

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Огородников Александр Владимирович

**Отдаленные результаты хирургического лечения первичного
гиперпаратиреоза**

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Харнас Сергей Саулович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ – ЭНДОКРИНОПАТИЯ XXI ВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Распространенность, выявляемость, основные клинические проявления и принципы классификации ПГПТ	12
1.2 Современные представления о дооперационной топической диагностике ПГПТ	19
1.3 Дополнительные исследования	25
1.4 Современные представления об оперативном лечении ПГПТ и его результаты	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	32
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов	32
2.2 Применяемые методы диагностики	35
2.2.1 Лабораторные методы	35
2.2.2 Методы топической диагностики.....	40
2.2.3 Другие инструментальные методы диагностики.....	50
2.2.4 Морфологическое исследование	57
2.2.5 Статистическая обработка данных.....	58
2.2.6 Оценка качества жизни. Анкетирование	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПГПТ	61
3.1 Особенности операций при ПГПТ	61
3.2 Интраоперационные данные пациентов	62
3.3 Ранний послеоперационный период	66
3.4 Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения ПГПТ.....	67
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
ВЫВОДЫ	92

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это заболевание, связанное с опухолевым или гиперпластическим изменением околощитовидных желез (ОЩЖ) с повышением уровня их секреторной активности. В настоящее время рассмотрение ПГПТ определяется в качестве 3-ей эндокринной эпидемии, и ставится на одном уровне с сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) [1, 2, 33, 63, 90, 135]. Результаты исследования уровня кальция в общей и ионизированной форме в рамках биохимического анализа крови привели к определенным изменениям в представлении истинной распространенности ПГПТ [16, 24, 42, 224]. В результате такого алгоритма, основанного на лабораторно-диагностическом аспекте, было выявлено большое количество пациентов с ПГПТ, которые ввиду бессимптомного течения болезни не поддавались абсолютно никакому диагностированию стандартными методами в рамках клинических исследований [10, 41, 60, 163]. На этом основании заболевание ПГПТ стало определяться в качестве гораздо более распространенного по сравнению с тем, как считалось ранее в соответствии с данными по нему [27, 224]. Определенному изменению также подверглось представление относительно непосредственно самого заболевания. Стало понятно, что болезнь, которая имела своими последствиями те или иные костные изменения, а также изменения в других органах и системах человеческого организма, таких как мочевыделительная система, ЖКТ, может характеризоваться продолжительным периодом скрытого течения [56, 68, 78, 146, 162, 169, 177, 220]. Болезнь распространялась, и ежегодно в разных уголках нашей планеты начало появляться множество заболевших первичным гиперпаратиреозом [114]. Adami S. и другие авторы (2002) [89] приводят данные относительно предельно высокого уровня заболеваемости среди европейских представительниц женского пола 55-75-летней возрастной категории [3, 9]. Как правило, в 8 из каждых 10 случаев ПГПТ обусловлен случайно

появившейся аденомой околощитовидных желез, что гораздо превышает по уровню распространения такую причину появления данного заболевания, как гиперплазия околощитовидных желез, которая распространяется по всем имеющимся железам (данный обуславливающий фактор фиксируется в 1–2 случаев из каждых 10) [124, 150]. Кроме всего прочего, в соответствии с определенными клиническими данными, остальные обуславливающие факторы появления ПГПТ заключаются в возникновении множественных аденом, определяемых в качестве мультигландулярной формы болезни (5–10% случаев) [23, 69, 93]. Конкретное положение дел относительно указанного заболевания может быть определено благодаря постоянному усовершенствованию уже имеющихся диагностических методов и методов, которые только появляются [70]. При этом топическая диагностика аденомы ОЩЖ в настоящее время продолжает фиксироваться в качестве неоднозначного и достаточно сложного проблемного аспекта, который и дальше требует определенных усилий для его решения.

На сегодняшний день нет альтернативного варианта лечения ПГПТ хирургическому вмешательству [19, 50, 55, 80, 139, 169, 109, 171, 200]. В силу сложности топической диагностики, для того, чтобы выполнить паратиреоидэктомию в адекватном объеме, необходима двухсторонняя ревизия всех околощитовидных желез. Но это является сложным травматичным вмешательством, требующим широкого доступа, высокой квалификации хирурга и неизбежно приводящим к росту частоты послеоперационных осложнений. Кроме того, такой агрессивный подход полностью не исключает развитие рецидивов ПГПТ. В последние годы в хирургическую практику широко вошли малоинвазивные методики, в том числе операции из малого доступа [99, 198, 215]. Это коснулось и лечения ПГПТ. Однако применение именно таких операций из малого доступа поставило новые задачи в усовершенствовании методов топической диагностики.

Вопросы хирургического лечения пациентов с ПГПТ являются темой широкого обсуждения в научном обществе.

Смещение современных подходов хирургических вмешательств при лечении ПГПТ в сторону операций в малоинвазивной форме поставило новые задачи в усовершенствовании методов предоперационной топической диагностики.

Оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения при выборе разных доступов операции явились поводом для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения больных ПГПТ на основании анализа ближайших и отдаленных результатов паратиреоидэктомии из стандартного и малого доступов.

Задачи исследования

1. Определить наиболее оптимальный алгоритм в рамках диагностики и оценить эффективность предоперационной топической диагностики.
2. Оценить непосредственные и отдаленные результаты паратиреоидэктомии из стандартного и малого доступов.
3. Оценить качество жизни пациентов, перенесших различные варианты хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза.

Научная новизна

Разработан алгоритм топической диагностики аденом у больных ПГПТ.

Показана высокая эффективность паратиреоидэктомии из малого доступа при условии точного дооперационного топического диагноза.

Доказан более высокий уровень жизни у больных после паратиреоидэктомии из малого доступа относительно вмешательства в стандартной форме.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан диагностический алгоритм дооперационной топической диагностики у больных ПГПТ, включающий лабораторную диагностику, УЗ-исследование, сцинтиграфию с ^{99m}Tc -технетрилом, по показаниям – КТ.

Доказана возможность и целесообразность выполнения паратиреоидэктомии из малого доступа (без ревизии всех 4 ОЩЖ) при условии адекватной предоперационной топической диагностики.

Доказаны более благоприятные непосредственные и отдаленные результаты паратиреоидэктомии из малого доступа по сравнению с традиционным подходом при сравнительно малой частоте рецидивов.

Методология и методы исследования

Методология исследования базируется на анализе данных отечественных и зарубежных литературных источников по лечению пациентов с ПГПТ.

В соответствии с целью и задачами исследования составлен план выполнения всех этапов диссертационной работы.

Объектом исследования были пациенты, перенесшие хирургическое лечение по поводу ПГПТ одним из двух доступов операции и отобранные в соответствии с критериями включения и исключения.

Сбор и обработка полученных данных проводилась с использованием современных методов статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. УЗ-исследование и сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом при условии конкордантности их результатов являются вполне достаточными в топической диагностике аденом у больных ПГПТ.

2. Паратиреоидэктомия из малого доступа без ревизии остальных ОЩЖ является методом выбора в хирургическом лечении ПГПТ, обусловленным аденомой ОЩЖ.

Степень достоверности и апробация результатов

Для проведения статистического анализа данных использовались программные приложения Microsoft Excel и IBM SPSS 23.

Для оценки достоверности отличий анализируемых групп использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Оценка показателей, которые были определены в номинативной шкале, производилась при использовании частотного исследования с использованием критерия Хи–квадрат Пирсона. Для удобства сравнительной визуализации количественные показатели в исследуемых группах представлены графически.

Рассмотрение всех полученных различий осуществлялось при учете значимости не ниже $p \leq 0,05$.

Языком программирования, который применялся для обработки данных показателей в статистическом виде в процессе оценивания уровня жизни, являлся R с применением FMSB-пакета. Количественные параметры были представлены в виде медианы (Median) и интерквартильного размаха (1st Qu) – нижний квартиль и (3rd Qu) – верхний квартиль. В качестве непараметрического статистического критерия использован U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), на основании которого произведен расчет p-value. Расчетные данные результатов исследования представлены в графическом виде – в виде столбчатых диаграмм, spider plot.

При проведении проверки использованной в диссертационной работе первичной документации зафиксирована регистрация в установленном порядке всех исследований, что позволяет считать выводы и научные положения достоверными.

Апробация диссертации состоялась на научной конференции кафедры факультетской хирургии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 8 от 22.12.2022.

Внедрение результатов исследования в практику

Методы дооперационной топической диагностики и лечения пациентов с ПГПТ, разработанные в ходе диссертационного исследования, внедрены и используются в повседневной практике врачей на кафедре факультетской хирургии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором были самостоятельно сформулированы цели и задачи исследования, выполнен обзор литературы, лично создана и проанализирована база данных пациентов, участвовавших в исследовании. Автором проведена статистическая обработка данных о качестве жизни пациентов после хирургического лечения ПГПТ. Автором лично проведено дооперационное обследование больных первичным гиперпаратиреозом, автор ассистировал на операциях, выполненных из традиционного расширенного и малого доступов, вел пациентов в до- и послеоперационном периоде. Сформулированы выводы и практические рекомендации для их дальнейшего внедрения в лечебную и образовательную практику. Автор подготовил статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Формула специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки) определяет, что в исследовании были разработаны теоретические и практические положения, которые значимы не только для эндокринной хирургии, но и медицинской науки в целом. В ходе диссертационного исследования внедрен алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, который позволяет выбрать подход к хирургическому лечению, что особенно сказывается на послеоперационном периоде у больных первичным гиперпаратиреозом. Результаты диссертационной работы отражают современные тенденции к органосохраняющим хирургическим вмешательствам и соответствуют результатам отечественных и зарубежных авторов. Работа соответствует пункту 4 области исследований научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; из них 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 – иные публикации по результатам исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Работа иллюстрирована 7 таблицами и

51 рисунками, 3 клиническими примерами. Обзор литературы проведен на основании анализа 225 источников, в том числе отечественных – 84 и зарубежных – 141.

ГЛАВА 1. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ – ЭНДОКРИНОПАТИЯ XXI ВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Распространенность, выявляемость, основные клинические проявления и принципы классификации ПГПТ

В связи с развитием эндокринологии во второй половине XIX века, учение об околощитовидных железах приобрело особый интерес. Его становление происходило по трем направлениям: изучение анатомии околощитовидных желез, изучение хирургии щитовидной железы и исследование клинических проявлений первичного гиперпаратиреоза [81].

Впервые из-за возникновения осложнений после тиреоидэктомии были выдвинуты предположения о существовании определенных структур, имеющих тесное топографическое взаиморасположение с щитовидной железой. В результате многочисленных исследований венской школы Theodor Billrot в 1882 году было экспериментально доказано, что именно удаление эпителиальных телец, названных в последующем «*glandules thyroïdiennes*», сопровождается тетанией, в то время как удаление только щитовидной железы с данным осложнением не связано.

Однако, несмотря на скептические настроения многих ученых относительно возможности возникновения первичной патологии со стороны околощитовидных желез, в 1895 году Kohn A. была описана топография нижней пары тех самых эпителиальных телец, а в 1903 году и вовсе было доказано, что околощитовидные железы – это самостоятельный орган, имеющий отдельное происхождение, независимое от щитовидной железы.

Таким образом, полученные многолетние данные вывели учение об околощитовидных железах на новый виток развития – этап лабораторной диагностики. Казалось бы, что всего несколько десятков лет назад распространенность первичного гиперпаратиреоза не была настолько велика, однако благодаря проведению в начале XX века первых клинических исследований общего кальция крови открылись данные о распространенности ПГПТ.

Данные об истинной заболеваемости ПГПТ противоречивы. В целом ежегодная заболеваемость составляет 0,4–18,8 случаев на 10000 человек [89, 100, 110, 112, 127, 128, 210]. В США распространенность ПГПТ составляет 1 на 1000, в Швеции и Шотландии – 4,3 на 1000 и 6,7 на 1000 населения соответственно [84]. В Швейцарии ежегодное количество госпитализаций пациентов с ПГПТ, по данным Richert L. и соавторов, составляет 8,3 на 100000 населения [91]. В соответствии с информацией ФГБУ ЭНЦ МЗ России, распространенность по столице – 0,003%, а болезни – 6,8 чел. на 1 миллион. При этом указанные сведения не имеют соответствия с частотой гиперкальциемии, которая выявлена при пилотном скрининге Ca [4, 35]. Таким образом, субклинические формы ПГПТ составляли 33%, в то время как на долю манифестных приходилось 67%. Однако стоит отметить, что к 2004 году частота последних в странах Европы и Северной Америки не превышала 20% [197].

В настоящее время рассмотрение ПГПТ определяется в качестве 3-й эндокринной эпидемии, и ставится на одном уровне с сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) [1, 2, 33, 63, 90, 135]. По результатам исследований многих ученых увеличение заболеваемости ПГПТ может быть связано с несколькими факторами, в основном с усовершенствованием комплекса лабораторно-инструментальной диагностики, а также выявлением асимптомных форм ПГПТ и большой частотой встречаемости среди женщин постменопаузального периода [58, 138].

В настоящее время, несмотря на широкую вариабельность проявлений ПГПТ, клинические формы удалось объединить в классификации, которые тоже имеют множественные варианты [214]. Анализируя полученные данные исследований отечественных авторов, стоит отметить, что актуальность клинических проявлений менялась со временем.

Классификация, разработанная Николаевым О. В. в 1974 году, основана на выделении наиболее ярких клинических форм. Он выделял 3 формы ПГПТ [81] (Рисунок 1.1).



Рисунок 1.1 – Клиническая классификация ПГПТ Николаева О. В. (1974 год) [81]

В дальнейшем из-за увеличения выявляемости ПГПТ клиническая классификация претерпела изменения в виде расширения за счет проявлений неспецифического характера нарушений минерального обмена. Таким образом, на первый план вышла асимптомная форма, занимающая сегодня основное место не только в научной, но и в практической деятельности эндокринологов и хирургов большого количества западных стран [65]. Анализируя исследования современных отечественных ученых, можно выделить 2 принципа построения классификации ПГПТ. Первый заключается в недифференцированном выделении всех возможных клинических проявлений, а второй – в возможности их систематизированного перечисления (Рисунки 1.2–1.4). Помимо классификаций, в ряде зарубежных стран признана и широко используется так называемая классическая пентада симптомов ПГПТ [67, 81, 183, 219]: остеопатия, проявляющаяся в дегенеративных изменениях костной ткани; нефропатия в виде развития нефрокальциноза и нефрокалькулеза; висцеропатия, включающая симптомы ЯБЖ, ЖКБ, калькулезного панкреатита, психопатия и миопатия.



Рисунок 1.2 – Клиническая классификация ПГПТ Калинина А. П. (ФУВ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, 2003 год) [14, 81]

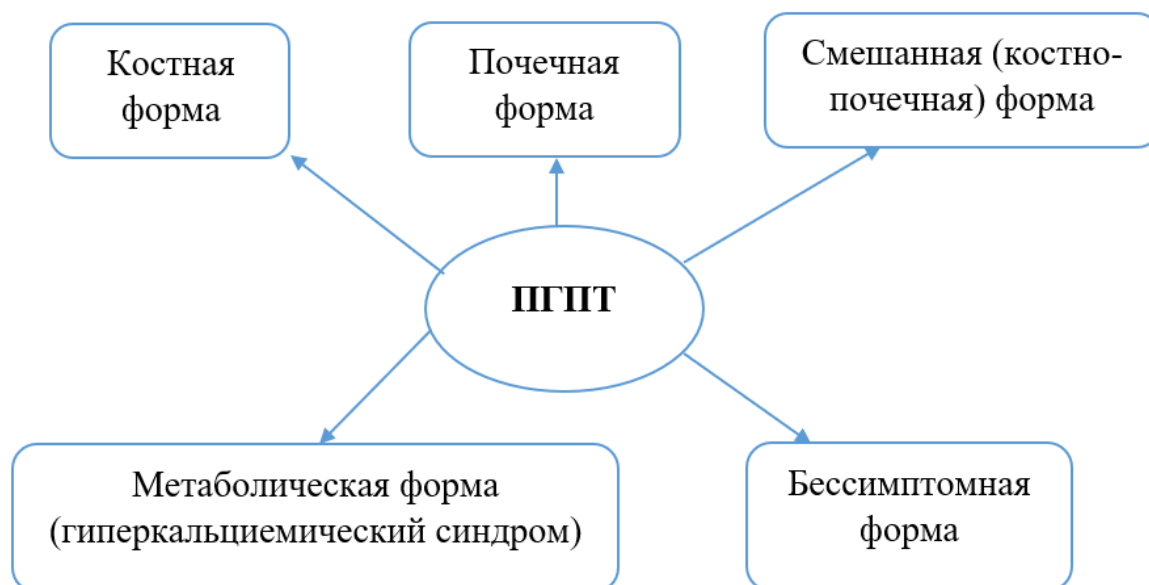


Рисунок 1.3 – Клиническая классификация ПГПТ Голохвастова Н. Н. (Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. М. Мечникова, 2003 год) [61, 81]

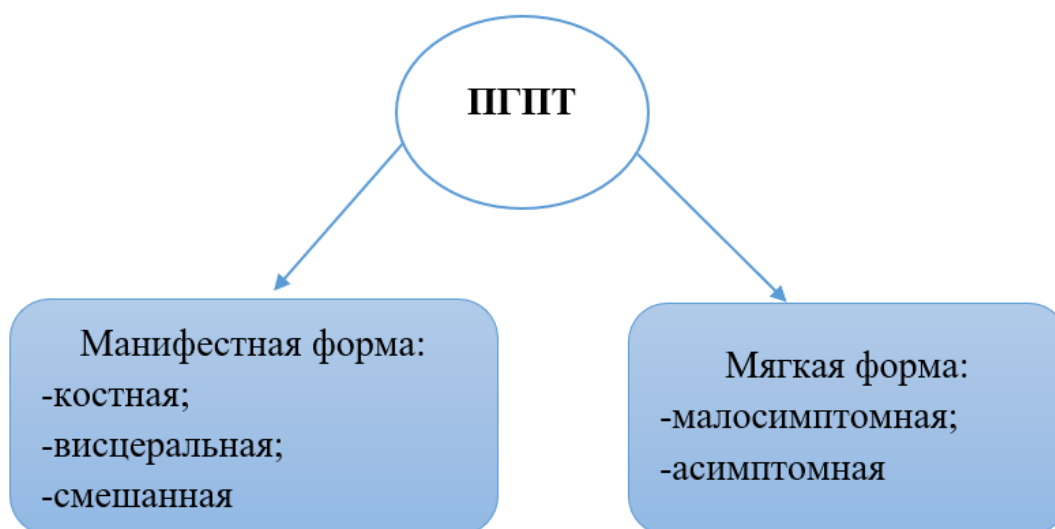


Рисунок 1.4 – Клиническая классификация ПГПТ Мокрышевой Н. Г. (ФГУ ЭНЦ, 2011 год) [34, 35, 81]

Несмотря на научное мнение отечественных представителей науки, большинство зарубежных авторов считает, что в последние десятилетия классические клинические формы ПГПТ стали иметь казуистический характер, в то время как асимптомная форма болезни, особенно так часто выявляемая у женщин в климактерическом периоде, вышла на первый план [97, 104]. Женщины в климактерическом периоде составили основную группу пациентов с ПГПТ [82, 95, 196]. Это подтверждено исследованием риска преждевременной смерти и инвалидизации, который оказался значительно выше популяционного среди этой категории пациентов [83, 185]. Причинами этого могут быть и необратимые нарушения функции почек, и большой риск возникновения патологических переломов, а также внезапное развитие других заболеваний на фоне хронических метаболических расстройств [195].

Стоит отметить, что использование двух принципов построения классификаций заключается в сложности изучения патогенеза возникновения ПГПТ, который представлен не только первичным гормональным воздействием, но и вторичным гиперкальциемическим поражением органов-мишеней, что обусловлено паратгормон-ассоциированной хронической кальциевой интоксикацией [79, 209].

Chiodini, I. и соавторы (2018) [165] в своем исследовании изложили неклассические симптомы ПГПТ, проявляющиеся в нарушении работы сердечно-сосудистой, нервно-мышечной и суставной систем, однако мы считаем, что форму первичного гиперпаратиреоза необходимо рассматривать в рамках тех пораженных органов, которые непосредственно участвуют в регуляции и обмене ионизированного кальция, – почки и кости. Поэтому в диссертационном исследовании клиническая классификация базируется на 4 формах:

- почечной;
- костной;
- смешанной (костно-почечной);
- субклинической.

Почечная форма проявляется изменениями мочевыделительной системы в виде гиперосмолярного синдрома. Как правило, в связи с развитием почечного канальцевого ацидоза пациенты предъявляют жалобы на жажду, полиурию и никтурию [176]. Также у пациентов с уролитиазом частота ПГПТ составляет 7–8%, а в случае двустороннего поражения и наличия коралловидных конкрементов показатель значительно выше – 20–50% [28, 51, 59, 129, 178, 192, 208].

Костная форма в значительной мере связана с эндостальной резорбцией, в результате которой происходит расширение костномозгового канала и дальнейшее истончение кортикального слоя [115, 130]. Такая деминерализация костной ткани приводит у пациентов с ПГПТ к возникновению патологических переломов, деформации скелета в виде «килевидной» грудной клетки, а также формированию «утиной» походки вследствие изменения архитектоники тазовой области [13, 92, 111, 181]. Также при рентгенографии костей отмечаются признаки гиперпаратиреоидной остеодистрофии в виде наличия костных кист, эпюлидов верхней и нижней челюсти, подозрения на костные опухоли. При денситометрии отмечается значительное снижение минеральной плотности до уровня остеопороза [148].

Под субклинической формой ПГПТ мы подразумеваем отсутствие у пациентов патологии костной и мочевыделительной систем. Однако при этом

могут наблюдаться признаки гиперкальциемического синдрома с различными проявлениями вплоть до гиперкальциемического криза, тяжелого осложнения в результате резкого повышения кальция крови более 3,5 ммоль/л [71, 221]. Следует помнить, что его развитие может быть связано с беременностью, длительной иммобилизацией, инфекционным заболеванием, а также приемом антацидных средств. Проявление криза фиксируется в виде внезапного развития судорог, лихорадки, мышечной и суставной боли, острой боли в животе и спутанности сознания, вплоть до развития комы (40%) [194]. В 57–60% случаев отмечается летальный исход криза [11, 213, 225], при этом то, насколько тяжелым будет проявление криза, определено зависит от уровня кальция, но эта зависимость не обязательно характеризуется линейным видом. Классификация гиперкальциемии производится по критерию увеличения общего кальция по легкой (с малой вероятностью наступления гиперкальциемического криза, при этом Ca общий – до 3,0 ммоль/л, Ca^{2+} – менее 1,5 ммоль/л, умеренной (при несколько повышенном риске, Ca общий – от 3,0 до 3,5 ммоль/л, Ca^{2+} – 1,5–1,8 ммоль/л) и тяжелой форме (при высоком риске, Ca общий – более 3,5 ммоль/л, Ca^{2+} – более 1,8 ммоль/л). Также отдельно рассматривают псевдогиперкальциемию, проявляющуюся в повышении показателя общего кальция в результате гиперальбуминемии из-за значительной дегидратации и наличия миеломной болезни. При этом отмечается нормальный показатель Ca^{2+} капиллярной крови.

Также существует нормокальциемический вариант ПГПТ, при котором лабораторные показатели общего и ионизированного кальция постоянно в норме (с поправкой на альбумин) при повышении уровня паратгормона [94, 161, 167, 186, 193, 223]. Диагностическим критерием для выявления ПГПТ в данном случае является минимум двукратное измерение общего и/или ионизированного кальция и ПТГ как минимум 2 раза в промежутке 3–6 месяцев. При диагностировании такого варианта ПГПТ следует исключить: дефицит витамина D, который может «маскировать» классические формы ПГПТ, снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², характерного для вторичного гиперпаратиреоза,

прием препаратов, напрямую воздействующих на обмен кальция, синдром мальабсорбции и алиментарный кальциевый и магниевый дефицит [8, 107].

1.2 Современные представления о дооперационной топической диагностике ПГПТ

ПГПТ отличается не только разнообразием отдельных клинических проявлений, но и трудностью в плане диагностического поиска пораженных ОЩЖ, поэтому топическая диагностика является важным этапом предоперационного обследования [43, 49, 75]. Необходимо подчеркнуть факт смещения современных подходов хирургических вмешательств при лечении ПГПТ в сторону операций в малоинвазивной форме, что безусловно требует максимально точного понятия о синтопии пораженных ОЩЖ [76, 147]. Появление новых методов топической диагностики положительно отразилось на отдаленных результатах хирургического лечения, что несомненно повысило качество жизни пациентов в целом [57, 72, 102].

В комплекс инструментально-диагностических мероприятий входят: ультразвуковое исследование околощитовидных желез, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом (при необходимости с дополнением ОФЭКТ), МСКТ либо МРТ шеи и средостения с контрастным усилением при подозрении на эктопию ОЩЖ [74, 169]. При этом необходимым условием, которое важно учитывать, что для проведения хирургического лечения ПГПТ требуется совпадение данных не менее 2-х визуализирующих методов исследования [36, 66, 125, 174].

УЗИ ОЩЖ является основным методом, который назначается в первую очередь в рамках топической диагностики пациентов с ПГПТ в различных медицинских центрах и клиниках специализированного направления. Обуславливающие факторы этого заключаются в доступности к данной процедуре широкой массы, недорогой стоимости метода, неинвазивности, а также возможности его применения в целях динамического наблюдения пациента в послеоперационном периоде. После появления ультразвукового оборудования, характеризующегося высоким уровнем разрешающей способности и наличием

вспомогательных режимов сонографии, данный метод занял одно из важных мест в диагностике как ПГПТ, так и при сочетанной патологии ОЩЖ и ЩЖ. При этом объем оперативного вмешательства может быть расширен до гемитиреоидэктомии либо субтотальной резекции ЩЖ. Чувствительность данного метода – от 76% до 91% и в большей степени зависит от квалификации специалиста, который проводит исследование [157]. Специфичность метода достигает 96% [133, 137, 173, 222].

При выполнении УЗИ оцениваются форма, контуры, эхогенность и структура ОЩЖ [32]. Выявление неправильных форм ОЩЖ (гантелеобразная, каплевидная и др.) в виде двух гипоэхогенных структур без четкого замкнутого контура является поводом для более тщательной интраоперационной ревизии и в последующем аккуратного выделения [211].

Это объясняется тем, что резекция таких «неправильных» форм ОЩЖ часто приводит к персистенции ПГПТ. Контуры ОЩЖ четкие, ровные, поскольку имеют собственную капсулу и повторяют заключенный ими фасциальный футляр. Исключение составляют случаи, когда ОЩЖ расположена интратиреоидно, и при этом собственная капсула на УЗИ не визуализируется. Вследствие этого ОЩЖ воспринимается в виде коллоидных узловых образований ЩЖ или иных сосудистых структур. Чаще всего при аденоме ОЩЖ наблюдается их гипоэхогенность по сравнению с тканью ЩЖ. Структура увеличенных ОЩЖ на УЗИ может быть неоднородной и содержать кистозные полости и другие включения. При бурном росте опухоли существует вероятность появления некрозов из-за развития геморрагического инфаркта в паренхиме железы. Это особенно важно помнить при диагностике, так как подобные изменения приводят к неоднородности структуры, а также смешанной эхогенности, что менее характерно для привычной УЗ-картины аденом ОЩЖ. Также на этом стоит акцентировать внимание при проведении сцинтиграфии, поскольку такая неоднородность паренхимы может приводить к асимметричному, чаще апикальному накоплению РФП в заведомо протяженной опухоли, что в последующем скажется на ложной оценке ее истинных размеров.

На УЗИ возможно визуализировать только измененные ОЩЖ при увеличении их размеров/объема. Изменения ОЩЖ размером до 10 мм, как правило, не лоцируются [73]. Однако некоторые авторы считают, что чувствительность УЗИ при ОЩЖ менее 10 мм зависит от их локализации, поскольку ОЩЖ, являясь самым кровоснабжаемым органом, могут быть все же лоцированы при проведении доплерографии.

Также по данным некоторых наблюдений отмечено, что аденома ОЩЖ имеет характерный УЗ-признак – в режиме цветовой потоковой доплерографии в виде усиления перинодулярного кровотока. В свою очередь это объясняется тем, что аденомы ОЩЖ имеют экспансивный рост и смещают сосудистые структуры и паренхиму на периферию. Характерный «венец» при ЦДК является ключевым в дифференциальной диагностике между аденомой ОЩЖ и лимфатическим узлом.

В рамках исследования ПППТ каждый метод топической диагностики обладает большими возможностями, благодаря чему их характеристики пересекаются и являются дополнением друг друга [143]. Если расположение околощитовидных желез является нестандартным, а также если они имеют относительно малые размеры, точность ультразвукового исследования в диагностическом аспекте уменьшается, при этом необходимым является использование совокупности иных диагностических методов, таких как сцинтиграфия, МСКТ и ОФЭКТ.

В настоящее время важную роль в топической диагностике приобрели радионуклидные методы. Суть исследования состоит в регистрации распределения радиофармацевтического препарата (РФП), который вводят в организм пациента [106, 113, 116, 207]. Для того чтобы выявить увеличенные ОЩЖ, сравнивают сцинтиграфические изображения, которые получаются при максимальном накоплении РФП в ЩЖ (тиреоидная фаза исследования) и при минимальном его содержании в ЩЖ с максимумом накопления в патологически измененных ОЩЖ (паратиреоидная фаза исследования, оцененная через 1,5–2 часа) [61, 85, 105, 132]. Использование указанного метода делает возможным определить не только количество ОЩЖ, являющихся патологически измененными, но и дать оценку их

локализации и состояния в функциональном аспекте. Фомин Д. К. и другие авторы (2014) считают, что данные сцинтиграфии способствуют снижению рецидива ПППТ в постоперационном периоде до 2% [64]. Кроме всего, важную роль в повышении точности этого диагностического метода играет правильность интерпретации полученных сцинтиграмм, для чего иногда уместно даже проведение совместного врачебного консилиума в составе радиолога и хирурга [48].

В настоящее время в качестве радиофармпрепарата при *сцинтиграфии* используется ^{99m}Tc -sestamibi или ^{99m}Tc -MIBI (метокси-изобутил-изонитрил – отечественный аналог – технетрил), представляющий собой жирорастворимый комплекс. Он накапливается в клетках, находящихся в стадии пролиферации, поскольку напрямую связывается с мембраной митохондрий. Чувствительность метода при аденоме ОЩЖ достигает 90%, при гиперплазии ОЩЖ – 55–67%, а при наличии двух аденом – до 27–50%, что чаще всего связано с доминантным захватом РФП наиболее активной ОЩЖ [44, 54, 87, 188]. Таким образом, современным «золотым стандартом» в алгоритме топической диагностики ПППТ является применение 2-х взаимодополняющих методов – УЗИ и сцинтиграфии [21, 46], что способствует существенному увеличению уровня чувствительности до 96–98% [7, 132, 188]. При этом необходимо отметить, что далеко не во всех случаях фиксируется совпадение данных УЗИ и сцинтиграфии, что предусматривает необходимость дополнительной ревизии других ОЩЖ при операции.

В настоящее время все чаще в клиническую практику внедряется *ОФЭКТ* в качестве дополнения к обычной сцинтиграфии, что в определенных клинических ситуациях способствует существенно увеличить ее чувствительность до 86,8% [86, 118, 159, 175]. Особенное значение это имеет в случае эктопии измененных ОЩЖ, их маленького размера, а также в случаях множественного поражения [21]. Значительным преимуществом метода является то, что в результате вращения вокруг тела пациента по эллиптической орбите ротационной гамма-камеры, происходит запись сцинтиграфических изображений с их последующей компьютерной реконструкцией. В сравнении с планарной сцинтиграфией, ОФЭКТ

исключает так называемый «motion artifact», который неизбежно возникает из-за невозможности положения пациента в одинаковой позиции [164].

При отсутствии четкой визуализации ОЦЖ при УЗИ, чаще всего используются *КТ* и *МРТ* [154]. Чувствительность этих методов достаточно высока – до 82%, диагностическая точность – 96,3% [12, 21, 22, 47]. В сложных диагностических ситуациях КТ и МРТ могут оказать существенное влияние на выбор доступа и объем оперативного вмешательства. При этом высокая материальная стоимость не позволяет их использовать в безграничном режиме, а обоснованным оно может быть только в трудных случаях диагностики, к примеру, при расхождении результатов УЗИ и сцинтиграфии либо отсутствии визуализации в принципе указанными методами. Кроме того, проведение МСКТ со стандартным шагом снимков 5 мм имеет смысл при наличии изменений ОЦЖ от 5 г. В иных ситуациях необходимой является «нарезка» снимков меньших размеров, в результате чего увеличивается лучевая нагрузка на пациента в целом [201].

