



ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

Endocrine Surgery

**Сборник тезисов
XXXIII Российского симпозиума
по хирургической
эндокринологии с участием
терапевтов-эндокринологов
«Калининские чтения»**

29–30 сентября 2023 года
Махачкала



Том
Volume

17

Выпуск
Issue

3

2023

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

«ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ»:

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

Эндокринная хирургия

Том 17, №3

Июль-Сентябрь

2023

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2022

0,300

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
E-mail: serg@endojournals.ru,
vanushko@hotmail.com
WEB: <https://www.surg-endojournals.ru/>

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 23.10.2023 г.
Подписано в печать 23.12.2023 г.
Формат 60Х90/8
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Издание зарегистрировано Комитетом
Российской Федерации по печати.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС7761849 от 25.05.15.

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий, в которых
должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Н.С. КУЗНЕЦОВ, д.м.н., профессор

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

И.И. ДЕДОВ, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.Э. ВАНУШКО, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

И.В. КИМ, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ, д.м.н., профессор
Г.Р. ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор
А.Ю. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., профессор
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, академик РАН, профессор
В.А. МИТИШ, к.м.н., доцент
П.О. РУМЯНЦЕВ, д.м.н.
И.В. СЛЕПЦОВ, д.м.н., профессор
А.Ю. ТОКМАКОВА, д.м.н.
Е.А. ТРОШИНА, д.м.н., член-корр. РАН, профессор
В.В. ФАДЕЕВ, д.м.н., член-корр. РАН, профессор
П.Н. РОМАЩЕНКО, д.м.н., член-корр. РАН, профессор
Ю.К. АЛЕКСАНДРОВ, д.м.н., профессор
Л.П. КОТЕЛЬНИКОВА, д.м.н., профессор
И.В. МАКАРОВ, д.м.н., профессор
А.В. МЕНЬКОВ, д.м.н., доцент
В.Ю. МИХАЙЛИЧЕНКО, д.м.н., профессор
С.Н. ПАМПУТИС, д.м.н., доцент
Р.А. ЧЕРНИКОВ, д.м.н.
В.А. БЕЛОБОРОДОВ, д.м.н., профессор
А.В. ГОСТИМСКИЙ, д.м.н., профессор
С.П. ШЕВЧЕНКО, д.м.н., профессор
И.С. РОМАНОВ, д.м.н.
В.В. ПОЛЬКИН, к.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.Ж. БРЖЕЗОВСКИЙ, д.м.н., профессор (Москва);
А.Н. БУБНОВ, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);
А.В. ЕГОРОВ, д.м.н., профессор (Москва);
В.Г. ПОЛЯКОВ, академик РАН (Москва);
А.Ф. РОМАНЧИШЕН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);
С.С. ХАРНАС, д.м.н., профессор (Москва)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

«ENDOCRINE SURGERY»:

Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2022

0.300

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117292

E-mail: serg@endojournals.ru,
vanushko@hotmail.com

WEB: <https://www.surg-endojournals.ru/>

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

ISSN 2306-3513 (Print)
ISSN 2310-3965 (Online)

Endocrine Surgery

Vol. 17 Issue 3 July-September 2023

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

KUZNETSOV N.S., MD, PhD, professor

CHAIRMAN

DEDOV I.I., MD, PhD, academician of RAS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

VANUSHKO V.E., MD, PhD

EXECUTIVE SECRETARY

KIM I.V., MD, PhD

EDITORIAL COUNCIL

BEL'TSEVICH D.G., MD, PhD, professor
GALSTYAN G.R., MD, PhD, professor
GRIGOR'EV A.YU., MD, PhD, professor
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, professor, academician of RAS
MITISH V.A., MD, PhD, assistance professor
ROUMIANTSEV P.O., MD, PhD
SLEPTSOV I.V., MD, PhD, professor
TOKMAKOVA A.Yu., MD, PhD
TROSHINA E.A., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS
FADEYEV V.V., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS
ROMASHCHENKO P.N., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS
ALEKSANDROV Yu.K., MD, PhD, professor
KOTELNIKOVA L.P., MD, PhD, professor
MAKAROV I.V., MD, PhD, professor
MENKOV A.V., MD, PhD, assistance professor
MIKHAYLICHENKO V.Yu., MD, PhD, professor
PAMPUTIS S.N., MD, PhD, assistance professor
CHERNIKOV R.A., MD, PhD
BELOBORODOV V.A., MD, PhD, professor
GOSTIMSKII A.V., MD, PhD, professor
SHEVCHENKO S.P., MD, PhD, professor
ROMANOV I.S., MD, PhD
POLKIN V.V., MD, PhD

EDITORIAL BOARD

BRZHEZOVSKIY V.Zh., MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
BUBNOV A.N., MD, PhD, professor (Saint Petersburg, Russia);
EGOROV A.V., MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
POLYAKOV V.G., MD, PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russia);
ROMANCHISHEN A.F., MD, PhD, professor (Saint Petersburg, Russia);
KHARNAS S.S., MD, PhD, professor (Moscow, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

СБОРНИК ТЕЗИСОВ		ABSTRACT BOOK
-----------------	--	---------------

**СБОРНИК ТЕЗИСОВ XXXIII РОССИЙСКОГО
СИМПОЗИУМА ПО ХИРУРГИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ
С УЧАСТИЕМ ТЕРАПЕВТОВ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ
«КАЛИНИНСКИЕ ЧТЕНИЯ»**

4

**ABSTRACTS OF THE XXXIII RUSSIAN SYMPOSIUM
ON SURGICAL ENDOCRINOLOGY WITH THE PARTICIPATION
OF ENDOCRINOLOGISTS "KALININ READINGS"**

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ		ORIGINAL STUDY
---------------------------	--	----------------

П.С. Глушков, Р.Х. Азимов, Н.Л. Алешенко,
Е.А. Марущак, Ю.П. Сыч, Г.Н. Минкова,
К.А. Шемятовский, В.А. Горский

**СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ДАННЫХ
ТОНКОИГЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ
И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

43

Glushkov P.S., Azimov R.K., Aleshenko N.L.,
Maruchak E.A., Sych Y.P., Minkova G.N.,
Shemyatovsky K.A., Gorsky V.A.

**COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF FINE NEEDLE
ASPIRATION AND ULTRASOUND IN THYROID PATHOLOGY**

А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, О.Ю. Реброва,
Е.В. Ковалева, Н.Г. Мокрышева

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ В 1–3 СУТКИ ПОСЛЕ
ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ**

50

Elfimova A.R., Eremkina A.K., Rebrova O.Y., Kovaleva E.V.,
Mokrysheva N.G.

**PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF HYPOCALCEMIA
IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM PATIENTS 1–3 DAYS
AFTER RADICAL PARATHYROIDECTOMY**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
--------------------	--	-------------

Е.Е. Бибик, Е.А. Абойшева, А.С. Матюшкина,
А.К. Еремкина, М.В. Дегтярев, Н.М. Платонова,
Е.А. Трошина, Н.Г. Мокрышева

**НЕКЛАССИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ СИНДРОМА
МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА**

61

Bibik E.E., Aboishava L.A., Matyushkina A.S.,
Eremkina A.K., Degtyarev M.V., Platonova N.M.,
Troshina E.A., Mokrysheva N.G.

**NON-CLASSICAL MANIFESTATION OF MULTIPLE
ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1**

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК И ПАРАМЕТРОВ ОБЛАСТЕЙ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ В ВЫБОРЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА

© Е.Л. Казачков*, Т.Е. Ильина, С.В. Сергийко

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Согласно современным представлениям [1], микроРНК выполняют свою функцию, модулируя экспрессию эукариотических генов с различной онкогенетической направленностью действия. В соответствии с литературными данными [2–4], для типирования новообразований щитовидной железы возможно использование ряда микроРНК, среди которых микроРНК-146b, -199b, -221, -223, -31, -375, -451a, -551b и др. Ядрышковые организаторы (NOR) — участки хромосом, образующие внутри ядра клетки ядрышко [5–7]. Установлено, что состояние районов ядрышковых организаторов рибосом (AgNORs) является маркером скорости клеточной пролиферации, поскольку они участвуют в регуляции митотического цикла [8], в том числе при патологии щитовидной железы [9].

ЦЕЛЬ. Оценить диагностическую значимость уровня экспрессии некоторых микроРНК и количества районов ядрышковых организаторов в ткани щитовидной железы при фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала (ФОНЗП) для объективизации подходов к обоснованности выбранной хирургической тактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В нашем исследовании из 3960 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение различных тиреоидопатий в 2018–2021 гг. на базе тиреоидного центра ГАУЗ «ГКБ №1 г. Челябинска», 2063 больных были прооперированы по поводу опухолевой патологии щитовидной железы. В этой группе в 98 случаях (группа исследования) была диагностирована ФОНЗП с учетом верификации морфологических критериев новообразования [10], что составило 4,75% всей хирургической опухолевой патологии за данный период времени. У группы исследования изучены профиль, уровень экспрессии микроРНК методом ПЦР в режиме реального времени и районов ядрышковых организаторов в 98 наблюдениях ФОНЗП, составивших 4,75% всех оперированных за четыре года по поводу опухолей щитовидной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В 29 (29,6%) наблюдениях в ткани ФОНЗП зарегистрирован спектр микроРНК, характерный для злокачественных новообразований. В остальных 69 (70,4%) случаях из 98 наблюдений спектр и уровень экспрессии микроРНК соответствовали фолликулярной аденоме. Внутри сформированных подгрупп были выявлены статистически значимые различия показателей среднего количества AgNORs и соотношения между площадью клетки и количеством гранул AgNORs.

В ходе исследования установлено, что увеличение среднего количества AgNORs и соотношения площади ядра к количеству гранул азотнокислого серебра во 2-й подгруппе по отношению к 1-й, а также наличие клеток II типа свидетельствует о появлении пролиферирующих опухолевых клеток в новообразовании и может рассматриваться как прогностические критерии малигнизации опухоли. Данные результаты согласуются с полученными показателями молекулярно-генетического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Зарегистрированные данные могут служить в качестве дополнительных критериев оценки пролиферативной активности фолликулярного эпителия при неоплазиях щитовидной железы, в частности, для уточнения потенциала злокачественности. Диагностируемый до операции условно злокачественный вариант ФОНЗП позволит обосновать необходимость и объем хирургического вмешательства, а при выявлении комплекса критериев условно доброкачественной ФОНЗП можно рекомендовать придерживаться выжидательной тактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фолликулярная опухоль щитовидной железы; фолликулярная опухоль щитовидной железы неопределенного потенциала злокачественности; микроРНК.

PROSPECTS OF USING THE MICRORNA EXPRESSION LEVEL AND PARAMETERS OF NUCLEOLAR ORGANIZER REGIONS IN THE CHOICE OF SURGICAL TACTICS FOR FOLLICULAR THYROID TUMOR OF UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL

© Evgenij L. Kazachkov*, Tat'jana E. Il'ina, Sergej V. Sergiyko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

BACKGROUND: According to modern concepts [1], microRNAs modulate the expression of eukaryotic genes with different oncogenetic directions of action. according to the data from the scientific literature [2–4], microRNA-146b, -199b can be used for typing thyroid neoplasms, -221, -223, -31, -375, -451a, -551b, etc. Nucleolar organizers (NOR) are sections of chromosomes that

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



form a nucleolus inside the cell nucleus [5–7]. The condition of the regions of nucleolar ribosome organizers (AgNORs) is a marker of the rate of cell proliferation, since they are involved in the regulation of the mitotic cycle [8], and in thyroid pathology [9].

AIM: To evaluate the diagnostic significance of the level of expression of some microRNAs and the number of regions of nucleolar organizers in thyroid tissue in the case of follicular thyroid tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP) to objectify approaches to the validity of the chosen surgical tactics.

MATERIALS AND METHODS: In our study of 3960 patients with surgery due to various thyroidopathies in 2018–2021 on the basis of the thyroid center of Chelyabinsk. 2063 patients were operated on for tumor pathology. In this group, in 98 cases (the study group), FT-UMP was diagnosed based on morphological criteria of neoplasm [10]. This accounted for 4.75% of all surgical tumor pathology during this time. The study group studied the profile, the level of microRNA expression by real-time PCR and the regions of nucleolar organizers in 98 cases of FT-UMP, which amounted to 4.75% of all those operated for thyroid tumors over four years.

RESULTS: In 29 (29.6%) cases, a microRNA spectrum characteristic of malignant neoplasms was registered in the tumor tissue. In the remaining 69 (70.4%) cases out of 98 observations, the spectrum and level of microRNA expression corresponded to follicular adenoma. Statistically significant differences in the average number of AgNORs and the ratio between the cell area and the number of AgNORs granules were revealed within the formed subgroups. The study found that an increase in the average number of AgNORs and the ratio of the core area to the number of silver nitrate granules in the 2nd subgroup relative to the 1st, as well as the presence of type II cells indicates the appearance of proliferating tumor cells in the neoplasm and can be considered as prognostic criteria for tumor malignancy. These results are consistent with the obtained indicators of molecular genetic research.

CONCLUSION: The data can serve as additional criteria for assessing the proliferative activity of the follicular epithelium in thyroid neoplasia. Including clarifying the potential of malignancy. The conditionally malignant variant diagnosed before the operation will justify the need and scope of surgical intervention, and when identifying a set of criteria for conditionally benign HPV, it can be recommended to adhere to wait-and-see tactics.

KEYWORDS: follicular thyroid tumor of uncertain malignant potential; follicular thyroid tumor; microRNA.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Сердюкова О.С., Титов С.Е., Малахина Е.С., Рымар О.Д. МикроРНК — перспективные молекулярные маркеры обнаружения рака в узлах щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2018. — Т. 14. — №3. — С. 140-148. [Serdyukova OS, Titov SE, Malakhina ES, Rymar OD. MicroRNAs – promising molecular markers for detecting cancer in thyroid nodules. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):140-148. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9774>
- Nikiforova MN, Chiosea SI, Nikiforov YE. MicroRNA Expression Profiles in Thyroid Tumors. *Endocr Pathol*. 2009;20(2):85-91. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-009-9069-z>
- Santiago K, Chen Wongworawat Y, Khan S. Differential microRNA-signatures in thyroid cancer subtypes. *J Oncol*. 2020;2020:1-14. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2052396>
- Shen R, Liyanarachchi S, Li W, et al. MicroRNA signature in thyroid fine needle aspiration cytology applied to “atypia of undetermined significance” cases. *Thyroid*. 2012;22(1):9-16. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0081>
- Гордеев В.В., Антонов А.Г., Евсеев А.Н., и др. Роль компьютерной морфометрии зон ядрышкового организатора рибосом в алгоритме ведения пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2011. — №1. — С. 23-25. [Gordeev VV, Antonov AG, Evseev AN, et al. The role of computer morphometry of nucleolar ribosome organizer zones in the algorithm of management of patients with prostatic intra-epithelial neoplasia. *Pacific Medical Journal*. 2011;(1):23-25. (In Russ.)].
- Кобяков Д.С., Бычкова Е.Ю., Авдалян А.М., и др. Взаимосвязь аргирофильных белков ядрышкообразующих районов с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью больных при немелкоклеточном раке легкого // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2014. — Т. 3. — №4. — С. 19-24. [Kobyakov DS, Bychkova EYu, Avdalian AM, et al. Relationship of argyrophilic nucleolar organizer region-associated proteins to clinical and morphological parameters and survival in patients with non-small cell lung cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2014;3(4):19-24. (In Russ.)].
- Akhavan A, Keith JD, Bastacky SI, et al. The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended pattern needle biopsy is significantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. *BJU Int*. 2007;99(4):765-769. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06681.x>
- Джикаев Г.Д. Морфологические критерии диагностики хронического аутоиммунного тиреоидита: Дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград; 2016. С. 92-98. [Dzhikaev GD. *Morfologicheskie kriterii diagnostiki hronicheskogo autoimmunnogo tireoidita*. [dissertation]. Volgograd; 2016. P. 92-98. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/thesis/1-748-dzhikaev_grigorij_davido_vich.pdf?ysclid=ldb1p26sng956556624
- Riischhoff J, Prasser C, Cortez T, et al. Diagnostic value of AgNOR staining in follicular cell neoplasms of the thyroid. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(12):1281-1288. doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-199312000-00010>
- Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. *WHO Classification of tumours of endocrine organs*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. P. 65-144.

ЦИТИРОВАТЬ:

Казачков Е.Л., Ильина Т.Е., Сергийко С.В. Перспективы использования уровня экспрессии микроРНК и параметров областей ядрышковых организаторов в выборе хирургической тактики при фолликулярной опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала // Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 4-5. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12810>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Kazachkov EL, Il'ina TE, Sergiyko SV. Prospects of using the microRNA expression level and parameters of nucleolar organizer regions in the choice of surgical tactics for follicular thyroid tumor of uncertain malignant potential. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):4-5. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12810>

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ДООПЕРАЦИОННОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

© Е.А. Ильичева^{1,2}, Г.А. Берсенов^{1,2*}, В.Н. Махутов², Г.Ю. Алдаранов²

¹ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», г. Иркутск, Россия

²ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница», г. Иркутск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — это распространенное эндокринологическое заболевание, которое характеризуется автономным повышенным синтезом паратиреоидного гормона (ПТГ) при повышенном или верхне-нормальном уровне кальция крови [1]. В 80–85% случаев причиной спорадического ПГПТ является аденома одной околощитовидной железы (ОЩЖ) (солитарное поражение ОЩЖ), в 20–25% — поражение большего числа ОЩЖ (гиперплазия всех желез или двойные аденомы — множественное поражение ОЩЖ) [2]. Сложность клинко-лабораторного прогнозирования, низкая чувствительность методов визуализации, плохая оценка радикальности операции методом интраоперационного мониторинга интактного ПТГ (ИМиПТГ) — составляющие проблемы множественного поражения при ПГПТ. Поэтому улучшение существующих и разработка новых методик диагностики и лечения данного варианта заболевания — актуальные задачи современной эндокринной хирургии.

ЦЕЛЬ. Разработать алгоритм диагностики и лечения ПГПТ, направленный на дооперационное выявление множественного поражения ОЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на основании изучения сплошной выборки из 208 пациентов, из которых 34 — с множественным поражением ОЩЖ при ПГПТ, 95 — с солитарным поражением ОЩЖ при ПГПТ, 69 — с вторичным гиперпаратиреозом на заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемодиализом и 10 — с третичным гиперпаратиреозом на ЗПТ трансплантацией почки. Работа выполнена на основании клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и иммуногистохимических исследований. Изучен характер экспрессии кальций-чувствительного рецептора и рецептора витамина D в исследуемых группах как патогенетическое обоснование предлагаемого алгоритма [3]. На основании исследования клинко-лабораторных показателей и результатов предоперационных методов визуализации установлены предикторы множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ [4, 5] и разработан способ дифференциальной диагностики поражения ОЩЖ при ПГПТ [6]. Кроме того, изучены результаты хирургического лечения пациентов с множественным поражением ОЩЖ при различных клинических вариантах гиперпаратиреоза [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ. Предлагаемый алгоритм используется при уже установленном диагнозе ПГПТ и наличии показаний к хирургическому лечению. В первую очередь оценивают уровень СКФ (CKD-EPI) в совокупности с результатами методов предоперационной визуализации «золотого стандарта» (УЗИ и сцинтиграфия) с оценкой количества локализованных увеличенных ОЩЖ и согласованности результатов предоперационных методов.

При уровне СКФ более 73 мл/мин/1,73 м², увеличении только 1 ОЩЖ по результатам 2 методов визуализации при условии их согласованности — определяется вариант ПГПТ как солитарное поражение ОЩЖ. Если есть несогласованность 2 методов предоперационной визуализации — рекомендуем расчет баллов по шкале дифференциальной диагностики множественного поражения при ПГПТ [6]. При уровне СКФ менее 73 мл/мин/1,73 м², увеличении >1 ОЩЖ по результатам 2 методов визуализации — рекомендуем расчет баллов по предложенной шкале [6]. Если сумма баллов менее 2 — диагностируется вариант ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ, при ≥2 баллов — солитарное.

При установленном варианте ПГПТ «солитарное поражение ОЩЖ» пациенту выполняется селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ) с ИМиПТГ. При снижении ИПТГ до референсных значений проба признается положительной, и операция на этом заканчивается. При отрицательном результате пробы необходима повторная спустя 10 минут. В том случае, когда и повторная проба отрицательная, пациенту показана двусторонняя ревизия шеи (ДРШ) в соответствии с тактикой при множественном поражении ОЩЖ (см. ниже).

При установленном варианте ПГПТ «множественное поражение ОЩЖ» используется следующая тактика:

1. ДРШ с обязательной эксплорацией всех четырех ОЩЖ;
2. макроскопическая оценка найденных ОЩЖ;
3. при принятии решения о 2 патологически измененных увеличенных ОЩЖ, а 2 остальных интактных и не увеличенных выполняется двойная ПТЭ с ИМиПТГ. Если после удаления 2 патологически измененных ОЩЖ проба ИМиПТГ отрицательная, то необходима повторная спустя 10 минут. В том случае, когда и повторная проба отрицательная, то из 2 признанных интактными определяют наименее измененную и расширяют объем операции до субтотальной ПТЭ (3,5 ОЩЖ) с оставлением 1/2 наименее измененной ОЩЖ. Операцию на этом заканчивают;
4. при принятии решения о том, что патологически изменены и увеличены 3 и более ОЩЖ, выполняют субтотальную ПТЭ с ИМиПТГ. При отрицательной пробе ИМиПТГ осматривают места возможного эктопического расположения ОЩЖ: тиреоидические связки, верхние рога тимуса, жировая клетчатка вдоль сонных артерий. Если в указанных местах достоверно нет эктопически расположенных ОЩЖ, операцию заканчивают.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Предлагаемый лечебно-диагностический алгоритм является патогенетически обоснованным, направлен на дооперационное выявление множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ и позволит добиться улучшения качества жизни этой группы больных за счет уменьшения персистенции заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; множественное поражение околощитовидных желез; алгоритм диагностики и лечения; хирургическое лечение.

THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR PREOPERATIVE PREDICTION OF SPORADIC MULTIGLAND PARATHYROID DISEASE

© Elena A. Ilyicheva^{1,2}, Gleb A. Bersenev^{1,2*}, Valeriy N. Makhutov², Gennadiy Yu. Aldaranov²

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

BACKGROUND: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrinological disease that is characterized by autonomic increased synthesis of parathyroid hormone (PTH) with elevated or upper-normal levels of blood calcium [1]. In 80–85% of cases, the cause of sporadic PHPT is an adenoma of one parathyroid gland (PTG) (sigle-gland parathyroid disease), in 20–25% — a lesion of a larger number of PTGs (hyperplasia of all glands or double adenomas — multigland parathyroid disease) [2]. The complexity of clinical and laboratory prediction, low sensitivity of imaging methods, poor assessment of the radicalness of the operation by intraoperative monitoring of intact PTH (IMiPTH) are the components of the problem of multiple lesions in PHPT. Therefore, the improvement of existing and the development of new methods for diagnosing and treating this variant of the disease are urgent tasks of modern endocrine surgery.

AIM: To develop an algorithm for the diagnosis and treatment of PHPT, aimed at preoperative detection of multigland parathyroid disease.

MATERIALS AND METHODS: The study was based on a study of a continuous sample of 208 patients, of which 34 with multigland parathyroid disease in PHPT, 95 with single-gland parathyroid disease in PHPT, 69 with secondary hyperparathyroidism on renal replacement therapy (RRT) with hemodialysis, and 10 with tertiary hyperparathyroidism on RRT of LT. The work was performed on the basis of clinical, laboratory, instrumental, morphological and immunohistochemical studies. The nature of the expression of the calcium-sensitive receptor and the vitamin D receptor in the studied groups was studied as a pathogenetic substantiation of the proposed algorithm [3]. Based on the study of clinical and laboratory parameters and the results of preoperative imaging methods, predictors of multigland parathyroid disease in PHPT [4,5] were established, and a method for differential diagnosis of PTG lesions in PHPT was developed [6]. In addition, the results of surgical treatment of patients with multiple PTG lesions in various clinical variants of hyperparathyroidism were studied [7].

RESULTS: The proposed algorithm is used when the diagnosis of PHPT is already established and there are indications for surgical treatment. First of all, the level of GFR (CKD-EPI) is assessed in conjunction with the results of the “gold standard” preoperative imaging methods (ultrasound and scintigraphy), with an assessment of the number of localized increased PTG and the consistency of the results of preoperative methods.

At a GFR level of more than 73 ml/min/1.73 m², an increase of only 1 PTG according to the results of 2 imaging methods, provided that they are consistent, the PHPT variant is defined as a sigle-gland parathyroid disease. If there is an inconsistency between the 2 methods of preoperative imaging, we recommend calculating the scores according to the differential diagnosis scale for multiple lesions in PHPT [6]. At a GFR level of less than 73 ml/min/1.73 m², an increase of >1 PTG according to the results of 2 imaging methods, we recommend calculating points according to the proposed scale [6].

With the established variant of PHPT — sigle-gland parathyroid disease, the patient undergoes selective parathyroidectomy (PTE) with IMiPTH. When iPTH drops to reference values, the test is considered positive, and the operation ends there. If the test result is negative, a second test is required after 10 minutes. In the event that the repeated test is also negative, then the patient is shown a bilateral neck exploration (BNE) in accordance with the tactics for multigland parathyroid disease (see below).

With the established variant of PHPT — multigland parathyroid disease, the following tactics are used:

1. BNE with obligatory exploration of all four PTGs;
2. Macroscopic assessment of the PTG found.
3. When making a decision about 2 pathologically changed enlarged PTG, and 2 others are intact and not enlarged, a double PTE with IMiPTH is performed. If after the removal of 2 pathologically altered PTGs, the IMiPTH test is negative, then a second one is necessary after 10 minutes. In the event that the repeated test is negative, then from the 2 recognized intact ones, the least altered is determined and the scope of the operation is expanded to subtotal PTE (3.5 PTG), leaving ½ of the least altered PTG. The operation ends here.
4. When deciding that 3 or more PTG are pathologically changed and enlarged, a subtotal PTE with IMiPTH is performed. In case of a negative IMiPTH test, the places of possible ectopic location of the PTG are examined: thyrothymic ligaments, upper thymus horns, fatty tissue along the carotid arteries. If there are no ectopically located PTGs in the indicated places, the operation is completed.

CONCLUSION: The proposed treatment and diagnostic algorithm is pathogenetically substantiated, aimed at preoperative detection of multiple PTG lesions in PHPT and will improve the quality of life of this group of patients by reducing the persistence of the disease.

KEYWORDS: Primary hyperparathyroidism; multigland parathyroid disease; diagnostic and treatment algorithm; surgical treatment.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
2. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):115-125. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
3. Ильичева Е.А., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., и др. Роль кальций-чувствительного и витамин D рецепторов в патогенезе множественного поражения околощитовидных желез при спорадическом первичном гиперпаратиреозе // *Проблемы Эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 24-34. [Ilyicheva EA, Shurygina IA, Dremina NN, et al. The role of calcium sensitive and vitamin D receptors in the pathogenesis of sporadic multiple parathyroid gland disease. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):24-34. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13207>
4. Ильичева Е.А., Берсенов Г.А. Клинические особенности множественного поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2022. — Т. 7. — №6. — С. 258-264. [Ilyicheva EA, Bersenev GA. Clinical features of sporadic multigland parathyroid disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(6):258-264. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.6.26>
5. Ильичева Е.А., Берсенов Г.А. Прогнозирование и диагностика множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе методом математического анализа // *Байкальский медицинский журнал*. — 2022. — Т. 1. — №1. — С. 50-56. [Ilyicheva EA, Bersenev GA. Prediction and diagnosis of multigland parathyroid disease using the method of mathematical analysis. *Baikal Med J*. 2022;1(1):50-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-50-56>
6. Ильичева Е.А., Берсенов Г.А. Способ дифференциальной диагностики поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Патент на изобретение 2789012 C1, 26.01.2023. Заявка №2022121240 от 03.08.2022. [Ilyicheva EA, Bersenev GA. Sposob differencial'noj diagnostiki porazheniya okoloshhitovidnyh zhelez pri pervichnom giperparatireoze. Patent na izobretenie 2789012 C1, 26.01.2023. Zayavka №2022121240 ot 03.08.2022. (In Russ.)].
7. Ильичева Е.А., Берсенов Г.А., Жаркая А.В., и др. Результаты хирургического лечения гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желёз // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2020. — Т. 5. — №4. — С. 90-97. [Ilyicheva EA, Bersenev GA, Zharkaya AV, et al. Multiglandular parathyroid disease: the results of surgical treatment. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(4):90-97. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.4.13>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Берсенов Глеб Александрович [Gleb A. Bersenev];** SPIN-код: 1467-8503;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-8325>; e-mail: glbersenev17@gmail.com

Ильичева Елена Алексеевна, д.м.н., профессор [Elena A. Ilyicheva, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 3624-4643;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>; e-mail: lena_isi@mail.ru

Махутов Валерий Николаевич, к.м.н. [Valeriy N. Makhutov, MD, PhD]; SPIN-код: 7627-5484;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7318-7193>; e-mail: iokb@iokb.ru

Алдаранов Геннадий Юрьевич [Gennadiy Yu. Aldaranov]; SPIN-код: 5736-2769;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3123-1939>; e-mail: aldaran87@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ильичева Е.А., Берсенов Г.А., Махутов В.Н., Алдаранов Г.Ю. Лечебно-диагностический алгоритм дооперационного прогнозирования множественного поражения околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 6-8. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12826>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Ilyicheva EA, Bersenev GA, Makhutov VN, Aldaranov GYu. Therapeutic and diagnostic algorithm for preoperative prediction of sporadic multigland parathyroid disease. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):6-8. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12826>

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

© Е.А. Ильичева^{1,2*}, Г.А. Берсенев^{1,2*}, Т.А. Рой¹

¹ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия

²ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Гиперпаратиреоз (ГПТ) — это синдром, характеризующийся избыточным синтезом паратиреоидного гормона (ПТГ), дисбалансом фосфорно-кальциевого обмена и поражением органов-мишеней (костная ткань и почки). Радикальное лечение любого клинического варианта гиперпаратиреоза — хирургическое. В связи с этим оценка качества жизни (КЖ) пациентов до и после операции является показателем, который отражает влияние заболевания на здоровье пациента и эффективность проведенного лечения.

ЦЕЛЬ. Изучить КЖ пациентов с различными клиническими вариантами ГПТ до и после хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одноцентровое проспективное исследование включены пациенты, оперированные по поводу первичного (ПГПТ), вторичного (ВГПТ) и третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ) в 2019–2021 гг. Изучалось КЖ пациентов и его динамика в зависимости от клинического варианта ГПТ, объема операции и ее исходов и осложнений. Проводилось сравнение до- и послеоперационных показателей КЖ в сопоставимой по полу и возрасту выборке жителей Иркутской области.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 100 пациентов, из которых 13 — с множественным поражением околощитовидных желез (ОЩЖ), 51 — с солитарным поражением при ПГПТ, 34 — с ВГПТ и 2 — с ТГПТ. Показатели КЖ больных ГПТ до операции статистически значимо ниже, чем в целом в регионе. Наибольшее снижение КЖ выявлено в группе пациентов с множественным поражением ОЩЖ при ПГПТ. Улучшение КЖ достигнуто у 90% исследуемых пациентов. Несмотря на выявленные осложнения, установлено улучшение КЖ после операции в случае достижения ремиссии заболевания. Персистенция заболевания — исход, не позволяющий статистически значимо улучшить КЖ после операции при любом виде ГПТ. Ухудшение КЖ по некоторым показателям обнаружено у 10% пациентов. У пациентов с солитарным поражением ОЩЖ при ПГПТ ухудшение КЖ связано с послеоперационной гипокальциемией на фоне синдрома «голодных костей», а у больных с ВГПТ — со снижением уровня ПТГ ниже популяционных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование демонстрирует КЖ пациентов с различными клиническими вариантами ГПТ до и после хирургического лечения. Показана динамика показателей КЖ в зависимости от нозологии, объема, срока, исхода и осложнений операций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; вторичный гиперпаратиреоз; третичный гиперпаратиреоз; качество жизни; хирургическое лечение.

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HYPERPARATHYROIDISM BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT

© Elena A. Ilyicheva^{1,2*}, Gleb A. Bersenev^{1,2*}, Tatyana A. Roy¹

¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

²Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

BACKGROUND: Hyperparathyroidism (HPT) is a syndrome characterized by excessive synthesis of parathyroid hormone (PTH), an imbalance of phosphorus-calcium metabolism, and damage to target organs. Radical treatment of any clinical variant of HPT is surgical. In this regard, the assessment of the quality of life (QoL) of patients before and after surgery is an indicator that reflects the impact of the disease on the patient's health and the effectiveness of the treatment.

AIM: To study QoL of patients with various clinical variants of HPT before and after surgical treatment.

MATERIALS AND METHODS: The single-center prospective study included patients operated on for primary (PHPT), secondary (SHPT) and tertiary HPT in 2019–2021. A comparison was made of pre- and postoperative QoL indicators with a sample comparable in sex and age from residents of the Irkutsk region.

RESULTS: The study included 100 patients, of which 13 had multiple lesions of the parathyroid glands (PTG) and 51 with solitary lesions in PHPT, 34 with SHPT and 2 with TSHPT. Indicators

QoL of patients with HPT before surgery is statistically significantly lower than in the region. The greatest decrease in QoL was found in the group of patients with multiple PTG lesions in PHPT. Improvement in QoL was achieved in 90% of the studied patients. Despite the identified complications, there was an improvement in QoL after surgery in case of achieving remission of the disease. Persistence of the disease is an outcome that does not allow for a statistically significant improvement

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



in QoL after surgery for any type of HPT. Deterioration of QoL according to some indicators was found in 10% of patients. In patients with solitary PTG lesions in PHPT, deterioration in QoL is associated with postoperative hypocalcemia against the background of the «hungry bones» syndrome, and in patients with SHPT with a decrease in parathyroid hormone below population indicators.

CONCLUSION: The study demonstrates QoL of patients with various clinical variants of hyperparathyroidism before and after surgical treatment. The dynamics of QoL indicators depending on the nosology, volume, duration, outcome and complications of operations is shown.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; secondary hyperparathyroidism; tertiary hyperparathyroidism; quality of life; surgical treatment.

ОБОСНОВАНИЕ

Гиперпаратиреоз (ГПТ) — это синдром, характеризующийся избыточным синтезом паратиреоидного гормона (ПТГ), дисбалансом фосфорно-кальциевого обмена и поражением органов-мишеней (костная ткань и почки). Повышенная продукция ПТГ возникает как автономно (независимо от уровня кальция крови), так и в ответ на физиологические стимулы [1]. Различают первичный (ПГПТ), вторичный (ВГПТ) и третичный ГПТ (ТГПТ).

ПГПТ — это эндокринное заболевание, при котором избыточная секреция ПТГ сопровождается верхне-нормальным или повышенным уровнем кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) [2]. Этиологическая основа заболевания — автономная продукция ПТГ спорадической аденомой (80–90% случаев — солитарное поражение ОЩЖ) или гиперплазия двух и более желез (15–25% случаев — множественное поражение ОЩЖ) [3]. По данным Российского регистра пациентов с ПГПТ, выявляемость этого заболевания в Российской Федерации составляет 1,3 случая на 100 тыс. населения. За последние годы выявляемость увеличивается: в Москве к 2019 г. достигла 7,6 случая на 100 тыс. населения (в 2016 г. — 5,6 случая, в 2010 г. — 4 случая) [4].

ВГПТ возникает в ответ на естественные физиологические стимулы продукции ПТГ — повышение уровня фосфора и снижение уровней кальция и кальцитриола (1,25-дигидроксивитамина D) в крови [5]. В зависимости от причины развития выделяют уремический ВГПТ (при хронической болезни почек) и не уремический — вследствие недостаточности или дефицита витамина D и мальабсорбции пищевого кальция при заболеваниях желудочно-кишечного тракта [6]. Согласно данным регистра Российского диализного общества, у 27,7% пациентов, получающих заместительную почечную терапию, имеется ВГПТ [7].

На сегодняшний день под ТГПТ понимают развитие автономной функции ткани ОЩЖ на фоне длительно существующего ВГПТ, который сохраняется и/или прогрессирует после трансплантации почки (ТП) [8, 9].

Радикальное лечение любого клинического варианта ГПТ — хирургическое. Количество операций по поводу первичного и уремического ГПТ с каждым годом растет. В связи с этим оценка качества жизни (КЖ) пациентов до и после операции является показателем, который отражает влияние заболевания на здоровье пациента и эффективность проведенного лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить КЖ пациентов с различными клиническими вариантами ГПТ до и после хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование КЖ проведено с декабря 2019 г. по июнь 2021 г. на базе отделения торакальной хирургии ГБУЗ «Иркутская область» областного клинического центра, г. Иркутск, и научного отдела клинической хирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (далее — ИНЦХТ), г. Иркутск.

Методы

В одноцентровое проспективное исследование включены пациенты независимо от пола и возраста, которые в течение 2019–2021 гг. прооперированы по поводу ПГПТ, ВГПТ на заместительной почечной терапии гемодиализом (ЗПТ ГД), а также ТГПТ на заместительной почечной терапии ТП (ЗПТ ТП).

Критерии включения — показания к хирургическому лечению ПГПТ, ВГПТ и ТГПТ. Критерии исключения — возраст моложе 40 лет в сочетании с ПГПТ; наличие абсолютных противопоказаний к оперативному лечению (острая сердечно-сосудистая патология, декомпенсация хронических заболеваний).

