

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
"ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ"  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**КОЛОБАНОВ  
АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА  
ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент С.Н. Пампутис

**Ярославль – 2018**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
Введение.....	4
Глава 1. Первичный гиперпаратиреоз – как проблема эндокринной хирургии (обзор литературы).....	14
1.1. Выявляемость, распространенность и клинические проявления первичного гиперпаратиреоза.....	14
1.2. Особенности топической диагностики.....	18
1.3. Существующие варианты оперативного лечения первичного гиперпаратиреоза.....	21
1.3.1. Способы одномоментной паратиреоидэктомии....	22
1.3.2. Малоинвазивные ультразвук-контролируемые методы паратиреоидэктомии.....	23
1.4. Резюме.....	25
Глава 2. Материалы и методы.....	26
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	26
2.2. Применяемые методы диагностики .....	28
2.2.1. Лабораторные методы.....	28
2.2.2. Инструментальные методы.....	28
2.2.3. Методы топической диагностики.....	29
2.3. Статистический анализ полученных результатов.....	32
2.4. Применяемые методы оперативного лечения.....	32
2.4.1. Паратиреоидэктомия с одномоментным удалением околощитовидной железы.....	33
2.4.2. Малоинвазивная паратиреоидэктомия под ультразвуковой навигацией с использованием интерстициальной лазерной фотокоагуляции.....	35
2.5. Резюме.....	38
Глава 3. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза с одномоментным удалением околощитовидной железы.....	39
3.1. Результаты предоперационной диагностики и проведенного лечения.....	39
3.2. Соответствие критериям эффективности лечения.....	46
3.3. Резюме.....	59
Глава 4. Малоинвазивное лечение первичного гиперпаратиреоза под ультразвуковой навигацией с использованием интерстициальной лазерной фотокоагуляции.....	61
4.1. Результаты предоперационной диагностики и проведенного лечения .....	61
4.2. Соответствие критериям эффективности лечения .....	67
4.3. Резюме.....	76

Глава 5. Сравнительный анализ результатов двух вариантов паратиреоидэктомии: с одномоментным удалением околощитовидной железы и малоинвазивной под ультразвуковой навигацией.....	78
5.1. Сравнительный клинический анализ результатов двух вариантов паратиреоидэктомии.....	78
5.2. Сравнительная клинико-экономическая эффективность двух вариантов паратиреоидэктомии.....	84
5.3. Способ выбора варианта паратиреоидэктомии у больных первичным гиперпаратиреозом .....	90
5.4. Алгоритм оказания оперативной помощи при первичном гиперпаратиреозе.....	100
5.5. Резюме.....	101
Заключение.....	104
Выводы.....	112
Практические рекомендации.....	113
Условные обозначения и сокращения.....	115
Список литературы.....	116

## ВВЕДЕНИЕ

На третьем месте по распространенности среди эндокринной патологии в странах Европы и Северной Америки находится первичный гиперпаратиреоз (И.И. Дедов и др., 2016). В связи с отсутствием до настоящего времени крупных эпидемиологических исследований, в Российской Федерации заболеваемость первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) остается достаточно низкой и зависит от качества развития в регионе эндокринологической службы и эндокринной хирургии в частности. При этом также как, и в других странах, в России, в последние годы специалисты отмечают рост выявления данной патологии, связанный с мягкой формой ПГПТ и с более частым измерением уровня кальция (О.С. Попов и др., 2017; W.Y. Van der Plas et al, 2017). ПГПТ, по мнению многих российских ученых, и в первую очередь специалистов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, относится к проблемам требующих грамотного лечебно-диагностического подхода (И.И. Дедов и др., 2016). Тяжесть болезни усугубляет и сочетание ПГПТ с гиповитаминозом Д (С. Marcocci et al, 2015).

Единственным радикальным и обоснованным методом лечения ПГПТ является паратиреоидэктомия (R. Garrel et al, 2016; M. Mehrabibahar et al, 2017). Эта позиция объясняется нормализацией лабораторных показателей и обратным развитием клинической симптоматики ПГПТ после успешно проведенной операции опытным хирургом в специализированной клинике (А.П. Калинин и др., 2015; V. Lai et al, 2016). При этом оперативная активность продолжает неуклонно увеличиваться и ПГПТ постепенно становится наиболее распространенным заболеванием в Российской Федерации, которое успешно лечится эндокринными хирургами (А.Ф. Черноусов и др., 2014).