Макаров И.В. и соавторы (2020) [45] в своем исследовании считают, что выполнение предоперационного 3D-моделирования на базе МРТ-исследования позволяет значительно улучшить результаты топической диагностики аденом ОЦЖ [62].

Суммируя проанализированные научные данные, показания к применению различных методов в топической диагностике ПГПТ, обобщим их преимущества и недостатки (Таблица 1.1) [81].

Также при дискордантности данных, полученных при сцинтиграфии и УЗИ, а также для уточнения морфологической структуры образования и диагностики органопринадлежности, применяется чрескожная тонкоигольная биопсия. Эта манипуляция выполняется, как правило, под контролем УЗИ и имеет большое значение, особенно в случае повторных оперативных вмешательств.

Таблица 1.1 – Преимущества и недостатки методов топической диагностики и их сравнительная характеристика

Методы исследования	Преимущества	Недостатки
УЗИ	<ul style="list-style-type: none"> – Дешевизна – Быстрота – Отсутствие лучевой нагрузки – Возможность проведения ТАБ с морфологической верификацией диагноза 	<ul style="list-style-type: none"> – Недостаточная визуализация дорсально и медиастинально расположенных ОЦЖ – Сложности при определении ОЦЖ менее 5 мм – Опыт диагноста
Сцинтиграфия	<ul style="list-style-type: none"> – Широкие возможности – Минимальная лучевая нагрузка 	<ul style="list-style-type: none"> – Скучная анатомическая детализация – Средняя чувствительность – Сложности при диагностике множественных аденом или при гиперплазии 4 ОЦЖ
КТ с в/в контрастированием	<ul style="list-style-type: none"> – Расположение ОЦЖ в средостении, ретроэзофагеальной и ретротрахеальной области – Вариант выбора при неэффективности сцинтиграфии 	<ul style="list-style-type: none"> – Лучевая нагрузка – Необходимость введения в/в контраста – Плохая визуализация после перенесенных операций
МРТ	<ul style="list-style-type: none"> – Расположение ОЦЖ в средостении, ретроэзофагеальной и ретротрахеальной области – Вариант выбора при неэффективности сцинтиграфии 	<ul style="list-style-type: none"> – Дороговизна – Клаустрофобия – Сложности при определении ОЦЖ менее 5 мм

Помимо гистологического исследования полученного биоптата целесообразно проведение радиоиммунологического анализа на содержание ПТГ в ткани, поскольку это имеет большую информативную значимость ввиду того, что цитологически ткань ОЩЖ не всегда отличима от ткани ЩЖ [144].

Существует еще один метод дооперационного поиска измененной ОЩЖ – ангиография. Метод является инвазивным, выполняется путем селективной катетеризации вен шеи и средостения (ВЯВ, безымянных и НПВ) с последующим определением уровня паратгормона в пробах крови, взятых на разных уровнях венооттока от околощитовидной железы. Чувствительность метода – до 95 %, а специфичность близится к 100%. Однако из-за сложной техники исполнения, сопровождающейся опасностью, данный метод не имеет существенного практического применения [134, 168].

Таким образом, сложности, возникающие при инструментальной топической диагностике, напрямую зависят от непостоянства числа и вариабельности синтопии ОЩЖ. Особенно усложняет выявление эктопированная ОЩЖ, которая может дистопироваться в каудальном направлении из-за увеличения ее массы [93, 160].

Не стоит пренебрегать дифференциальной диагностикой и важно соблюдать этапность при обследовании пациента с ПППТ, поскольку невыявленные опухоли ОЩЖ приводят к неудачам хирургического лечения и в последующем могут стать причиной персистирующего ПППТ [136, 160, 180, 206].

1.3 Дополнительные исследования

Для определения степени тяжести поражения костной системы рекомендуется проведение рентгеновской денситометрии, чтобы дать количественную оценку минеральной плотности костной ткани, а также при подозрении на патологические переломы – проведение рентгенологической оценки целостности скелета [20, 218]. При рентгенденситометрии, как правило, оцениваются отделы скелета с кортикальным строением кости, поскольку они

подвергаются наибольшему воздействию ПТГ вследствие преобладания губчатой кости [88, 119, 187, 212].

В основе метода лежит возможность поглощения (абсорбирования) костями энергии, получаемой в результате рентгеновского облучения, что зависит напрямую от их минерального состава. В процессе исследования определяют массу (г) и площадь (см²) сканированной кости. Показатель МПК при этом представляют в граммах, разделенных на 1 см². В зависимости от того, с чем сопоставляется данное значение МПК, выделяют T-критерий (T-score) и Z-критерий (Z-score). В первом случае значение МПК сопоставляется со средним значением нормы в популяции для взрослых с учетом пола, а Z-критерий отражает сопоставление МПК обследуемого со значением МПК популяционной нормы в зависимости от возраста.

Нередко дополнительную информацию можно получить при стандартном рентгенологическом исследовании костей, ретроспективно выявляя патологические переломы [218].

Пациентам с почечной формой ПГПТ, включающей в себя такие проявления, как нефрокальциноз, нефролитиаз, снижение СКФ и нарушение концентрационной функции, рекомендовано проведение ультразвукового исследования почек, а в сомнительных случаях – КТ почек. Важно помнить, что солевые депозиты, откладывающиеся в интерстиции, а в последующем в просвете канальцев, из-за возникающей лимфопролиферативной реакции приводят не только к нефросклерозу, а также к нефролитиазу и возможному инфицированию с переходом в пиелонефрит или гидронефроз [191, 218].

Определение скорости клубочковой фильтрации строго обязательно у пациентов с почечной формой ПГПТ, поскольку позволяет выявить (или исключить) развивающуюся почечную недостаточность. 3-я стадия ХБП с выраженным снижением СКФ выявляется у 17–20% пациентов с ПГПТ [117].

1.4 Современные представления об оперативном лечении ПГПТ и его результаты

В настоящее время нет альтернативного варианта лечения ПГПТ хирургическому вмешательству [19, 50, 55, 80, 109, 139, 169, 171, 200]. Его эффективность до 95–98%, и в случае высокого опыта хирурга встречается относительно низкий процент послеоперационных осложнений – до 1–2% [88, 103, 120, 179, 203, 204, 205, 142, 190]. Паратиреоидэктомия из доступа по Кохеру обеспечивает полноценную ревизию всех ОЩЖ и является «золотым стандартом» [40]. Однако такая двусторонняя ревизия шеи из-за травматичности может приводить к большей травматизации ВГН и сосудов шеи, что в последующем может проявиться парезом и кровотечением соответственно [25, 36, 53, 77, 145].

Наряду с этим появляются сообщения о возможности использования малого доступа при удалении аденомы ОЩЖ без ревизии остальных околощитовидных желез [26, 31, 153]. Авторы считают, что применение хирургического вмешательства из малого доступа возможно при соблюдении следующих условий:

- конкордантность результатов диагностических исследований (прежде всего, УЗИ и сцинтиграфии);
- отсутствие персистирующего и рецидивного ПГПТ;
- наличие гистологически подтвержденной аденомы;
- отсутствие в анамнезе операций на ОЩЖ и ЩЖ [29].

В настоящее время особое внимание посвящено использованию минимально инвазивной видеоассистированной паратиреоидэктомии (*minimally invasive video-assisted parathyroidectomy – MIVAR*), впервые выполненной итальянским хирургом Miccoli P. [151].

Главным недостатком паратиреоидэктомии из малого доступа является отсутствие полноценной ревизии всех ОЩЖ, в то время как при MIVAR двусторонняя ревизия при необходимости возможна. Также к преимуществам MIVAR относят меньшую травматичность операции и улучшение косметического

результата, что благоприятно отражается на течении послеоперационного периода [140, 155, 156, 217].

Курганов И.А. и соавт. (2017) [30] провели сравнение результатов 33 MIVAP и 36 паратиреоидэктомий из традиционного открытого доступа. Полученные результаты показали статистически значимое увеличение продолжительности операций в группе пациентов, перенесших MIVAP ($41,2 \pm 12,7$ мин. против $28,4 \pm 10,9$ мин.; $p < 0,05$), снижение потребности пациентов в послеоперационном обезболивании ($1,2 \pm 0,3$ сут. против $1,9 \pm 0,5$ сут.; $p < 0,05$) и статистически высокозначимое уменьшение длины послеоперационного рубца ($1,8 \pm 0,2$ см против $6,2 \pm 0,5$ см; $p < 0,01$). Различия в частоте осложнений оказались статистически незначимыми ($6,1\%$ против $8,3\%$; $p > 0,05$), по нашему мнению, из-за малого числа наблюдений.

Похожие результаты встречаются при анализе зарубежных источников литературы. Так, Garrel R. и соавт. (2016) [131] провели сравнение результатов 54 MIVAP и 58 цервикотомных паратиреоидэктомий у больных с первичным гиперпаратиреозом. Излечение было достигнуто в $96,3\%$ и 100% наблюдений соответственно ($p = 0,09$). Средняя длина послеоперационного рубца – $1,47$ см против $3,43$ см ($p < 0,01$), время пребывания пациентов в стационаре после оперативного вмешательства составила $1,08$ и $1,37$ дня соответственно ($p = 0,07$).

Кроме этого, существуют малоинвазивные методы, такие как радиочастотная абляция [170], чрескожные инъекции этанола и интерстициальная лазерная фотокоагуляция (ИЛФ). Последняя из этих методик, разработанная и предложенная Пампутисом С.Н. (патент РФ № 2392898 «Способ лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза»), считается оригинальной. В основе ее – воздействие диодного лазера с длиной волны 1047 нм, который работает в импульсном режиме излучения на ткань измененной ОЩЖ [18]. По результатам проведенного диссертационного исследования Пампутис С.Н. считает ИЛФ предпочтительным методом малоинвазивного хирургического лечения, особенно при персистирующем ПГПТ, поскольку в связи с рубцовыми изменениями в зоне операции традиционный доступ затруднителен. Также метод показал хорошие

результаты при лечении пациентов пожилого возраста с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, так как может быть выполнен в амбулаторных условиях и без анестезиологического пособия [52].

В послеоперационном периоде принято выделять непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения. Для их оценки исследуют уровни Са общ, Са²⁺ и ПТГ в крови до и после оперативного вмешательства, их нормализация является главным критерием эффективности [123].

Наиболее эффективная методика оценки результатов – измерение кальция и паратгормона сразу после удаления аденомы ОЩЖ, что позволяет объективно оценить исход оперативного лечения [144, 202]. Таким образом, если через 10–15 минут после удаления опухоли уровень ПТГ упал в 2 и более раза, то наличие второй аденомы ОЩЖ у пациента маловероятно, и ревизия всех ОЩЖ не является необходимой [96]. Однако метод является высокочувствительным и нечасто используется в клиниках.

В зависимости от послеоперационных показателей уровня кальция выделяют следующие состояния [122, 182]:

- нормокальциемию;
- транзиторную и перманентную гипокальциемию;
- персистирующую гиперкальциемию;
- рецидивную гиперкальциемию.

Персистирующая гиперкальциемия, или «резидуальный» гиперпаратиреоз, диагностируется в раннем послеоперационном периоде или в первые шесть месяцев после операции, а повышение уровня кальция через 6 месяцев и более после лечения расценивают как рецидив ПГПТ [149, 184, 189].

В 1987 году Нурманбетов Д. Н. рассмотрел главные принципы для выявления исхода оперативного лечения больных с первичным гиперпаратиреозом [14, 39]. Исследование отдаленных результатов проводилось в период от 6 мес до 10 лет с момента оперативного лечения. Как правило, при успешно проведенной операции в течение первого года нормализуются лабораторные показатели, также исчезают

жалобы субъективного и объективного характера. При удовлетворительном результате фиксируется нормальный уровень Са, но у пациента остаются выраженные жалобы, что приводит к снижению его работоспособности. Неудовлетворительный же результат лечения отмечается сохранением гиперкальциемии с последующим проявлением изменений со стороны почек и костей [79].

Особенно важно в течение длительного времени после хирургического лечения проводить наблюдение и мониторинг не только лабораторных показателей, но и акцентировать внимание на жалобы пациентов, на оценку состояния костной и почечной системы [101, 149].

Для проведения анализа изменений различных аспектов функционирования пациентов после хирургического лечения используются общие опросники качества жизни (такие как SF-36, EQ-5D, 15-D) и специальные опросники для больных ПГПТ (RHRQoL, PAS) [121, 158, 177, 199]. Два последних апробированы в популяции больных ПГПТ и рекомендованы их авторами к использованию в научных исследованиях и рутинной клинической практике [38, 108, 172, 216]. Их разработка и апробация русскоязычных версий проведены в Клинике высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ [6]. В оригинальном исследовании от 2022 года [15] доказано, что средний суммарный показатель по опроснику RHRQoL существенно увеличился после ПТЭ: 53,1 балла до операции и 62 балла через 12 месяцев после операции.

Таким образом, первичный гиперпаратиреоз является распространенным заболеванием, и наиболее частой причиной его развития является аденома одной или нескольких ОЩЖ. Большинство хирургов являются сторонниками традиционной операции из стандартного доступа по Кохеру с ревизией всех ОЩЖ, считая, что это обеспечивает наименьшую частоту рецидивов заболевания. В то же время по мере совершенствования предоперационной диагностики появляется все больше сторонников ПТЭ из малого доступа, исключающей обязательную ревизию всех ОЩЖ. Это позволяет не только уменьшить продолжительность госпитализации, но и значительно улучшить течение послеоперационного периода

и косметические результаты [152, 166]. Правомочность и целесообразность экономных операций при ПГПТ может быть оценена только на основании тщательного анализа отдаленных результатов операций, чему и посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

С 2009 по 2017 год в клинике факультетской хирургии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) находилось на лечении 418 больных с предварительным диагнозом ПППТ.

Критерием включения пациентов в настоящее исследование являлось наличие лабораторно подтвержденного диагноза ПППТ и наличие аденомы одной или нескольких ОЦЖ, а также выполненное хирургическое лечение одним из 2-х способов: доступом по Кохеру с обязательной ревизией всех ОЦЖ или малым доступом с удалением только пораженной ОЦЖ.

Критерием исключения в данной работе являлся гистологически подтвержденный рак ОЦЖ (n=11); гиперплазия ОЦЖ, в том числе в рамках МЭН 1 (n=10). Также пациенты, не получившие оперативного лечения (n=27), были исключены из диссертационного исследования.

На основании этого, в настоящем исследовании участвовало 370 пациентов с аденомами ОЦЖ.

Работа проводилась на основании результатов, полученных в ходе стационарного лечения пациента и последующего его наблюдения в послеоперационном периоде.

Первый этап заключался в отборе пациентов на основании критериев с дальнейшим изучением их историй болезни, данных анамнеза и первичного осмотра, данных лабораторно-инструментальных методов обследования, протоколов операций и результатов гистологического исследования, а также данных течения послеоперационного периода. На втором этапе был проведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения ПППТ и оценка качества жизни после проведенной операции.

Диагноз первичного гиперпаратиреоза устанавливался при лабораторном выявлении повышенных уровней Са и ПТГ при обязательном исключении у пациента вторичного и третичного гиперпаратиреоза.

Для изучения отдаленных результатов хирургического лечения 370 пациентов с ПГПТ были разделены на 2 группы (Рисунок 2.1):

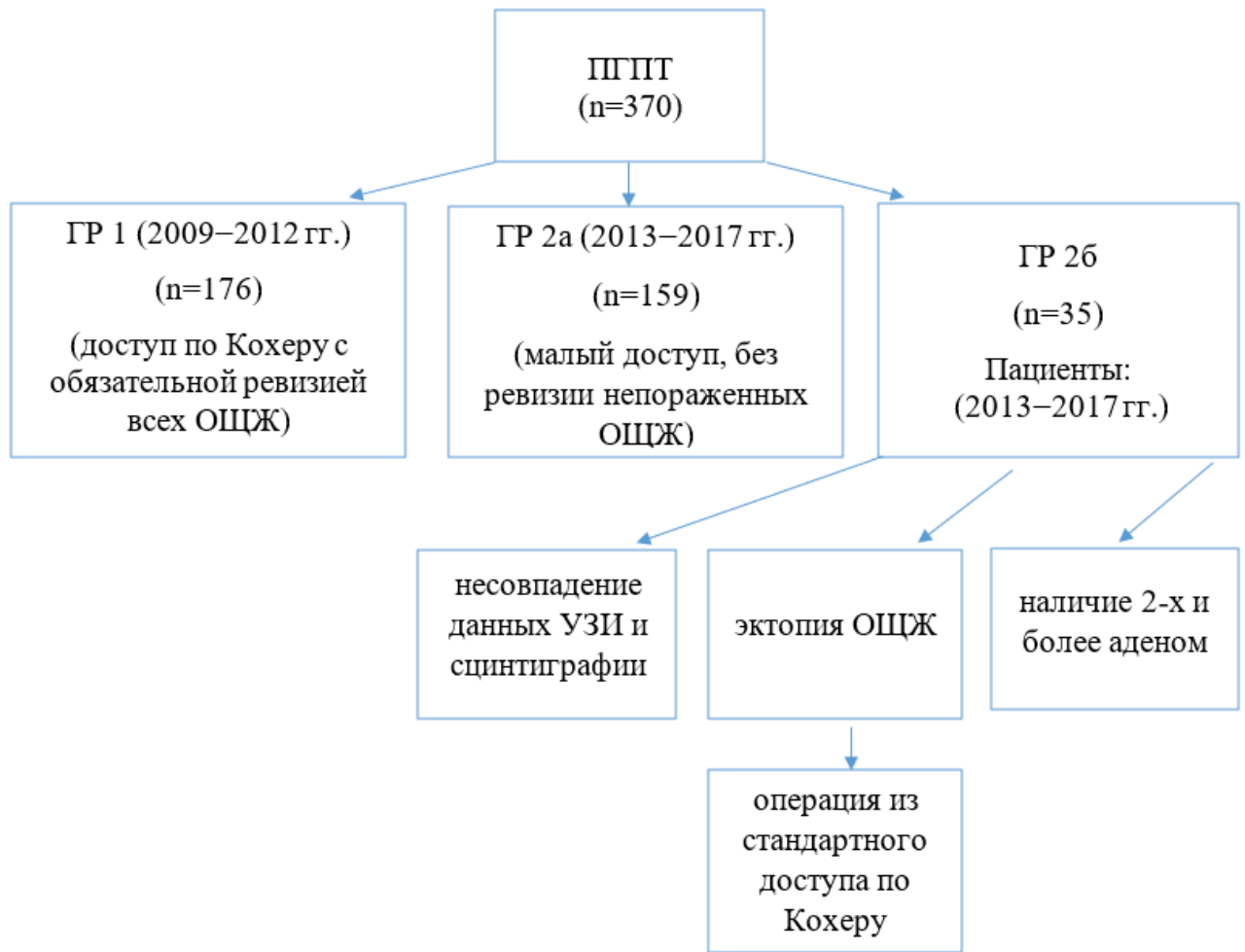


Рисунок 2.1 – Формирование групп пациентов, вошедших в исследование

1 группа (ГР1) – пациенты, получившие оперативное лечение с 2009 по 2012 гг. (включительно), оперированные из доступа по Кохеру с обязательной ревизией всех 4 ОЦЖ (n=176);

2 группа (ГР2а) – пациенты, получившие оперативное лечение с 2013 по 2017 гг. (включительно), которым операция выполнялась из малого доступа с удалением пораженной ОЦЖ без ревизии остальных ОЦЖ (n=159). В этот же период

находились на лечении пациенты (n=35) (мы их рассмотрели в рамках ГР2б), которым выполнена операция из стандартного доступа из-за дискордантности результатов диагностических исследований (несовпадение заключений УЗИ и сцинтиграфии), эктопии патологически измененных ОЦЖ и наличия 2-х и более пораженных ОЦЖ.

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза ПГПТ в ГР1 – 58,90 лет, в ГР2 – 58,45 лет, распределение по возрасту представлено на диаграмме ниже (Рисунок 2.2).

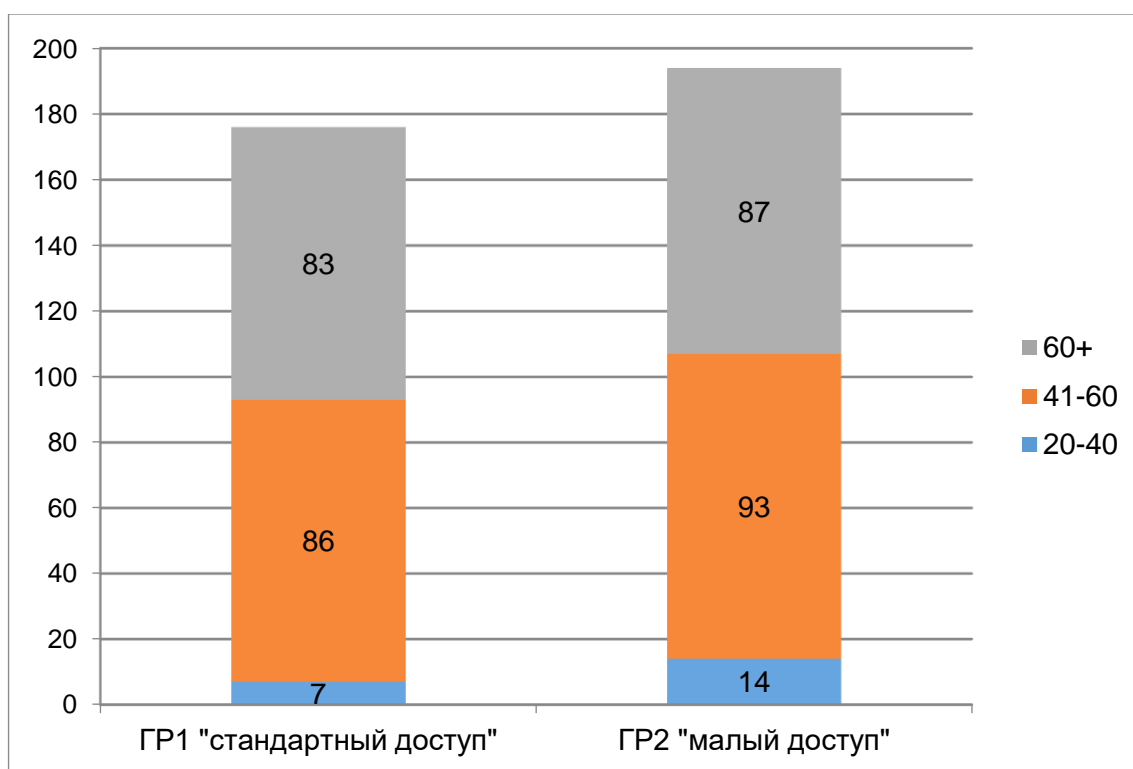


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов с ПГПТ в группах по возрасту

В результате сравнительного анализа по показателю пола между исследуемыми группами было обнаружено, что мужчин достоверно больше в группе 2 ($p=0,044$), а женщин достоверно больше в группе 1 ($p=0,044$). В группе 1 женщин составило 94,89%, а мужчин – 5,11%. В группе 2 женщин – 89,18%, мужчин – 10,82% (Рисунок 2.3).

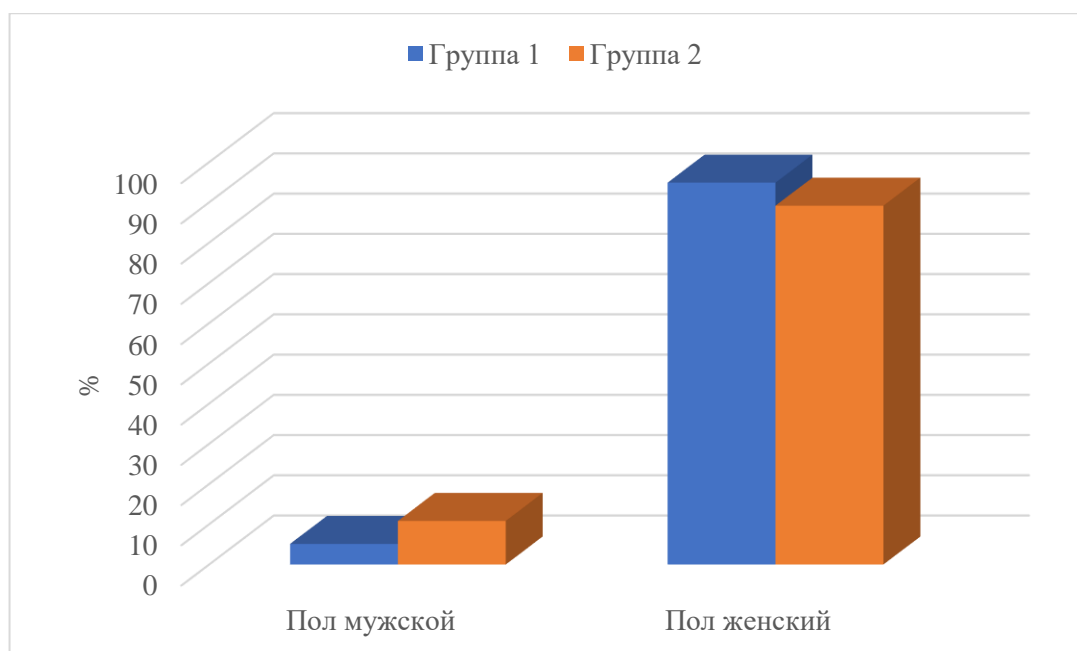


Рисунок 2.3 – Распределение пациентов с ПГПТ в группах по полу

Клинические проявления в группах были выявлены у 35% пациентов (что составило $n=129$), у 65% ($n=241$) исследуемых отмечено бессимптомное течение ПГПТ. Заболевание было заподозрено случайно на амбулаторном этапе при прохождении пациентами плановой диспансеризации или профилактического осмотра у врача-эндокринолога по заболеванию ЩЖ.

2.2 Применяемые методы диагностики

2.2.1 Лабораторные методы

Из лабораторных методов исследования всем пациентам проведен минимальный перечень общеклинических анализов, необходимых для госпитализации в стационарное хирургическое отделение: общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, в качестве оценки фосфорно-кальциевого обмена проводилось биохимическое исследование крови с обязательным исследованием уровня общего и ионизированного кальция. Также в целях уточнения клинической формы ПГПТ у части пациентов дополнительно оценивали

уровни фосфора, ЩФ, витамина 25(ОН)-D ионоселективным методом, Са в суточной моче.

ПТГ определяли методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич»-метод). Для сравнения полученных данных лабораторного исследования использовались следующие показатели референсных значений (Таблица 2.1):

Таблица 2.1 – Референсные значения лабораторных показателей

Лабораторный показатель	Референсные значения	Единицы измерения
Са общий	2,1-2,56	ммоль/л
Са ⁺⁺	1,05-1,23	ммоль/л
ПТГ	15-65	пг/мл
Р	0,81-1,45	ммоль/л
ЩФ	34,0-104,0	Ед/л
Са _{сут.мочи}	2,5-8,0	ммоль/сут
25(ОН)-D	30-100	нг/мл
	<10 – выраженный дефицит <20 – дефицит	
	20-30 – недостаточность >150 – возможен токсический эффект	

Сравнительный анализ между исследуемыми группами представлен в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Сравнительный анализ исследуемых групп

Показатели	Группа 1		Группа 2		Uэмп.	p-value
	Среднее	Стд. откл.	Среднее	Стд. откл.		
Возраст	58,90	10,59	58,45	12,15	16950,5	0,906
Кальций общий, ммоль/л	2,80	0,19	2,75	0,17	14951,0	0,039*
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,44	0,14	1,38	0,09	11529,5	0,001*
Фосфор, ммоль/л	0,79	0,11	0,80	0,16	2344,0	0,476
Витамин Д, нг/мл	25,62	13,39	32,34	20,15	2829,0	0,008*
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	6,39	2,92	7,41	3,63	495,5	0,092
Щелочная фосфатаза, ед/л	113,98	44,31	97,73	29,14	1438,0	0,008*
Паратгормон, пг/мл	205,98	286,01	194,39	231,66	16335,5	0,474
Примечание: *достоверность различий при $p \leq 0,05$.						

В результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были обнаружены достоверные различия по показателю кальция (Рисунок 2.4). Общий и ионизированный кальций оказался достоверно выше в группе 1 ($p < 0,05$). Средний уровень общего кальция в группе 1 составил 2,80 ммоль/л, в группе 2 – 2,75 ммоль/л. Средний уровень ионизированного кальция в группе 1 составил 1,44 ммоль/л, в группе 2 – 1,38 ммоль/л.

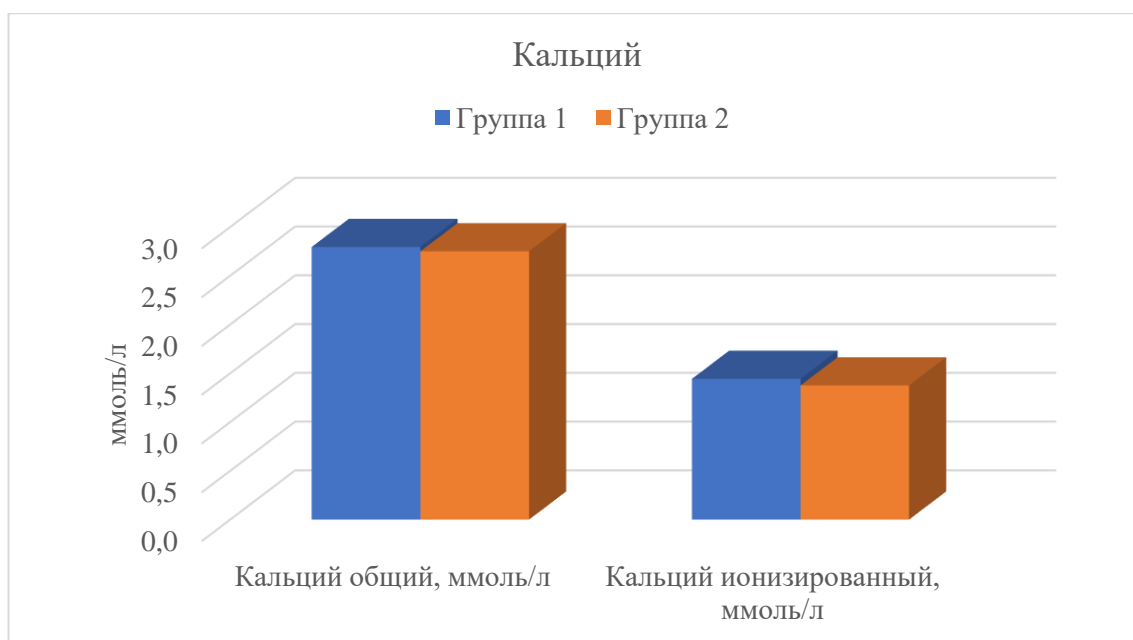


Рисунок 2.4 – Сравнительный анализ исследуемых групп по показателю кальция

При анализе показателя ПТГ значительное повышение его уровня (более 170 пг/мл) всего было отмечено в 16% наблюдений (59 пациентов): ГР1 – 37, ГР2 – 22. Как правило, у них была подтверждена костная форма заболевания. Умеренное повышение ПТГ (до 170 пг/мл) отмечено в 19% наблюдений (70 пациентов): ГР1 – 23, ГР2 – 47; у них встречалась как костная, почечная, так и смешанная форма болезни. У 65% (n=241) пациентов отмечалось повышение ПТГ в диапазоне от 97 до 138 пг/мл: ГР1 – 116, ГР2 – 125; у них преобладал субклинический вариант ПГПТ. Таким образом, средний уровень ПТГ в ГР1 составил 205,98 пг/мл, в ГР2 – 194,39 пг/мл.

Исходя из этого, появление характерных клинических симптомов со стороны костной и мочевыделительной системы было подтверждено значительным повышением ПТГ, и его цифры напрямую зависели от их тяжести и срока давности. Дополнительно, кроме основных лабораторных показателей, начиная с 2010 года также были исследованы уровень витамина 25(ОН)-D, P, ЩФ, Са в суточной моче.