Исследование КЖ проводили методом анкетирования с помощью опросника SF-36 [10]. Стандартизированные показатели рассчитывали по 8 шкалам в соответствии с методикой В.М. Амирджанова и соавт. [11]. Общие показатели физической и психической компоненты здоровья рассчитывали в соответствии с инструкцией компании «Эвиденс» — «Клинико-фармакологические исследования», переведенной на русский язык и апробированной Институтом клинико-фармакологических исследований на основании договора, заключенного проф. Л.Р. Ахмадеевой [12].

Первичное анкетирование всех пациентов проведено за 1 сут до оперативного лечения. Вторичное анкетирование 9 пациентов проведено в сроке до полугода, 31 — в сроке до 1 года и 69 — спустя 1 год после операции.

Результаты представляли в виде балльной оценки по 8 шкалам, включающим следующие домены: физическое функционирование (Physical Functioning — PFct); ролевая деятельность (Role-Physical Functioning — RPct); телесная боль (Bodily pain — BPct); общее здоровье (General Health — GHct); жизнеспособность (Vitality — VTct); социальное функционирование (Social Functioning — SFct); эмоциональное состояние (Role-Emotional — REct); психическое здоровье (Mental Health — MeHct). Более высокий показатель по шкале (от 0 до 100) соответствовал более высокому показателю КЖ. Затем шкалы формировались в два показателя, отражающие «физический компонент здоровья» (PHct) и «психологический компонент здоровья» (MHct).

Показатели КЖ больных до и после операции сравнивали с аналогичными в популяции населения Иркутской области (сплошная выборка соответствующего пола и возраста из базы данных) [13]. Для получения сопоставимой по полу и возрасту выборки из базы данных отобраны лица с ограничением по возрасту 50–70 лет для сравнения с пациентами с ПГПТ и ТГПТ на ЗПТ ТП и 35–60 лет для ВГПТ на ЗПТ ГД. Для определения процентного эквивалента КЖ до и после операции в исследуемых группах проводили сравнение полученных значений показателей физического и психологического компонента здоровья с аналогичными показателями у популяции населения Иркутской области.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows (лицензия №AXAR402G263414FA-V). Выполнялся описательный и сравнительный анализ с использованием методов непараметрической статистики. Непрерывные данные представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями. Определение статистической значимости различий (p) в сравниваемых выборках проведено по критериям Манна–Уитни (U), Вилкоксона (W). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ИНЦХТ, протокол №8 от 23.12.2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями в исследование включены 100 пациентов. Основной группой были 13 пациентов с ПГПТ и множественным поражением ОЩЖ. Группа сравнения 1 — 51 пациент с ПГПТ и солитарным поражением ОЩЖ. Группа сравнения 2 — 34 пациента с ВГПТ на ЗПТ ГД. Группа сравнения 3 — 2 пациента с ТГПТ на ЗПТ ТП.

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

Структура оперативных вмешательств, выполненных анкетированным пациентам, представлена в таблице 1.

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

Из таблицы 1 видно, что объем операции при ПГПТ варьировался от селективной до субтотальной паратиреоидэктомии (ПТЭ) с преобладанием двойной (46%) в основной группе и селективной (82%) в группе сравнения 1; при ВГПТ преобладала тотальная ПТЭ с АТ (91%), при ТГПТ — субтотальная ПТЭ (100%).

В таблице 2 представлена структура результатов хирургического лечения анкетированных пациентов.

Как представлено в таблице 2, частота персистенции заболевания после операции в основной группе

Таблица 1. Структура оперативных вмешательств, выполненных анкетированным пациентам

Объем операции		Основная группа n=13 (100%)	Группа сравнения 1 n=51 (100%)	Группа сравнения 2 n=34 (100%)	Группа сравнения 3 n=2 (100%)
Односторонняя ревизия шеи	Селективная ПТЭ	2 (16)	41 (80)	-	-
	Двойная ПТЭ	1 (8)	8 (16)	-	-
Двусторонняя ревизия шеи	Двойная ПТЭ	5 (38)	-	-	-
	Субтотальная ПТЭ	5 (38)	1 (2)	3 (9)	2 (100)
	Тотальная ПТЭ с АТ	-	-	30 (88)	-
	Селективная ПТЭ + ТЭ	-	1 (2)	-	-
Тотальная ПТЭ с АТ + ТЭ		-	-	1 (3)	-

Примечание. ПТЭ — паратиреоидэктомия; ТЭ — тиреоидэктомия; АТ — аутоотрансплантация ткани околощитовидной железы.

Таблица 2. Структура результатов хирургического лечения анкетированных пациентов

		Основная группа n=13 (100%)		Группа сравнения 1 n=51 (100%)	Группа сравнения 2 n=34 (100%)	Группа сравнения 3 n=2 (100%)
Исход		Р n (%)	П n (%)	Р n (%)	Р n (%)	П n (%)
		9 (70)	4 (30)	51 (100)	33 (97)	1 (3)
Осложнения	Транзиторная гипопаратиреоз, n (%)	2 (15)	-	13 (25)	33 (97)	1 (3)
	Транзиторный парез гортани, n (%)	1 (7)	-	4 (7)	7 (20)	-
	Транзиторный гипопаратиреоз, n (%)	4 (30)	-	16 (31)	10 (29)	-

Примечание. Р — ремиссия, П — персистенция.

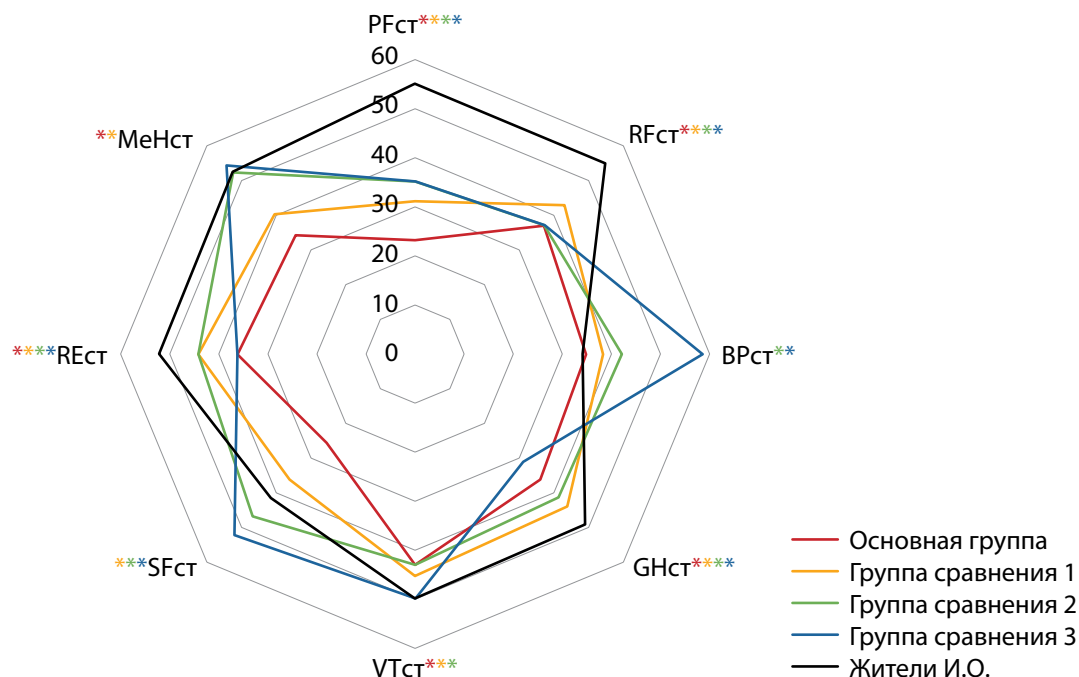


Рисунок 1. Стандартизированные показатели КЖ пациентов до хирургического лечения в сравнении с сопоставимой по полу и возрасту выборкой жителей Иркутской области.

Примечание. Статистически значимые различия с сопоставимой по полу и возрасту выборкой жителей Иркутской области: * — с основной группой, * — с группой сравнения 1, * — с группой сравнения 2, * — с группой сравнения 3, $p_0 < 0,05$.

составила 30% и связана с не диагностированным до операции множественным поражением ОЩЖ, в группе сравнения — 2–3%, обусловлена эктопическим расположением нижних ОЩЖ в передневерхнем средостении. Частота послеоперационного обратимого пареза гортани составила в основной группе 7 %, в группах сравнения: 1–7%, 2–20%.

На рисунке 1 представлены стандартизированные показатели КЖ пациентов до хирургического лечения в сравнении с таковыми в сопоставимой по полу и возрасту выборке жителей Иркутской области.

Как представлено на рисунке 1, КЖ пациентов, страдающих ГПТ, достоверно ниже, чем КЖ сопоставимых по полу и возрасту жителей Иркутской области по всем показателям, за исключением шкал BPct и SFct в основной группе; BPct в группе сравнения 1; MeHct в группе сравнения 2; VTct и MeHct в группе сравнения 3.

На рисунке 2 представлены физический и психологический компоненты здоровья пациентов до хирургического лечения в сравнении с таковыми в сопоставимой по полу и возрасту выборке жителей Иркутской области.

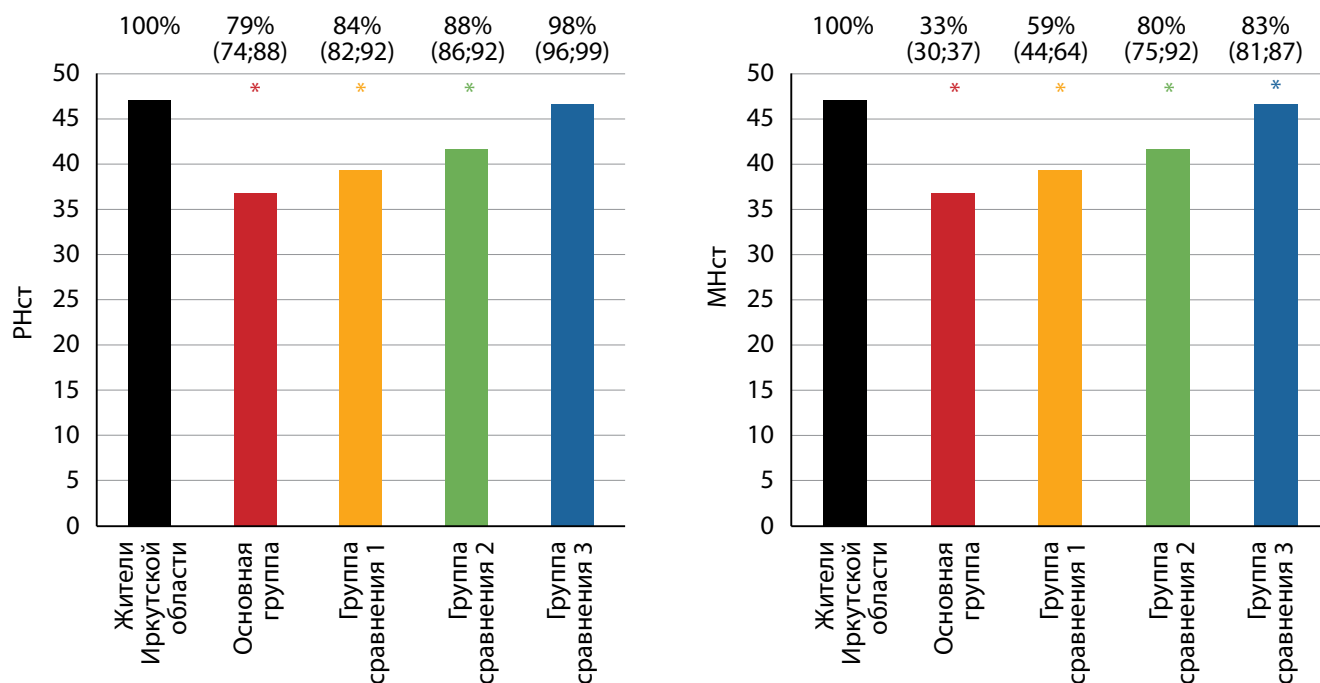


Рисунок 2. Физический и психологический компоненты здоровья пациентов до хирургического лечения в сравнении с сопоставимой по полу и возрасту выборкой жителей Иркутской области.

Примечание. Статистически значимые различия с сопоставимой по полу и возрасту выборкой жителей Иркутской области: * — с основной группой, * — с группой сравнения 1, * — с группой сравнения 2, * — с группой сравнения 3, $p_0 < 0,05$.

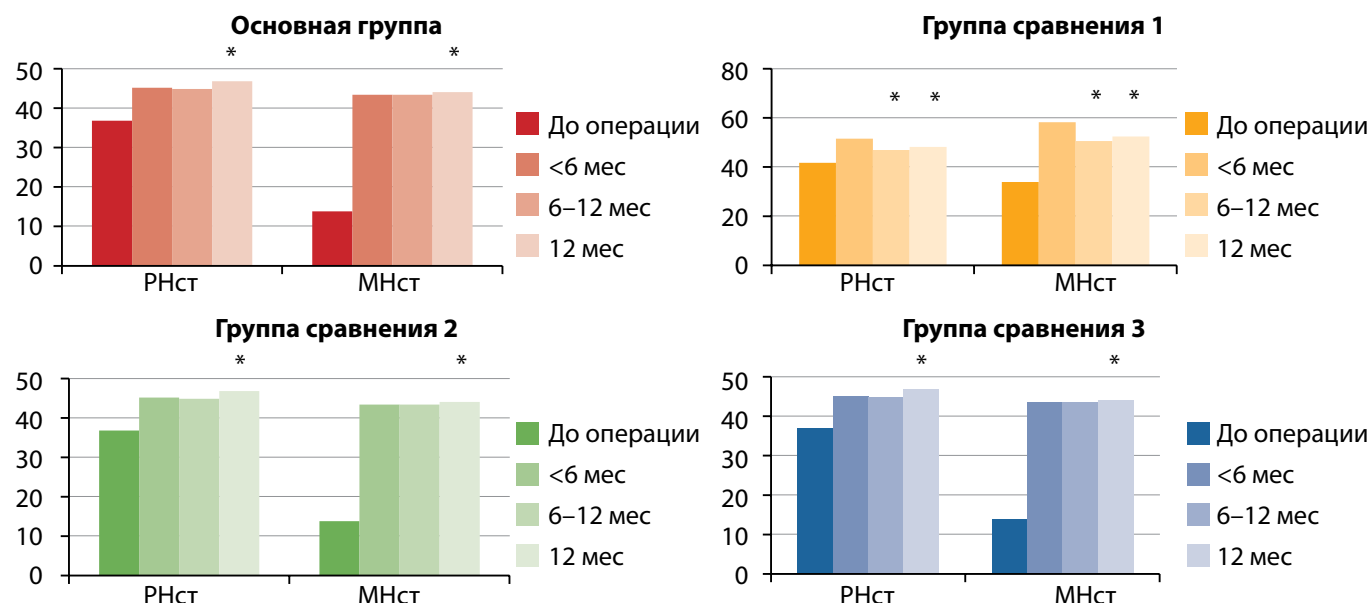


Рисунок 3. Физический и психологический компоненты здоровья пациентов на разных сроках анкетирования после оперативного лечения.

Примечание. Статистически значимые различия показателей до и после операции: * — $p_w < 0,05$.

Из рисунка 2 видно, что РНст был статистически значимо ниже и составил от аналогичного показателя жителей региона (100%): 79 (74; 88)% в основной группе, 84 (82; 92)% в группе сравнения 1, 88 (86; 92)% в группе сравнения 2 ($p_w < 0,05$). МНст также был статистически значимо ниже популяционного показателя (100%): 33 (30; 37)% в основной группе, 59 (44; 64)% в группе сравнения 1, 80 (75; 92)% в группе сравнения 2, 83 (81; 87)% в группе сравнения 3 ($p_w < 0,05$). Наихудшие дооперационные показатели обоих компонентов здоровья наблюдались в группе множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ.

Улучшение КЖ после хирургического лечения установлено у 90 анкетированных пациентов, ухудшение по некоторым шкалам опросника — у 10.

На рисунке 3 представлены РНст и МНст пациентов на разных сроках анкетирования после оперативного лечения.

Согласно рисунку 3, хирургическое лечение статистически значимо улучшило физический и психологический компоненты здоровья пациентов в сравнении с дооперационными, при этом в группе солитарного поражения ОЩЖ при ПГПТ улучшение отмечалось спустя полгода после операции, а в группах множественного поражения ОЩЖ при первичном и уремическом ГПТ — по прошествии 1 года.

На рисунке 4 представлены РНст и МНст пациентов после операции в зависимости от исхода и осложнений.

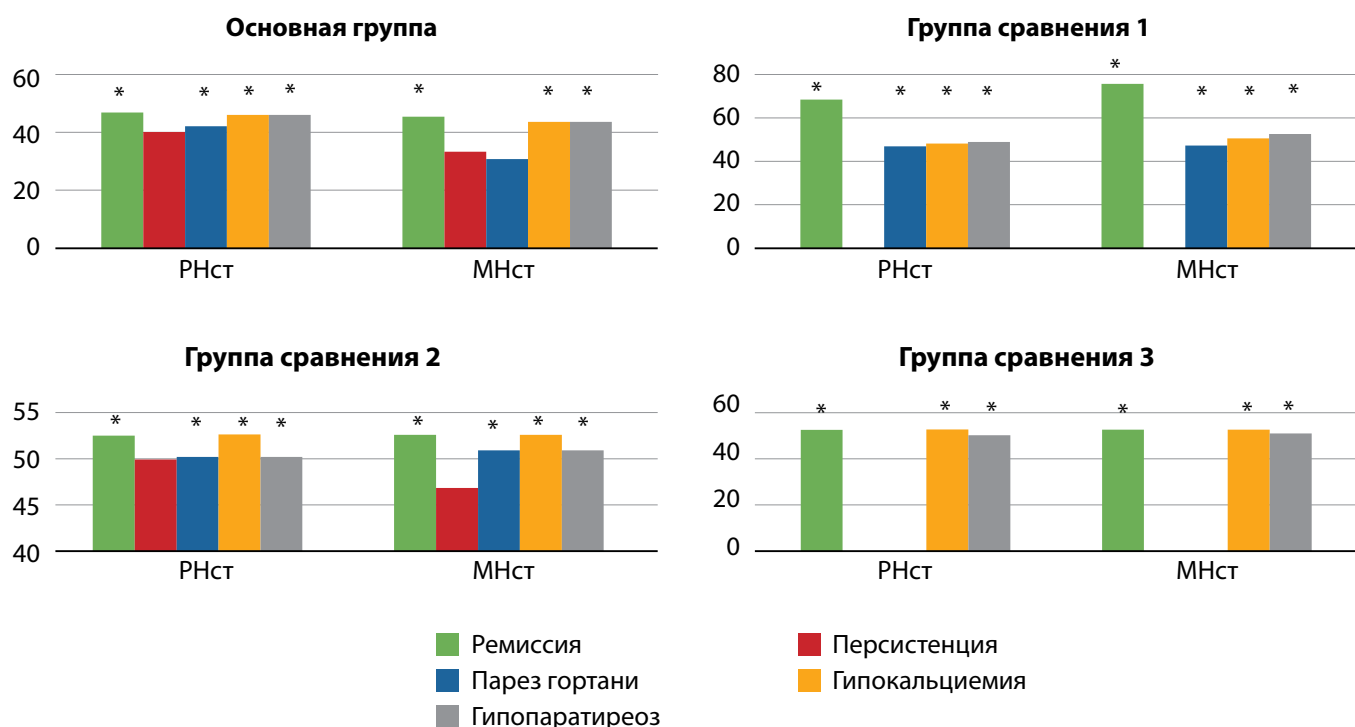


Рисунок 4. Физический и психологический компоненты здоровья пациентов после операции в зависимости от исхода и осложнений.

Примечание. Статистически значимые различия показателей до и после операции: * — $p_w < 0,05$.

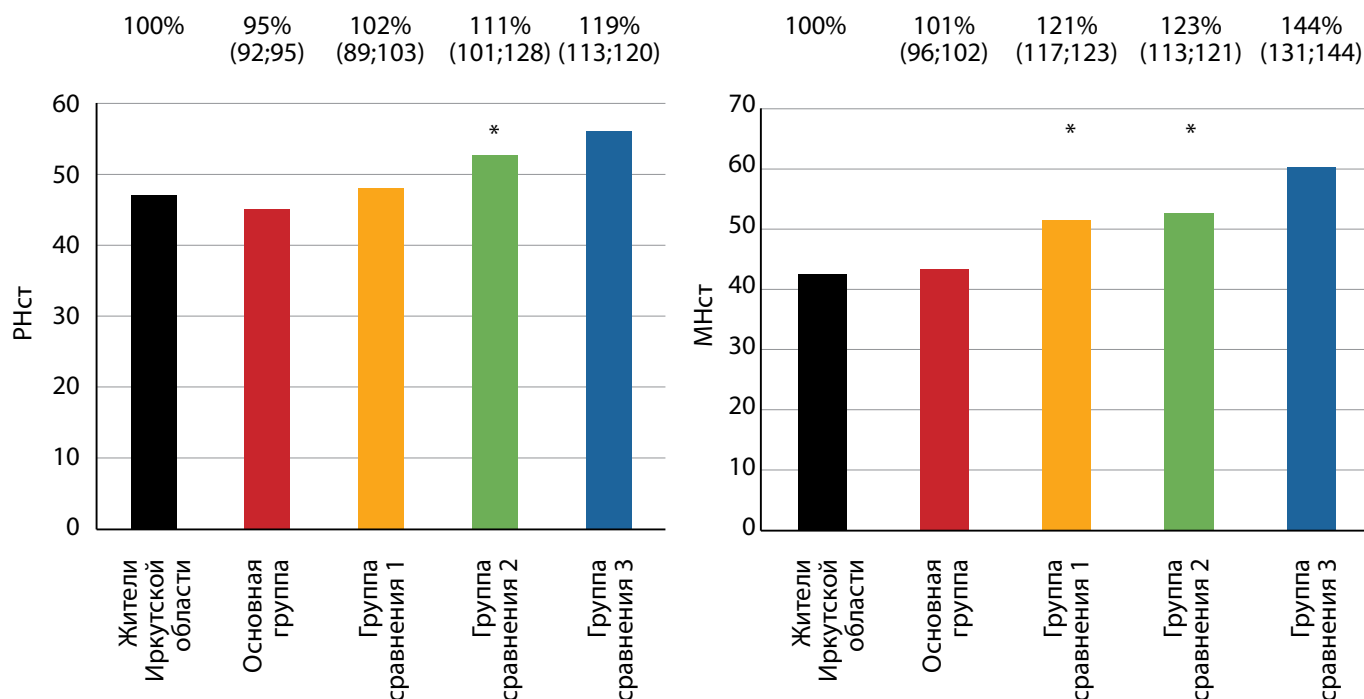


Рисунок 5. Физический и психологический компоненты здоровья пациентов в сравнении с сопоставимой по полу и возрасту выборкой жителей Иркутской области.

Примечание. Статистически значимые различия с сопоставимой по полу и возрасту выборкой жителей Иркутской области: * — $p_0 < 0,05$.

Согласно данным рисунка 4, несмотря на выявленные осложнения, компоненты здоровья пациентов всех исследуемых групп статистически значимо улучшались в случае достижения ремиссии заболевания, за исключением отсутствия улучшения психологического компонента в основной группе при выявленном парезе гортани. Персистенция заболевания — исход операции, при котором статистически значимых различий компонентов здоровья по сравнению с дооперационными значениями не выявлено.



Рисунок 6. Зависимость улучшения/ухудшения качества жизни от значения паратиреоидного гормона после операции у пациентов группы сравнения 2 с транзиторной гипопаратиреозом.

На рисунке 5 представлены физический и психологический компоненты здоровья пациентов после операции в сравнении с сопоставимой по полу и возрасту выборкой жителей Иркутской области.

На рисунке 5 показано, что оба компонента здоровья пациентов всех исследуемых групп после операции приближались к популяционным, а психологический компонент здоровья в группах сравнения 1 и 2 превосходил его.

Ухудшение КЖ по некоторым шкалам после операции установлено у 6 анкетированных пациентов: 1 из 13 в основной группе, 5 из 51 в группе сравнения 1 и 4 из 23 в группе сравнения 2.

Причиной ухудшения КЖ у одной пациентки основной группы явилось развитие персистенции после перенесенной односторонней ревизии шеи, левой верхней ПТЭ, причинами которой явились не диагностированное до операции множественное поражение ОЩЖ и ложноположительная проба интраоперационного мониторинга интактного ПТГ.

Больные, анкетированные до полугода после операции, имели послеоперационную транзиторную гипопаратиреоз (в группе сравнения 1 — 4 пациента, в группе сравнения 2 — 4). Сравнительный анализ показал, что ухудшение качества жизни установлено у 8 из 49 пациентов с гипопаратиреозом и у 2 из 51 с нормальным уровнем кальция крови ($p < 0,05$, критерий χ^2).

У пациентов группы сравнения 1 с транзиторной гипопаратиреозом значения Т-критерия в поясничных позвонках по данным остеоденситометрии составили -2,5 (-2,9; -2,5) при улучшении КЖ и -3,15 (-3,0; -3,9) при ухудшении ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

У пациентов группы сравнения 2 с транзиторной гипопаратиреозом значения ПТГ после операции составили 17,6 (11,2; 34,8) при улучшении качества жизни и 9,1 (7,0; 11,5) при ухудшении ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни) (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показывает динамику показателей КЖ пациентов с различными клиническими вариантами ГПТ и ее зависимость от срока, объема, исхода и осложнений операции.

КЖ больных ГПТ до хирургического лечения статистически значимо ниже, чем у сопоставимых по полу и возрасту жителей Иркутской области. Наибольшее снижение дооперационных показателей КЖ выявлено в группе пациентов с множественным поражением ОЩЖ при ПГПТ.

Улучшение КЖ достигнуто у 90% исследуемых пациентов. Несмотря на выявленные осложнения (транзиторная гипокальциемия, гипопаратиреоз, парез гортани), установлено улучшение послеоперационных показателей КЖ в случае достижения ремиссии заболевания. КЖ при солитарном поражении ОЩЖ у пациентов с ПГПТ улучшалось в сроке от 6 мес до 1 года после операции, при множественном поражении у больных с ПГПТ, ВГПТ и ТГПТ — в более позднем сроке. Персистенция заболевания — исход, не позволяющий статистически значимо улучшить КЖ после операции при любом виде ГПТ. Хирургическая тактика, направленная на снижение частоты персистенции при множественном поражении ОЩЖ, позволяет решить проблему улучшения КЖ больных ПГПТ.

Ухудшение КЖ по некоторым показателям обнаружено у 10% пациентов и выявлялось в сроке до полугода после операции. У пациентов с солитарным поражением ОЩЖ при ПГПТ ухудшение показателей КЖ связано с послеоперационной гипокальциемией, которая обусловлена тяжелым остеопорозом и синдромом «голодных» костей. У пациентов с ВГПТ на ЗПТ ГД ухудшение КЖ связано с послеоперационным ГПТ со снижением уровня паратиреоидного гормона ниже популяционных показателей. При дальнейшем наблюдении КЖ этих пациентов улучшалось.

Ограничения исследования

Исследование имело ряд ограничений: исследование одноцентровое и охватывает жителей одного реги-

она России; небольшой размер выборки; вторичное анкетирование было одномоментным, что обуславливает разрозненность количества больных на разных сроках после операции.

Направления дальнейших исследований

Дальнейшее исследование показателей КЖ пациентов с различными видами ГПТ на выборке больших размеров с точным ранжированием сроков вторичного и третичного анкетирования, а также с возможным сравнением показателей у жителей других регионов страны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование демонстрирует КЖ пациентов с различными клиническими вариантами ГПТ до и после хирургического лечения. Показана динамика показателей КЖ в зависимости от нозологии, объема, срока, исхода и осложнений операций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование осуществляется в соответствии с планом научно-исследовательской работы (НИР) ИНЦХТ № 063 «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии», сроки выполнения 2013–2021 гг., а также НИР: «Персонализированный подход к профилактике и коррекции полиорганной дисфункции в лечении хирургических заболеваний», сроки выполнения 2022–2026 гг.

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

Участие авторов. Ильичева Е.А. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Берсенов Г.А. — сбор материала, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи; Рой Т.А. — сбор материала, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В., и др. Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1149–1154. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV, et al. Modern problems of hyper- and hypoparathyroidism. *Therapeutic Archive*. 2021;93(10):1149–1154. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201109>
2. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94–124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94–124. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
3. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):115–125. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
4. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300–310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobreva EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300–310. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>
5. Magnabosco FF, Tavares MR, Montenegro FL. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):562–571
6. Jamal SA, Miller PD. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):64–68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.012>
7. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия у пациентов с ТХПН и трансплантацией почки в Российской Федерации, 1998–2011. Отчет Российского реестра СДБ, часть 2 // *Нефрология и диализ*. — 2014. — Т. 16. — №2. — С. 192–227. [Bikbov BT, Tomilina NA. Renal replacement therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation in Russian Federation, 1998–2011. Report of Russian RRT Registry, Part 2. *Nephrology and dialysis*. 2014;16(2):192–227. (In Russ.)).
8. Дедов И.И. *Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание* / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Dedov II. *Jendokrinologija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie*. Ed by Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)).

9. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin North Am.* 2009;89(5):1227-1239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2009.06.011>
10. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide.* Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated; 2000. P. 150.
11. Амиджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») // *Научно-практическая ревматология.* — 2008. — Т. 46. — №1. — С. 36-48. [Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective. *Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(1):36-48. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-852>
12. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36 [Интернет]. 2010. [Instrukcija po obrabotke dannyh, poluchennyh s pomoshh'ju oprosnika SF-36 [Internet]. 2010. (In Russ.)). Доступно по: <https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36.pdf>. Ссылка активна на 20.03.2023.
13. Ильичева Е.А., Рой Т.А., Михлина И.А. Показатели анкетирования взрослых лиц, проживающих на территории г. Иркутска и Иркутской области по стандартному опроснику SF-36: База данных. Свидетельство гос. регистрации базы данных №2015620339 от 20.02.2015, правообладатель ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН. [Il'icheva EA, Roj TA, Mihlina IA. Pokazateli anketirovanija vzroslyh lic, prozhivajushhih na territorii g. Irkutsk i Irkutskoj oblasti po standartnomu oprosniku SF-36: Baza dannyh. Svidetel'stvo gos. registracii bazy dannyh №2015620339 ot 20.02.2015, pravoobladatel' FGBU «NCRVH» SO RAMN (In Russ.)).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Берсенева Глеб Александрович [Gleb A. Bersenev];** SPIN-код: 1467-8503;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-8325>; e-mail: glbersenev17@gmail.com

Ильичева Елена Алексеевна, д.м.н., профессор [Elena A. Ilyicheva, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 3624-4643;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>; e-mail: lena_isi@mail.ru

Рой Татьяна Аркадьевна [Tatyana A. Roy]; SPIN-код: 5245-4374; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3273-774X>;
e-mail: t_roy@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ильичева Е.А., Берсенева Г.А., Рой Т.А. Качество жизни пациентов с гиперпаратиреозом до и после хирургического лечения // *Эндокринная хирургия.* — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 9-16. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12827>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Ilyicheva EA, Bersenev GA, Roy TA. Quality of life in patients with hyperparathyroidism before and after surgical treatment. *Endocrine surgery.* 2023;17(3):9-16. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12827>

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ

© З.С. Матвеева^{1*}, И.В. Карпатский¹, А.В. Гостимский², А.С. Кузьмичев¹, И.В. Зайцева¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Гиперкальциемический криз — тяжелое осложнение первичного гиперпаратиреоза, характеризующееся развитием выраженных нарушений водно-электролитного баланса вследствие быстрого увеличения уровня кальция крови до 3,5 ммоль/л и выше в сочетании с яркой клиникой гиперпаратиреоза и явлениями органной дисфункции. Данное осложнение диагностируют у 5% от числа больных гиперпаратиреозом. Высокая гиперкальциемия приводит к уменьшению объема циркулирующей крови из-за угнетения реабсорбции воды в почечных канальцах. Гиповолемию и потерю электролитов усугубляет многократная рвота. Гиперкальциемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз нарушают сократительную способность миокарда, проведение нервного импульса, изменяют тонус симпатической и парасимпатической нервной системы, развивается острая сердечно-сосудистая и почечная недостаточность. При отсутствии экстренной квалифицированной помощи прогноз может быть неблагоприятным. Общая летальность при гиперкальциемическом кризе достигает 60%.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Выполнено ретроспективное исследование историй болезни 546 пациентов, находившихся на лечении по поводу заболеваний околощитовидных желез в клиниках кафедры госпитальной хирургии СПбГПМУ в период с 1973 по 2022 г. Гиперкальциемия выше 3,5 ммоль/л отмечена у 14 (2,5%) больных первичным гиперпаратиреозом. Клиническая картина гиперкальциемического криза отмечена в 12 (2,2%) случаях. Возраст пациентов варьировал от 14 до 72 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 12 больных с гиперкальциемическим кризом клиническая картина имела сходство с экстренной хирургической, неврологической и почечной патологией: отмечались жалобы на интенсивные спастические боли в животе без четкой локализации, тошноту, многократную неукротимую рвоту, жажду, резко выраженную мышечную слабость, анорексию. Полиурия по мере ухудшения состояния переходила в олиго/анурию. Нарастали вялость, сонливость, адинамия, мышечная слабость. Пациенты отказывались от еды, что приводило к тяжелой белково-энергетической недостаточности. По мере прогрессирования водно-электролитных расстройств развивались гипотония, нарушения сознания вплоть до глубокой комы, острая сердечно-сосудистая недостаточность, интерстициальный отек легких.

У всех пациентов после минимально необходимого обследования, которое обязательно включало УЗИ шеи, а в некоторых случаях дополнительно МСКТ, ставился вопрос о срочном хирургическом вмешательстве. Предоперационная подготовка проводилась в условиях реанимационного отделения и начиналась с инфузионной терапии в объеме 3–5 л в сутки, необходимой для устранения гиповолемии. Объем инфузии подбирался индивидуально, для регидратации использовались кристаллоидные растворы, препараты калия и магния под контролем электролитного состава крови. Для ускорения выведения кальция с мочой дополнительно назначались петлевые диуретики, особое внимание уделялось соответствию диуреза объему инфузионной терапии. В связи со снижением скорости клубочковой фильтрации ниже 35 мл/мин/1,73 м² у 4 больных из 12 использование блокаторов костной резорбции (бисфосфонатов) для предоперационной подготовки было противопоказано. У 6 больных (наблюдения до 2004 г.) применялись препараты кальцитонина с положительным эффектом. Сроки предоперационной подготовки составляли 24–48 ч и позволили добиться снижения уровня общего кальция в среднем на 0,6±0,15 ммоль/л, нормализации уровня калия, артериального давления.

Летальный исход отмечен только в 1 наблюдении (1985 г.): пациентка находилась в неврологическом отделении, не получала адекватной терапии. Корректный диагноз был установлен ретроспективно лишь по результатам аутопсии. В остальных случаях своевременная интенсивная терапия и хирургическое вмешательство позволили добиться выздоровления пациентов. Основными проблемами послеоперационного периода являлись: острая почечная и белково-энергетическая недостаточность, электролитные расстройства, анемия, в том числе потребовавшая переливания препаратов крови. Электролитные расстройства в виде гипокалиемии, стойкой гипокальциемии потребовали парентерального и перорального введения препаратов калия и кальция.

В 4 наблюдениях причиной криза был рак околощитовидных желез, у остальных удалены доброкачественные паратиреоидные опухоли.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Гиперкальциемический криз у больных с опухолями околощитовидных желез требует интенсивной предоперационной подготовки, включающей коррекцию водно-электролитных расстройств с последующим удалением новообразований околощитовидных желез в срочном порядке. Развитие почечной и белково-энергетической недостаточности, электролитный дисбаланс могут осложнить течение послеоперационного периода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; гиперкальциемический криз; алгоритм диагностики и лечения.

ЦИТИРОВАТЬ:

Матвеева З.С., Карпатский И.В., Гостимский А.В., Кузьмичев А.С., Зайцева И.В. Гиперкальциемический криз: клиническая картина и периоперационное ведение // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 17-18. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12828>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Matveeva ZS, Karpatskij IV, Gostimskij AV, Kuz'michev AS, Zajceva IV. Hypercalcemic crisis: clinical picture and perioperative management. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):17-18. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12828>

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОСТОЯННОГО НЕЙРОМОНИТОРИНГА ГОРТАННЫХ НЕРВОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ У ПАЦИЕНТОВ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

© О.В. Еселевич*, В.А. Маньковский

КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск

ОБОСНОВАНИЕ. Выполнение хирургического вмешательства на щитовидной железе сопряжено с риском повреждения возвратных и наружной ветки верхнего гортанных нервов. Односторонний парез голосовой складки может стать причиной проблем, связанных с изменениями голоса, особенно у лиц голосо-речевых профессий. Из других проявлений одностороннего пареза голосовой складки следует отметить дисфагию и склонность к аспирации. Двусторонний парез голосовой складки приводит к нарушению дыхания и может потребовать выполнения трахеостомии после операции. Необходимость безопасных хирургических вмешательств на щитовидной железе в клинической практике мало у кого вызывает сомнения. Визуализация возвратного гортанного нерва во время операции считается «золотым стандартом» профилактики его повреждения. Однако применение постоянного интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) в отличие от переменного позволяет максимально снизить риск повреждения возвратного гортанного нерва за счет непрерывного определения амплитуды и латентного периода потенциалов блуждающих нервов.

