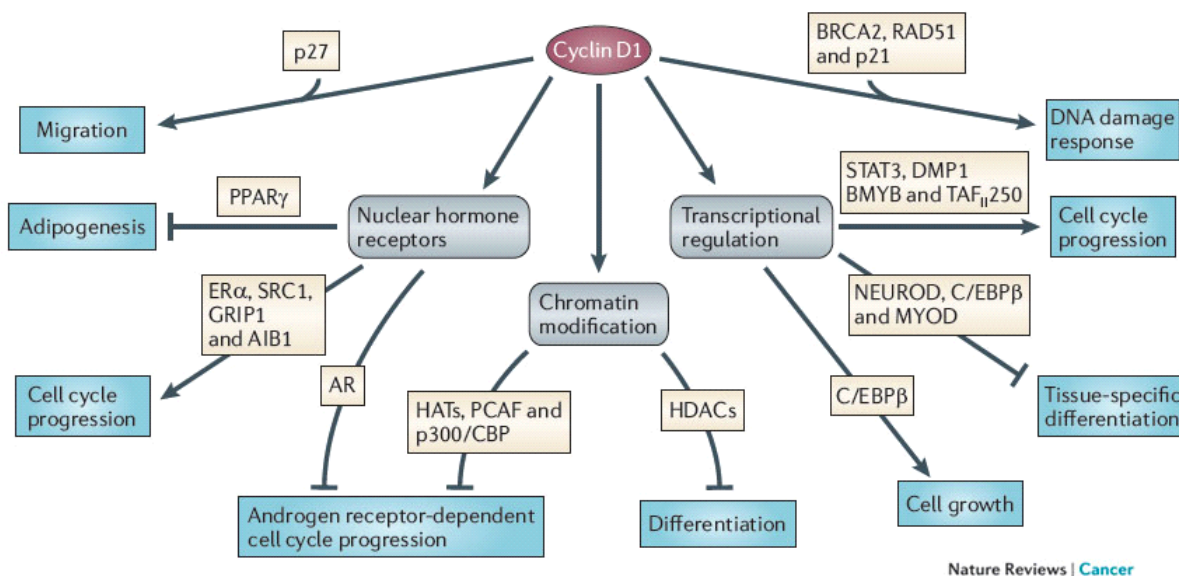


Рис.2 Функция белка Циклина D1 [34].

При наследственных синдромах ПГПТ таких, как MEN I, MEN IIА, семейный гиперпаратиреоз типа 1 и 2, избыточная секреция ПТГ

обусловлена чаще (в 12-15% случаях) гиперплазией ОЩЖ [3].

Для синдрома MEN I (синдром Вермера, 11q13 хромосома) характерно наличие опухолей в двух и более эндокринных органах, эмбриологически связанных с нейроэктодермальным ростком, чаще это опухоли гипофиза, поджелудочной и околощитовидных желез. Причина синдрома – эта мутация в гене MEN, кодирующем белок Menin, который в норме модулирует активность ингибиторов клеточного цикла, инактивирует факторы транскрипции и участвует в процессах репарации ДНК [5]. Частота встречаемости MEN I у пациентов с ПГПТ – 2-4%. Чаще всего пациенты обращаются с клинической картиной акромегалии или болезни Иценко–Кушинга (15-42%), гиперинсулинемии (30-60%), гастриномы (30%), гиперпаратиреоза (90%) [21]. Для данного синдрома характерно преобладание малосимптомных и бессимптомных клинических форм ПГПТ и ранняя манифестация (20-25 лет), однако 100%-ная пенетрантность достигается к 50-ти годам. Вопрос об объеме операции при MEN I остается спорным в связи с гиперплазией двух и более ОЩЖ. По последним данным, самой распространенной операцией у пациентов с MEN I является паратиреоидэктомия с трансцервикальной, почти полной тимэктомией. Однако отмечают, что после паратиреоидэктомии через 5-10 лет частота рецидива ПГПТ составляет 50% случаев. Интраоперационное определение ПТГ является оптимальным методом для ревизии оставшихся измененных ОЩЖ [21].

Что касается другого наследственного синдрома, MEN IIА (синдром Сиппла, 10q11 хромосома), то в данном случае мутация активирует протоонкоген RET, который кодирует рецептор тирозинкиназы, и сочетается в клинической картине симптомы медуллярного рака щитовидной железы (80-95%), двухсторонней феохромоцитомы (40-70%) и опухоли околощитовидных желез (10-35%). Было отмечено, что гиперпаратиреоз при MEN 2А отличается преимущественно бессимптомным течением и по морфологическому строению чаще - аденома [5]. Что касается

феохромоцитомы, то при данном синдроме она редко бывает вненадпочечниковой и злокачественной и проявляется в возрасте старше 10 лет жалобами на артериальную гипертензию.

При синдроме гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ) или семейного гиперпаратиреоза типа 2 выделяют мутацию гена HRPT2 с аутосомно-доминантным типом наследования (1q31 хромосома), что приводит к снижению секреции белка парафибромина как супрессора опухолевого роста, с развитием нарушений регуляции клеточного цикла и апоптоза (рис.3). Синдром НРТ-ЖТ характеризуется более агрессивным течением ПГПТ (с частотой 95%), тяжелыми гиперкалициемическими кризами, и в 10-15% случаев у пациентов выявляется рак ОЩЖ. Характерным для НРТ-ЖТ является развитие, помимо ПГПТ, оссифицирующей фибромы челюстей, опухоли Вильмса, папиллярной карциномы почки, поликистоза почек [26, 27, 33].



Рис.3 Функции белка парафибромина (модифицировано из С. Christofer Juhlin, Anders Höög, 2010) [26].

Как уже было отмечено ранее, гиперсекреция ПТГ может наблюдаться при снижении чувствительности ОЩЖ к нормальному уровню кальция в крови, и чаще это встречается при дефекте белка кальций-чувствительного рецептора (3q хромосома). Мутация в гене кальций-чувствительного рецептора приводит к развитию семейной гипокальциурии с

гиперкальциемией (при гетерозиготном состоянии) и к развитию неонатального тяжелого гиперпаратиреоза (при гомозиготном состоянии) в результате нарушения регуляции функции ОЦЖ, поддержания гомеостаза кальция крови [3, 20].

Вследствие избыточной продукции ПТГ в костной ткани преобладают катаболические процессы по сравнению с анаболическими, усиливается реабсорбция кальция в почках и всасывание его в тонкой кишке, что приводит к синдрому гиперкальциемии. В свою очередь, изменение уровня кальция крови нарушает многие процессы: меняется порог возбудимости нервных и мышечных клеток, нарушается функционирование кальциевого насоса, снижается активность ферментов. Концентрация Ca^{2+} в плазме регулируется с высокой точностью, изменение её всего на 1% приводит в действие гомеостатические механизмы, восстанавливающие его равновесие [9].

Таким образом, состояние гиперкальциемии, гипофосфатемии приводит к изменениям функции почек (нефрокальциноз, нефролитиаз), сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия), ЖКТ (язвы желудка и 12-перстной кишки, панкреатит) и ЦНС (психозы), изменяя качество жизни пациентов.

1.4. Клиническая картина ПГПТ

Различают несколько клинических форм ПГПТ [7, 16, 43]:

I. Манифестная форма ПГПТ включает в себя висцеральную, костную и смешанную формы.

1. Висцеральная форма проявляется множественными поражениями органов и систем органов, а именно:

- почечная форма характеризуется полиурией, гематурией, гиперкальциурией, нефролитиазом, нефрокальцинозом, рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей. При детальном исследовании функции почек у пациентов с ПГПТ выявляют

мочекаменную болезнь (7-35%), нефрокальциноз (3-15%) и хроническую болезнь почек (10-14%) [22]. В ряде исследований было замечено, что причиной образования камней в почках является тубулярный ацидоз, который развивается вследствие повышенной экскреции бикарбоната при ПГПТ [3]. Таким образом, ПГПТ признается фактором риска развития почечной дисфункции, хотя точных механизмов ПГПТ-ассоциированной нефропатии не выявлено.

- желудочно-кишечная форма ассоциируется развитием тошноты, рвоты, запора, пептической язвы желудка и 12-перстной кишки, острого панкреатита, желчнокаменной болезни. Образование язвенных дефектов слизистой желудочно-кишечного тракта может быть опосредовано непосредственным проявлением гиперсекреции ПТГ или как следствие гипергастринемии в рамках синдрома MEN 1. Причинно-следственная связь ПГПТ и панкреатита до настоящего времени не выявлена, однако возможными предикторами являются гиперацидность желудочного сока и камнеобразование в протоках [7].
- сердечно-сосудистая форма чаще всего беспокоит пациентов с ПГПТ и характеризуется развитием артериальной гипертензии, брадикардии, укорочением интервала QT, гипертрофии левого желудочка. Было замечено, что высокий уровень ПТГ при ПГПТ является значительным фактором риска сердечно-сосудистой летальности [21].
- психоэмоциональная форма также часто выявляется у пациентов с ПГПТ, однако проявления ее весьма разнообразны и неспецифичны: депрессия, утомляемость, снижение памяти и концентрации внимания. К сожалению, после хирургического лечения ПГПТ нейрокогнитивные изменения не подвергаются обратному развитию [21].