В ГР1 витамин 25(ОН)-D был исследован у 68 пациентов. У 55 из них был диагностирован гиповитаминоз витамина D: недостаточность – $22,9 \pm 1,46$ нг/мл (n=30), дефицит – $18,1 \pm 0,31$ нг/мл (n=19), выраженный дефицит – $7,2 \pm 1,8$ нг/мл (n=6). В ГР2 25(ОН)-D был исследован у 109 пациентов, из которых у 76

наблюдался гиповитаминоз-D: недостаточность – $24,8 \pm 0,43$ нг/мл (n=40), дефицит – $16,7 \pm 1,1$ нг/мл (n=26), выраженный дефицит – $6,89 \pm 2,21$ нг/мл (n=10).

При сравнении групп по уровню витамина Д в целом было обнаружено, что уровень витамина Д достоверно выше в группе 2 ($p=0,008$). Средний уровень в ГР1 составил $25,62$ нг/мл, в ГР2 – $32,34$ нг/мл (Рисунок 2.5).

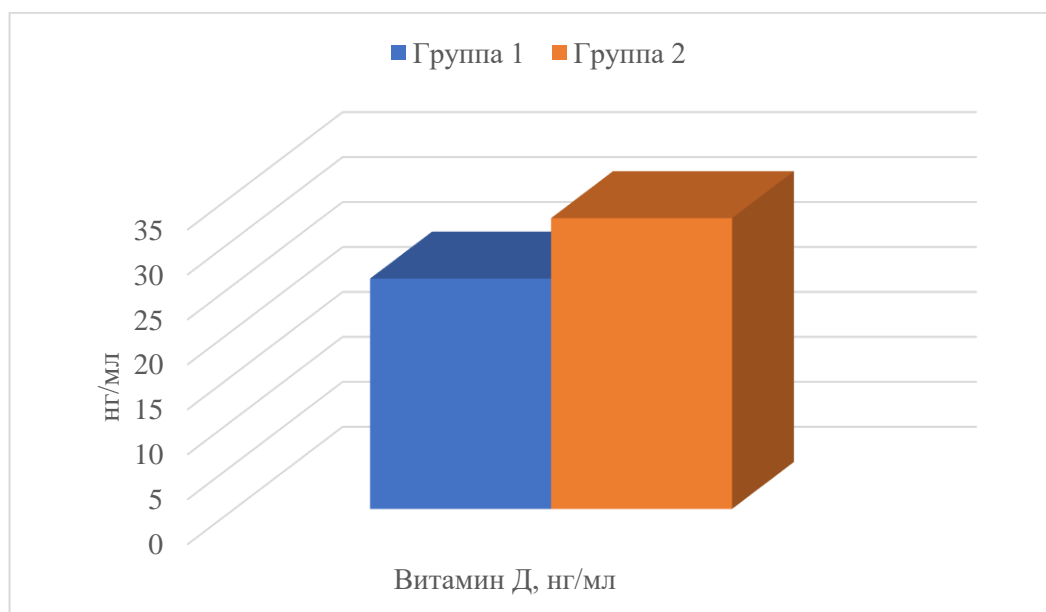


Рисунок 2.5 – Сравнительный анализ исследуемых групп по уровню витамина Д

Фосфор был исследован в ГР1 у 73 пациентов, из них у 56 пациентов средний уровень P находился на уровне гипофосфатемии – $0,73 \pm 0,06$ ммоль/л, у 17 находился в пределах нормальных значений – $0,93 \pm 0,11$ ммоль/л. В ГР2 исследование уровня P выполнено 69 пациентам, при этом гипофосфатемия выявлена у 42 пациентов, при этом средний уровень P составил $0,67 \pm 0,11$ ммоль/л, у 27 был в пределах нормы – $0,94 \pm 0,11$ ммоль/л.

ЩФ была исследована у 59 пациентов в ГР1 и у 67 пациентов в ГР2. В результате сравнительного анализа между группами также было обнаружено достоверное различие по этому показателю (Рисунок 2.6). Уровень ЩФ оказался достоверно выше в группе 1 ($p=0,008$). Средний уровень щелочной фосфатазы в группе 1 составил $113,98$ ед/л, а в группе 2 – $97,73$ ед/л.

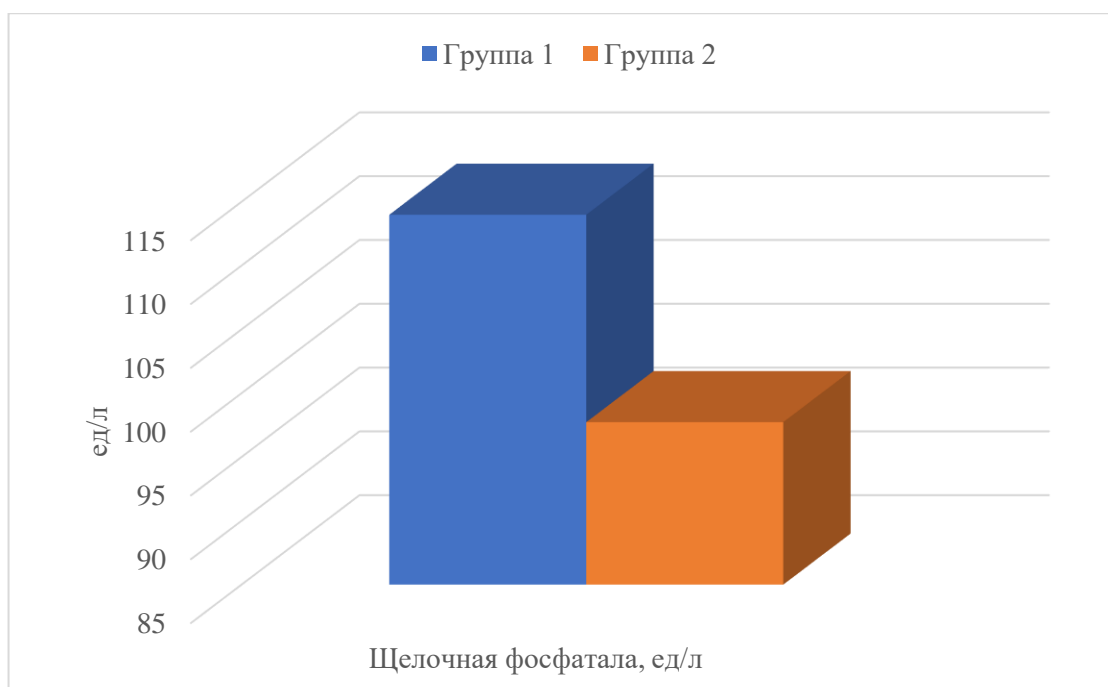


Рисунок 2.6 – Сравнительный анализ исследуемых групп по показателю щелочной фосфатазы

$Ca_{сут.м.}$ был взят у 27 пациентов ГР1, средний уровень $Ca_{сут.м.}$ у 13 пациентов выявлен на уровне гиперкальциурии – $9,2 \pm 0,8$ ммоль/сут. В ГР2 исследование проведено у 48 пациентов, при этом гиперкальциурия наблюдалась у 26 пациентов со средним уровнем $Ca_{сут.м.}$ – $10,8 \pm 1,04$ ммоль/сут.

2.2.2 Методы топической диагностики

Ультразвуковое исследование. УЗИ ЩЖ и ОЩЖ проведено всем пациентам в качестве основного дооперационного метода диагностики. Для этого использовались стационарные ультразвуковые диагностические сканеры Hitachi Aloka ProSound Alpha 6 Premier (Япония). При УЗИ оценивали форму, контуры, эхогенность и структуру ОЩЖ (Рисунки 2.7–2.8). Также измеряли размер всех подозрительных очаговых образований ОЩЖ с последующим вычислением медианы объема. Особое внимание уделялось при оценке сочетанной патологии со стороны ЩЖ, поскольку наличие в ней больших узлов часто затрудняло визуализацию ОЩЖ.



Рисунок 2.7 – Эхограмма (серошкальный режим). Стрелкой указаны гипоэхогенные жидкостные скопления в ОЩЖ

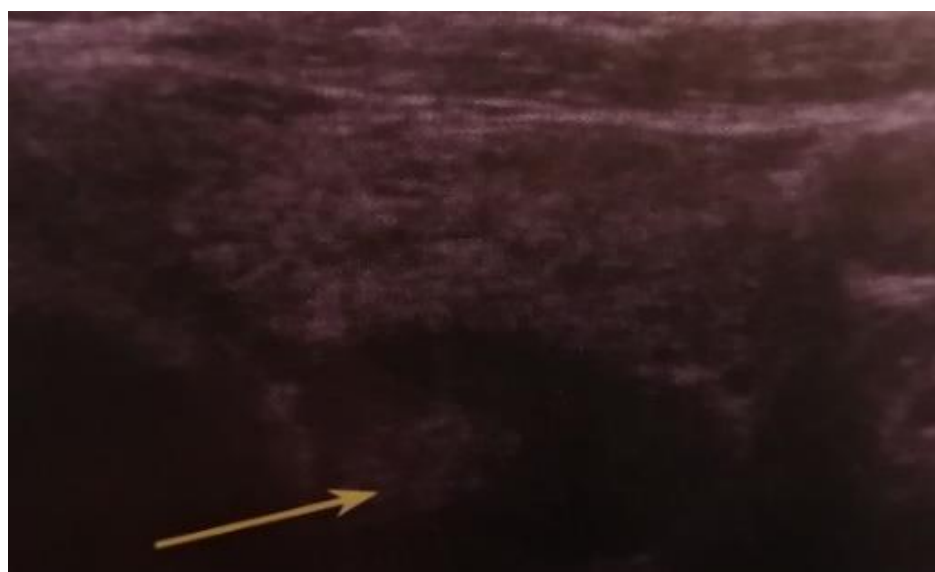


Рисунок 2.8 – Эхограмма (серошкальный режим). Стрелкой указано гиперэхогенное включение (инфаркт) на фоне гипоэхогенной паренхимы ОЩЖ. Нечеткая между ними граница из-за расположения ОЩЖ под висцеральным листком четвертой фасции шеи

Диагноз аденомы ОЩЖ ставился по следующим УЗ-признакам:

- увеличение размера околощитовидной железы, где поперечник более 1 см;
- овальная форма, которая повторяет контуры фасциального футляра;
- четкие, ровные контуры;

- гипоехогенные образования относительно ткани ЩЖ;
- однородная/неоднородная структура с наличием кистозных полостей и включений.

Таким образом, по данным УЗИ из 176 пациентов ГР1 у 91,5% пациентов (n=161) были выявлены характерные УЗ-признаки аденом, у 8,5% (n=15) измененные ОЩЖ не были обнаружены. У 154 пациентов была выявлена одна аденома ОЩЖ, у 7 пациентов – две.

В ГР2 из 194 пациентов признаки аденомы на УЗИ были обнаружены у 181 (93,3%) пациента, из которых у 168 (92,8%) пациентов была визуализирована одна аденома ОЩЖ, у 13 (7,2%) – две; у 13 пациентов (6,7%) аденомы не были найдены.

При проведении УЗИ ОЩЖ у пациентов ГР1 и ГР2 оценивали следующие показатели: длину, ширину, толщину и объем, средние размеры которых представлены ниже.

В ГР1 средний размер аденом – 19 x 12 x 10 мм, а медиана объема – 0,8 см³. В ГР2 средний размер аденом – 20 x 13 x 11 мм, медиана объема – 1,0 см³.

Радионуклидное исследование проводилось на базе радионуклидного диагностического отделения УКБ №1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова методом двухфазной планарной сцинтиграфии, дополненной ОФЭКТ шеи и средостения. Визуализация проводилась на сцинтиграфе фирмы Millenium MG компании General Electric, США, с использованием в качестве радиофармпрепарата ^{99m}Tc-технетрила (Рисунок 2.9).

При проведении стандартной сцинтиграфии получали серию изображений при максимальном накоплении РФП в ЩЖ (тиреоидная фаза исследования) и при минимальном его содержании в ЩЖ с максимумом накопления в патологически измененных ОЩЖ (паратиреоидная фаза исследования, оцененная через 1,5–2 часа) (Рисунки 2.10–2.15).



Рисунок 2.9 – Сцинтиграф Millennium MG компании General Electric, США

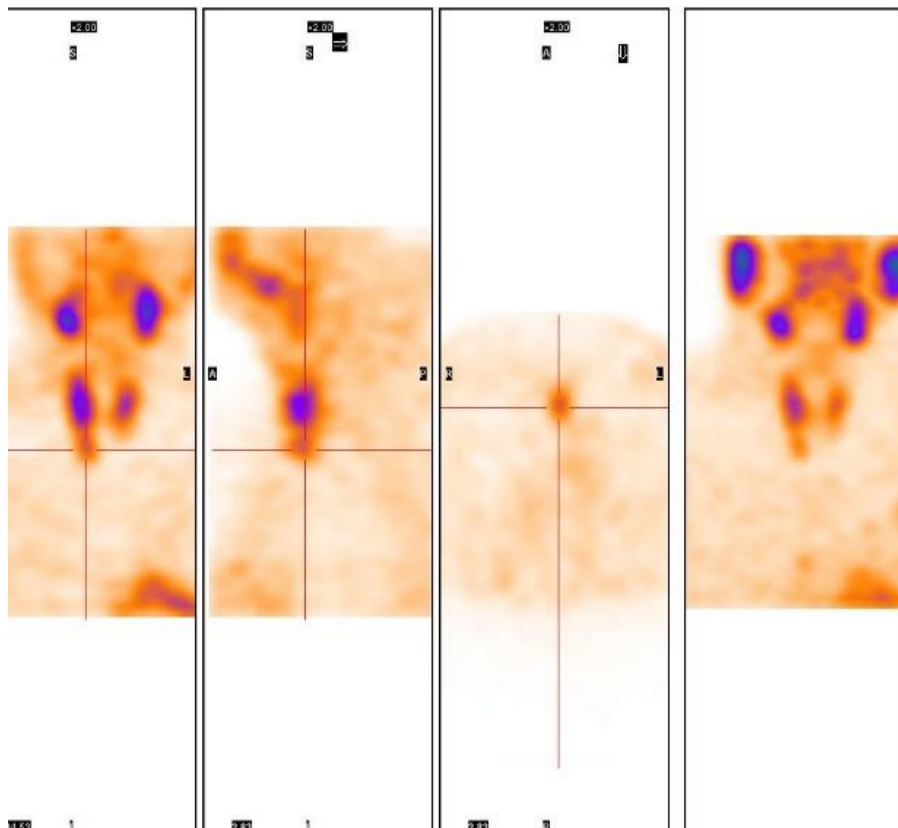


Рисунок 2.10 – Сцинтиграмма. Определяется очаг патологической гиперфиксации РФП ниже нижнего полюса правой доли ЦЖ

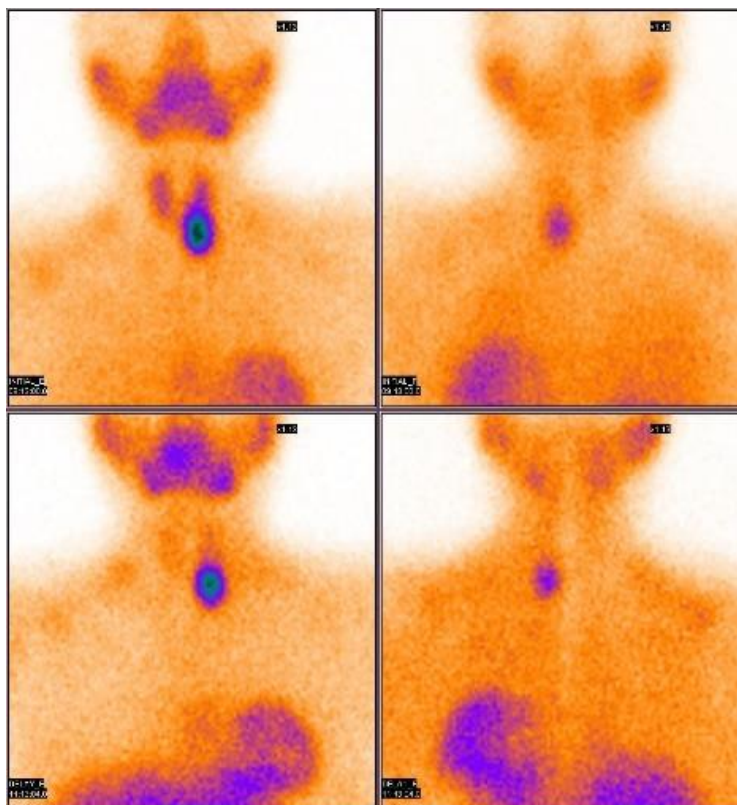


Рисунок 2.11 – Сцинтиграмма. В проекции нижнего полюса левой доли ЩЖ визуализируется округлый гипераккумулятивный очаг, с очень выраженной патологической ретенцией на отсроченных сцинтиграммах (через 2 часа)

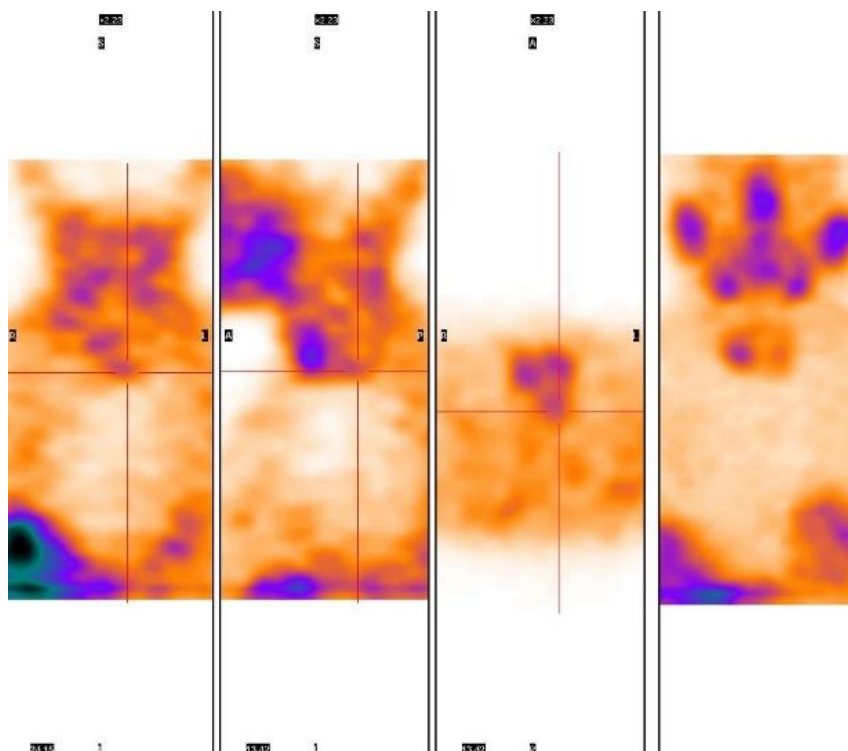


Рисунок 2.12 – Сцинтиграмма. Определяется очаг гиперфиксации РФП паратрахеально слева

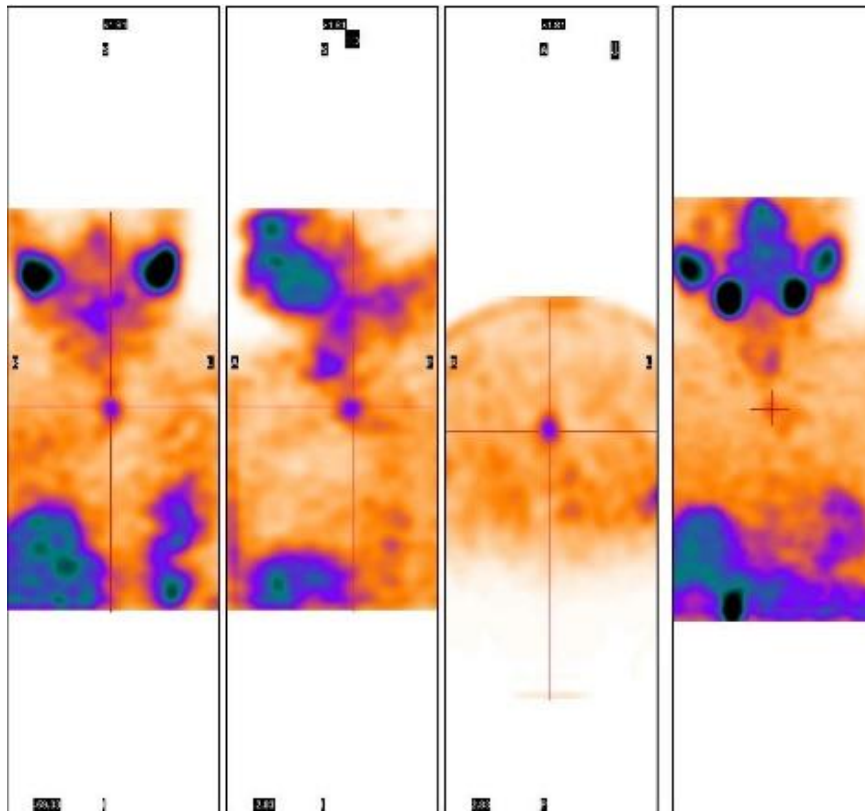


Рисунок 2.13 – Сцинтиграмма. Определяется очаг гиперфиксации РФП в заднем средостении

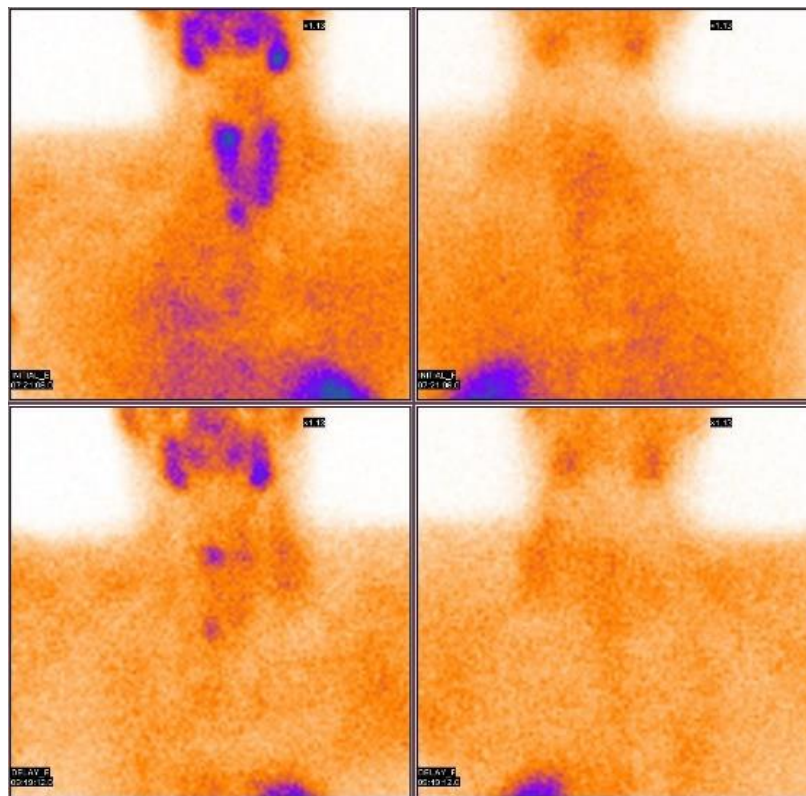


Рисунок 2.14 – Сцинтиграмма. Определяются 2 очага гиперфиксации РФП справа

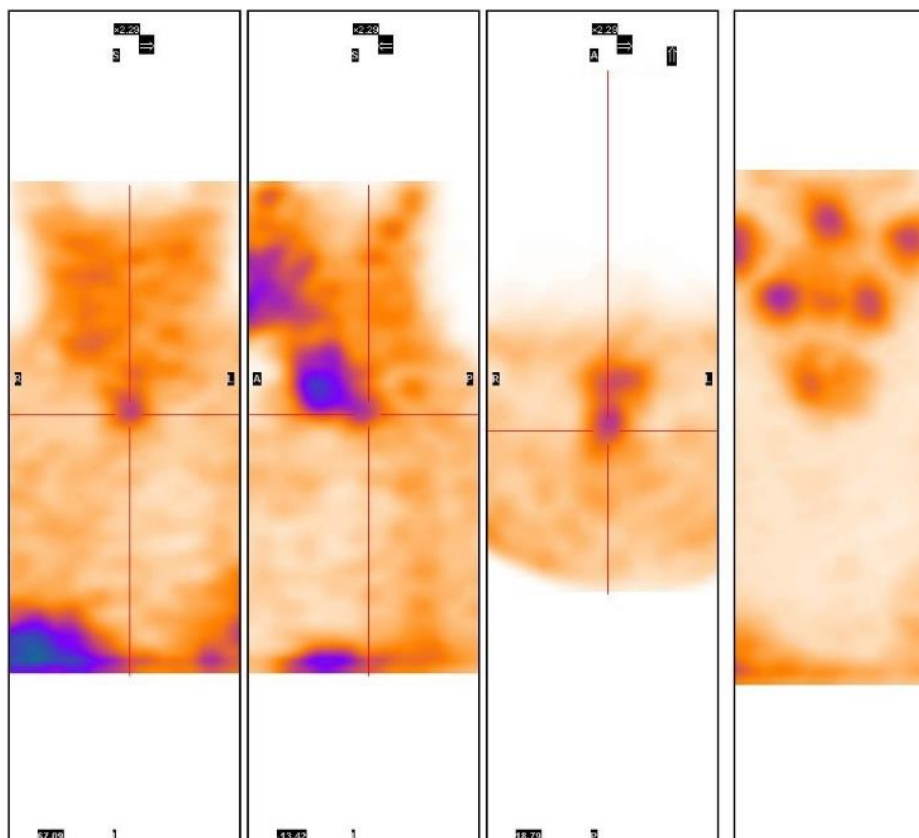


Рисунок 2.15 – Сцинтиграфия. Очаг патологической гиперфиксации РФП определяется паратрахеально

При проведении **ОФЭКТ** получали сцинтиграфические изображения с их последующей компьютерной реконструкцией (Рисунок 2.16). Метод имел решающее значение при визуализации эктопированных ОЦЖ, при их небольшом размере и в случае множественного поражения.

Сцинтиграфия была выполнена 357 пациентам (в ГР1 – 167 пациентов, что составило 94,89%, в ГР2 – 190 пациентов, что составило 97,94%). По объективным причинам 13 пациентам исследование не было проведено: у 8 (в ГР1 – у 5, в ГР2б – у 3) из-за технических проблем, 5 (в ГР1 – 4 пациента, в ГР2б – 1 пациент) пациентов были прооперированы экстренно из-за угрозы развития гиперкальциемического криза.

Совпадение результатов, полученных при проведении ультразвукового исследования и сцинтиграфии, определяло установление топического диагноза аденомы.

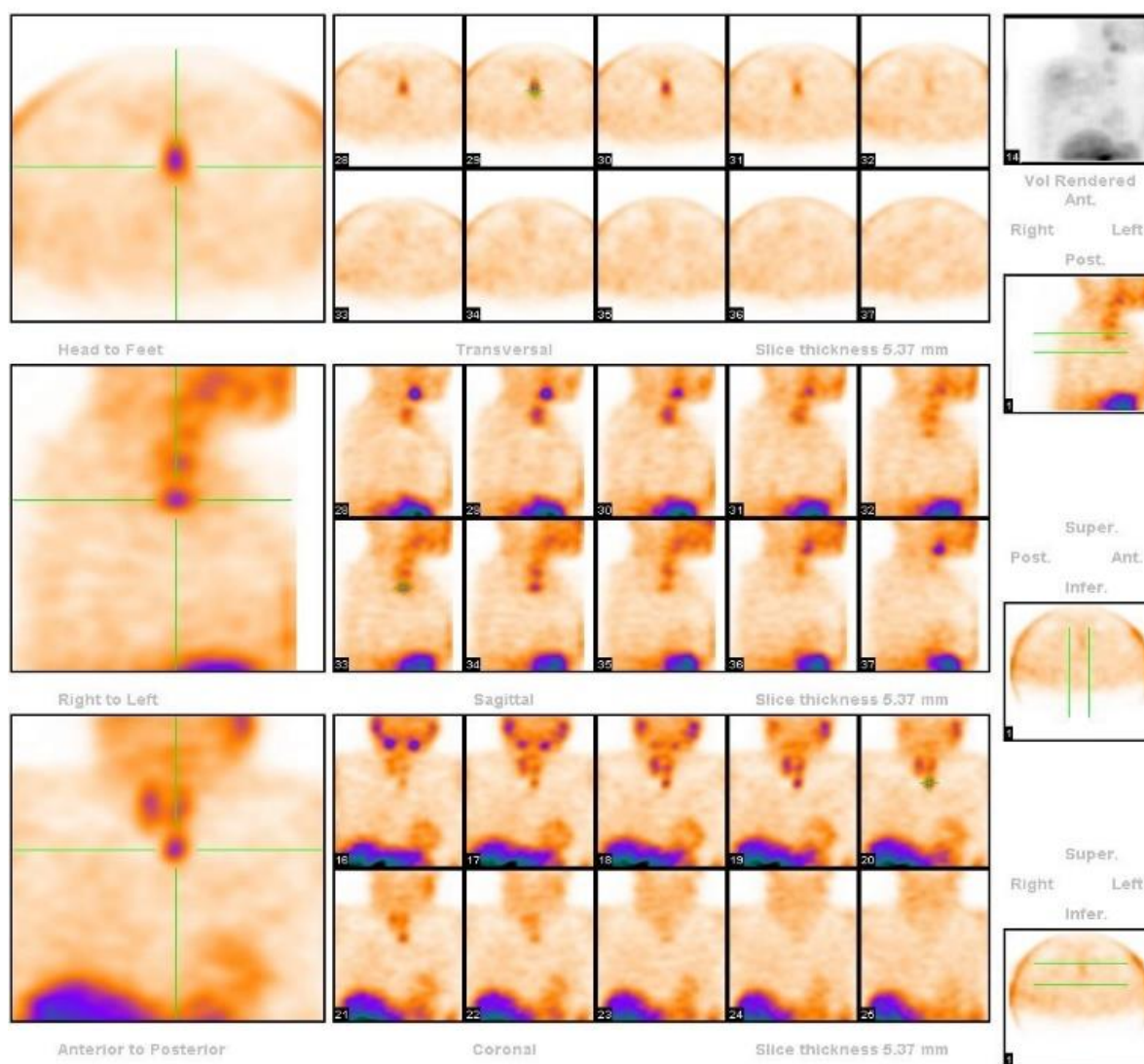


Рисунок 2.16 – ОФЭКТ. Очаг гиперфиксации РФП, расположенный ретротрахеально

Частота совпадений данных УЗИ и сцинтиграфии составила:

ГР1 – 83,2% пациентов (n=139);

ГР2 – 83,7% пациентов (n=159).

Причины дискордантности результатов были обоснованы:

- разной синтопией аденомы по данным УЗИ и сцинтиграфии: ГР1 – у 13 пациентов, ГР2б – у 18 пациентов;
- сложностью визуализации аденомы по УЗИ: ГР1 – у 15 пациентов, ГР2б – у 13 пациентов.

МСКТ. При расхождении результатов УЗИ и сцинтиграфии, а также при невозможности визуализации аденомы стандартными методами проводилось

МСКТ с в/в контрастированием (Рисунки 2.17–2.18).

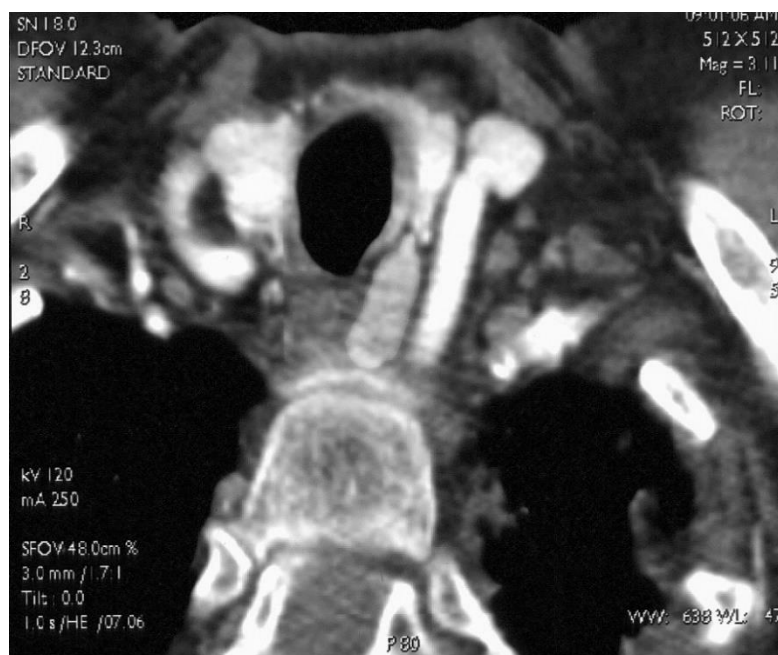


Рисунок 2.17 – МСКТ шеи с к/у. Позади левой доли ЩЖ, между просветом трахеи, пищевода и тела позвонка определяется мягкотканная структура (41 едН). При в/в усилении образование активно накапливает контрастное вещество с градиентом в артериальную фазу более 150 едН



Рисунок 2.18 – МСКТ ОГК с к/у. По правому контуру трахеи на 3,75 мм дистальнее нижнего рога щитовидного хряща выявляется неправильной формы участок накопления контрастного вещества 8 x 4 x 6,25 мм

Исследование проводилось на 320-спиральном томографе фирмы Toshiba Aquilion ONE с применением контраста Сканлюкс-370.