ЦЕЛЬ. Поделиться опытом введения новой технологии, оценить результаты применения постоянного мониторинга гортанных нервов при хирургических вмешательствах на щитовидной железе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С апреля 2021 г. по июль 2023 г. в хирургическом отделении №2 Красноярской Краевой клинической больницы было выполнено 1620 операций на щитовидной железе, из них 132 вмешательства выполнены с применением постоянной нейронавигации возвратных гортанных нервов и наружной ветки верхних гортанных нервов. С обеих сторон операция выполнена у 123 пациентов, с одной стороны — у 9 пациентов, что практически составило 255 случаев применения методики. Показаниями к проведению постоянного ИОНМ были рак щитовидной железы — 91 пациент, шейно-медиастинальный зоб больших размеров — 22 пациента, рецидив зоба — 9 пациентов, 10 пациентов — представители «голосовых» профессий. При ларингоскопии исходный односторонний парез гортани был у 11 пациентов (3 — послеоперационный, 4 — у пациентов с выраженным смещением органов шеи, 5 — у пациентов с раком щитовидной железы).

С целью проведения ИОНМ использовали нейромонитор C2 (Inomed, Germani), ларингеальный электрод, закрепленный на эндотрахеальную трубку размером от 7 до 9 мм, стимуляционный дельта-электрод, накладываемый на блуждающий нерв с соответствующей стороны. Для стимуляции гортанных нервов применяли два вида зондов, монополярный и биполярный — вильчатый. Во время операции регистрировали и протоколировали максимальную амплитуду и латентность электромиографического (ЭМГ) сигнала с гортанных и блуждающих нервов в соответствии с протоколом ИОНМ. Использовали силу тока в 2мА. Различали два типа потери сигнала: сегментарный и глобальный.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Согласно протоколу ИОНМ, нами регистрировались величины амплитуды и латентности в отведениях V1, R1, R2, V2. В соответствии с литературными данными латентность левого блуждающего нерва была больше по сравнению с латентностью правого блуждающего нерва. В 15 случаях отмечено «комбинированное событие», т.е. регистрация одновременного снижения амплитуды (более 50% от начальной) и увеличение латентности (более чем на 10% от начальной), что позволило своевременно хирургу отреагировать на сигнал монитора, остановить хирургические действия, уменьшить тракцию щитовидной железы, разобраться в причине, одномоментно дожидаться восстановления сигнала и продолжить операцию, тем самым предупредив развитие постоянного пареза гортани. В группе из 11 пациентов с наличием предоперационного одностороннего пареза гортани у 10 пациентов удалось избежать изменений в контралатеральной голосовой связке, и соответственно, двустороннего пареза. У 1 пациента в случае распространенности онкопроцесса был зарегистрирован сегментарный тип потери сигнала, который привел к двустороннему парезу, неполному, без наложения трахеостомы. У 7 пациентов наблюдалась неправильная работа ИОНМ в начале операции в виде полного отсутствия ЭМГ-сигнала, что связано с введением миелорелаксантов анестезиологом и потребовало ожидания до 20–30 минут до полного восстановления работы сигнала ЭМГ. Односторонний сегментарный тип потери сигнала наблюдался у 2 пациентов с раком щитовидной железы на момент проведения центральной лимфодиссекции и был восстановлен через 7–10 минут после прекращения манипуляции с возвратным гортанным нервом, что в послеоперационном периоде по данным ларингоскопии было зафиксировано как неполный односторонний парез гортани. Осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы периоперационно не наблюдалось.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Использование постоянного нейромониторинга гортанных нервов при операциях на щитовидной железе позволяет хирургу в режиме реального времени профессионально реагировать на изменение сигнала ЭМГ и предотвращать развитие пареза гортани у пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *постоянный нейромониторинг; хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы; парез гортани.*

ЦИТИРОВАТЬ:

Еселевич О.В., Маньковский В.А. Опыт применения постоянного нейромониторинга гортанных нервов при операциях на щитовидной железе у пациентов в Красноярском крае // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 19-20. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12829>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Eselevich OV, Man'kovskij VA. Experience in the use of continuous neuromonitoring of the laryngeal nerves during thyroid surgery in patients in the Krasnoyarsk region. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):19-20. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12829>

ПРОТОТИП ХИРУРГИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТА «ТУННЕЛЕР УНИВЕРСАЛЬНЫЙ» ДЛЯ ВНЕПРОЕКЦИОННЫХ ТИРЕОИД- И ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИЙ

© М.Б. Салиба*, И.А. Лычагин, А.В. Егоров, Л.И. Ипполитов, С.П. Ветшев, К.К. Попов

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Прогресс в современной хирургии, увеличивающееся число малоинвазивных операций, широкий спектр доступов к щитовидной и околощитовидным железам, позволяющие минимизировать травматичность вмешательства, требуют усовершенствования этапов операции. Одним из важных этапов внепроекционных доступов является формирование рабочего субплатизмального пространства. В имеющемся хирургическом наборе специального инструмента для данного этапа не существует. Востребованность в данном инструменте стала основанием для оригинальной разработки новой модели на ЭВМ и 3D-принтере.

Назначение научно-технического продукта (изделия и т.п.). Инструмент «туннелер универсальный» необходим для формирования подкожного туннеля (хирургического доступа) к щитовидной и околощитовидным железам из полости рта. Разрабатываемый прототип продукта позволит упростить введение в область операции эндоскопических инструментов.

Хирургическое изделие «туннелер универсальный» будет применяться на базе университетских клиник Сеченовского университета. Эффективность его применения будет отражена в результатах научных исследований.

Алгоритм проведения операции с туннелером универсальным.

- Процесс туннелирования в субплатизмальном слое.
- После разреза слизистой оболочки в нижнем своде преддверия рта и раздвижения правой и левой подбородочных мышц латерально выполняется формирование первичных каналов на передней поверхности шеи в субплатизмальном слое.
- Туннелер, удерживаемый одной рукой, проводится через разрез слизистой оболочки и между правой и левой подбородочными мышцами к подбородочному выступу. Далее, огибая подбородочный выступ, туннелер проводится в подподбородочный треугольник. Далее, поступательными движениями, по срединной линии инструмент проводится от подбородочной области до яремной вырезки грудины, в субплатизмальном слое. Изменяя направление туннелера в плоскости воображаемого треугольника с вершиной в области разреза слизистой, формируются дополнительные каналы билатерально, по направлению к медиальным краям правой и левой грудино-ключично-сосцевидных мышц.
- Продвижение бука в субплатизмальном слое контролируется зрением и второй (свободной) рукой путем его пальпации через кожу.
- После формирования нескольких первичных каналов в субплатизмальном слое туннелер извлекается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представлена 3D-модель «туннелер универсальный». Новаторским решением реализуемого проекта является улучшенный вариант изделия. С помощью разрабатываемого продукта формирование субплатизмального рабочего поля станет безопаснее, так как новая конструкция с дополнительной рукояткой и специальной рабочей частью предоставит дополнительное удобство при диссекции тканей. Предлагаемая модель позволит минимизировать риск повреждения важных анатомических структур, сократить время, затрачиваемое на выполнении доступа, на 50%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туннелер универсальный; эндоскопическая тиреоидэктомия; эндоскопическая паратиреоидэктомия; трансоральные эндоскопические вмешательства; NOTES технологии.

ЦИТИРОВАТЬ:

Салиба М.Б., Лычагин И.А., Егоров А.В., Ипполитов Л.И., Ветшев С.П., Попов К.К. Прототип хирургического инструмента «Туннелер универсальный» для внепроекционных тиреоид- и паратиреоидэктомий // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 21. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12830>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Saliba MB, Lychagin IA, Egorov AV, Ippolitov LI, Vetshev SP, Popov KK. Prototype of the "Universal Tuneller" surgical instrument for extra-projection thyroid- and parathyroidectomies. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):21. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12830>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ГЕОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА У НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

© А.Ф. Караева^{1*}, М.А. Овчинникова², А.Т. Минатулаева¹, М.С. Азбалаева¹, Ш.К. Салихов³, М.А. Яхияев³

¹Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, Махачкала, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

³Прикаспийский институт биологических ресурсов, Махачкала, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Рост числа заболеваний при нынешнем ухудшении экологической обстановки требует особого контроля над состоянием здоровья населения. Для этого необходимы данные о причинах заболевания, способах диагностики, профилактики и лечения патологии. В развитии эндемического зоба населения Дагестана, кроме недостаточности йода, имеют значение концентрации в почвах республики Zn, Cu, Mn, Co.

ЦЕЛЬ. Изучение геохимической роли Zn, Cu, Mn, Co в развитии эндемического зоба населения Республики Дагестан и поиск путей его эффективной коррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Источником показателей числа пациентов с патологией эндемического зоба населения Дагестана были данные республиканского медицинского информационно-аналитического центра Минздрава РД. Содержание Zn, Cu, Mn, Co в почвах установлено методом атомно-абсорбционной спектроскопии на AAS ЭТА Hitachi 170-70 (Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Сравнительное соотношение содержания Zn, Cu, Mn, Co в почвах Дагестана с числом больных эндемическим зобом указывает на то, что имеется закономерность в распространении этой эндемии. Чем ближе к норме, т.е. выше уровни Zn, Cu, Co и ниже Mn, тем уровень распространения эндемического зоба среди населения ниже. Количество пораженных эндемическим зобом пациентов составляет по районам: в Кизлярском — 1,53%; в Кизилюртовском — 3,55%; в Хасавюртовском — 3,87%; в Бабаюртовском — 5,7% на что пропорционально влияет концентрация исследованных микроэлементов в почвах. Количество заболевших за год (заболеваемость) пациентов значительно возросло и составило по районам: в Кизлярском — 0,25%; в Кизилюртовском — 0,93%; в Хасавюртовском — 1,43%; в Бабаюртовском — 2,05%, что также соотносится с концентрацией микроэлементов в почвах. Таким образом, только за 2004 г., число больных эндемическим зобом увеличилось по районам: в Кизлярском — на 16,34%; в Кизилюртовском — 26,20%; в Хасавюртовском — 36,95%; в Бабаюртовском — 35,97%. Эти данные свидетельствуют об увеличении числа больных эндемическим зобом и дальнейшей тенденции заболеваемости к росту, несмотря на то, что проводилась профилактика йоддефицита. В этиологии эндемического зоба, помимо йода, принимают участие Zn, Cu, Mn, Co, влияющие на функционирование щитовидной железы. Обнаружена высокая положительная корреляционная связь с Mn и высокая отрицательная — с Zn, Cu, Co с патологией эндемического зоба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Содержание элементов в рационе человека предопределено геохимической ситуацией на территории, на которой были выращены продукты питания. Для жителей развитых стран присуще употребление в пищу продуктов, поставляемых из других регионов, что снижает воздействие на человека геохимических особенностей местности. Альтернативой является обогащение микронутриентами пищевых продуктов массового потребления промышленного производства. Проведенные исследования, указывающие на корреляцию степени дефицита меди, цинка, кобальта, избытка марганца с тяжестью эндемии зоба, рекомендации помогут изучению этиологии йоддефицитных заболеваний в республике и научному подходу в планировании профилактических мероприятий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндемический зоб; республика Дагестан; содержание элементов в почве.

ЦИТИРОВАТЬ:

Караева А.Ф., Овчинникова М.А., Минатулаева А.Т., Азбалаева М.С., Салихов Ш.К., Яхияев М.А. Геохимические предпосылки формирования эндемического зоба у населения Республики Дагестан // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 22. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12831>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Karaeva AF, Ovchinnikova MA, Minatulaeva AT, Azbalaeva MS, Salikhov ShK, Yahiyaev MA. Geochemical prerequisites for the formation of endemic goiter in the population of the republic of Dagestan. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):22. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12831>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ И ПАРАЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГКБ ИМ. С.С. ЮДИНА

© Е.В. Янгуразова*, Б.Б. Орлов, Д.С. Гавруков

ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина», Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Патология щитовидной железы (ЩЖ) сохраняет лидирующие позиции среди эндокринопатий на протяжении многих лет. Количество пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении по поводу патологий ЩЖ, по-прежнему крайне высоко. Благодаря использованию нейромониторинга в последние годы удалось достаточно обезопасить пациентов от возможных осложнений, связанных с травматизацией возвратного гортанного нерва. Использование эндовидеохирургических методик в эндокринной хирургии дало возможность улучшить эстетический эффект подобных операций. Однако до сегодняшнего дня цифры послеоперационных осложнений в хирургии щитовидной железы остаются на прежнем уровне. Хирургические вмешательства на щитовидной железе связаны с рядом осложнений, таких как повреждение ВГН, кровотечение, гипопаратиреоз, рецидив заболевания.

В настоящее время в практику внедрено много способов эндоскопического вмешательства на щитовидной железе, но как это сделать безопасно и качественно, остается вопросом.

Исходя из вышесказанного, становится очевидно, что в настоящий момент нет строго стандартизированных протоколов при хирургической эндоскопии щитовидной железы.

ЦЕЛЬ. Оценить первые результаты собственных эндоскопических вмешательств у пациентов с заболеваниями щитовидной и паращитовидной желез с применением стандартизации «chek point».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В ГКБ им. С.С. Юдина с января 2022 г. по июль 2023 г. с помощью эндоскопической техники выполнено 110 гемитиреоидэктомий, 10 тиреоидэктомий и 15 селективных паратиреоидэктомий по поводу доброкачественных новообразований щитовидной и паращитовидных желез. Всем пациентам в предоперационном периоде было выполнено УЗИ, ТАПБ + ЦИ (при патологии щитовидной железы), исследован гормональный фон. На догоспитальном этапе создавали дооперационное моделирование лечения больного. Интраоперационно заполняли «chek point» листы, проводили нейромониторинг гортанных нервов. В послеоперационном периоде по стандартам лечения выполняли исследование гормонального фона, уровня Са, ларингоскопию. При выписке планировали диспансерное наблюдение. Лечение больных на всех этапах происходило строго по стандартам, сформированным в листах контроля, на основании клинических рекомендаций 2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Среднее время операции составляло при эндоскопических гемитиреоидэктомиях 80,6 мин, при эндоскопических парааденомэктомиях — 60,5 мин. С ростом количества выполненных операций происходило уменьшение длительности оперативных вмешательств.

В пяти случаях у пациенток после тиреоидэктомии отмечены серомы объемом до 20 мл в послеоперационном периоде, которые потребовали пункционных вмешательств (однократно). Других осложнений выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

1. Эндоскопические вмешательства на щитовидной и паращитовидных железах из аксиллярного доступа являются безопасным методом оперативного вмешательства, а неоспоримым преимуществом данного метода является косметический результат.
2. Элементы безопасной хирургии заключаются в стандартизации всех этапов хирургической помощи.
3. Интраоперационные «chek point» листы нацеливают хирурга на правильное, стандартное проведение хирургического пособия. Кроме того, обучающийся хирург легко запоминает алгоритм правильного хода операции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемитиреоидэктомия; паратиреоидэктомия; трансаксиллярный доступ.

ЦИТИРОВАТЬ:

Янгуразова Е.В., Орлов Б.Б., Гавруков Д.С. Эндоскопический опыт лечения пациентов с патологией щитовидной и паращитовидной железы в ГКБ им. С.С. Юдина // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 23. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12832>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Jangurazova EV, Orlov BB, Gavrukov DS. Endoscopic experience of treatment of patients with thyroid and parathyroid gland pathology at S.S. Yudin State Clinical Hospital. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):23. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12832>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

© Г.Р. Айзетуллова^{1,2}, В.Ф. Осипов^{1,2}, В.А. Кичигин³

¹БУ «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия

²Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

³ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей», Чебоксары, Россия

Перспективно изучены антропометрические данные, показатели лабораторных и инструментальных обследований у 80 пациентов с первичным гиперпаратиреозом, которые проходили лечение в БУ «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии. Проведена оценка качества жизни всех пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) до и после оперативного лечения по двум опросникам: опроснику SF-36 и стандартизированному опроснику качества жизни больных ПГПТ — PHQoL, адаптированной русской версии опросника качества жизни при ПГПТ. В результате исследования установлено, что ПГПТ является заболеванием с низким уровнем выявляемости из-за низкой осведомленности практических врачей, поэтому зачастую от момента возникновения заболевания до установления диагноза проходит до 10 лет. Необходимо внедрить скрининговые программы по определению уровня кальция в крови. ПГПТ представляет медицинскую и экономическую значимость, что толкает нас к более пристальному вниманию к данному заболеванию, созданию регистра больных ПГПТ. Изучение качества жизни до и после хирургического лечения позволяет оценить субъективное состояние пациента, а также способствует пациентоориентированному подходу при ведении больных с ПГПТ. Стандартизированный опросник для оценки качества жизни при гиперпаратиреозе — PHQoL, его адаптированная и валидизированная русская версия является надежным методом изучения качества жизни до и после оперативного лечения больных ПГПТ, а также оценки эффективности хирургического лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; опросник SF-36; стандартизированный опросник PHQoL; качество жизни.

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN THE CHUVASH REPUBLIC

© Guzel R. Aizetullova^{1,2*}, Vladimir F. Osipov^{1,2}, Vadim A. Kichigin³

¹Republican Clinical Hospital for War Veterans of the Ministry of Health of Chuvashia, Cheboksary, Russia

²I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

³GAU DPO Institute of Advanced Medical Training, Cheboksary, Russia

Anthropometric data, indicators of laboratory and instrumental examinations were prospectively studied in 80 patients with primary hyperparathyroidism who were treated at the Republican Clinical Hospital for War Veterans of the Ministry of Health of Chuvashia. The quality of life of all patients with primary hyperparathyroidism was assessed before and after surgical treatment using two questionnaires: the SF-36 questionnaire and the standardized quality of life questionnaire for patients with PGPT — PHQoL, an adapted Russian version of the quality of life questionnaire for primary hyperparathyroidism. As a result of the study, primary hyperparathyroidism was found to be a disease with a low level of detectability due to low awareness of practitioners, therefore, it often takes up to 10 years from the onset of the disease to diagnosis. It is necessary to introduce screening programs to determine the level of calcium in the blood. The disease primary hyperparathyroidism is of medical and economic importance, which pushes us to pay closer attention to this disease, to create a register of patients with primary hyperparathyroidism. Assessment of the quality of life before and after surgical treatment makes it possible to assess the subjective state of the patient, and also contributes to a patient-oriented approach in the management of patients with PGPT. The standardized questionnaire for assessing the quality of life in hyperparathyroidism- PHQoL, its adapted and validated Russian version is a reliable method for studying the quality of life before and after surgical treatment of patients with PGPT, as well as for evaluating the effectiveness of surgical treatment.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; SF-36 questionnaire; standardized PHQoL questionnaire; quality of life.

ОБОСНОВАНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — это эндокринное заболевание, которое обусловлено формированием очага автономной гиперпродукции паратгормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови в результате первичной патологии параситовидных желез:

аденомы или гиперплазии одной или нескольких желез [1]. Избыточная секреция ПТГ способствует значительному повышению концентрации кальция в сыворотке крови [2]. Эпидемиологические исследования, проведенные в странах западной Европы и Северной Америки, показали, что ПГПТ занимает 3-е место после сахарного диабета и патологии щитовидной железы среди эндокринных заболеваний [3].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Эндокринная хирургия. 2023;17(3):24-29

doi: <https://doi.org/10.14341/serg12833>

Endocrine surgery. 2023;17(3):24-29



В Российской Федерации распространенность ПГПТ составляет 1% среди взрослого населения [1]. Низкий уровень выявляемости заболевания можно объяснить многогранностью симптоматики и, к сожалению, низкой осведомленностью практических врачей, поэтому зачастую от момента возникновения заболевания до установления диагноза проходит до 10 лет [4].

В последнее время клиническая картина ПГПТ изменилась: так, если ранее заболевание, как правило, диагностировалось у пациентов с тяжелыми поражениями почек и костей, то сейчас все чаще выявляется при выявлении лабораторных изменений, а именно при биохимическом и гормональных исследованиях [5]. Учитывая, что данный процент представляет большой пул пациентов, большое значение для диагностики ПГПТ имеют лабораторные методы исследования [4].

ПГПТ характеризуется устойчивым выражением: «кости, камни, стоны», отражающим основные проявления заболевания. В патологический процесс вовлекаются различные органы и системы, в первую очередь ответственные за фосфорно-кальциевый обмен, что приводит к существенному ухудшению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти [3]. Можно выделить костную форму (остеопоротическую), висцеропатическую (с преимущественным поражением почек, желудочно-кишечного тракта), смешанную и субклиническую [6]. В Российской Федерации не внедрены скрининговые программы по определению уровня кальция в крови. За рубежом внедрены проекты по скринингу кальция крови, что позволяет обнаружить высокий удельный вес бессимптомной формы ПГПТ — 50–80%. Результаты данных процессов позволили судить, что ПГПТ — медленно прогрессирующее заболевание и в течение ряда лет может оставаться на бессимптомной (субклинической) стадии [7, 8]. По данным авторов И.И. Дедова, Н.Г. Мокрышевой, в России преобладает манифестная форма ПГПТ, она выявляется в 67% случаев [6, 9].

Также встречается и мягкая форма заболевания, то есть асимптомная или малосимптомная форма ПГПТ. При любой форме заболевания возникают жалобы, клинические проявления со стороны органов и систем, ухудшающие качество жизни пациентов [10, 11].

На сегодняшний день наиболее оптимальным и радикальным видом лечения ПГПТ считается оперативное лечение [12]. Удаление одной или нескольких аденом паращитовидной железы приводят к улучшению качества жизни [13, 14]. Изучение качества жизни до и после хирургического лечения позволяет оценить субъективное состояние пациента, а также способствует пациентоориентированному подходу при ведении больных с ПГПТ. Существует общий опросник SF-36 для оценки качества жизни, а также стандартизированный опросник для оценки качества жизни при гиперпаратиреозе — RHQoL [15]. Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов и 8 шкал: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье. Оценка ведется по суммированию баллов по шкалам: чем выше баллы, тем выше показатель качества жизни пациента. Опросник RHQoL содержит 16 вопросов, из них 9 относятся к физическому функционированию, 7 — к эмоциональному функцио-

рованию. Представлены варианты ответов в виде баллов по шкале Ликерта для оценки состояния пациента. Для оценки результата исследования суммируют баллы с помощью процедуры стандартизации. Чем выше полученная сумма баллов, тем выше уровень качества жизни пациента. И.Н. Гладкова и соавт. адаптировали и валидизировали русскую версию опросника RHQoL, а также апробировали его в популяции больных ПГПТ с целью его дальнейшего применения в клинической практике [12]. В настоящее время, по данным литературных источников, качество жизни пациентов является недостаточно изученной проблемой и требует дальнейшего исследования для оценки мониторинга состояния пациентов после оперативного лечения и эффективности хирургического лечения [16].

ПГПТ представляет медицинскую и экономическую значимость, что толкает нас к более пристальному вниманию к данному заболеванию, созданию регистра больных ПГПТ, актуализации ранней диагностики и лечения, а также изучению качества жизни до и после оперативного лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить качество жизни пациентов с ПГПТ до и после оперативного лечения по опроснику SF-36 и стандартизированному опроснику для оценки качества жизни при гиперпаратиреозе — RHQoL, адаптированной и валидизированной русской версии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное изучение качества жизни у 80 пациентов с ПГПТ, которые проходили лечение в БУ «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии (Госпиталь) с 2021 по 2023 г.

У пациентов изучены антропометрические данные, показатели лабораторных обследований: ПТГ до и непосредственно после оперативного лечения, уровни общего и ионизированного кальция до и после оперативного лечения; 25 гидроксивитамина D (25(OH)D), фосфора до и после оперативного лечения, щелочной фосфатазы? скорости клубочковой фильтрации по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м²; данные инструментальных обследований: УЗИ щитовидной и околощитовидной желез, УЗИ органов брюшной полости и почек, фиброгастродуоденоскопии, сцинтиграфии органов шеи с контрастированием; рентгеновской денситометрии для оценки минеральной плотности костей; а также гистологического исследования операционного материала. Общая характеристика и диапазон показателей представлены в таблице 1.

Пациенты разделены на две группы (табл. 2): с манифестной формой заболевания и асимптомной. Пациенты с манифестной формой заболевания разделены на пациентов с висцеральной (поражения желудочно-кишечного тракта, поражения органов мочеполовой системы), костной и смешанной (костная+ висцеральная) формами.

Всем пациентам было проведено оперативное лечение: удаление одной или нескольких аденом паращитовидной железы. С 2023 г. операции проводились с использованием нейромониторинга для оценки целостности нерва при проведении манипуляций в области возвратного гортанного нерва и профилактики нарушений функции гортанных

Таблица 1. Общая характеристика показателей

Параметры	Значение показателей
Возраст, лет	55 [33–78]
Возраст старше 55 лет, n (%)	53 (62,25)
Женщины, n (%)	74 (93,67)
Мужчины, n (%)	5 (6,23)
Индекс массы тела, кг/м ²	-
Длительность заболевания, годы.	10,1 [0,25–20]
Остеопороз, n (%)	34 (42,5)
Патологические переломы, n (%)	24 (30)
Остеодистрофии, n (%)	-
Мочекаменная болезнь, n (%)	22 (27,5)
Желчнокаменная болезнь, n (%)	23 (28,75)
Язвенная болезнь, n (%)	14 (17,5)
Эрозивные гастриты и рефлюкс-эзофагиты в обострении, n (%)	35 (43,75)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	63 (78,75)
Сахарный диабет, n (%)	6 (7,5)
Размер аденомы, см	29 [3–55]
ПТГ, пг/мл	699,1 [12,19–1386]
Кальций общий, ммоль/л	3,15 [2,2–4,11]
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,72 [1,1–2,35]
Фосфор, ммоль/л	1,02 [0,43–1,6]
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	81 [55–107]
СахР, ммоль ² /л ²	-
25(ОН)D, нг/мл	56,2 [11,4–101]

Таблица 2. Расчетные показатели в зависимости от формы протекания заболевания

Показатель	Манифестная форма ПГПТ (n = 50)	Асимптомная ПГПТ (n = 29)
Возраст, лет	56 [34–78]	50 [33–67]
Женщины, n (%)	48 (96)	26 (90)
Мужчины, n (%)	2 (4)	3 (10)
Индекс массы тела, кг/м ²	-	-
Длительность заболевания, годы.	9,5 [0,08–9,54]	10,04 [0,08–20]
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	37 (74)	26 (90)
Сахарный диабет, n (%)	4 (8)	4 (13,7)
T-критерий L ₁ -L _{IV} , SD	-2,45 [-4,1...-0,8]	-3,53 [-6,4...-0,67]
T-критерий Neck, SD	-1,8 [-2,9...-0,7]	-2,25 [-3,8...-0,7]
T-критерий Radius 33%, SD	-2,75 [-4,7...-0,8]	-2 [-3,9...-0,1]
Размер аденомы, см	2,9 [0,3–5,5]	2,5 [0,3–4,8]
ПТГ, пг/мл	699,1 [12,19–1386]	164,85 [19,7–310]
Кальций общий, ммоль/л	2,9 [2,2–3,6]	3,1 [2,26–4,11]
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,75 [1,21–2,3]	1,72 [1,1–2,35]
Фосфор, ммоль/л	1,015 [0,43–1,6]	0,99 [0,57–1,42]
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	80 [56–104]	81 [55–107]
СахР, ммоль ² /л ²	-	-
25(ОН)D, нг/мл	59 [17–101]	43,7 [11,4–76]

нервов. Послеоперационных осложнений в виде нарушения целостности гортанного нерва/пареза голосовых связок, стойкого послеоперационного гипопаратиреоза, кровотечений не наблюдалось ни у одного пациента.

Проведена оценка качества жизни всех пациентов с ПГПТ до и после оперативного лечения по двум опросникам: опроснику SF-36 и по стандартизированному опроснику качества жизни больных ПГПТ — RHQoL, адаптированной русской версии опросника качества жизни при ПГПТ. Все пациенты заполняли опросники SF-36 и стандартизированный опросник RHQoL до оперативного лечения, а также через 6 мес после оперативного лечения. Перед проведением опроса пациентов получали их согласие на участие в исследование и оценивали способность самостоятельно заполнить опросники. Статистический анализ данных проводился с использованием программы STATISTICA 10.0, с использованием критерия Манна–Уитни для межгруппового сравнения и критерия Вилкоксона для оценки изменений в динамике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что ПГПТ болеют преимущественно женщины, мужчин — 5 (6,25%), женщин — 75 (93,75%). Возраст пациентов варьировал от 33 до 78 лет, 75% больных были старше 55 лет. Стаж болезни составил от 3 мес до 13 лет, что свидетельствует о низкой выявляемости пациентов с ПГПТ. У 67 (83,75%) пациентов наблюдалась одна аденома паращитовидной железы, у 12 (15%) — две аденомы, у одного — 3 (1,25%) аденомы паращитовидной железы. У 30 пациентов (37,5%) наблюдалась асимптомная форма заболевания, у 62,5% — манифестная форма ПГПТ.

Диагноз ПГПТ устанавливался согласно действующим клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных лабораторных и инструментальных исследований. Так, у 57 (71,3%) пациентов наблюдаются костные поражения в виде патологических переломов костей, суставов, позвоночника, уменьшения роста, из которых у 33 (41,25%) имеется остеопороз, что подтверждается данными денситометрии (78 пациентам из 80 была выполнена денситометрия). У 12 (15%) пациентов отмечалась патология органов ЖКТ в виде язвенной болезни (12 пациентов — 15%), у 22 (27,5%) — в виде эрозий желудка, у 23 (28,75%) — в виде желчнокаменной болезни; у 15 пациентов (18,75%) была мочекаменная болезнь. У 21 (26,3%) пациента имеет место смешанная форма. Также проводили анализ клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений обмена глюкозы и сахарного диабета, у 64 (80%) больных имели место нарушения сердечно-сосудистой системы и у 8 (10%) — подтвержденный сахарный диабет, что, по данным авторов зарубежной литературы [17, 18], также является характерными признаками ПГПТ.

Согласно классификации, пациенты были разделены на группы с нормокальциемической формой, когда уровень кальция варьировал в пределах нормы, что наблюдалось у 17 пациентов (21,25%), и гиперкальциемической (63 пациента — 78,75%). Повышенный уровень кальция в крови свидетельствует о том, что необходим скрининг на кальций для лучшей выявляемости пациентов с ПГПТ. Уровень обще-

го кальция при гиперкальциемическом варианте течения заболевания варьировал от 2,67 до 4,11 ммоль/л, уровень ионизированного кальция — от 1,36 до 2,35 ммоль/л. Следует отметить, что уровень кальция приходил в норму после оперативного лечения в первые 3–5 сут.

Выделена выраженная форма ПГПТ у 66 пациентов (82,5%) и мягкая форма — у 14 пациентов, что составило 17,5%. При анализе лабораторных данных стоит отметить, что уровень ПТГ до оперативного лечения был в диапазоне от 12,14 пг/мл до 1386 пг/мл, 3 пациентов из 80 уровень ПТГ до оперативного лечения был выше 1000 пг/мл, следует также отметить, что ПТГ был выше в группе пациентов с манифестной формой заболевания, с множеством клинических проявлений, а также обязательно наличием остеопороза и патологических переломов.

У всех пациентов в первые 3 сут после оперативного лечения уровень ПТГ приходил в норму. Начиная с августа 2022 г. нами было введено интраоперационное определение уровня ПТГ после удаления аденомы (аденом) паращитовидной железы. Данное исследование проводилось на базе нашего учреждения, операция завершалась только после получения результата анализа на ПТГ с достоверным приходом уровня ПТГ в норму. Определение уровня 25 гидроксивитамина D (25(OH)D) проведено 75 пациентам из 80, и оно свидетельствует о том, что только у 23 больных (28,75%) уровень витамина D был в пределах нормы, у 52 пациентов (69,3%) наблюдался дефицит витамина D. Уровень витамина D был в пределах нормальных цифр в группе пациентов с асимптомной формой заболевания.

Показатели качества жизни по двум опросникам в общей группе, группе с нормокальциемическим и гиперкальциемическим вариантами течения ПГПТ представлены соответственно в таблицах 3, 4, 5.

На основании полученных данных можем сказать, что оперативное лечение является оптимальным видом лечения при ПГПТ. Качество жизни пациентов улучшается уже через год после проведенного оперативного лечения по всем показателям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. ПГПТ является заболеванием с низким уровнем выявляемости из-за низкой осведомленности практических врачей, поэтому зачастую от момента возникновения заболевания до установления диагноза проходит до 10 лет.
2. Необходимо внедрить скрининговые программы по определению уровня кальция в крови
3. ПГПТ представляет медицинскую и экономическую значимость, что толкает нас к более пристальному вниманию к данному заболеванию, созданию регистра больных ПГПТ.
4. Изучение качества жизни до и после хирургического лечения позволяет оценить субъективное состояние пациента, а также способствует пациентоориентированному подходу при ведении больных с ПГПТ.
5. Стандартизированный опросник для оценки качества жизни при гиперпаратиреозе — RHQoL, его адаптированная и валидизированная русская версия является надежным методом изучения качества жизни до и после оперативного лечения больных ПГПТ, а также оценки эффективности хирургического лечения.

Таблица 3. Показатели качества жизни по опросникам в общей популяции больных

	N набл.	Среднее	Медиана	Минимум	Максим.	Нижняя — Квартиль	Верхняя — Квартиль	Процентиль — 10,00000	Процентиль — 90,00000	Ст.откл.
VT — жизненная активность	63	75,3175	75,0000	50,00000	100,000	65,0000	90,0000	55,00000	95,0000	14,6704
SE — социальное функционирование	63	91,8651	100,0000	50,00000	100,000	87,5000	100,0000	62,50000	100,0000	14,9189
RE — Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	63	92,0635	100,0000	0,00000	100,000	100,0000	100,0000	66,66667	100,0000	20,4907
MH — психическое здоровье	63	76,7619	80,0000	44,00000	100,000	64,0000	88,0000	56,00000	96,0000	14,3838
Физический компонент (PH)	63	48,7000	50,8946	31,56295	57,814	42,9791	53,5997	41,56906	56,2447	6,3860
Психический компонент (MH)	63	54,9542	54,1657	41,70587	64,291	52,1692	58,9676	48,81314	61,6821	5,0449

Таблица 4. Показатели качества жизни при нормокальциемическом ПГПТ

	N набл.	Среднее	Медиана	Минимум	Максим.	Нижняя — Квартиль	Верхняя — Квартиль	Процентиль — 10,00000	Процентиль — 90,00000	Ст.откл.
VT — жизненная активность	35	74,4286	75,0000	55,00000	100,000	65,0000	90,0000	60,00000	95,0000	13,3819
SE — социальное функционирование	35	93,9286	100,0000	50,00000	100,000	87,5000	100,0000	87,50000	100,0000	12,2667
RE — Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	35	90,4762	100,0000	0,00000	100,000	100,0000	100,0000	66,66667	100,0000	25,0117
MH — психическое здоровье	35	76,9143	76,0000	56,00000	100,000	64,0000	88,0000	56,00000	96,0000	14,1948
Физический компонент (PH)	35	47,8016	49,1782	31,56295	57,091	42,9791	53,4097	41,56906	55,3173	6,5397
Психический компонент (MH)	35	55,3052	54,1879	45,95002	64,291	52,1692	58,9676	48,81314	61,5437	4,7150

Таблица 5. Показатели качества жизни при гиперкальциемическом гипопаратиреозе

	N набл.	Среднее	Медиана	Минимум	Максим.	Нижняя — Квартиль	Верхняя — Квартиль	Процентиль — 10,00000	Процентиль — 90,00000	Ст.откл.
VT — жизненная активность	28	76,4286	80,0000	50,00000	100,000	62,5000	92,5000	55,00000	95,0000	16,3218
SE — социальное функционирование	28	89,2857	100,0000	50,00000	100,000	87,5000	100,0000	50,00000	100,0000	17,5839
RE — Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	28	94,0476	100,0000	66,66667	100,000	100,0000	100,0000	66,66667	100,0000	13,0007
MH — психическое здоровье	28	76,5714	80,0000	44,00000	100,000	64,0000	90,0000	56,00000	96,0000	14,8759
Физический компонент (PH)	28	49,8231	52,5154	40,34032	57,814	43,3979	55,3173	41,56906	57,0265	6,1186
Психический компонент (MH)	28	54,5155	53,7035	41,70587	64,291	52,4754	58,9892	48,81314	61,6821	5,4854

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Первичный гиперпаратиреоз. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2016. [Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Pervichnyi giperparatireoz*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF; 2016. (In Russ.)].
2. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>
3. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2011. [Mokrysheva NG. *Pervichnyi giperparatireoz. Epidemiologiya, klinika, sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya*. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)].
4. Фархутдинова Л.М. Первичный гиперпаратиреоз: проблемы и пути решения // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2010. — Т. 5. — №1. — С. 65-70. [Farkhutdinova LM. *Pervichnyi giperparatireoz: problemy i puti resheniya. Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2010;5(1):65-70. (In Russ.)].
5. Ferraz-de-Souza B. The evolution of primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(5):381-382. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-399700000124>
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №6. — С. 40-77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2017;62(6):40-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662640-77>
7. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: руководство. — СПб.: Питер; 2006. 368 с. [Valdina E.A. *Zabolevaniia shchitovidnoi zhelezy: rukovodstvo*. Saint Petersburg: Piter; 2006. 368 p. (In Russ.)].
8. Сандерс Л.Р. Гиперпаратиреоз / Под ред. Макдермотта МТ. Секреты эндокринологии. — СПб: Издательство БИНОМ — Невский диалект; 2001. С. 129-140. [Leonard R. Sanders. *Giperparatireoz*. In: Makdermott MT. editor. *Sekrety endokrinologii*. Saint Petersburg: Izdatel'stvo BINOM — Nevskii dialekt; 2001. P. 129-140. (In Russ.)].
9. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетоккина Е.В., и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — Т. 58. — №5. — С. 16-20. [Mokrysheva NG, Rozhinskaia LI, Peretokkina EV, et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(5):16-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20125816-20>
10. Гладкова И.Н., Русаков В.Ф., Черников Р.А., и др. Аprobация и валидация русской версии опросника для оценки качества жизни у больных первичным гиперпаратиреозом — PHPQoL // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 41-51. [Gladkova IN, Rusakov VF, Chernikov RA, et al. Validation and testing of the Russian version of PHPQoL questionnaire for quality of life assessment in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):41-51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12714>
11. Pasieka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery*. 2009;146(6):1006-1013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.021>
12. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;99(10):3561-3569. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>
13. Brito K, Ediramanne S, Eslick GD. The extent of improvement of health-related quality of life as assessed by the SF36 and PASEIKA scales after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism — A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015;13(24):245-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.12.004>
14. Murray SE, Pathak PR, Schaefer SC, et al. Improvement of sleep disturbance and insomnia following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2014;38(3):542-548. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2285-1>
15. Webb SM, Puig-Domingo M, Villabona C, et al. Development of a new tool for assessing Health-Related Quality of Life in patients with primary hyperparathyroidism. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):97. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-97>
16. Webb SM, Puig-Domingo M, Villabona C, et al. Validation of PHPQoL, a disease-specific quality-of-life questionnaire for patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1571-1578. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3094>
17. Chiodini I, Cairolì E, Palmieri S, et al. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(6):805-820. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.06.006>
18. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Rejnmark L. Effect of parathyroidectomy on cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3223-3232. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02456>

ЦИТИРОВАТЬ:

Айзетулова Г.Р., Осипов В.Ф., Кичигин В.А. Качество жизни у пациентов с первичным гиперпаратиреозом в Чувашской Республике // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 24-29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12833>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Aizetullova GR, Osipov VF, Kichigin VA. Quality of life in patients with primary hyperparathyroidism in the Chuvash Republic. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):24-29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12833>

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА 11 β -ГИДРОКСИЛАЗЫ

© З.Р. Алиметова^{1*}, Т.А. Бекмансурова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

²БУЗ УР «Городская поликлиника №6 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск, Россия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) представляет собой вариант наследственных ферментопатий, приводящих к нарушению синтеза кортизола в коре надпочечников. Запоздавшая диагностика данной патологии значительно нарушает качество жизни пациентов, а в некоторых случаях может привести к фатальным последствиям. Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом 21-гидроксилазы, ответственной за синтез дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола. Распространенность данной формы составляет от 1:10 000 до 1:20 000 новорожденных в мире, в России — 1:9500. На втором месте находится дефицит 11 β -гидроксилазы (гипертоническая форма ВДКН), влияющий на синтез кортизола. Данная форма заболевания встречается примерно у 1:100 000 новорожденных в мире, в России же распространенность данной формы до конца неизвестна [1].