2. Костная форма ПГПТ встречается в 10-15% случаев и характеризуется костно-мышечными болями, псевдоподагрой, частыми низкоэнергическими переломами вследствие сниженной минеральной плотности костной ткани (МПК), «бурыми» опухольями и костными кистами. Классическими

проявлениями поражения костной ткани при ПГПТ являются фиброзно-костный остит и остеопороз, характеризующиеся повышенным метаболизмом в кости (повышение щелочной фосфатазы), субпериостальной резорбцией, фиброзом костного мозга и преимущественным уменьшением массы компактного вещества кости. Анализ различных исследований показал, что мнения об эффективности паратиреоидэктомии и обратного развития поражения костной ткани различны [3, 29, 33].

3. Смешанная форма сочетает поражение костной ткани и внутренних органов и по распространенности занимает второе место после мягкой формы ПГПТ.

II. Мягкая форма ПГПТ встречается в 50-85% случаев ПГПТ. В настоящее время ведутся споры по тому является ли мягкая форма самостоятельной формой заболевания или это начальная стадия манифестного течения. Ряд исследований свидетельствует о возможности длительного (пожизненного) доброкачественного течения асимптомного ПГПТ у большей части пациентов, но вероятность прогрессирования, по результатам ряда авторов, составляет от 23 до 62 % в течение 10 лет [8]. Асимптомное течение ПГПТ встречается в 50% случаев среди пациентов с мягкой формой [22].

1.5. Современные принципы диагностики ПГПТ

Для постановки диагноза ПГПТ необходимо наличие следующих биохимических маркеров: гиперкальциемия (Ca^{2+} более 1,3 ммоль/л), увеличение концентрации ПТГ в сыворотке крови, гипофосфатемия (встречается реже), увеличение концентрации щелочной фосфатазы, снижение концентрации бикарбонатов и связанное с этим увеличение концентрации хлоридов в сыворотке крови (гиперхлоремический ацидоз вследствие ПТГ-ассоциированной блокады Na-H антипорта и уменьшении реабсорбции бикарбонатов). Помимо этого, необходимо определение экскреции кальция и фосфатов с мочой при условии, что СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² [7]. Более специфичные маркеры ПГПТ – это маркеры

костной резорбции такие, как дезоксиридинолин, N-концевой телопептид в моче, β -crossLaps (C-концевой телопептид) в крови.

Для дифференциальной диагностики ПГПТ от вторичного гиперпаратиреоза возможно определение уровня 25(OH)D, хотя убедительных оснований для рутинного измерения данного маркера нет [1, 28]. Также для уточнения этиологии ПГПТ необходимо определение уровня кальцитонина, хромогранина А и В в сыворотке крови (MEN IIА) [7, 27, 28].

Визуализация опухоли ОЩЖ является следующим важным этапом в диагностике ПГПТ.

УЗИ околощитовидных желез – первый этап визуализации по причине доступности и неинвазивности метода. Чувствительность УЗИ при аденоме ОЩЖ более 1 см - 87%, а при гиперплазии и двойных аденомах - 30-40% и 16-40%, соответственно, специфичность – 90-99%. Однако, если аденома ОЩЖ имеет интратимическое или медиастинальное расположение, то чувствительность УЗИ близка нулю [7, 34].

Сцинтиграфия ОЩЖ с технетрилом пертехнетатом (^{99m}Tc , sestamibi, 2-methoxy-2-methylpropylisonitrile) является наиболее информативным методом топической диагностики патологий ОЩЖ (чувствительность при солитарных аденомах более 90%). ^{99m}Tc Sestamibi состоит из липофильных катионных молекул, и после внутривенного введения они распределяются по всей системе кровообращения, пассивно поступают в клетки ОЩЖ и концентрируются в митохондриях. В патологично измененных ОЩЖ маркер активно поглощается и удерживается более 2 часов после введения [16, 30].

На сегодняшний день существуют два протокола сцинтиграфии для получения изображения:

1. Двухфазный — основан на разной скорости элиминации изотопа из нормальной ЩЖ и измененной ПЩЖ. После внутривенного введения изотопа выполняют сканирование шеи и верхней части грудной клетки в прямой планарной проекции через 10-15 минут (ранняя фаза) и через 2-3 часа (отсроченная фаза). Во время ранней фазы происходит накопление

радиоизотопа в тканях ЩЖ, нормальных и измененных ОЩЖ, в слюнных железах. В отсроченную фазу накопление изотопа сохраняется только в измененных ОЩЖ, поскольку из ЩЖ и неизмененных ОЩЖ изотоп достаточно быстро элиминируется.

2. Двухизотопный (субтракционный) — основан на использовании изотопа ^{99m}Tc -sestamibi, который накапливается и в ЩЖ, и в ОЩЖ, и тропного только к ЩЖ изотопа ^{123}I . Из полученного при этом изображения ЩЖ и гиперфункционирующей ОЩЖ осуществляется компьютерное вычитание (субтракция) йодного изображения ЩЖ, в результате чего на сканограмме остается пятно накопления изотопа, по своим размерам и локализации соответствующее аденоме [7].

Несмотря на значительные преимущества, данный метод малочувствителен в диагностике MEN синдрома и множественных аденом ОЩЖ, дает ложноположительные результаты при наличии метастазов рака ЩЖ, рака молочной железы, а также РФП активно накапливается в лимфатических узлах при туберкулезе и саркоидозе [41, 30]. Данный метод хорошо визуализирует только те ткани, которые хорошо кровоснабжаются и имеют достаточную клеточную плотность. Необходимо отметить, что в клинической практике для диагностики ПГПТ часто используют сочетание УЗИ и сцинтиграфии, что значительно повышает чувствительность (до 96-98%) и дает возможность сэкономить на применении интраоперационного определения ПТГ [7, 16, 25].

Чувствительность мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов шеи достаточно высока (46–87%), однако данный метод является малодоступным, имеет высокую стоимость и сопровождается значимой лучевой нагрузкой. Кроме того, необходимо учесть, что при стандартном шаге в 5 мм возможно выявление аденомы весом 5 г и более, в таком случае вероятность ошибки не превышает 5% [30]. Чаще КТ органов шеи используют при дискордантности УЗИ и сцинтиграфии или при отсутствии каких-либо данных о локализации ПТГ-продуцирующего источника.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) – это идеальный метод, с помощью которого получают трехмерную проекцию распределения радионуклидов в организме, в отличие от 2D-изображения, получаемого при сцинтиграфии. Данная технология максимально минимизирует все ложноотрицательные и ложноположительные результаты и сочетает высокую точность и наглядность (чувствительность 55-70%). ОФЭКТ чаще используют в качестве диагностики ПГПТ при необходимости повторной операции. Однако и в данном методе есть свои недостатки, а именно: дороговизна и достаточное облучение пациентов [8, 42]. Возможно также использование ОФЭКТ/КТ для определения расположения эктопических аденом ОЩЖ, чувствительность в данном случае превышает 75% [41].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{11}C -метионином используется для исследования больных с персистенцией или рецидивом ПГПТ, при наличии неинформативных данных после сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Чувствительность метода составляет 73-77%. Таким образом, ПЭТ, как и ОФЭКТ/КТ, является методом дополнительной диагностики ПГПТ, направленным на выявление эктопированных ОЩЖ [30, 41].

Артериография и селективная катетеризация вен ОЩЖ – это крайне редкие процедуры, которые применяются при неэффективности вышеизложенных методов диагностики и невозможности визуализировать аденому ОЩЖ. В одном из исследований показали, что при персистенции ПГПТ селективная катетеризация вен ОЩЖ предпочтительней, чем ОФЭКТ, в связи с большей чувствительностью метода, 75% и 30%, соответственно [43].

Дополнительными методами диагностики ПГПТ являются: рентгеноденситометрия или двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости, костей предплечья для выявления осложнений ПГПТ (остеопороз) у пациентов, имеющих низкоэнергетические

переломы, старше 50 лет, принимающих ЛС, снижающие МПК; и УЗИ органов брюшной полости, почек для выявления кальцинатов [7, 30].

Что касается генетического консультирования, то данный диагностический метод показан пациентам младше 40 лет, с мультигландулярным поражением ОЩЖ и семейным анамнезом ПГПТ [43].

1.6. Лечение ПГПТ

В настоящее время существуют как консервативные методы лечения пациентов с ПГПТ, так и хирургические. Показаниями к проведению консервативной терапии являются мягкие формы ПГПТ, манифестные формы ПГПТ при наличии противопоказаний к хирургическому лечению и отказа пациента от оперативного вмешательства. Однако единственным патогенетически обоснованным методом лечения является только хирургическое удаление патологически измененных ОЩЖ.

