

Результаты хирургического лечения гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желёз

Ильичева Е.А.^{1,2}, Берсенов Г.А.^{1,2}, Жаркая А.В.^{1,2}, Булгатов Д.А.^{1,2}, Махутов В.Н.²

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия); ² ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Берсенов Глеб Александрович, e-mail: glbersenev17@gmail.com

Резюме

Обоснование. Спорадическое множественное поражение околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе встречается от 7 до 33 % случаев. Отсутствие специфических факторов риска, низкая чувствительность методов визуализации, низкая эффективность двусторонней ревизии шеи и интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона говорят о сложности диагностики и лечения данной формы заболевания.

Целью исследования является сравнительный анализ результатов хирургического лечения пациентов с множественным поражением околощитовидных желёз при первичном и вторичном гиперпаратиреозе. **Методы.** Ретроспективное исследование сплошной выборки из 100 наблюдений хирургического лечения по поводу первичного и вторичного гиперпаратиреоза в торакальном отделении ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», за период с мая 2018 по сентябрь 2019 г. Основной точкой исследования было выявление частоты исходов хирургического лечения пациентов с множественным поражением околощитовидных желёз. В рамках исследования были проанализированы возможные предикторы множественного поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе.

Результаты. Множественное поражение при первичном гиперпаратиреозе встречается в 29 % случаев и обуславливает персистенцию заболевания ($p \leq 0,01$). Признаками множественного поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе установлены уровень ионизированного кальция, паратиреоидного гормона ($p \leq 0,05$), уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации ($p \leq 0,01$). Отрицательный результат интраоперационного мониторинга коррелировал с персистенцией первичного гиперпаратиреоза при множественном поражении (критерий χ^2 ; $p \leq 0,05$). Выполнение селективной паратиреоидэктомии связано с ремиссией заболевания при множественном поражении (критерий χ^2 ; $p \leq 0,05$), в то время как выполнение тотальной паратиреоидэктомии связано с ремиссией заболевания (критерий χ^2 , $p \leq 0,05$). Мы не обнаружили статистически значимой связи результатов хирургического лечения от морфологии околощитовидных желёз (критерий χ^2 ; $p > 0,1$).

Заключение. Множественное поражение околощитовидных желёз является основной причиной персистенции первичного гиперпаратиреоза. Данной формы заболевания соответствует более низкое значение уровней кальция, паратиреоидного гормона и функции почек. Факторами персистенции установлены: удаление менее 4 околощитовидных желёз и отрицательный результат интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона. Двухсторонняя ревизия шеи не снижает частоту персистенции заболевания.

Ключевые слова: множественное поражение околощитовидных желёз, первичный гиперпаратиреоз, вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, персистенция гиперпаратиреоза

Для цитирования: Ильичева Е.А., Берсенов Г.А., Жаркая А.В., Булгатов Д.А., Махутов В.Н. Результаты хирургического лечения гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желёз. Acta biomedica scientifica. 2020; 5(4): 90-97. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.13

Multiglandular Parathyroid Disease: the Results of Surgical Treatment

Ilyicheva E.A.^{1,2}, Bersenev G.A.¹, Zharkaya A.V.¹, Bulgatov D.A.¹, Makhutov V.N.²

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation);

² Irkutsk Regional Clinical Hospital (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Gleb A. Bersenev, e-mail: glbersenev17@gmail.com

Abstract

Background. Sporadic multiple gland disease in primary hyperparathyroidism occurs in 7 to 33 % of cases. The absence of specific risk factors, low sensitivity of imaging methods, and low efficiency of bilateral neck exploration and intraoperative monitoring of parathyroid hormone indicate the complexity of the diagnosis and treatment of this disease's form. **Aim of the research.** To analyze the results of surgical treatment of multiple lesions of the parathyroid gland in primary and secondary hyperparathyroidism.

Methods. There was retrospective study, which included 100 observations of surgical treatment for primary and secondary hyperparathyroidism in the thoracic department of Irkutsk Regional Clinical Hospital from May 2018 to September 2019. The main point was to identify the frequency of surgical treatment outcomes in patients with multiple parathyroid lesions. As part of the study, potential predictors of multiple gland disease in primary hyperparathyroidism were analyzed.

Results. Multiple gland disease in primary hyperparathyroidism occurs in 29 % of cases and causes persistence of the disease ($p \leq 0.01$). Signs of multiple gland disease in primary hyperparathyroidism include the level of ionized calcium, parathyroid hormone ($p \leq 0.05$), creatinine level and glomerular filtration rate ($p \leq 0.01$). A negative result of intraoperative monitoring correlates with persistence of primary hyperparathyroidism in multiple lesions (χ^2 , $p \leq 0.05$).

