

На правах рукописи



Огородников Александр Владимирович

Отдаленные результаты хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза

3.1.9. Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Харнас Сергей Саулович

Официальные оппоненты:

Александров Юрий Константинович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, педиатрический факультет, кафедра хирургических болезней, заведующий кафедрой

Долидзе Давид Джонович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии, профессор кафедры

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится « 15 » мая 2023 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28

доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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) (Алаев Д.С. и соавт., 2016; Боташева В.С. и соавт., 2019; Мокрышева Н.Г., 2019; Agarwal V., 2021; Karachentsev Y.I., 2021). Результаты исследования уровня кальция в общей и ионизированной форме в рамках биохимического анализа крови привели к определенным изменениям в представлении об истинной распространенности ПГПТ (Макаров И.В. и соавт., 2020; Мокрышева Н.Г. и соавт., 2021; Огородников А.В. и соавт., 2021; Zhu C.Y. et al., 2001). 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 (Макаров И.В. и соавт., 2018; Огородников А.В. и соавт., 2019; Пояркова В.О. и соавт., 2019; Newey P.J., 2021). 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 (Малеев Ю.В., 2010; Zhu C.Y. et al., 2020). 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 (Кулагина Т.И. и соавт., 2018; Сапожникова И.Е., 2018; Тумасова С.А., 2019; Machado N.N. et al., 2019; Muñoz-Torres M. et al., 2018; Oberger Marques J.V. et al., 2020; Pretorius M., 2021; Walker M. et al., 2018). Болезнь распространялась, и ежегодно в разных уголках нашей планеты начало появляться множество заболевших первичным гиперпаратиреозом (Cetani F. et al., 2019). Adami S. и другие авторы (2002) приводят данные относительно предельно высокого уровня заболеваемости среди европейских представительниц женского пола 55-75-летней возрастной категории (Александров Ю.К. и соавт., 2012; Александров Ю.К. и соавт., 2013). 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, при которой поражаются все 4 околощитовидные железы (Bilezikian J.P. et al., 2018; Masi L., 2019). Кроме того, возможной причиной ПГПТ могут являться

множественные аденомы, определяемые в качестве мультигландулярной формы болезни (5% – 10% случаев) (Макаров И.В. и соавт., 2018; Стяжкина С.Н. и соавт., 2020; Glasgow C. et al., 2022). Конкретное положение дел относительно указанного заболевания может быть определено благодаря постоянному усовершенствованию уже имеющихся диагностических методов и методов, которые только появляются (Цветкова И.Г. и соавт., 2019). 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 (Долидзе Д.Д. и соавт., 2012; Долидзе Д.Д. и соавт., 2013; Калинин А.П. и соавт., 2015; Köberle R. et al., 2020; Oberger Marques J.V. et al., 2020; Shah-Becker S. et al., 2018; Troshina V.V. et al., 2019; Unlu M.T. et al., 2021). 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 (Abraham M.N. et al., 2022; Slattery L. et al., 2022; Ullmann T.M. et al., 2022). 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 конкурентности их результатов являются вполне достаточными в топической диагностике аденом у больных ПГПТ.

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

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

Паспорт 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

С 2009 по 2017 год в клинике факультетской хирургии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) находилось на лечении 418 больных с предварительным диагнозом ПГПТ.

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

Критерием исключения в данной работе являлся гистологически подтвержденный рак ОЩЖ (n=11); гиперплазия ОЩЖ, 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 ОЩЖ.

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

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 1).

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

2 группа (ГР2а) – пациенты, получившие оперативное лечение с 2013 по 2017 гг. (включительно), которым операция выполнялась из малого доступа с удалением пораженной ОЩЖ 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.