Основными лекарственными препаратами, применяемыми для медикаментозного лечения ПГПТ, являются антирезорбтивные средства, кальцимитетики и эстрогены [7, 29, 30]

- В качестве антирезорбтивной терапии при костной и смешанной формах ПГПТ используются бисфосфонаты (БФ), которые являются синтетическими аналогами эндогенного пирофосфата. В костной ткани они связываются с кристаллами гидроапатита, угнетая их диссоциацию, и ингибируют активность остеокластов. При попадании в остеокласт путем эндоцитоза БФ воздействуют на мевалонатный путь – блокируют фермент фарнезилпирофосфат-синтазу, что приводит к торможению модификации сигнальных белков, необходимых для нормальной функции остеокласта, и снижению его резорбтивной активности [35]. Представители БФ: алендроновая кислота («Остеорепар», курс до 10 лет), золедроновая кислота («Резокластин», курс до 6 лет), ибандроновая кислота («Бонвива», курс до 3 лет) [7]. Однако прием БФ противопоказан пациентам с хронической болезнью почек (СКФ менее 30 мл/мин) [7, 16].

- Деносумаб («Пролиа», п/к 1 раз в 6 мес, курс до 9 лет) – это относительно новый представитель антирезорбтивных препаратов, являющийся моноклональным антителом к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL) и препятствующий активации остеокластов, что в свою очередь уменьшает резорбцию костной ткани [21].
- Кальцимитетики II типа – аллостерические модуляторы кальций чувствительных рецепторов (CaSR) (Динакалцет «Мимпара») изменяют функцию кальций-чувствительных рецепторов в клетках ОЩЖ, увеличивая чувствительность клеток ОЩЖ к внеклеточному кальцию, ингибируют синтез и секрецию ПТГ и уменьшают гиперплазию и пролиферацию клеток ОЩЖ [7, 32]. Однако препарат не влияет на резорбцию костной ткани и, тем самым, не изменяет МПК.
- У женщин с ПГПТ в постменопаузальном периоде терапия эстрогенами является альтернативным методом лечения. Прием эстрогенов снижает уровень общего кальция крови на 0,5-1,0 мг/дл, оказывает положительное влияние на минеральную плотность в шейке бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. Однако такие побочные эффекты эстрогенотерапии, как увеличение риска развития рака молочных желез и эндометрия привели к снижению частоты использования данного метода лечения ПГПТ [3, 43]. Альтернативой является прием селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов – ралоксифен («Эвиста»). Однако риск развития тромбоза и тромбоза вен все же у данной группы препаратов остается высоким. Препарат показан женщинам в постменопаузе, страдающим мягкой формой ПГПТ, однако без существенного влияния на концентрацию кальция крови [13, 29].

Как уже было указано ранее, хирургический метод лечения ПГПТ является методом выбора. Консервативное лечение не устраняет причину гиперпаратиреоза, а всего лишь смягчает степень выраженности симптомов, связанных с гиперкальциемией. Однако отмечено, что при синдроме MEN,

раке и при атипично расположенных ОЦЖ стандартное оперативное лечение так же малоэффективно, в этих ситуациях необходим другой подход [7, 43].

Абсолютными показаниями к хирургическому вмешательству при ПГПТ [7, 21] являются:

- Манифестная форма ПГПТ;
- Мягкая (бессимптомная) форма ПГПТ, сочетающая следующие критерии:
- Повышение уровня кальция сыворотки крови более чем на 0,25 ммоль/л от верхнего предела референсных значений;
- Увеличение суточной экскреции кальция более 10 ммоль/сут;
- Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²;
- Наличие висцеральных проявлений ПГПТ;
- Снижение МПК в лучевой, бедренной костях или в позвонках более -2,5 SD по T-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет;
- Низкотравматичные переломы в анамнезе;
- Возраст моложе 50 лет.

На сегодняшний день существует несколько методик оперативного вмешательства при ПГПТ, среди них выделяют традиционную операцию с поперечным доступом и минимально инвазивную (селективную) паратиреоидэктомию с традиционным или видеоассистированным доступом. Выбор оперативного вмешательства зависит от характера поражения ОЦЖ, опыта оперирующего хирурга и оснащенности клиники [7].

Традиционную операцию с поперечным доступом с двух- или односторонней ревизией щитовидной железы применяют, если в анамнезе у пациента перенесенные операции в области шеи, при планировании выполнения сочетанной операции на ЩЖ и ОЦЖ, при множественном поражении ОЦЖ (MEN, гиперплазия), а также при персистенции или рецидиве ПГПТ [7, 21]. Данная методика характеризуется хорошими результатами, но следует отметить большой риск послеоперационных

осложнений и высокую травматичность тканей [7, 11, 36]. После паратиреоидэктомии (ПТЭ) рекомендуется контроль кальция в крови через несколько часов после операции и на следующий день; в случае его быстрого снижения рекомендуется прием препаратов кальция (глюконат кальция до 1 г в день). Необходим постоянный контроль ЭКГ. В некоторых случаях (при больших аденомах ОЦЖ) после операции развивается рекальцификационная тетания, имеющая транзиторный характер и связанная с быстрым поглощением кальция костями скелета (“синдром голодных костей”). Стойкое снижение концентрации кальция в крови ниже 1,25 ммоль/л (5 мг/100 мл) является признаком гипопаратиреоза, который требует соответствующего лечения. Для профилактики послеоперационной тетании необходимо назначение молочной диеты с высоким содержанием кальция и витамина D и низким – фосфора [7, 12].

Мини-инвазивные вмешательства или селективная ПТЭ (традиционным и видеоассистированным доступом) является предпочтительным методом лечения на сегодняшний день [43]. В связи с тем, что данный метод не сопровождается ревизией органов шеи, пациентам выполняется полный комплекс предоперационного обследования (чаще это УЗИ со сцинтиграфией), а также для оценки радикальности хирургического вмешательства рекомендуется мониторинг интраоперационного паратгормона (иПТГ). Определение иПТГ позволяет регистрировать полноту удаления ПТГ-продуцирующего новообразования. Если в течение 10-15 минут после удаления аденомы уровень иПТГ уменьшится более чем на 50% от начальной концентрации ПТГ крови, то операция завершается, в противном случае интраоперационно будет продолжаться поиск источника ПТГ [11, 15, 17]. Достоинствами данного метода является ранняя активизация больных, снижение доз обезболивающих препаратов, отличный косметический эффект и уменьшение койко-дня и времени операции, уменьшение боли, уменьшение частоты послеоперационных осложнений (травмы возвратного гортанного нерва, снижение частоты

послеоперационной гипокальциемии) [4, 10, 11, 35].

Стоит также отметить, что существуют экспериментальные методы лечения ПГПТ, которые на сегодняшний день не показали своей эффективности [1]:

- инъекции кальцитриола в гиперплазированные ОЩЖ,
- чрескожное введение склерозантов в ткань ОЩЖ,
- интерстициальная лазерная фотокоагуляция,
- криотерапия,
- радиочастотная абляция.

1.7 Интраоперационное определение ПТГ (иПТГ)

Интраоперационное определение ПТГ – это способ диагностики адекватности удаления ПТГ-продуцирующего источника в момент хирургического вмешательства [18, 19, 35].

Первые работы были направлены на определение интактного 1-84 ПТГ радиоиммуноанализом, однако из-за низкой чувствительности и длительности выполнения теста данные методы первого поколения в настоящее время не используются [11, 19]. В последующем были разработаны методы определения интактного ПТГ иммунорадиометрическим анализом (IRMA) с использованием двух типов меченных радиоактивным изотопом антител [24, 35] и иммунохемилюминесцентным анализом (ICMA) с использованием люминисцентной метки на одном из антител к ПТГ [7, 8]. Методы включают забор трех проб крови из периферической вены пациента: перед операцией (прединцизионная проба), перед отсечением сосудов аденомы ОЩЖ (предэксцизионная проба) и через 10 минут после отсечения сосудистой ножки аденомы (постэксцизионная проба). В дальнейшем взятые образцы центрифугируются и культивируются с двумя типами меченных антител, связывающихся с аминокислотами N-концевого и C-концевого фрагментов. Недостатки данного метода в том, что 1-84 ПТГ циркулирует в чрезвычайно низких концентрациях (10-12 ммоль/л) в присутствии

значительно большего числа “промежуточных” фрагментов ПТГ, и их отношение напрямую зависит от СКФ и активности патологически измененных ОЩЖ [43]. Выявляемый данным методом неактивный С-фрагмент приводит к увеличению ложно-положительных результатов, более того, фрагмент ПТГ 7–84 обладает противоположной активностью, что объясняет выявляемые иногда характерные для гипопаратиреоза гистологические находки при высоких уровнях «интактного» ПТГ [8, 43].