Особое значение МСКТ было при подозрении на аденому ОЩЖ, эктопированную в средостение и другие области, недоступные для визуализации стандартными методами топической диагностики. Это особенно было важно для пациентов ГР2, поскольку от результатов МСКТ зависел выбор доступа хирургического лечения.

Всего МСКТ было выполнено 59 пациентам. У 28 из них исследование позволило выявить эктопированные аденомы.

Таким образом, в ГР1 у 15 пациентов была выявлена эктопированная аденома ОЩЖ: у 7 пациентов в верхний рог тимуса, у 6 – в параэзофагеальное пространство, у 2 пациентов – в клетчатку переднего средостения.

В ГР2б эктопия ОЩЖ наблюдалась у 13 пациентов: у 6 пациентов – в тимус, у 4 – в параэзофагеальное пространство, у 3 больных – в клетчатку переднего средостения.

ТАБ была использована в качестве дооперационной диагностики при обнаружении подозрительных образований при ультразвуковом исследовании, что имело решающее значение при выборе объема оперативного вмешательства. ТАБ проводилась под контролем УЗИ с исследованием полученного цитологического материала на базе централизованного патологоанатомического отделения ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Исследование было выполнено 74 пациентам, которые проходили лечение с 2009 по 2017 гг. (из ГР1 – 23 пациентам, ГР2 – 51 пациенту, что составило 31% и 69% соответственно).

Стоит отметить, что с течением времени ТАБ получила большую значимость в предоперационной диагностике образований ОЩЖ, о чем свидетельствует более высокая частота ее проведения в ГР2.

2.2.3 Другие инструментальные методы диагностики

С целью уточнения клинической формы ПГПТ, а также степени поражения органов-мишеней пациентам проводилась остеоденситометрия и рентгенологическое исследование костной системы, УЗИ почек.

Рентгенографию костной системы проводили на базе отделения лучевой диагностики ПМГМУ им. И. М. Сеченова на аппарате Silhouette HF компании GE Medical Systems. В ряде случаев исследование выполняли с целью определения паратиреоидной остеодистрофии, а также для оценки целостности костей скелета при подозрении на патологические переломы.

Денситометрию проводили на базе отделения лучевой диагностики ПМГМУ им. И. М. Сеченова методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате Lunar Prodigy Advance (Рисунок 2.19). Исследование позволило дать количественную оценку минеральной плотности костной ткани в проксимальном отделе бедренной кости, лучевой кости и в поясничном отделе позвоночника (Рисунки 2.20–2.25).



Рисунок 2.19 – Отделение Лучевой Диагностики ПМГМУ им. И. М. Сеченова.
Аппарат Lunar Prodigy Advance PA +300333

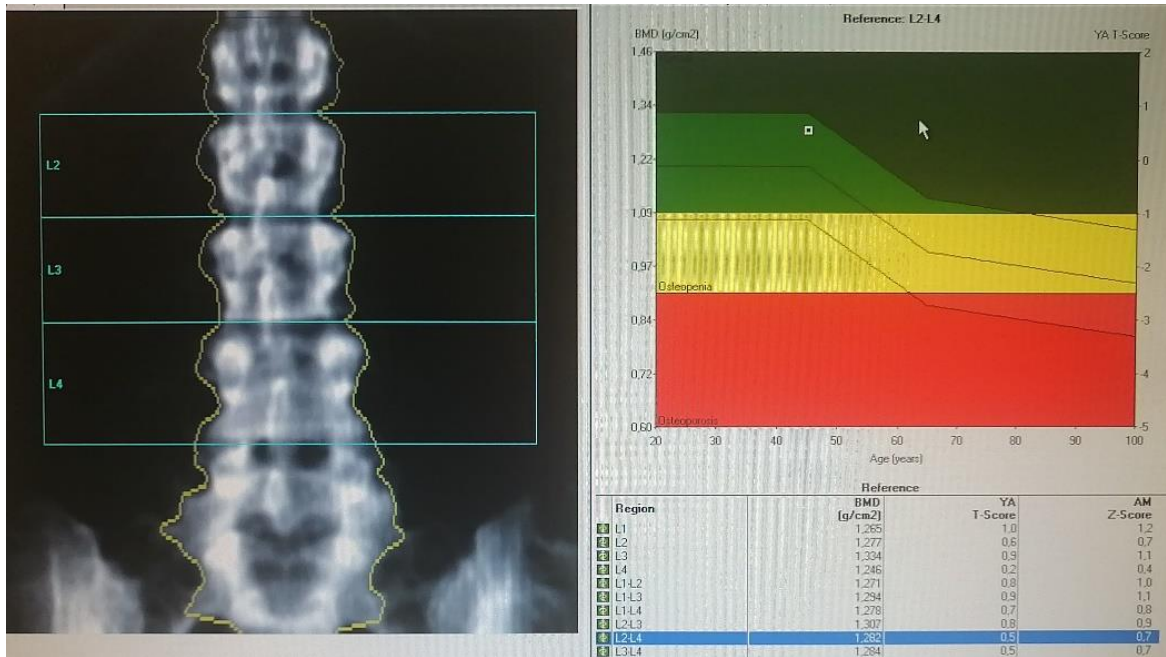


Рисунок 2.20 – Денситометрия. МПК L2-L4 в пределах нормы

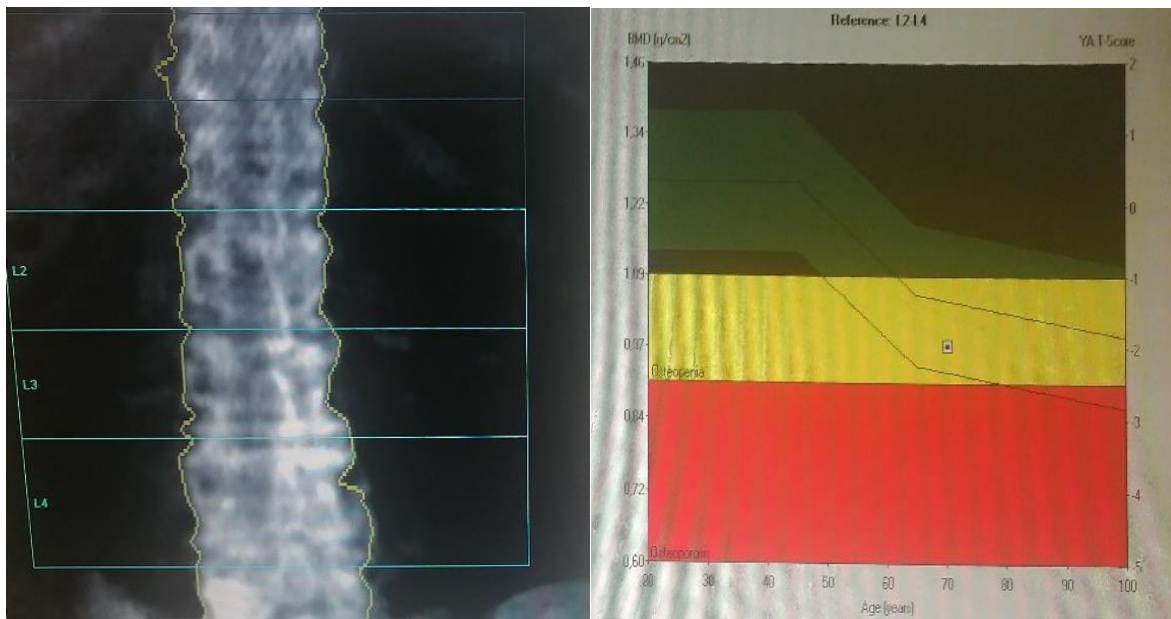


Рисунок 2.21 – Денситометрия. МПК снижена до уровня остеопении (T = -2,0 ст. откл.)

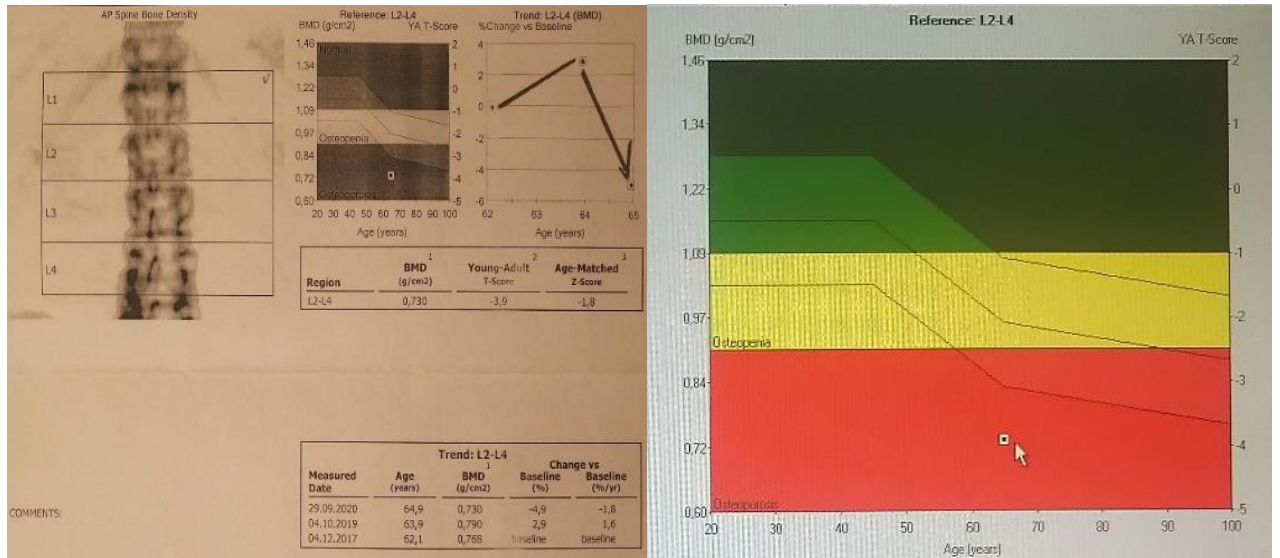


Рисунок 2.22 – Денситометрия. МПК L2-L4 снижена до уровня остеопороза (T = -3,9 ст. откл.)

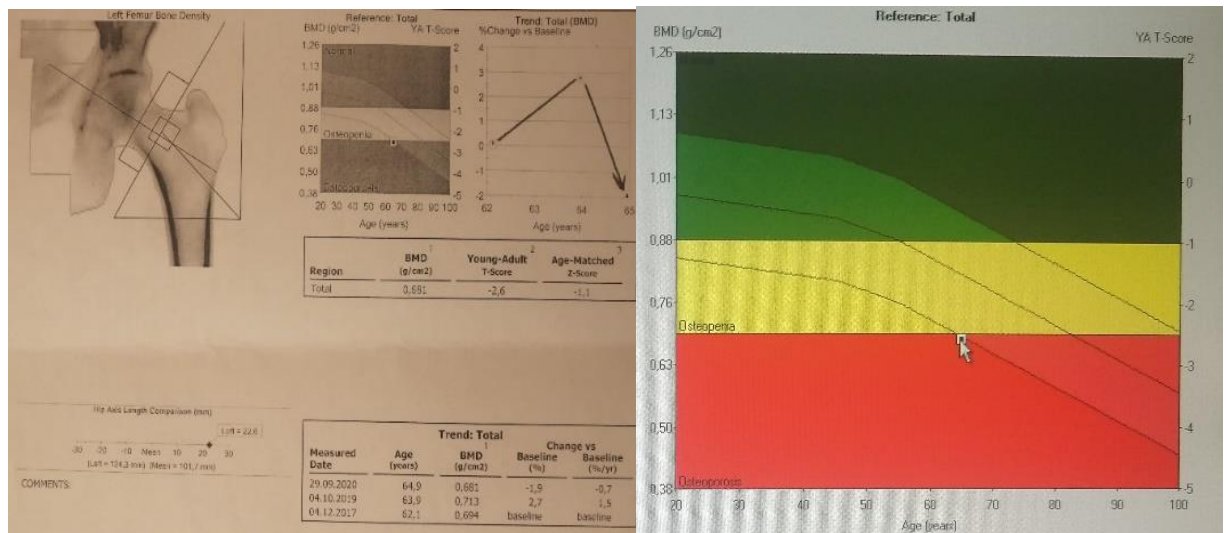


Рисунок 2.23 – Денситометрия. МПК в проксимальном отделе бедренной кости снижена до уровня остеопороза (T = -2,6 ст. откл.)

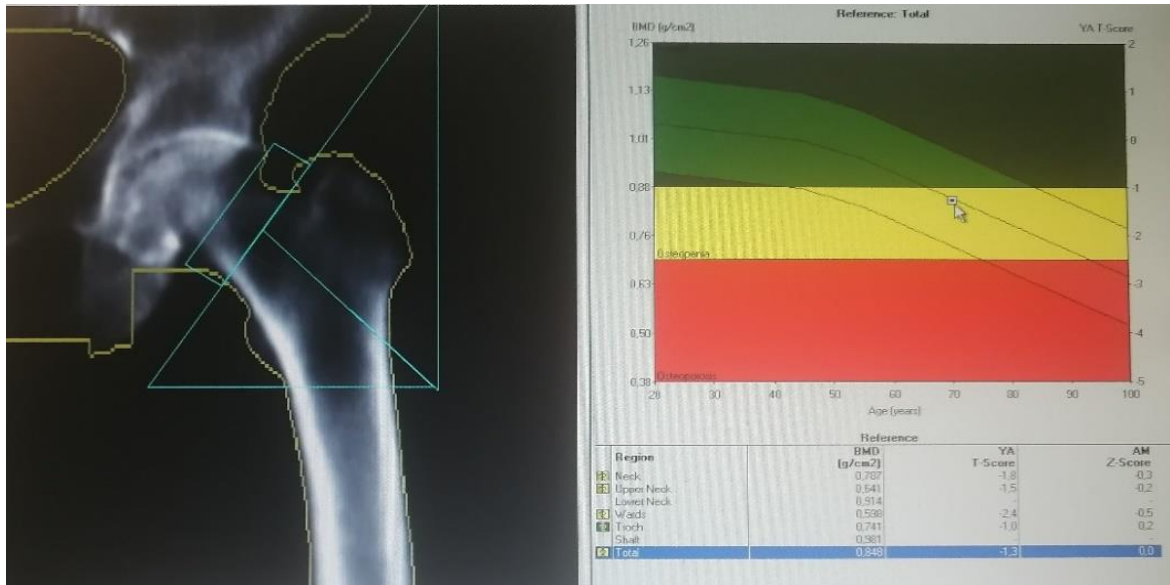


Рисунок 2.24 – Денситометрия. МПК снижена до уровня остеопении (T = -1,3 ст. откл.)

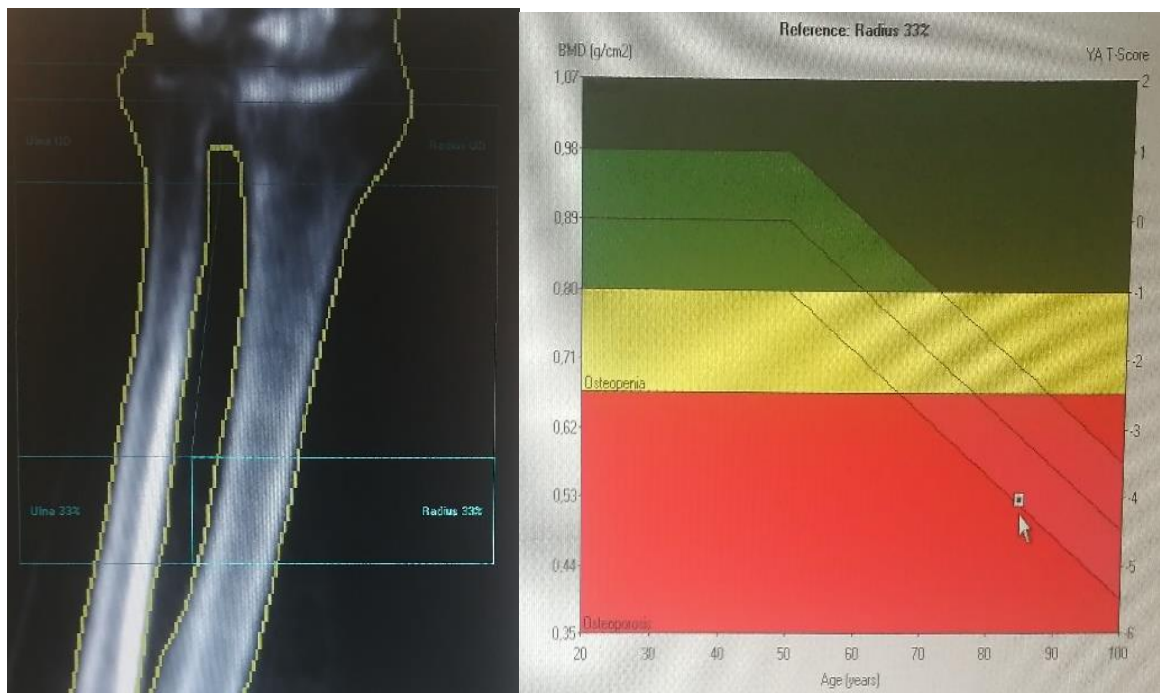


Рисунок 2.25 – Денситометрия. МПК снижена до уровня остеопороза (T = -4,1 ст. откл.)

Исследование было проведено 189 пациентам: ГР1 – 87 пациентов (49,43%) и ГР2 – 102 пациента (52,58%). Костные нарушения были подтверждены у 44 пациентов в ГР1 (25%) и у 52 в ГР2 (26,8%).

Если анализировать полученные данные денситометрии, то наибольшее снижение МПК в ГР1 и ГР2 было отмечено в поясничных позвонках (на уровне L2-

L4): в ГР1 – у 36 пациентов, в ГР2 – у 47. Снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости было выявлено в ГР1: у 18 пациентов до уровня остеопении, у 8 пациентов до уровня остеопороза; в ГР2: у 10 пациентов до уровня остеопении, у 3 пациентов до уровня остеопороза. Снижение МПК в лучевой кости было отмечено в ГР1 у 21 пациента (из них у 15 до уровня остеопении, у 6 пациентов до уровня остеопороза); и в ГР2 у 17 пациентов (из них у 14 пациентов МПК снижена была до уровня остеопении, у 3 пациентов – до уровня остеопороза). Также стоит отметить, что у 16 пациентов из ГР1 в анамнезе встречались патологические переломы (9,09%), аналогичная ситуация в 13 случаях заболевания в ГР2 (6,70%). Также у 4 пациентов ГР2 на момент обследования были выявлены компрессионные переломы позвонков (Рисунок 2.26).

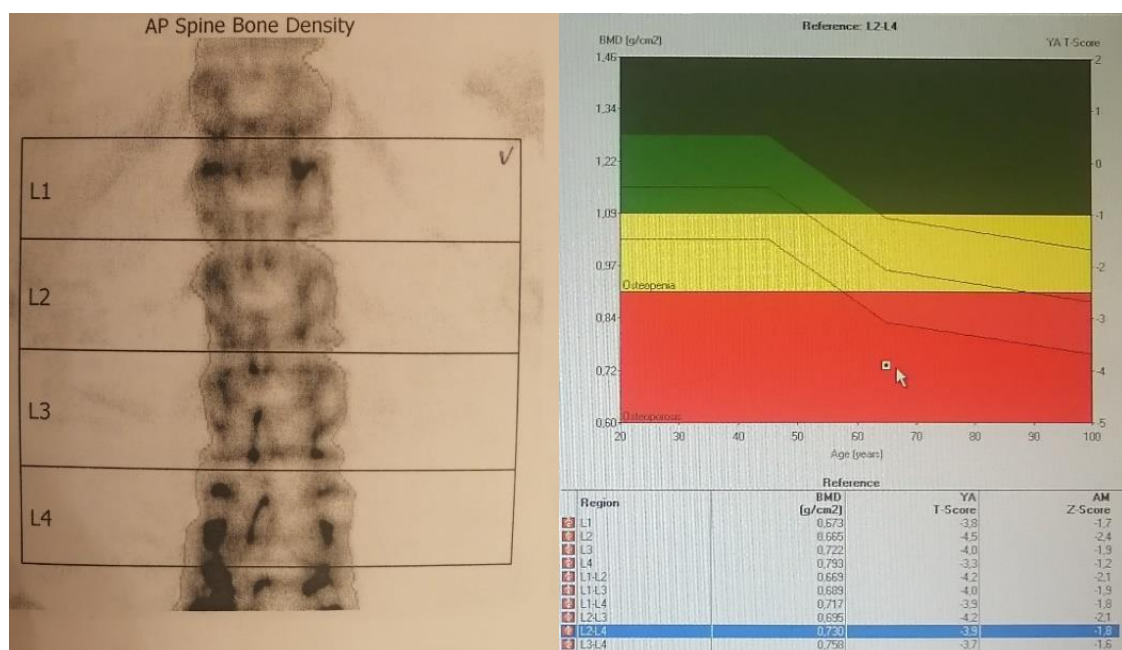


Рисунок 2.26 – Денситометрия. Компрессионный перелом L1. МПК снижена до уровня остеопороза (T = -3,9 ст. откл.)

УЗИ мочевыделительной системы проводилось пациентам с подозрением на почечную форму заболевания с целью выявления нефрокальциноза и нефролитиаза. Исследование выполнялось на базе ультразвукового отделения УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» на аппарате Hitachi Aloka ProSound Alpha 6 Premier (Япония).

УЗИ почек в целом было выполнено 84 пациентам, благодаря чему патология была выявлена у 23 пациентов (13%) из ГР1 и 47 (24,2%) из ГР2. У 13 пациентов ГР1 (7%), у 19 (10%) ГР2 нефролитиаз явился причиной обследования на наличие патологии ОЦЖ, у остальных пациентов из этих двух групп изменения со стороны мочевыделительной системы имели второстепенное значение. При этом двустороннее поражение почек отмечено в 3% клинических случаев подтвержденной почечной формы ПГПТ в ГР1 и у 9% пациентов ГР2, и чаще всего было обусловлено коралловидными камнями.

Результаты, полученные при проведении дополнительных методов исследования, помогли выделить следующие клинические формы ПГПТ в группах (Рисунки 2.27–2.28).

ГР1: костная форма – 37 пациентов (21,02%), почечная форма – 8 (4,55%), смешанная – 15 (8,52%), субклиническая – 116 (65,34%).

ГР2: костная форма – 22 пациента (11,34%), почечная – 17 (8,76%), смешанная форма – 30 (15,46%), субклиническая – 125 (64,43%).

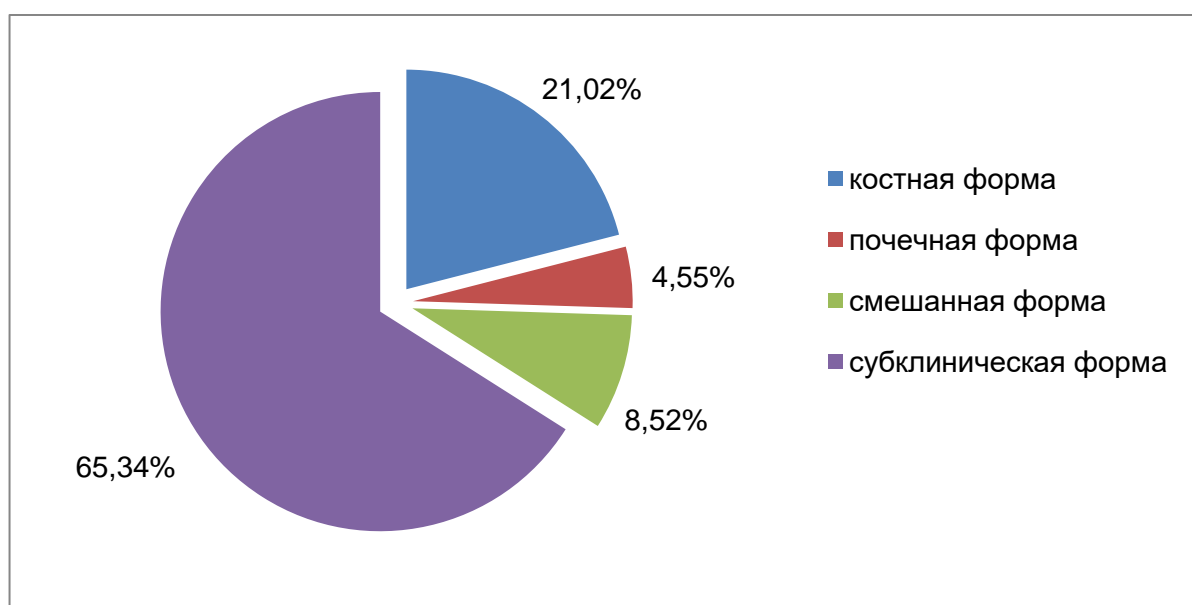


Рисунок 2.27 – Диаграмма. Распределение клинических форм ПГПТ в ГР1

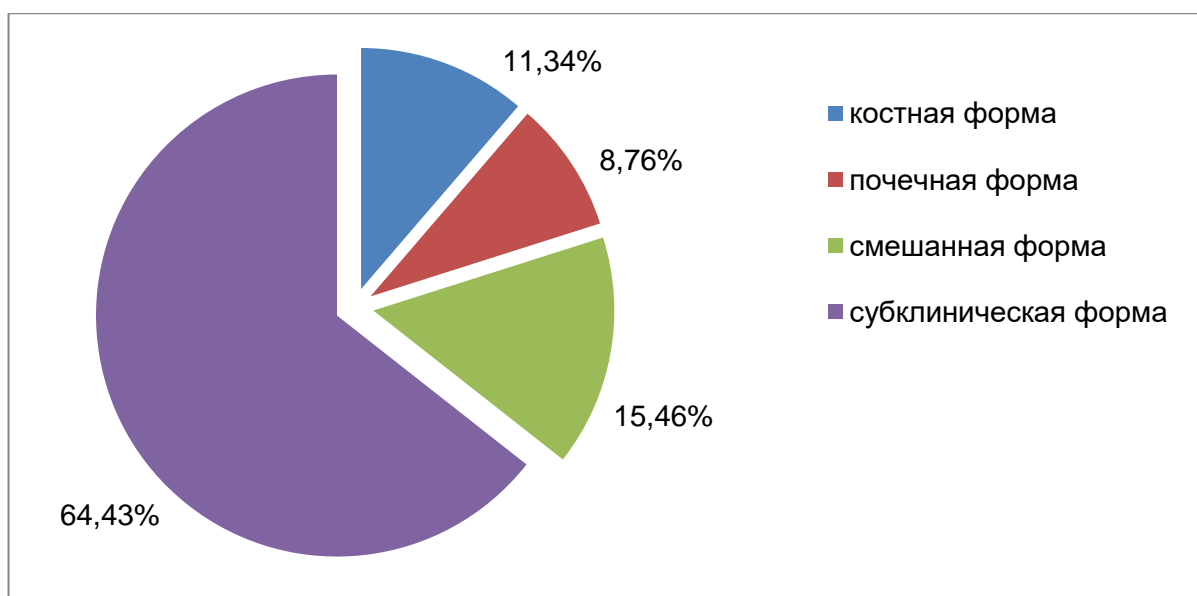


Рисунок 2.28 – Диаграмма. Распределение клинических форм ПГПТ в ГР2

В результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были обнаружены достоверные различия по показателю формы (Рисунок 2.29). В ГР1 достоверно чаще встречается костная форма ($p=0,011$), а в ГР2 смешанная форма ($p=0,041$). В ГР1 пациенты с костной формой составили 21,02%, а в ГР2 – 11,34%. Смешанная форма в группе 1 составила 8,52%, в группе 2 – 15,46%.

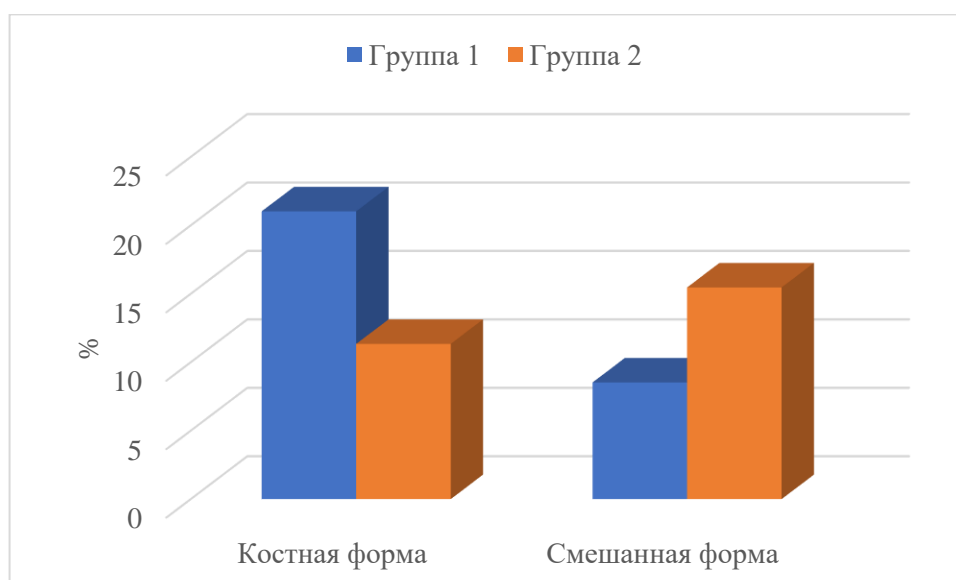


Рисунок 2.29 – Сравнительный анализ исследуемых групп по показателю формы

Интраоперационное ультразвуковое исследование выполнено всем пациентам, которые были оперированы в 2007–2012 гг., а пациентам, оперированным в 2013–2017 гг., – только при сложностях в интраоперационном нахождении измененных ОЦЖ.

Стоит отметить, что прецизионное сканирование пораженных анатомических областей позволило выявить более мелкие образования, которые ранее на этапе дооперационной диагностики не поддавались дифференциации.

2.2.4 Морфологическое исследование

Гистологическое исследование удаленных ОЦЖ осуществлялось на базе централизованного патологоанатомического отделения ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Проводилось описание макропрепарата с обязательным указанием характеристик поверхностей срезов и встречающихся включений в виде некрозов и кровоизлияний, а также возможных кистозных полостей (Рисунок 2.30).



Рисунок 2.30 – Макропрепарат аденомы ОЦЖ

При изучении микропрепаратов использовалась окраска гематоксилин-эозином (Рисунок 2.31). Патологоанатомический диагноз ставился в соответствии с клеточным составом аденомы.

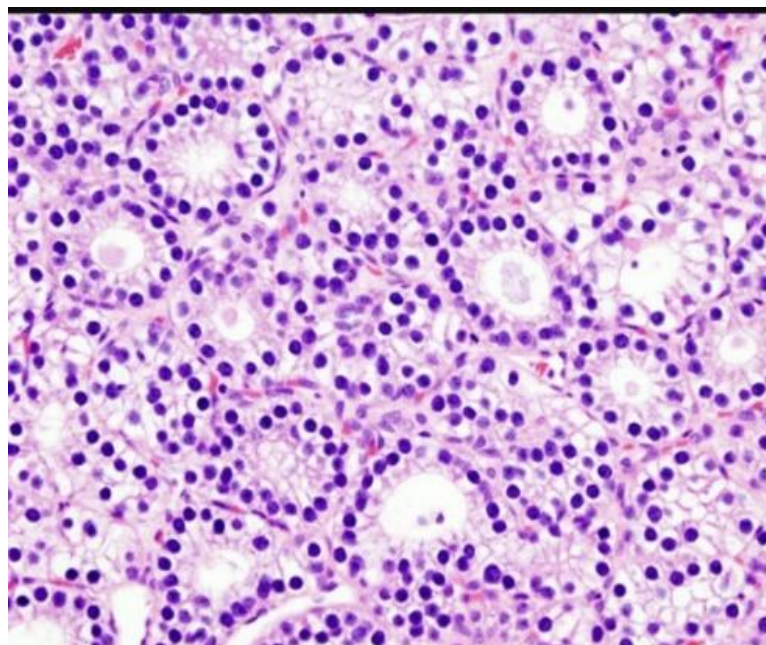


Рисунок 2.31 – Микропрепарат аденомы ОЦЖ. Окраска гематоксилин-эозином

2.2.5 Статистическая обработка данных

Для проведения статистического анализа данных использовались программные приложения Майкрософт Ексел и IBM SPSS 23, установленные на ПК.