Паратиреоидэктомия с двусторонней ревизией шеи считается традиционной (Д.Д. Долидзе и др., 2013; A.M. Laird et al, 2016). Однако развитие методов топической диагностики привело к изменениям в методике

выполнения паратиреоидэктомии (A. Papier et al, 2014; B.A. Williams et al, 2014).

Современными вариантами паратиреоидэктомии являются разработанные в последние два десятилетия открытые минимально-инвазивные паратиреоидэктомии, эндоскопические операции, селективная паратиреоидэктомия (I.A. Kurganov et al, 2017; S. Bakkar et al, 2017).

Самостоятельным направлением развития оперативного лечения ПГПТ является разработка вариантов малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией, которые в последнее время вызывают все больший интерес (А.П. Калинин и др., 2015). В настоящее время используются: радиочастотная абляция и интерстициальная лазерная фотокоагуляция ОЩЖ, инъекции кальцийтриола и склерозантов в ткань увеличенных ОЩЖ (Ю.Н. Патрунов и др., 2015; H.Z. Butt et al, 2015; S. Pamputis et al, 2017).

До настоящего времени ПГПТ остается одной из наиболее сложных клинических проблем в эндокринной хирургии (Д.С. Рогозин и др., 2013; С.Н. Пампутис и др., 2014). Наличие большого количества способов удаления ОЩЖ, не смотря на положительные результаты хирургического лечения, требует, в свою очередь научно-обоснованного подхода в выборе оперативной тактики. Разработка алгоритма выбора варианта паратиреоидэктомии и возможность прогнозирования результатов хирургического лечения на дооперационном этапе, несомненно, является актуальной для современной эндокринной хирургии.

**Цель исследования:**

– повышение эффективности оперативного лечения в зависимости от степени объективизации принятия решения при выборе варианта паратиреоидэктомии.

Для достижения поставленной цели были определены

**Задачи исследования:**

1. Изучить результаты предоперационной диагностики, проведенного оперативного пособия и соответствие критериям эффективности проведенного лечения у пациентов с одномоментным удалением околощитовидной железы (селективная паратиреоидэктомия и с одно- или двусторонней ревизией шеи).
2. Изучить результаты предоперационной диагностики, проведенного оперативного пособия и соответствие критериям эффективности проведенного лечения у пациентов с малоинвазивной паратиреоидэктомией под УЗ-навигацией с использованием интерстициальной лазерной фотокоагуляции.
3. Оценить и провести сравнительный клинический анализ результатов двух вариантов паратиреоидэктомии (одномоментное удаление околощитовидной железы и малоинвазивное под УЗ-навигацией с использованием интерстициальной лазерной фотокоагуляции).
4. Оценить и провести сравнительный анализ клинико-экономической эффективности двух вариантов паратиреоидэктомии (одномоментное удаление околощитовидной железы и малоинвазивное под УЗ-навигацией с использованием интерстициальной лазерной фотокоагуляции).
5. Разработать математически выверенный алгоритм выбора варианта оперативного пособия (паратиреоидэктомии) у больных первичным гиперпаратиреозом.

### **Научная новизна**

Установлена одинаковая высокая клиническая эффективность применения двух принципиально разных вариантов паратиреоидэктомии (малоинвазивной под ультразвуковой навигацией и одномоментной) при оперативном лечении ПГПТ.

Доказана более высокая клинико-экономическая эффективность применения именно малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с

использованием интерстициальной лазерной фотокоагуляции, выполняемой в амбулаторно-поликлинических условиях.

Впервые создан и успешно апробирован оригинальный «Способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза» (заявка на изобретение №2018130423 от 23.08.2018 г.), позволяющий у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на дооперационном этапе высокоэффективно и своевременно, учитывая лабораторные и инструментальные данные обследования, прогнозировать эффективность вариантов оперативного лечения. На основании «Способа...» написана компьютерная «Программа выбора хирургического метода лечения при первичном гиперпаратиреозе», облегчающая получение результата в выборе между двумя методами хирургического лечения (свидетельство №2018619695 от 10.08.2018 г. о государственной регистрации программ для ЭВМ).

Разработан и внедрен в практику оригинальный «Алгоритм оказания оперативной помощи при ПГПТ», позволяющий выстроить последовательность действий хирурга при выборе варианта оперативного лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Лежащий в основе современной медицины адресный подход к оказанию лечебного пособия в полной мере реализован при проведении настоящего исследования, в котором наглядно демонстрируются последовательность в принятии решения при выполнении хирургического лечения ПГПТ, что позволяет в дальнейшем использовать существующий вариант решения задач в случаях, которые ситуационно идентичны рассматриваемому.