Учитывая все выше указанное, а также данные новых исследований о биэкспотенциальном выведении ПТГ из крови, в хирургии ОЩЖ стали использовать ISMA для определения быстрого иПТГ, который в настоящее время является наилучшим способом [7, 8]. В данном случае исследуется ПТГ, который выводится в раннюю быструю фазу (период полувыведения 4-5 мин), что позволяет сократить время выполнения теста. Усовершенствованный метод основан на принципе применения «сэндвич-теста», в котором биотинилированные моноклональные антитела связываются с N-концевыми фрагментами (1-34) в ходе фазы 1й инкубации, а моноклональные антитела, меченными рутениевым комплексом, взаимодействуют с C-концевыми фрагментами в ходе фазы 2й инкубации (рис. 4). Далее в фазе промывки удаляют остатки не связавшихся антител и излишки реагентов. В последующем в лунку вносится хромоген, ферментативное расщепление которого приводит к возникновению флюоресценции, регистрируемой люминометром. Интенсивность флюоресценции коррелирует с количеством паратгормона в сыворотке крови, что дает возможность вычисления его абсолютной концентрации в единице объема [8, 9]. Промывка лунки начинается только после прекращения нарастания количества иммунных комплексов, что дает возможность вычисления точной концентрации уровня ПТГ в крови. Методика позволяет сократить время, затрачиваемое на стандартную пробу определения интактного ПТГ, с 15 до 9 минут [8, 38, 43-46]. В последующем после расчета концентрации ПТГ в сыворотке крови пациента

интерпретируют результаты теста с помощью критерия Ирвина (критерия Майами). Критерий (тест) считается положительным, если через 10 минут после удаления аденомы уровень ПТГ крови (постэксцизионный уровень) снижается более чем на 50% по сравнению с максимальным уровнем ПТГ до удаления аденомы (прединцизионным или предэксцизионным уровнями) [8, 43].

Метод интраоперационного определения ПТГ имеет целый ряд преимуществ и позволяет:

- оценить адекватность оперативного лечения,
- профилактировать развитие персистенции,
- избежать двусторонней ревизии зон типичного расположения ОЩЖ;
- минимизировать частоту послеоперационных осложнений (травмы возвратного гортанного нерва, снижение частоты послеоперационной гипокальциемии);
- избежать срочного гистологического исследования,
- применять минимально инвазивные видео-ассистированные и эндоскопические хирургические методы лечения.

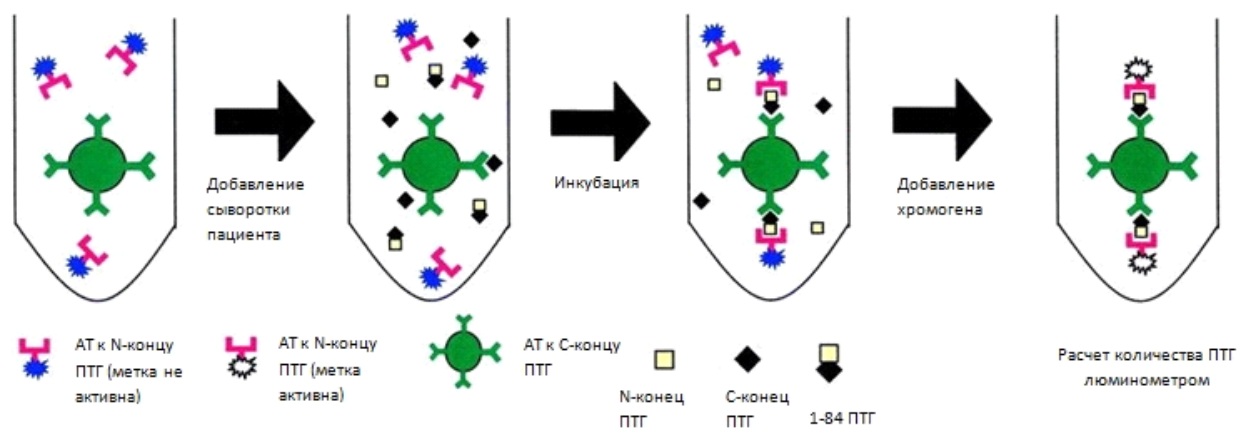


Рис.4 Методика определения iPTH иммунохемилюминесцентным анализатором (модифицировано из *Carter A.V., Howanitz P.J.* 2003) [19].

Модифицированный метод определения iPTH по своей методике не отличается от стандартного определения быстрого ПТГ, однако, фаза

инкубации сыворотки крови пациента с антителами укорочена за счет прерывания иммунной реакции без достижения фазы ее стабилизации преждевременной промывкой лунок [10]. В последующем к раствору добавляется хромоген, и определяется оптическая плотность растворов [10]. Следующей особенностью теста является сравнение не количественных значений иПТГ, а оптической плотности растворов, выраженной в относительных световых единицах (RLU, relative light unit) и пропорциональной концентрации ПТГ в исходной пробе крови. При наличии разницы между RLU третьей пробы крови, взятой после резекции аденомы ОЩЖ, с максимальным значением RLU одной из первых двух проб в более чем 50% результат теста считается положительным [10].

Модифицированный метод обеспечивает все те же преимущества стандартного метода при одновременном сохранении высокого уровня эффективности операции и значимом снижении ее продолжительности.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Материалы исследования

Работа выполнена на основе ретроспективного анализа данных историй болезни, гистологических заключений 403 больных, госпитализированных и прооперированных в Северо-Западном медицинском центре эндокринологии и эндокринной хирургии по поводу первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) с 2011 по 2016 год.

В исследование были включены пациенты с аденомами околощитовидных желез. Критерием исключения являлись пациенты с синдромом MEN и раком околощитовидных желез.

Пациенты были разделены на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза ПГПТ. В группу благоприятного прогноза вошли 364 пациента с данными кальция и ПТГ на 1-3 сутки после операции в пределах нормы или ниже нормы (средний ПТГ 1-е сутки $4,1 \pm 1,8$ пмоль/л; ср.ПТГ 2-е сутки $6,2 \pm 3,1$ пмоль/л), в группу неблагоприятного прогноза – 39 пациентов с данными кальция и ПТГ на 1-3 сутки после операции выше референсных значений (ср.ПТГ 1-е сутки $13,1 \pm 9,6$ пмоль/л; ср.ПТГ 2-е сутки $21,8 \pm 14,0$ пмоль/л).

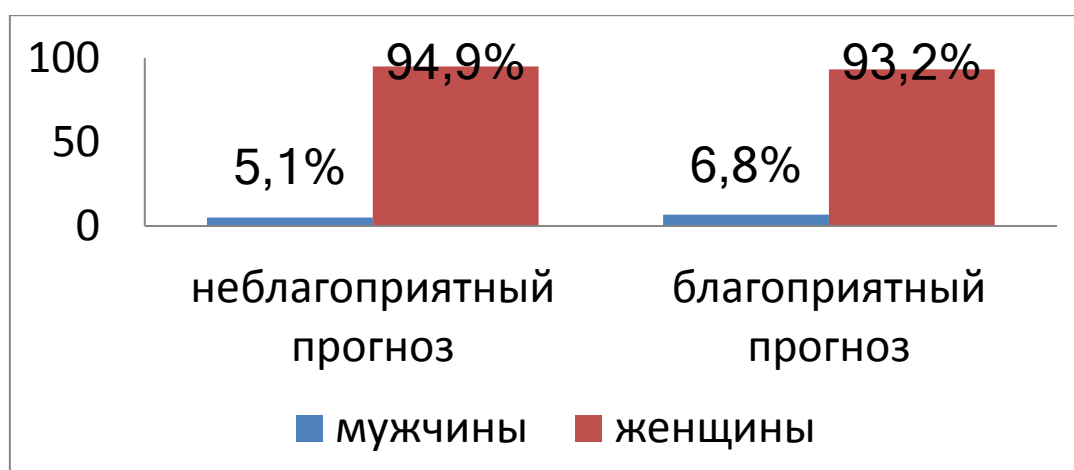
Возраст пациентов варьировал от 23 до 82 лет. Средний возраст пациентов составил 60 ± 11 лет. В группе благоприятного прогноза средний возраст составил 59 ± 10 лет, в группе неблагоприятного прогноза - 65 ± 11 лет.

В исследование были включены 27 мужчин (ср.возраст 53 ± 14 лет) и 376 женщин (ср.возраст 60 ± 10 лет). В группе неблагоприятного прогноза – 2 мужчин, 37 женщин, в группе благоприятного прогноза – 25 мужчин, 339 женщин.