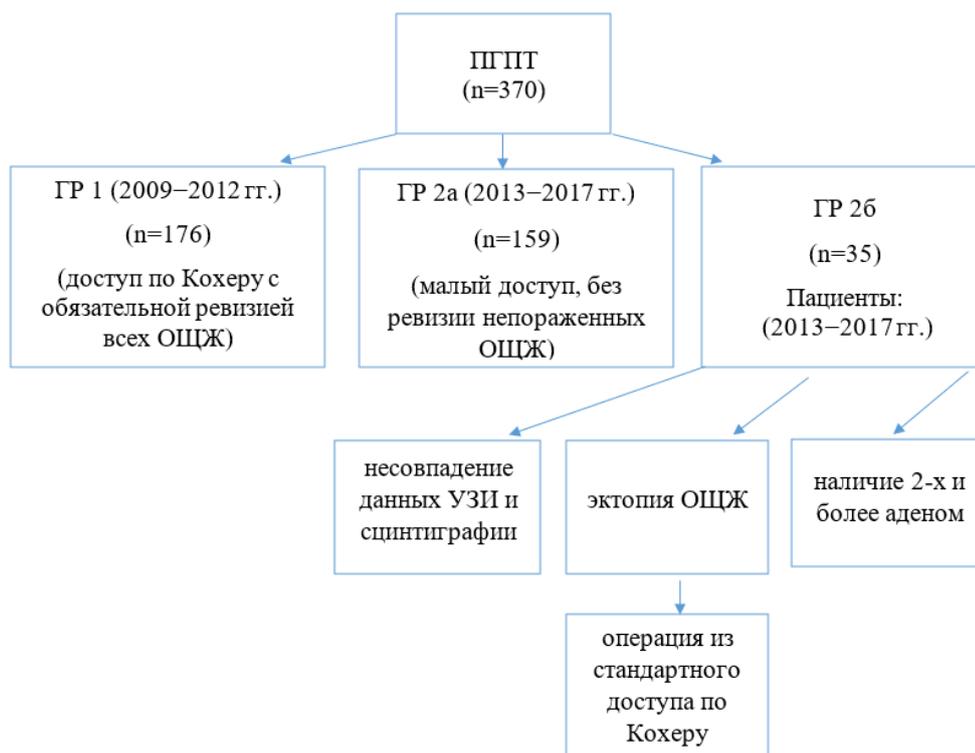


Рисунок 1 – Формирование групп пациентов, вошедших в исследование

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза ПППТ в ГР1 – 58,90 лет, в ГР2 – 58,45 лет, распределение по возрасту представлено на диаграмме ниже (Рисунок 2).

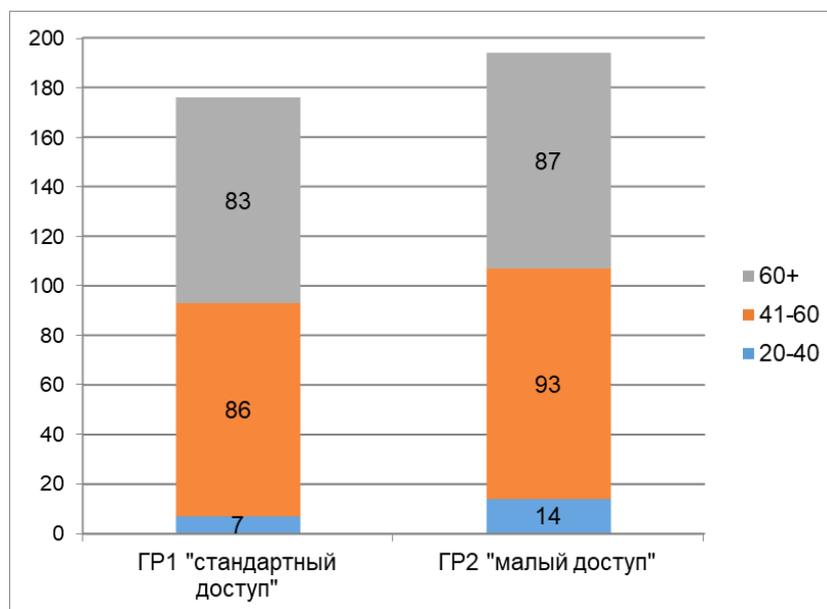


Рисунок 2 – Распределение пациентов с ПППТ в группах по возрасту

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 3).

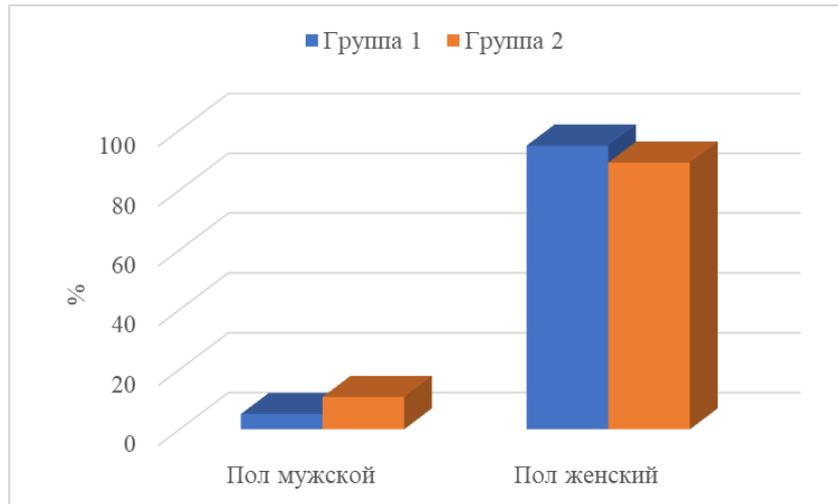


Рисунок 3 – Распределение пациентов с ПГПТ в группах по полу

Из лабораторных методов исследования всем пациентам проведен стандартный 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.

В результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были обнаружены достоверные различия по показателю кальция. 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.

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(OH)-D, P, ЩФ, Са в суточной моче.

В ГР1 витамин 25(OH)-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(OH)-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.

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. 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.

Сасут.м. был взят у 27 пациентов ГР1, средний уровень Сасут.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 Сасут.м. – $10,8 \pm 1,04$ ммоль/сут.

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

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%) (Рисунок 4). По объективным причинам 13 пациентам исследование не было проведено: у 8 (в ГР1 – у 5, в ГР2 – 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.

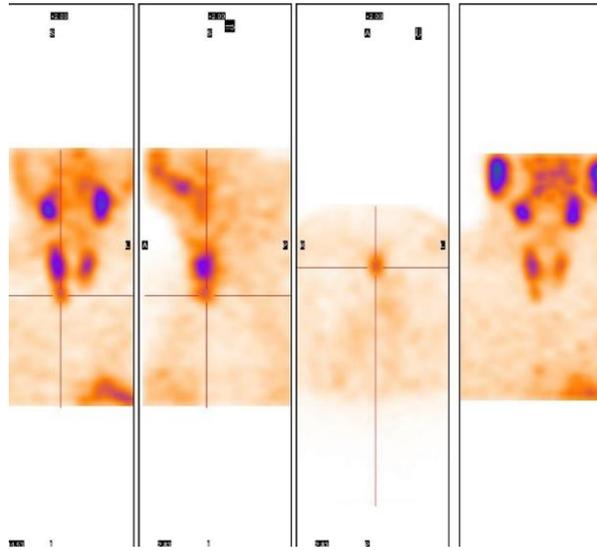


Рисунок 4 – Сцинтиграмма. Определяется очаг патологической гиперфиксации РФП ниже нижнего полюса правой доли ЩЖ

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 (Рисунок 5). Всего МСКТ было выполнено 59 пациентам. У 28 из них исследование позволило выявить эктопированные аденомы.

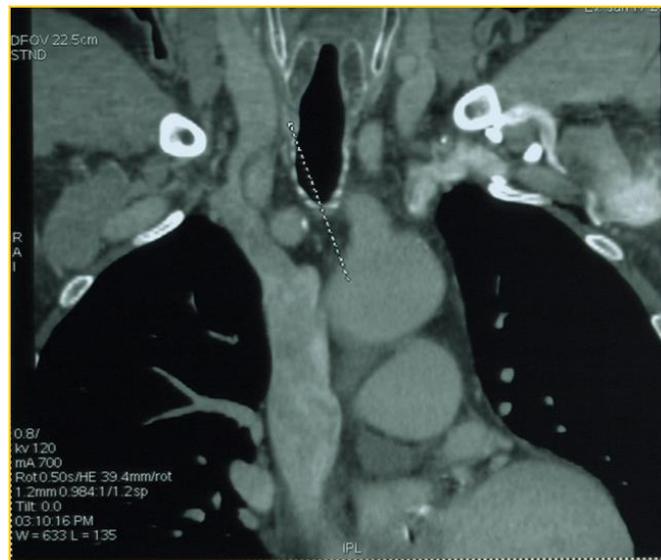


Рисунок 5 – МСКТ ОГК с к/у. По правому контуру трахеи на 3,75 мм дистальнее нижнего рога щитовидного хряща выявляется неправильной формы участок накопления контрастного вещества 8 x 4 x 6,25 мм

Таким образом, в ГР1 у 15 пациентов была выявлена эктопированная аденома ОЩЖ: у 7 пациентов – в верхний рог тимуса, у 6 пациентов – в паразофагеальное 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 паразофагеальное пространство, у 3 больных – в клетчатку переднего средостения (Рисунок 6).