Selective parathyroidectomy is associated with persistence of hyperparathyroidism in multiple lesions (χ^2 , $p \leq 0.05$), while total parathyroidectomy is associated with remission of the disease (χ^2 , $p \leq 0.05$). We did not find a statistically significant relationship between the results of surgical treatment for morphology of the parathyroid glands (χ^2 , $p > 0.1$).
Conclusion. Multiple gland disease is the main cause of persistence of primary hyperparathyroidism. This form of the disease corresponds to lower levels of calcium, parathyroid hormone, and kidney function. Persistence factors have been established: removal of less than four parathyroid glands and a negative result of intraoperative monitoring of parathyroid hormone. Bilateral neck exploration does not reduce the incidence of disease persistence.

Key words: sporadic multiple gland disease, primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, persistence of hyperparathyroidism

For citation: Ilyicheva E.A., Bersenev G.A., Zharkaya A.V., Bulgatov D.A., Makhutov V.N. Multiglandular Parathyroid Disease: the Results of Surgical Treatment. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 90-97. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.13

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день патология околощитовидных желёз занимает третье место по распространённости среди заболеваний органов эндокринных желёз [1]. По данным Российского регистра пациентов с первичным гиперпаратиреозом, выявляемость этого заболевания в Российской Федерации составляет 1,3 случая на 100 тыс. населения [2]. Согласно данным регистра Российского диализного общества, у 27,7 % пациентов, получающих заместительную почечную терапию, имеется вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) [3].

В 80–90 % случаев причиной спорадического первичного гиперпаратиреоза является аденома единственной околощитовидной железы (ОЩЖ), в 10–15 % – гиперплазия четырёх ОЩЖ, в 5 % – множественные аденомы и менее 1 % – рак ОЩЖ [4]. Частота встречаемости множественных аденом (как аденом, так и гиперплазии) (multiple gland disease, MGD) составляет от 7 до 33 %, а двойных аденом (double gland disease – DGD) – от 2 до 11 % [5].

Согласно международным и национальным клиническим рекомендациям, при единственной аденоме ОЩЖ операцией выбора является селективная паратиреоаденомэктомия [6, 7]. Для оценки радикальности проведённого оперативного лечения используется интраоперационный мониторинг интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) с применением критерия Miami, согласно которому уровень иПТГ после удаления аденомы должен снизиться на 50 и более процентов от наибольшего значения ПТГ либо за период наблюдения, либо от уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) до удаления аденомы [8]. Данный метод имеет высокую чувствительность (93,3 %) и специфичность (85,7 %) в оценке радикальности паратиреоидэктомии [9].

Спорадический первичный гиперпаратиреоз с множественным поражением ОЩЖ остаётся сложной диагностической и лечебной проблемой в эндокринной хирургии. Чувствительность различных методов визуализации составляет 41,8 % для УЗИ, 34,5 % – для скинтиграфии и 64,3 % – для МСКТ [10]. При аденоме единственной ОЩЖ использование двух методов визуализации повышает точность локализации до 99 % [11]. При двойных и множественных аденомах несоответствие результатов визуальных исследований достигает 38 % [12]. В настоящее время для данной формы первичного гиперпаратиреоза 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 – билатеральной ревизии шеи с интраопераци-

онным мониторингом ПТГ [5]. Интраоперационный мониторинг ПТГ в 20–45 % случаев не позволяет обнаружить множественное поражение ОЩЖ и дать объективную оценку радикальности оперативного лечения [13].

В хирургическом лечении вторичного почечного гиперпаратиреоза сохраняется дискуссия в отношении цели и объёма оперативного вмешательства. Нет единого понимания конечной точки лечения данных пациентов: достижение целевых значений ПТГ или послеоперационного гипопаратиреоза со снижением частоты персистенции и рецидива заболевания [14]. Кроме того, отсутствует единое понимание необходимого объёма хирургического вмешательства и критериев оценки результатов лечения [15, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ структуры патологии с множественным поражением околощитовидных желёз и сравнительный анализ результатов хирургического лечения пациентов с множественным поражением околощитовидных желёз при первичном и вторичном гиперпаратиреозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование сплошной выборки из 100 наблюдений.

В исследование были включены пациенты, независимо от пола и возраста, перенёвшие хирургическое вмешательство по поводу первичного и вторичного (у больных, получающих заместительную почечную терапию) гиперпаратиреоза в торакальном отделении ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», за период с мая 2018 по сентябрь 2019 г.

Персистенцией первичного гиперпаратиреоза считали сохранение в послеоперационном периоде повышенного уровня паратиреоидного гормона в сочетании с гиперкальциемией. Персистенцией вторичного гиперпаратиреоза считали превышение целевого уровня паратиреоидного гормона (600 пг/мл) (KDIGO, 2009). Рецидивом заболевания считали появление признаков заболевания через шесть и более месяцев после операции.