Рис.5 Распределение пациентов в зависимости от прогноза



Рис.6 Распределение пациентов по полу в зависимости от прогноза



2.2 Методы исследования

2.2.1 Методы определения иПТГ

В работе использовались данные ПТГ, полученные традиционным и модифицированным методами интраоперационного определения уровня быстрого ПТГ, необходимого для оценки адекватности удаления пораженных ОЦЖ и быстрого выявления персистенций. Определение ПТГ осуществлялось иммунохемилюминесцентным анализатором Liaison (DiaSorin, Италия) в трех порциях крови, а именно: перед операцией (прединцизионная проба), перед отсечением сосудов аденомы ОЦЖ

(предэксцизионная проба) и через 10 минут после отсечения сосудистой ножки аденомы (постэксцизионная проба). В последующем после расчета концентрации ПТГ крови пациента интерпретировали результаты теста с помощью критерия Ирвина (критерия Майами). Критерий (тест) считается положительным, если через 10 минут после удаления аденомы уровень ПТГ крови (постэксцизионный уровень) снижается более чем на 50% по сравнению с максимальным уровнем ПТГ до удаления аденомы (прединцизионным или предэксцизионным уровнями).

Отличия модифицированного метода в том, что сокращаются фазы инкубации сыворотки крови с мечеными антителами без достижения фазы ее стабилизации преждевременной промывкой лунок и с последующим определением оптической плотности растворов [9]. Оптическая плотность растворов в данном случае выражена в относительных световых единицах (RLU, relative light unit) и пропорциональна концентрации ПТГ в исходной пробе крови.

В данном исследовании время, затрачиваемое на проведение традиционного теста, составило $25 \pm 1,7$ мин, что значительно превышало время, необходимое для проведения модифицированного теста - $12 \pm 1,5$ мин, ($p < 0,001$).

2.2.2 Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0. Методы описательной статистики заключались в оценке среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение. Непараметрические данные анализировались с использованием критерия Манна-Уитни.

Для оценки и сравнения чувствительности и специфичности тестов использовался анализ ROC-кривых.

Для выявления наличия статистически значимой связи между

категориальными величинами использовался статистический метод с применением критерия Хи-квадрат.

Графическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS Statistics 17.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Глава 3. Результаты исследования

3.1 Определение чувствительности и специфичности традиционного метода интраоперационного определения ПТГ

ROC-анализ по определению чувствительности и специфичности традиционного метода выявлять риск персистенции ППТ показал, что вероятность правильности положительного результата теста (чувствительность) равна 51% при высокой его специфичности 83%, используя точку отсечения ПТГ $>67\%$ (AUC 0,678, 95% ДИ 0,630 - 0,724, $p < 0,001$).

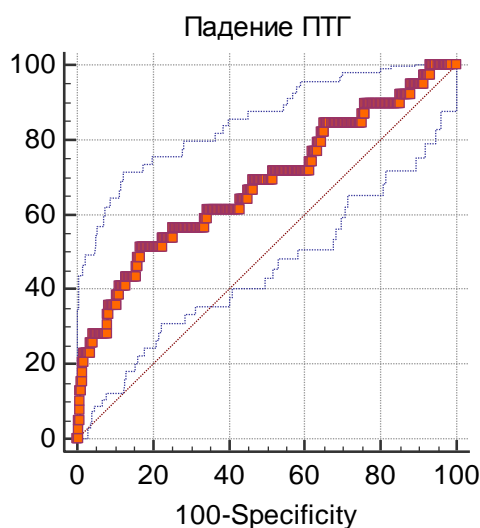


Рис. 7 ROC – кривая, отражающая зависимость чувствительности и специфичности традиционного метода от значений ПТГ крови.

3.2 Определение чувствительности и специфичности модифицированного метода интраоперационного определения ПТГ

При ROC-анализе прогностической значимости уровня интраоперационного ПТГ, полученного модифицированным методом, при пороговом значении RLU $>66\%$ чувствительность метода составила 53%, специфичности - 75% (AUC 0,660, 95% ДИ 0,612 - 0,706, $p < 0,001$).

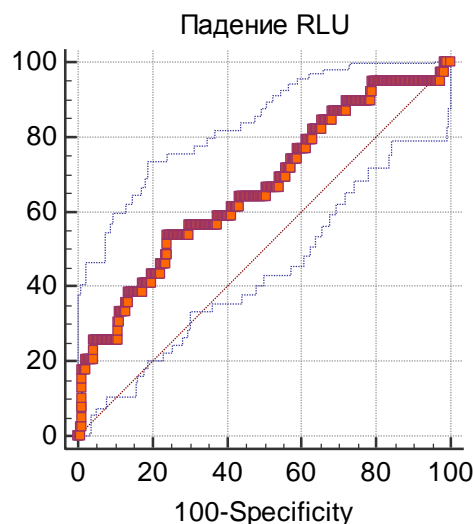


Рис. 8 ROC – кривая, отражающая зависимость чувствительности и специфичности модифицированного метода от значений ПТГ крови.

3.3 Сравнительный анализ ROC кривых

Сравнительный анализ ROC-кривых, построенных по данным иПТГ традиционного и модифицированного методов, показал отсутствие значимых различий по чувствительности и специфичности между исследуемыми методами. Таким образом, по эффективности методы, определяющие иПТГ, друг другу не уступают (разница между AUC 0,0114, $p = 0,504$).

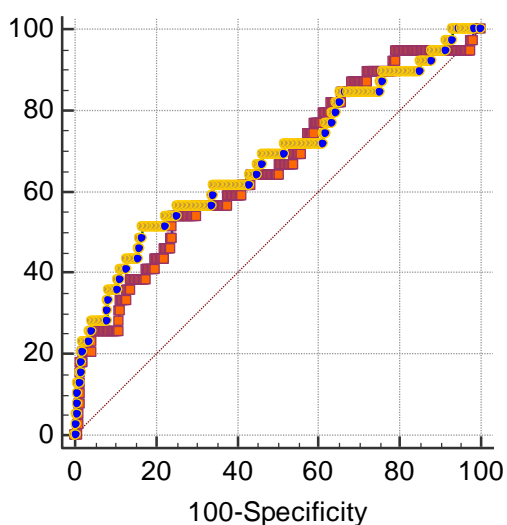
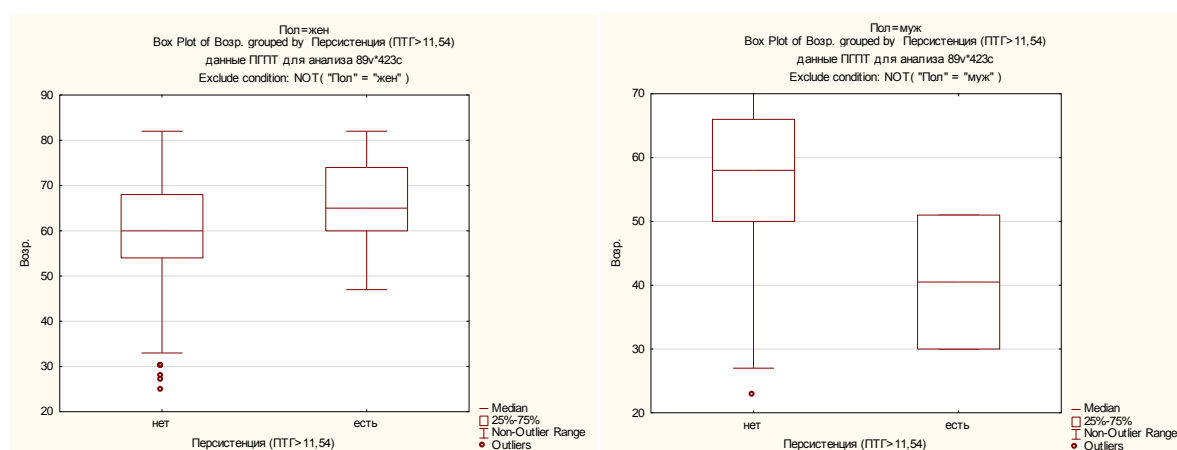


Рис. 9 Сравнение ROC-кривых, построенных по ПТГ и RLU.

3.4 Распределение пациентов по исходным данным и прогнозу

В исследование были включены 27 мужчин (средний возраст 53 ± 14 лет) и 376 женщин (средний возраст 60 ± 10 лет). В группе неблагоприятного прогноза – 2 мужчин, 37 женщин, в группе благоприятного прогноза – 25 мужчин, 339 женщин.

Рис.10 Распределение пациентов по прогнозу и возрасту в зависимости от пола



Среди пациентов женского пола была выявлена существенная разница в возрасте между группами благоприятного и неблагоприятного прогнозов (U тест=4176,5, $p=0,0008$). По рис.10 видно, что женщины в группе неблагоприятного прогноза старше (средний возраст 65 лет, 95% ДИ 63-69 лет) женщин группы благоприятного прогноза (средний возраст 60 лет, 95% ДИ 58-61 лет).