Причина любой формы ВДКН — это мутации генов, отвечающих за синтез ферментов или транспортных белков, участвующих в синтезе кортизола. 11 β -Гидроксилаза синтезируется в пучковой зоне коры надпочечников и регулируется аденокортикотропным гормоном по механизму отрицательной обратной связи. Дефицит 11 β -гидроксилазы (гипертоническая форма ВДКН) развивается вследствие мутаций гена *CYP11B*, локализованного на хромосоме 8. Данная мутация блокирует ферментативное превращение 11-дезоксикортизола в кортизол, а также дезоксикортикостерона (ДОК) в кортикостерон, что приводит к накоплению ДОК, обладающего минералокортикоидной активностью. Именно избыток ДОК является причиной повышения артериального давления (АД) при гипертонической форме ВДКН.

При дефиците 11 β -гидроксилазы, вследствие повышения уровня ДОК, дефицита минералокортикоидной активности нет, напротив, на фоне клинических признаков глюкокортикоидной недостаточности может наблюдаться повышение АД. При дефиците 21-гидроксилазы клиническая картина представляет собой первичную надпочечниковую недостаточность (дефицит глюко- и минералокортикоидов). Дефицит глюкокортикоидов проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, гиперпигментацией кожных покровов. Клиническая картина дефицита минералокортикоидов включает в себя синдром потери соли: артериальная гипотензия, тахикардия, адинамия, фибриллярные подергивания мышц, сухость и снижение тургора кожи, цианоз и мраморность кожных покровов. Гиперандрогения характерна для обеих форм ВДКН. Симптомы гиперандрогении у лиц женского пола: вирилизация наружных половых органов, аменорея, выраженная алопеция и гирсутизм. В недиагностированных случаях ВДКН пациентки с женским кариотипом имеют мужской фенотип.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная дисфункция коры надпочечников; 21-гидроксилаза; 11 β -гидроксилаза; *CYP21*; гиперандрогения; дефицит глюкокортикоидов; дефицит минералокортикоидов.

CONGENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX ON THE BACKGROUND OF 11 β -HYDROXYLASE DEFICIENCY

© Zulfia R. Alimetova^{1*}, Tatyana A. Bekmansurova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²City polyclinic 6 of the Republic of Udmurtia, Izhevsk, Russia

Congenital adrenal dysfunction (CHD) is a variant of hereditary fermentopathies that lead to a violation of the synthesis of cortisol in the adrenal cortex. Late diagnosis of this pathology significantly impairs the quality of life of patients, and in some cases can lead to fatal consequences. The most common form of CHD, occurring in more than 90% of cases, is due to a deficiency of 21-hydroxylase, which is responsible for the synthesis of deoxycorticosterone and 11-deoxycortisol. The prevalence of this form is 1:10,000 to 1:20,000 newborns in the world, in Russia — 1:9500. In second place is the deficiency of 11 β -hydroxylase (hypertonic form of HCHD), which affects the synthesis of cortisol. This form of the disease occurs in about 1:100,000 newborns in the world, and in Russia the prevalence of this form is unknown [1].

The cause of any form of CHD is mutations in the genes responsible for the synthesis of enzymes or transport proteins involved in the synthesis of cortisol. 11 β -hydroxylase is synthesized in the zona fasciculata of the adrenal cortex and is regulated by adrenocorticotrophic hormone by a negative feedback mechanism. 11 β -hydroxylase deficiency (hypertonic form of HCHD) develops as a result of mutations in the *CYP11B* gene located on chromosome 8. This mutation blocks the enzymatic conversion of 11-deoxycortisol to cortisol, as well as deoxycorticosterone (DOC) to corticosterone, leading to the accumulation of DOC, which has mineralocorticoid activity. It is the excess of deoxycorticosterone that causes an increase in blood pressure (BP) in the hypertensive form of CHD.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

Эндокринная хирургия. 2023;17(3):30-33

doi: <https://doi.org/10.14341/serg12834>

Endocrine surgery. 2023;17(3):30-33



In 21-hydroxylase deficiency, the clinical picture is primary adrenal insufficiency (deficiency of gluco- and mineralocorticoids). The clinical picture of mineralocorticoid deficiency includes salt loss syndrome: arterial hypotension, tachycardia, adynamia, fibrillary muscle twitching, dryness and decreased skin turgor, cyanosis and marbling of the skin. Glucocorticoid deficiency is manifested by muscle weakness, fatigue, hyperpigmentation of the skin. With a deficiency of 11 β -hydroxylase, due to an increase in the level of deoxycorticosterone, there is no deficiency of mineralocorticoid activity, on the contrary, against the background of clinical signs of glucocorticoid insufficiency, an increase in blood pressure may be observed. Hyperandrogenism is characteristic of both forms of CHD. Symptoms of hyperandrogenism in females: virilization of the external genitalia, amenorrhea, severe alopecia and hirsutism. In undiagnosed cases of CHD, patients with a female karyotype have a male phenotype.

KEYWORDS: congenital adrenal cortical dysfunction; 21-hydroxylase; 11 β -hydroxylase; CYP21; hyperandrogenism; glucocorticoid deficiency; mineralocorticoid deficiency.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Учитывая вторую по частоте встречаемости наследственную ферментопатию среди ВДКН, важную клиническую значимость и особенности ведения пациентов, а также отсутствие данных о распространенности в России, описание клинического наблюдения представляется достаточно актуальным.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка О., 18 лет обратилась с жалобами на тошноту в дневное время, не связанную с приемом пищи, потерю веса на 9 кг в течение 3 мес на фоне обычного питания, мышечную слабость, утомляемость.

Из анамнеза известно, что при рождении ребенок был зарегистрирован в мужском поле. Находился на диспансерном учете у хирурга по поводу 2-стороннего крипторхизма, гипоспадии. Учитывая имеющуюся патологию, неоднократно было рекомендовано обследование у уролога и эндокринолога, однако данные рекомендации не были выполнены. В возрасте 3 года 11 мес во время плановой госпитализации в детскую городскую больницу на фоне появления признаков ускоренного физического и полового развития (гиперпигментация кожи мошонки и полового члена, оволосение лобка, угревая сыпь на лице) была вновь рекомендована консультация эндокринолога.

Ребенок осмотрен эндокринологом лишь в возрасте 6,5 года, был направлен в ФГУ ЭНЦ с целью молекулярно-генетического исследования наиболее частых мутаций гена CYP21, которые не были обнаружены. Учитывая выраженную вирилизацию (по Прадеру 4: пенисообразный клитор и узкий урогенитальный sinus, открывающийся на нижней поверхности клитора; большие половые губы были сращены наподобие мошонки) при относительно невысоких показателях 17-ОНР, а также отсутствие распространенных мутаций в гене CYP21, был заподозрен дефицит 11 β -гидроксилазы (гипертоническая форма ВДКН), что и было подтверждено молекулярно-генетическим анализом: выявлена компаундная гетерозиготная мутация Q338X и IVS3+12G>A. Была произведена смена мужского паспортного пола на женский.

Одновременно при обследовании в г. Москве было выявлено истинное (центральное) преждевременное половое развитие с помощью стимуляционной пробы с бусерелином, назначена терапия диферелином в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней, которую пациентка получала до 9 лет. Рекомендованное оперативное лечение (феминизирующая пластика гениталий 1 этап) проведено в Российской детской клинической больнице г. Москвы

в 7,5 года. В 15 лет проведен 2-й этап феминизирующей пластики. С 6 до 16 лет пациентка получала гидрокортизон в дозе 15–30 мг/сут. В течение последнего года пациентка регулярно принимала гидрокортизон 20 мг/сут (5 мг утром, 5 мг в обед, 10 мг вечером).

Наследственный анамнез: не отягощен.

Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, регулярные, длительностью по 4 дня, необильные.

При объективном осмотре. Состояние удовлетворительное. Рост 139 см, вес 58 кг. ИМТ 30,0 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, нормальной влажности. Щитовидная железа визуально не определяется, при пальпации не увеличена, плотно-эластической консистенции, безболезненная. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные, шумов нет, частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 в минуту, АД 100/70 мм рт.ст. Ортостатическая проба отрицательная. Живот увеличен в объеме за счет подкожной жировой клетчатки, мягкий, при пальпации безболезненный. Отеков, пастозности нет. Первичные половые признаки: наружные половые органы развиты правильно. Вторичные половые признаки: тип оволосения женский (оволосение в подмышечных впадинах, в лобковой области). Молочные железы округлой формы, при пальпации безболезненные, мягкой консистенции. Кожный покров над железами не изменен. Соски не втянуты, патологических выделений нет.

Лабораторные данные.

При исследовании гормонального статуса выявлен низкий уровень кортизола: 31,7 нмоль/л (N 185–624 нмоль/л), повышенный уровень тиреотропного гормона: 10,15 мКМЕ/мл (N 0,23–3,4 мКМЕ/мл).

В рутинных методах исследований нарушений не выявлено.

Учитывая жалобы и выявленные клинико-лабораторные изменения, с целью коррекции дефицита глюкокортикоидов доза гидрокортизона увеличена с 20 до 25 мг/сут (7,5 мг утром, 7,5 мг в обед, 10 мг вечером), а также проведена коррекция тиреоидного статуса: левотироксин натрия 25 мкг/сут.

Клинический диагноз.

Основной: ВДКН, дефицит 11 β -гидроксилазы, гипертоническая форма (компаундная гетерозиготная мутация (Q338X1IVS3+12G>A) в гене CYP11B1). Вирилизация 4-й степени по Прадеру в анамнезе. Состояние после двух этапов феминизирующей пластики гениталий.

Сопутствующие: Ожирение 1-й степени алиментарно-конституционального генеза (ИМТ 30,0 кг/м²). Субклинический гипотиреоз, впервые выявленный.

Также были даны рекомендации: контроль АД (1 раз в неделю 2 раза в день и при плохом самочувствии), обследование у кардиолога, ведение календаря менструаций, оценка в динамике состояния функции щитовидной железы (тиреотропный гормон через 2 мес), УЗИ щитовидной железы в динамике 1 раз в год, плановая госпитализация в эндокринологическое отделение для контрольного обследования через 1 год или по показаниям, наблюдение у эндокринолога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай указывает на значимость проведения неонатального скрининга ВДКН, при этом нормальный уровень 17-ОНР на фоне признаков вирилизации требует продолжения диагностического поиска причин гиперандрогении, возможной причиной которой является дефицит не 21-гидроксилазы, а 11 β -гидроксилазы. Не менее важна преемственность оказания медицинской помощи на этапе диагностики и лечения данного заболевания между врачами различных специальностей, а также детскими и взрослыми эндокринологами. Данный клинический случай демонстрирует не только необходимость компенсации глюкокортикоидной недостаточности даже при позднем начале лечения, но и важность динамического наблюдения с целью своевременной коррекции терапии. Это, в свою очередь, способствует компенсации гормональных нарушений, препятствует прогрессированию заболевания, которое в данном случае, на фоне нарастания симптомов надпочечниковой недостаточности и гиперандрогении, в дальнейшем может также проявиться артериальной гипертензией. Выявление и лечение сопутствующих заболеваний также улучшает прогноз в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что клиническая картина ВДКН может варьировать от бесплодия, нарушений менструального цикла и акне до острой надпочечниковой недостаточности. Общим проявлением для дефицита как 21-гидроксилазы, так и 11 β -гидроксилазы является адреногенитальный синдром, который сопровождается избыточной секрецией андрогенов. Это проявляется у детей развитой мускулатурой, ускорением роста (вначале они опережают в росте сверстников, однако после 10 лет, вследствие преждевременного закрытия зон роста, остаются низкорослыми). В препубертатном периоде характерно преждевременное оволосение. У некоторых мальчиков может значительно увеличиваться пенис и появляться эрекция, но при этом тормозится развитие яичек. У девочек наблюдается

ложный гермафродитизм. У обоих полов может присутствовать гиперпигментация кожных покровов. В подростковом возрасте у девочек наблюдается телосложение и оволосение по мужскому типу, голос приобретает низкий тембр, менструации не наступают, молочные железы не развиваются. У взрослых при неклассической форме ВДКН при отсутствии ярких клинических признаков и, соответственно, диагностики и лечения ВДКН является причиной женского и мужского бесплодия.

Учитывая возможные последствия для жизни и здоровья пациентов, необходима своевременная диагностика данного нарушения. *Оптимальным методом выявления ВДКН во всем мире в настоящее время считается проведение неонатального скрининга. Для гипертонической формы ВДКН основным маркером является определение 11-дезоксикортизола — основного предшественника кортизола, находящегося непосредственно над ферментативным блоком с помощью tandemной масс-спектрометрии. При классическом варианте заболевания он должен превышать норму более чем в 5–10 раз. Также возможно исследование мутаций в гене CYP11B1 [1], однако исследование мутаций в гене CYP11B1 для диагностики гипертонической формы ВДКН в России проводится крайне редко [1].*

Общепринятым методом медикаментозной коррекции ВДКН считается назначение глюкокортикоидов (короткого и длительного действия), при признаках минералокортикоидного дефицита — минералокортикоидов (при необходимости). При гипертонической форме ВДКН с дефицитом 11 β -гидроксилазы дефицита в минералокортикоидах нет, и в лечении применяют препараты с глюкокортикоидной активностью. Лечение ВДКН заключается не только в заместительной терапии, но и в первую очередь подавлении синтеза АКТГ, целью которого является снижение стимуляции коры надпочечников и, соответственно, уменьшение продукции андрогенов. Препаратом выбора заместительной терапии у детей с открытыми зонами роста является таблетированный гидрокортизон, так как он в меньшей степени влияет на скорость роста [1]. Если на фоне приема глюкокортикоидов не удается скорректировать артериальную гипертензию, препаратами выбора для снижения АД являются блокаторы кальциевых каналов и калийсберегающие диуретики.

Для гипертонической формы ВДКН на фоне дефицита 11 β -гидроксилазы, когда лабораторный критерий для оценки компенсации (уровень 11-ДОК) недоступен в рутинной практике, появление признаков гипокортицизма, гиперандрогении, а также повышение АД являются косвенными критериями необходимости коррекции терапии [1]. Женщины с ВДКН нуждаются в ежегодном наблюдении гинеколога. В случае нарушений менструального цикла и адекватной компенсации заболевания рекомендуется не увеличивать дозу глюкокортикоидов до супрафизиологической, а добавить к терапии комбинированные оральные контрацептивы [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Клинические рекомендации: диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте*. — М.; 2016. 27 с. [Dedov II, Melnichenko GA. *Clinical recommendations: diagnosis and treatment of congenital adrenal cortical dysfunction in patients in adulthood*. Moscow; 2016. 27 p. (In Russ.)].
2. Сазонова А.И., Трошина Е.А., Молашенко И.В. Метаболические нарушения у взрослых пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — Т. 58. — №5. — С. 3-9. [Sazonova AI, Troshina EA, Molashenko IV. Metabolic disorders in the adult patients presenting with congenital adrenal hyperpl. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(5):3-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20125853-9>

ЦИТИРОВАТЬ:

Алиметова З.Р., Бекмансурова Т.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников на фоне дефицита 11 β -гидроксилазы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 30-33. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12834>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Alimetova ZR, Bekmansurova TA. Congenital dysfunction of the adrenal cortex on the background of 11 β -hydroxylase deficiency. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):30-33. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12834>

ПЕРСИСТИРУЮЩИЙ ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ ПРИ ЭКТОПИРОВАННЫХ В СРЕДОСТЕНИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗАХ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

© В.Д. Паршин, А.В. Егоров, Л.И. Ипполитов, М.Б. Салиба*, Г.Е. Рунова, С.П. Ветшев, К.К. Попов, А.О. Алёшкина, В.И. Красновский

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Основными причинами послеоперационной персистенции первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) являются аномалии расположения околощитовидных желез (ОЩЖ) и их множественное поражение. Медиастинальная эктопия ОЩЖ нечасто наблюдается в хирургической практике. Продемонстрирована комбинированная тактика хирургического и консервативного лечения пациентки с персистирующим ПГПТ, обусловленным медиастинальной эктопией и гиперплазией ОЩЖ, с ближайшими и отдаленными результатами. Развившаяся в течение 2 мес послеоперационная персистенция была обусловлена несколькими причинами. Первая — это множественное поражение ОЩЖ, вторая — это резидуальная ОЩЖ аортопульмонального промежутка, которая была гиперплазирована *a priori* и не выявлена первично (причина — глубокое расположение за дугой аорты). Целевое значение ПТГ крови достигнуто отсроченно, в ходе консервативного лечения. Прекращение заместительной терапии (витамин D, кальцитриол, глюконат кальция) спустя 6 мес после повторной операции вызвало вторичное увеличение ПТГ. Причина — гипокальциемия, обусловленная идиопатическим нарушением реабсорбции кальция и гиперкальциурией. Медиастинального этапа хирургического вмешательства, наряду с пролонгированной послеоперационной консервативной терапией, было достаточно для достижения биохимической реконвалесценции. Это позволило воздержаться от шейной паратиреоидэктомии гиперплазированных ОЩЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; паратиреоидэктомия; резидуальная паратиреома; эктопия околощитовидной железы; верхнее средостение; аортопульмональное окно; персистирующий гиперпаратиреоз; консервативное лечение, витамин D.

PERSISTENT PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN PARATHYROID GLANDS ECTOPIC TO THE MEDIASTINUM (CLINICAL OBSERVATION AND LONG-TERM RESULTS)

© Vladimir D. Parshin, Alexey V. Egorov, Leonid I. Ippolitov, Maxim B. Saliba*, Gyuzel E. Runova, Sergey P. Vetshev, Kirill K. Popov, Anastasia O. Aleshkina, Vitalii I. Krasnovskii

The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наиболее частыми первичными опухолями переднего средостения являются тимома, тератома и лимфома, а среди неопухолевых — киста вилочковой железы, лимфангиома, внутригрудной коллоидный зоб. Частота новообразований средостения в структуре онкологических заболеваний составляет около 1%. По распространенности ПГПТ занимает третье место среди эндокринопатий [1] и второе — среди причин гиперкальциемического синдрома. В России первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) выявляют у 0,001% населения [2], у женщин его наблюдают в 3 раза чаще, особенно после менопаузы [3]. Распространенность этого заболевания до и после внедрения скрининга кальция составляла 7,8 и 51 человек на 100 000 населения соответственно, а с середины 1990-х гг. составляет 28 на 100 000 [4].

Опухоли средостения могут длительное время протекать бессимптомно, пока не присоединится медиастинальный компрессионный синдром. Злокачественные опухоли средостения могут сопровождаться синдромом Горнера, паранеопластическим и карциноидным

синдромами, синдромом Иценко–Кушинга, парезом диафрагмы и гортани, деформацией шеи и т. д. [5–8]. Новообразования ОЩЖ крайне редко проявляются компрессионным синдромом [9] и долгое время могут протекать бессимптомно [10].

Клинические признаки ПГПТ неспецифичны. Они обусловлены биохимическими изменениями и проявляются индивидуально как по времени, так и по тяжести. Сочетание симптомов является основанием для лабораторного обследования [11–14]. Средняя продолжительность субклинического периода составляет 10–15 лет [15]. Показанием к хирургическому лечению стертых форм служат критерии, изложенные в рекомендациях по ведению пациентов с ПГПТ [16, 17]. Вероятность развития жизнеугрожающего гиперкальциемического криза среди пациентов с ПГПТ находится в пределах 1,6–6,7% [17, 18]. Залогом хороших отдаленных результатов является своевременность хирургического вмешательства [19, 20]. У лиц старческого возраста целесообразность хирургического лечения субклинического ПГПТ иногда подвергается сомнению [14].

Паратиреоидэктомия (ПТЭ) в лечении ПГПТ патогенетически обоснована и позволяет надежно устранить

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



очаг чрезмерной выработки паратиреоидного гормона (ПТГ). В 80–85% случаев источником служит солитарная аденома околощитовидной железы (ОЩЖ), в 10–15% — гиперплазия ОЩЖ, в 1–5% — рак ОЩЖ. В рамках наследственных заболеваний (около 5–10%) поражение ОЩЖ носит множественный характер [16, 21, 22].

По данным аутопсии около 80–97% людей имеют 4 железы, 2–16% — 5 и более, 1,0–6,5% — всего 3 железы. Типичной локализацией ОЩЖ является задняя поверхность долей ЩЖ на границе их верхней и средней трети — верхняя пара (85%) и нижней трети — нижняя (61%) [23].

Эктопию ОЩЖ в хирургической практике описывают у 15–20% пациентов, из них в средостении — у 2%. По данным многоцентрового исследования V. Arnault и соавт. (2010), частота локализации ОЩЖ в аортолегочном окне составила 0,24%. Области эктопии чрезвычайно разнообразны: параэзофагеально, интратиреоидно, на уровне бифуркации сонной артерии, в проекции подъязычной кости, в вилочковой железе, в аортопульмональном промежутке и т.д.

Согласно модели случайных эффектов, эффективность хирургического лечения ПГПТ составляет 97% при малотравматичном вмешательстве и 98% при традиционном хирургическом доступе [16]. Успех вмешательства зависит от точного определения расположения ОЩЖ и объема ПТЭ. При типично расположенных паратиромах операцию выполняют из шейного доступа. При их локализации ниже левой плечеголовной вены требуется стерно- или торакотомия либо торакоскопия [24–29].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка С. 59 лет поступила в клинику факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета 17 февраля 2021 г. При поступлении предъявляла жалобы на хронические запоры, слабость, головную боль, отсутствие аппетита, периодические подъемы АД, боль

в суставах, периодическое чувство жара, жжение при мочеиспускании, выпадение волос.

Наследственность: неотягощена. Менопауза с 52 лет. Сопутствующие заболевания: хронический цистит, грыжи межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела, гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 3.

Считала себя больной с 2011 г., когда появились почечные колики, самостоятельное отхождение мелких конкрементов. Лечилась самостоятельно. В последние годы стала отмечать подъемы артериального давления. В 2019–2020 гг. наблюдалась у гастроэнтеролога по поводу хронических запоров. 11.07.2019 выявили: повышение уровня Са и ПТГ крови, (Са общ 2,66 ммоль/л; Са⁺⁺ 1,43 ммоль/л; ПТГ 100 пг/мл), дефицит витамина D (15,4 нг/мл). Установлен диагноз ПГПТ. При остеоденситометрии — остеопороз (T-score L1–L4 — 2,8SD, T-score total — 2,7SD). По данным сцинтиграфии была выявлена ретростернальная аденома ОЩЖ (рис. 1). При ЭГДС картина гастрита с признаками атрофии слизистой. Дуроденогастральный рефлюкс. Бульбит. От предложенного оперативного лечения пациентка воздержалась.

В августе 2020 г. при мультиспиральной компьютерной томографии шеи и органов грудной клетки с в/в контрастированием: в нижних отделах верхнего средостения, кпереди и слева от трахеи и пищевода выявили образование размером 17х11х14 мм с четкими контурами, неоднородной структуры, с активным неравномерным накоплением контрастного препарата. Верхняя граница образования располагалась под дугой аорты, нижняя — на уровне бифуркации трахеи.

4 августа 2020 г. пациентка оперирована. Выполнили стернотомию, ПТЭ, тимэктомию. Осуществили доступ посредством неполной срединной стернотомии до уровня прикрепления 4 ребра. При ревизии в переднем средостении обнаружена вилочковая железа в стадии жировой инволюции (правая доля 8×4 см, левая доля 3×4 см). Тупым и частично острым путем мобилизовали вилочковую железу. Правый верхний рог располагался типично над плечеголовной веной, левый верхний рог уходил

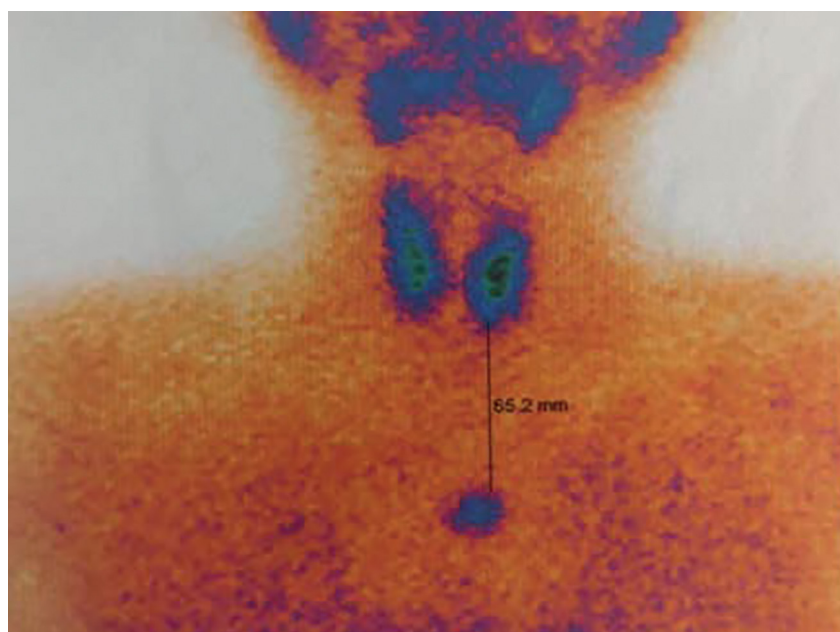


Рисунок 1. Сцинтиграмма. В грудной клетке определяется эктопированное новообразование ОЩЖ. Удаленность новообразования ОЩЖ от нижнего полюса щитовидной железы указана линией разметки.

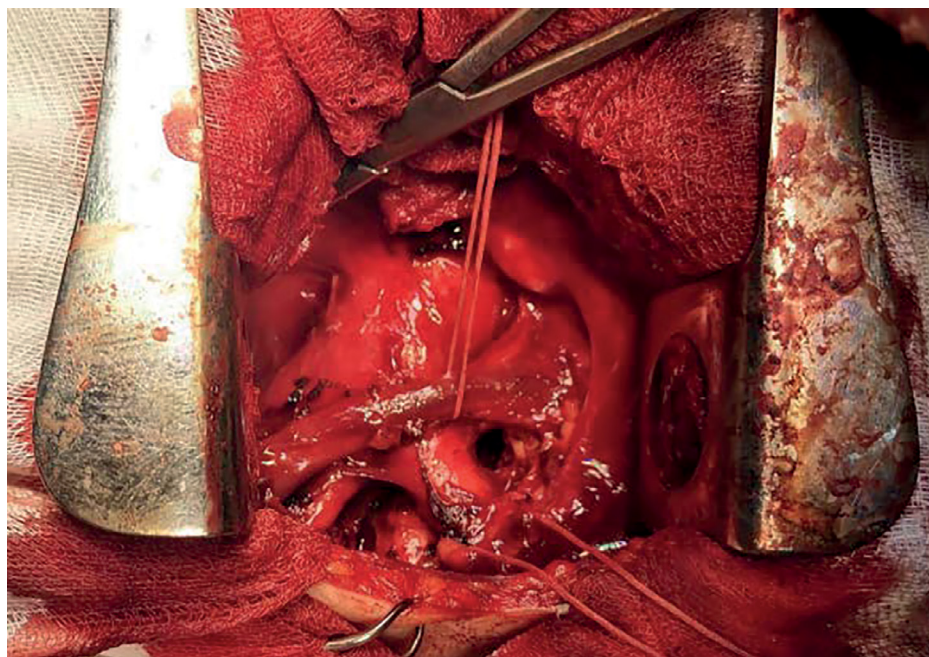


Рисунок 2. Фотография этапа операции. Вид послеоперационной раны после тимэктомии и паратиреоидэктомии. Плечеголовная вена и плечеголовная артерия взяты на держалку.

под вену. Вену Кенеса пересекли на зажимах и перевязали. После отсечения правого рога левый рог отсепарировали от окружающей клетчатки и вены, которую взяли на держалку (рис. 2). Установили, что в области левого рога находилось образование, напоминающее аденому ОЩЖ. Последние удалили. Под дугой аорты слева над правой легочной артерией был участок неоднородной ткани размерами 0,5х1 см, подозрительный в отношении аденомы (рис. 3). Его удалили с биполярной коагуляцией. Интраоперационное исследование уровня ПТГ не выполнялось.

При гистологическом исследовании №6326 от 10.08.2020 в двух фрагментах вилочковой железы выявили зрелую жировую ткань с множественными островками типичной вилочковой железы с наличием телец Гассала. В блоке определили единичную ОЩЖ с гиперплазией светлых клеток (аденома?), жировая клетчатка с мелкими лимфатическими лимфоузлами с гистиоцитозом и антракозом стромы. Заключение: тимолипома вилочковой железы, гиперплазия ОЩЖ.

По окончании операции отмечено снижение Са до референсных значений (Са общий: 07.08.2020 г. — 2,58 ммоль/л; 10.08.2020 г. — 2,52 ммоль/л). Консервативное лечение после операции не проводилось. Через 2 мес вновь отметили повышение уровня ПТГ и Са (табл. 1).



Рисунок 3. Фотография макропрепарата: вилочковая железа с эктопированной (указана стрелкой) ОЩЖ.

Таблица 1. Лабораторные показатели уровней Са и ПТГ

	Са (общий), ммоль/л	Са (++), ммоль/л	PTH, пг/мл
Valid	5	6	5
Missing	1	0	1
Mean	2.742	1.452	106.318
Std. Deviation	0.059	0.103	16.925
Minimum	2.660	1.350	93.240
Maximum	2.800	1.650	134.000

Са (общий) — общий кальций крови; Са++ — свободный кальций крови; PTH — интактный ПТГ крови.



Рисунок 4. Томограмма, сагиттальная проекция. Новообразование ОЩЖ указано стрелкой.

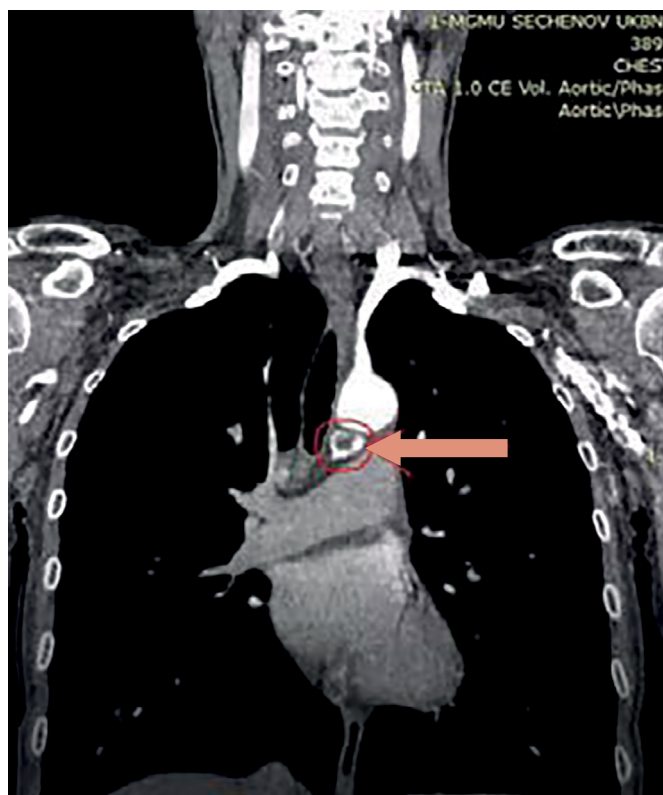


Рисунок 6. Томограмма, фронтальная проекция. Новообразование ОЩЖ указано стрелкой.

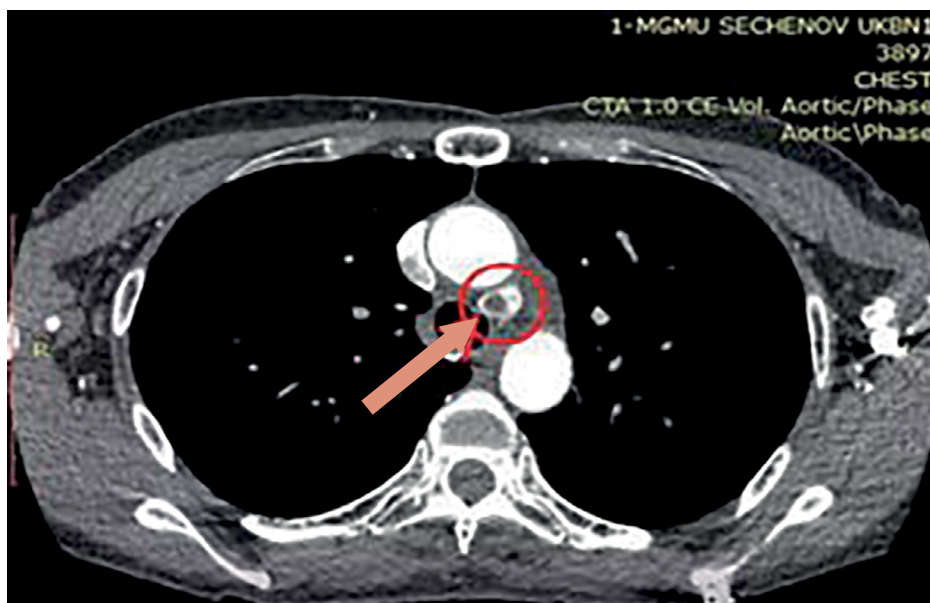


Рисунок 5. Томограмма, аксиальная проекция. Новообразование ОЩЖ указано стрелкой.

Уровень общего кальция плазмы с поправкой на содержание альбумина плазмы 18.02.2021 — 2,712 ммоль/л (Са общий 2,81 ммоль/л, альбумин 44,9 г/л).

25 ноября 2020 г. была повторно выполнена сцинтиграфия, при которой слева, в проекции синхондроза рукоятки грудины, обнаружен очаг повышенного патологического накопления индикатора. По данным мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием от 19 февраля 2021 г. (рис. 4–6): в верхнем средостении, кпереди и слева от трахеи и пищевода обнаружено образование неправильно-округлой формы размером около 16×11 мм, с четкими

контурами, неоднородной структуры (с участком пониженной плотности в центре), с активным и неравномерным накоплением контрастного препарата. Верхняя граница образования располагалась под дугой аорты, нижняя — на уровне бифуркации трахеи.

С учетом клинико-лабораторных данных и результатов топической инструментальной диагностики у пациентки диагностировали персистирующий ПГПТ, костно-висцеральную форму; гиперплазию aberrантной околощитовидной железы, эктопированной в средостение, резидуальную паратирому (?); операция: стернотомия, тимэктомия, паратиреоидэктомия от 04.08.2020.