Установленное одинаковое соответствие критериям эффективности одномоментной паратиреоидэктомии (с одно- и двусторонней ревизией шеи, селективной паратиреоидэктомии) выполняемой в условиях хирургического стационара и малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, выполняемой в амбулаторно-поликлинических

условиях, позволяет обоснованно использовать малоинвазивное лечение как альтернативный вариант оперативного лечения ПГПТ.

Доказанная более низкая клинико-экономическая эффективность одномоментной паратиреоидэктомии, применяемой в условиях хирургического стационара, позволяет говорить об экономической целесообразности выполнения именно малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, применяемой в амбулаторно-поликлинических условиях.

Разработанный оригинальный «Способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза» в качестве метода выбора варианта оперативного пособия при хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза позволяет на дооперационном этапе на основе многомерного статистического моделирования повысить надежность прогнозирования эффективности вариантов паратиреоидэктомии.

Сформированный «Алгоритм оказания оперативной помощи при ПГПТ», помогающий выстроить последовательность действий при выборе варианта оперативного лечения, позволяет хирургу (особенно начинающему) сделать безошибочный выбор варианта паратиреоидэктомии при оказании оперативной помощи больным ПГПТ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При оперативном лечении ПГПТ, два принципиально разные варианта паратиреоидэктомии (малоинвазивная под УЗ-навигацией, выполняемая в амбулаторно-поликлинических условиях и одномоментная, выполняемая в хирургическом стационаре) обладают одинаково высокой клинической эффективностью.

2. Клинико-экономическая эффективность малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием лазерной фотокоагуляции, выполняемой в амбулаторно-поликлинических условиях,

значительно выше, чем одномоментная паратиреоидэктомия, выполняемая в условиях хирургического стационара.

3. Разработанный «Способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза» позволяет на дооперационном этапе уменьшить риск субъективного решения при выборе вариантов паратиреоидэктомии.

4. Созданный «Алгоритм оказания оперативной помощи при ПГПТ», позволяет хирургу сделать оптимальный выбор варианта паратиреоидэктомии при оказании оперативной помощи больным ПГПТ.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Методы диагностики и лечения пациентов с ПГПТ, созданные в ходе диссертационного исследования внедрены в повседневную работу городского эндокринологического центра и хирургического стационара НУЗ ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД».

Результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе на кафедре хирургических болезней, кафедре госпитальной хирургии лечебного факультета и кафедре терапии педиатрического факультета Ярославского государственного медицинского университета.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Выполнение диссертационного исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава РФ (протокол № 19 от 26 октября 2017 года).

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании ученого совета ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава РФ, протокол № 3 от 22 ноября 2017 года, регистрационный номер НИОКТР АААА-А17-117121920112-6.

При проведении проверки первичной документации по диссертационной работе комиссией зафиксирована регистрация всех исследований в установленном порядке, а также четкость ее оформления. Высокий уровень

достоверности проведенных исследований подтверждается наличием официальной регистрации первичной документации. Объем анализируемого материала, примененные методы, наглядность клинических примеров позволяют считать научные положения и выводы достоверными.

На совместном заседании кафедр ФГБУ ВО «ЯГМУ» Минздрава РФ, протокол № 117 от «27» ноября 2018 года состоялась апробация диссертации.

Основные положения диссертационной работы доложены на XXVIII Российском симпозиуме по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения» (г. Саранск, 2018); Ярославском областном хирургическом обществе (2018 г.); 72-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (г. Ярославль, 2018), Общероссийском хирургическом форуме-2018 (г. Москва, 2018).

#### **Личный вклад автора.**

Автором лично сформулированы цель и задачи исследования, грамотно построен дизайн исследования, выполнен обзор литературы, обоснован выбор используемых методик, проведена статистическая обработка полученных данных. Также личное участие автора заключалось в организации клинических и лабораторных обследований пациентов, самостоятельном выполнении диагностики в виде ТАПБ/ПТГ, участии в качестве ассистента при выполнении традиционного оперативного и малоинвазивного под УЗ-навигацией лечения, непосредственном ведении пациентов в послеоперационном периоде. У автора разработана оригинальная электронная база данных пациентов, вошедших в исследование. Анализ, изложение полученных данных и их интерпретация, а также формулировка выводов и практических рекомендаций для дальнейшего практического использования и внедрения их в образовательную и лечебно-диагностическую деятельность выполнено автором лично. По результатам выполненной работы, автор подготовил публикации в научных журналах, в

научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, сборниках научных трудов и тезисах докладов научно-практических мероприятий. У автора имеется заявка на изобретение, получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и свидетельство о государственной регистрации базы данных пациентов, участвующих в диссертационном исследовании.