По анализируемым величинам в группах был произведен подсчет характеристик распределения (среднее значение, стандартное отклонение, частотный анализ).

Для оценки достоверности отличий анализируемых групп использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Оценка показателей, которые были определены в номинативной шкале, производилась при использовании частотного исследования с использованием критерия Хи–квадрат Пирсона. Для удобства сравнительной визуализации количественные показатели в исследуемых группах представлены графически.

Рассмотрение всех полученных различий осуществлялось при учете значимости не ниже $p \leq 0,05$.

Языком программирования, который применялся для обработки данных показателей в статистическом виде в процессе оценивания уровня жизни, являлся R с применением FMSB-пакета. Количественные параметры были представлены в виде медианы (Median) и интерквартильного размаха (1st Qu) – нижний квартиль и (3rd Qu) – верхний квартиль. В качестве непараметрического статистического критерия использован U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), на основании которого произведен расчет p-value. Расчетные данные результатов исследования представлены в графическом виде – в виде столбчатых диаграмм, spider plot.

2.2.6 Оценка качества жизни. Анкетирование

При оценке уровня жизни пациентов применялся опросник SF-36, а также шкала ЛАШ до оперативного вмешательства (за 2 дня) и в пределах отдаленного периода (среднее значение – 26-36 месяцев).

SF-36 («SF-36 Health Status Survey») используется в качестве неспецифического опросника для оценки качества жизни, особую распространенность имеет в Соединенных Штатах Америки и европейских странах, в которых впервые были проведены исследования тех или иных популяций и получены определенные результаты по нормальным показателям для здоровых людей и для людей, имеющих различные заболевания. Опросник отражает не только общее благополучие, но и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние его здоровья. SF-36 состоит из 36 вопросов, которые сгруппированы по принципу в 8 шкал.

Результаты были представлены в виде бальной оценки по 8 шкалам, включающим следующие домены:

– физическое функционирование (Physical Functioning – PF);

- ролевая деятельность (Role-Physical Functioning – RP);
- телесная боль (Bodily pain – BP);
- общее здоровье (General Health – GH);
- жизнеспособность (Vitality – VT);
- социальное функционирование (Social Functioning – SF);
- эмоциональное состояние (Role-Emotional – RE);
- психическое здоровье (Mental Health – MeH).

При этом установлено соответствие между показателями по шкале и показателем уровня жизни. После этого производилось формирование шкал в два показателя, посредством которых отражались показатели РН и МН, определяющие физическое и психологическое составляющее здоровья соответственно.

В рамках заключительного этапа данного исследования отдаленных результатов была применена шкала ЛАШ в качестве самостоятельного оценивания результатов оперативного вмешательства непосредственно самим пациентами, при отметке их вертикальной чертой собственного состояния здоровья.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПГПТ

3.1 Особенности операций при ПГПТ

176 пациентам из ГР1, которые получили лечение в 2009-2012 гг. (включительно), выполнена паратиреоидэктомия из традиционного доступа по Кохеру, с обязательной ревизией всех 4 ОЩЖ;

159 пациентов из ГР2а, которые получили лечение в 2013–2017 гг. (включительно), оперированы из малого доступа с удалением только измененной ОЩЖ и без ревизии остальных ОЩЖ.

35 пациентов из ГР2б, находившихся на лечении в 2013–2017 гг. (включительно), оперированы из стандартного доступа из-за дискордантности результатов УЗИ и сцинтиграфии, полученных дооперационных данных об эктопии ОЩЖ, наличия 2-х патологически измененных ОЩЖ.

Продолжительность операции в среднем в ГР1 и в ГР2б составила 80 ± 15 минут, в ГР2а ощутимо была снижена до 40 ± 10 минут.

Операция у пациентов в ГР1 начиналась с воротникообразного разреза по Кохеру длиной от 8 до 12 см в нижней трети шеи с рассечением кожи и подкожно-жировой клетчатки, подкожной мышцы шеи (*m.platysma*). Кожно-фасциальный лоскут отслаивался до уровня перстневидного хряща с продленным рассечением фасции вдоль по средней линии шеи. Производилось послойное тупое латеральное разведение претиреоидных мышц. Далее по отведении доли ЩЖ в медиально-краниальном направлении проводилась полная экстрафасциальная ревизия всех областей преимущественного расположения ОЩЖ в местах их типичной локализации у верхних и нижних полюсов обеих долей ЩЖ (Рисунок 3.1).

При малом доступе (операция в ГР2) разрез длиной до 3 см производили по складке. При этом подкожную мышцу не отсепаровывали и сразу выходили на типичную локализацию ОЩЖ, где ранее была подтверждена аденома по данным топической диагностики.

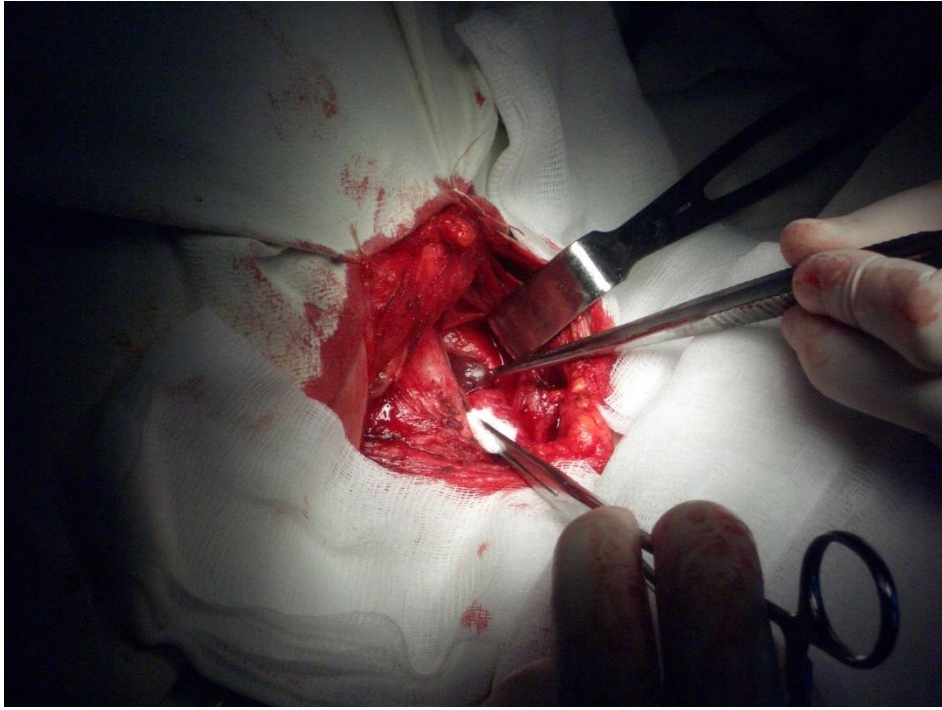


Рисунок 3.1 – Фрагмент операции из стандартного доступа

Время операции у пациентов ГР2а было снижено в 2 раза, что обосновано «прицельным» доступом к измененной ОЦЖ и отсутствием проведения ревизии остальных ОЦЖ, на которую тратиться большое количество времени. Тем самым, и травматичность операции при малом доступе была меньше.

3.2 Интраоперационные данные пациентов

УЗИ ОЦЖ на дооперационном этапе было выполнено всем пациентам (n=370), включенным в диссертационное исследование. Таким образом, по данным УЗИ из 176 пациентов ГР1 у 91,5% пациентов (n=161) были выявлены характерные УЗ-признаки аденом, у 8,5% (n=15) измененные ОЦЖ не были обнаружены. У 154 пациентов была выявлена 1 аденома ОЦЖ, у 7 пациентов – 2.

В ГР2а у всех пациентов (100%) обнаружены признаки солитарной аденомы по УЗ-характеристикам, в ГР2б из 35 больных у 13 пациентов аденомы локализовались в эктопированной ОЦЖ, у 18 пациентов наблюдалось расхождение дооперационных данных УЗИ и сцинтиграфии, из них у 13 пациентов

было подозрение на присутствие 2-х аденом, у 4 пациентов аденома располагалась в типичной локализации.

Сцинтиграфическое исследование было выполнено в ГР1 167 пациентам (94,89%), в ГР2 – 190 (97,94%).

Из-за невозможности визуализации аденомы по УЗИ и сцинтиграфии, а также из-за дискордантности данных 59 пациентам было выполнено МСКТ с к/у. У 28 из них исследование позволило выявить эктопированные аденомы.

Таким образом, в ГР1 у 15 пациентов была выявлена эктопированная аденома ОЩЖ: у 7 пациентов – в верхний рог тимуса, у 6 – в параэзофагеальное пространство, у 2 пациентов – в клетчатку переднего средостения.

В ГР2б эктопия ОЩЖ наблюдалась у 13 пациентов: у 6 пациентов – в тимус, у 4 – в параэзофагеальное пространство, у 3 больных – в клетчатку переднего средостения.

Во время операции в ГР1 солитарная аденома в типичной локализации была выявлена у 152 пациентов, у 8 пациентов – 2, у 1 пациента – было выявлено 3 измененных ОЩЖ. В ГР1 99 измененных ОЩЖ локализовались в области нижнего полюса правой доли ЩЖ, 41 – в области нижнего полюса левой доли ЩЖ. В области верхних полюсов ЩЖ 20 измененных ОЩЖ локализовались в области правой ее доли, 11 – в области левой. У оставшихся 15 пациентов (8,6%) была выявлена эктопия измененной ОЩЖ: у 7 пациентов – в верхний рог вилочковой железы, у 6 пациентов – в параэзофагеальное пространство, у 2 пациентов – в клетчатку переднего средостения, после чего объем операции расширился до стернотомии.

Однако при гистологическом исследовании были получены следующие результаты, представленные на Рисунке 3.2.

Таким образом, в ГР1 диагноз паратиреоаденомы подтвержден гистологически у 171 пациента, что составило 97,2% (из них светлоклеточная аденома выявлена у 123 пациентов (71,9%), аденома из темных клеток – у 40 (23,4%), ацидофильная аденома – у 8, (4,7%). В 5 наблюдениях отмечено расхождение интраоперационного и морфологического диагнозов. Из них у 3

пациентов при гистологическом исследовании выявлена гиперплазия ОЩЖ, что составило 1,7% от общего числа, а у 2 больных в исследованном материале выявлен лишь л/у с жировой клетчаткой, что составило 1,1%.



Рисунок 3.2 – Результаты морфологического исследования пациентов ГР1

В ГР2а у 159 пациентов интраоперационно была найдена одна патологически измененная ОЩЖ, 99 (62,3%) увеличенных ОЩЖ локализовалось у нижнего полюса правой доли ЩЖ, 36 (22,6%) – в области нижнего полюса левой доли ЩЖ. В области верхних полюсов ЩЖ справа и слева выявлено 6 (3,7%) и 18 (11,3%) измененных ОЩЖ соответственно. В ГР2б у 13 пациентов из 35 наблюдалась эктопия измененной ОЩЖ: у 6 пациентов – в верхний рог тимуса, у 4 – в паразофагеальное пространство, у 3 больных – в клетчатку переднего средостения; у 13 пациентов выявлено 2 измененных ОЩЖ, у 9 найдена 1. 24 измененных ОЩЖ локализовались у нижнего полюса правой доли ОЩЖ. В

области верхних полюсов ЩЖ справа и слева выявлено 7 и 4 измененных ОЩЖ соответственно.

В ГР2 гистологически подтвержденная аденома была выявлена у 186 пациентов, что составило 95,9% от общего числа морфологических исследований в группе, из которых выявлено 153 случая светлоклеточной аденомы (82,3%), 22 случая аденомы из темных клеток (11,8%), ацидофильная аденома – 11 (5,9%). В 8 наблюдениях отмечено расхождение интраоперационного и морфологического диагнозов. Из них у 5 пациентов гистологически выявлена гиперплазия ОЩЖ, что составило 2,6% от общего числа, а у 3 пациентов получен л/у (1,5%) (Рисунок 3.3).



Рисунок 3.3 – Результаты морфологического исследования пациентов ГР2

3.3 Ранний послеоперационный период

В раннем послеоперационном периоде в ГР1 выявлено 4% осложнений, они были представлены 4 кровотечениями и 3 повреждениями ВГН, в ГР2а выявлено 1,5% осложнений, которые были представлены 3 кровотечениями (Рисунок 3.4).

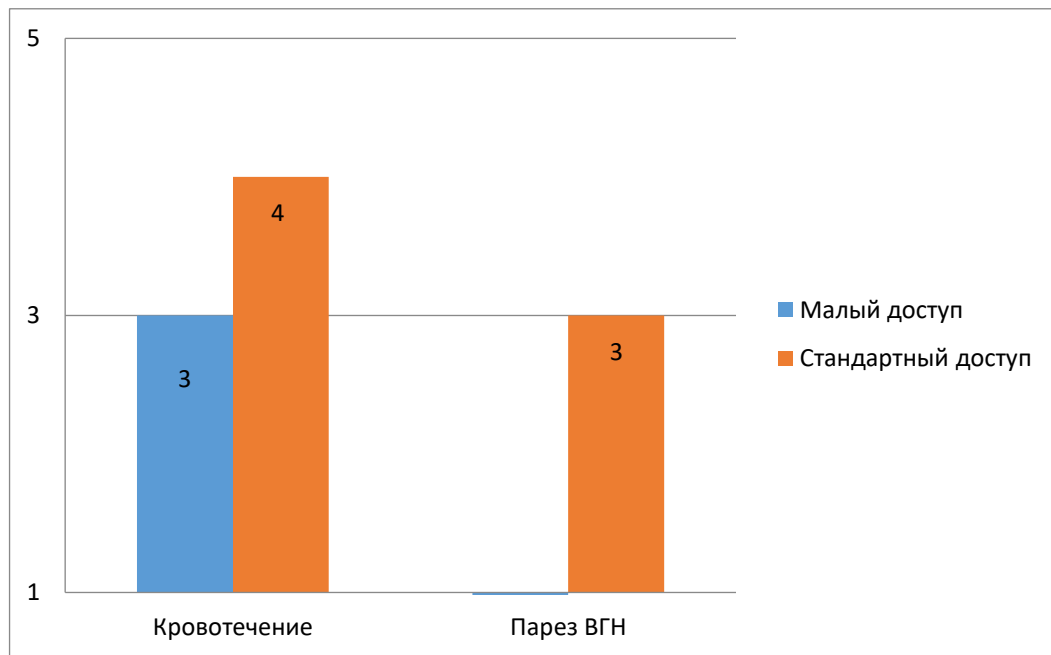


Рисунок 3.4 – Ранние послеоперационные осложнения в группах

У всех пациентов с кровотечением через 30 ± 10 минут после операции отмечалась припухлость передней поверхности шеи и обильное промокание послеоперационной асептической повязки кровью. Данная группа пациентов была повторно взята в операционную для проведения ревизии послеоперационной раны с целью поиска источника кровотечения и гемостаза. В ГР1 у 3 пациентов источником кровотечения была ветвь НЩА, у 1 пациента было отмечено диффузное кровотечение из паренхимы щитовидной железы, в ГР2 у 3 пациентов послеоперационный период осложнился кровотечением из ветвей ВЩА. В ГР1 у 1 пациента парез ВГН был обоснован сложностями при его выделении из рубцов, поскольку пациент ранее перенес ПТЭ. У 2 пациентов при остановке кровотечения из ветви НЩА травмировали ВГН, который находится в непосредственной близости. Повреждение ВГН сопровождалось возникновением проходящего

рефлекторного спазма голосовой складки на противоположной стороне. У этих пациентов после экстубации наблюдалась афония, умеренное затруднение дыхания, сухой кашель, поперхивание при приеме жидкой пищи.

3.4 Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения ПГПТ

В раннем послеоперационном периоде ежедневно проводился мониторинг Ca^{2+} . Непосредственные послеоперационные результаты лечения были сопоставимы в обеих группах:

– в ГР1 у 69,9% (n=123) пациентов уровень Ca^{2+} в большинстве случаев не превышал 1,23 ммоль/л; у 14,2% (n=25) пациентов из ГР1 наблюдались явления гипокальциемии при уровне Ca^{2+} в пределах 0,6–1,0 ммоль/л, что клинически проявлялось положительными симптомами Хвостека и Труссо. После проведенной медикаментозной коррекции препаратами Са регресс симптомов достигался к 4–5 дню лечения. У 4 пациентов из ГР1 была отмечена стойкая гипокальциемия, когда уровень Ca^{2+} сохранялся длительное время <1,0 ммоль/л, что, по нашему мнению, было связано с высокой травматичностью операции и нарушением кровоснабжения ОЦЖ.

– в ГР2 нормокальциемия была отмечена у 76,3% (n=148) пациентов, Ca^{2+} был от 1,16 до 1,2 ммоль/л; у 5,7% (n=11) пациентов этой группы наблюдались явления гипокальциемии с показателем Ca^{2+} 0,9–1,0 ммоль/л. Важно отметить, что в ГР2 была отмечена меньшая частота послеоперационной гипокальциемии по сравнению с ГР1, что, по нашему мнению, обусловлено меньшей травматичностью операции из малого доступа.

У 14,2% пациентов (n=25) в ГР1 и у 14,9% (n=29) в ГР2 сохранялся повышенный уровень ПТГ: в ГР1 в диапазоне 77 ± 8 пг/мл, в ГР2 – 94 ± 2 пг/мл; при нормокальциемии в ГР1 уровень ионизированного Са составил $1,07 \pm 0,13$ ммоль/л, в ГР2 – $1,13 \pm 0,05$ ммоль/л. Дополнительно был исследован витамин Д, значения которого указывали на дефицит. После медикаментозной коррекции препаратами

аналогов витамина D через 2 мес после начала приема зафиксировано снижение ПТГ в крови до референсных значений, ввиду чего эти пациенты были исключены из группы персистенции ПГПТ.

Таким образом, персистирующий ПГПТ мы наблюдали в ГР1 у 3 пациентов, что составило 1,70%; в ГР2 – у 6 (из них 4 пациента были из ГР2б), что составило 3,09%. Причинами персистенции ПГПТ явились:

- недостаточный объем оперативного лечения при наличии гиперплазии нескольких ОЩЖ (в ГР1 – 1 пациент, в ГР2 – 3 пациента);

- «неудачная» попытка обнаружения аденомы и получение, в связи с этим, гистологического заключения, которое указывало на удаление лимфоидной ткани (ГР1 – 2 пациент, в ГР2 – 3 пациента).

Возможные причины персистенции ПГПТ демонстрируются в следующих клинических наблюдениях.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Н., 65 лет, обратилась в клинику в 2016 г. Жалобы при поступлении: повышение уровня ПТГ, боли в поясничном отделе позвоночника.

При дообследовании по данным УЗИ и сцинтиграфии выявлена аденома левой ОЩЖ.

Са общий – 2,71 ммоль/л, Са ионизированный – 1,39 ммоль/л, ПТГ – 116 пг/мл, 25(ОН)-D – 18 нг/мл.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез: щитовидная железа расположена типично, контуры относительно ровные, нечеткие. Структура местами неоднородная за счет диффузно расположенных множественных мелких узловых образований до 2 мм. Эхогенность средняя. Капсула железы прослеживается не на всем протяжении. Толщина перешейка = 0,42 см. Правая доля: 1,55 x 1,77 x 4,15 см. Объем – 5,45 см³. Левая доля: 1,61 x 1,85 x 5,61 см. Объем – 8,00 см³. Суммарный объем – 13,45 см³ (не превышает возрастную норму). Сосудистый рисунок ЩЖ не изменен. Топографо-анатомическое соотношение ЩЖ с мышцами и органами шеи не изменено. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. По задней поверхности левой

доли ЩЖ, прилегая к капсуле, от среднего сегмента с переходом на нижний полюс, визуализируется образование полувытянутой формы с четким, относительно ровным, контуром, сниженной эхогенности, неоднородной структуры, размером 19,7 x 8,2 мм, с периферическими локусами кровотока (Рисунок 3.5).



Рисунок 3.5 – Эхограмма. УЗИ ЩЖ и ОЩЖ. Аденома ОЩЖ слева

Пациентке выполнена паратиреоидэктомия из малого доступа (удаление левой нижней ОЩЖ).

Гистологическое исследование: гиперплазия ОЩЖ.

Через 1 месяц после операции при контрольном обследовании отмечены следующие изменения лабораторных показателей: Са ионизированный – 1,57 ммоль/л, ПТГ – 85 пг/мл.

При УЗИ ОЩЖ и сцинтиграфии выявлены образования оставшихся ОЩЖ, расцененные как аденомы.

Пациентке выполнено повторное хирургическое лечение в объеме субтотальной паратиреоидэктомии из стандартного доступа.

Гистологическое исследование: гиперплазия ОЩЖ.

В данном клиническом примере персистенция ПГПТ обоснована диагностической ошибкой на дооперационном этапе, что привело к недостаточному объему операции.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Е., 56 лет, обратилась в клинику в 2016 г., через 2 месяца после паратиреоидэктомии из малого доступа (удаление правой нижней ОЩЖ).

Гистологическое исследование: светлоклеточная аденома.

Жалобы: на момент осмотра активно не предъявляет.

При лабораторном обследовании отмечены следующие изменения: Са общий – 2,2 ммоль/л, Са ионизированный – 1,17 ммоль/л, ПТГ – 118 пг/мл, 25(ОН)-D – 19 нг/мл (дефицит).

При УЗИ ОЩЖ и сцинтиграфии данных за опухолевый рост не выявлено.

Пациентке с целью коррекции дефицита витамина Д назначен альфакальцидол, через 2 мес после приема которого ПТГ в крови составил $50 \pm 11,86$ пг/мл, контроль через 6 месяцев – $51,65 \pm 9,8$ пг/мл.

Таким образом, однозначен вывод, что сохранение высоких показателей ПТГ при нормокальциемии может быть связано с дефицитом витамина Д, что говорит о необходимости обязательного контроля уровня витамина Д у больных с подозрением на персистенцию ПГПТ.

Рецидив гиперкальциемии был зафиксирован у 4,55% пациентов в ГР1 (n=8), у 3,61% в ГР2 (n=7) (Рисунок 3.6).

Причинами рецидива ПГПТ являлись:

– «молчащая» аденома околощитовидной железы, изначально ненакапливающая РФП и невизуализирующаяся при сцинтиграфии (ГР1 – 6 пациентов, ГР2 – 5 пациентов);

– гиперплазия ОЩЖ (ГР1 – 2 пациента, ГР2 – 2 пациента).

Одна из возможных причин рецидива продемонстрирована в следующем клиническом наблюдении.

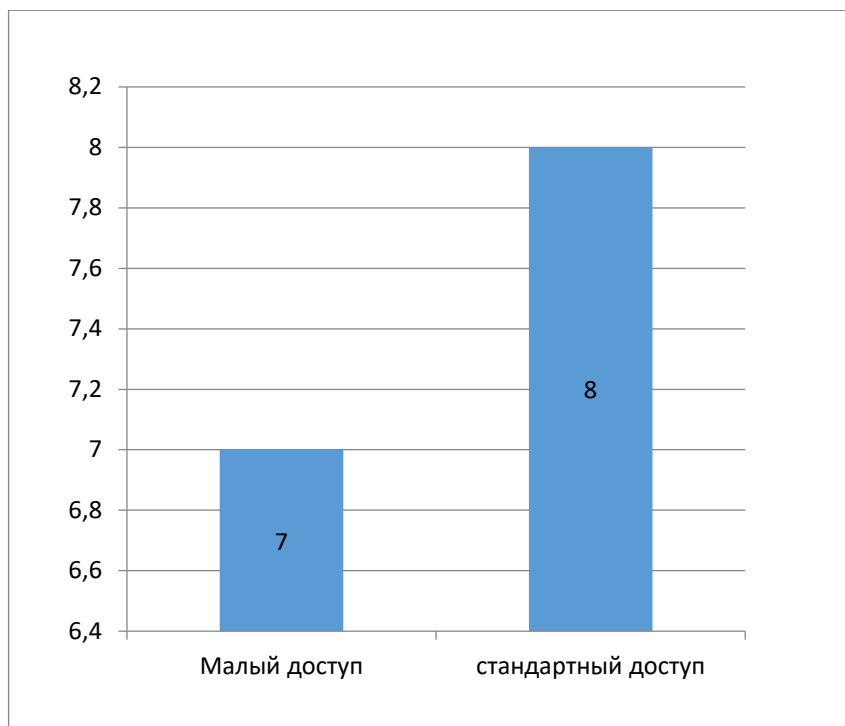


Рисунок 3.6 – Рецидивы ППТ в группах

Клиническое наблюдение № 3

Пациентка Н., 67 лет, обратилась в клинику в 2013 г., через 8 месяцев после хирургического лечения ППТ и узлового зоба ЩЖ. Пациентке выполнена тиреоидэктомия с удалением правой нижней околощитовидной железы.

При дооперационном обследовании по данным УЗИ и сцинтиграфии выявлена аденома правой нижней ОЩЖ.

При денситометрии до операции отмечено снижение МПК L2-L4 до уровня остеопороза ($T = -3,2$ ст.откл.) (Рисунок 3.7).

Протокол операции: под ЭТН выполнен воротникообразный разрез по Кохеру длиной 9 см в нижней трети шеи с рассечением кожи и ПЖК. Кожно-фасциальный лоскут отслоен до уровня перстневидного хряща с продленным рассечением фасции вдоль по средней линии шеи. Произведено послойное тупое латеральное разведение претиреоидных мышц.

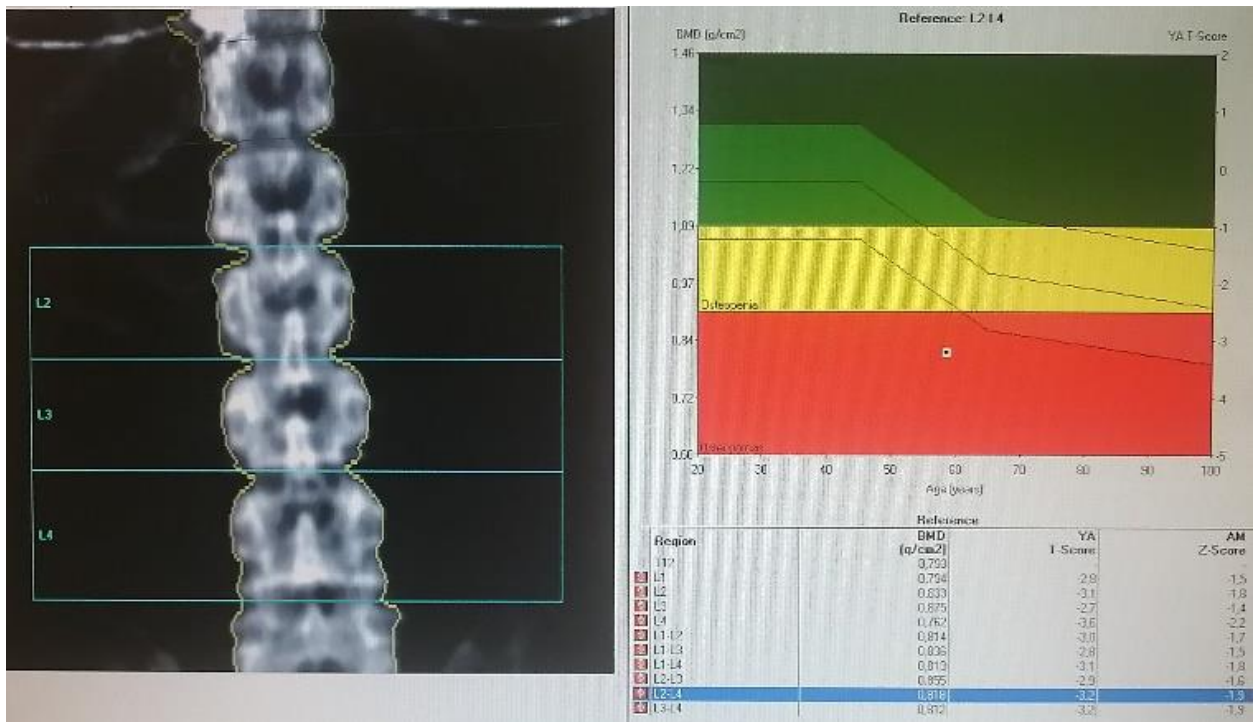


Рисунок 3.7 – Денситометрия. Снижение МПК L2-L4 до уровня остеопороза (T=-3,2 ст. откл.)

При ревизии: щитовидная железа практически вся представлена узловыми образованиями до 3,0 см. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Отведена правая доля щитовидной железы в медиально-краниальном направлении. Позади нижнего полюса правой доли щитовидной железы идентифицировано образование размером 9 x 4 мм, мягкоэластической консистенции, темно-фиолетового цвета. При ревизии остальных ОЩЖ патологических образований не выявлено. Идентифицирован ВГН на всем протяжении. Образование выделено острым, частично тупым путем, удалено. Также произведена экстрафасциальная тиреоидэктомия. Гемостаз, послойное ушивание раны с оставлением резинового выпускника. Асептическая повязка.

Макропрепарат: правая нижняя околощитовидная железа с опухолевидным образованием, размерами 9 x 4 мм, мягкоэластической консистенции, темно-фиолетового цвета. Препарат отправлен на плановое гистологическое исследование.

Гистологическое исследование: аденома ОЩЖ из темных клеток.

При повторном обращении через 8 месяцев после операции пациентка предъявляет жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника.

При лабораторном обследовании отмечены следующие изменения: Са общий – 2,71 ммоль/л, Са ионизированный – 1,39 ммоль/л, ПТГ – 111 пг/мл, 25(ОН)-D – 14 нг/мл. При денситометрии резкое снижение МПК L2-L4 (Change vs Baseline – -6,7%).

При УЗИ шеи – достоверных данных за опухолевый рост не выявлено.

При сцинтиграфии – глубоко ретротрахеально на уровне рукоятки грудины наблюдается очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата, сложность локализации ввиду отсутствия ткани ЩЖ (состояние после тиреоидэктомии) (Рисунок 3.8).

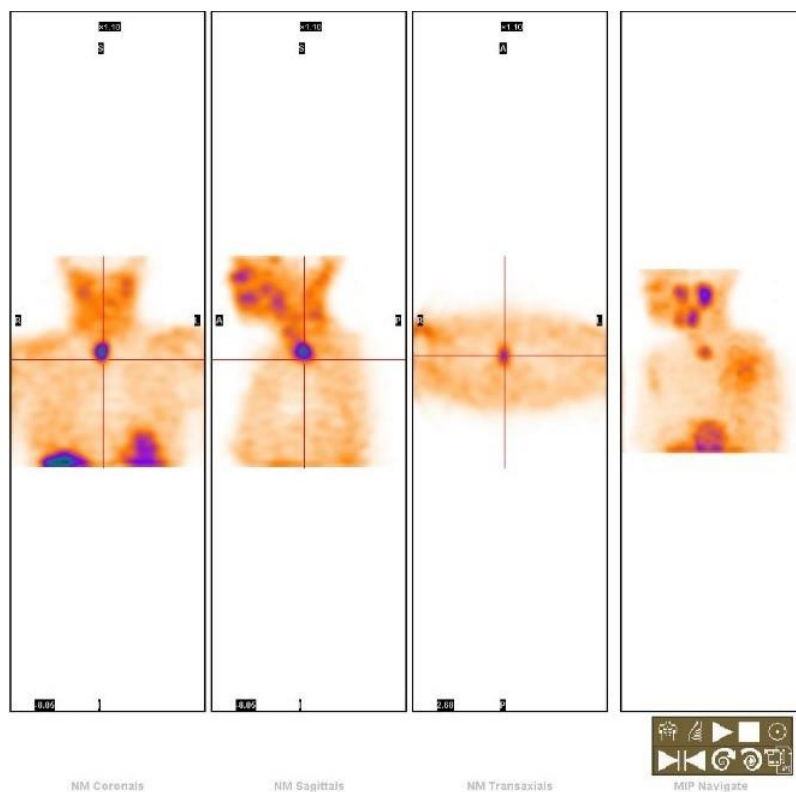


Рисунок 3.8 – Сцинтиграмма. Очаг патологической фиксации РФП ретротрахеально

Установлен диагноз аденомы эктопированной ОЩЖ ретротрахеально. Пациентке повторно выполнена операция из шейного доступа.