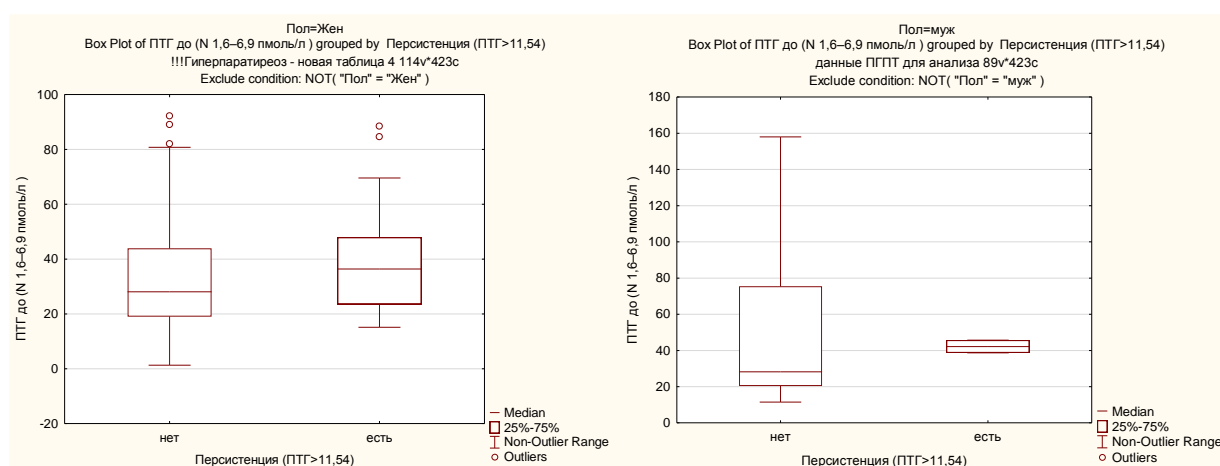
Проанализировав данные, дополнительно было выявлено, что риск персистенции у женщин старше 60 лет в 2,4 раза выше, чем у женщин младшего возраста (OR 2,4, 95% ДИ 1,5-5,0); а у женщин старше 70 лет риск персистенции выше в 3,4 раза (OR 3,4, 95% ДИ 1,6-7,1).

Среди пациентов мужского пола разницы в возрасте между исследуемыми группами выявлено не было (U тест=10, $p=0,17$). Однако среди мужчин выявлена другая тенденция по сравнению с женщинами, а именно: пациенты группы неблагоприятного прогноза младше (средний возраст 40 лет), пациентов другой группы (средний возраст 58 лет, 95 ДИ 48-

60 лет).

Так же было выявлено, что в группе пациентов благоприятного прогноза не было значимой разницы между возрастом и полом ($p=0,11$), однако в группе неблагоприятного прогноза разница была значима ($p=0,02$) – мужчины младше, женщины старше.

Рис.11 Распределение пациентов по прогнозу и исходному ПТГ в зависимости от пола



Среди пациентов женского пола существенной разницы в исходных значениях ПТГ между группами благоприятного и неблагоприятного прогнозов выявлено не было (U тест = 5150, $p=0,096$), как и среди пациентов мужского пола (U тест = 19, $p=0,61$).

Было замечено, что в интервалах 1,31-15 пмоль/л ПТГ (47 пациентов из 403) и больше 95 пмоль/л ПТГ (21 пациент из 403) персистенция у пациентов с ПГПТ не развивалась.

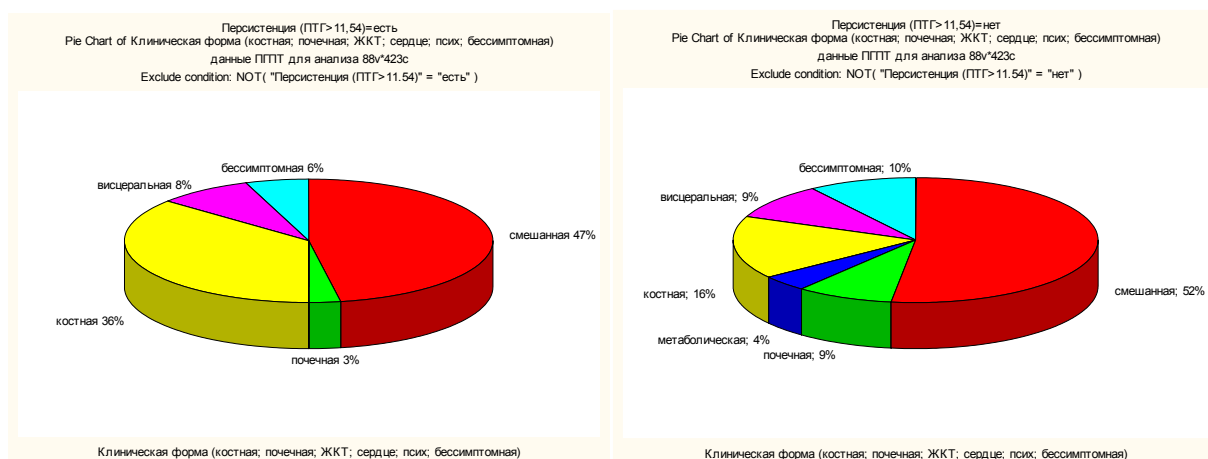
Рис.12 Распределение пациентов по прогнозу и исходному кальцию в зависимости от пола



По рис.12 заметно, что среди пациентов женского пола существенной разницы в исходных значениях Ca^{2+} между группами благоприятного и неблагоприятного прогноза нет ($p = 0,16$), как и в группе пациентов мужского пола ($p = 0,48$).

Проанализировав данные, так же было выявлено, что риск развития персистенции в 2,5 раза выше у пациентов с исходными значениями Ca^{2+} меньше 1,6 ммоль/л (OR 2,5, 95% ДИ 1,03-6,20), чем у пациентов с исходно высокими значениями ионизированного кальция крови.

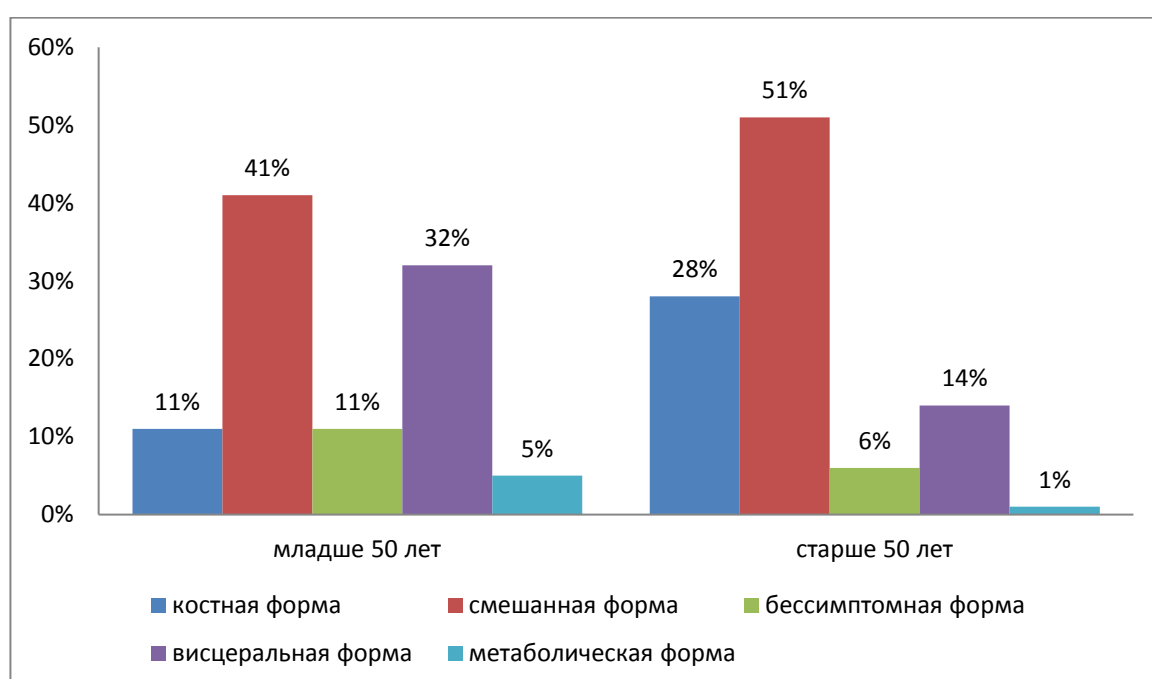
Рис.13 Распределение пациентов по клиническим формам ПГПТ и прогнозу



В группе неблагоприятного прогноза существенная доля пациентов

имела смешанную (47%) и костную (36%) формы ПГПТ, и не было отмечено метаболической формы, в отличие от благоприятного прогноза, где в основном была отмечена смешанная форма (52%) и, практически, равное распределение всех остальных форм ПГПТ (4-16%). Однако существенной разницы между исследуемыми группами по наличию определенных клинических форм ПГПТ выявлено не было ($p>0,05$).

Рис.14 Распределение пациентов по клиническим формам ПГПТ и возрасту



Было замечено, что среди пациентов младшего возраста преобладали смешанные и висцеральные формы ПГПТ, а у пациентов старшей возрастной группы – костная и смешанная формы ПГПТ, однако статистической значимой разницы между группами выявлено не было ($p>0,05$).