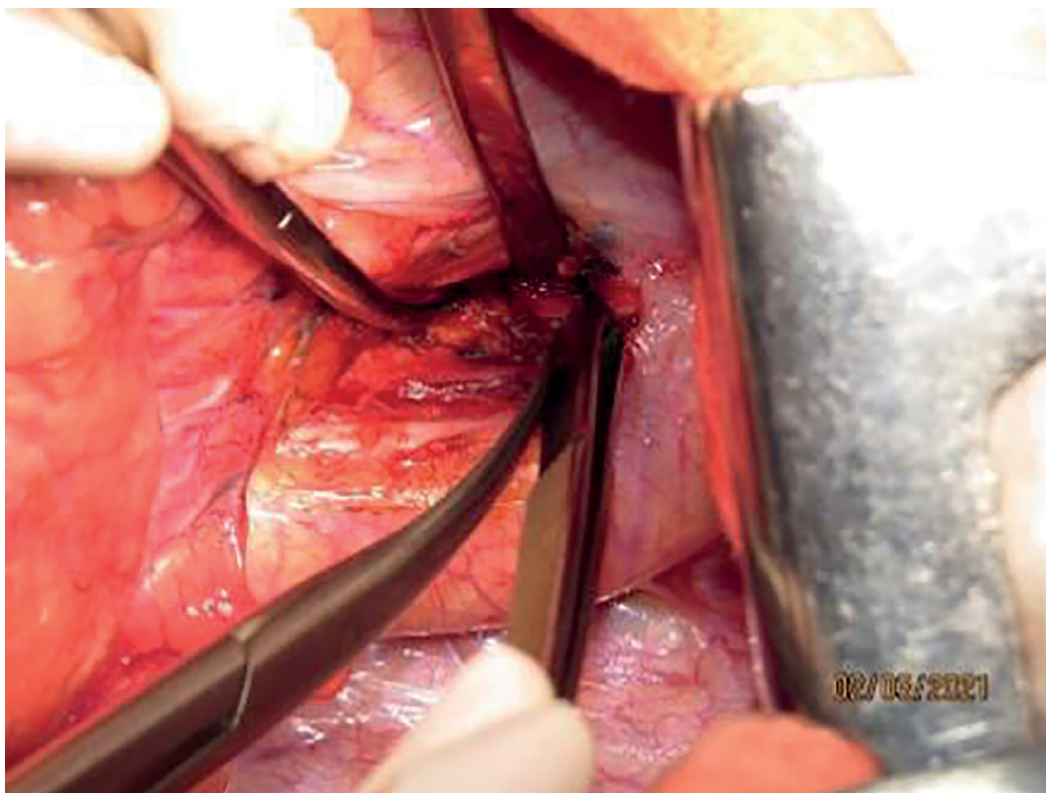


Рисунок 7. Этап операции. Мобилизация ОЩЖ в аорто-пульмональном промежутке.

2 марта 2021 г. пациентка повторно оперирована. Выполнили боковую миниторакотомию слева, удаление опухоли средостения слева. Боковая миниторакотомия слева по 4 межреберью. При ревизии средостения в промежутке между нисходящей аортой и левой легочной артерией, в области корня левого легкого отмечен рубцовый процесс. При выделении клетчатки между левой легочной артерией и главным левым бронхом, под дугой аорты, выявлены несколько лимфатических узлов диаметром до 5 мм; при диссекции по ходу возвратного гортанного нерва, позади дуги аорты было выявлено образование до 2,5 см, вишневого оттенка, мягко-эластической консистенции, удалено на зажиме (рис. 7).

Макропрепарат (рис. 8): лимфатические узлы 2×1×6 мм, серого цвета. Образование средостения округлой формы, диаметром 15 мм, толщиной 6 мм, на разрезе желтоватого цвета. При гистологическом исследовании №1327 от 5 марта 2021 г. выявлены фрагменты ОЩЖ с признаками диффузно-очаговой гиперплазии, два лимфатических узла с признаками антракоза, жировая и фиброзная ткань.

В послеоперационном периоде была отмечена дисфония на фоне транзиторного пареза и рефлекторного спазма голосовых складок. На 2-е сутки пациентка отметила явления парестезии и гипокальциемии. При лабораторном исследовании — нормализация уровня ПТГ. Назначили симптоматическую и заместительную консервативную терапию (кальция глюконат, холекальциферол, витамин В, гидрокортизон). На фоне лечения состояние улучшилось. Дыхательных расстройств не отмечено, глотание и прохождение пищи было сохранено, рана зажила первичным натяжением. Через 2 мес фонация голосовых складок была восстановлена. Пероральный прием препаратов кальция и холекальциферола продолжен.

Весь послеоперационный период пациентка находилась на амбулаторном наблюдении. Определяли уровни ПТГ и кальция крови, дополнительно исследовали витамин D, суточную экскрецию электролитов, динамику показателей минеральной плотности костной ткани, состояние висцеральных органов и ультразвуковое исследование органов шеи.

Через 1 мес отметили адекватную обеспеченность витамином D (66 нг/мл) и эукальциемию, а уровень ПТГ (28 пг/мл) был наименьшим за все время наблюдения. На 6–9-й месяцы послеоперационного лечения попытка отмены заместительной терапии обернулась увеличением уровня ПТГ крови до 85 пг/мл. Терапия была возобновлена и дополнительно был назначен кальцитриол. За время лечения гиперкальциемии у пациентки



Рисунок 8. Фотография макропрепарата: резидуальная ОЩЖ.

Таблица 2. Лабораторные показатели после повторного вмешательства

	Ca (total), ммоль/л	Ca (++), ммоль/л	Ca (ur), ммоль/сут	PTH, пг/мл
Valid	15	14	13	14
Missing	0	1	2	1
Mean	2.457	1.224	7.413	53.391
Std. Deviation	0.058	0.069	1.885	13.740
Minimum	2.360	1.046	4.770	28.000
Maximum	2.600	1.300	11.420	85.070

Ca (total) — общий кальций крови; Ca(++) — свободный кальций крови; Ca (ur) — кальций суточной мочи; PTH — интактный ПТГ крови.

не регистрировали. Уровень ПТГ сохранял референсные значения (на 25-м месяце наблюдения составил 65 пг/мл) на фоне устойчивой эукальциемии (табл. 2).

В отдаленном периоде отмечены эпизоды повышенной экскреции кальция при нормальных его значениях в крови. Для профилактики гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза, которые могли развиваться на фоне ослабленной реабсорбции кальция, дополнительно к основной терапии возобновлено курсовое лечение кальцитриолом. Лечение сопровождалось обязательным контролем лабораторных данных (табл. 2, диаграмма 1).

За время наблюдения отмечена стойкая клиническая реконвалесценция. По данным остеоденситометрии было достигнуто увеличение минеральной плотности костной ткани до нормальных значений. Нефропатии и почечных колик не было. Перистальтика кишечника восстановилась. Холелитиаза, пептического поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки за время наблюдения не выявлено. Качество жизни и когнитивные функции пациентку удовлетворяют.

ОБСУЖДЕНИЕ

Персистенцию ПГПТ наблюдают у 1,6–4,5% пациентов [28]. Это состояние развивается по ряду причин: эктопия и дистопия ОЩЖ, резидуальная паратиреома, неполное удаление гантелевидной ОЩЖ, недостаточный объем операции при множественном поражении ОЩЖ, непреднамеренное повреждении капсулы, с имплантацией в рану фрагментов паратиреоидной ткани.

Дисэмбриогенез и различные варианты фасциально-фулярной закладки обуславливают множество вариантов расположения ОЩЖ, с различной способностью дистопии в каудальном направлении. Более того, в ходе эмбриогенеза могут образовываться дополнительные зачатки, склонные к образованию aberrantных новообразований ОЩЖ в средостении. По данным секционных исследований частота эктопированных ОЩЖ составляет 28–42%, а 45% повторных операций обусловлены эктопией ОЩЖ [29, 30].

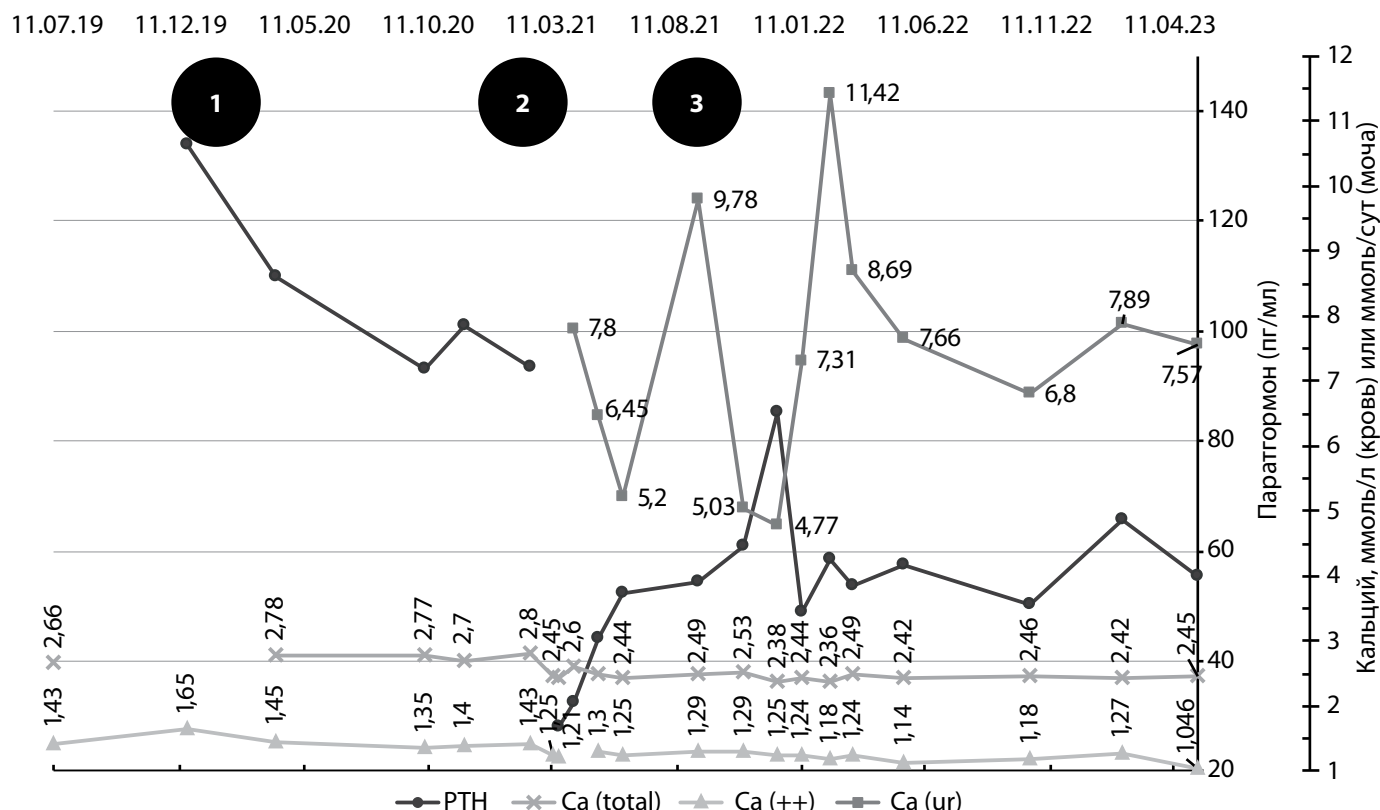


Диаграмма 1. Динамика лабораторных показателей (перед началом лечения и через 24 месяца после повторной операции).

Примечание: 1 — момент первого хирургического вмешательства; 2 — момент второго хирургического вмешательства; 3 — попытка отмены консервативной терапии через 6 месяцев после повторной операции.

Главная цель ПТЭ — достижение биохимической реконвалесценции посредством устранения очага гиперсекреции ПТГ. В нашем клиническом наблюдении данная цель была достигнута, однако на пути к ней потребовалось решение двух тактических задач: выбор доступа и определение объема вмешательства. У пациентки наблюдалось сочетание двух отягощающих факторов: дисэмбриогенез (наличие добавочных эктопированных ОЩЖ) и полигландулярная гиперплазия ОЩЖ. Персистенция развилась по причине невыявления гиперплазированной ОЩЖ в аортопульмональном промежутке.

Была бы достигнута лечебная цель при первично успешном удалении данной железы? Столкнулись бы мы с персистенцией ПГПТ, если бы вилочковая железа с эктопированной в ее паренхиму гиперплазированной ОЩЖ были сохранены? Согласно существующим рекомендациям, при ПГПТ обусловленном гиперплазией ОЩЖ следует выполнять множественную ПТЭ [16, 17]. На каждом из выполненных этапов операции уровень паратиреоидемии одинаково снижался на 40 пг/мл (схема). Таким образом, эукальциемия была достигнута лишь после второй операции, при которой суммарно уровень ПТГ крови снизился на 56%. Это позволяет сделать лишь единственный однозначный вывод, что выполненный нами объем операции оказался достаточен.

Вместе с тем возникает второй вопрос: возможно ли было выполнение радикального минимально инвазивного хирургического пособия [25, 28, 30, 31]? Учитывая требуемый объем операции (тимэктомия, множественная ПТЭ верхнего средостения и аортопульмонального промежутка), одномоментное торакоскопическое вмешательство было бы наиболее предпочтительным. Публикаций, посвященных одномоментным эндоскопическим вмешательствам в проекции дуги аорты и верхнего средостения при ПГПТ, нами выявлено не было. При допущении выполнения такого объема с помощью эндовидеоскопических технологий следует отметить, что ввиду отсутствия предоперационных данных за множественное поражение ОЩЖ, единственным показанием для расширения объема и длительности операции, с возможной перестановкой троакаров, стали бы результаты интраоперационного анализа ПТГ крови. Однако за дугой аорты находилась наиболее активная гиперплазированная ОЩЖ, и при самом оптимистичном сценарии снижение интраоперационного ПТГ крови на 20–30% в результате ее удаления было бы расценено как истинно-положительный результат. С учетом топографо-анатомического расположения опухоли в зоне высокого хирургического риска интервенция была бы ограничена. Дополнительно отметим, что суммарная секреция ПТГ у нашей пациентки (93–134 пг/мл) находилась в критической зоне оценки кратности снижения интраоперационного ПТГ крови.

И наконец, последний вопрос. Учитывая множественную гиперплазию ОЩЖ, насколько обоснована была наша тактика по сохранению цервикальной группы ОЩЖ? Наши результаты консервативного лечения свидетельствуют о том, что оставшиеся гиперплазированные железы цервикальной группы не утратили функцию отрицательной обратной связи. Заместительная терапия кальцием и витамином D, в том числе его активными формами, стала залогом сохранения оставшихся желез. Это не только уменьшило вероятность осложнений цервикального этапа, но и позво-

лило избежать более тяжелого состояния, чем само заболевание, — послеоперационного гипопаратиреоза. Консервативное лечение оказалось возможным только после операции, по достижении эукальциемии. Назначение кальцимитетиков нашей пациентке не потребовалось.

Есть ли дополнительные методы предоперационного определения хирургической тактики при редких медиастинальных эктопиях ОЩЖ? Неинвазивные методы топической диагностики первой и второй линии (ультразвуковое исследование, планарная сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (совмещенная с лучевой томографией и без), мультиспиральная и магнитно-резонансная томография) не всегда демонстрируют высокую чувствительность в выявлении полигландулярной патологии ОЩЖ [32–34]. В подобных ситуациях полезным инструментом становятся метаболические исследования — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с различными радиофармпрепаратами (РФП) [35].

В ПЭТ-диагностике нашли применение целый ряд РФП, отражающих различные стороны метаболизма опухоли. В диагностике ОЩЖ большие перспективы отводятся РФП на основе холина, меченного позитрон-излучающими радионуклидами, в частности с фтором-18 (18F-Холин). Истинная частота обнаружения ПГПТ посредством 18F-Холин-ПЭТ достигает 96%, среди которых истинная частота обнаружения патологических желез (в том числе нескольких) достигает 90% [36]. Метаанализ прямого сравнения (head-to-head) показал, что наибольшей чувствительностью к множественным гиперфункционирующим ОЩЖ обладает 18F-Холин-ПЭТ, совмещенная с четырехмерной компьютерной томографией с контрастным усилением [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сложных клинических случаях всегда следует комплексно учитывать особенности эмбриогенеза ОЩЖ, вариативность их числа и расположения. Важна морфологическая структура ОЩЖ (диффузная или диффузно-узловая гиперплазия, опухоль). Особое внимание необходимо уделять периоперационным лабораторным данным. Хирургическое достижение эукальциемии требует настойчивого, в тесном сотрудничестве с терапевтами-эндокринологами, проведения заместительной консервативной терапии вторичного гиперпаратиреоза. При редких вариантах эктопии ОЩЖ применимость видеоэндоскопических технологий требует более чувствительных методов топической диагностики. Хорошие результаты повторных операций при персистирующем гиперпаратиреозе возможны при условии комплексного междисциплинарного подхода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данное исследование выполнено при поддержке ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящих тезисов.

Благодарности. Мы приносим слова благодарности Паше Сергею Платоновичу, врачу-радиологу, к.м.н., за помощь в обследовании пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №6. — С. 40-77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662640-77>
- Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы Эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobrega EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300-310. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>
- Minisola S. Primary hyperparathyroidism is one of the three most frequent endocrine disorders, typically diagnosed in the years following menopause and with advancing age. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(7):1.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):171-177. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.050910>
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009. — Т. 21. — №2. — Прил. 2. [Davydov MI, Aksel' EM. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2008 g. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2009;21(2): pril. 2. (In Russ.)].
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. *WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th edn*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
- Пищик В.Г., Яблонский П.К. Алгоритмы дифференциальной диагностики новообразований средостения // *Вестник СПб университета*. — 2008. — №2. — С. 101-108. [Pishchik VG, Iablonskii PK. Algoritmy differentsial'noi diagnostiki novoobrazovaniy sredosteniia. *Vestnik Spb universiteta*. 2008;(2):101-108. (In Russ.)].
- Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А., Аникиеева О.Ю., и др. Диагностика и лечение опухолей средостения // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2014. — Т. 34. — №4. — С. 109-114. [Chikinev YuV, Drobiazgin EA, Anikeeva Olu, et al. Diagnostika i lechenie opukholei sredosteniia. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2014;34(4):109-114. (In Russ.)].
- Ильичева Е.А., Берсенева Г.А., Григорьев Е.Г. Спонтанный разрыв аденомы околощитовидной железы с формированием шейно-загрудинной кисты и массивной гематомы: клиническое наблюдение // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — №2. — С. 27-33. [Ilyicheva EA, Berseneva GA, Grigoryev EG. Spontaneous rupture of the parathyroid adenoma with formation cervico-retrosternal cyst and massive hematoma: a case report. *Endocrine Surgery*. 2021;15(2):27-33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12708>
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.Ф., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века // *Проблемы Эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №1. — С. 35-45. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Belaia ZE, Rozhinskaia LI. Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX-XXI centuries. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(1):35-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201157135-45>
- Яневская Л.Г., Каронова Т.Л., Слепцов И.В., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т. 15. — №1. — С. 19-29. [Yanevskaya LG, Karonova TL, Sleptsov IV, et al. Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Retrospective study. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(1):19-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10213>
- Кудашкина Е.Ю., Гавриленко Е.Г., Якушев А.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта // *Архив внутренней медицины*. — 2021. — Т. 11. — №1. — С. 51-59. [Kudashkina EY, Gavrilenko EG, Yakushev AA, et al. Primary hyperparathyroidism with a predominant lesion of the gastrointestinal tract. *Russ Arch Intern Med*. 2021;11(1):51-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-1-51-59>
- Пинский С.Б., Цмайло В.М., Федорова О.А. Ошибки и трудности в диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза // *Сибирский медицинский журнал*. — 2008. — №4. — С. 23-27. [Pinskii SB, Tsmailo VM, Fedorova OA. Oshibki i trudnosti v diagnostike i lechenii pervichnogo giperparatireoza. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2008;(4):23-27. (In Russ.)].
- Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):3993-4004. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225>
- Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2293-2314. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4677>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов // *Эндокринная хирургия*. — 2022. — Т. 16. — №4. — С. 5-54. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in adult patients. *Endocrine Surgery*. 2023;16(4):5-54. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12790>
- Калинин А.П., Котова И.В., Бритвин Т.А., и др. Гиперкальциемический криз // *Альманах клинической медицины*. — 2014. — Т. 16. — №32. — С. 101-104. [Kalinin AP, Kotova IV, Britvin TA, et al. Hypercalcemic crisis. *Alm Clin Med*. 2016;16(32):101-104. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-32-101-104>
- McMahon DJ, Carrelli A, Palmeri N, et al. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4399-4407. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3202>
- Zanocco KA, Wu JX, Yeh MW. Parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism: A revised cost-effectiveness analysis incorporating fracture risk reduction. *Surgery*. 2017;161(1):16-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.06.062>
- Seib CD, Chomsky-Higgins K, Gosnell JE, et al. Patient frailty should be used to individualize treatment decisions in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2018;42(10):3215-3222. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4629-3>
- Kebebew E, Clark OH. Parathyroid adenoma, hyperplasia, and carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998;7(4):721-748. doi: [https://doi.org/10.1016/S1055-3207\(18\)30242-4](https://doi.org/10.1016/S1055-3207(18)30242-4)
- Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, et al. Outcomes of parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2016;40(10):2359-2377. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3514-1>
- Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):221-227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.01.001>
- Ветшев П.С., Аблицов А.Ю., Животов В.А., и др. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза с редкой эктопией аденомы околощитовидной железы // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. — 2018. — №3. — С. 58-61. [Vetshev PS, Ablitsov AU, Zhivotov VA, et al. Khirurgicheskoe lechenie pervichnogo giperparatireoza s redkoi ektopiei adenomy okoloshchitovidnoi zhelezy. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. NI. Pirogova*. 2018;(3):58-61. (In Russ.)].
- Ильичева Е.А., Аюшеева А.В., Махутов В.Н., и др. Хирургическое лечение персистирующего третичного гиперпаратиреоза, вызванного эктопированной в аортолегочное окно паратиромой // *Эндокринная хирургия*. — 2014. — Т. 8. — №3. — С. 27-34. [Ilyicheva EA, Ayusheeva AV, Makhutov VN, et al. Surgical treatment of persistent tertiary hyperparathyroidism induced by parathyroid adenomas in the aortopulmonary window. *Endocr Surg*. 2014;8(3):27-34. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2014327-34>

27. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg.* 2006;191(3):418-423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.049>
28. Iihara M, Suzuki R, Kawamata A, et al. Thoracoscopic removal of mediastinal parathyroid lesions: selection of surgical approach and pitfalls of preoperative and intraoperative localization. *World J Surg.* 2012;36(6):1327-1334. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1404-0>
29. Tattera D, Wong LM, Vikse J, et al. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2019;404(1):63-70. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01751-8>
30. Noussios G, Agagnostis P, Natsis K. Ectopic parathyroid glands and their anatomical, clinical and surgical implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012;120(10):604-610. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327628>
31. Ромащенко П.Н., Фомин Н.Ф., Майстренко Н.А., и др. Клинико-анатомическое обоснование минимально инвазивных хирургических вмешательств на околощитовидных железах // *Таврический медико-биологический вестник.* — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 155-164. [Romashchenko PN, Fomin NF, Maistrenko NA, et al. Clinical and anatomical rationale of minimally invasive parathyroid surgery. *Tavricheskiy Med Vestn.* 2020;23(2):155-164. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-2-155-164>
32. Порханов В.А., Кононенко В.Б., Бодня В.Н., и др. Диагностическая роль видеоторакоскопии при патологии средостения // *Кубанский научный медицинский вестник.* — 1999. — №7. — С. 67-70. [Porkhanov VA, Kononenko VB, Bodnia VN, et al. Diagnosticheskaya rol' videotorakoskopii pri patologii sredosteniya. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 1999;(7):67-70. (In Russ.)].
33. Solorzano CC, Carneiro-Pla D. Minimizing cost and maximizing success in the preoperative localization strategy for primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am.* 2014;94(3):587-605. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.02.006>
34. Рябов А.Б., Пикин О.В., Александров О.А., и др. Клинический алгоритм диагностики и лечения опухолей средостения // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2022. — №5. — С. 43-51. [Ryabov AB, Pikin OV, Aleksandrov OA, et al. Diagnostic clinical algorithm for mediastinal tumors. *Khirurgiya Zhurnal im NI Pirogova.* 2022;23(5):43-51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202205143>
35. Lee SW, Shim SR, Jeong SY, Kim SJ. Direct comparison of preoperative imaging modalities for localization of primary hyperparathyroidism: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(8):692-706. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0915>
36. Broos WAM, Wondergem M, Knol RJJ, van der Zant FM. Parathyroid imaging with 18F-fluorocholine PET/CT as a first-line imaging modality in primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. *EJNMMI Res.* 2019;9(1):72. doi: <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0544-3>
37. Piccardo A, Bottoni G, Boccialatte LA, et al. Head-to-head comparison among 18F-choline PET/CT, 4D contrast-enhanced CT, and 18F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the detection of hyperfunctioning parathyroid glands: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2021;74(2):404-412. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02798-8>

ЦИТИРОВАТЬ:

Паршин В.Д., Егоров А.В., Ипполитов Л.И., Салиба М.Б., Рунова Г.Е., Ветшев С.П., Попов К.К., Алешкина А.О., Красновский В.И. Персистирующий первичный гиперпаратиреоз при эктопированных в средостение околощитовидных железах (клиническое наблюдение и отдаленные результаты) // *Эндокринная хирургия.* — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 34-42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12835>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Parshin VD, Egorov AV, Ippolitov LI, Saliba MB, Runova GE, Vetshev SP, Popov KK, Aleshkina AO, Krasnovskii VI. Persistent primary hyperparathyroidism in parathyroid glands ectopic to the mediastinum (clinical observation and long-term results). *Endocrine surgery.* 2023;17(3):34-42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12835>

СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ДАННЫХ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© П.С. Глушков¹, Р.Х. Азимов¹, Н.Л. Алешенко¹, Е.А. Марущак^{1,2}, Ю.П. Сыч⁴, Г.Н. Минкова¹, К.А. Шемятовский^{1*}, В.А. Горский^{1,2,3}

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского, НКЦ №2», Москва, Российская Федерация

²ФГБАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ФГБАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

⁴ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) уже более 60 лет является мощным инструментом в дооперационной диагностике узловых образований щитовидной железы (ЩЖ). При этом шкала Bethesda стандартизирует результаты цитологии и является проводником между лабораторией и лечащим врачом. Вместе с тем существует стратификация УЗ-признаков образований ЩЖ по шкале TI-RADS. В связи с этим возникла необходимость определения диагностической ценности ультразвуковых признаков образований щитовидной железы, стратифицированных по TI-RADS, в сравнении с результатами биопсии, классифицированными по шкале Bethesda.

ЦЕЛЬ. Сравнительная оценка результатов ТАБ и ультразвукового исследования в определении показаний для хирургического лечения узловых образований щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. За 2018–2021 гг. в хирургическом отделении НКЦ №2 РНЦХ им. Б.В. Петровского было выполнено 859 ТАБ. Для сравнительного анализа был отобран 141 пациент, перенесший операцию по поводу узлового образования ЩЖ. Всем пациентам на дооперационном этапе выполняли ТАБ со стратификацией результатов по шкале Bethesda и УЗИ щитовидной железы со стратификацией по шкале EU-TI-RADS.

РЕЗУЛЬТАТЫ. ТАБ показала высокую диагностическую точность и чувствительность, дооперационное УЗИ ЩЖ имело высокую специфичность, но низкую чувствительность. Высокая диагностическая ценность ТАБ была подтверждена при статистическом анализе полученных данных (ОШ 31,29; ДИ 95% 2,20–4,69; ОР 13,28; ДИ 95% 1,46–3,71). При анализе дооперационного УЗИ достоверных статистических результатов получить не удалось (ОШ 2,99; ДИ 95% 0,34–1,85; ОР 1,97; ДИ 95% 0,23–1,12).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. УЗИ ЩЖ не может заменить ТАБ при узловых образованиях ЩЖ. Биопсия остается основным методом диагностики при узловом зобе. Основной задачей УЗИ со стратификацией по TI-RADS является отбор пациентов для последующей ТАБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тонкоигольная аспирационная биопсия; ТАБ; УЗИ щитовидной железы; TI-RADS; Bethesda.

COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF FINE NEEDLE ASPIRATION AND ULTRASOUND IN THYROID PATHOLOGY

© Pavel S. Glushkov¹, Rustam Kh. Azimov¹, Natalia L. Aleshenko¹, Elena A. Maruchak^{1,2}, Yulia P. Sych⁴, Galina N. Minkova¹, Kirill A. Shemyatovskiy^{1*}, Victor A. Gorsky^{1,2,3}

¹Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴First Moscow Medical University, Moscow, Russian Federation

Fine needle aspiration (FNA) biopsy has been a powerful tool in the preoperative diagnosis of thyroid nodules for more than 60 years. The Bethesda scale standardizes the results of cytology and is a tool for interaction between the laboratory and the clinician. At the same time, there is a stratification of ultrasound signs of thyroid lesions according to the TI-RADS scale. In this regard, it became necessary to determine the diagnostic value of ultrasound signs of thyroid lesions, stratified by TI-RADS, in comparison with the results of a biopsy, classified by the Bethesda scale.

AIM: a comparative assessment of the results of FNA and ultrasound in determining indications for the surgical treatment of thyroid nodules.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

MATERIALS AND METHODS: for 2018–2021 in the surgical department of the SCC №2 of the Petrovsky National Research Centre of Surgery, 859 FNA were performed. For comparative analysis, 141 patients who underwent surgery for thyroid nodules were selected. All patients at the preoperative stage underwent FNA with stratification of the results according to the Bethesda scale and ultrasound of the thyroid gland with stratification according to the EU-TI-RADS scale.

RESULTS: FNA showed high diagnostic accuracy and sensitivity, preoperative thyroid ultrasound had high specificity, but low sensitivity. The high diagnostic value of FNA was confirmed by statistical analysis of the obtained data (OR 31.29 95% CI 2.20–4.69, RR 13.28 95% CI 1.46–3.71). When analyzing preoperative ultrasound, it was not possible to obtain reliable statistical results (OR 2.99 95% CI 0.34–1.85, RR 1.97 95% CI 0.23–1.12).

CONCLUSION: Ultrasound of the thyroid gland cannot replace FNA in thyroid nodules. Biopsy remains the main diagnostic method for nodular goiter. The main objective of TI-RADS-stratified ultrasound is to select patients for subsequent FNA.

KEYWORDS: fine needle aspiration biopsy; FNA, thyroid ultrasound; TI-RADS, Bethesda.

ОБОСНОВАНИЕ

С момента выполнения в 1952 г. N. Söderström [1] первой тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ) у хирургов появился мощный инструмент дооперационной диагностики узловых образований щитовидной железы (ЩЖ). Эта манипуляция позволяет выявить рак ЩЖ в 4,5–6% случаев [2–4]. Систематизация полученных результатов ТАБ произошла после введения структуризации заключений цитолога по шкале Bethesda [5]. С 2015 г. Американская, а с 2017 г. и Европейская ассоциации эндокринологов предложили систематизировать результаты ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ и ввести объективную оценку выявляемых узловых образований [6, 7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительную оценку результатов диагностических процедур в определении показаний для оперативного лечения узловых образований ЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Научно-клинический центр №2, отделение хирургии.

Время исследования. январь 2018–декабрь 2021 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Пациенты с узловыми образованиями ЩЖ, которым выполнялась ТАБ, и пациенты с узловыми образованиями ЩЖ, которым была выполнена операция на щитовидной железе (тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия).

Критерии включения: узловые образования ЩЖ, требующие цитологической верификации, узловые образования ЩЖ, требующие хирургического лечения.

Критерии исключения: невозможность выполнения ТАБ или хирургического лечения.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошное включение наблюдений.

Дизайн исследования

Одноцентровое интервенционное ретроспективное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства

ТАБ выполняли в амбулаторных условиях под УЗ-контролем аппаратом GE Logic E с использованием линейного датчика силами хирурга-эндокринолога. У 4 пациентов при необходимости прицельной биопсии регионарных лимфоузлов ТАБ проводили совместно со специалистом УЗ-диагностики. В случае получения результатов I или III категории по Bethesda пациенту выполняли повторную ТАБ. Осложнений после выполнения пункционной биопсии ЩЖ не было. Высушенные на воздухе мазки окрашивали по Маю–Грюнвальду–Гимзе для дальнейшего цитологического исследования.

Гистологическое исследование послеоперационного материала проводилось по стандартной методике с окраской гематоксилин-эозином под увеличением от $\times 50$ до $\times 400$.

Методы

Показаниями для проведения пункционной биопсии являлись узлы размером более 10 мм, а также наличие регионарной лимфаденопатии и УЗ-признаков малигнизации согласно национальным рекомендациям диагностики узлового зоба.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовалось программное обеспечение MS Excel 2019. Показатели диагностической ценности, отношения шансов и доверительный интервал рассчитывались по стандартным методикам.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза исследования не проводилась ввиду ретроспективного анализа рутинных клинических данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период 2018–2021 гг. в хирургическом отделении НКЦ №2 РНЦХ было выполнено 859 ТАБ. Для сравнительного анализа был отобран 141 пациент, перенесший операцию по поводу узлового образования ЩЖ. Средний возраст пациентов составил $52 \pm 13,5$ года. Среди 141 больных подавляющее число составляли женщины — 107 человек (75,9%), мужчин было 34 (24,1%). Всем больным на дооперационном этапе выполняли пункционную биопсию и УЗИ ЩЖ со стратификацией по шкале EU-TI-RADS [7], которая была внедрена в нашем стационаре в 2018 г.

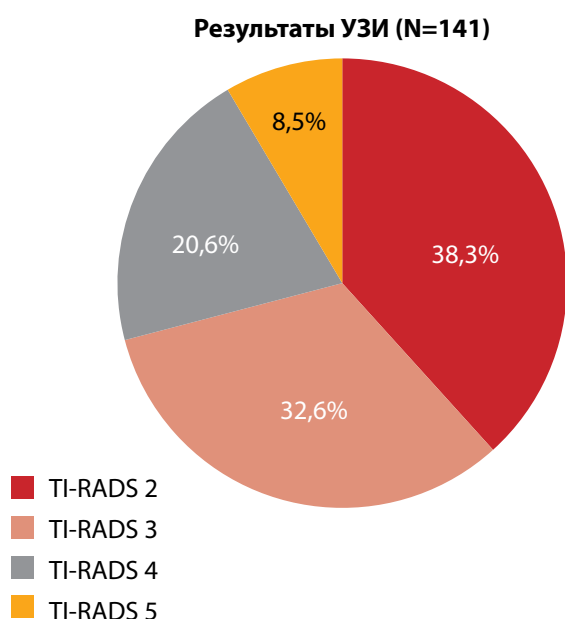


Рисунок 1. Результаты УЗИ ЩЖ со стратификацией по EU-TIRADS.

На рисунке 1 представлены результаты УЗИ ЩЖ, выполненного до биопсии. Для унификации полученных данных все результаты УЗИ, оцененные как TI-RADS 4a-c (ATA), были отнесены к 4 категории EU-TIRADS.

Как видно на рис. 1, основная масса пациентов, оперированных по поводу узловых образований ЩЖ по УЗИ, имели 2–3 категорию по шкале EU-TI-RADS (в совокупности 70,9%). Пятую часть составляли пациенты с EU-TIRADS 4. У 12 пациентов (8,5%) выявлена категория EU-TIRADS 5. Результаты, полученные после пункционной биопсии, представлены на рисунке 2.

Как видно на рис. 2, у около половины оперированных пациентов (52,4%) при дооперационном цитологическом исследовании было подозрение на малигнизацию (Bethesda IV–VI). В 10 случаях (7,1%) при цитологическом заключении Bethesda III была повторно выполнена ТАБ.

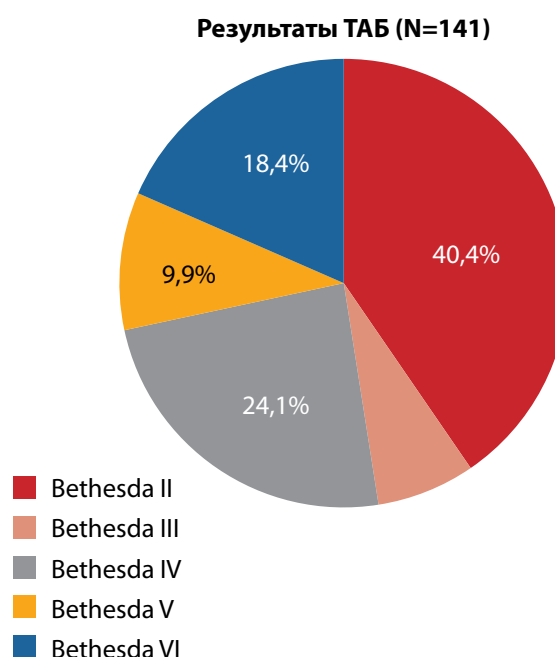


Рисунок 2. Результаты дооперационного цитологического исследования при ТАБ.

Доля выявленных злокачественных новообразований ЩЖ среди всех пунктированных 859 пациентов в нашей клинике составила 6,1%, что соответствует литературным данным о распространенности и выявляемости рака ЩЖ [8–11].

Послеоперационное гистологическое исследование после проведенного оперативного вмешательства проводилось по стандартной методике с окраской гематоксилином-эозином, результаты которого приведены на рис. 3.

При анализе результатов, представленных на рис. 3, у 47 человек (33,3%) подтвержден рак щитовидной железы. Из них у 40 пациентов — папиллярный рак ЩЖ, у 5 пациентов — фолликулярный рак ЩЖ, у 1 человека — медуллярный рак, у 1 пациента — недифференцированный рак. Фолликулярная аденома была выявлена у 35 пациентов (24,8%).