Макропрепарат: эктопированная околощитовидная железа с опухолевидным образованием, размерами 6 x 6 мм, мягкоэластической консистенции, темно-фиолетового цвета. Препарат отправлен на плановое гистологическое исследование.

Гистологическое исследование: аденома ОЩЖ из темных клеток.

При контрольном обследовании: Са общий – 2,2 ммоль/л, Са ион – 1,08 ммоль/л, ПТГ – 63 пг/мл.

В данном примере рецидив ПГПТ, обусловленный недостаточным объемом оперативного вмешательства, связан с наличием у пациентки второй «молчащей» аденомы, которая ранее не визуализировалась и не накапливала РФП при проведении ОФЭКТ.

Для определения безрецидивного периода в исследуемых группах был применен критерий Каплана–Майера (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Результаты анализа безрецидивного периода в исследуемых группах

Средние значения и медианы для времени выживания								
Группа	Среднее ^а				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
1	91,822	1,463	88,954	94,690	–	–	–	–
2	69,932	0,767	68,428	71,435	–	–	–	–
Вс е	91,984	1,106	89,816	94,153	–	–	–	–

Примечание: а – если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.

Проведенный с помощью метода Каплана–Майера анализ показал, что среднее время наступления рецидива в группе 1 составило $91,8 \pm 1,5$ месяца (95% ДИ: 89,0–94,7 месяца), в группе 2 – $69,9 \pm 0,8$ месяца (95% ДИ: 68,4–71,4 месяца) (Рисунок 3.9).

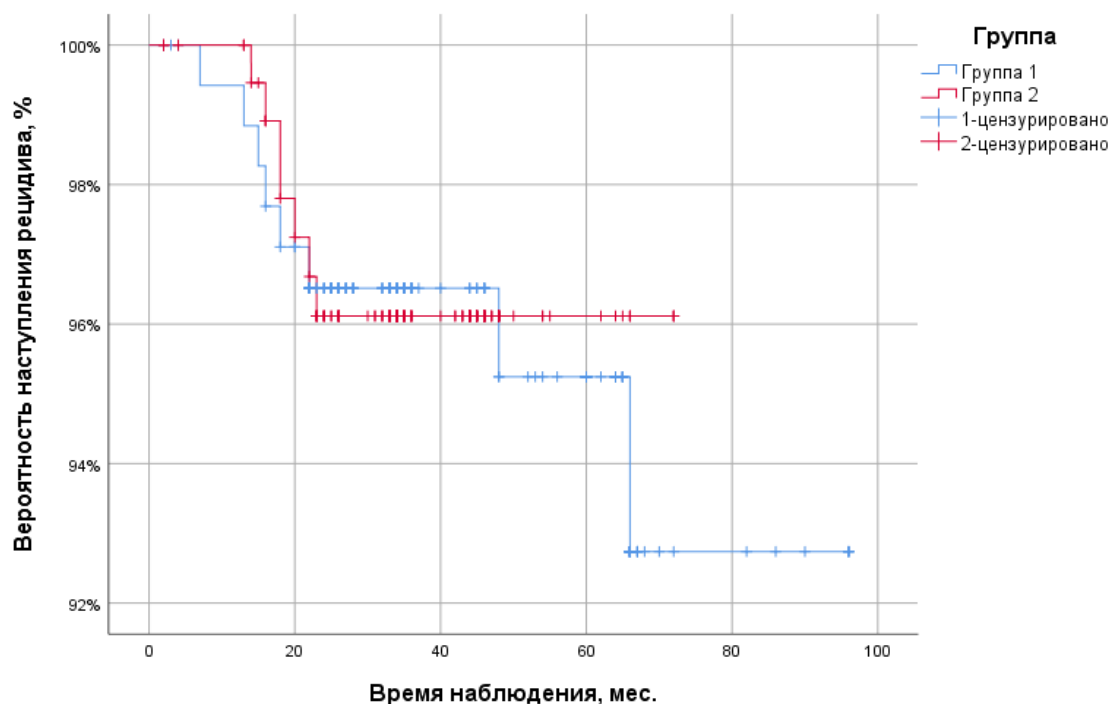


Рисунок 3.9 – Безрецидивный период в исследуемых группах

Зависимость наступления рецидива от исследуемой группы, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля–Кокса, была статистически незначимой ($p=0,955$) (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Проверка равенства распределений выживания для различных уровней групп

Полные сравнения			
	Хи-квадрат	ст.св.	Значимость
Log Rank (Mantel-Cox)	0,003	1	0,955

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Качество жизни – это субъективное восприятие состояния здоровья, суммарно характеризующее физическое, социальное и психическое функционирование человека [17]. Оценка качества жизни является немаловажным критерием эффективности проведенного хирургического лечения, которое дает возможность точного описания состояния пациента до операции и в период его реабилитации [5, 37, 38, 98, 126, 141, 199].

В нашем исследовании удалось провести сравнительный анализ состояния до операции и после у 264 пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу ПГПТ. Эти пациенты ранее были разделены на две группы по типу доступа и объему хирургического вмешательства.

Таким образом, из ГР1 в опросе участвовали 119 пациентов из 176, из ГР2 в опросе участвовали 145 из 194 пациентов.

При оценке уровня жизни пациентов применялся опросник SF-36, а также шкала ЛАШ до оперативного вмешательства (за 2 дня) и в пределах отдаленного периода (среднее значение – 26–36 месяцев).

При этом установлено соответствие между показателями по шкале и показателем уровня жизни. После этого производилось формирование шкал в два показателя, посредством которых отражались показатели РН и МН, определяющие физическое и психологическое составляющее здоровья соответственно.

В рамках заключительного этапа данного исследования отдаленных результатов была применена шкала ЛАШ в качестве самостоятельного оценивания результатов оперативного вмешательства непосредственно самим пациентами, при отметке их вертикальной чертой собственного состояния здоровья.

Языком программирования, который применялся для обработки данных показателей в статистическом виде в процессе оценки уровня жизни, являлся R с применением FMSB-пакета. Количественные параметры были представлены в виде медианы (Median) и интерквартильного размаха (1st Qu) – нижний квартиль и (3rd Qu) – верхний квартиль. В качестве непараметрического статистического

критерия использован U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), на основании которого произведен расчет p-value. Расчетные данные результатов исследования представлены в графическом виде – в виде столбчатых диаграмм, spider plot.

Первоначально был проведен анализ «сырых» данных на нормальность, от чего в дальнейшем зависела возможность использования параметрических статистических тестов и проведения оценки среднего (Рисунки 4.1–4.4).

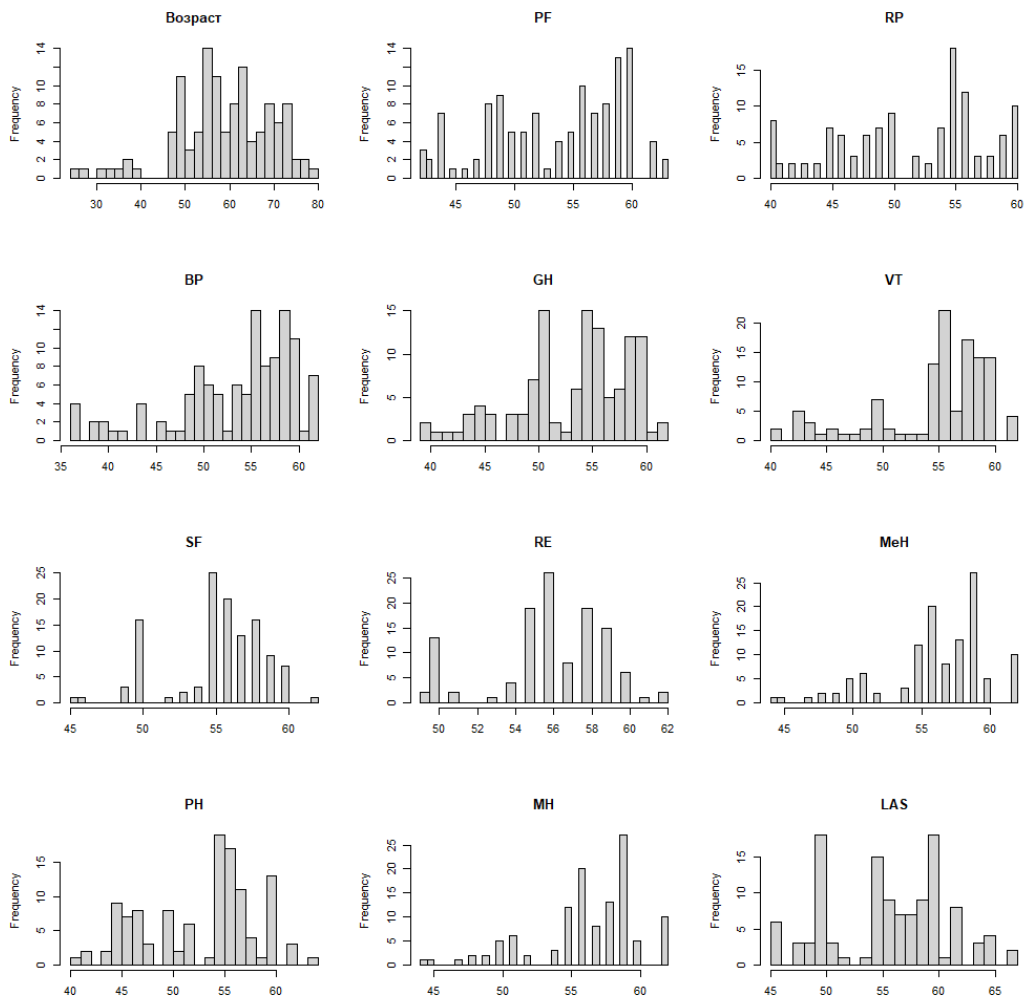


Рисунок 4.1 – Распределение данных ГР1 до операции [42]

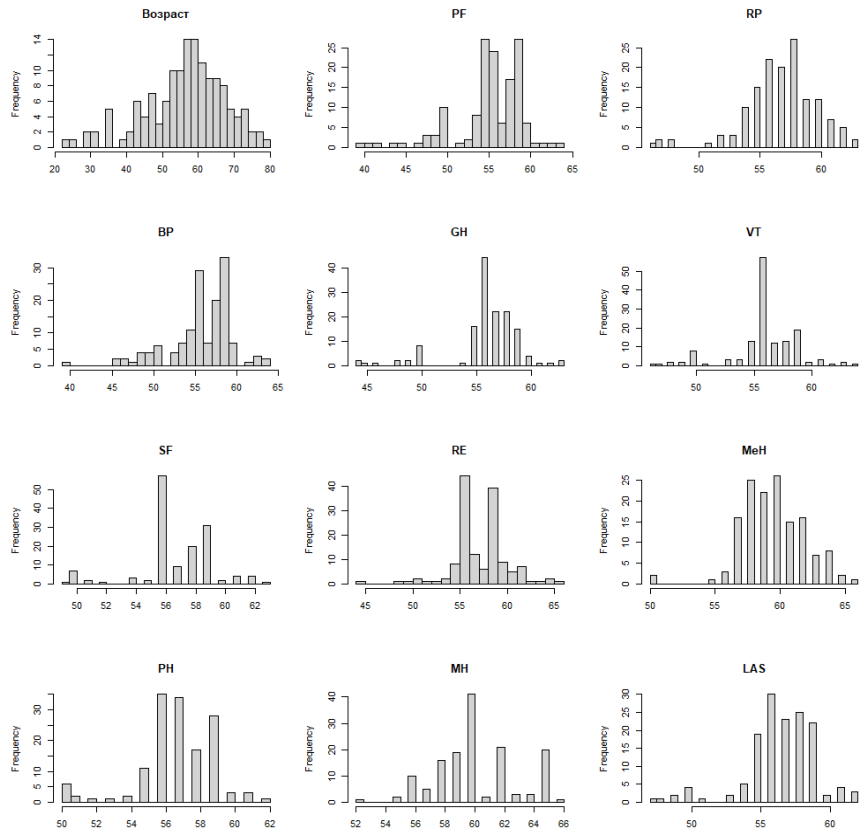


Рисунок 4.2 – Распределение данных ГР2 до операции [42]

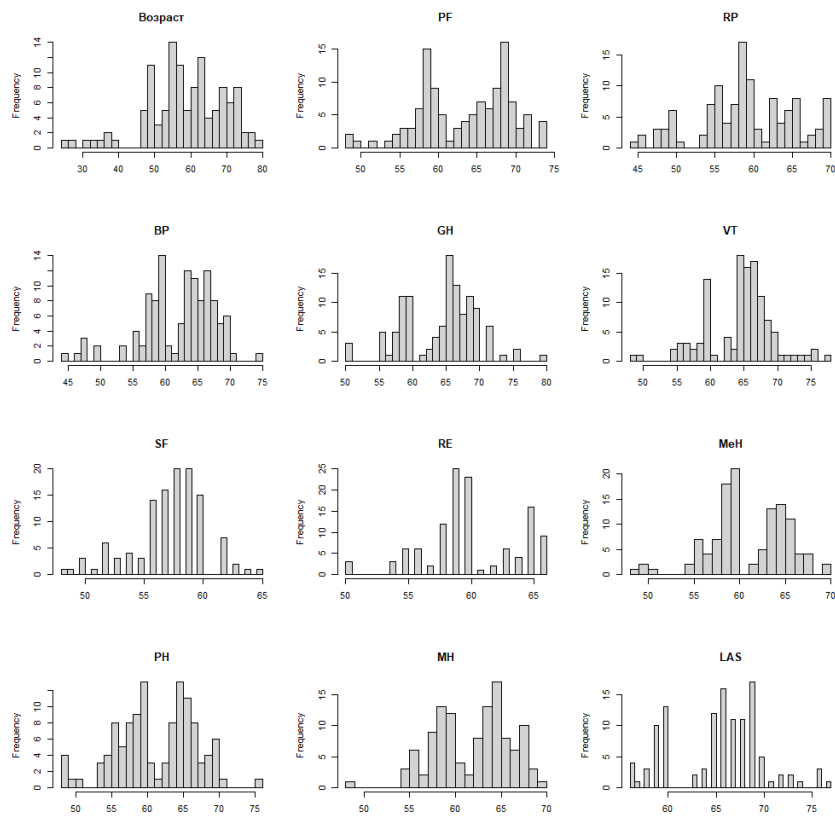


Рисунок 4.3 – Распределение данных ГР1 после операции [42]

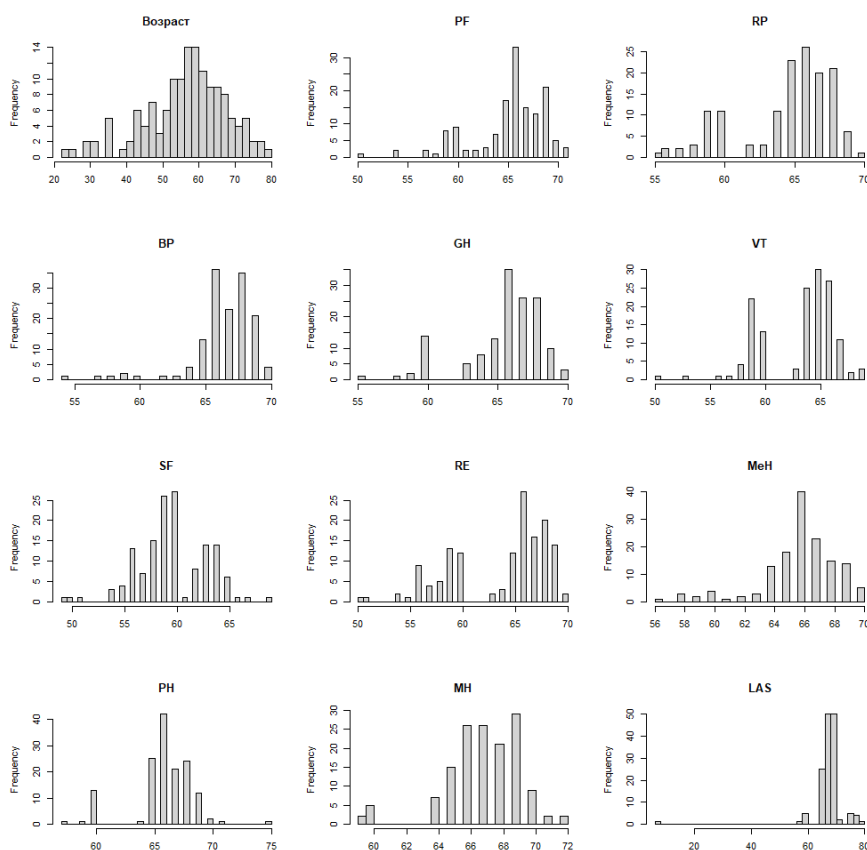


Рисунок 4.4 – Распределение данных ГР2 после операции [42]

Исходя из этого, мы выяснили, что распределение данных ненормальное. По этой причине в настоящем исследовании оценивали Median, а не среднее значение. Также были использованы непараметрические тесты при определении уровня значимости в отличиях – в нашем случае для парного сравнения использовался критерий Манна–Уитни (Таблицы 4.1–4.2).

С помощью критерия Манна–Уитни была проведена проверка статистической значимости отличий в различных параметрах для разных групп. Показатели, р-уровень значимости ниже стандартной установленной границы (0,05), отмечены светло-серым в таблицах ниже.

Так как параметры рассматривались и сравнивались независимо, в данном случае поправка на множественное сравнение не требовалась.

Таким образом, при проведении анализа качества жизни пациентов до операции статистически значимых различий в группах по показателям PF и VT выявлено не было.

Таблица 4.1 – Показатели качества жизни по двум группам пациентов до операции по опроснику SF-36 [40, 42]

	Группа 1						Группа 2						pval
	Min.	1st Qu.	Me-dian	Mean	3rd Qu.	Max.	Min.	1st Qu.	Me-dian	Mean	3rd Qu.	Max.	
Возраст	24	53	59,5	59,24	67	79	23	52	58	56,94	64,25	79	1,17E-01
PF	42	49	55	53,79	59	63	39	55	56	55,55	59	64	6,88E-02
RP	40	47	53,5	51,47	56	60	46	55	57	56,92	59	63	8,57E-15
BP	36	50	56	53,87	59	62	39	55	57	56,24	59	64	2,13E-02
GH	39	51	55	53,74	58	62	44	56	56	56,08	58	63	3,74E-04
VT	40	55	56	55,08	59	62	46	56	56	56,11	58	64	9,63E-01
SF	45	55	56	55,38	58	62	49	56	56	56,9	59	63	3,79E-05
RE	49	55	56	56	58	62	44	56	57	57,62	59	66	2,05E-05
MeH	44	55	57	56,4	59	62	50	58	60	59,72	61	66	2,10E-14
PH	40	48	55	53,15	57	64	50	56	57	56,81	58	62	1,63E-09
MH	44	55	57	56,4	59	62	52	59	60	60,33	62	66	4,97E-18
LAS	38	43,25	49,5	49,02	53	60	42	55	52	51,62	53	57	8,49E-01

Примечание: Min. – минимальное значение данного параметра в данной группе; 1st Qu. – граница первого (нижнего) квартиля (25 процентов значений); Median – медиана; Mean – среднее арифметическое; 3rd Qu. – граница третьего (верхнего) квартиля (75% значений); Max. – максимальное значение данного параметра в данной группе.

Таблица 4.2 – Показатели качества жизни по двум группам пациентов после операции по опроснику SF-36 [40, 42]

	Группа 1						Группа 2						pval
	Min.	1st Qu.	Me-dian	Mean	3rd Qu.	Max.	Min.	1st Qu.	Me-dian	Mean	3rd Qu.	Max.	
Возраст	24	53	59,5	59,24	67	79	23	52	58	56,94	64,25	79	1,17E-01
PF	48	59	65	63,99	69	74	50	64	66	65,34	68	71	1,97E-01
RP	44	56	59	59,5	64	70	55	63,75	66	64,62	67	70	4,30E-13
BP	44	59	64	62,58	67	75	54	66	67	66,66	68	70	6,44E-12
GH	50	60	66	64,84	68,75	80	55	65	66	65,72	68	70	4,37E-01
VT	48	61,5	66	64,93	68	78	50	60	65	63,38	66	69	3,58E-05
SF	48	56	58	57,42	59	65	49	58	60	59,79	63	69	2,62E-08
RE	50	58	60	60,14	63	66	50	59,75	66	63,83	67,25	70	1,08E-11
MeH	48	59	60	61,39	65	70	56	65	66	65,84	67	70	4,65E-19
PH	48	58	61,5	61,74	66	76	57	65	66	66,04	68	75	1,04E-12
MH	48	59	63	62,44	65	70	59	66	67	66,97	69	72	7,71E-21
LAS	64	68	74	73,48	77	85	73	82	83	82,88	84,25	95	2,44E-07

При сравнении групп после операции возникает большее число статистически значимых отличий. В обеих группах хирургическое лечение привело к достоверному улучшению качества жизни по всем показателям. Проведение паратиреоидэктомии из малого доступа (пациенты ГР2) статистически значимо повысило качество жизни по домену GH и VT в сравнении с пациентами ГР1.

Эти же отличия хорошо заметны на spider plot (Рисунки 4.5–4.6).

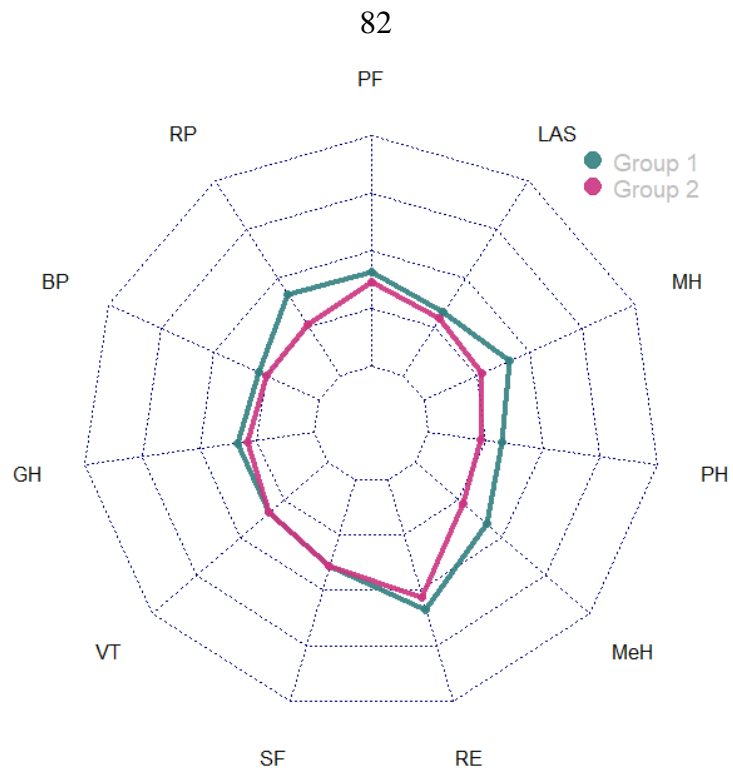


Рисунок 4.5 – Разница в показателях между группами 1 и 2 до операции [40, 42]

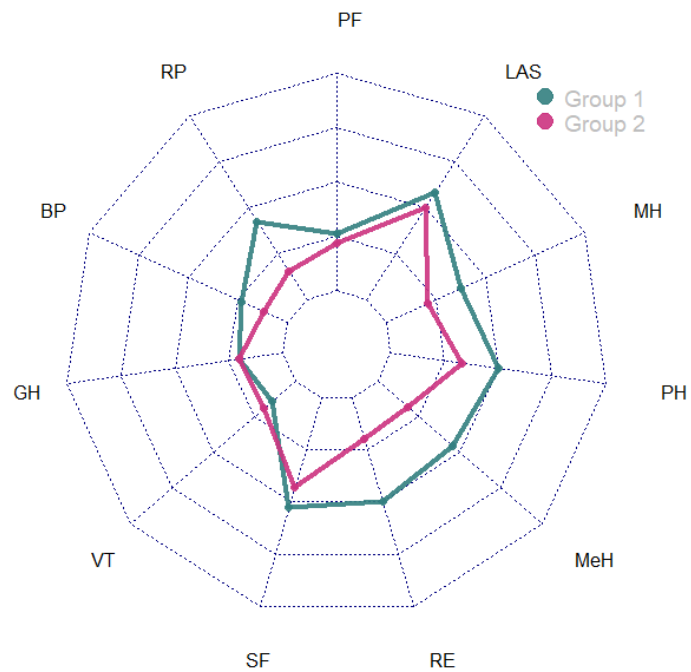


Рисунок 4.6 – Разница в показателях между группами 1 и 2 после операции [40, 42]

Анализируя результаты ЛАШ использовались значения Median. Исходя из полученных данных, можно сделать однозначный вывод, что в группах до операции различия не были значимы статистически, однако после операции показатели по ЛАШ отличались в сторону улучшения в ГР2 (Рисунок 4.7).

Таким образом, проведение хирургического лечения пациентам с ПППТ статистически значимо увеличило качество жизни в обеих группах. При этом качество жизни пациентов после паратиреоидэктомии из малого доступа оказалось выше, чем после паратиреоидэктомии из стандартного доступа по всем показателям, однако достоверное отличие отмечено по показателям GH и VT. Показатель ЛАШ пациентов, перенесших паратиреоидэктомию из малого доступа, был достоверно выше в сравнении с ЛАШ пациентов после паратиреоидэктомии из стандартного доступа по Кохеру.

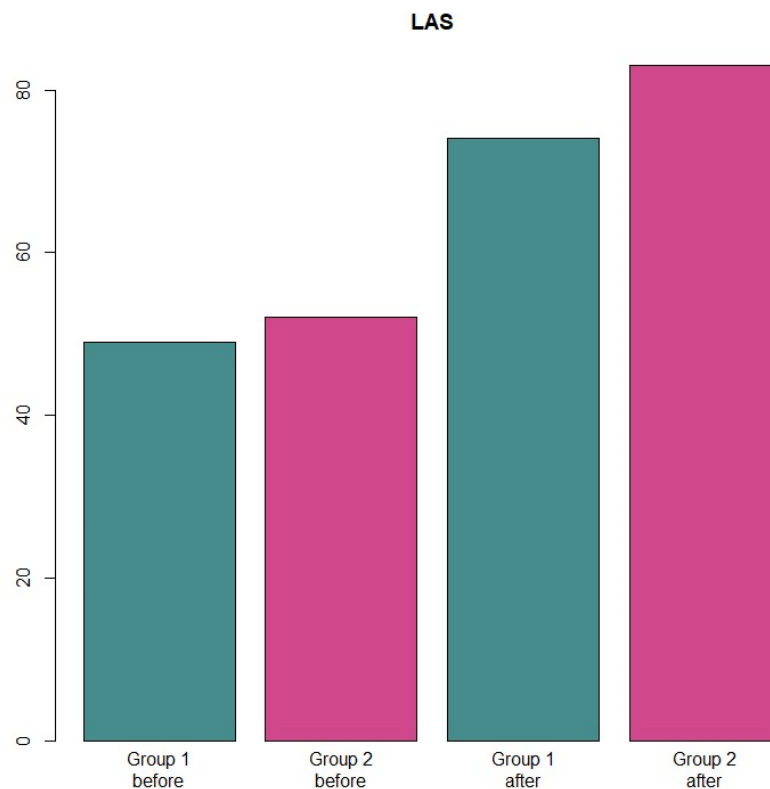


Рисунок 4.7 – Визуализация линейной аналоговой шкалы (ЛАШ) в ГР1 и ГР2 до и после операции [40, 42]

Такое улучшение показателей в целом было достигнуто благодаря минимизации операционного доступа, что повлияло на уменьшение размеров послеоперационного рубца, а также благодаря снижению времени непосредственно самой операции, исключаяющей полную ревизию всех ОЦЖ, и, как следствие, благодаря снижению проводимого наркоза пациенту. Также значительно снизилось время пребывания пациентов в стационаре, что напрямую повлияло на быструю активизацию и их возвращение к трудовой деятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – это заболевание, связанное с опухолевым или гиперпластическим изменением околощитовидных желез (ОЩЖ) с повышением уровня их секреторной активности. Поскольку ПТГ является регулятором минерального обмена, фиксируется поражение практически всех органов и систем, что в свою очередь приводит к развитию многосимптомной клинической картины, порождающей трудности в дифференциальной диагностике заболевания.

ПГПТ чаще всего выявляется спорадически из-за часто встречающегося бессимптомного варианта течения, поэтому особенно важно врачам любых специальностей прививать настороженность при выявлении неспецифичных жалоб пациентов: на быструю утомляемость, слабость, депрессию и т.п.

Исследование кальция в общей и ионизированной форме в рамках биохимического анализа крови привели к определенным изменениям в представлении истинной распространенности ПГПТ [42]. В результате такого алгоритма, основанного на лабораторно-диагностическом аспекте, было выявлено большое количество пациентов с ПГПТ, которые в виду бессимптомного течения болезни не поддавались абсолютно никакому диагностированию стандартными методами в рамках клинических исследований [41]. На этом основании заболевание ПГПТ стало определяться в качестве гораздо более распространенного по сравнению с тем, как считалось ранее в соответствии с данными по нему.

ПГПТ отличается не только разнообразием отдельных клинических проявлений, но и трудностью в плане диагностического поиска пораженных ОЩЖ, поэтому топическая диагностика является важным этапом предоперационного обследования [43, 49, 75]. Необходимо подчеркнуть факт смещения современных подходов хирургических вмешательств при лечении ПГПТ в сторону операций в малоинвазивной форме, что безусловно требует максимально точного понятия о синтопии пораженных ОЩЖ [76, 147]. Появление новых методов топической

диагностики положительно отразилось на отдаленных результатах хирургического лечения, что несомненно повысило качество жизни пациентов в целом [57, 72, 102].

В основу нашего исследования положен анализ результатов лечения 370 пациентов с аденомами ОЩЖ, находившихся в клинике факультетской хирургии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2009 по 2017 гг. включительно.

Больные были представлены 2-мя группами: в 1 группу (ГР1) вошли пациенты, получившие оперативное лечение с 2009 по 2012 гг. (включительно), оперированные из доступа по Кохеру с обязательной ревизией всех 4 ОЩЖ (n=176); во 2 группу (ГР2а) вошли пациенты, получившие оперативное лечение с 2013 по 2017 гг. (включительно), которым операция выполнялась из малого доступа и заключалась в удалении измененной ОЩЖ, как правило, без ревизии остальных ОЩЖ (n=159). В этот же период находились на лечении пациенты (n=35) (мы их рассмотрели в рамках ГР2б), которым выполнена операция из стандартного доступа из-за дискордантности результатов диагностических исследований (несовпадение заключений УЗИ и сцинтиграфии), эктопии патологически измененных ОЩЖ и наличия 2-х и более пораженных ОЩЖ.

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза ПГПТ в ГР1 – 58,90 лет и в ГР2 – 58,45 лет.

В результате сравнительного анализа по показателю пола между исследуемыми группами было обнаружено, что мужчин достоверно больше в группе 2 (p=0,044), а женщин достоверно больше в группе 1 (p=0,044). В ГР1 женщин – 94,89%, а мужчин – 5,11%. В ГР2 женщин – 89,18%, мужчин – 10,82%.

Клинические проявления в группах были выявлены у 35% пациентов (что составило n=129), у 65% (n=241) исследуемых отмечено бессимптомное течение ПГПТ. Заболевание было заподозрено случайно на амбулаторном этапе при прохождении пациентами плановой диспансеризации или профилактического осмотра у врача-эндокринолога по заболеванию ЩЖ.

Всем больным на предоперационном этапе проводилось комплексное физикальное и лабораторно-инструментальное обследование. Из лабораторных методов исследования всем пациентам проведен минимальный перечень общеклинических анализов, необходимых для госпитализации в стационарное хирургическое отделение: общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма; в качестве оценки фосфорно-кальциевого обмена проводилось биохимическое исследование крови с обязательным исследованием уровня общего и ионизированного кальция, ПТГ. Также в целях уточнения клинической формы ПГПТ у части пациентов дополнительно оценивали уровни фосфора, ЩФ, витамина 25(ОН)-D ионоселективным методом, Са в суточной моче.