3.5. Определение наличие связи между дополнительными факторами риска персистенции и прогнозом

Таб.1 Распределение пациентов по наличию предыдущих вмешательств в области шеи

Группы	Мужчины, человек	Женщин, человек	Всего, человек
	Абс. значение	Абс. значение	Абс. значение
Благоприятного прогноза	0	27	27
Неблагоприятного прогноза	0	5	5
Итого	0	32	32

Проанализировав данные, значимой связи между наличием предыдущих вмешательств в области шеи и неблагоприятным прогнозом найдено не было ($\chi^2_{1df} = 0,58$; $p = 0,44$).

Таб.2 Распределение пациентов по наличию узлов в щитовидной железе

Группы	Мужчины, человек	Женщин, человек	Всего, человек
	Абс. значение	Абс. значение	Абс. значение
Благоприятного прогноза	2	65	67
Неблагоприятного прогноза	1	7	8
Итого	3	72	75

При анализе данных наличие значимой связи между неблагоприятным прогнозом и наличием узлов в щитовидной железе не выявлено ($\chi^2_{1df} = 0,098$; $p = 0,75$).

Таб.3 Распределение пациентов по наличию аутоиммунного тиреоидита

Группы	Мужчины, человек	Женщин, человек	Всего, человек
	Абс. значение	Абс. значение	Абс. значение
Благоприятного прогноза	0	37	37
Неблагоприятного прогноза	0	4	4
Итого	0	41	41

Значимой связи между неблагоприятным прогнозом и наличием АИТ найдено не было ($X^2_{1df} = 0,00015$; $p = 0,97$)

Таб.4 Распределение пациентов по количеству аденом ОЩЖ

Группы	Мужчины		Женщины	
	1 аденома	2 аденомы	1 аденома	2 аденомы
Благоприятного прогноза	25	0	320	19
Неблагоприятного прогноза	2	0	37	0
Итого	27	0	357	19

Было замечено, что пациенты с двумя аденомами ОЩЖ не относились к группе неблагоприятного прогноза. Однако наличие связи между неблагоприятным прогнозом и количеством аденом ОЩЖ не выявлено ($X^2_{1df} = 2,38$; $p = 0,12$).

Таб.6 Итоговая таблица по факторам риска персистенции

Фактор риска	Благоприятный прогноз (n=364)	Неблагоприятный прогноз (n=39)	Достоверность (p)
1. Наличие предыдущих вмешательств в области шеи	27 (7,4%)	5 (12,8%)	p = 0,44
2. Наличие узлов в щитовидной железе	67 (18,3%)	8 (20,4%)	p = 0,75
3. Наличие АИТ	37 (10,1%)	4 (10,2%)	p = 0,97
4. Количество аденом ОЩЖ	1 аденома – 345 (94%) 2 аденомы – 19 (6%)	1 аденома – 39 (100%) 2 аденомы - 0	p = 0,12

Таким образом, наличие значимой связи между предполагаемыми факторами риска персистенции и неблагоприятным прогнозом выявлено не было.

Заключение

В настоящее время проблема диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза является одной из наиболее актуальных задач современного сообщества эндокринных хирургов и терапевтов. Разработка алгоритмов по данным вопросам позволит определять наиболее рациональные объемы хирургических вмешательств, профилактировать развитие персистенции и рецидивов ПГПТ и улучшить качество жизни пациентов.

Ряд исследований свидетельствуют о том, что наиболее оптимальным методом оценки адекватности удаления пораженной ткани околощитовидных желез является интраоперационная диагностика ПТГ до и после отсечения ПТГ-продуцирующего источника. До настоящего времени было описано много работ, посвящённых изучению чувствительности и специфичности традиционного метода и его модификаций выявлять оставшиеся пораженные ткани околощитовидных желез, однако проанализировав данные, были выявлены противоречия по поводу эффективности определения и ПТГ.

Главной целью данной работы было улучшить результаты хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза за счет оптимизации методики интраоперационного определения уровня паратиреоидного гормона крови.

В ходе данной работы были получены выводы, указывающие на равную эффективность и возможность применения традиционного и модифицированного методов в интраоперационной диагностике ПГПТ. Была выявлена хорошая специфичность методов, значимая разница в длительности проведения тестов, однако чувствительность и возможность прогнозирования персистенции у данных тестов слабые. В связи с этим дополнительно были проанализированы данные пациентов с ПГПТ с целью поиска предикторов неблагоприятного прогноза (персистенции).

Были получены отрицательные результаты по поводу связи таких

факторов, как наличие АИТ, наличие предыдущих вмешательств в области шеи, наличие узлов щитовидной железы и количество аденом околощитовидных желез с прогнозом, а также с исходными значениями ПТГ. Но была выявлена значимая связь между женским полом старшей возрастной группы, гиперкальциемией средней степени выраженности и прогнозом, что позволяет выделить данные факторы в качестве предикторов персистенции.

Таким образом, использование методик интраоперационного определения ПТГ позволяет у большинства пациентов ограничить объем оперативного вмешательства селективной паратиреоидэктомией, не проводя двусторонней ревизии шеи, что снижает травматичность и длительность оперативного вмешательства при сохранении его высокой клинической эффективности.

В дальнейшем планируется поиск групп пациентов с дополнительными факторами риска персистенции, у которых методы интраоперационного определения ПТГ будут максимально эффективны или заменены на другие, более рациональные.

Практические рекомендации:

- Использование модифицированного метода как более быстрого и не менее эффективного;
- Высокая настороженность в плане развития персистенции к пациентам с исходными значениями кальция меньше 1,6 ммоль/л и к женщинам старше 60 лет.

Выводы

- Анализ ROC-кривых, построенных по данным иПТГ, определенного модифицированным методом, показал среднюю эффективность теста в выявлении персистенции ПГПТ в интраоперационный период (AUC 0,660, $p < 0,05$). Большая чувствительность и специфичность была отмечена при падении RLU $\geq 66\%$ (53% и 75%);
- Анализ ROC-кривых, построенных по данным иПТГ, определенного традиционным методом, так же выявил среднюю эффективность традиционного метода в определении персистенции ПГПТ в интраоперационный период (AUC 0,678, $p < 0,05$). Большая чувствительность и специфичность была отмечена при падении ПТГ $\geq 67\%$ (51% и 83%);
- Сравнительный анализ ROC-кривых традиционного и модифицированного методов выявил отсутствие значимых различий ($p > 0,05$). Выявленная низкая чувствительность методов определения иПТГ не подтверждает их перспективность в прогнозировании персистенции ПГПТ;
- Значимых различий в наличии дополнительных факторов риска таких, как наличие АИТ, наличие предыдущих вмешательств в области шеи, наличие узлов в щитовидной железе и количество аденом околощитовидных желез между группами благоприятного и неблагоприятного прогнозов выявлено не было. К прогностическим факторам персистенции ПГПТ можно отнести женщин старше 60 лет (OR 2,4, 95%ДИ 1,5-5,0), пациентов с исходными значениями кальция меньше 1,6 ммоль/л (OR 2,5, 95%ДИ 1,03-6,20).

Список литературы

1. Адамян С.Г. Паратиреоидный гормон: его значение для сердечно-сосудистой системы// Медицинская наука Армении НАН РА.– Т.LV (№ 2). - 2015. – С. 3-12
2. Верин В.К., Иванов В.К. Гормоны и их эффекты// СПб Флиант. – 2012. – С. 87
3. Дэвид Гарднер, Долорес Шобек. Базисная и клиническая эндокринология// Изд. Бином. – 2015. – С. 695
4. Кузнецов Н.С., Ким И.В., Кузнецов С.Н. Интраоперационное определение паратгормона в стратегии хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза. – Журнала Эндокринная хирургия. – 2011. - №1. – С.18-26
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: молекулярные механизмы онкогенеза и таргетной терапии. – Журнал Молекулярная медицина. – 2013. – С. 20-27
6. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения)// Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Москва. – 2011
7. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С. Проект федеральных клинических рекомендаций. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. – Москва. – 2016
8. Рихсиева Н.Т. Первичный гиперпаратиреоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, качество жизни (обзор литературы). – Журнал Международный эндокринологический журнал. – № 1 (57). – 2014. – С. 103-109
9. Северин Е.С. Биохимия: Учебник для вузов, под ред. Е.С. Северина. - 2003. – С. 604-610
10. Слепцов И.В., Выборнова Н.Б., Черников Р.А. и др. Модифицированная интраоперационная методика измерения уровня паратгормона крови при

лечении первичного гиперпаратиреоза. – Журнал Эндокринная хирургия. - №4. – 2015. – С. 12-22

11. Слепцов И.В., Черников Р.А., Бубнов А.Н. Малоинвазивные операции в лечении первичного гиперпаратиреоза. – Журнал Эндокринная хирургия. – №4. – 2012. – С. 24-33

12. Черных А.В., Малеев Ю.В., Шевцов А.Н. Проблемы и перспективы изучения топографической анатомии околощитовидных желез. – Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2 (№ 2). – С. 15-23