### **Обоснование соответствия диссертации паспорту научной специальности**

Согласно формуле специальности 14.01.17 – «Хирургия» (медицинские науки), в диссертационном исследовании разработаны теоретические и практические положения, имеющие значение для развития эндокринной хирургии. А именно: на основании собственных исследований научно обосновано одинаковое соответствие критериям эффективности и одномоментной паратиреоидэктомии (с одно- и двусторонней ревизией шеи, селективной паратиреоидэктомии) выполняемой в условиях хирургического стационара и малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, выполняемой в амбулаторно-поликлинических условиях. Аргументировано доказана клинико-экономическая эффективность применения именно малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, выполняемой в амбулаторно-поликлинических условиях.

Помимо этого, полученные данные позволили разработать оригинальный «Способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза» в качестве метода выбора варианта оперативного пособия при хирургическом лечении ПГПТ. Данный способ позволяет повысить надежность прогнозирования эффективности оперативных методов лечения ПГПТ (вариантов паратиреоидэктомии) на дооперационном этапе на основе многомерного статистического моделирования с учетом следующих предикторов: уровень паратиреоидного гормона, уровень

ионизированного кальция, уровень 25(OH)-D, минеральная плотность костной ткани (норма, остеопения или остеопороз), объем измененной околощитовидной железы.

На основе полученных результатов был сформирован «Алгоритм оказания оперативной помощи при ПГПТ», позволяющий выстроить последовательность действий хирурга при выборе варианта оперативного лечения. Алгоритм включает в себя выставление показаний к оперативному лечению, дифференцировку показаний к одномоментной паратиреоидэктомии или к малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ и оригинальный способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения ПГПТ, позволяющий при прочих равных условиях, выбрать оптимальный вариант паратиреоидэктомии. Разработанный алгоритм позволяет хирургу сделать безошибочный выбор варианта паратиреоидэктомии при оказании оперативной помощи больным ПГПТ.

Работа соответствует пункту 4 области исследований специальности 14.01.17 – «Хирургия» (медицинские науки).

**Опубликованные работы.** По теме данного диссертационного исследования опубликовано 12 работ, из них 3 входят в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа выбора хирургического метода лечения при первичном гиперпаратиреозе» №2018619695.

Получено свидетельство о государственной регистрации «База данных пациентов с первичным гиперпаратиреозом, отражающая статистику больных с определенными вариантами хирургического вмешательства, пролеченных в НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД» за период с 2012 по 2018 годы» №2018621563.

Подана заявка на изобретение «Способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза» (заявка №2018130423 от 23.08.2018 г.).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационное исследование представлено на 138 страницах и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждения, выводы и практические рекомендации. Иллюстрирована 66 таблицами и 26 рисунками. Библиографический список включает 175 (85 отечественных и 90 иностранных) источников.

## Глава 1

# ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ – КАК ПРОБЛЕМА ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Выявляемость, распространенность и клинические проявления первичного гиперпаратиреоза

ПГПТ в развитых странах занимает третье место среди эндокринологических заболеваний [47, 48, 72], а некоторые авторы считают ПГПТ одной из самых частых эндокринных болезней в мире [71, 140].

По мнению Российских ученых из ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России первичный гиперпаратиреоз относится к социально значимым проблемам [10, 20, 22], при этом M.W. Yeh (2013), считает, что ПГПТ встречается в пределах 30-125 больных на 100 тысяч населения [171]. Примерно такие же цифры приводит G.G. Callender at al (2014) – выявлено 0,7% в целом страдающего населения, и среди них, 2% женщин в постменопаузальном периоде [93].

При этом, заболеваемость ПГПТ увеличивается, что связано с несколькими факторами. Так, И.И. Дедов и др. (2016) считают, что увеличение заболеваемости связано с большим выявлением мягкой формы ПГПТ [20]. W.Y. Van der Plas at al (2017) полагают, что увеличение заболеваемости ПГПТ связано с более частым измерением уровня кальция, особенно в постменопаузальном периоде [19, 165]. М.Б. Анциферов и др. (2014) и Н.Т. Рихсиева и др. (2016) указывают, что заболеваемость ПГПТ увеличивается с возрастом, но может встречаться среди пациентов всех возрастов, включая детей [6, 71]. Считается, что женщины болеют в 3-4 раза чаще [15, 16, 40], а пик заболеваемости приходится на 59-69 лет [17].