Множественным поражением околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе считали удаление более одной патологически изменённой околощитовидной железы или выявление персистенции (рецидива) после удаления хотя бы одной патологически изменённой околощитовидной железы.

Объектом исследования были медицинские карты пациентов (форма № 003у). Все клинические, лабораторные и инструментальные манипуляции были проведены на базе одного учреждения – в отделении торакальной хирургии ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» об-

ластная клиническая больница», которое является клинической базой для научного отдела клинической хирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ).

Проводили стандартное клиничко-инструментальное обследование, включающее общий анализ крови, мочи, биохимические показатели крови (общий белок, альбумин, креатинин, мочеви́на, общий и прямой билирубин, общий кальций, фосфор, ионизированный кальций, щелочная фосфатаза), коагулограммы (международное нормализованное отношение, активированная частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс), уровень паратиреоидного гормона, уровень витамина D (кальцидиол). Выполняли электрокардиографию, фиброгастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование сердца, органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Анатомические особенности ОЩЖ определяли по данным ультразвукового исследования и сцинтиграфии. При подозрении на множественное поражение ОЩЖ дополнительно проводилась мультиспиральная компьютерная томография шеи с внутривенным контрастированием.

Основной конечной точкой исследования было выявление частоты исходов хирургического лечения пациентов с множественным поражением околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе и при гиперпаратиреозе у пациентов на заместительной почечной терапии. В рамках исследования были проанализированы возможные предикторы множественного поражения ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows (лицензия № AXAR402G263414FA-V). Когорта пациентов проанализирована и стратифицирована как SGD (single gland disease – первичный гиперпаратиреоз с поражением единственной околощитовидной железы), MDG (multiple gland disease – первичный гиперпаратиреоз с множественным поражением околощитовидных желёз), SHPT (secondary hyperparathyroidism – вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии программным гемодиализом). Выполнялся как описательный, так и сравнительный анализ с использованием методов непараметрической статистики. Непрерывные данные представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями (IQR – interquartile range, межквартильный диапазон). Определение статистической значимости различий для непрерывных данных (p) в сравниваемых выборках проведено по критериям Манна – Уитни (U). Определение статистической значимости различий для категориальных данных (p) проведено по критериям Пирсона (χ^2), точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательской работы ИНЦХТ № 063 «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии», сроки выполнения 2013–2021 гг. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ИНЦХТ, протокол № 9 от 09.11.2012 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст оперированных пациентов – от 27 лет до 81 года (средний возраст – 60 (50–67) лет). Женщин было 83 (83 %). Соотношение женщин и мужчин 5 : 1. В нашей когорте пациентов 44 (44 %) имели первичный гиперпаратиреоз с поражением единственной ОЩЖ, 18 (18 %) – первичный гиперпаратиреоз с множественным поражением околощитовидных желёз и 38 (38 %) – вторичный гиперпаратиреоз на фоне хронической болезни почек с заместительной почечной терапией программным гемодиализом.

Характеристика пациентов с поражением единственной ОЩЖ и множественным поражением ОЩЖ приведены в таблице 1.

Согласно таблице 1, признаками, дискриминирующими единственное и множественное поражение околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе, установлены уровень ионизированного кальция, паратиреоидного гормона и функция почек (уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации). Из 25 пациентов в общей когорте первичного гиперпаратиреоза, у которых интраоперационная картина поражения ОЩЖ не соответствовала данным предоперационных методов визуализации, 13 (52 %) имели множественное поражение ОЩЖ, по сравнению 5 из 37 пациентов (13,5 %) с соответствием интраоперационной и предоперационной локализации ($p \leq 0,01$).

Характеристика пациентов с множественным поражением ОЩЖ и вторичным гиперпаратиреозом приведены в таблице 2.

Согласно таблице 2, признаками, дискриминирующими первичный и вторичный гиперпаратиреоз при множественном поражении ОЩЖ, установлены уровень ПТГ, функция почек и соотношение женщин/мужчин.

Характеристика результатов хирургического лечения пациентов с поражением единственной ОЩЖ и множественным поражением ОЩЖ приведены в таблице 3.

Персистенция заболевания при первичном гиперпаратиреозе – исход, который встречался только при множественном поражении ОЩЖ. Как представлено в таблице 3, при множественном поражении ОЩЖ статистически значимо реже мониторинг ПТГ во время операции был положительным и чаще проводили двухстороннюю ревизию шеи. Кроме того, из 55 пациентов из общей когорты первичного гиперпаратиреоза с положительными результатами интраоперационного мониторинга только у 4 (7,2 %) была персистенция заболевания, по сравнению 6 из 7 пациентов (86 %) с отрицательным результатом интраоперационного мониторинга ($p \leq 0,05$). Из 20 пациентов с запланированной двухсторонней ревизией шеи у 6 пациентов (30 %) была персистенция заболевания ($p \leq 0,05$). Из 42 пациентов с выполненной по протоколу селективной паратиреоидэктомией (удалена одна ОЩЖ) у 4 пациентов (9,5 %) с множественным поражением была персистенция заболевания, по сравнению с 6 из 20 пациентов (30 %), которым был выполнен больший объем оперативного вмешательства. Количество удалённых патологических изменённых ОЩЖ и их морфологическая характеристика не были статистически значимо связаны с результатом операции у пациентов с поражением единственной ОЩЖ и с множественным поражением ОЩЖ.