13. Akbaba G., Isik S., Ates Tutuncu Y. Comparison of alendronate and raloxifene for the management of primary hyperparathyroidism. – Journal of Endocrinological Investigation. – 2013. – 36(11). – P. 1076-82

14. Akerstrom G., Malmaeus J., Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. – Surgery. – 1984. – № 1. – P. 14-21

15. Bahn (Chair) R.S., Burch H.B.. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the american thyroid association and american association of clinical endocrinologists. - Endocrine practice. – V.17. – № 3. – 2011. – P. 36-49

16. Bilezikian J.P. – Primary Hyperparathyroidism. – Endotext. – 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278923/>

17. Brandi Maria Luisa, Gagel Robert F., Angeli A. CONSENSUS: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. - The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – № 86. – 2001

18. Carneiro DM, Irvin GL. New point-of-care intraoperative parathyroid hormone assay for intraoperative guidance in parathyroidectomy. - World Journal of Surgery. – 2002. – 26(8). – P.1074-7

19. Carter A.B., Howanitz P.J. (2003) Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. Arch Pathol Lab Med. – 2003. – 127(11). – P. 1424-42

20. David E C Cole, Francisco H J Yun, Betty Y L Wong et all. Calcium-sensing receptor mutations and denaturing high performance liquid chromatography. - J

Mol Endocrinol April . - 2009. - №42. – P. 331-339

21. Eastell Richard, Brandi Maria Luisa, Costa Aline G., Pierre D'Amour, Dolores M. Shoback. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. – Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2014. – 99(10). – P. 3570–3579

22. Ermetici F., Filopanti M., Verga U. Estimated glomerular filtration rate by serum cystatin C correlates with cardiometabolic parameters in patients with primary hyperparathyroidism. – European Journal of Endocrinology. – 2015. – 173(4). – P.441-6

23. Gilmour J.R. Embryology of the parathyroid glands, thymus and certain associated rudiments. – The Journal of Pathology and Bacteriology. – 1937. – P. 25-32

24. He Y, Liu Z, Qiao C, Xu M, Yu J, Li G. Expression and significance of Wnt signaling components and their target genes in breast carcinoma. Molecular Medicine Reports. – 2014. – 9 (1). – P. 137–43

35. Jarosław Koza. Multiple endocrine neoplasia and primary hyperparathyroidism – practical approach. – Contemp Oncol (Pozn). – 2015. – № 19 (4) – P. 343–344

26. Juhlin C. Christofer, Anders Höög. Parafibromin as a Diagnostic Instrument for Parathyroid Carcinoma-Lone Ranger or Part of the Posse? – International Journal of Endocrinology. – V.2010 (2010). – P. 1-6

27. Juhlin C. Loss of parafibromin expression in a subset of parathyroid adenomas. – Endocrine-Related Cancer. – 2006. – № 13. – P. 509-523

28. Khan A.A. Medical management of primary hyperparathyroidism. - Journal Clin Densitom. – 2013. – 16. –P. 60–63

29. Khan A.A., Hanley D.A., Rizzoli R. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. –Osteoporosis International Journal. – 2017. – 28(1). – P. 1–19

30. Kim L. Hyperparathyroidism. – Medscape. – 2016

31. Kukora J.S., Zeiger M.A. Diagnosis and Management of Primary

- Hyperparathyroidism Endocrine practice. – 2005. – V.11. – № 1. – P. 49-54
32. Kumar R., Thompson J.R. The Regulation of Parathyroid Hormone Secretion and Synthesis. – The Journal of the American society of nephrology. – 2011. – V. 22 (№2). – P. 216-224
33. Melmed S., Polonsky K.S., P. Reed Larsen, Kronenberg H.M. Williams Textbook of endocrinology, 12th edition// Elsevier. – 2011. – P. 1258
34. Musgrove E.A., Caldon C.E. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. – The Journal Nature Reviews Cancer. – 2011. – №11. – P. 558-572
35. Nussbaum S.R., Thomson A.R., Hutcheson K.A. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. – Surgery. – 1988. – №104 (6). – P. 1121-1127
36. Philippon M., Guerin C., Taieb D., Vaillant J., Morange I., Brue T. Bilateral neck exploration in patients with primary hyperparathyroidism and discordant imaging results: a single-centre study. - Eur J Endocrinol. – 2014. – 170. – P. 719–25
37. Rajaei M.H., Oltmann S.C., Adkisson C.D., Elfenbein D.M., Chen H., Carty S.E., McCoy K.L. Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary with ipsilateral parathyroid gland visualization during anticipated unilateral exploration for primary hyperparathyroidism: a two-institution analysis of more than 2,000 patients. – Surgery. – 2014. – № 156. – P. 760–766
38. Roizen J., Levine M.A. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. – Journal of the Chinese Medical Association. – 2012. – 75(9). – P. 425-434
39. Spivacow F.R., Negri A.L., del Valle E.E., Fradinger E., Martinez C., Polonsky A. Persistence of hypercalciuria after successful surgical treatment for primary hyperparathyroidism. Int Urol Nephrol. – 2012. – №. 44. – P. 857–63
40. Stein E.M., Silva B.C. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. Journal of Bone and Mineral Research. – 2013. – №28. – P. 1029–40

41. Taubman M.L., Goldfarb M. Role of SPECT and SPECT/CT in the Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism. – International Journal of Molecular Imaging. – 2011. – P. 7
42. Vignali E., Picone A., Materazzi G., Steffe S. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. – European Journal of Endocrinology. – 2002. – №146. – P. 783-788
43. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. – JAMA Surgery | Special Communication. – 2016. – 151(10). – P. 959-968
43. Witteveen JE, Kievit J, van Erkel AR, Morreau H, Romijn JA, Hamdy NA. The role of selective venous sampling in the management of persistent hyperparathyroidism revisited. - Eur J Endocrinol. – 2010. - 163(6). – P.945-52
44. Wong K.K., Fig L.M., Gross M.D., Dwamena B.A. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. Nuclear Medicine Communications. – 2015. – 36. – P. 363–75
46. Zajac J.D., Danks J.A. The development of the parathyroid gland: from fish to human. - Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2008. – 17(4). – P. 353-6

**XX Международная
медико-биологическая конференция
молодых исследователей
«Фундаментальная наука
и клиническая медицина —
человек и его здоровье»**

22 апреля 2017 года
Санкт-Петербургский государственный
университет

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

А. Р. Бахтиярова, студ.

Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской хирургии. Северо-Западный центр эндокринологии и эндокринной хирургии. Санкт-Петербург. Россия

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). В связи с тем, что ни один из методов дооперационной диагностики ПГПТ не позволяет достоверно прогнозировать объем необходимого операционного вмешательства, появилась потребность определения интраоперационного ПТГ (иПТГ) для контроля адекватности удаления пораженной ткани ОЩЖ и профилактики персистенции. Имеющийся на сегодняшний день традиционный метод определения иПТГ длится в 2 раза дольше нового модифицированного метода, ввиду этого необходим сравнительный анализ эффективности методов.

Цель работы: Сравнить возможности прогнозирования персистенции ПГПТ по динамике иПТГ, полученного традиционным и модифицированным методами.

Материалы и методы: Работа выполнена на основе ретроспективного анализа данных историй болезни, гистологических заключений 403 больных с ПГПТ за период 2011-2016 гг. Пациенты были разделены на группы: с персистенцией — 39 пациентов (65±11 лет) и без персистенции — 364 пациента (59±10 лет). Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерий Манна-Уитни, хи-квадрат и с построением ROC-кривых для определения чувствительности и специфичности методов.

Результаты: Используемые методы определения иПТГ оказались средней эффективности, значимой разницы между ними не выявлено (AUC 0,678 и 0,660, соответственно, $p > 0,05$).

Чувствительность традиционного метода составила 51 %, специфичность 83 %. Чувствительность модифицированного метода — 53 %, специфичность 75 %. Время, затрачиваемое на проведение тестов, различалось значимо ($p < 0,001$). Дополнительно было выявлено, что факторами риска развития персистенции являются женщины старше 60 лет (OR 2,4, 95 % ДИ 1,5–5,0) и исходные значения Ca^{2+} меньше 1,6 ммоль/л (OR 2,5, 95 % ДИ 1,03–6,20). Значимых различий в наличии дополнительных факторов риска таких, как наличие АИТ, предыдущих вмешательств

в области шеи, узлов щитовидной железы и количество аденом ОЩЖ между группами выявлено не было.

Выводы: Полученные данные свидетельствуют о возможности применения модифицированного метода определения иПТГ как более быстрого и не менее эффективного. Выявленная низкая чувствительность методов определения иПТГ не подтверждает их перспективность в прогнозировании персистенции ПГПТ.

Автор выражает благодарность научному руководителю д.м.н., проф. Слепцову Илье Валерьевичу и к.м.н. Семенову Арсению Андреевичу.