Масштаб проблемы ПГПТ в России не известен. Однако, также как, и в других странах, в России, отмечается рост диагностики патологии ОЩЖ [67, 81].

Непосредственно диагноз ПГПТ подтверждается лабораторными показателями [1, 165]. К лабораторным показателям, которые определяются в первую очередь относятся уровни ПТГ, Са, Р, ЩФ в крови [11, 56, 173]. При классическом варианте ПГПТ определяются повышенные уровни ПТГ, Са, ЩФ и низкий или ниже-нормальный уровень Р. Скрининг гиперкальциемии позволяет значительно повысить раннюю выявляемость ПГПТ и эффективность лечения [69].

Пациентам с подозрением на ПГПТ рекомендовано определение уровня 25(ОН)-D [131] с последующим проведением масштабных исследований [64, 128]. Данная рекомендация продиктована усложнением диагностики и утяжелением заболевания [82, 157, 167] на фоне недостатка 25(ОН)-D у пациентов с ПГПТ [87, 100, 139, 153, 155, 158].

ПГПТ обладает широким спектром проявлений, сформированных в клинические формы заболевания [5, 65]. В настоящее время специалисты пользуются классификацией, предложенной в 2014 году J.P. Bilezikian at al. [91], которая представлена на рисунке 1.1.1.

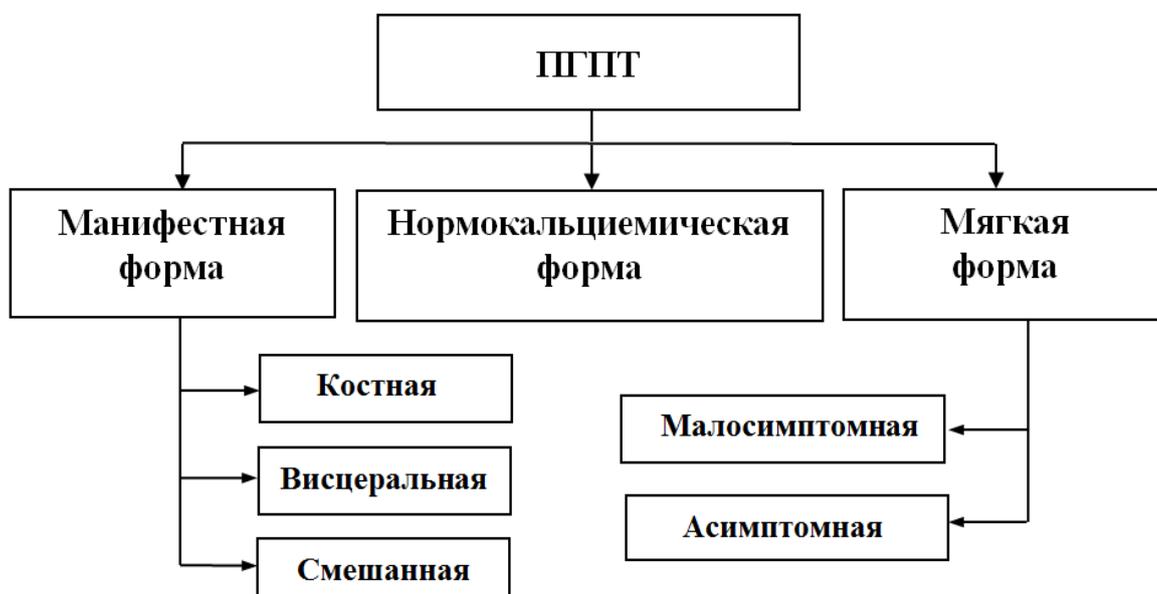


Рисунок 1.1.1 – Классификация ПГПТ

В этой классификации ПГПТ выделяют манифестную и мягкую формы. В предыдущей классификации не было нормокальциемической формы заболевания, которая в настоящее время выделена в самостоятельную. Наличие изменений в костной системе (переломы, остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия), в мочевыделительной (нефрокальциноз, конкременты), в ЖКТ (язвенное поражение желудка, калькулезный панкреатит), в сердечно-сосудистой, позволяет говорить о манифестной форме ПГПТ. Наличие повышенных уровней основных лабораторных показателей и отсутствие клинической картины характерно для асимптомной формы. При наличии лабораторных изменений и неспецифических симптомов следует говорить о малосимптомном варианте ПГПТ.