Измерение Са и ПТГ проводилось на дооперационном этапе дважды, а также в раннем послеоперационном периоде ежедневно. Мониторинг этих показателей также проводился через 1 и 6 месяцев после операции и являлся основным лабораторным критерием эффективности проведенного хирургического лечения.

УЗИ ЩЖ и ОЩЖ проводилось всем пациентам в качестве основного дооперационного метода диагностики.

По данным УЗИ из 176 пациентов ГР1 у 91,5% пациентов (n=161) были выявлены характерные УЗ-признаки аденом, у 8,5% (n=15) – измененные ОЩЖ не были обнаружены. У 154 пациентов была выявлена 1 аденома ОЩЖ, у 7 пациентов – 2.

В ГР2 из 194 пациентов признаки аденомы на УЗИ были обнаружены у 181 (93,3%) пациента, из которых у 168 (92,8%) пациентов была визуализирована 1 аденома ОЩЖ, у 13 (7,2%) – 2, у 13 пациентов (6,7%) аденомы не были найдены.

Сцинтиграфия была выполнена 357 пациентам (в ГР1 – 167 пациентов, что составило 94,89%, в ГР2 – 190 пациентов, что составило 97,94%). По объективным причинам 13 пациентам исследование не было проведено: у 8 (в ГР1 – у 5, в ГР2б – у 3) из-за технических проблем, 5 (в ГР1 – 4 пациента, в ГР2б – 1 пациент) пациентов были прооперированы экстренно из-за угрозы развития гиперкальциемического криза.

Совпадение результатов, полученных при проведении ультразвукового исследования и сцинтиграфии, определяло установление топического диагноза аденомы.

Частота совпадений данных УЗИ и сцинтиграфии составила:

ГР1 – 83,2% пациентов (n=139);

ГР2 – 83,7% пациентов (n=159).

Причины дискордантности результатов были обоснованы:

– разной синтопией аденомы по данным УЗИ и сцинтиграфии: ГР1 – у 13 пациентов, ГР2б – у 18 пациентов;

– сложностью визуализации аденомы по УЗИ: ГР1 – у 15 пациентов, ГР2б – у 13 пациентов.

При расхождении результатов УЗИ и сцинтиграфии, а также при невозможности визуализации аденомы стандартными методами проводилось МСКТ с в/в контрастированием. Всего МСКТ было выполнено 59 пациентам. У 28 из них исследование позволило выявить эктопированные аденомы.

Таким образом, в ГР1 у 15 пациентов была выявлена эктопированная аденома ОЩЖ: у 7 пациентов – в верхний рог тимуса, у 6 пациентов – в параэзофагеальное пространство, у 2 пациентов – в клетчатку переднего средостения.

В ГР2б эктопия ОЩЖ наблюдалась у 13 пациентов: у 6 пациентов – в тимус, у 4 пациентов – в параэзофагеальное пространство, у 3 больных – в клетчатку переднего средостения.

В раннем послеоперационном периоде в ГР1 выявлено 4% осложнений, они были представлены 4 кровотечениями и 3 повреждениями ВГН, в ГР2а выявлено 1,5% осложнений, которые были представлены 3 кровотечениями

В раннем послеоперационном периоде ежедневно проводился мониторинг показателя уровня Ca^{2+} . Непосредственные послеоперационные результаты лечения были сопоставимы в обеих группах:

В ГР1 у 69,9% (n=123) пациентов уровень ионизированного Са в большинстве случаев не превышал 1,23 ммоль/л; у 14,2% (n=25) пациентов из ГР1 наблюдались явления гипокальциемии при уровне Ca^{2+} в пределах 0,6–1,0 ммоль/л.

У 4 пациентов из ГР1 была отмечена стойкая гипокальциемия, когда уровень ионизированного Са сохранялся длительное время ниже 1,0 ммоль/л, что, по нашему мнению, было связано с высокой травматичностью операции и нарушением кровоснабжения ОЩЖ.

В ГР2 нормакальциемия была отмечена у 76,3% (n=148) пациентов, Са ионизированный был от 1,16 до 1,2 ммоль/л; у 5,7% (n=11) пациентов этой группы наблюдались явления гипокальциемии с показателем Са²⁺ 0,9–1,0 ммоль/л. Важно отметить, что в ГР2 была отмечена меньшая частота послеоперационной гипокальциемии по сравнению с ГР1, что, по нашему мнению, было обусловлено меньшей травматичностью операции из малого доступа.

У 14,2% пациентов (n=25) в ГР1 и у 14,9% (n=29) в ГР2 сохранялся повышенный уровень ПТГ: в ГР1 – в диапазоне 77±8 пг/мл, в ГР2 – 94±2 пг/мл при нормакальциемии (в ГР1 уровень ионизированного Са составил 1,07±0,13 ммоль/л, в ГР2 – 1,13±0,05 ммоль/л). Дополнительно был исследован витамин Д, значения которого указывали на дефицит. После медикаментозной коррекции препаратами аналогов витамина D через 2 мес после начала приема зафиксировано снижение ПТГ в крови до референсных значений, ввиду чего эти пациенты были исключены из группы персистенции ПГПТ.

Таким образом, персистирующий ПГПТ мы наблюдали в ГР1 у 3 пациентов, что составило 1,70%, в ГР2 – у 6 (из них 4 пациента были из ГР2б), что составило 3,09%. Причинами персистенции ПГПТ явились:

– недостаточный объем оперативного лечения при наличии гиперплазии нескольких ОЩЖ (в ГР1 – 1 пациент, в ГР2 – 3 пациента);

– «неудачная» попытка обнаружения аденомы и получение, в связи с этим, гистологического заключения, которое указывало на удаление лимфоидной ткани (ГР1 – 2 пациент, в ГР2 – 3 пациента).

Рецидивную гиперкальциемию мы наблюдали у 4,55% пациентов в ГР1 (n=8), у 3,61% в ГР2 (n=7).

Причинами рецидива ПГПТ являлись:

– «молчащая» аденома околощитовидной железы, изначально ненакапливающая РФП и не визуализирующаяся при сцинтиграфии (ГР1 – 6 пациентов, ГР2 – 5 пациентов);

– гиперплазия ОЩЖ (ГР1 – 2 пациента, ГР2 – 2 пациента).

Проведенный с помощью метода Каплана–Майера анализ показал, что среднее время наступления рецидива в группе 1 составило $91,8 \pm 1,5$ месяца (95% ДИ: 89,0–94,7 месяца), в группе 2 – $69,9 \pm 0,8$ месяца (95% ДИ: 68,4–71,4 месяца). Зависимость наступления рецидива от исследуемой группы, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля–Кокса, была статистически незначимой ($p=0,955$).

Хирургический метод остается единственным правильным тактическим вариантом лечения больных с поставленным диагнозом ПППТ [19, 50, 55, 80, 109, 139, 169, 171, 200]. По результатам нашего исследования очевидно, что при адекватной топической диагностике (конкордантности данных УЗИ и сцинтиграфии) паратиреоидэктомия из малого доступа позволяет добиться результатов, сопоставимых с паратиреоидэктомией из стандартного доступа по Кохеру с ревизией всех ОЩЖ (частота рецидива в ГР1 и ГР2 составила 4,55% и 3,61%, частота персистенции – 1,70% и 3,09% соответственно). Использование щадящих способов хирургического лечения в виде малого доступа способствовало снижению времени самого вмешательства и госпитализации пациентов в целом (в рамках данного исследования было зафиксировано практически двухразовое снижение данных показателей). При этом также отмечено существенное улучшение показателей послеоперационного восстановления [184].

Оценивая качество жизни с помощью опросника SF-36 после операции отмечено улучшение как в первой, так и во второй группе. При этом достоверное отличие в лучшую сторону по показателям GH и VT фиксировалось у пациентов, которые были оперированы из малого доступа (ГР2). Кроме всего прочего, было доказано превышение показателя ЛАШ у пациентов ГР2.

Полученные результаты настоящего исследования, которые показывают более высокие показатели качества жизни, отражают современные тенденции к

использованию органосохраняющих хирургических вмешательств, что, несомненно, доказывает их дальнейшую перспективность [152, 166].

ВЫВОДЫ

1. Оптимальный алгоритм в топической диагностике ПГПТ включает в себя УЗ-исследование и сцинтиграфию с ^{99m}Tc -технетрилом. При дискордантности этих исследований показано КТ с в/в контрастированием. Общая эффективность комплексной топической диагностики составила 98%.

2. Паратиреоидэктомия из малого доступа сопряжена с меньшим травматизмом и достоверно меньшей частотой интраоперационных осложнений (повреждение ВГН, кровотечение) по сравнению с операцией из доступа по Кохеру. Зафиксирована аналогичность между отдаленными результатами ПТЭ из стандартного и малого доступов (частота рецидива в ГР1 и ГР2 составила 4,55% и 3,61%, а частота персистенции – 1,70% и 3,09% соответственно).

3. Проведение хирургического лечения пациентам с ПГПТ статистически значимо повысило качество жизни как в первой, так и во второй группе. При этом достоверное отличие в лучшую сторону по показателям GH и VT фиксировалось у пациентов, которые были оперированы из малого доступа (ГР2). Также было доказано превышение показателя ЛАШ у пациентов ГР2.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Минимальный объем топической диагностики при ПГПТ должен включать УЗИ и сцинтиграфию ОЩЖ.
2. При дискордантности данных УЗИ и сцинтиграфии в топической диагностике показано КТ с в/в контрастированием.
3. При расхождении дооперационных данных с результатами интраоперационной ревизии показано интраоперационное УЗИ.
4. В комплексном обследовании пациентов с ПГПТ должно входить исследование витамина Д.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ЛЭК – локальный этический комитет
- ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
- ОЩЖ – околощитовидная железа
- ЩЖ – щитовидная железа
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- МСКТ с к/у – мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
- ЖКБ – желчно-каменная болезнь
- Са²⁺ – ионизированный кальций
- Са общий – кальций общий
- ПТГ – паратиреоидный гормон (паратгормон)
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- РФП – радиофармпрепарат
- ВЯВ – внутренняя яремная вена
- НПВ – нижняя полая вена
- МПК – минеральная плотность костной ткани
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- ВГН – возвратный гортанный нерв
- МIVAP – минимально инвазивная видеоассистированная паратиреоидэктомия (minimally invasive video-assisted parathyroidectomy)
- ПТЭ – паратиреоидэктомия
- ИЛФ – интерстициальная лазерная фотокоагуляция
- SF-36 – SF-36 Health Status Survey
- EQ-5D – EuroQol-5D
- PAS – The Panic and Agoraphobia Scale

МЭН1 – синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа

ГР1 – группа 1

ГР2а – группа 2а

ГР2б – группа 2б

ЩФ – щелочная фосфатаза

25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D, кальцидиол

Ca_{в сут.моче} – кальций в суточной моче

P – фосфор

99mTc-sestamibi/99mTc-MIBI – метокси-изобутил-изонитрил (технетрил)

МСКТ ОГК с к/у – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ПК – персональный компьютер

ЛАШ – линейная аналоговая шкала

PF – Physical Functioning – физическое функционирование

RP – Role-Physical Functioning – ролевая деятельность

BP – Bodily pain – телесная боль

GH – General Health – общее здоровье

VT – Vitality – жизнеспособность

SF – Social Functioning – социальное функционирование

RE – Role-Emotional – эмоциональное состояние

MeH – Mental Health – психическое здоровье

PH – физический компонент здоровья

MH – психологический компонент здоровья

НЩА – нижняя щитовидная артерия

ВЩА – верхняя щитовидная артерия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алаев, Д. С. Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе / Д. С. Алаев, И. В. Котова. – Текст : непосредственный // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 28. – С. 58-60. – doi:10.18786/2072-0505-2013-28-58-60
2. Алаев, Д. С. Персистирующий первичный гиперпаратиреоз (клиническое наблюдение) / Д. С. Алаев, И. В. Котова. – Текст : непосредственный // Альманах клинической медицины. – 2012. – № 26. – С. 56-59.
3. Александров, Ю. К. Верификация патологических изменений околощитовидных желез по результатам определения уровня паратиреоидного гормона в аспирационном материале / Ю. К. Александров, С. Н. Пампутис, Ю. Н. Патрунов. – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 5. – С. 40-44.
4. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) / Н. Г. Мокрышева, Л. Я. Рожинская, Е. В. Перетокина [и др.]. – Текст : непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 5. – С. 16-20. – doi: 10.14341/Probl201258516-20
5. Анкеты, опросники и тесты, используемые в реабилитационной медицине / Под ред. Е. М. Беленковой. – Москва, 2002. – Текст : непосредственный.
6. Апробация и валидация русской версии опросника для оценки качества жизни у больных первичным гиперпаратиреозом – RHRQoL / И. Н. Гладкова, В. Ф. Русаков, Р. А. Черников [и др.]. – Текст : непосредственный // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 1. – С. 41-51. – doi: 10.14341/probl12714
7. Артемова, А. М. Сравнительная оценка методов топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе / А. М. Артемова // Тезисы докладов Международного научного форума «Патология паращитовидных желез: современные подходы к диагностике и лечению». – Санкт-Петербург, 2010. – С. 36-37. – Текст : непосредственный.
8. Баранова, И. А. Первичный гиперпаратиреоз: заболеваемость, клиническая картина и лечение в Архангельской области: автореф. дис. ... канд.

мед. наук: 14.01.02 / Баранова Ирина Александровна; [Место защиты: Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии]. – Москва, 2020. – 9 с. – Текст : непосредственный.

9. Возможности ультразвукового исследования на этапе хирургического лечения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом / Ю. К. Александров, С. Н. Пампутис, Ю. Н. Патрунов [и др.]. – Текст : непосредственный // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. – № 1. – С. 16-23.

10. Вопросы диагностики и хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом / И. В. Макаров, Р. А. Галкин, Н. А. Прокофьева [и др.]. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы эндокринной хирургии. – 2018. – С. 194-200.

11. Гиперкальциемический криз. Методические рекомендации / А. П. Калинин, М. И. Балаболкин, В. С. Лукьянчиков [и др.]. – Москва : МОНКИ, 1990. – 25 с. – Текст : непосредственный.

12. Диагностическая точность МСКТ в выявлении новообразований парашитовидной железы при первичном гиперпаратиреозе / Т. С. Придвижкина, Ю. В. Карелина, К. Ю. Новокшенов [и др.]. – Текст : непосредственный // Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов. Конгресс российской ассоциации радиологов. Материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 275-276.

13. Изменение костей при первичном гиперпаратиреозе: пособие для врачей / А. П. Калинин, И. В. Котова, О. П. Богатырев [и др.]. – Москва : МОНКИ, 2011. – 27 с. – Текст : непосредственный.

14. Калинин, А. П. Первичный гиперпаратериоз / А. П. Калинин, Д. Н. Нурманбетов, В. С. Лукьянчиков. – Бишкек: Илим, 1992. – 242 с. – Текст : непосредственный.

15. Качество жизни пациентов с первичным гиперпаратиреозом после хирургического лечения / Т. П. Никитина, И. Н. Гладкова, В. Ф. Русаков [и др.]. – Текст : непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 1. – С. 27-39. – doi: 10.14341/probl12825

16. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия / Н. Г. Мокрышева, А. К. Еремкина, С. С. Мирная [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – № 4. – С. 94-124.

17. Когнитивные нарушения при первичном гиперпаратиреозе / Н. Г. Мокрышева, Ю. А. Крупинова, Е. Е. Бибик [и др.]. – Текст : непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 1. = С. 103-108.

18. Колобанов, А. А. Хирургическая тактика при первичном гиперпаратиреозе: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Колобанов Андрей Александрович; [Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова]. – Ярославль, 2018. – 138 с. – Текст : непосредственный.

19. Комплексный подход при хирургическом лечении больных с первичным гиперпаратиреозом / Д. Д. Долидзе, Р. Б. Мумладзе, А. В. Варданян [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндокринная хирургия. – 2013. – № 3. – С. 41-47.

20. Костные проявления первичного гиперпаратиреоза / Т. Л. Каронова, Л. Г. Яневская, К. А. Погосян [и др.]. – Текст : непосредственный // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – № 2. – С. 65.

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

22. Лопатникова, Е. Н. Дифференциальная диагностика образований шеи / Е. Н. Лопатникова, С. Н. Пампутис. – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2015 – № 4 (2). – С. 74-78.

23. Макаров, И. В. Гиперпаратиреоз: диагностика и хирургическое лечение / И. В. Макаров, Р. А. Галкин, Д. А. Хохлова. – Текст : непосредственный // Харизма моей хирургии. – 2018. – С. 444-447.

24. Макаров, И. В. Способ верификации первичного гиперпаратиреоза / И. В. Макаров, Н. А. Прокофьева. – Текст : непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 115-118.

25. Малеев, Ю. В. Топографо-анатомическое обоснование оперативных вмешательств в передней области шеи: рационализация хирургических подходов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Малеев Юрий Валентинович; [Место защиты: Воронеж. гос. мед. акад. им. Н.Н. Бурденко]. – Воронеж, 2010. – 48 с. – Текст : непосредственный.

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

27. Мамедова, Е. О. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста / Е. О. Мамедова, Н. Г. Мокрышева, Л. Я. Рожинская. – Текст : непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 163-169.

28. Марков, И. Н. Почечная форма гиперпаратиреоза / И. Н. Марков. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 1980. – № 12. – С. 31-36.

29. Меньков, А. В. Наш опыт и нерешенные вопросы хирургического лечения пациентов с сочетанием первичного гиперпаратиреоза и узловых образований щитовидной железы / А. В. Меньков, Е. С. Курова, К. А. Гошадзе. – Текст : непосредственный // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 292-297.

30. Миниинвазивная видеоассистированная паратиреоидэктомия при первичном гиперпаратиреозе / И. А. Курганов, С. И. Емельянов, Д. Ю. Богданов [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2017. – № 7. – С. 33-39. – doi:10.17116/hirurgia2017733-39

31. Мини-инвазивные технологии в хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза / А. А. Знаменский, Т. И. Шпажникова, Е. Д. Осминская [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные аспекты хирургической

эндокринологии: Материалы XX Российского симпозиума. – Казань, 2012. – С. 117-121.

32. Митькова, В. В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В. В. Митькова // Эхография околощитовидных желез. – Москва : Видар, 1997. – Т. 4. – С. 119-131.

33. Мокрышева, Н. Г. Генетические детерминированные формы первичного гиперпаратиреоза: сложности диагностики и ведения / Н. Г. Мокрышева; Российская академия наук, Отделение медицинских наук. – Москва : НИСО РАН, 2019. – 5 с. – ISBN 978-5-907036-72-7. – Текст : непосредственный.

34. Мокрышева, Н. Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз / Н. Г. Мокрышева. – Москва : МИА, 2019. – 444 с. – ISBN 978-5-907098-25-1. – Текст : непосредственный.

35. Мокрышева, Н. Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.02 / Мокрышева Наталья Георгиевна; ФГУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ. – Москва, 2011. – 253 с. – Текст : непосредственный.

36. Неотложные операции в паратиреоидной хирургии / А. П. Калинин, И. В. Котова, Т. А. Бритвин [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 277-282.

37. Новик, А. А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова, П. Кайнд. – Санкт-Петербург: Элби, 1999. – 140 с. – Текст : непосредственный.

38. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова; под. ред. акад. РАН Ю. А. Шевченко. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : Издательство Национального медикохирургического центра им Н.И. Пирогова, 2021. – 664 с. – Текст : непосредственный.

39. Нурманбетов, Д. Н. Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза / Д. Н. Нурманбетов. – Текст : непосредственный // Здоровоохранение Киргизии. – 1986. – № 5. – С. 55-58.

40. Огородников, А. В. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза из стандартного и малого доступов / А. В. Огородников, С. С. Харнас. – Текст : непосредственный // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 88–95. – doi:10.33029/2308-1198-2021-9-4-88-95.

41. Огородников, А. В. Отдаленные результаты хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза / А. В. Огородников, С. С. Харнас, Л. И. Ипполитов. – Текст : непосредственный // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 4 (68). – С. 40-42. – doi:10.25789/YMJ.2019.68.09.

42. Огородников, А. В. Оценка качества жизни пациентов после паратиреоидэктомии из стандартного и малого доступов / А. В. Огородников, С. С. Харнас. – Текст : непосредственный // Проблемы Эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 40-48. – doi:10.14341/probl12735

43. Огородников, А. В. Современные подходы к лечению первичного гиперпаратиреоза (обзор литературы) / А. В. Огородников, С. С. Харнас, К. Г. Романова. – Текст : непосредственный // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – Т. 19, № 5-6. – С. 44-48.

44. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза / А. И. Корнев, П. С. Ветшев, С. П. Паша [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы 16-го (XVI) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Саранск, 2007. – С. 121-122.

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

46. Опыт визуализации паращитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с хронической болезнью почек методами сонографии и сцинтиграфии / О. А. Дегтерева, А. В. Смирнов, В. А. Добронравов [и др.]. – Текст : непосредственный // Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов. Конгресс российской ассоциации радиологов. Материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 94-96.

47. Опыт хирургического лечения больных с гиперпаратиреозом / И. В. Макаров, А. Ю. Сидоров, И. С. Копосов [и др.]. – Текст : непосредственный // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 3 (45). – С. 62-63.

48. Оралов, Д. В. Топическая диагностика и хирургическое лечение при первичном гиперпаратиреозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Оралов Дмитрий Владимирович; [Место защиты: Ярослав. гос. мед. акад.]. – Ярославль, 2012. – 26 с. – Текст : непосредственный.

49. Особенности диагностики первичного гиперпаратиреоза / Т. А. Киселева, Ф. В. Валеева, Е. В. Девицкая [и др.]. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2018. – № 7-2. – С. 136-138.

50. Особенности хирургического лечения больных с первичным гиперпаратиреозом / Д. Д. Долидзе, Р. Б. Мумладзе, Г. В. Рябинская [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – № 1 (7) – С. – 131-134.

51. Павлов, А. Ю. Диагностика первичного гиперпаратиреоза у больных коралловидным нефролитиазом / А. Ю. Павлов, Б. С. Гусев, Л. П. Никитинская. – Текст : непосредственный // Урология и нефрология. – 1983. – № 4. – С. 8-13.

52. Пампутис, С. Н. Первичный гиперпаратиреоз: комплексная диагностика, оперативное лечение и ведение послеоперационного периода / С. Н. Пампутис, Е. Н. Лопатникова. – Ярославль: Литера, 2018. – 239 с. – ISBN 978-5-9906573-6-6. – Текст : непосредственный.

53. Парамониторинг и нейромониторинг в малоинвазивной хирургии околощитовидных желез / П. Н. Ромащенко, Н. А. Майстренко, Д. С.

Криволапов [и др.]. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 157-161.

54. Паша, С. П. Радионуклидная диагностика / С. П. Паша, С. К. Терновой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. 2008. – 208 с. – Текст : непосредственный.

55. Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов; Ассоциация эндокринных хирургов. – Москва, 2020. – 110 с. – Текст : непосредственный.

56. Первичный гиперпаратиреоз: (диагностика, дифференциальный диагноз, лечение): учебное пособие для обучающихся по направлению подготовки специалитета "Лечебное дело" / Министерство образования и науки Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Петрозаводский государственный университет; [составители: Т. И. Кулагина, И. И. Польская]. – Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2018. – 38 с. – ISBN 978-5-8021-3313-2. – Текст : непосредственный.

57. Первичный гиперпаратиреоз: анализ клинического случая / Л. М. Фархутдинова, С. Ю. Мохаммад, И. М. Ямаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндокринная хирургия. – 2020. – № 2. – С. 21-24.

58. Первичный гиперпаратиреоз: проблемы диагностики и лечения. клиническое наблюдение / М. Ю. Рассуллина, Т. В. Веревкина, А. А. Гмыря [и др.]. – Текст : непосредственный // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере. – 2019. – С. 65-70.

59. Почечная форма первичного гиперпаратиреоза. Учебное пособие / М. Ф. Трапезникова, А. П. Калинин, Р. С. Тишенина [и др.]. – М.: МОНИКИ – 1997. – 14 с. – Текст : непосредственный.

60. Пояркова, В. О. Нейрокогнитивные аспекты гиперпаратиреоза / В. О. Пояркова, Г. Е. Рунова, В. В. Фадеев. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, — № 1. – С. 7-11.

61. Применение технетрила-99тс для топической диагностики первичного гиперпаратиреоза / Н. Н. Голохвастов, Г. В. Рыбаков, Л. А. Дмитриева [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные аспекты хирургической

эндокринологии. Материалы 6-го (VIII) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Саранск, 1997. – С. 78-81.

62. Прокофьева, Н. А. Усовершенствование диагностики первичного гиперпаратиреоза / Н. А. Прокофьева, И. В. Макаров, Р. А. Галкин. – Текст : непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 104-108.

63. Результаты морфологического исследования паращитовидных желез на аутопсийном материале / В. С. Боташева, А. Б. Эльканова, М. В. Компонеец [и др.]. – Текст : непосредственный // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 9-12.

64. Роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в диагностике патологии паращитовидных желез / Д. К. Фомин, О. А. Борисова, А. А. Назаров [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник РНЦРР Минздрава России. – 2014. – № 2. – С. 5.

65. Романчишен, А. Ф. Бессимптомные аденомы околощитовидных желез / А. Ф. Романчишен, З. С. Матвеева. – Текст : непосредственный // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XIII (XV) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. – Рязань, 2005. – С. 293-295.

66. Ромащенко, П. Н. Новый уровень доказательности и безопасности в хирургии околощитовидных / П. Н. Ромащенко. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии имени ИИ Грекова. – 2020. – Т. 179, № 1. – С. 58-62.

67. Сапожникова, И. Е. Клинические характеристики пациентов с различными формами гиперпаратиреоза / И. Е. Сапожникова, Т. П. Веденская. – Текст : непосредственный // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 1 (61). – С. 17-22.

68. Сапожникова, И. Е. Особенности клинического течения первичного гиперпаратиреоза / И. Е. Сапожникова. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 51-54.

69. Сложный случай первичного гиперпаратиреоза в клинической практике / С. Н. Стяжкина, А. В. Леднева, А. Ш. Назмиева [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник ВолГМУ. – 2020. – № 2 (74). – С. 84-86.

70. Случай первичного гиперпаратиреоза / И. Г. Цветкова, Н. О. Милая, А. В. Ларева [и др.]. – Текст : непосредственный // Молодежь и медицинская наука: Материалы VII Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием / Редколлегия: М. Н. Калинкин [и др.]. – Тверь, 2019. – С. 622-625.

71. Случай первичного гиперпаратиреоза / М. Е. Рамазанов, Р. Б. Базарбекова, А. К. Досанова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник КазНМУ. – 2021. – № 3. – С. 195-197.

72. Современные аспекты диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза / И. В. Котова, И. А. Казанцева, А. Н. Гадзыра [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XIX Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. – Челябинск, 2010. – С. 168-169.

73. Современный подход к диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза / П. С. Ветшев, А. Ю. Дрожжин, В. А. Животов [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2019. – № 6. – С. 26-34. – doi: 10.17116/hirurgia201906126. PMID: 31317938.

74. Сравнительные аспекты диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза / М. Ф. Заривчацкий, С. А. Блинов, Т. Ю. Кравцова [и др.]. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 141-144.

75. Токарева, И. Н. Клинический случай пациента с первичным гиперпаратиреозом / И. Н. Токарева, А. С. Судницына, Э. М. Азисова. – Текст : непосредственный // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7, № 2. – С. 26-28.

76. Трудности в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза / К. С. Выродов, О. И. Архипов, А. Г. Бондаренко [и др.]. – Текст

: непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 9. – С. 20-22.

77. Трудности и ошибки в хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза: пособие для врачей / А. П. Калинин, И. В. Котова, О. П. Богатырев [и др.]. – Москва : МОНИКИ – 2010. – 26 с. – Текст : непосредственный.

78. Тумасова, С. А. Случай поздней диагностики смешанной формы первичного гиперпаратиреоза / С. А. Тумасова. – Текст : непосредственный // 73-я Итоговая научная конференция студентов Ростовского государственного медицинского университета. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 79-81.

79. Фексон, Э. Г. Клинико-биохимические параллели при различных формах первичного гиперпаратиреоза / Э. Г. Фексон, Р. С. Тишенина, Л.И. Подобедова. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 1989. – № 9. – С. 92-96.

80. Хирургическое лечение и альтернативные (малоинвазивные) методы терапии первичного гиперпаратиреоза: пособие для врачей / А. П. Калинин, И. В. Котова, Т. А. Бритвин [и др.] – Москва, 2015. – С. 14. – Текст : непосредственный.

81. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, Г. Х. Мусаев [и др.]; [Министерство здравоохранения Российской Федерации, Государственные бюджетные образовательные учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова]. – М.: Практическая медицина, 2017. – 95 с. – ISBN 978-5-98811-386-7. – Текст : непосредственный.

82. Холупко, Н. В. Первичный гиперпаратироз: классификация, диагностика, дифференциальная диагностика, принципы лечения / Н. В. Холупко, Я. Л. Навменова, Е. Н. Ващенко. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2019. – 22 с. – Текст : непосредственный.

83. Частный случай поздней диагностики первичного гиперпаратиреоза / В. В. Трошина, Н. В. Латкина, Е. О. Мамедова [и др.]. – Текст : непосредственный // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 95-100.

84. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза / Л. Г. Ростомян, Л. Я. Рожинская, Н. Г. Мокрышева [и др.]. – Текст : непосредственный // Лечащий Врач. – 2010. – № 11. – С. 50.

85. ^{99m}Tc -tetrofosmin parathyroid imaging patients with primary hyperparathyroidism (see comments) / Y. Hiromatsu, M. Ishibashi, H. Nishida [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Internal Medicine. – 2000. – Vol. 39 (2). – P. 101-106.

86. A comparison of 10 MHz ultrasound and ^{201}Tl / ^{99m}Tc -technetium-subtraction scanning in primary hyperparathyroidism / S. J. Gallacher, P. Kelly, J. Shand [et al.]. – Текст : непосредственный // Postgraduate Medical Journal. – 1993. – Vol. 69 (8). – P. 376-380.

87. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium – ^{99m}Tc sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism / C. Y. Lo, B. H. Lang, W. F. Chan [et al.]. – Текст : непосредственный // American Journal of Surgery. – 2007. – Vol. 193 (12). – P. 155-159.

88. AACE/AAES Task force on primary hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism // Endocrine Practice. – 2005. – Vol. 11 (1). – P. 49-54. – doi: 10.4158/EP.11.1.49.

89. Adami, S. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe / S. Adami, C. Marcocci, D. Gatti. – Текст : непосредственный // Journal of Bone and Mineral Research. – 2002. – Vol. 17 (2). – P. 18-23.

90. Agarwal, V. Primary Hyperparathyroidism: A Case Report / V. Agarwal. – Текст : непосредственный // Saudi J Med. – 2021. – Vol. 6, № 10. – P. 322-324.

91. Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy / L. Richert, A. Trombetti, F. R. Herrmann [et al.]. – Текст : непосредственный // Swiss Med Wkly. – 2009. – Vol. 139, № 27-28. – P. 400-404.