Таблица 1

Характеристика пациентов с первичным гиперпаратиреозом с поражением одной ОЩЖ и с множественным поражением ОЩЖ

Table 1

Characteristics of patients with primary hyperparathyroidism with one parathyroid gland lesion and multiple parathyroid gland lesions

Характеристика		Поражение единственной ОЩЖ (n = 44; 100 %)	Множественное поражение ОЩЖ (n = 18; 100 %)	p
Возраст, лет; медиана (IQR)		61,5 (55–68)	63 (58–67)	> 0,1
Кальций общий (референсные значения – 2,1–2,6 ммоль/л); медиана (IQR)		2,69 (2,59–2,87)	2,68 (2,56–2,82)	> 0,1
Кальций, скорректированный по альбумину (референсные значения: 2,1–2,6 ммоль/л); медиана (IQR)		2,58 (2,48–2,72)	2,60 (2,49–2,66)	> 0,1
Кальций ионизированный (референсные значения: 1,15–1,27 ммоль/л); медиана (IQR)		1,44 (1,35–1,56)	1,37 (1,31–1,46)	≤ 0,05
Кальциурия суточная (референсные значения: 2,5–6,25 ммоль/сутки); медиана (IQR)		6,79 (4,8–8,9)	6,39 (3,8–8,1)	> 0,1
Паратиреоидный гормон (референсные значения: 15,0–68,3 пг/мл); медиана (IQR)		162,15 (111,25–248,65)	130,7 (78,2–168,1)	≤ 0,05
Витамин D; медиана (IQR)		20,5 (16,3–25,9)	21,2 (18,8–29)	> 0,1
Креатинин (референсные значения – менее 0,106 ммоль/л для мужчин, менее 0,08 для женщин); медиана (IQR)		0,07 (0,06–0,08)	0,09 (0,08–0,09)	≤ 0,01
Скорость клубочковой фильтрации (>60 мл/мин/1,73 м ²); медиана (IQR)		74 (63–86)	61 (55–76)	≤ 0,01
Минимальный T-критерий по результатам остеоденситометрии; медиана (IQR)		–2,3 (–3,2; –1,2)	–2,05 (–3,0; –0,9)	> 0,1
Пол, абс. (%)	женский	41 (93,1)	18 (100)	> 0,1
	мужской	3 (6,9)	0	
	нормокальциемическая	1 (2,25)	2 (11,15)	
Форма первичного гиперпаратиреоза, абс. (%)	мягкая	2 (4,5)	2 (11,15)	> 0,1
	манифестная	41 (93,2)	14 (77,7)	> 0,1
Дооперационное УЗИ определило локализацию патологически изменённой ОЩЖ, абс. (%)	да	32 (72,7)	10 (55,5)	> 0,1
	нет	12 (27,3)	8 (44,5)	
Дооперационная сцинтиграфия определила локализацию патологически изменённой ОЩЖ, абс. (%)	да	33 (75)	11 (61,1)	> 0,1
	нет	11 (25)	7 (38,9)	
Дооперационная МСКТ определила локализацию патологически изменённой ОЩЖ, абс. (%)	да	10 (22,7)	8 (44,4)	> 0,1
	нет	5 (11,3)	2 (11,1)	
	не проводили	29 (66)	8 (44,5)	
Дооперационная локализация соответствовала интраоперационной картине, абс. (%)	да	32 (72,7)	5 (27,7)	≤ 0,01
	нет	12 (27,3)	13 (72,3)	
Сахарный диабет, абс. (%)	есть	4 (9)	4 (22,2)	> 0,1
	нет	40 (91)	14 (77,8)	

Примечание. Непрерывные данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (IQR) с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию Манна – Уитни (U). Категориальные данные представлены в виде числа и столбца в процентах (абс. (%)) с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию χ^2 (точный критерий Фишера). Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. УЗИ – ультразвуковое исследование; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ОЩЖ – околощитовидная железа.

Характеристика результатов хирургического лечения пациентов с поражением единственной ОЩЖ и с множественным поражением ОЩЖ приведены в таблице 4.