Среди жалоб пациентов нередко встречаются тошнота, отсутствие аппетита, слабость, боли в костях, полидипсия [162].

При симптоматических формах ПГПТ, опорно-двигательный аппарат и мочевыделительная система являются основными органами-мишенями [68, 72, 75]. Наиболее часто развивается костная форма ПГПТ с классическим ее проявлением в виде фиброзно-кистозной остеодистрофии, образовании гигантоклеточных «бурых» опухолей и возникновении патологических переломов [45]. Зачастую поражение костной системы проявляется остеопорозом, что приводит к повышению хрупкости костей и увеличению риска возникновения патологических переломов [1].

Висцеральная форма чаще проявляется изменениями в мочевыделительной системе с образованием конкрементов и отложением кальция, снижением скорости клубочковой фильтрации и нарушением концентрационной функции [2, 66, 73, 76]. Профессор В.А. Привалов и др. (2017) указывают на группу риска по ПГПТ (30-50%) среди больных, у которых встречается МКБ [69].

Также, висцеральная форма проявляется и изменениями в ЖКТ, которые встречаются более чем у трети пациентов с развитием язвенных поражений

желудка и двенадцатиперстной кишки, с развитием хронического панкреатита и калькулезного холецистита [1, 68].

Многие авторы акцентируют внимание на изменениях в сердечно-сосудистой системе, проявляющиеся кальцификацией коронарных артерий, повышением артериального давления, отложением солей кальция в сердечную мышцу, гипертрофией левого желудочка, а также на высокую смертность [77, 90, 134, 150].

Выявлено, что классически описанные симптомы не всегда клинически выражены [84] и зачастую ПГПТ протекает бессимптомно. Истинная частота заболевания превышает известную ранее за счет бес- и малосимптомных форм [165].

По данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», доля асимптомного и малосимптомного ПГПТ неуклонно увеличивается [46] и, по данным Консенсуса по диагностике и лечению (Италия, 2013), асимптомный ПГПТ, является значимой проблемой [130].

Нормокальциемическая форма ПГПТ в последнее время вызывает несомненный интерес в связи с более частой выявляемостью [34, 112, 135]. Частота ее выявления указывает на необходимость проведения исследований для определения истинной распространенности [99, 133]. В Китае количество пациентов с этим вариантом ПГПТ увеличилось более чем в 2 раза [174]. Является ли этот вариант начальной и бессимптомной формой классического гиперкальциемического ПГПТ или его предшественником в настоящее время не понятно [98]. Не до конца изучены изменения, происходящие в костной ткани [101, 111, 138], немногочисленны исследования, о влиянии эстрогенов [161], о риске артериальной гипертензии у пациентов с нормокальциемическим вариантом ПГПТ [106]. Тем не менее, среди специалистов распространено мнение о двухфазном течении ПГПТ: в первую фазу увеличивается уровень ПТГ с сохраняющимся нормальным уровнем Са, затем, во вторую фазу повышается и уровень Са [98, 103, 154]. К настоящему времени не

сформирована единая тактика, позволяющая выбрать консервативный или оперативный способ лечения [133].

Наличие изменений в ЩЖ не является следствием развития ПГПТ, при этом достаточно часто наблюдается сочетание патологии этого органа и ОЩЖ [43]. В последнее время ряд авторов указывают на необходимость тщательного обследования пациентов на наличие сопутствующей патологии ЩЖ, которая может существенно повлиять на ход и объем оперативного пособия [8, 117, 127].

В итоге, на сегодняшний день вопрос ПГПТ остается открытым, а современная клиническая картина в большей мере проявляется мягкой формой, которая наблюдается в большинстве случаев [46, 108].

## **1.2. Особенности топической диагностики**

В диагностическом алгоритме первичного гиперпаратиреоза особое место занимает топическая диагностика, в результате которой должна быть произведена неременная первичная визуализация измененных ОЩЖ [26], которая определяет выбор метода и техники оперативного пособия [44].

К методам топической диагностики относятся: УЗИ ОЩЖ, ТАПБ/ПТГ, сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом, в некоторых случаях КТ шеи и средостения [23, 33, 39], причем предпочтение отдается первым трем методам [54, 165]. При этом, диагностическая эффективность различных методов визуализации до настоящего времени является предметом обсуждения [95].

Увеличение шейных лимфоузлов, вариабильность нахождения измененных ОЩЖ и наличие патологических изменений в ЩЖ создают трудности в проведении топической диагностики [9, 132].