92. Almquist, M. Undertreatment of Primary Hyperparathyroidism / M. Almquist, M. Nilsson. – Текст : непосредственный // JAMA Surg. – 2021. – Vol. 156 (4). – P. 342. – doi: 10.1001/jamasurg.2020.6239
93. An Approach to a Patient With Primary Hyperparathyroidism and a Suspected Ectopic Parathyroid Adenoma / C. Glasgow, E. Y. C. Lau, L. Aloj [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Endocrinol Metab. – 2022. – Vol. 107(6). – P. 1706-1713. – doi: 10.1210/clinem/dgac024
94. Babwah, F. Normocalcaemic primary hyperparathyroidism: a pragmatic approach / F. Babwah, H. N. Buch. – Текст : непосредственный // J Clin Pathol. – 2018. – Vol. 71 (4). – P. 291-297. – doi: 10.1136/jclinpath-2017-204455
95. Bilezikian, J. P. Primary Hyperparathyroidism / J. P. Bilezikian. – Текст : непосредственный // J Clin Endocrinol Metab. – 2018. – Vol. 103(11). – P. 3993-4004. – doi: 10.1210/jc.2018-01225
96. Broadus, A. E. Primary hyperparathyroidism viewed as a bihormonal disease process / A. E. Broadus. – Текст : непосредственный // Mineral and Electrolyte Metabolism. – 1982. – Vol. 8 (3). – P. 199-214.
97. Case-control study of primary hyperparathyroidism in juvenile vs. adult patients / M. Jovanovic, I. Paunovic, V. Zdravkovic [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2020. – Vol. 131. – P. 109895. – doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109895.
98. Caton, N. L. Quality of life improvement following parathyroid surgery: A preliminary 3-year review of 56 patients from a single surgical centre / N. L. Caton, N. Choudhury. – Текст : непосредственный // Clinical Otolaryngology. – 2019. – Vol. 44, № 3. – P. 396-401.
99. Changes in Imaging Utilization for Primary Hyperparathyroidism / M. N. Abraham, P. J. Abraham, B. Lindeman [et al.] // The American Surgeon. – 2022. – P. 00031348221074248.
100. Chiavistelli, S. Does calcium intake influence the development of primary hyperparathyroidism / S. Chiavistelli, J. Bilezikian. – Текст : непосредственный // IBMS BoneKEy. – 2013. – Vol. 10. – P. 314.

101. Christensen, J. W. Changes in quality of life 6 months after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / J. W. Christensen. – Текст : непосредственный // Endocrine connections. – 2022. – Vol. 11, № 3. = Article ID: e210630.

102. Christensen, J. W. Locating hyperfunctioning parathyroid glands using 11C-choline PET/CT: an inter-and intra-observer variation study / J. W. Christensen. – Текст : непосредственный // European journal of hybrid imaging. – 2021. – Vol. 5, № 1. – P. 1-12.

103. Clark, O. H. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism / O. H. Clark. – Текст : непосредственный // Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. – 1995. – Vol. 6. – P. 1-16/

104. Clarke, B. L. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism / B. L. Clarke. – Текст : непосредственный // Front Horm Res. – 2019. – Vol. 51. – P. 13-22. – doi: 10.1159/000491035

105. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual phase 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy / W. C. Lavelly, S. Goetze, K. P. Friedman [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Nuclear Medicine. – 2007. – Vol. 48 (7). – P. 1084-1089. – doi: 10.2967/jnumed.107.040428.

106. Concise parathyroid ectomy: The impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay / S. E. Carty, M. J. Worsey, M. A. Virji [et al.]. – Текст : непосредственный // Sugery. – 1997. – Vol. 122 (6). – P. 1107-1116. – doi: 10.1016/s0039-6060(97)90215-4.

107. Cusano, N. E. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism / N. E. Cusano, C. Cipriani, J. P. Bilezikian. – Текст : непосредственный // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2018. – Vol. 32(6). – P. 837-845. – doi: 10.1016/j.beem.2018.09.009

108. Development of a new tool for assessing Health-Related Quality of Life in patients with primary hyperparathyroidism / S. M. Webb, M. Puig-Domingo, C. Villabona [et al.]. – Текст : непосредственный // Health Qual Life Outcomes. – 2013. – Vol. 11 (1). – P. 97. – doi:10.1186/1477-7525-11-97

109. Early neurocognitive improvements following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / S. Shah-Becker, J. Derr, B. S. Oberman [et al.]. – Текст : непосредственный // *The Laryngoscope*. – 2018. – Vol. 128, № 3. – P. 775-780.

110. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism / F. de Lucia, S. Minisola, E. Romagnoli [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2013. – Vol. 36. – P. 123-126. – doi:10.3275/8455

111. Effect of Surgery Versus Observation: Skeletal 5-Year Outcomes in a Randomized Trial of Patients With Primary HPT (the SIPH Study) / K. Lundstam, A. Heck, K. Godang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2017. – Vol. 32 (9). – P. 1907-1914.

112. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in tayside, Scotland, UK / N. Yu, P. T. Donnan, M. J. Murphy [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clinical Endocrinology*. – 2009. – Vol. 71. – P. 485-493. – doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x

113. Eslamy, H. K. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT / H. K. Eslamy, H. A. Ziessman. – Текст : непосредственный // *Radiographics*. – 2008. – Vol. 28 (5). – P. 1461-1476. – doi: 10.1148/rg.285075055.

114. Familial and Hereditary Forms of Primary Hyperparathyroidism / F. Cetani, F. Saponaro, S. Borsari [et al.]. – Текст : непосредственный // *Front Horm Res*. – 2019. – Vol. 51. – P. 40-51. – doi: 10.1159/000491037

115. Farkhutdinova, L. M. Primary hyperparathyroidism: case report / L. M. Farkhutdinova. – Текст : непосредственный // *Endocrine surgery*. – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 21-24.

116. Ferlin, G. Preoperative ultrasound and thallium subtraction scintigraphy / G. Ferlin. – Текст : непосредственный // *Acta Cytologica*. – 1983. – Vol. 28 (4). – P. 187-194.

117. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism / F. Tassone, L. Gianotti, I. Emmolo [et al.]. – Текст :

непосредственный // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – Vol. 94 (11). – P. 4458-4461. – doi: 10.1210/jc.2009-0587

118. Goldstein, R. E. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy / R. E. Goldstein, W. H. Martin, K. Richards. – Текст : непосредственный // *Minerva Chirurgica*. – 2003. – Vol. 58 (3). – P. 269-279.

119. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop / J. P. Bilezikian, M. L. Brandi, R. Eastell [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – Vol. 99 (10). – P. 3561-3569. – doi: 10.1210/jc.2014-1413

120. Hassan-Smith, Z. K. Mild primary hyperparathyroidism-to treat or not to treat? / Z. K. Hassan-Smith, S. Criseno, N. J. L. Gittoes. – Текст : непосредственный // *Br Med Bull*. – 2019. – Vol. 129 (1). – P. 53-67. – doi: 10.1093/bmb/ldy042.

121. Health-related quality of life improves 1 year after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A prospective cohort study / H. Ejlsmark-Svensson, T. Sikjaer, S. M. Webb [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2019. – Vol. 90 (1). – P. 184-191. – doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13865>.

122. Hedback, G. Recurrence of hyperparathyroidism, along-term follow – up after surgery for primary hyperparathyroidism / G. Hedback, A. Oden. – Текст : непосредственный // *European Journal Endocrinology*. – 2003. – Vol. 148 (5). – P. 413-421.

123. Hughes, D. T. Is it time to redefine cure after parathyroidectomy? / D. T. Hughes, D. F. Schneider. – Текст : непосредственный // *Surgery*. – 2020. – Vol. 167, № 1. – P. 166-167.

124. Hyperparathyroidism / J. P. Bilezikian, L. Bandeira, A. Khan [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391 (10116). – P. 168-178. – doi: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7

125. Impact of adenoma weight and ectopic location of parathyroid adenoma on localization study results / Y. Erbil, U. Barbaras, M. Tukenmez [et al.]. – Текст : непосредственный // *World Journal of Surgery*. – 2008. – Vol. 32 (3). – P. 566-571.

126. Impact on Quality of Life After Parathyroidectomy for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism / B. Vadhwana, C. Currow, D. Bowers [et al.]. – Текст : непосредственный // J Surg Res. – 2021. – Vol. 261. – P. 139-145. – doi: 10.1016/j.jss.2020.12.023

127. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population / M. W. Yeh, P. H. Ituarte, H. C. Zhou [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2013. – Vol. 98. – P. 1122-1129. – doi:10.1210/jc.2012-4022

128. Incidence of primary hyperparathyroidism in rochester, minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease / R. Wermers, S. Khosla, E. J. Atkinson [et al.]. – Текст : непосредственный // J Bone Miner Res. – 2006. – Vol. 21 (1). – P. 171-177. – doi:10.1359/JBMR.050910

129. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism / H. Yamashita, S. Noguchi, S. Uchino [et al.]. – Текст : непосредственный // European Journal of Endocrinology. – 2003. – Vol. 148 (6). – P. 597-602. – doi: 10.1530/eje.0.1480597

130. Insogna, K. L. Primary hyperparathyroidism / K. L. Insogna. – Текст : непосредственный // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379, № 11. – P. 1050-1059.

131. Interest of video-assisted minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism / R. Garrel, M. Bartolomeo, M. Makeieff [et al.]. – Текст : непосредственный // European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases. – 2016. – Vol. 133. – P. 247-251. – doi:10.1016/j.anorl.2016.03.007

132. Johnson, N. A. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism / N. A. Johnson, M. E. Tublin, J. B. Ogilvie. – Текст : непосредственный // American Journal of Roentgenology. – 2007. – Vol. 188 (6). – P. 1706-1715. – doi: 10.2214/AJR.06.0938.

133. Kairys, J. C. Surgeon – performed ultrasound for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism / J. C. Kairys,

C. Daskalakis, R. J. Weigel. – Текст : непосредственный // World Journal Surgeon. – 2006. – Vol. 30 (5). – P. 1658-1663.

134. Kaplan, E. L. Primary hyperparathyroidism in the 1990. Choice of surgical procedures for this disease / E. L. Kaplan, T. Yashiro, G. Salti. – Текст : непосредственный // Annals of Surgery. – 1992. – Vol. 21 (54). – P. 300-317.

135. Karachentsev, Y. I. Diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism (20 years of own experience and literature review) / Y. I. Karachentsev. – Текст : непосредственный // International journal of endocrinology (Ukraine). – 2021. – Vol. 17, № 5. – P. 377-384.

136. Khan, K. A. Primary Hyperparathyroidism Masquerading as Rickets / K. A. Khan, S. U. Qureshi. – Текст : непосредственный // J Coll Physicians Surg Pak. – 2019. – Vol. 29(9). – P. 891-894. – doi: 10.29271/jcpsp.2019.09.891.

137. Kim, C. K. Sestamibi scintigraphy and ultrasound in primary hyperparathyroidism / C. K. Kim, R. S. Haber. – Текст : непосредственный // Endocrine surgery. – 2004. – Vol. 18. – P. 231-242.

138. Kim, S. J. Sporadic Primary Hyperparathyroidism / S. J. Kim, D. M. Shoback. – Текст : непосредственный // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2021. – Vol. 50 (4). – P. 609-628. – doi: 10.1016/j.ecl.2021.07.006.

139. Köberle, R. Primärer Hyperparathyreoidismus [Primary hyperparathyroidism] / R. Köberle, C. F. Bendik. – Текст : непосредственный // Ther Umsch. – 2020. – Vol. 77 (9). – P. 433-440. – doi: 10.1024/0040-5930/a001215.

140. Laird, A. M. Minimally Invasive Parathyroidectomy Versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism / A. M. Laird S. K. Libutti. – Текст : непосредственный // Surgical Oncology Clinics. – 2016. – Vol. 25 (1). – P. 103-118. – doi: 10.1016/j.soc.2015.08.012.

141. Liu, J. Y. Neuropsychologic changes in primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy from a dual-institution prospective study / J. Y. Liu. – Текст : непосредственный // Surgery. – 2021. – Vol. 169, № 1. – P. 114-119.

142. Lorenz, K. Chirurgie des Hyperparathyreoidismus / K. Lorenz, C. Pfeiffer. – Текст : непосредственный // Der Nuklearmediziner. – 2020. – Vol. 43, № 03. – P. 249-256.
143. Lorenz, K. Diagnostik und Therapie des persistierenden und rezidivierenden primären Hyperparathyreoidismus / K. Lorenz, M. Elwerr, R. Schneider. – Текст : непосредственный // Viszeral-und Allgemeinchirurgie. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2022. – P. 1-14.
144. Lorenz, K. Intraoperative Parathormonmessung bei Hyperparathyreoidismus / K. Lorenz, R. Schneider, M. Elwerr. – Текст : непосредственный // Der Chirurg. – 2020. – Vol. 91, № 6. – P. 448-455.
145. Lucas, R. J. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism / R. J. Lucas, R. J. Welsh, J. L. Glover. – Текст : непосредственный // Archives of Surgery. – 1990. – Vol. 125. – P. 982-985.
146. Machado, N. N. Diagnosis and Evaluation of Primary Hyperparathyroidism / N. N. Machado, S. M. Wilhelm. – Текст : непосредственный // Surg Clin North Am. – 2019. – Vol. 99(4). – P. 649-666. – doi: 10.1016/j.suc.2019.04.006.
147. Majcen, M. Surgical options in treating patients with primary hyperparathyroidism / M. Majcen, M. Hocevar. – Текст : непосредственный // Radiol Oncol. – 2020. – Vol. 54 (1). – P. 22-32. – doi: 10.2478/raon-2020-0010.
148. Makras, P. Bone disease in primary hyperparathyroidism / P. Makras, A. D. Anastasilakis. – Текст : непосредственный // Metabolism. – 2018. – Vol. 80. – P. 57-65. – doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.003.
149. Mallick, R. Factors associated with late recurrence after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / R. Mallick. – Текст : непосредственный // Surgery. – 2020. – Vol. 167, № 1. – P. 160-165.
150. Masi, L. Primary Hyperparathyroidism / L. Masi. – Текст : непосредственный // Front Horm Res. – 2019. – Vol. 51. – P. 1-12. – doi: 10.1159/000491034.
151. Miccoli, P. Minimally invasive surgery for thyroid and parathyroid diseases / P. Miccoli. – Текст : непосредственный // Surgical Endoscopy And Other

Interventional Techniques. – 2002. – Vol. 16. – P. 3-6. – doi:10.1007/s00464-001-8140-8.

152. Minimal invasive parathyroidectomy with local anesthesia for well-localized primary hyperparathyroidism: "Cerrahpasa experience" / S. Teksoz, Y. Bukey, M. Ozcan [et al.]. – Текст : непосредственный // Updates in Surgery. – 2013. – Vol. 65 (3). – P. 217-223.

153. Minimally invasive procedure for resection of a parathyroid adenoma: the role of preoperative high-resolution ultrasonography / H. Gilat, M. Cohen, R. Feinmesser [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Ultrasound. – 2005. – Vol. 33. – P. 283-287.

154. Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: role of US with supplemental CT / A. van Dalen, C. P. Smit, T. J. van Vroonhoven [et al.]. – Текст : непосредственный // Radiology. – 2001. – Vol. 220 (3). – P. 631-639. – doi: [https:// doi.org/10.1148/radiol.2203000998](https://doi.org/10.1148/radiol.2203000998)

155. Minimally invasive videoassisted parathyroidectomy is a safe procedure to treat primary hyperparathyroidism / V. Garimella, S. Yeluri, A. Alabi [et al.]. – Текст : непосредственный // The Surgeon. – 2012. – Vol. 10 (4). – P. 202-205. – doi:10.1016/j.surge.2011.04.007

156. Minimally-invasive parathyroid surgery. Acta Otorhinolaryngologica / R. Bellantone, M. Raffaelli, C. de Crea [et al.]. – Текст : непосредственный // Italica. – 2011. – Vol. 31 (4). – P. 207-215.

157. Moghadam, R. N. Comparative diagnostic performance of ultrasonography and ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy for parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism; systematic review and meta-analysis / R. N. Moghadam, A. P. Amlalshahbaz, N. Namirianian. – Текст : непосредственный // Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. – 2017. – Vol. 18 (12). – P. 3195.

158. Mohan, B. Quality of life assessment after parathyroidectomy in symptomatic primary hyperparathyroidism using the SF-36 questionnaire / B. Mohan. – Текст : непосредственный // Turkish Journal of Surgery. – 2021. – Vol. 37, № 3. – P. 247.

159. Moka, D. Technetium 99mMIBI – SPECT: A highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas / D. Moka, E. Vorth, M. Dietlein [et al.]. – Текст : непосредственный // *Surgery*. – 2000. – Vol. 117 (11). – P. 29-35.
160. Morozov, V. P. Surgical tactics for acute abdominal complications of primary hyperparathyroidism. Clinical case / V. P. Morozov. – Текст : непосредственный // *Consilium Medicum*. – 2021. – Vol. 23, № 12. – P. 910-913.
161. Muñoz de Nova, J. L. A practical approach to normocalcemic primary hyperparathyroidism / J. L. Muñoz de Nova, M. Sampredo-Nuñez, I. Huguet-Moreno. – Текст : непосредственный // *Endocrine*. – 2021. – Vol. 74 (2). – P. 235-244. – doi: 10.1007/s12020-021-02845-4.
162. Muñoz-Torres, M. Primary hyperparathyroidism / M. Muñoz-Torres, A. García-Martín. – Текст : непосредственный // *Med Clin (Barc)*. – 2018. – Vol. 150 (6). – P. 226-232. – doi: 10.1016/j.medcli.2017.07.020.
163. Newey, P. J. Hereditary Primary Hyperparathyroidism / P. J. Newey. – Текст : непосредственный // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2021. – Vol. 50 (4). – P. 663-681. – doi: 10.1016/j.ecl.2021.08.003.
164. Nguyen, B. D. Parathyroid imaging with Tc-99m sestamibi planar and SPECT scintigraphy / B. D. Nguyen. – Текст : непосредственный // *Radiographics*. – 1999. – Vol. 19 (3). – P. 601-614; discussion 615-606. – doi: 10.1148/radiographics.19.3.g99ma10601.
165. Non classical complications of primary hyperparathyroidism / I. Chiodini, E. Cairoli, S. Palmieri [et al.]. – Текст : непосредственный // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol. 32 (6). – P. 805-820. – doi: 10.1016/j.beem.2018.06.006
166. Norman, J. Abandoning unilateral parathyroidectomy: why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations / J. Norman, J. Lopez, D. Politz. – Текст : непосредственный // *Journal of American College of Surgeons*. – 2012. – Vol. 214. – P. 260-269.
167. Normocalcaemic primary hyperparathyroidism: An update on diagnostic and management challenges / N. B. Dawood, K. L. Yan, A. Shieh [et al.]. – Текст :

непосредственный // Clin Endocrinol (Oxf). – 2020. – Vol. 93 (5). – P. 519-527. – doi: 10.1111/cen.14315

168. Obara, T. Diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism // Nippon. Naibunpi / T. Obara. – Текст : непосредственный // Gakkai. Zasshi. – 2002. – Vol. 68 (11). – P. 1167- 1176.

169. Oberger Marques, J. V. Primary hyperparathyroidism / J. V. Oberger Marques, C. A. Moreira. – Текст : непосредственный // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2020. – Vol. 34 (3). – P. 101514. – doi: 10.1016/j.berh.2020.101514.

170. Parathyroid localization, three-dimensional modeling, and percutaneous ablation techniques / H. Eisenberg, J. Pallotta, B. Sacks [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1989. – Vol. 18. – P. 659-700.

171. Parathyroidectomy Results in Primary Hyperparathyroidism: Analysis of the Results From a Single Center / M. T. Unlu, N. Aygun, I. E. Akgun [et al.]. – Текст : непосредственный // The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital. – 2021. – Vol. 55 (2). – P. 173.

172. Patient-based Surgical Outcome Tool Demonstrating Alleviation of Symptoms following Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism / J. L. Pasieka, L. L. Parsons, M. J. Demeure [et al.]. – Текст : непосредственный // World J Surg. – 2002. – Vol. 26 (8). – P. 942-949. – doi:10.1007/s00268-002-6623-y.

173. Preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease: role of high resolution ultrasonography and dual phase technetium 99m sestamibi scintigraphy / M. Kebapci, E. Entok, N. Kebapci [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Endocrinological Investigation. – 2004. – Vol. 27. – P. 24-30.

174. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery / G. Mariani, S. A. Gulec, D. Rubello [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Nuclear Medicine. – 2003. – Vol. 44. – P. 1443-1458.

175. Preoperative imaging evaluation in primary hyperparathyroidism and associated thyroid disease / P. Del Rio, G. Tosi, T. Loderer [et al.]. – Текст : непосредственный // *Ann Ital Chir.* – 2021. – Vol. 92. – P. 471-478.

176. Presentation, diagnostic assessment and surgical outcomes in primary hyperparathyroidism: a single centre's experience / L. J. Reid, B. Muthukrishnan, D. Patel [et al.]. – Текст : непосредственный // *Endocrine connections.* – 2018. – Vol. 7 (10). – P. 1105-1115

177. Pretorius, M. Effects of Parathyroidectomy on Quality of Life: 10 Years of Data From a Prospective Randomized Controlled Trial on Primary Hyperparathyroidism (the SIPH-Study) / M. Pretorius. – Текст : непосредственный // *Journal of bone and mineral research.* – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 3-11.

178. Prevalence and predictors of primary hyperparathyroidism among patients with urolithiasis / S. Sharma, A. Rastogi, S. K. Bhadada [et al.]. – Текст : непосредственный // *Endocrine Practice.* – 2017. – Vol. 23 (11). – P. 1311-1315.

179. Primary hyperparathyroidism / G. J. Kowalski, G. Buła, D. Żądło [et al.]. – Текст : непосредственный // *Endokrynol Pol.* – 2020. – Vol. 71 (3). – P. 260-270. – doi: 10.5603/EP.a2020.0028.

180. Primary hyperparathyroidism and pancreatitis / R. A. Misgar, M. H. Bhat, T. A. Rather [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Endocrinol Invest.* – 2020. – Vol. 43 (10). – P. 1493-1498. – doi: 10.1007/s40618-020-01233-5.

181. Primary hyperparathyroidism in developing world: a systematic review on the changing clinical profile of the disease / SK Yadav, G Johri, RA Bichoo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Archives of Endocrinology and Metabolism.* – 2020. – Vol. 64 (2). – P. 105-110.

182. Primary hyperparathyroidism in women: New York and Beijing (A Tale of Two Cities) / J. P. Bilezikian, X. Meng, Y. Shi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int'l Journal Fertil and Women's Health.* – 2000. – Vol. 45. – P. 158-165.

183. Primary Hyperparathyroidism Masquerading as Acute Pancreatitis / S. Arora, P. Singh, R. Verma [et al.]. – Текст : непосредственный // *Horm Metab Res.* – 2021. – Vol. 53 (6). – P. 377-381. – doi: 10.1055/a-1495-5573

184. Primary hyperparathyroidism with intermittent hypercalcaemia: serial observations and simple diagnosis by means of an oral calcium tolerance test / A. E. Broadus, R. L. Horst, E. T. Littledike [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clinical Endocrinology*. – 1980. – Vol. 12. – P. 225.

185. Primary hyperparathyroidism: epidemiology, diagnosis and clinical picture / S. Ljunghall, P. Hellman, J. Rastad [et al.]. – Текст : непосредственный // *World Journal of Surgery*. – 2001. – Vol. 15 (7). – P. 681-684.

186. Primary hyperparathyroidism–hypercalcemic and normocalcemic variants / J. P. Bilezikian, B. C. Silva, N. E. Cusano [et al.]. – Текст : непосредственный // *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. – 2018. – Vol. 3. – P. 42-50.

187. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism / C. J. Rosen, R. Bouillon, J. E. Compston [et al.]. – Wiley, 2013. – 1104 p. – ISBN 978-1-118-45388-9. – Текст : непосредственный.

188. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism / A. C. Civelek, E. Ozalp, P. Donovan [et al.]. – Текст : непосредственный // *Surgery*. – 2002. – Vol. 131 (2). – P. 149-157. – doi:10.1067/msy.2002.119817

189. Ramonell, K. M. Re-operative parathyroidectomy: How many positive localization studies are required? / K. M. Ramonell. – Текст : непосредственный // *The American Journal of Surgery*. – 2021. – Vol. 221, № 2. – P. 485-488.

190. Randle, R. W. Should the duration of primary hyperparathyroidism impact guidelines for evaluation and treatment? / R. W. Randle, C. Y. Lee. – Текст : непосредственный // *Surgery*. – 2019. – Vol. 165, № 1. – P. 105-106.

191. Reid, L. J. Predictors of nephrolithiasis, osteoporosis, and mortality in primary hyperparathyroidism / L. J. Reid. – Текст : непосредственный // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – Vol. 104, № 9. – P. 3692-3700.

192. Rejnmark, L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism / L. Rejnmark, P. Vestergaard, L. Mosekilde. – Текст : непосредственный // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 96 (8). – P. 2377-2385. – doi: 10.1210/jc.2011-0569.

193. Rosário, P. W. An analysis of calcium-to-phosphorus ratio in the diagnosis of normocalcemic primary hyperparathyroidism / P. W. Rosário. – Текст : непосредственный // *Endocrine*. – 2021. – Vol. 71, № 1. – P. 259-260.
194. Sala, T. D. Hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism: report of two cases / T. D. Sala. – Текст : непосредственный // *The Journal of Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 34-39.
195. Sapozhnikova, I. E. Primary hyperparathyroidism clinical features on endocrinology in-patients clinic / I. E. Sapozhnikova. – Текст : непосредственный // *Terapevticheskii arkhiv*. – 2018. – Vol. 90, № 10. – P. 51-54.
196. Silva, B. C. Primary hyperparathyroidism / B. C. Silva, N. E. Cusano, J. P. Bilezikian. – Текст : непосредственный // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol. 32 (5). – P. 593-607. – doi: 10.1016/j.beem.2018.09.004
197. Silverberg, S. J. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism / S. J. Silverberg, M. D. Walker, J. P. Bilezikian. – Текст : непосредственный // *Journal of Clinical Densitometry*. – 2013. – Vol. 16 (1). – P. 14-21. – doi:10.1016/j.jocd.2012.11.005
198. Slattery, L. Contemporary Management of Primary Hyperparathyroidism / L. Slattery, J. P. Hunt. – Текст : непосредственный // *Surg Clin North Am*. – 2022. – Vol. 102 (2). – P. 251-265. – doi: 10.1016/j.suc.2021.12.009
199. Somuncu, E. The effect of parathyroidectomy on quality of life in primary hyperparathyroidism: evaluation with using sf-36 and phpqol questionnaire / E/ Somuncu, Y. Kara. – Текст : непосредственный // *Endocr J*. – 2021. – Vol. 68 (1). – P. 87-93. – doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0417>
200. Special case of primary hyperparathyroidism late diagnosis / V. V. Troshina, N. V. Latkina, E. O. Mamedova [et al.]. – Текст : непосредственный // *Endocrine Surgery*. – 2019. – Vol. 13 (2). – P. 95-100.
201. Subtotal versus total para thyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperpara thyroidism in chronic renal failure / H. Takagi, Y. Tominaga, K. Uchida [et al.]. – Текст : непосредственный // *Annals of Surgery*. – 1984. – Vol. 200 (1). – P. 18-23. – doi: 10.1097/00000658-198407000-00003

202. Surgery Disturbance of basal and stimulated serum levels of intact parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism / S. Ljunghall, K. Larsson, E. Lindh [et al.]. – Текст : непосредственный // World Journal of Surgery. – 1991. – Vol. 3 (7). – P. 47-53.

203. Surgical management of primary hyperparathyroidism / S. A. Dowthwaite, J. E. Young, J. D. Pasternak [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Clinical Densitometry. – 2013. – Vol. 16 (1). – P. 48-53. – doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.006

204. Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism-Clinicopathologic Study of 1019 Cases from a Single Institution / J. Gawrychowski, G. J. Kowalski, G. Buła [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9(11). – P. 3540. – doi: 10.3390/jcm9113540

205. Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 / L. A. Lambert, S. E. Shapiro, J. E. Lee [et al.]. – Текст : непосредственный // Archives of Surgery. – 2005. – Vol. 140 (4). – P. 374. – doi:10.1001/archsurg.140.4.374.

206. Systems-Level Opportunities in the Management of Primary Hyperparathyroidism: An Informatics-based Assessment / N. B. Dawood, C. H. Tseng, D. T. Nguyen [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Endocrinol Metab. – 2021. – Vol. 106 (12). – P. e4993-e5000. – doi: 10.1210/clinem/dgab540

207. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with ^{99m}Tc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism / Y. Erbil, Y. Kapran, H. Issever [et al.]. – Текст : непосредственный // American Journal of Surgery. – 2008. – Vol. 195. – P. 34-39.

208. The prevalence of primary hyperparathyroidism in Korea: a population-based analysis from patient medical records / J. Kim, Y. J. Chai, J. K. Chung [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of surgical treatment and research. – 2018. – Vol. 94 (5). – P. 235-239.

209. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels / W. Saliba, O. Barnett, H. S. Rennert [et al.]. – Текст : непосредственный // American

Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 124 (12). – P. 1165-1170. – doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.009

210. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992 / R. Wermers, S. Khosla, E. Atkinson [et al.]. – Текст : непосредственный // Ann Intern Med. – 1997. – Vol. 126. – P. 433-440.

211. The role of ultrasonography in parathyroid surgery / B. A. Boudreaux, J. S. Magnuson, S. A. Asher [et al.]. – Текст : непосредственный // Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2007. – Vol. 133. – P. 1240-1244.

212. The usefulness of bone metabolic indices for the prediction of changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism / H. Kaji, R. Nomura, M. Yamauchi [et al.]. – Текст : непосредственный // Hormone and Metabolic Research. – 2006. – Vol. 38 (6). – P. 411-416. – doi: 10.1055/s-2006-944533.

213. Treatment of acute hypercalcemia / M. M. S. Basso, F. Lumachi, F. Nascimben [et al.]. – Текст : непосредственный // Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 8 (4). – P. 564-568. – doi: 10.2174/157340612801216382

214. Typické symptómy-jasné ochorenie, na ktoré treba myslieť: primárna hyperparatyreóza / P. Vrbová, P. Páleníková, M. Kužma [et al.]. – Текст : непосредственный // General Practitioner/Prakticky Lekar. – 2019. – Vol. 99 (3). – P. 123-126.

215. Ullmann, T. M. Surgeon Volume and Outcomes in Primary Hyperparathyroidism – What Is Old Is New Again / T. M. Ullmann, M. A. Adam, J. A. Sosa. – Текст : непосредственный // JAMA surgery. – 2022. – Vol. 157 (7). – P. 589.

216. Validation of PHPQoL, a Disease-Specific Quality-of-Life Questionnaire for Patients with Primary Hyperparathyroidism / S. M. Webb, M. Puig-Domingo, C. Villabona [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Endocrinol Metab. – 2016. – Vol. 101 (4). – P. 1571-1578. – doi:10.1210/jc.2015-3094

217. Video-Assisted Minimally Invasive Parathyroidectomy: Benefits and Long-Term Results / C. P. Lombardi, M. Raffaelli, E. Traini [et al.]. – Текст :

непосредственный // World Journal of Surgery. – 2009. – Vol. 33. – P. 2266-2281. – doi:10.1007/s00268-009-9931-7.

218. Walker, M. D. Primary hyperparathyroidism: recent advances / M. D. Walker, J. P. Bilezikian. – Текст : непосредственный // Curr Opin Rheumatol. 2018 Jul. – Vol. 30 (4). – P. 427-439. – doi: 10.1097/BOR.0000000000000511

219. Walker, M. Nontraditional Aspects of Sporadic Primary Hyperparathyroidism / M. Walker, S. J. Silverberg. – Текст : непосредственный // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2021. – Vol. 50 (4). – P. 629-647. – doi: 10.1016/j.ecl.2021.07.007

220. Walker, M. Primary hyperparathyroidism / M. Walker, S. J. Silverberg. – Текст : непосредственный // Nature Reviews Endocrinology. – 2018. – Vol. 14 (2). – P. 115-125.

221. Walsh, J. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients / J. Walsh, N. Gittoes, P. Selby. – Текст : непосредственный // Endocrine Connections. – 2016. – Vol. 5 (5). – P. 9-11. – doi: 10.1530/ec-16-0055.

222. Whitson, B. A. Preoperative ultrasound and nuclear medicine studies improve the accuracy in localization of adenoma in hyperparathyroidism / B. A. Whitson, T. A. Broadie. – Текст : непосредственный // Surgery Today. – 2008. – Vol. 38 (3). – P. 222-226. – doi:10.1007/s00595-007-3612-7

223. Zavatta, G. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Need for a Standardized Clinical Approach / G. Zavatta, B.L. Clarke. – Текст : непосредственный // Endocrinol Metab (Seoul). – 2021. – Vol. 36 (3). – P. 525-535. – doi: 10.3803/EnM.2021.1061

224. Zhu, C. Y. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism / C. Y. Zhu, C. Sturgeon, M. W. Yeh. – Текст : непосредственный // Jama. – 2020. – Vol. 323, № 12. – P. 1186-1187

225. Ziegler, R. Hypercalcemic crisis / R. Ziegler. – Текст : непосредственный // Journal of the American Society of Nephrology. – 2001. – Vol. 12 (suppl 1). – P. S3-S9.