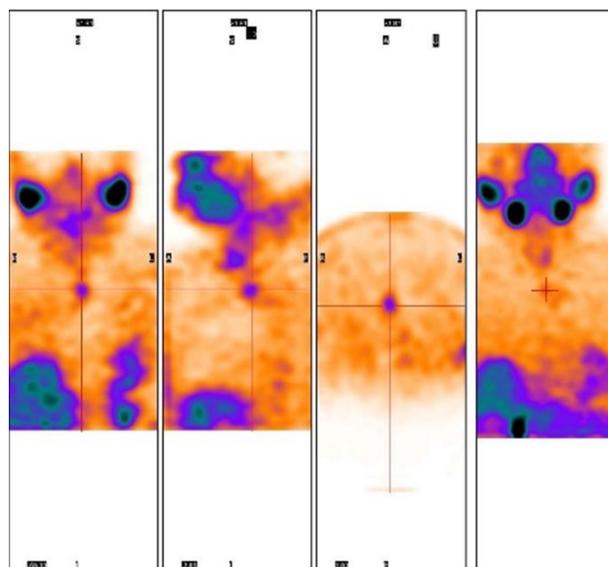


Рисунок 6 – Сцинтиграмма. Определяется очаг гиперфиксации РФП в средостении

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

Результаты, полученные при проведении дополнительных методов исследования, помогли выделить следующие клинические формы ПГПТ в группах (Рисунки 7–8).

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%).

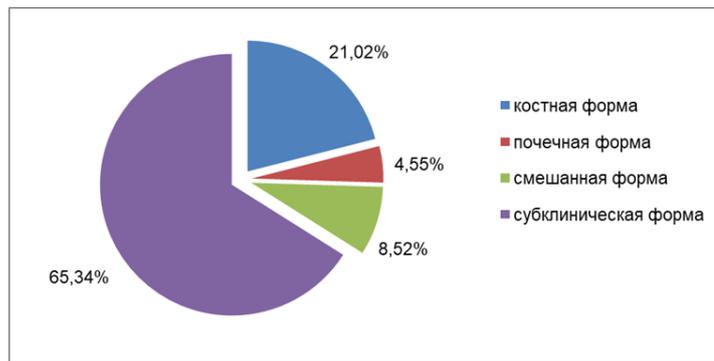


Рисунок 7 – Диаграмма. Распределение клинических форм ПГПТ в ГР1

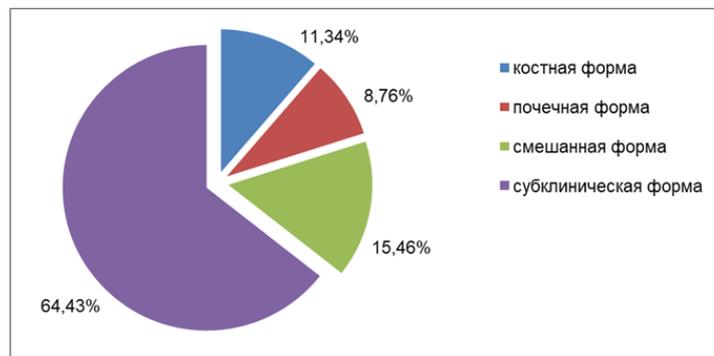


Рисунок 8 – Диаграмма. Распределение клинических форм ПГПТ в ГР2

Статистическая обработка данных

Для проведения статистического анализа данных использовались программные приложения Microsoft Excel 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.

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).

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.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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.

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 Са²⁺ сохранялся длительное время <1,0 ммоль/л, что, по нашему мнению, было связано с высокой травматичностью операции и нарушением кровоснабжения ОЩЖ.

– в ГР2 нормокальциемия была отмечена у 76,3% (n=148) пациентов, Са²⁺ 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, 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±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).

Рецидив гиперкальциемии был зафиксирован 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 невизуализирующаяся при сцинтиграфии (ГР1 – 6 пациентов, ГР2 – 5 пациентов);
- гиперплазия ОЩЖ (ГР1 – 2 пациента, ГР2 – 2 пациента).

Для определения безрецидивного периода в исследуемых группах был применен критерий Каплана–Майера (Таблица 1).

Таблица 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	–	–	–	–
Все	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 9).