Наиболее часто используемым и имеющим большое значение методом выявления ОЩЖ является УЗИ [44, 79], который должен использоваться в качестве первого диагностического инструмента для дооперационной локализации увеличенной ОЩЖ [80, 96].

В большинстве случаев увеличенные ОЩЖ, выявляются с помощью УЗИ, при условии их расположения в ортотопической проекции [3, 27, 36]. О.А. Дегтярева и др. (2013) полагают, что параметры чувствительности УЗИ ОЩЖ напрямую зависят от подготовленности специалиста и варьируются от 51 до 90% [18, 156]. Субъективизм, присущий данному методу обязывает проведение исследования ОЩЖ исключительно на ультразвуковом аппарате экспертного класса врачом экспертом в данном вопросе [78, 85, 145]. При этом, ряд авторов утверждает, что оптимальным является проведение дооперационного УЗИ ОЩЖ именно хирургом (специально подготовленным), который будет в последствии интраоперационно выполнять поиск и удаление увеличенных ОЩЖ [64, 114].

Ряд авторов, при возникающих трудностях ультразвуковой визуализации, предлагают выполнять ТАПБ/ПТГ [38, 53, 55]. Применяющие данный вариант диагностики авторы указывают на ее положительную прогностическую ценность – 100% и точность – 84% [120], высокую эффективность [37, 142], высокую чувствительность 82 – 91% и специфичность – 95 – 100%. При этом, на результат ТАПБ/ПТГ не влияют такие значимые факторы, как наличие узлов в ЩЖ и хронического тиреоидита [151, 164]. R. Abdelghani et al (2013), рекомендуют применять этот вариант диагностики у пациентов перед повторными операциями с отрицательными дооперационными результатами сцинтиграфии [86]. И.В. Ким и др. (2014), в своей работе подчеркивают сопоставимость результатов ТАПБ/ПТГ с результатами УЗИ и сцинтиграфии [30].

Полученные сомнительные результаты УЗИ и ТАПБ/ПТГ, особенно при подозрении на нетипичное расположение ОЩЖ требуют применения диагностического комплекса с использованием сцинтиграфии, ОФЭКТ и МСКТ [24, 28, 149].

Специфическими методами топической диагностики ПГПТ являются радионуклидные (сцинтиграфия и ОФЭКТ), позволяющие определять не только

количество, но и расположение и функциональное состояние измененных ОЩЖ [27, 64]. По мнению Д.К. Фомина и др. (2014) использование сцинтиграфии помогает обнаружить ОЩЖ массой 100-150 мг, при этом рецидив заболевания встречается всего в 2% [63, 80]. С.П. Паша (2015), указывает на высокие показатели двухфазной планарной сцинтиграфии, что обеспечивает выявление измененных ОЩЖ практически любой локализации [63]. Интратиреоидное расположение ОЩЖ и ее размер менее 1 см, наличие нескольких гиперплазированных ОЩЖ, сочетанная патология ЩЖ и ОЩЖ снижает эффективность радионуклидных методов диагностики [18, 80].

Одни авторы указывают на то, что УЗИ ОЩЖ и сцинтиграфия являются «Золотым» стандартом топической диагностики ПППТ, другие, говорят о том, что эти два исследования являются наиболее предпочтительными методиками выявления ОЩЖ [96, 165].

По мнению А.В. Менькова и др. (2015), применение двух взаимодополняющих методов (УЗИ и сцинтиграфии) особенно необходимо в сложных диагностических случаях [42]. Отечественные специалисты (Zarivchatskii MF et al, 2013) и зарубежные (Hughes DT et al, 2014 и Van der Plas W.Y., 2017) указывают на необходимость выполнения УЗИ и радионуклидных методов при планировании минимально инвазивной паратиреоидэктомии [114, 173].

Одновременно функциональное и анатомическое изображение ОЩЖ позволяет получить применение гибридных методик (ОФЭКТ), что повышает чувствительность и точность топической диагностики ПППТ [64]. Последовательное выполнение ОФЭКТ и стандартной сцинтиграфии, существенно повышает чувствительность данной методики [49]. S. Noda et al (2014), указывают на возможность планирования минимально инвазивной паратиреоидэктомии при использовании УЗИ ОЩЖ и ОФЭКТ [141]. Помимо этого, ряд авторов считают ОФЭКТ более информативным методом по сравнению со сцинтиграфией, который способствует предоперационному

планированию минимально-инвазивной паратиреоидэктомии, особенно у пациентов с эктопированными ОЩЖ и наличием узловых образований в ЩЖ [64, 145, 169].