Как представлено в таблице 4, персистенция при хирургическом лечении вторичного гиперпаратиреоза по протоколу, принятому для больных на заместительной почечной терапии (тотальная паратиреоидэктомия с аутоперитрансплантацией), выявлена статистически значимо реже, чем при хирургическом лечении множественного поражения ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе. Из 38 пациентов со вторичным гиперпаратиреозом персистенция выявлена у 4 (10,5 %) пациентов, по сравнению с 10 из 18 пациентов (55,6 %) с множественным поражением при первичном гиперпаратиреозе

(p ≤ 0,01). Кроме того, из 47 пациентов из общей когорты с положительными результатами интраоперационного мониторинга у 6 (12,7 %) была персистенция заболевания, по сравнению 8 из 9 пациентов (88,8 %) с отрицательным результатом интраоперационного мониторинга (p ≤ 0,01). Из 19 пациентов с выполненной по протоколу двойной паратиреоидэктомией (удалены две ОЩЖ) у 7 пациентов (36,8 %) была персистенция заболевания, по сравнению с 7 из 37 пациентов (18,9 %), которым был выполнен иной объём оперативного вмешательства (p ≤ 0,01). В противовес этому, из 33 пациентов с выполненной по протоколу тотальной паратиреоидэктомией (удалены ≥ 4 ОЩЖ) у 1 пациента (3 %) выявлена персистенция заболевания, по сравнению с 13 из 23 пациентов (56,5 %), которым был

Таблица 2

Характеристика пациентов с первичным гиперпаратиреозом с множественным поражением ОЩЖ и пациентов с вторичным гиперпаратиреозом

Table 2

Characteristics of patients with primary hyperparathyroidism with multiple parathyroid gland lesions and patients with secondary hyperparathyroidism

Характеристика	Множественное поражение ОЩЖ (n = 18, 100 %)	Вторичный гиперпаратиреоз (n = 38, 100 %)	p
Возраст, лет; медиана (IQR)	63 (58–67)	53,5 (44–63)	> 0,1
Кальций общий (референсные значения – 2,1–2,6 ммоль/л); медиана (IQR)	2,68 (2,56–2,82)	2,46 (2,39–2,65)	> 0,1
Кальций, скорректированный по альбумину (референсные значения: 2,1–2,6 ммоль/л); медиана (IQR)	2,60 (2,49–2,66)	2,41 (2,24–2,55)	> 0,1
Кальций ионизированный (референсные значения: 1,15–1,27 ммоль/л); медиана (IQR)	1,37 (1,31–1,46)	1,26 (1,14–1,36)	> 0,1
Паратиреоидный гормон (референсные значения: 15,0–68,3 пг/мл); медиана (IQR)	130,7 (78,2–168,1)	1758,1 (1266,8–2469,0)	≤ 0,05
Витамин D; медиана (IQR)	21,2 (18,8–29)	22,9 (18,3–29,67)	> 0,1
Креатинин (референсные значения – менее 0,106 ммоль/л для мужчин, менее 0,08); медиана (IQR)	0,09 (0,08–0,09)	0,83 (0,64–1,03)	≤ 0,01
Скорость клубочковой фильтрации (> 60 мл/мин/1.73 м ²); медиана (IQR)	61 (55–76)	5 (4–6)	≤ 0,01
Т-критерий; медиана (IQR)	–2,05 (–3,0; –0,9)	–2,55 (–3,07; –1,5)	> 0,1
Пол, абс. (%)			
женский	18 (100)	24 (63,2)	≤ 0,01
мужской	0	14 (36,8)	

Примечание. Непрерывные данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (IQR) с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию Манна – Уитни (U). Категориальные данные представлены в виде числа и столбца в процентах (абс. (%)) с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию χ^2 по методу Пирсона и точному критерию Фишера. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. ОЩЖ – околощитовидная железа.

Таблица 3

Характеристика результатов хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом с поражением одной ОЩЖ и с множественным поражением ОЩЖ

Table 3

Characteristics of the results of surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism with lesions of one parathyroid gland and with multiple lesions of the parathyroid gland

Заболевание	Поражение единственной ОЩЖ (n = 44)	Множественное поражение ОЩЖ (n = 18)	p
Исход хирургического вмешательства	Ремиссия 44 (100)	Ремиссия 8 (44,4)	≤ 0,01
	Персистенция 0	Персистенция 10 (55,6)	
Положительный интраоперационный мониторинг иПТГ	44 (100)	7 (38,9)	≤ 0,05
Запланированная двусторонняя ревизия шеи	6 (13,6)	8 (44,4)	≤ 0,05
А	23 (52,3)	1 (5,6)	> 0,1
Гистологическое заключение	Г	7 (38,9)	> 0,1
	Н	0	> 0,1
1	38 (86,4)	0	≤ 0,05
Количество удалённых ОЩЖ по протоколу операции	2	5 (27,7)	> 0,1
	3	2 (11,1)	> 0,1
	4	1 (5,6)	
	0	0	> 0,1
Количество удалённых патологически изменённых ОЩЖ по гистологическому заключению	1	0	> 0,1
	2	7 (38,8)	> 0,1
	3	0	
	4	1 (5,6)	

Примечание. Категориальные данные представлены в виде числа и столбца в процентах (абс. (%)) от общего числа пациентов в данной группе с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию χ^2 по методу Пирсона и точному критерию Фишера. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. А – аденома околощитовидной железы; Г – гиперплазия околощитовидной железы; Н – нормальное строение ткани околощитовидной железы.