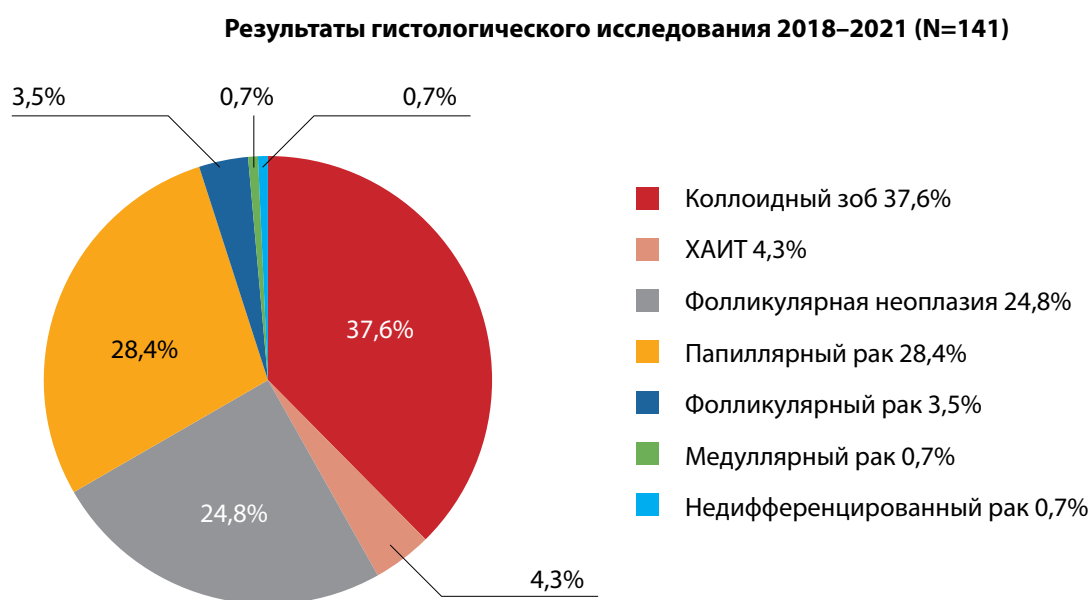


Рисунок 3. Результаты послеоперационного гистологического исследования.

Таблица 1. Сопоставление результатов ТАБ с полученными послеоперационными гистологическими результатами у оперированных пациентов

Диагностические категории ТАБ по Bethesda / Данные послеоперационного гистологического исследования	II	III	IV	V	IV	Всего
Коллоидный зоб	43	2	7	0	1	53
ХАИТ	1	0	2	2	1	6
Фолликулярная аденома	9	8	12	5	1	35
Папиллярный рак	3	0	10	6	21	40
Фолликулярный рак	0	0	2	2	1	5
Медуллярный рак	0	0	1	0	0	1
Недифференцированный рак	0	0	0	0	1	1
Итого	57	10	34	14	26	141
Доля выявленного рака щитовидной железы по данным гистологического исследования, %	8,7	0	38,2	50,0	88,5	34,0

Сопоставление результатов ТАБ с данными, полученными при послеоперационном гистологическом исследовании у прооперированных пациентов, представлены в таблице 1.

При анализе данных таблицы 1 обращает на себя внимание, что у 13 пациентов, имевших при ТАБ Bethesda – IV–VI баллов, при гистологическом исследовании были выявлены либо коллоидный зоб, либо хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ). При этом у 4 из этих пациентов по шкале Bethesda V–VI баллов. У 6 пациентов, имевших при пункции по шкале Bethesda V–VI баллов, при гистологическом исследовании была выявлена фолликулярная неоплазия. У 3 пациентов, имевших при пункции II балла по шкале Bethesda, при послеоперационном гистологическом исследовании был выявлен папиллярный рак. Причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов будут рассмотрены ниже.

Анализ ложноположительных и ложноотрицательных результатов представлен на рисунке 4.

Как следует из рисунка, у 3 пациентов (2,1%) при ТАБ был диагностирован коллоидный зоб, однако при гисто-

логическом исследовании выявлен папиллярный рак ЩЖ. Результаты УЗИ этих пациентов были стратифицированы по категории TI-RADS 2. У 2 из этих больных при гистологическом исследовании были обнаружены микрокарциномы. У 1 пациентки пунктированный узел папиллярного рака был расценен как ХАИТ.

У 9 пациентов (6,4%) по результатам ТАБ был получен неопределенный результат (Bethesda III–IV), однако при послеоперационной гистологической верификации был найден коллоидный зоб или ХАИТ. Результаты УЗИ у этих пациентов в большинстве случаев расценивались как TI-RADS 2–3.

У 4 пациентов (2,8%) при дооперационном цитологическом исследовании определена стадия Bethesda V–VI, однако рака при гистологическом исследовании подтверждено не было. При этом УЗ-картина была расценена в 3 случаях как TI-RADS 4, в одном случае как TI-RADS 3. В 3 случаях ошибочное цитологическое заключение было связано со сложностью дифференциальной микроскопической диагностики ХАИТ и дифференцированного рака ЩЖ. В одном случае была гипердиагностика.

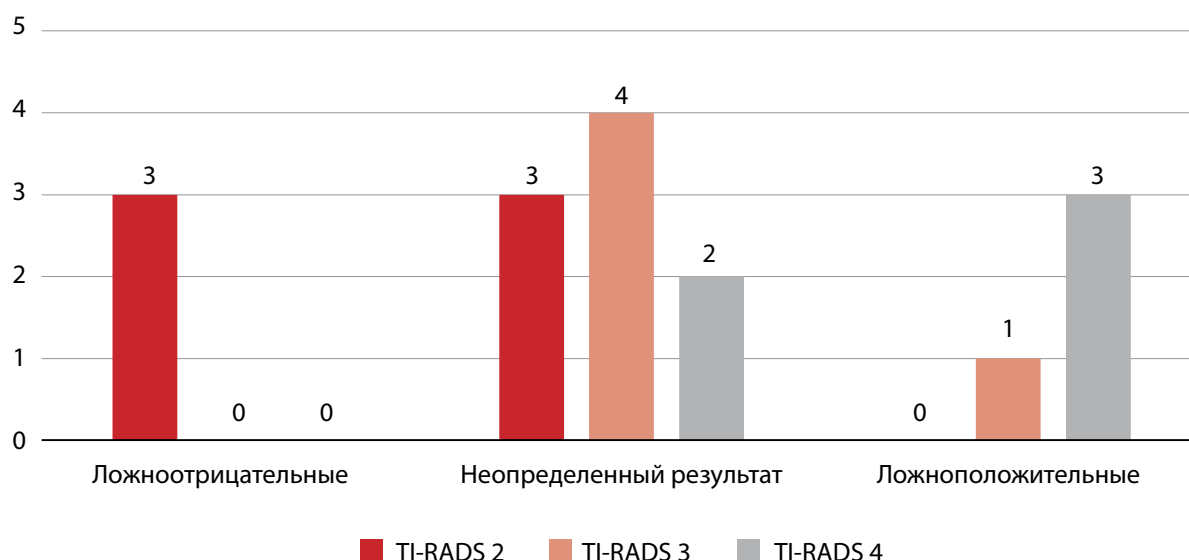


Рисунок 4. Анализ полученных ложноотрицательных и ложноположительных результатов при ТАБ в сопоставлении с результатами УЗИ.

Таблица 2. Диагностическая ценность предоперационного цитологического исследования

Общее количество пациентов	141
Истинно положительный результат	44
Истинно отрицательный результат	64
Ложноположительный результат	3
Ложноотрицательный результат	30
Точность	76,60%
Чувствительность	93,62%
Специфичность	68,09%
Положительная прогностическая ценность	59,46%
Отрицательная прогностическая ценность	95,52%

Для подсчета диагностической ценности ТАБ полученные данные были разделены на 2 категории: Bethesda II были отнесены к доброкачественным результатам, V–VI — к подозрительным в отношении рака ЩЖ.

Таким образом, по нашим данным, ТАБ показала высокую диагностическую чувствительность (93,6%). В случае наличия рака ЩЖ у пациента вероятность подтвердить его при ТАБ составила 59,5%. Вероятность исключения рака ЩЖ при результате ТАБ Bethesda 2 составила 95,5%.

Отношение шансов (ОШ) выявления рака ЩЖ при цитологии по Bethesda TI-RADS V–VI, по нашим данным, составило 31,29 (ДИ 95% 2,20–4,69), отношение рисков (ОР) 13,28 (ДИ 95% 1,46–3,71).

Результаты дооперационного УЗИ ЩЖ в сравнении с полученным гистологическим исследованием приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, у 12 пациентов (2,1%) результаты оказались ложноположительными. У них при послеоперационном гистологическом исследовании оказался коллоидный зоб, в то время как при дооперационном УЗИ был выявлен как минимум один признак, подозрительный в плане злокачественного процесса, и выставлен TI-RADS 4.

Напротив, у 26 пациентов (18,4%), у которых при гистологическом исследовании оказался рак щитовидной железы, на догоспитальном этапе при УЗИ не было

выявлено признаков злокачественности (TI-RADS II–III). Анализ ложноположительных и ложноотрицательных результатов УЗИ ЩЖ представлен на рис. 5.

Результаты, приведенные на рис. 5, нами были разделены на 2 категории: условно доброкачественные (TI-RADS II) и подозрительные в отношении рака ЩЖ (TI-RADS IV–V). На основе этого была определена диагностическая ценность дооперационного УЗИ, приведенная в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, по нашим данным, УЗИ ЩЖ имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность. Вероятность обнаружения рака ЩЖ на основании только данных УЗИ была 51,2%. Вероятность же исключения рака ЩЖ по данным УЗИ оказалась достаточно высокой — 74%. Наши данные в целом коррелируют с литературными источниками [12, 13]. ОШ выявления рака ЩЖ в случае, если при УЗИ выставляется 4 и более баллов по TI-RADS, составляет, по нашим данным, 2,99 (ДИ 95% 0,34–1,85), ОР составил 1,97 (ДИ 95% 0,23–1,12). Рассчитанная величина ДИ не позволяет расценить полученные результаты как статистически достоверные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по нашим данным, ТАБ ЩЖ показала высокую диагностическую точность и чувствительность, дооперационное УЗИ щитовидной железы

Таблица 3. Сравнительная оценка результатов проведенного УЗИ со стратификацией по TI-RADS с полученными данными послеоперационного гистологического исследования

Диагностические критерии по TI-RADS	2	3	4	5	Итого
Данные послеоперационного гистологического исследования					
Коллоидный зоб	30	14	12	0	56
ХАИТ	2	2	0	0	4
Фолликулярная аденома	12	19	3	0	34
Папиллярный рак ЩЖ	9	13	9	9	40
Фолликулярный рак ЩЖ	1	2	0	2	5
Медулярный рак ЩЖ	1	0	0	0	1
Недифференцированный рак ЩЖ	0	0	0	1	1
Всего	55	50	24	12	141
Доля рака ЩЖ по данным гистологического исследования, %	20,0	30,0	37,5	100	32,62

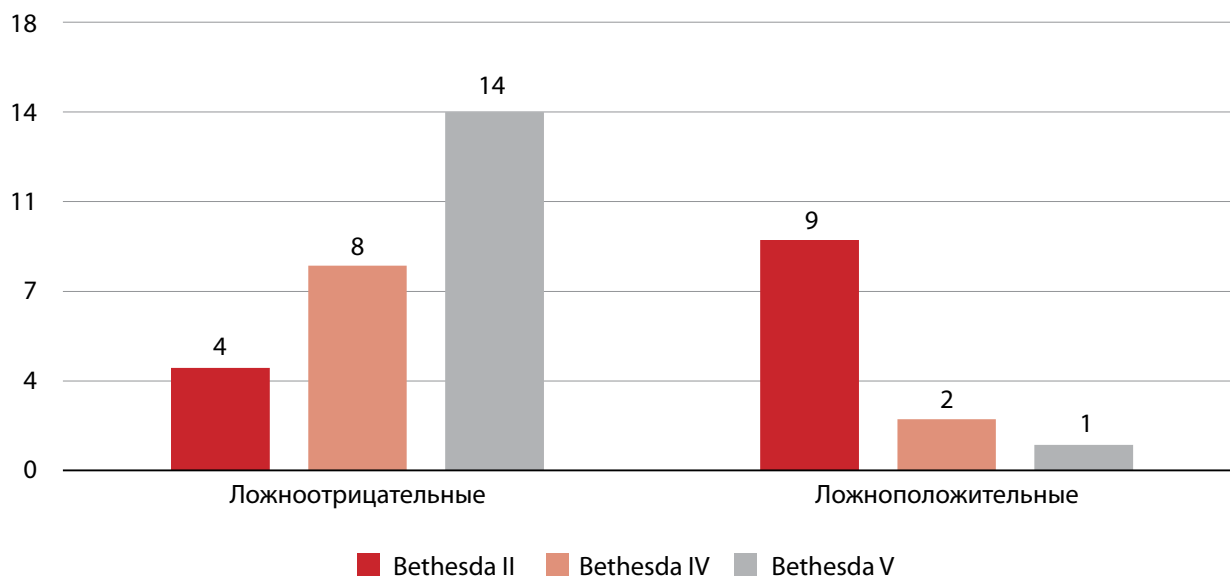


Рисунок 5. Анализ ложноотрицательных и ложноположительных результатов при УЗИ в сопоставлении с результатами ТАБ.

Таблица 4. Диагностическая ценность дооперационного УЗИ по TI-RADS

Общее количество пациентов	141
Истинно положительный результат	21
Истинно отрицательный результат	74
Ложноположительный результат	20
Ложноотрицательный результат	26
Точность	67,38%
Чувствительность	44,68%
Специфичность	78,72%
Положительная прогностическая ценность	51,22%
Отрицательная прогностическая ценность	74,00%

имело высокую специфичность, но низкую чувствительность. Основной причиной ложноположительных результатов при ТАБ ЩЖ оказалась сложность дифференциальной диагностики дифференцированного рака ЩЖ и ХАИТ при цитологическом исследовании. Причиной ложноотрицательных результатов ТАБ ЩЖ явились микрокарциномы ЩЖ, которые не были прицельно пунктированы. Высокая диагностическая ценность ТАБ была подтверждена при статистическом анализе полученных данных (ОШ 31,29; ДИ 95% 2,20–4,69; ОР 13,28; ДИ 95% 1,46–3,71). При анализе дооперационного УЗИ достоверных статистических результатов получить не удалось (ОШ 2,99; ДИ 95% 0,34–1,85; ОР 1,97; ДИ 95% 0,23–1,12).

УЗИ, безусловно, является очень удобным инструментом визуализации и диагностики узлового зоба ввиду своей доступности и неинвазивности. Но, несмотря на попытки усовершенствовать метод УЗИ, сделать его более объективным при помощи TIRADS, добавить «виртуальной инвазивности» в виде эластографии в надежде заметить ТАБ, биопсия остается основным методом диагностики при узловом зобе. Основная задача УЗИ — не выявление рака (это объясняется низкой чувствительностью метода), а наоборот — уменьшение количества

ТАБ для априори доброкачественных образований благодаря его высокой специфичности. Таким образом, основная задача УЗИ со стратификацией по TI-RADS — отбор пациентов для последующей ТАБ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Глушков П.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор и обработка материала, написание текста; Азимов Р.Х. — написание текста, редактирование; Алешенко Н.Л. — написание текста, редактирование; Марущак Е.А. — написание текста, редактирование; Сыч Ю.П. — написание текста, редактирование; Минкова Г.Н. — написание текста, редактирование; Шемятовский К.А. — ответственность за целостность всех частей статьи; Горский В.А. — редактирование, утверждение окончательного варианта.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Söderström N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med Scand.* 2009;144(3):237-244. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1952.tb15690.x>
2. Suh CH, Baek JH, Park C, et al. The role of core needle biopsy for thyroid nodules with initially indeterminate results on previous fine-needle aspiration: A systematic review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol.* 2017;38(7):1421-1426. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5182>
3. Hong MJ, Na DG, Lee H. Diagnostic efficacy and safety of core needle biopsy as a first-line diagnostic method for thyroid nodules: A prospective cohort study. *Thyroid.* 2020;30(8):1141-1149. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0444>
4. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, et al. Complications following US-guided core-needle biopsy for thyroid lesions: a retrospective study of 6,169 consecutive patients with 6,687 thyroid nodules. *Eur Radiol.* 2017;27(3):1186-1194. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4461-9>
5. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-1346. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0500>
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid Cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
7. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225-237. doi: <https://doi.org/10.1159/000478927>
8. Suh CH, Baek JH, Kim KW, et al. The role of core-needle biopsy for thyroid nodules with initially nondiagnostic fine-needle aspiration results: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2016;22(6):679-688. doi: <https://doi.org/10.4158/EP15986.0R>
9. Jung CK, Baek JH, Na DG, et al. 2019 Practice guidelines for thyroid core needle biopsy: a report of the Clinical Practice Guidelines Development Committee of the Korean Thyroid Association. *J Pathol Transl Med.* 2020;54(1):64-86. doi: <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.12.04>
10. Ahn HS, Youn I, Na DG, et al. Diagnostic performance of core needle biopsy as a first-line diagnostic tool for thyroid nodules according to ultrasound patterns: Comparison with fine needle aspiration using propensity score matching analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94(3):494-503. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14321>
11. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: A study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer.* 2007;111(5):306-315. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22955>
12. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid.* 2015;25(5):538-550. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0353>
13. Cavallo A, Johnson DN, White MG, et al. Thyroid nodule size at ultrasound as a predictor of malignancy and final pathologic size. *Thyroid.* 2017;27(5):641-650. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0336>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шемятовский Кирилл Александрович**, к.м.н. [Kirill A. Shemyatovsky, PhD]; адрес: Россия, 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1А [address: Litovsky bulvar 1A, 117593, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1710-4055>; eLibrary SPIN 7112-7015; e-mail: kiroll@mail.ru

Глушков Павел Сергеевич, к.м.н. [Pavel S. Glushkov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0903-9329>; eLibrary SPIN: 298387; e-mail: paulgl@mail.ru

Азимов Рустам Хасанович, к.м.н. [Rustam Kh. Azimov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7081-7911>; eLibrary SPIN 255670; e-mail: doc_rustam@rambler.ru

Алешенко Наталья Леонидовна, к.м.н. [Natalia L. Aleshenko, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-9959>; e-mail: nl.aleshenko@gmail.com

Марущак Елена Александровна, к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики [Elena A. Maruchak, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5639-3315>, e-mail: e.marushak@mail.ru

Сыч Юлия Петровна, к.м.н., доцент [Yulia P. Sych, PhD, associated professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7000-0095>; eLibrary SPIN 3406-0978; e-mail: juliasytch@mail.ru

Минкова Галина Николаевна [Galina N. Minkova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6834-2360>; e-mail: gmsmile@mail.ru

Горский Виктор Александрович, д.м.н., профессор [Victor A. Gorsky, MD, D.Sc., professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3919-8435>; eLibrary SPIN 1770-0956; e-mail: gorviks@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 21.02.2023. Рукопись одобрена: 07.09.2023. Received: 21.02.2023. Accepted: 07.09.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Глушков П.С., Азимов Р.Х., Алешенко Н.Л., Марущак Е.А., Сыч Ю.П., Минкова Г.Н., Шемятовский К.А., Горский В.А. Сравнение диагностической ценности данных тонкоигольной аспирационной биопсии и ультразвукового исследования при патологии щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 43-49. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12781>

TO CITE THIS ARTICLE:

Glushkov PS, Azimov RKh, Aleshenko NL, Maruchak EA, Sych YP, Minkova GN, Shemyatovsky KA, Gorsky VA. Comparison of the diagnostic value of fine needle aspiration and ultrasound in thyroid pathology. *Endocrine surgery.* 2023;17(3):43-49. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12781>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПГПТ В 1–3 СУТКИ ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ

© А.Р. Елфимова^{1*}, А.К. Еремкина¹, О.Ю. Реброва^{1,2}, Е.В. Ковалева¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. До настоящего времени отсутствовал эффективный способ прогнозирования развития гипокальциемии после паратиреоидэктомии (ПТЭ) у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). Гипокальциемия может сопровождаться миалгиями, генерализованными судорогами вплоть до тетании, нарушениями сердечного ритма. Для снижения рисков гипокальциемии после ПТЭ на предоперационном этапе может проводиться терапия колекальциферолом. Однако пациентам с предоперационной концентрацией общего кальция выше 3 ммоль/л не назначают витамин D в связи с угрозой прогрессирования гиперкальциемии. Несмотря на имеющиеся данные об относительной безопасности насыщения витамином D пациентов с мягкой гиперкальциемией, данная терапия проводится не во всех случаях, что, вероятно, обусловлено отсутствием инструмента для оценки постоперационных рисков.

ЦЕЛЬ. Построение математической модели и программного инструмента для прогнозирования развития гипокальциемии на 1–3-и сутки после радикальной ПТЭ у пациентов с ПГПТ с использованием демографических, клинических и лабораторных факторов, а также факта приема предоперационной лекарственной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное исследование включало 478 пациентов с ПГПТ, которым была проведена ПТЭ в 1993–2010 и 2018–2020 гг. в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Анализировались следующие показатели: пол, возраст, лабораторные показатели до начала приема антирезорбтивной лекарственной терапии (деносумаб, бисфосфонаты) и кальцимитетиков — паратиреоидный гормон (ПТГ), общий кальций, фосфор, лабораторные показатели, косвенно отражающие состояние костной ткани (остеокальцин (ОК), щелочная фосфатаза (ЩФ), С-концевой телопептид коллагена I типа) и 25(ОН) витамин D (25(ОН)D), минеральная плотность костной ткани (МПК) по данным рентгеновской денситометрии, наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе и принимаемая на дооперационном этапе лекарственная терапия: деносумаб, бисфосфонаты, цинакальцет, колекальциферол. Для построения прогностической модели развития послеоперационной гипокальциемии использовали категориальный градиентный бустинг (CatBoost).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота тяжелого остеопороза выше в группе пациентов с послеоперационной гипокальциемией по сравнению с группой пациентов с нормальной послеоперационной сывороточной концентрацией кальция (27% против 15%), а частота предоперационного приема колекальциферола в данной группе ниже (8% против 25%). С целью прогнозирования развития послеоперационной гипокальциемии построена модель на основе CatBoost с использованием 13 предикторов: пол, возраст, ПТГ, кальций общий, фосфор, ЩФ, ОК, снижение МПК, 25(ОН)D, прием колекальциферола, бисфосфонатов, деносумаба, цинакальцета. Полученная модель (<http://194.87.111.169/hypocalcemia>) прогнозирует развитие гипокальциемии у пациентов с ПГПТ после ПТЭ с прогностической ценностью положительного результата 73,3–86,7% и исключает с прогностической ценностью отрицательного результата 74,9–89,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Модель может использоваться при определении предоперационной и послеоперационной тактики ведения пациентов после ПТЭ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; паратиреоидэктомия; гипокальциемия; кальций; паратиреоидный гормон.

PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF HYPOCALCEMIA IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM PATIENTS 1–3 DAYS AFTER RADICAL PARATHYROIDECTOMY

© Alina R. Elfimova^{1*}, Anna K. Eremkina¹, Olga Yu. Rebrova^{1,2}, Elena V. Kovaleva¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: It was impossible to predict the development of hypocalcemia following parathyroidectomy (PTE) in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) until now. Hypocalcemia may be accompanied by myalgia, generalized seizures up to tetany, and arrhythmias. Hypocalcemia following PTE can be prevented by preoperative cholecalciferol supplementation. However, patients with severe hypercalcemia above 3 mmol/L do not receive vitamin D due to the risk of hypercalcemia progression. Despite the existing data showing the safety of cholecalciferol therapy in case of mild elevation of serum calcium, not all patients are prescribed vitamin D supplementation, probably due to the lack of a suitable tool to assess the postoperative hypocalcemia risks.

AIM: To design a mathematical model and a software tool for predicting hypocalcemia 1–3 days post-PTE in PHPT patients using the patient's demographic and clinical data, laboratory test results and preoperative therapy status.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective study included 478 PHPT patients diagnosed with adenomas and carcinomas of the parathyroid gland (PTG) who underwent radical PTE between 1993–2010 or 2018–2020 at the Endocrinology Research Centre. The following parameters were analyzed: sex; age; laboratory markers prior to calcimimetic and antiresorptive therapy: PTH, total calcium, phosphorus; osteocalcin (OC), alkaline phosphatase (ALP), C-terminal telopeptide of type 1 collagen. Also we analyzed 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D); bone mineral density (BMD) measured by X-ray densitometry; medical history of low-energy fractures; preoperative therapy with denosumab, bisphosphonates, cinacalcet, cholecalciferol. Categorical gradient boosting (CatBoost) was built to predict the risk of postoperative hypocalcemia.

RESULTS: The prevalence of severe osteoporosis is higher in the postoperative hypocalcemia group compared to the non-hypocalcemia group (27% vs. 15%), wherein the frequency of preoperative administration of cholecalciferol in this group is lower (8% vs. 25%). A CatBoost model was built to predict postoperative hypocalcemia using 13 predictors (sex, age, PTH, serum total calcium, phosphorus, OC, BMD reduction, 25(OH)D, administration of cholecalciferol, bisphosphonates, denosumab, and cinacalcet. The proposed model <http://194.87.111.169/hypocalcemia> for post-PTE hypocalcemia in PHPT patients achieved the following metrics: positive predictive value 73.3%–86.7%; negative predictive value 74.9%–89.3%.

CONCLUSION: The model can be used to choose the appropriate pre- and postoperative approaches for patients who undergo rPTE.

KEYWORDS: *primary hyperparathyroidism; parathyroidectomy; hypocalcemia; calcium; parathyroid hormone.*

ОБОСНОВАНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) характеризуется избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). Заболевание проявляется многосимптомной клинической картиной, вовлекающей в патологический процесс различные органы и системы, что приводит к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти. К типичным костным осложнениям ПГПТ относят снижение минеральной плотности кости (МПК), остеопороз, низкоэнергетические переломы (НЭП), в тяжелых случаях — фиброзно-кистозный остеит. Среди висцеральных осложнений ПГПТ, помимо патологии почек, отдельно выделяют поражение желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, а также нейрокогнитивные расстройства [1–3].

Тактика лечения ПГПТ зависит как от тяжести самого заболевания, так и от наличия и спектра сопутствующей патологии. Единственным радикальным методом лечения является паратиреоидэктомия (ПТЭ), целью которой является достижение стойкой ремиссии ПГПТ с нормализацией уровня ПТГ и показателей фосфорно-кальциевого обмена, что в большинстве случаев позволяет достичь значимого регресса имеющихся костных и висцеральных нарушений. В настоящее время эквивалента хирургическому лечению ПГПТ не существует, поскольку ни один из применяемых лекарственных препаратов не позволяет достичь равного эффекта по отношению к нормализации лабораторных показателей и улучшению состояния костной ткани по сравнению с ПТЭ. Консервативное лечение также не оказывает столь выраженного влияния на течение висцеральных проявлений ПГПТ. Тем не менее ряд лекарственных препаратов сохраняет свою актуальность в рамках предоперационной подготовки с целью коррекции гиперкальциемии и снижения потери МПК перед операцией. В этом контексте используется антирезорбтивная терапия (бисфосфонатами, деносумабом) и/или кальцимиметики (цинакальцет) [2]. В свою очередь, для коррекции дефицита/недостаточности витамина D с целью устранения вторичного повышения сывороточной концентрации ПТГ, улучшения состояния

костей и профилактики послеоперационной гипокальциемии пациентам на дооперационном этапе может быть назначен колекальциферол [4].

Послеоперационная гипокальциемия — осложнение ПТЭ, которое развивается с частотой от 5 до 47% [2]. Гипокальциемия может быть обусловлена различными факторами, в том числе длительной супрессией нормальных ОЩЖ активной паратиромой, их послеоперационным отеком или синдромом «голодных костей». Синдром «голодных костей» возникает в результате усиленного поглощения кальция костной тканью, из которой он был «вымыт» избыточной секрецией ПТГ во время активной стадии заболевания [3, 5]. Снижение уровня кальция в сыворотке крови может сопровождаться миалгиями, генерализованными судорогами вплоть до тетании, нарушениями сердечного ритма.

Дефицит витамина D может быть связан с увеличением концентрации интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) и дальнейшим прогрессированием ПГПТ. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D на дооперационном этапе показано пациентам с сывороточным кальцием не более 3 ммоль/л (<12 мг/дл). Эта рекомендация основана на имеющихся данных по безопасности приема колекальциферола среди лиц с мягкой гиперкальциемией [2, 6]. В настоящее время отсутствуют данные по безопасности терапии колекальциферолом у пациентов с тяжелой гиперкальциемией (сывороточная концентрация общего кальция выше 3 ммоль/л), поэтому она в таких случаях не проводится. Однако даже в случае мягкой терапии не всегда назначается колекальциферол, что, с одной стороны, может быть связано с отсутствием повсеместного определения 25(OH)D в данной когорте больных, а с другой — отсутствием надежного инструмента для оценки развития гипокальциемии после ПТЭ.

Изучалась предиктивная способность различных биохимических маркеров (иПТГ, щелочной фосфатазы (ЩФ), маркеров ремоделирования, 25(OH)D) в развитии послеоперационной гипокальциемии, однако результаты исследований пока не позволяют прийти к однозначным выводам. K. Philips и соавт. выявили, что снижение уровня иПТГ ≤ 15 пг/мл является предиктором развития гипокальциемии в случае незапланированного проведения

ПТЭ у пациентов, исходно направленных на оперативное вмешательство по поводу заболеваний щитовидной железы [7]. Это согласуется с другим исследованием, в котором снижение уровня интраоперационного иПТГ более чем на 85% от исходных значений было ассоциировано с развитием симптомной гипокальциемии ($p=0,042$) [8]. В то же время С. Кауа и соавт. не установили взаимосвязи между дооперационными значениями иПТГ, ЩФ и кальция крови и послеоперационной гипокальциемией, однако ее частота была выше у пациентов с гиперплазией ОЩЖ и остеопорозом [9]. Опубликованных исследований о роли витамина D в профилактике гипокальциемии после ПТЭ достаточно мало. В одном исследовании было показано, что недостаточный уровень 25(ОН)D был значимым фактором, ассоциированным с развитием послеоперационной гипокальциемии [10, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Построение математической модели и программного инструмента для прогнозирования развития гипокальциемии на 1–3-и сутки после радикальной ПТЭ у пациентов с ПГПТ с использованием демографических, клинических и лабораторных факторов, а также факта приема предоперационной лекарственной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. 1993–2010 и 2018–2020 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Целевая популяция определялась критериями включения и исключения.

Критерии включения: установленный диагноз спорадического ПГПТ, проведенная ПТЭ, отсутствие рецидива в послеоперационном периоде.

Критерии исключения: отсутствие данных о концентрации сывороточного кальция и ПТГ после ПТЭ на 1–3-и сутки.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Способ формирования выборки — сплошной.

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование. График сбора данных представлен на рисунке 1.

Регистрировались следующие 15 показателей.

Демографические показатели.

1. Пол.
2. Возраст на момент операции, лет.
Анамнез по данным предоставленных медицинских заключений.
3. Наличие НЭП.
Лабораторные показатели до начала антирезорбтивной лекарственной терапии и приема кальцимитетиков (медиана времени до операции составляет 3 мес (минимум 5 дней, максимум 1 год)).
4. Сывороточная концентрация ПТГ, пг/мл.
5. Сывороточная концентрация общего кальция, ммоль/л.
6. Сывороточная концентрация фосфора, ммоль/л.
Потенциально модифицированные лабораторные показатели антирезорбтивной лекарственной терапии, терапии кальцимитетиками и колекальциферолом (медиана времени до операции составляет 2 мес (минимум 4 дня, максимум 4 года)).
7. Сывороточная концентрация ЩФ, Ед/л.
8. Сывороточная концентрация остеокальцина (ОК), нг/мл.
9. Сывороточная концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ), нг/мл.
10. Сывороточная концентрация 25(ОН) витамина D (25(ОН)D) не более чем за полгода до операции, нг/мл.
Инструментальные показатели.
11. Снижение МПК (в калькуляторе необходимо ввести значение SD без знака «плюс» в случае положительного значения или со знаком «минус» в случае отрицательного значения).
Лекарственная терапия (в составе как комбинированной терапии, так и в виде монотерапии).
12. Нативный витамин D: колекальциферол, прием препарата минимум в течение 1 нед перед операцией (да/нет).
13. Кальцимитетики: цинакальцет, хотя бы 1 доза, отмена препарата не более чем за 2 дня до операции [2, 12] (да/нет).
Антирезорбтивная терапия.
14. Деносумаб: хотя бы 1 инъекция в предшествующие 6 мес [2, 13] (да/нет).
15. Бисфосфонаты [2] (да/нет).



Рисунок 1. График сбора лабораторных и инструментальных данных у пациентов с ПГПТ при проведении ПТЭ.

Примечание. ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТЭ — паратиреоидэктомия, ПТГ — паратиреоидный гормон, ЩФ — щелочная фосфатаза, ОК — остеокальцин, СТХ — С-концевой телопептид коллагена I типа, МПК — минеральная плотность кости, 25(ОН)D — 25 гидроксивитамин D.

- Аллендроновая кислота: хотя бы 1 доза не более чем за 1 нед до операции.
- Ибандроновая кислота в таблетированной форме: хотя бы 1 доза не более чем за 1 мес до операции.
- Ибандроновая кислота, инъекционная форма, хотя бы 1 инъекция не более чем за 3 мес до операции.
- Золедроновая кислота: хотя бы 1 инъекция не более чем за 12 мес до операции.

Методы

ПТЭ выполнялась в отделе хирургии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Радикальность операции оценивалась согласно клиническим рекомендациям от 2020 г.: уровень интраоперационного ПТГ должен нормализоваться или снизиться на 50% и более от его исходного значения через 15 минут после удаления опухоли ОЩЖ [2]. Верификация диагноза проводилась на основании гистологического заключения. Критерии установления гипопаратиреоза: концентрация общего кальция менее 2,1 ммоль/л, концентрация ионизированного кальция менее 1,0 ммоль/л [2].

Статистический анализ

Статистический анализ проведен на языке программирования Python 3.9 (Python Software Foundation). Для анализа соответствия данных закону нормального распределения был использован критерий Шапиро–Уилка. В связи с тем, что большинство параметров не подчинялись закону нормального распределения, описательная статистика количественных данных была представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде $Me [Q_1; Q_3]$, категориальных — в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест). Частоты категориаль-

ных признаков сравнивались между собой с помощью двустороннего точного критерия Фишера. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости.

Для построения модели прогноза послеоперационной гипопаратиреозии использовали библиотеку catboost для языка Python. В полученной модели оценивались операционные характеристики: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОПР). Доверительные интервалы (ДИ) для долей рассчитывались методом Клоппера–Пирсона.

Поскольку в многомерном анализе могут использоваться только полные наблюдения (пациенты, имеющие полный набор данных без пропусков), были применены две стратегии заполнения пропусков:

- для количественных признаков с долей пропусков менее 10% их заполняли медианами по общей выборке;
- для категориальных признаков с долей пропусков менее 10% их заполняли медианами по общей выборке;
- для количественных признаков с долей пропусков 10–19% для заполнения пропусков применяли линейный регрессионный анализ. Данная процедура описана в Приложении. По завершении многомерного анализа был проведен сравнительный анализ пациентов после заполнения пропусков с теми же пациентами до заполнения пропусков. Целью такого сопоставления является исключение значительного смещения исходных и окончательных показателей, контроля корректности заполнения пропусков.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 12 от 17.07.2019).

Таблица 1. Частота приема лекарственной терапии пациентами с ПГПТ перед ПТЭ (n=478)

Лекарственная терапия	Частота, n (%) (N=478)
Без терапии	321 (68%)
Нет информации	4 (0,8%)
Монотерапия	
Колекальциферол	51 (11%)
Бисфосфонаты	14 (3%)
Деносумаб	17 (4%)
Цинакальцет	38 (8%)
Комбинированный приём препаратов	
Колекальциферол + Бисфосфонаты	8 (2%)
Колекальциферол + Деносумаб	6 (1%)
Колекальциферол + Цинакальцет	9 (2%)
Колекальциферол + Деносумаб + Цинакальцет	1 (0,2%)
Бисфосфонаты + Цинакальцет	2 (0,4%)
Деносумаб + Цинакальцет	7 (1%)

Примечание. ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТЭ — паратиреоидэктомия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование включены 478 пациентов, в том числе 46 (10%) мужчин и 432 (90%) женщин. Медиана возраста на момент операции составила 58 [50; 65] лет.

Не получали антирезорбтивную лекарственную терапию, кальцимитетики и колекальциферол перед операцией 321 (68%) человек. У 4 пациентов не было данных о принимаемой терапии. Частота приема лекарственных препаратов представлена в таблице 1.

Послеоперационная гипокальциемия развилась у 256 (54%, 95% ДИ 49–58%) пациентов. Были сформированы две группы пациентов: с послеоперационной гипокальциемией (группа 1, n=256) и без нее (группа 2, n=222).

Сравнение групп пациентов с гипокальциемией и без гипокальциемии после ПТЭ

Между группами нами выявлены различия по основным анализируемым показателям фосфорно-кальциевого обмена, а также маркерам костного ремоделирования. Исключение составили показатели СТХ и ионизированного кальция (табл. 2). Также получены различия по частоте и степени снижения МПК. Более того, изменения, соответствующие диагнозу тяжелого остеопороза (с НЭП), в 1,8 раза чаще регистрировались в группе 1 (27% vs. 15%, $p < 0,001$, двусторонний точный критерий Фишера).