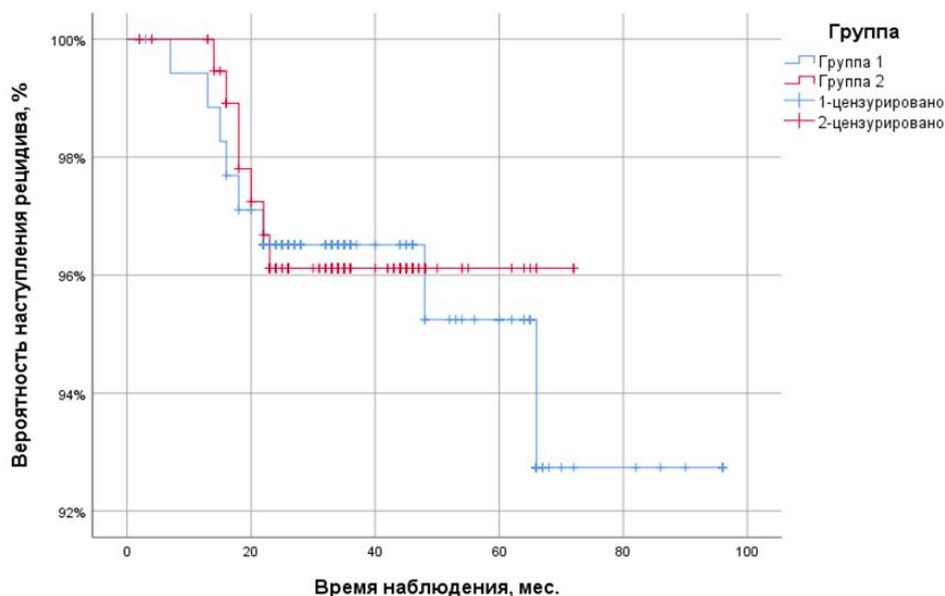


Рисунок 9 – Безрецидивный период в исследуемых группах

Зависимость наступления рецидива от исследуемой группы, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля–Кокса, была статистически незначимой ($p=0,955$) (Таблица 2).

Таблица 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

Оценка качества жизни

Качество жизни – это субъективное восприятие состояния здоровья, суммарно характеризующее физическое, социальное и психическое функционирование человека (Мокрышева Н.Г. и соавт., 2019).

Оценка качества жизни является немаловажным критерием эффективности проведенного хирургического лечения, которое дает возможность точного описания состояния пациента до операции и в период его реабилитации (Беленкова Е.М., 2002; Новик А.А., 1999; Новик А.А. и соавт., 2021; Caton N.L. et al., 2019; Liu J.Y., 2021; Somuncu E. et al., 2021; Vadhvana B. et al., 2021).

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).

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.

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 3-4).

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 3 – Показатели качества жизни по двум группам пациентов до операции по опроснику SF-36

	Группа 1						Группа 2						pval
	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	Min.	1st Qu.	Median	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.

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.

Таблица 4 – Показатели качества жизни по двум группам пациентов после операции по опроснику SF-36

	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

Эти же отличия хорошо заметны на spider plot (Рисунки 10–11).