Таблица 4

Характеристика результатов хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом со множественным поражением ОЩЖ и пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на заместительной почечной терапии

Table 4

Characteristics of the results of surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism with multiple parathyroid gland lesions and patients with secondary hyperparathyroidism on renal replacement therapy

Заболевание		Множественное поражение ОЩЖ (n = 18)		Вторичный гиперпаратиреоз (n = 38)		p	
Исход хирургического вмешательства		Ремиссия 8 (44,4)	Персистенция 10 (55,6)	Ремиссия 34 (89,5)	Персистенция 4 (10,5)	≤ 0,01	
Положительный интраоперационный мониторинг иПТГ		7 (38,9)	4 (22,2)	34 (89,5)	2 (5,2)	≤ 0,01	
Особенности операции	A	1 (5,6)	3 (16,5)	2 (5,2)	1 (2,6)	> 0,1	
	Гистологическое заключение	Г	7 (38,9)	6 (33,3)	32 (84,2)	3 (7,8)	> 0,1
		N	0	1 (5,6)	0	0	
		1	0	4 (22,2)	0	0	
	Количество удалённых ОЩЖ по протоколу операции	2	5 (27,7)	4 (22,2)	0	3 (7,8)	≤ 0,01
		3	2 (11,1)	2 (11,1)	3 (7,8)	0	> 0,1
		4	1 (5,6)	0	31 (81,6)	1 (2,6)	≤ 0,01
		0	0	1 (5,6)	0	0	
	Количество удалённых патологически изменённых ОЩЖ по гистологическому заключению	1	0	8 (44,4)	0	0	
		2	7 (38,9)	1 (5,6)	4 (10,4)	3 (7,8)	> 0,1
		3	0	0	5 (13,1)	1 (2,6)	> 0,1
		4	1 (5,6)	0	25 (65,5)	0	≤ 0,01

Примечание. Категориальные данные представлены в виде числа и столбца в процентах (абс. (%)) от общего числа пациентов в данной группе с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию χ^2 по методу Пирсона и точному критерию Фишера. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. А – аденома околощитовидной железы; Г – гиперплазия околощитовидной железы; N – нормальное строение ткани околощитовидной железы.

выполнен меньший объём оперативного вмешательства ($p \leq 0,01$). Подобная закономерность наблюдается при удалении всех 4 патологически изменённых ОЩЖ: из 26 пациентов с выявлением патологии во всех 4 ОЩЖ персистенции не было, в сравнении с 14 из 40 пациентов (35 %), у которых патологические изменения выявлены в меньшем количестве ОЩЖ ($p \leq 0,01$). Морфологическая характеристика удалённых ОЩЖ оказалась фактором, незначимым для результата хирургического лечения у пациентов с множественным поражением ОЩЖ и вторичным гиперпаратиреозом.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, спорадическое множественное поражение околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе составляет от 7 до 33 % [5]. Не обнаружено специфических факторов риска характерных для множественного поражения ОЩЖ в сравнении с первичным гиперпаратиреозом с поражением единственной ОЩЖ [5, 17]. Стандартные методы визуализации (УЗИ, скintiграфия) не позволяют надёжно прогнозировать множественное поражение ОЩЖ [5, 17, 18]. Отсутствие установленной локализации поражённой ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе несёт высокий риск множественного поражения ОЩЖ [5, 19]. Диагностированное на предоперационном этапе множественное поражение ОЩЖ является показанием к двусторонней ревизии шеи [5]. Несмотря на это, было показано отсутствие статистически значимых различий в персистенции и рецидивах первичного гиперпаратиреоза между малоинвазивной паратиреоидэктомией и двусторонней ревизии шеи [5, 21]. Нет доказательств I или II уровня, чтобы ответить на

вопрос о том, какие пациенты с первичным гиперпаратиреозом должны подвергаться двусторонней ревизии шеи [5]. Интраоперационный мониторинг ПТГ в 20–45 % случаев не позволяет обнаружить множественное поражение ОЩЖ и дать объективную оценку радикальности оперативного лечения [13].