Показатель применения пациентами колекальциферола в группе без послеоперационной гипокальциемии был статистически значимо выше, отличие значимо. Кроме того, отмечено более частое применение цинакальцета

Таблица 2. Сравнение показателей в группах пациентов с послеоперационной гипокальциемией и без нее (n=478)

Показатель		Есть гипокальциемия (N=256)		Нет гипокальциемии (N=222)		p
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Пол	Мужской	256	29 (11%)	222	17 (8%)	0,214 ¹
	Женский		227 (89%)		205 (92%)	
Возраст, годы		256	57 [47; 64]	222	59 [52; 66]	0,016 ²
Немодифицированные лабораторные показатели						
ПТГ, пг/мл		245	223,3 [135,5; 462,0]	218	165,7 [118,3; 273,3]	<0,001 ²
Кальций общий, ммоль/л		245	2,90 [2,72; 3,15]	212	2,81 [2,69; 2,99]	<0,001 ²
Кальций ионизированный, ммоль/л		199	1,37 [1,29; 1,49]	183	1,33 [1,26; 1,40]	0,007 ²
Фосфор, ммоль/л		215	0,81 [0,72; 0,94]	193	0,89 [0,76; 1,00]	0,002 ²
Потенциально модифицированные лабораторные показатели						
ЩФ, Ед/л		223	142 [87; 282]	200	111 [83; 186]	<0,001 ²
ОК, нг/мл		211	64,0 [38,3; 146,7]	178	48,6 [32,9; 78,8]	<0,001 ²
СТХ, нг/мл		214	1,10 [0,65; 1,90]	188	0,95 [0,59; 1,33]	0,009 ²
25(ОН)D, нг/мл		177	15,9 [9,7; 21,0]	158	19,1 [12,3; 30,0]	<0,001 ²
Степень снижения МПК	SD (Т-кр.) $\geq -1,0$ / SD (Z-кр.) $\geq -2,0$	243	37 (15%)	211	31 (15%)	<0,001 ¹
	-1,0 > SD (Т-кр.) $\geq -2,5$	243	21 (9%)	211	43 (20%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0	243	120 (49%)	211	105 (50%)	
	SD (Т-кр.) < -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП	243	65 (27%)	211	32 (15%)	
Колекальциферол ¹		255	20 (8%)	219	55 (25%)	<0,001 ¹
Бисфосфонаты ¹		255	14 (5%)	219	10 (5%)	0,680 ¹
Деносумаб ¹		255	20 (8%)	219	11 (5%)	0,265 ¹
Цинакальцет ¹		255	39 (15%)	219	18 (8%)	0,023 ¹

¹ Прием лекарственных препаратов как в составе комбинированной терапии, так и в виде монотерапии.

Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/15 = 0,003$.

¹ Точный тест Фишера.

² U-тест.

Примечание. ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТЭ — паратиреоидэктомия, ПТГ — паратиреоидный гормон, ЩФ — щелочная фосфатаза, ОК — остеокальцин, СТХ — С-концевой телопептид коллагена I типа, МПК — минеральная плотность кости, 25(ОН)D — 25(ОН) витамин D, SD — стандартное отклонение, Т-кр. — Т-критерий, Z-кр. — Z-критерий, НЭП — низкоэнергетические переломы.

у пациентов с гипокальциемией, однако после применения поправки на множественные сравнения различия не достигли статистической значимости (8% vs. 15%, $p=0,023$, двусторонний точный критерий Фишера).

Прием колекальциферола был статистически значимо чаще в группе 2 (25% vs. 8%, двусторонний точный критерий Фишера), кроме того, наблюдалась статистическая тенденция к меньшей частоте приема цинакальцета (8% vs. 15%, $p=0,023$, двусторонний точный критерий Фишера).

Модель для прогнозирования гипокальциемии после ПТЭ

Модель строилась на выборке, сформированной после исключения признаков «СТХ» и «ионизированный кальций» и заполнения пропусков (см. Приложение). С целью оценки смещения путем заполнения пропущенных данных был проведен сравнительный анализ групп пациентов до и после заполнения пропусков. В результате не были выявлены статистически значимые различия по изучаемым показателям, благодаря чему заполнение пропусков можно считать приемлемым.

Все наблюдения ($n=334$) в полученной выборке были случайным образом разделены на обучающую и тестовую выборки в соотношении 7:3 ($n=233$ и $n=101$). Выборки включали 123 (53%) и 54 (53%) случаев гипокальциемии соответственно.

В качестве бинарного отклика использовали наличие послеоперационной гипокальциемии (да/нет).

Строились модели на основе одного из самых эффективных современных методов для их создания категориального градиентного бустинга. Исходные слабые модели (так называемые деревья решений) объединяются в итоге в единственную верную и эффективную модель. Лучшие результаты были получены на модели с 200 деревьями решений глубины 3 и шагом обучения 0,03. Матрица классификации представлена в таблице 3.

Общая точность прогнозирования на обучающей выборке составила 82,0%, на тестовой — 83,2%. Операционные характеристики модели приведены в таблице 3. При валидации результатов на тестовой выборке пациентов был получен удовлетворительный результат — все

оценки операционных характеристик попадают в рассчитанные по обучающей выборке ДИ.

Таким образом, модель прогнозирует развитие гипокальциемии у пациентов с ПГПТ после ПТЭ с вероятностью от 73,3 до 86,7% и исключает ее с вероятностью от 74,9 до 89,3%. Модель была реализована в виде калькулятора и доступна по ссылке <http://194.87.111.169/hypocalcemia>.

ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе групп с послеоперационной гипокальциемией и без нее нами были получены статистически значимые различия по основным параметрам минерального обмена, включая кальций общий, ПТГ, фосфор, ЩФ, ОК, уровень 25(ОН)D. Полученные результаты согласуются с данными других исследований. Так, J.E. Witteveen и соавт. провели метаанализ, согласно которому у пациентов с послеоперационной гипокальциемией сывороточная концентрация общего кальция и уровень ПТГ перед операцией были статистически значимо выше [14]. В сравнительных исследованиях S. Kidwai и соавт. и M. Jakubauskas и соавт. исходная сывороточная концентрация ПТГ также была выше у пациентов с послеоперационной гипокальциемией [15, 16]. S. Sekhar и соавт. провели сравнительный анализ предоперационной сывороточной концентрации ПТГ трех групп пациентов: без симптомов гипокальциемии и с нормальной сывороточной концентрацией кальция ($\geq 2,12$ ммоль/л); без симптомов и с концентрацией кальция менее 2,12 ммоль/л (но ≥ 2 ммоль/л); с симптомами гипокальциемии и уровнем кальция ниже 8 мг/дл [17]. Наибольшая концентрация ПТГ наблюдалась в группе пациентов с послеоперационной концентрацией кальция ниже 2 ммоль/л.

Синдром «голодных» костей — редкое заболевание, характеризующееся длительной и значительной гипокальциемией, гипофосфатемией и гипомagneмией. Как правило, он развивается в раннем послеоперационном периоде у пациентов с тяжелыми костными осложнениями ПГПТ — с наличием субпериостальных эрозий, литическими изменениями, «бурыми» опухолями, множественными переломами. «Бурые» опухоли или

Таблица 3. Матрица классификации пациентов с гипокальциемией на 1–3-и сутки после ПТЭ и без нее с помощью метода «категориальный градиентный бустинг» ($n=334$)

		Са крови на 1–3-и сутки после ПТЭ	
		Есть гипокальциемия	Нет гипокальциемии
Результат модели (обучающая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	106	25
	Не прогнозируется гипокальциемия	17	85
		ДЧ=86,2 (79,0; 91,2)	ДС=77,3 (68,6; 84,1)
Результат модели (тестовая выборка)	Прогнозируется гипокальциемия	47	10
	Не прогнозируется гипокальциемия	7	37
		ДЧ=87,0	ДС=78,7

Примечание. ПТЭ — паратиреоидэктомия

фиброзно-кистозный остеит отмечаются у 25–90% пациентов с синдромом «голодных костей». Для сравнения: подобные костные нарушения составляют всего 0–6% среди лиц, у которых его развития не отмечалось [14]. В работе A. Guillén и соавт. концентрация ПТГ была статистически значимо выше в группе пациентов с синдромом «голодных костей» по сравнению с лицами без него [18]. В исследовании R. Kaderli и соавт. одномерный анализ показал, что предоперационные концентрации сывороточного общего кальция, альбумина, ПТГ, ОК и МПК в шейке бедра положительно ассоциированы с развитием синдрома «голодных костей» после ПТЭ [19]. Однако, по результатам исследования С. Кауа и соавт., концентрации ПТГ, кальция, фосфора и ЩФ у пациентов с синдромом «голодных костей» и у пациентов без него статистически значимо не различались [9].

В нашем исследовании пациенты с гипокальциемией были моложе, что подтверждает результаты исследования M. Jakubauskas и соавт. (61 год против 53 лет) [16]. Однако, по данным исследования A. Brasier et al., возраст пациентов с гипокальциемией вследствие синдрома «голодных костей» был выше (51 год против 61 года) [20]. Наш результат, вероятно, можно объяснить тем, что для молодых пациентов характерны более высокие темпы восстановления МПК, что обуславливает усиленное поглощение кальция из крови костной тканью.

Полученные нами результаты о связи предоперационной сывороточной концентрации 25(OH)D и развития послеоперационной гипокальциемии находят подтверждение в ряде зарубежных исследований. I. Unsal и соавт. провели сравнительный анализ трех групп пациентов с концентрацией витамина D в крови: ≥ 30 нг/мл, 20–29 нг/мл, < 20 нг/мл по частоте развития послеоперационной гипокальциемии [21]. В результате было получено, что частота транзиторной гипокальциемии была статистически значимо выше в группе пациентов с сывороточной концентрацией 25(OH)D < 20 нг/мл. Исследование M. Jakubauskas и соавт. также выявило, что у пациентов с гипокальциемией после ПТЭ концентрация 25(OH)D была статистически значимо ниже [16]. Однако исследования D. Press и соавт. и С. Кауа и соавт. не выявили статистически значимых различий по предоперационному уровню 25(OH)D у пациентов с послеоперационной гипокальциемией и без нее [9, 11]. Наряду с ПТГ, витамин D играет ключевую роль в гомеостазе кальция. Его основной механизм действия заключается в повышении абсорбции кальция в кишечнике. После ПТЭ уровень ПТГ резко снижается, поэтому, помимо снижения активности резорбтивных процессов, отмечается временное нарушение ПТГ-опосредованной активации витамина D (с образованием кальцитриола), что также может способствовать развитию гипокальциемии [22].

Для оценки вклада отдельных факторов в развитие гипокальциемии после ПТЭ в нескольких исследованиях применялись многомерные методы анализа данных. Многомерный логистический регрессионный анализ в исследовании A. Guillén и соавт. показал, что совокупность наибольшего диаметра новообразования более 1,7 см, проведения сочетанной операции на ЩЖ (вероятно, вследствие транзиторного гипопаратиреоза, прим. автора) и возраста более 67 лет является статистически

значимым предиктором развития послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ. Все 3 фактора риска положительно ассоциированы с синдромом «голодных костей» (ОШ=7,165, 95% ДИ 1,108–46,328; ОШ=17,241, 95% ДИ 2,949–100; ОШ=6,666, 95% ДИ 1,007–44,113 соответственно) [18]. В исследовании R. Kaderli и соавт. многомерный логистический регрессионный анализ показал, что положительно ассоциирована с развитием синдрома «голодных костей» только предоперационная сывороточная концентрация ПТГ (ОШ=2,09, 95% ДИ 1,47–2,97). AUC логистической регрессионной модели, включающей в качестве предикторов ПТГ, ОК, 25(OH)D и МПК в шейке бедра, составила 0,825 [19]. S. Loke и соавт. в результате анализа выявили, что наибольшее влияние на сывороточную концентрацию кальция после ПТЭ оказывает предоперационная ЩФ [23].

Только в одной из найденных нами научных публикаций была описана прогностическая модель, адаптированная для практического применения [22]. С. Liu и соавт. вывели формулу расчета прогнозируемой концентрации сывороточного общего кальция после ПТЭ в зависимости от предоперационного уровня кальция, ПТГ и интраоперационного ПТГ. С помощью регрессионного анализа была получена формула:

$$Y = 0,0035 \cdot X^2,$$

где Y — процент снижения уровня кальция, X — процент снижения уровня ПТГ. В результате преобразования данной формулы получено выражение для расчета послеоперационной сывороточной концентрации общего кальция:

$$Ca_{\text{послеоп.}} = Ca_{\text{преоп.}} \cdot \left[1 - 0,35 \cdot \frac{(\text{ПТГ}_{\text{преоп.}} - \text{ПТГ}_{\text{интраоп.}})^2}{\text{ПТГ}_{\text{преоп.}}^2} \right].$$

Если концентрация общего кальция выше 8 мг/дл (2 ммоль/л), то пациент может быть выписан домой без приема кальция, если ниже 8 мг/дл, то пациенту требуется незамедлительно начать пероральную терапию препаратами кальция. Однако размер выборки в данном исследовании составил всего 100 человек. Кроме того, авторы не указали операционные характеристики модели, что не позволяет сделать выводы о ее прогностической ценности.

В отличие от С. Liu и соавт., наша модель расчета риска развития гипокальциемии на 1–3-и сутки после ПТЭ у пациентов с ПГПТ включает 13 клинически значимых предикторов. Все включенные лабораторные и инструментальные показатели, а также анализируемая терапия с гипокальциемическим эффектом входят в алгоритм обследования пациентов с ПГПТ [2], что позволяет использовать данную модель на всей территории РФ. Предложенная математическая модель позволяет правильно спрогнозировать гипокальциемию с ЦПР 73,3–86,7% и исключает ее с ЦОП 74,9–89,3%, что свидетельствует о ее хорошей прогностической ценности. В настоящее время модель размещена в свободном доступе.

Необходимо отметить, что ранее комплексный анализ принимаемой «гипокальциемической терапии» в отношении развития послеоперационных осложнений проводился только для группы бисфосфонатов, но не для цинакальцета и деносумаба, что, бесспорно, является преимуществом представленной работы. При этом данные научной литературы о роли бисфосфонатов в отношении профилактики гипокальциемии противоречивы,

основываются на небольших сериях или клинических случаях, что не позволяет прийти к единому мнению. Систематический обзор J. Witteveen и соавт. включил 9 исследований, в которых оценивался синдром «голодных костей» у пациентов с ПГПТ, которым была назначена терапия бисфосфонатами перед ПТЭ, и результаты этих работ имели противоположные результаты [14]. Нами была отмечена тенденция в отношении связи приема цинакальцета с гипокальциемией, тем не менее после поправки на множественные сравнения различия не достигли статистической значимости. Учитывая значимый вклад приема колекальциферола в отношении развития послеоперационной гипокальциемии, мы предполагаем, что сочетанное его применение с цинакальцетом на дооперационном этапе может нивелировать потенциальный вклад последнего на снижение кальция после ПТЭ. Тем не менее это требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

С учетом того, что послеоперационная гипокальциемия часто развивается у пациентов с тяжелыми костными формами заболевания, значимым повышением уровня ПТГ и кальция (в том числе более 3 ммоль/л), перспективным направлением представляется предоперационная коррекция гиперкальциемии с помощью антирезорбтивных препаратов и/или кальцимитетиков. С одной стороны, это будет способствовать снижению выраженности клинических проявлений до ПТЭ, с другой — позволит инициировать терапию колекальциферолом до целевых показателей 25(OH)D под контролем кальциемии для улучшения послеоперационного прогноза.

Ограничения исследования.

Данные пациентов были набраны из разных временных интервалов, в связи с чем лабораторные и инструментальные исследования были выполнены на разном оборудовании с использованием различных реактивов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одномерный анализ показал, что высокая предоперационная сывороточная концентрация ПТГ, кальция, фосфора, ЩФ и ОК, а также наличие тяжелого остеопороза положительно ассоциированы с послеопера-

ционной гипокальциемией, а высокая концентрация фосфора, 25(OH)D и прием колекальциферола — отрицательно. На основании полученных различий была разработана многомерная модель для прогнозирования развития риска послеоперационной гипокальциемии после ПТЭ у пациентов с ПГПТ, общая точность которой составила 82,0% (95% ДИ 76,4–86,7%). Практически модель реализована в виде калькулятора, который может использоваться в рутинной клинической практике повсеместно на территории РФ. Внедрение калькулятора риска послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ, особенно с тяжелыми формами заболевания, способно повысить качество оказания медицинской помощи и в перспективе быть использовано для совершенствования клинических рекомендаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья опубликована в рамках выполнения государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом» № НИОКТР 121030100032-7 при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Участие авторов. Елфимова А.Р. — получение и анализ данных, интерпретация результатов, создание иллюстративного материала, написание статьи; Еремкина А.К. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Реброва О.Ю. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Ковалева Е.В. — интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, получение данных, внесение в рукопись существенных правок.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Мартынова П.В., Сковцов К.С. — техническая реализация продукта.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Заполнение пропусков в данных

Количество пропусков в количественных данных в общей выборке 478 пациентов:

- прием колекальциферола — 1 (0,2%);
- прием бисфосфонатов — 1 (0,2%);
- прием деносумаба — 1 (0,2%);
- прием цинакальцета — 1 (0,2%);
- ПТГ — 15 (3%);
- кальций общий — 21 (4%);
- степень снижения МПК — 24 (5%);
- ЩФ — 55 (12%);
- фосфор — 70 (15%);
- СТХ — 76 (16%);
- ОК — 89 (19%);
- кальций ионизированный — 96 (20%);
- 25(OH)D — 143 (30%).

Пропуски в категориальных данных с долей пропусков до 10% (степень снижения МПК) заполнялись модами по общей выборке:

- Mode (степень снижения МПК) = SD (Т-кр.) < -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0.

Пропуски в количественных признаках с долей пропусков до 10% (ПТГ, кальций общий) заполнялись медианами по общей выборке:

- Me (ПТГ) = 193 пг/мл;
- Me (кальция общего) = 2,85 ммоль/л.

Для заполнения пропусков в количественных признаках с долей пропусков 10–19% (ЩФ, фосфор, СТХ, ОК) применялся линейный регрессионный анализ.

Маркеры костного метаболизма (ЩФ, ОК, СТХ) косвенно отражают состояние МПК. Таким образом, ЩФ, ОК и СТХ взаимосвязаны между собой [1]. На основании этого был применен линейный регрессионный анализ для заполнения пропущенных значений.

1. Анализируемый отклик — ОК. Предиктор — ЩФ. В результате линейного регрессионного анализа получена модель ($p < 0,001$, χ^2):

$$x_{\text{ОК}} = 0,135 * x_{\text{ЩФ}} + 60,163.$$

2. Анализируемый отклик — ЩФ. Предиктор — ОК. В результате линейного регрессионного анализа получена модель ($p < 0,001$, χ^2):

$$x_{\text{ЩФ}} = 1,903 * x_{\text{ОК}} + 54,316.$$

При нахождении зависимости СТХ от ЩФ и ОК полученные модели оказались статистически не значимы ($p = 0,845$, $p = 0,330$), поэтому заполнение пропусков в СТХ было невозможно. В связи с этим данный признак был исключен из дальнейшего анализа.

Так как метаболизм фосфора отрицательно ассоциирован с обменом кальция, то сывороточные концентрации общего кальция и фосфора были включены в линейный регрессионный анализ. Анализируемый отклик — фосфор. Предиктор — общий кальций.

В результате линейного регрессионного анализа получена модель ($p < 0,001$, χ^2):

$$x_p = -0,202 * x_{\text{Са общ.}} + 1,453.$$

Для витамина D пропуски не заполняли, так как решили не вносить возможное смещение по данному показателю — важному патогенетическому фактору развития гипокальциемии. Вследствие этого далее были исключены наблюдения с пропусками в данных по сывороточной концентрации 25(OH)D. Далее был исключен 1 пациент с отсутствующими данными о приеме лекарственной терапии на предоперационном этапе, поскольку терапия, влияющая на фосфорно-кальциевый обмен, является важным патогенетическим звеном в развитии или не развитии послеоперационной гипокальциемии. После исключения остались 334 пациента. Характеристика полученной группы пациентов представлена в таблице 4.

Заполнение пропусков не внесло смещение в результаты: группы до и после заполнения статистически не различались по изучаемым показателям.

Таблица 4. Характеристика пациентов, включенных в модель ($n = 334$)

Показатель		Me [Q ₁ ; Q ₃] или n (%)
Пол	Мужской	30 (9%)
	Женский	304 (91%)
Возраст, годы		58 [50; 65]
Немодифицированные лабораторные показатели		
ПТГ, пг/мл		169,3 [122,6; 330,5]
Кальций общий, ммоль/л		2,85 [2,70; 3,02]
Фосфор, ммоль/л		0,85 [0,76; 0,95]
Потенциально модифицированные лабораторные показатели		
ЩФ, Ед/л		126,1 [87,8; 220,0]
ОК, нг/мл		62,36 [37,41; 89,53]
25(OH)D, нг/мл		17,2 [11,0; 23,8]
Степень снижения МПК	SD (Т-кр.) $\geq -1,0$ / SD (Z-кр.) $\geq -2,0$	54 (16%)
	$-1,0 > \text{SD (Т-кр.)} \geq -2,5$	47 (14%)
	SD (Т-кр.) $< -2,5$ / SD (Z-кр.) $< -2,0$	160 (48%)
	SD (Т-кр.) $< -2,5$ + НЭП / SD (Z-кр.) $< -2,0$ + НЭП	73 (22%)
Предоперационная терапия		
Колекальциферол ¹		69 (21%)
Бисфосфонаты ¹		17 (5%)
Деносумаб ¹		24 (7%)
Цинакальцет ¹		35 (10%)

¹Прием лекарственных препаратов как в составе комбинированной терапии, так и в виде монотерапии.

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон, ЩФ — щелочная фосфатаза, ОК — остеокальцин, СТХ — С-концевой телопептид коллагена I типа, МПК — минеральная плотность кости, 25(OH)D — 25(OH) витамин D, SD — стандартное отклонение, Т-кр. — Т-критерий, Z-кр. — Z-критерий, НЭП — низкоэнергетические переломы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г. *Околощитовидные железы*. — М.: Медицинское информационное агентство; 2019. 448 с. [Mokrysheva NG. *Okoloshhitovidnye zhelezy*. Moscow; Medical informational agency; 2019. 448 p. (In Russ.)].
2. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Первичный гиперпаратиреоз*. [Rossijskaja asociacija jendokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii. Pervichnyj giperparatireoz*. (In Russ.)]. Доступно по: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/88_4. Дата обращения 27.11.2023.
3. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз: современное представление о проблеме // *Лечение и профилактика*. — 2013. — №2. — С. 143-152. [Mokrysheva NG. Pervichnyj giperparatireoz: sovremennoe predstavlenie o problem. *Lechenie i profilaktika*. 2013;(2):143-152. (In Russ.)].
4. Ковалева Е.В., Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Влияние дефицита/недостаточности витамина D на циркадианный ритм кальция крови // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №3. — С. 283-291. [Kovaleva EV, Ajnetdinova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Influence of deficiency or insufficiency of vitamin D on the circadian rhythm of serum calcium level. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):283-291. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12607>
5. Carsote M, Nistor C. Forestalling hungry bone syndrome after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *Diagnostics*. 2023;13(11):1953. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111953>
6. Rolighed L, Bollerslev J, Mosekilde L. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism. *Curr Drug Saf*. 2011;6(2):100-107. doi: <https://doi.org/10.2174/157488611795684613>
7. Philips R, Nulty P, Seim N, et al. Predicting transient hypocalcemia in patients with unplanned parathyroidectomy after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(4):504-508. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.04.006>
8. Crea N, Pata G, Casella C, et al. Predictive factors for postoperative severe hypocalcaemia after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Am Surg*. 2012;78(3):352-358. doi: <https://doi.org/10.1177/000313481207800347>
9. Kaya C, Tam AA, Dirkoç A, et al. Hypocalcemia development in patients operated for primary hyperparathyroidism: Can it be predicted preoperatively? *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(5):465-471. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000207>
10. Acharya R, Kopczynska M, Goodmaker C, et al. Vitamin D repletion in primary hyperparathyroid patients undergoing parathyroidectomy leads to reduced symptomatic hypocalcaemia and reduced length of stay: a retrospective cohort study. *Ann R Coll Surg Engl*. 2022;104(1):41-47. doi: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2021.0078>
11. Press D, Politz D, Lopez J, Norman J. The effect of vitamin D levels on postoperative calcium requirements, symptomatic hypocalcemia, and parathormone levels following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2011;150(6):1061-1068. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.018>
12. Malabu UH, Founda MA. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases. *Med J Malaysia*. 2007;62(5):394-397.
13. Eremkina A, Krupinova J, Dobrova E, et al. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect*. 2020;9(10):1019-1027. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0380>
14. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. Therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):R45-R53. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0528>
15. Kidwai SM, Parasher AK, Ho YW, et al. Risk stratification for outpatient parathyroidectomy and predictors of postoperative complications. *Am J Otolaryngol*. 2017;38(1):26-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2016.09.006>
16. Jakubauskas M, Beiša V, Strupas K. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Acta medica Litv*. 2018;25(1):45-51. doi: <https://doi.org/10.6001/actamedica.v25i1.3703>
17. Sekhar S, Nayak UK, Suhasini D, et al. Parathyroid hormone as a marker for predicting the severity of hypocalcaemia following parathyroidectomy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;67(4):407-411. doi: <https://doi.org/10.1007/s12070-015-0902-z>
18. Guillén Martínez AJ, Smilg Nicolás C, Moreda Deleito J, et al. Factores de riesgo y evolución del calcio y hormona paratiroidea en el síndrome de hueso hambriento tras paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2020;67(5):310-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.05.011>
19. Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, et al. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0416>
20. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: Clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med*. 1988;84(4):654-660. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90100-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90100-3)
21. Unsal IO, Calapkulu M, Sencar ME, et al. Preoperative vitamin D levels as a predictor of transient hypocalcemia and hypoparathyroidism after parathyroidectomy. *Sci Rep*. 2020;10(1):9895. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66889-8>
22. Liu C, Tang L, Goel P, et al. A Practical Mathematic Method to Predict and Manage Hypocalcemia After Parathyroidectomy and Thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020;129(1):70-77. doi: <https://doi.org/10.1177/0003489419876291>
23. Loke SC, Tan AWK, Dalan R, Leow MK-S. Pre-operative serum alkaline phosphatase as a predictor for hypocalcemia post-parathyroid adenectomy. *Int J Med Sci*. 2012;9(7):611-616. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.4861>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova];** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; SPIN-код: 9617-7460; e-mail: ainetdinova.alina@endocrincentr.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; SPIN-код: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор [Olga Yu. Rebrova, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Ковалева Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Kovaleva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; SPIN-код: 7387-6791; e-mail: kovaleva.elena@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrysheva.natalia@endocrincentr.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 17.10.2023. Рукопись одобрена: 28.11.2023. Received: 17.10.2023. Accepted: 28.11.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. Прогнозирование развития гипокальциемии у пациентов с ПГПТ в 1–3 сутки после паратиреоидэктомии // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 50-60. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12824>

TO CITE THIS ARTICLE:

Elfimova AR, Eremkina AK, Rebrova OYu, Kovaleva EV, Mokrysheva NG. Prediction of the development of hypocalcemia in primary hyperparathyroidism patients 1–3 days after radical parathyroidectomy. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):50-60. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12824>

НЕКЛАССИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА

© Е.Е. Бибик*, Е.А. Абойшева, А.С. Матюшкина, А.К. Еремкина, М.В. Дегтярев, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) — орфанное заболевание, обусловленное метакронным развитием образований эндокринных и неэндокринных органов. Первым наиболее частым проявлением заболевания является первичный гиперпаратиреоз, однако также возможна манифестация с других компонентов. Ввиду широкой вариативности клинического течения настороженность в отношении данной патологии должна проявляться врачами разных специальностей.

На примере представленного клинического случая неклассической манифестации синдрома МЭН-1 освещаются трудности установления диагноза, тактика комплексного обследования и лечения основных компонентов синдрома. Своевременное проведение лабораторно-инструментальной и генетической диагностики играет важную роль в профилактике осложнений заболевания, повышении качества жизни и улучшении прогноза пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром МЭН 1; синдром Вермера; инсулинома; гипогликемия; нейроэндокринные опухоли; гиперпаратиреоз.

NON-CLASSICAL MANIFESTATION OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1

© Ekaterina E. Bibik*, Lizaveta A. Aboishava, Anna S. Matyushkina, Anna K. Eremkina, Mikhail V. Degtyarev, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) is the orphan disease caused by the metachronous tumors of endocrine and non-endocrine organs. The first most frequent feature of the syndrome is primary hyperparathyroidism, however, manifestation from other components is also possible. Different medical specialists should know about this pathology because its clinical course is often varied.

This clinical case of non-classical manifestation of MEN-1 demonstrates the difficulties of diagnostics, comprehensive examination and treatment of the main components of the syndrome. Timely laboratory, instrumental and genetic diagnostics plays an important role in the prevention of complications, improving the quality of life and prognosis of patients.

KEYWORDS: multiple endocrine neoplasia type 1; Wermer's syndrome; insulinoma; hypoglycemia; neuroendocrine tumors; hyperparathyroidism.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) — термин, объединяющий группу наследственных ауто-сомно-доминантных синдромов, характеризующихся развитием образований эндокринных и неэндокринных органов. Различают 4 основных типа МЭН (МЭН-1, МЭН-2А, МЭН-2В, МЭН-4), каждый из которых обусловлен определенной генетической аномалией, ответственной за формирование синдрома [1].

Синдром МЭН-1 (синдром Вермера) классически проявляется сочетанным возникновением опухолей или гиперплазии околощитовидных желез (ОЩЖ) в 90%, нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы (пан-НЭН) — в 30–70% и передней доли гипофиза — в 30–40% случаев. Пенетрантность компонентов синдрома увеличивается с возрастом пациентов. Реже диагностируются опухоли коры надпочечников, НЭН тимуса, бронхов, ангиофибромы лица, коллагеномы, липомы и другие образования [2].

Частота МЭН-1 составляет 1 случай на 30 000 населения [3]. Основой формирования синдрома является мутация в гене *MEN1*, расположенном в длинном плече хромосомы 11 (11q13). Белок менин, кодируемый данным геном, в основном выполняет роль онкосупрессора и обеспечивает контроль клеточного цикла [4].

Компонентом синдрома с наиболее высокой пенетрантностью является первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) [5, 6]. В отличие от спорадической формы заболевания для ПГПТ в рамках МЭН-1 характерны ранняя манифестация и полигландулярное поражение ОЩЖ, нередко в виде их гиперплазии [7].

Клиническая значимость пан-НЭН определяется как их гормональной активностью, так и злокачественным потенциалом. По данным проспективного исследования, у 2/3 пациентов с МЭН-1 причина смерти была ассоциирована с основным наследственным заболеванием: лидирующую позицию в структуре смертности заняли пан-НЭН и НЭН тимуса [8]. Среди опухолей поджелудочной железы у пациентов с МЭН-1 примерно в 50% случаев

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

встречаются гормонально-неактивные образования, в 40% — гастриномы, в 10% — инсулиномы. Опухоли из PP-клеток, секретирующие панкреатический полипептид, глюкагономы и ВИПомы диагностируются достаточно редко [9]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г., пан-НЭН делят на высокодифференцированные НЭН (исходя из значений митотического индекса и Ki-67 G1, G2, G3), нейроэндокринные карциномы (G3), смешанные нейроэндокринные-не-нейроэндокринные неоплазии [10]. Стадия G1 характеризуется наличием менее 2 митозов на 10 полей зрения высокого разрешения и индексом Ki-67 <3; G2 — 2–20 митозов на 10 полей зрения и Ki-67 от 3 до 20; G3 — более 20 митозов на 10 полей зрения и Ki-67 >20. Прогноз пациента определяется функциональной активностью и патоморфологическими признаками опухоли. Так, например, показано, что у пациентов с гормонально-неактивными пан-НЭН раньше обнаруживаются метастазы в печени, чем у больных с инсулиномами [11]. Таким образом, при определении тактики лечения пан-НЭН в рамках МЭН-1 необходим персонализированный подход с учетом различных характеристик образования.

Среди пациентов с МЭН-1 аденомы гипофиза чаще встречаются у женщин. Разработка клинических рекомендаций и внедрение скрининга изменили фенотип выявляемых образований аденогипофиза: так, в описанных в последнее десятилетие когортах пациентов преобладают микроаденомы. Наиболее часто отмечается развитие гормонально-неактивных аденом и пролактином [12, 13].

В условиях отсутствия специфических методов лечения (генной, клеточной терапии) не теряет своей актуальности вопрос раннего выявления пациентов с МЭН-1 для проведения своевременного обследования и лечения. Мы представляем клинический случай неклассической манифестации синдрома МЭН-1 с инсулин-секретирующей пан-НЭН и последующим формированием опухолей ОЩЖ, надпочечника, печени, гипофиза и средостения, отражающий трудности установления диагноза, определения тактики обследования и лечения основных компонентов синдрома.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В 15 лет у пациентки Л. впервые диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК). С 28 лет, несмотря на курсы консервативной терапии, отмечались частые рецидивы заболевания, в возрасте 30 лет в связи с рубцово-язвенной деформацией привратника и луковицы ДПК проведена ваготомия с пилоропластикой по Финнею.

Тогда же пациентка стала отмечать приступы слабости, головокружения, учащенного сердцебиения и эпизоды кратковременной потери сознания. Симптомы в основном проявлялись утром натощак и купировались частыми приемами пищи (не реже чем 1 раз в 3 ч). В 1996 г. в возрасте 34 лет у женщины впервые была заподозрена инсулинома. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости на границе головки и тела поджелудочной железы (ПЖ) было визуализировано новообразование размерами 29×15 мм. В ходе госпитализации в специализированном стационаре по данным непрерывного суточного мониторинга гликемии и теста с голода-

нием была подтверждена инсулинома (уровень гликемии в 22:00 и в 7:00 составлял 1,8 и 2,2 ммоль/л соответственно). Было удалено два образования — в области головки и на границе тела и хвоста ПЖ, выявленное при интраоперационном УЗИ (размерами около 6 мм). По результатам гистологического исследования диагностирован карциноид без клеточного полиморфизма. В послеоперационном периоде гликемия в течение дня сохранялась в референсном диапазоне (5,2–6,8 ммоль/л).

В течение последующих 19 лет пациентка чувствовала себя удовлетворительно, к врачам не обращалась. Ухудшение состояния отметила с весны 2015 г. (в возрасте 53 лет), когда возобновились эпизоды потери сознания на фоне зарегистрированных гипогликемий. По результатам МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением визуализированы три объемных образования ПЖ: на границе головки и тела (21 мм в диаметре), на границе тела и хвоста (9 мм) и в хвосте (18 мм). Кроме того, было выявлено объемное образование правого надпочечника с неровными контурами, размерами 35×29×34 мм. Признаков регионарной лимфаденопатии и отдаленного метастазирования не наблюдалось. Результаты лабораторных исследований на момент данного обследования неизвестны. С учетом рецидива инсулиномы в том же году произведена повторная лапаротомия, энуклеация опухолей ПЖ. Согласно заключению морфологического исследования операционного материала, образования соответствовали пан-НЭН Grade 1, количество митозов 3×50 HPF.

В 2019 г. в ходе проведения планового лабораторного обследования было зафиксировано повышение уровня гастрина (467 пг/мл (13–115)), что расценено как следствие длительного приема ингибиторов протонной помпы, дальнейшей диагностики не проводилось.

В июне 2021 г. пациентке 59 лет была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки для исключения COVID-19-ассоциированной пневмонии, по результатам которой случайно выявлено новообразование в передневерхнем средостении размерами 18×11×52 мм.

В сентябре 2021 г. во время госпитализации в эндокринологическое отделение по месту жительства установлен ПГПТ: паратгормон (ПТГ) 26,77 пмоль/л (1,6–6,9), гиперкальциемия (кальций общий 3,13 ммоль/л (2,15–2,55)), гипофосфатемия (фосфор 0,68 ммоль/л (0,81–1,45)). По результатам рентгеновской денситометрии (DXA) диагностирован остеопороз (L1–L4 до -4,0 SD, в шейке бедренной кости до -2,4 SD по Т-критерию). При УЗИ шеи определялись множественные крупные узловые образования щитовидной железы, ОЩЖ достоверно не визуализированы. Исследован уровень кальцитонина — менее 2 пг/мл. При повторной МСКТ органов грудной клетки в переднем средостении подтверждено наличие кистозно-солидного образования неправильной вытянутой формы размерами 18×15×74 мм и плотностью около 17 HU. При МСКТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием определялось образование в латеральной ножке правого надпочечника без существенной динамики размеров, а также образование хвоста ПЖ размерами 5×6 мм. Клиническое течение заболевания пациентки (последовательность выявления новообразований и проведенное хирургическое лечение) суммировано на рисунке 1.

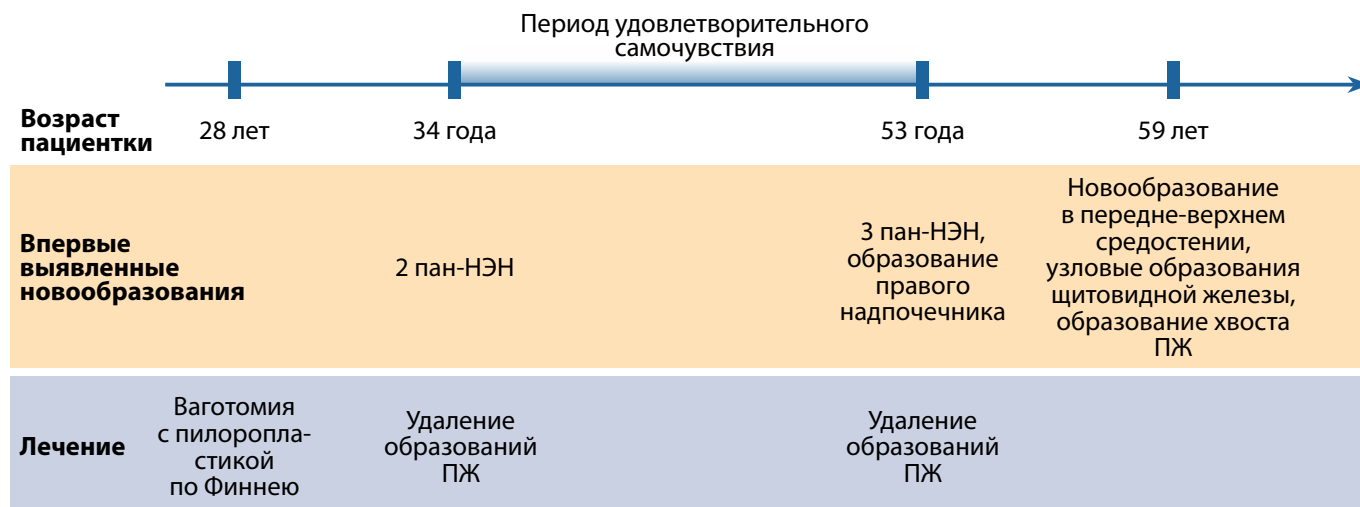


Рисунок 1. Клиническое течение заболеваний пациентки до госпитализации в НМИЦ эндокринологии.