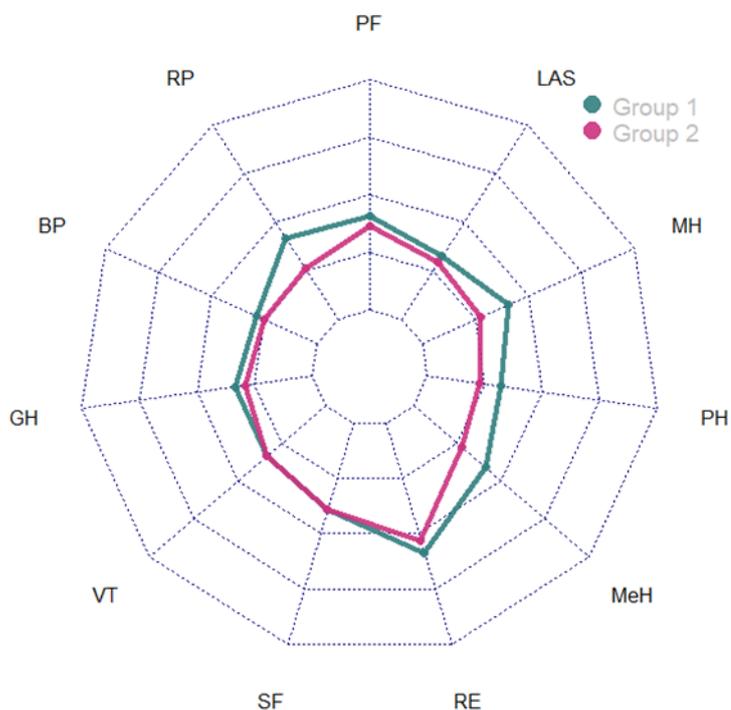


Рисунок 10 – Разница в показателях между группами 1 и 2 до операции

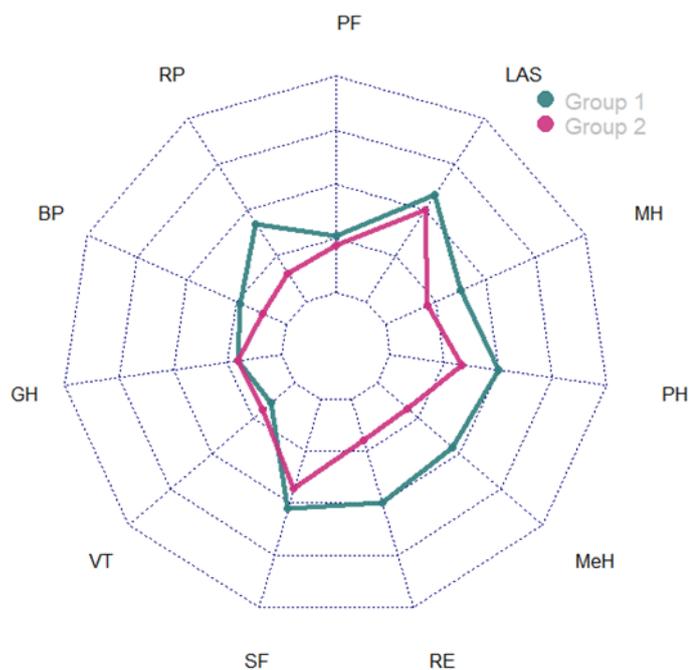


Рисунок 11 – Разница в показателях между группами 1 и 2 после операции

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 12).

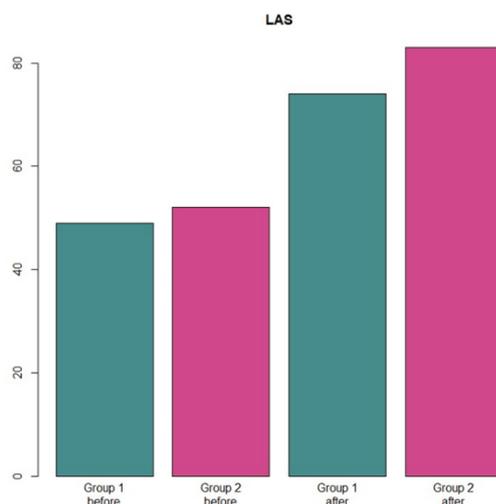


Рисунок 12 – Визуализация линейной аналоговой шкалы (ЛАШ) в ГР1 и ГР2 до и после операции

Таким образом, проведение хирургического лечения пациентам с ПГПТ 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 ГН 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.

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 ОЩЖ, 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.

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. Паратиреоидэктомию 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 ГН 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

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

3. **Огородников, А.В.** Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза из стандартного и малого доступов / **А.В. Огородников, С. С. Харнас** // **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 [Scopus]

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВГН – возвратный гортанный нерв

ГР1 – группа 1

ГР2а – группа 2а

ГР2б – группа 2б

ЛАШ – линейная аналоговая шкала

ЛЭК – локальный этический комитет

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

МСКТ с к/у – мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением

МЭН1 – синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа

ОЩЖ – околощитовидная железа

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПК – персональный компьютер
ПТГ – паратиреоидный гормон (паратгормон)
ПТЭ – паратиреоидэктомия
Р – фосфор
РФП – радиофармпрепарат
Са 2+ – ионизированный кальций
Са в сут.моче – кальций в суточной моче
Са общий – кальций общий
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩЖ – щитовидная железа
ЩФ – щелочная фосфатаза
25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D, кальцидиол
99mTc-sestamibi/99mTc-MIBI – метокси-изобутил-изонитрил (технетрил)
BP – Bodily pain – телесная боль
GH – General Health – общее здоровье
MeH – Mental Health – психическое здоровье
MH – психологический компонент здоровья
PF – Physical Functioning – физическое функционирование
PH – физический компонент здоровья
RE – Role-Emotional – эмоциональное состояние
RP – Role-Physical Functioning – ролевая деятельность
SF – Social Functioning – социальное функционирование
SF-36 – SF-36 Health Status Survey
VT – Vitality – жизнеспособность