Проведённый ретроспективный анализ хирургического лечения 100 пациентов с гиперпаратиреозом показал, что множественное поражение при первичном гиперпаратиреозе встречается в 29 % случаев. Выполненный сравнительный анализ диктует необходимость соблюдать насторожённость в отношении множественной локализации поражения ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе при более низких уровнях ионизированного кальция паратиреоидного гормона и более высоком уровне креатинина. Предоперационная локализация поражённых ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе с множественным поражением не соответствовала интраоперационной картине в 72,2 % наблюдений, что не противоречит данным литературы [5, 17, 18]. Персистенция первичного гиперпаратиреоза связана с множественным поражением ОЩЖ. Отрицательный результат интраоперационного мониторинга статистически значимо коррелировал с персистенцией множественного поражения ОЩЖ (критерий χ^2 ; $p \leq 0,05$) и вторичного гиперпаратиреоза (критерий χ^2 ; $p \leq 0,05$). Двусторонняя ревизия шеи не позволила избежать персистенции при первичном гиперпаратиреозе с множественным поражением ОЩЖ в 33 % наблюдений, что подтверждает литературные данные о влиянии данного подхода на исход хирургического вмешательства [5, 20]. Выполнение селективной паратиреоидэктомии статистически связано

с персистенцией гиперпаратиреоза при множественном поражении (критерий χ^2 ; $p \leq 0,05$) (см. табл. 3), в то время как выполнение тотальной паратиреоидэктомии статистически значимо связано с ремиссией заболевания (критерий χ^2 ; $p \leq 0,05$) (см. табл. 4). Мы не обнаружили статистически значимой связи результатов хирургического лечения от морфологии околощитовидных желёз (критерий χ^2 ; $p > 0,1$) (см. табл. 3 и 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Множественное поражение околощитовидных желёз является основной причиной персистенции первичного гиперпаратиреоза. Частота множественного поражения ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе составляет 29 %.

2. Множественному поражению ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе соответствует более низкое значение уровней кальция, паратиреоидного гормона и функции почек.

3. При множественном поражении ОЩЖ установлены факторы, ассоциированные с персистенцией заболевания после хирургического лечения. К ним относятся: удаление менее 4 околощитовидных желёз и отрицательный результат интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона вне зависимости от выраженности нарушения функции почек. Двухсторонняя ревизия шеи не снижает частоту персистенции заболевания.

Источник финансирования

Исследование осуществлено на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
2. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., Маганева И.С., Ковалева Е.В., Крупинова Ю.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. *Проблемы эндокринологии*. 2019; 65(5): 300-310. doi: 10.14341/probl10126
3. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 гг. *Нефрология и диализ*. 2014; (16)2: 192-227.
4. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14: 115-125. https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104
5. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg*. 2015; 400: 887-905. https://doi.org/10.1007/s00423-015-1348-1
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Пигарова Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016; (62)6: 40-77.
7. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocr Metab*. 2014; 99(10): 3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413

8. Irvin GL, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: Surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg*. 2014; 28: 1287-1292. https://doi.org/10.1007/s00268-004-7708-6

9. Кузнецов Н.С., Ким И.В., Кузнецов С.Н. Интраоперационное определение паратгормона в стратегии хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза. *Эндокринная хирургия*. 2011; 2: 18-25. doi: 10.14341/2306-3513-2011-2-18-25

10. De Gregorio L, Lubitz CC, Hodin RA, Gaz RD, Parangi S, Phitayakorn R, et al. The truth about double adenomas: Incidence, localization, and intraoperative parathyroid hormone. *J Am Coll Surg*. 2016: 1044-1052. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.048

11. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: Correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg*. 2006; 30: 697-704. https://doi.org/10.1007/s00268-005-0338-9

12. Lew JL, Solorzano CC, Montano RE, Carneiro-Pla DM, Irvin GL. Role of intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy in patients with discordant localization studies. *Surgery*. 2008; 144: 299-306. https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.03.039

13. Miller BS, England BG, Nehs M, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG. Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of < 100 pg/mL. *Surgery*. 2006; 140: 883-890. https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.07.016

14. Tsai W, Tsai W, Peng Y, Yang J, Hsu S, Wu H, et al. Short- and long-term impact of subtotal parathyroidectomy on the achievement of bone and mineral parameters recommended by Clinical Practice Guidelines in dialysis patients: A 12-year single-center experience. *Blood Purif*. 2013; 36: 116-121. doi: 10.1159/000353415

15. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. *Остеопороз и остеопатии*. 2017; 2(20): 63-68. doi: 10.14341/osteo2017263-68

16. KDIGO 2017. Clinical practice Guideline Update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Почки*. 2017; 6(3): 149-154. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109030

17. Their M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg*. 2018; 403(1): 103-109. doi: 10.1007/s00423-017-1647-9