Данные обследования в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

В конце 2021 г. в возрасте 59 лет пациентка Л. была впервые госпитализирована в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с клиническим диагнозом синдрома МЭН-1. При объективном осмотре отмечены ограничение подвижности в крупных суставах, увеличение щитовидной железы, в правой доле которой пальпировался узел около 1 см. Впервые

прослежен отягощенный наследственный анамнез: отец, родной брат и сын пациентки страдали язвенной болезнью желудка; по отцовской линии у тети — мочекаменная болезнь, у бабушки — рак матки и легкого.

Принимая во внимание данные анамнеза и ранее проведенных диагностических исследований, в условиях отделения выполнено комплексное обследование компонентов синдрома МЭН-1.

По результатам лабораторных анализов был подтвержден ПГПТ (табл. 1).

Таблица 1. Лабораторные показатели, полученные в ходе госпитализации в НМИЦ эндокринологии

Показатель	Результаты	Референсные значения
Показатели крови		
ПТГ, пг/мл	329,1	15–65
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2,81	2,15–2,55
Креатинин, мкмоль/л	55,8	50–98
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	98	
Пролактин, мЕд/л	916,6	69–340
Пролактин биоактивный, мЕд/л	396	58–290
ИПФР 1, нг/мл	183,2	17–238
Инсулин, мкЕ/мл	18,4	2,6–24,9
С-пептид, нг/мл	3,13	1,1–4,4
Гастрин, пг/мл	707,0	13,0–115,0
Хромогранин А, нмоль/л	3,5	<2,00
Гликированный гемоглобин, %	6,2	4–6
Глюкоза, ммоль/л	7,3	3,1–6,1
Альдостерон, в покое лежа, пмоль/л	381	48,7–653,7
Прямой ренин	9,4	2,8–39,9
Кортизол в рамках ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	48,1	менее 50,0
Показатели анализов суточной мочи		
Кальций, ммоль/сут	13,9	2,5–8
Кортизол, нмоль/сут	804	100–379
Норметанефрин, мкг/сут	238	35–445
Метанефрин, мкг/сут	57,8	25–312

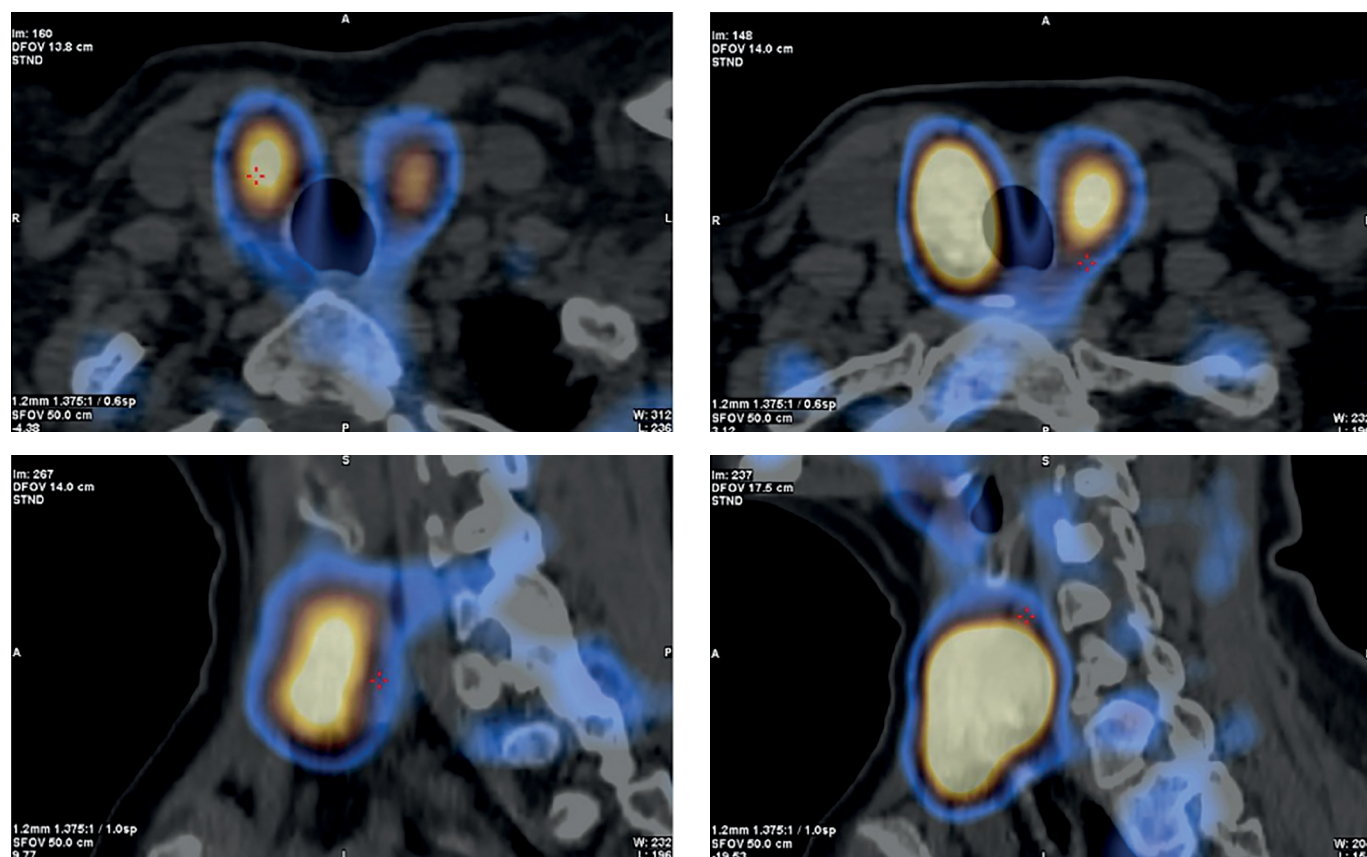


Рисунок 2. Сцинтиграфия околощитовидных желез с ОФЭКТ-КТ.

При топической диагностике ПГПТ (УЗИ, МСКТ с контрастированием, пункционная биопсия интратиреоидного узла со смывом на ПТГ, сцинтиграфия с ОФЭКТ-КТ) выявлены образования правых (верхней размерами 1,1×0,6×0,9 см, нижней 1,5×1,0×0,6 см, интратиреоидной 2,1×1,2×0,5 см) и левой верхней (1,8×1,1×0,8 см) ОЩЖ (рис. 2). Изменения структуры щитовидной железы были представлены узловым образованием правой доли с неровным контуром до 1,5 см в наибольшем измерении, фокальными изменениями обеих долей железы.

Проведена комплексная оценка тяжести ПГПТ: фильтрационная функция почек сохранялась удовлетвори-

тельной, данных за нефролитиаз и нефрокальциноз не получено. По результатам DXA минеральная плотность лучевой кости была снижена до -4,7 SD по Т-критерию. При гастроскопии выявлен эрозивный гастродуоденит и эзофагит. С учетом необходимости дооперационной подготовки, тяжести костных нарушений и в целях коррекции гиперкальциемии пациентке выполнена подкожная инъекция деносумаба 60 мг со значимым субъективным улучшением состояния.

В ходе МРТ головного мозга впервые была визуализирована микроаденома правых отделов гипофиза размерами 4×5 мм (рис. 3). Оценивалась ее гормональная

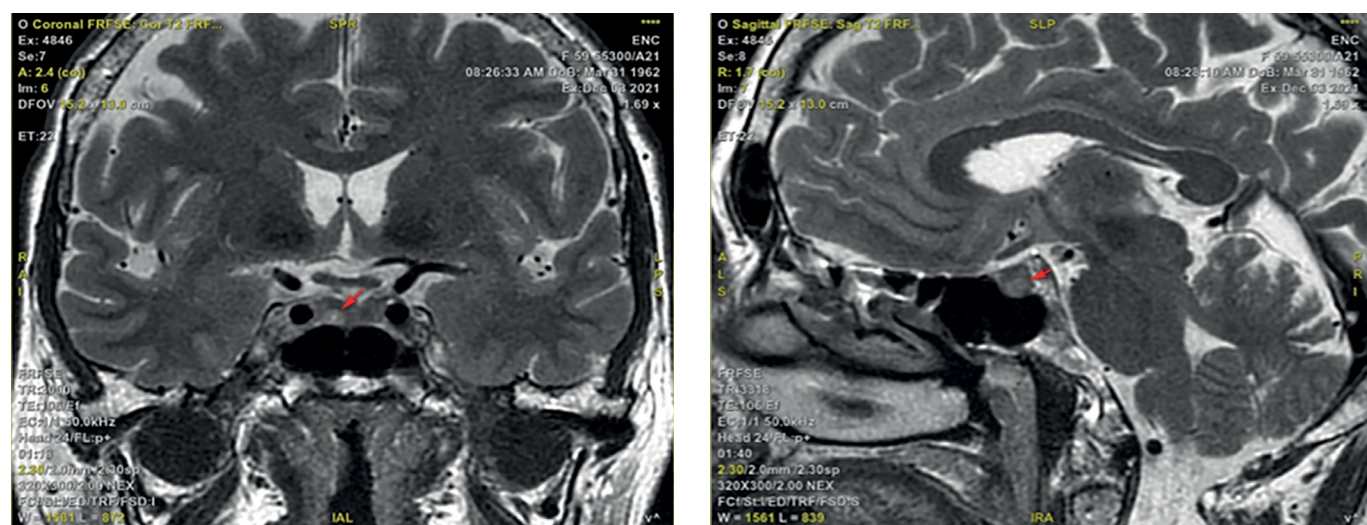


Рисунок 3. МРТ головного мозга во фронтальной и сагиттальной проекциях. Красными метками отмечено образование гипофиза.

активность: уровень инсулиноподобного фактора роста 1 типа — в пределах референсного интервала, отмечено повышение общего и биоактивного пролактина, более вероятно вторичного характера, медикаментозная коррекция гиперпролактинемии.

По результатам МСКТ брюшной полости впервые выявлено гиперваскулярное образование сегмента S_{IV} печени размерами 13×10×12 мм, а также множественные гиперваскулярные образования головки, тела, хвоста ПЖ размерами до 10 мм (рис. 4), образование правого над-

почечника с ровными четкими контурами 46×39×41 мм, плотностью 22 HU в центральной части, где отсутствуют признаки накопления контрастного препарата, и контрастированием пристеночного компонента 29/29/67/32 HU в нативную/артериальную/венозную/отсроченную фазы контрастирования соответственно (абсолютный процент вымывания контраста — 92%, относительный процент вымывания контраста — 52%). По контуру образования надпочечника определялись гиперваскулярные участки плотностью 108 HU, а также участки, плохо вымывающие

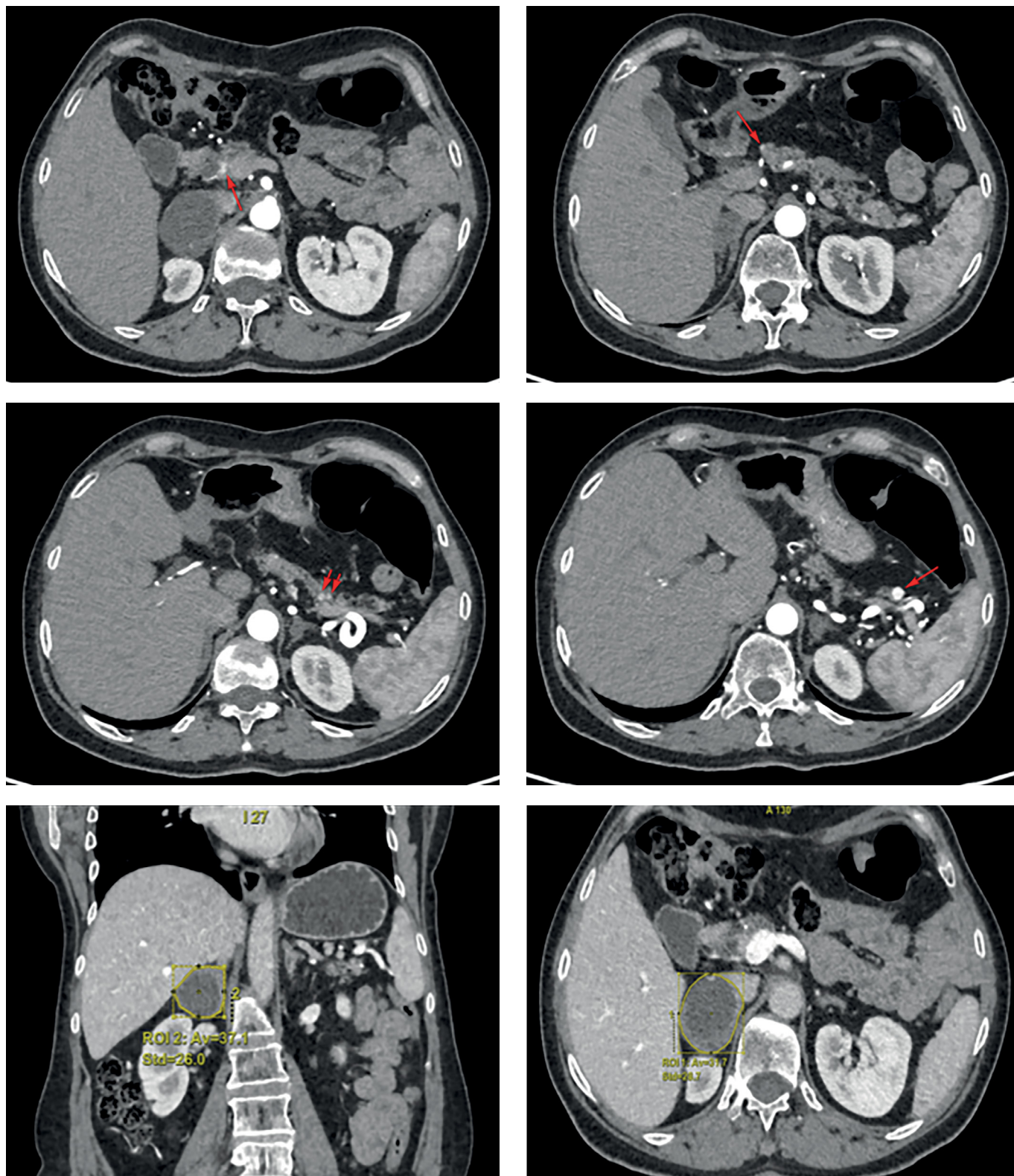


Рисунок 4. МСКТ органов брюшной полости. Красными стрелками отмечены образования ПЖ. Желтым контуром отмечено образование правого надпочечника.

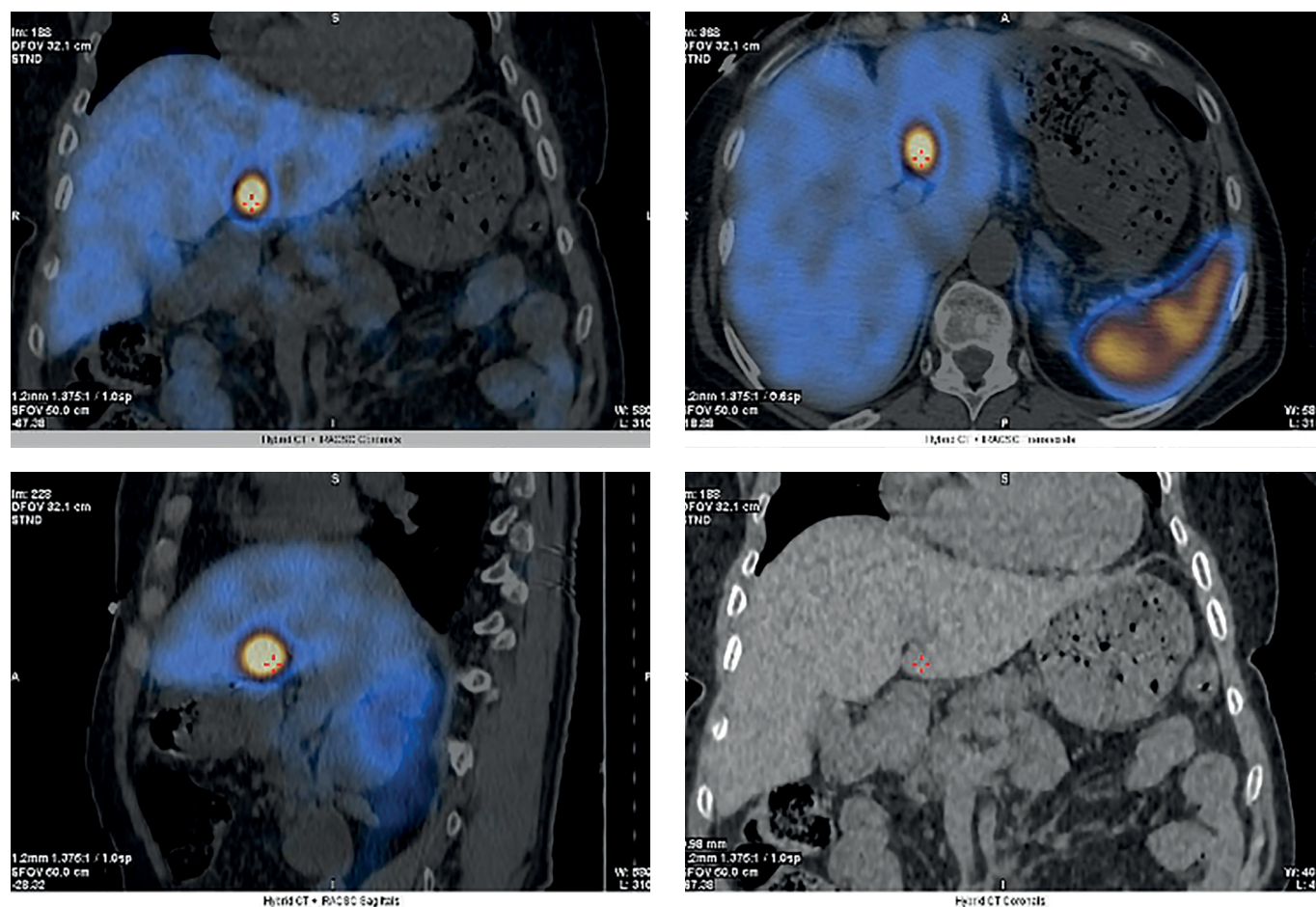


Рисунок 5. Сцинтиграфия с Tc^{99m}-Тектотридом с ОФЭКТ/КТ. Красными метками отмечен очаг в S_{IV} печени с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов.

контрастный препарат. Также отмечена узелковая гиперплазия левого надпочечника.

По результатам лабораторного обследования гормональная активность новообразования надпочечника была исключена. Также выявлены нарушенная гликемия натощак (табл. 1) на фоне нормальных значений инсулина и С-пептида и повышение маркеров НЭО (хромогранина А, гастрина).

Для уточнения природы множественных новообразований и определения лечебной тактики выполнена диагностическая соматостатин-рецепторная сцинтиграфия всего тела и ОФЭКТ/КТ с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc-Тектотрид. В ходе исследования выявлен очаг в S_{IV} печени с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. Образования переднего средостения, правого надпочечника, головки, тела и хвоста поджелудочной железы радиофармпрепарат не накапливали (рис. 5).

Для генетической верификации МЭН-1 синдрома выполнено секвенирование *MEN1*, обнаружена замена с.1417G>T в гетерозиготном состоянии. За время госпитализации пациентки были определены уровни ПТГ и кальция крови у ее сына и дочери (без отклонений), дополнительно было рекомендовано исследование измененного экзона. Позже по результатам генетического анализа подтверждено наличие мутации в *MEN1* у сына пациентки, ему показано комплексное обследование.

На основе полученных данных пациентке Л. были рекомендованы первоначально хирургическое лечение ПГПТ и далее дообследование в условиях специализиро-

ванного онкологического стационара для определения тактики в отношении других НЭН.

Тотальная паратиреоидэктомия с экстрафасциальной тиреоидэктомией была выполнена через несколько месяцев. На вторые сутки после операции уровень ПТГ снизился до 7,89 пг/мл, кальций общий крови — до 2,5 ммоль/л. По данным морфологического исследования послеоперационного материала диагностированы множественные аденомы ОЩЖ, включая интрапиреоидно расположенную, папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, многоузловой макро-микрофолликулярный зоб, хронический гранулематозный тиреоидит. В послеоперационном периоде пациентке назначена терапия левотироксином натрия в дозе 125 мкг/сут, а также препаратами кальция (кальция карбонат 500 мг 2–6 раза/сут) и витамина D (альфакальцидол 1 мкг 2 раза/сут и колекальциферол 4000 ME 1 раз/сут).

Рекомендации при выписке и дальнейшее наблюдение

Спустя год после хирургической операции на органах шеи у Л. подтвержден хронический гипопаратиреоз (на фоне лечения препаратами кальция и активного метаболита витамина D ПТГ 14,7 пг/мл, альбумин-скорректированный кальций крови 2,26 ммоль/л). Отмечена положительная динамика минеральной плотности костей осевого скелета при отсутствии переломов, однако в связи с сохранением выраженного остеопороза рекомендовано продолжить ранее получаемую антирезорбтивную терапию. По результатам

лабораторно-инструментального обследования размеры всех ранее диагностированных НЭН существенно не изменились, как и их гормональная активность. Пациентке повторно рекомендована консультация врача-онколога. В настоящее время продолжают наблюдение и коррекция лечения под контролем врача-эндокринолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время эксперты международных медицинских сообществ сходятся во мнении, что ранняя верификация синдрома МЭН-1 является залогом благоприятного прогноза для пациентов [9, 14].

К сожалению, часто установление диагноза происходит спустя 10 лет и более со времени первых проявлений синдрома. По данным итальянского регистра пациентов с МЭН-1, средний возраст постановки диагноза составлял $55,1 \pm 13,3$ года (от 25 до 76), что на 14 лет превышало средний возраст манифестации первого компонента синдрома ($41,55 \pm 14,2$ года (от 24 до 66)) [15]. При этом первоначальная клиническая картина у больных может значительно различаться. Согласно когортному исследованию Goudet P. et al., включающему 160 пациентов с синдромом МЭН-1 в возрасте до 21 года, ПГПТ был первым проявлением заболевания у 75% человек, аденома гипофиза — у 34%, нефункционирующая пан-НЭН — в 9% случаев, инсулинома — в 12%, гастринома в 2% и НЭН тимуса в 1% [16].

Когда должен быть заподозрен МЭН-1 синдром? В соответствии с международными рекомендациями, опубликованными в 2012 г., диагноз может быть установлен клинически в случае выявления двух и более «классических» компонентов МЭН-1, а также у больных с одним МЭН-1-ассоциированным новообразованием при наличии родственника первой линии родства с генетически подтвержденным диагнозом. Таким пациентам должно быть рекомендовано проведение генетического тестирования для верификации диагноза. Кроме того, генетическое исследование целесообразно у пациентов с ПГПТ в возрасте до 30 лет; с полигландулярным поражением ОЩЖ; с гастриномой или множественными пан-НЭН в любом возрасте; у пациентов при наличии двух и более «неклассических» компонентов МЭН-1 [17]. Согласно консенсусу европейского общества по НЭН, МЭН-1 также должен быть заподозрен при диагностировании инсулиномы в возрасте до 20 лет [18].

В представленном клиническом случае у пациентки Л. наследственное заболевание могло бы быть установлено еще в возрасте 34–35 лет при выявлении множественных пан-НЭН. Важное значение в то время имел бы сбор подробного семейного анамнеза. Однако диагноз был подтвержден только спустя 25 лет, к сожалению, уже при развитии множественных осложнений различных компонентов синдрома. В случае генетической верификации заболевания в молодом возрасте активный регулярный скрининг других компонентов позволил бы провести их лечение на ранних стадиях. Согласно зарубежным рекомендациям, пациентам с синдромом МЭН-1 целесообразно выполнять ежегодное лабораторное обследование с оценкой биохимических показателей и гормонов ОЩЖ, гипофиза, ПЖ и ЖКТ, а также ин-

струментальный скрининг основных локализаций НЭН: ежегодное МРТ или МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, грудной полости — раз в 1–2 года, МРТ гипофиза — раз в 3 года [17].

В общей популяции НЭН составляют около 1–2% опухолей ПЖ, 95% из них спорадические, и только 5% возникают в рамках генетических заболеваний, таких как МЭН-1, синдром фон Гиппеля-Линдау, туберозный склероз и др. [19]. Пан-НЭН, включая инсулиномы, при наследственных синдромах, как правило, множественные, развиваются в более молодом возрасте и отличаются большими размерами к моменту диагностики, по сравнению со спорадическими новообразованиями [20]. Редкость и вариабельность клинических проявлений патологии обуславливает трудности разработки и оценки эффективности стандартизированных протоколов лечения, оптимальной тактики динамического наблюдения пациентов.

Предпочтительным методом лечения инсулиномы при отсутствии нерезектабельных метастазов является хирургическое удаление вне зависимости от наличия у пациента мутации *MEN1* [18]. Тогда как при спорадических новообразованиях рекомендуется энуклеация опухоли, при МЭН-1 синдроме объем операции определяется индивидуально в зависимости от наличия других пан-НЭН. Согласно международному консенсусу по лечению НЭН ПЖ и двенадцатиперстной кишки, рекомендуется воздерживаться от проведения панкреатодуоденальной резекции ввиду высоких периоперационных рисков, а также развития эндокринной и экзокринной недостаточности ПЖ в послеоперационном периоде [21]. По данным описания 31 пациента с МЭН-1 после панкреатодуоденальной резекции у пяти из них (16,1%) в последующем сформировался панкреатический свищ, у 7 (22%) развился панкреатогенный сахарный диабет, у 6 (19%) отмечалась недостаточность экзокринной функции ПЖ [22]. Медикаментозная терапия при инсулиномах используется в основном в целях предоперационной компенсации состояния пациента, при сохранении симптоматики заболевания после радикального хирургического лечения или наличии нерезектабельных метастазов. Применяются аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид), в международной практике также используется диазоксид [21].

В отношении гормонально-неактивных пан-НЭН, которые позже были выявлены у нашей пациентки, тактика лечения определяется индивидуально. Хирургическое лечение рекомендовано при образованиях размером более 20 мм или демонстрирующих значительный рост при обследовании в динамике [19,21]. Тщательная оценка соотношения риска и пользы хирургического лечения, вероятности прогрессирования заболевания необходимы при рассмотрении возможности активного динамического наблюдения за пациентом. Одним из наиболее важных прогностических факторов в отношении ожидаемой продолжительности жизни является наличие метастазов новообразования [21]. Так, при сравнении больных с пан-НЭН с метастатическим поражением печени и пациентов без метастазов показатели 5- и 10-летней выживаемости от момента установления диагноза у первых составили 65% и 50% соответственно против 95% и 86% у вторых [23].

Выявленный у нашей пациентки очаг в S_{IV} печени с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов может являться метастазом или первичной НЭН и требует дальнейшего дообследования. Аналогичная тактика предпринята и в отношении других новообразований (тимуса, надпочечника). Отсутствие захвата радиофармпрепарата ^{99m}Tc -Текротид по результатам сцинтиграфии не исключает их нейроэндокринный характер, а свидетельствует о низкой экспрессии или отсутствии рецепторов к соматостатину 2 подтипа и требует верификации, например, биопсии и морфологического исследования ткани [24]. Для оценки метаболической активности (агрессивности) выявленных образований возможно выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) с ^{18}F -ФДГ. Первичные НЭН тимуса — редкие и достаточно агрессивные новообразования, обычно локализующиеся в переднем средостении и характеризующиеся инвазией в окружающие анатомические структуры. 19–25% всех случаев приходится на МЭН-1 синдром, и зачастую именно эти новообразования служат главной причиной смерти пациентов с наследственным синдромом [25]. Основным методом лечения НЭН тимуса на любой стадии является хирургический, в случаях распространенного процесса возможно применение аналогов соматостатина, ингибиторов тирозин-киназы и других препаратов, лучевой терапии [24]. К сожалению, прогноз при НЭН тимуса неблагоприятный даже при полностью удаленных опухолях из-за высокого риска рецидива или развития отдаленных метастазов: при МЭН-1 5-летняя выживаемость составляет 35% [25]. Первичные НЭН печени также встречаются крайне редко (0,13% от всех НЭН), в литературе описано всего не более 200 случаев. Большинство НЭН печени являются метастатическими очагами опухолей гастроинтестинальной или панкреатической локализации. Хирургическая резекция (анатомическая резекция печени) считается методом выбора, так как потенциально может привести к полному излечению. В случаях, когда первичное поражение печени является неоперабельным, рассматриваются альтернативные варианты лечения, такие как артериальная эмболизация, химиотерапия, лучевая терапия, аналоги соматостатина, трансплантация печени [26]. В последнее время все больше внимания уделяют пептид-рецепторной радионуклидной терапии НЭН различных локализаций, однако ее эффективность и безопасность продолжают изучаться.

Отсроченная диагностика МЭН-1 синдрома у пациентки Л. привела к позднему выявлению ПГПТ с полигландулярным поражением ОЩЖ и развитием выраженного остеопороза с высоким риском переломов, требующего продолжения лечения и в послеоперационном периоде. Согласно результатам зарубежных исследований, костные осложнения у пациентов с МЭН-1-ассоциированным ПГПТ имеют ряд отличий по сравнению со спорадической формой заболевания. На момент подтверждения диагноза ПГПТ у пациентов с МЭН-1 минеральная плотность костей, как правило, ниже. Также после паратиреоидэктомии темпы набора костной массы у них могут быть ниже [25]. Эти особенности предполагают необходимость регулярного длительного комплексного лечения остеопороза у нашей пациентки при поддержании целевых показателей кальциемии.

Третий классический компонент наследственного синдрома в описанном клиническом случае — микроа-

денома гипофиза. В связи с отсутствием гормональной активности и малыми размерами новообразования прогноз можно определить как благоприятный. Тем не менее пациентке также показан регулярный динамический контроль функций аденогипофиза и размеров аденомы.

Таким образом, ведение пациентов с синдромом МЭН-1 зачастую становится крайне сложной задачей, требующей комплексного подхода и повышенного внимания к различным проявлениям наследственной патологии. Вопрос о потенциальной взаимосвязи между типом мутации *MEN1* и фенотипом заболевания сегодня остается открытым, поэтому изучение данной проблемы является особенно актуальным для определения прогноза пациентов. Эффективное лечение и динамическое наблюдение пациентов с МЭН-1 возможны лишь при тесном взаимодействии высококвалифицированных медицинских специалистов разного профиля (эндокринологов, онкологов, лучевых диагностов и других).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует неклассическую манифестацию синдрома МЭН-1 с инсулиномой с дальнейшим развитием образований ОЩЖ, гормонально-неактивных пан-НЭН, гипофиза, надпочечника, НЭН переднего средостения и печени. Клиническая настороженность и проведение своевременной комплексной диагностики имеют ключевое значение в оказании качественной медицинской помощи этой категории больных. Пациенты должны быть ориентированы на пожизненное динамическое наблюдение в специализированных центрах мультидисциплинарной командой, включающей врачей-эндокринологов и онкологов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования Публикация статьи осуществляется в рамках выполнения государственного задания «Новые генетические предикторы (варианты) опухолевых и неопухолевых эндокринных заболеваний у взрослых методом полноэкзомного секвенирования, в том числе в ядерных семьях», № НОКТР 123021300096-3.

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

Участие авторов. Библик Е.Е. — получение, анализ и интерпретация клинических данных, написание и редактирование статьи; Абойшева Е.А. — получение, анализ и интерпретация клинических данных, написание и редактирование статьи; Матюшкина А.С. — получение, анализ и интерпретация клинических данных, написание и редактирование статьи; Еремкина А.К. — анализ клинических и литературных данных, написание и редактирование статьи; Дегтярев М.В. — анализ клинических данных, редактирование статьи; Платонова Н.М. — анализ клинических данных, редактирование статьи; Трошина Е.А. — анализ клинических данных, редактирование статьи; Мокрышева Н.Г. — анализ клинических данных, редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в данном журнале.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: *Principles of Molecular Medicine*. Totowa, NJ: Humana Press; 1967. Vol 290. P. 386-392. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-59259-963-9_39
- Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;(10). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00339>
- Wasserman JD, Tomlinson GE, Druker H, et al. Multiple endocrine neoplasia and hyperparathyroid-jaw tumor syndromes: Clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2017;23(13):e123-e132. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0548>
- Matkar S, Thiel A, Hua X. Menin: a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling. *Trends Biochem Sci*. 2013;38(8):394-402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.05.005>
- Pannett AA, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Relat Cancer*. 1999;6(4):449-473. doi: <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060449>
- Trump D, Farren B, Wooding C, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM*. 1996;89(9):653-669. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/89.9.653>
- Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2002;17(S2):N18-23.
- Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(3):135-181. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182954af1>
- Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: Latest insights. *Endocr Rev*. 2021;42(2):133-170. doi: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa031>
- Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer; 2017.
- van Beek DJ, Nell S, Verkooijen HM, et al. Prognosis after surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-related pancreatic neuroendocrine tumors: Functionality matters. *Surgery*. 2021;169(4):963-973. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.09.037>
- Pieterman CRC, Valk GD. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(4):409-423. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14727>
- Cohen-Cohen S, Brown DA, Himes BT, et al. Pituitary adenomas in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: a single-institution experience. *J Neurosurg*. 2020;134(3):1132-1138. doi: <https://doi.org/10.3171/2020.1.JNS193538>
- Newey PJ, Newell-Price J. MEN1 Surveillance Guidelines: Time to (Re)Think? *J Endocr Soc*. 2022;6(2):bvac001. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac001>
- Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine*. 2017;58(2):349-359. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1234-4>
- Goudet P, Dalac A, Le Bras M, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: A 160-Patient Cohort Study From the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1568-1577. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3659>
- Thakker RV, Newey PJ, Walls G V, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
- Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-171. doi: <https://doi.org/10.1159/000443171>
- Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-860. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jannonc.2020.03.304>
- Sada A, Habermann EB, Szabo Yamashita T, et al. Comparison Between Sporadic and Multiple Endocrine Neoplasia Type 1–Associated Insulinoma. *J Am Coll Surg*. 2022;235(5):756-763. doi: <https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000000307>
- Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and the pancreas: diagnosis and treatment of functioning and non-functioning pancreatic and duodenal neuroendocrine neoplasia within the MEN1 syndrome – An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology*. 2020;111(7):609-630. doi: <https://doi.org/10.1159/000511791>
- Santucci N, Gaujoux S, Binquet C, et al. Pancreatoduodenectomy for neuroendocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: An AFCE (Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne) and GTE (Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines) Study. *World J Surg*. 2021;45(6):1794-1802. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06005-7>
- Conemans EB, Nell S, Pieterman CRC, et al. Prognostic factors for survival of MEN1 patients with duodenopancreatic tumors metastatic to the liver: Results from the Dmsg. *Endocr Pract*. 2017;23(6):641-648. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161639.OR>
- Öberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, Jelic S. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(6):v220-v222. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq191>
- Filosso PL, Ruffini E, Solidoro P, et al. Neuroendocrine tumors of the thymus. *J Thorac Dis*. 2017;9(S15):S1484-S1490. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.83>
- Tang Y, Chen X, Lu X, et al. Case report: Primary hepatic neuroendocrine tumor: two cases report with literature review. *Front Oncol*. 2023;13(6):v220-v222. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1225583>
- Marini F, Giusti F, Cioppi F, et al. Bone and mineral metabolism phenotypes in MEN1-related and sporadic primary hyperparathyroidism, before and after parathyroidectomy. *Cells*. 2021;10(8):1895. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10081895>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD, PhD];** адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Абойшева Елизавета Андреевна [Lizaveta A. Aboishava, MD]; <https://orcid.org/0000-0002-0306-6588>; eLibrary SPIN 3828-3502; e-mail: lizaveta.aboisheva@gmail.com

Матюшкина Анна Сергеевна [Anna S. Matyushkina]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8265-5809>; e-mail: matiuschkinaa@yandex.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; eLibrary SPIN: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н. [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 04.09.2023. Рукопись одобрена: 13.09.2023. Received: 04.09.2023. Accepted: 13.09.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бибик Е.Е., Абойшева Е.А., Матюшкина А.С., Еремкина А.К., Дегтярев М.В., Платонова Н.М., Трошина Е.А., Мокрышева Н.Г. Неклассическая манифестация синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — No 3. — С. 61-70. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12815>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bibik EE, Aboishava LA, Matyushkina AS, Eremkina AK, Degtyarev MV, Platonova NM, Troshina EA, Mokrysheva NG. Non-classical manifestation of multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):61-70. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12815>