18. Hindié E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. Parathyroid Task Group of the EANM 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36: 1201-1216. doi: 10.1007/s00259-009-1131-z

19. Sebag F, Hubbard JG, Mawejia S, Misso C, Tardivet L, Henry JF. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2003; 134: 1038-1041. doi: 10.1016/j.surg.2003.07.021

20. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Ann Surg*. 2014; 259: 563-568. doi: 10.1097/SLA.0000000000000207

REFERENCES

1. Dedov II, Melnichenko GA. *Endocrinology. Clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)
2. Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobrova EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019; 65(5): 300-310. doi: 10.14341/probl10126 (In Russ.)
3. Bikbov BT, Tomilina NA. Replacement therapy of patients with chronic renal failure with peritoneal dialysis and kidney transplantation in in Russian Federation, 1998-2011. *Nephrology and Dialysis*. 2014; (16)2: 192-227. (In Russ.)

4. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism, *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14: 115-125. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
5. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg*. 2015; 400: 887-905. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1348-1>
6. Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa, Kuznetsov NS, Pigarova EA, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2016; 62(6): 40-77. (In Russ.)
7. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(10): 3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413
8. Irvin GL, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: Surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg*. 2014; 28: 1287-1292. <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7708-6>
9. Kuznetsov NS, Kim IV, Kuznetsov SN. Intraoperative parathyroid hormone in strategy of surgical treatment of a primary hyperparathyroidism. *Endocrine Surgery*. 2011; 5(2): 18-25. doi: 10.14341/2306-3513-2011-2-18-25 (In Russ.)
10. De Gregorio L, Lubitz CC, Hodin RA, Gaz RD, Parangi S, Phitayakorn R, et al. The truth about double adenomas: incidence, localization, and intraoperative parathyroid hormone. *J Am Coll Surg*. 2016; 1044-1052. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.048>
11. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: Correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg*. 2006; 30: 697-704. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0338-9>
12. Lew JI, Solorzano CC, Montano RE, Carneiro-Pla DM, Irvin GL. Role of intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy in patients with discordant localization studies. *Surgery*. 2008; 144: 299-306. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.03.039>
13. Miller BS, England BG, Nehs M, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG. Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of < 100 pg/mL. *Surgery*. 2006; 140: 883-890. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.07.016>
14. Tsai W, Tsai W, Peng Y, Yang J, Hsu S, Wu H, et al. Short- and long-term impact of subtotal parathyroidectomy on the achievement of bone and mineral parameters recommended by Clinical Practice Guidelines in dialysis patients: a 12-year single-center experience. *Blood Purif*. 2013; 36: 116-121. doi: 10.1159/000353415
15. Egshatyan LV, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LY. Secondary and tertiary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017; 20(2): 63-68. doi: 10.14341/osteop2017263-68 (In Russ.)
16. KDIGO 2017. Clinical practice Guideline Update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidneys*. 2017; 6(3): 149-154. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109030
17. Thier M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg*. 2018; 403(1): 103-109. doi: 10.1007/s00423-017-1647-9
18. Hindié E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. Parathyroid Task Group of the EANM 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36: 1201-1216. doi: 10.1007/s00259-009-1131
19. Sebag F, Hubbard JG, Mawaja S, Misso C, Tardivet L, Henry JF. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2003; 134: 1038-1041. doi: 10.1016/j.surg.2003.07.021
20. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Ann Surg*. 2014; 259: 563-568. doi: 10.1097/SLA.0000000000000207

Сведения об авторах

Ильичева Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург хирургического торакального отделения, ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: lena_isi@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Берсенева Глеб Александрович – аспирант научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург операционного блока № 3 для противошоковых мероприятий, ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: glbersenev17@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6887-8325>

Жаркая Анастасия Валерьевна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург эндокринологического центра, ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: ava_irk@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9337-2369>

Булзатов Дмитрий Александрович – младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург хирургического торакального отделения, ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: bbd-x@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2440-0813>

Махутов Валерий Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим торакальным отделением, ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: iokb@iokb.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7318-7193>

Information about the authors

Elena A. Ilyicheva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Thoracic Surgery Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: lena_isi@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Gleb A. Bersenev – Postgraduate at the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Operating Unit Department N 3 for Anti-Shock Measures, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: glbersenev17@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6887-8325>

Dmitry A. Bulzatov – Junior Research Officer at the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Thoracic Surgery Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: bbd-x@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2440-0813>

Anastasia V. Zharkaya – Cand. Sc. (Med.), Junior Research Officer at the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Centre of Endocrinology, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: ava_irk@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9337-2369>

Valery N. Makhutov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Thoracic Surgery Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: iokb@iokb.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7318-7193>

Статья получена: 6.07.2020. Статья принята: 20.07.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 06.07.2020. Accepted: 20.07.2020. Published: 26.08.2020.