МСКТ в качестве топической диагностики в основном используют при эктопированных ОЩЖ для улучшения результатов УЗИ и радионуклидных методов. [6, 31, 70]. Так, отечественные (И.В. Макаров и др., 2016) и зарубежные исследователи (W.P. Kluijfhout et al, 2017) выявили достаточную чувствительность этого метода (81%) при обследовании больных с ПГПТ [41, 121]. Среди вариантов КТ при выполнении топической диагностики ПГПТ в последнее время стали чаще применять позитронно-эмиссионную компьютерную томографию и КТ с 4D-моделированием [104, 113]. При этом, A.M. Hinson et al (2015), выявили достаточно высокую чувствительность (84,2%) и специфичность (81,1%) этих методов при выявлении ОЩЖ, не визуализированной другими способами [113, 117].

Точное выявление локализации ОЩЖ на дооперационном этапе является ключом к успешному хирургическому лечению ПГПТ [104].

### **1.3. Варианты оперативного лечения первичного гиперпаратиреоза**

Оперативное лечение является единственным радикальным способом ликвидации ПГПТ [102, 107, 136]. Прогноз заболевания напрямую зависит от своевременно выполненного оперативного лечения [14], после которого, практически сразу, целый пул клинических симптомов ПГПТ подвергается обратному развитию [35, 125, 159], Частота осложнений при выполнении оперативного лечения ПГПТ не превышает 1-2% [74]. По мнению A.F Chernousov et al (2014) ПГПТ является наиболее распространенным заболеванием в Российской Федерации, которое успешно лечится эндокринными хирургами [95].

### 1.3.1. Способы одномоментной паратиреоидэктомии

Паратиреоидэктомия с применением поперечного доступа по Кохеру и выполнением ревизии 4 ОЩЖ является классической операцией [12, 21, 126, 140]. В зависимости от опыта хирурга, эффективность может достигать 98% [13, 74]. Прогноз после хирургического лечения зависит от адекватной предоперационной подготовки [25].

Методики паратиреоидэктомии в последнее время претерпели изменения, и объем предстоящего оперативного лечения все чаще становится дискуссионным вопросом [7, 83, 144, 168]. Направляющий вектор хирургической тактики преимущественно указывает на малоинвазивные вмешательства с ОРШ с уменьшением количества паратиреоидэктомий с ДРШ [110]. Так, в настоящее время показанием для ПЭ+ДРШ являются дискордантные или негативные результаты УЗИ и сцинтиграфии, невозможность визуализировать ОЩЖ при выполнении малоинвазивной операции, а также сопутствующая патология ЩЖ [94, 156]. При этом, P.G Calò et al, 2016 считают, что односторонняя паратиреоидэктомия может быть безопасно выполнена и у больных с противоречащими результатами дооперационной топической диагностики, но при условии использования интраоперационного определения уровня ПТГ.

Улучшение результатов топической диагностики, с одной стороны, и внедрение лапароскопической хирургии, с другой стороны, привело к активной разработке и внедрению малоинвазивных, менее травматичных вариантов паратиреоидэктомии, позволяющих минимизировать доступ, размеры послеоперационного рубца, сократить время оперативного пособия и не всегда положительного воздействия общей анестезии на пациента [16, 68, 126].

Последние два десятилетия были разработаны открытые минимально-инвазивные [115, 119], видео-ассистированные [102] и эндоскопические паратиреоидэктомии [13, 166]. Открытая минимально-инвазивная паратиреоидэктомия показана пациентам с ППТ, имеющих сопоставимые

результаты сцинтиграфии и УЗИ ОЩЖ [114, 122]. Ряд исследователей указывают на сопоставимость результатов классической и минимально-инвазивной паратиреоидэктомии при том, что последний вариант имеет преимущества в виде косметического эффекта, длительности госпитализации, уменьшением послеоперационного болевого синдрома [122, 163]. Другие авторы указывают на безопасность выполнения малоинвазивной паратиреоидэктомии при условии выполнении дооперационной топической диагностики опытным хирургом [160].

В последнее время, за рубежом, одним из самых широко распространенных вариантов оперативного лечения становится малоинвазивная видео-ассистированная паратиреоидэктомия, которая достигает 90%-го показателя успешности, сокращая при этом период послеоперационного наблюдения [89, 109, 124, 137, 152].

У пожилых пациентов в последнее время все чаще стали выполнять минимально-инвазивную паратиреоидэктомию под местным обезболиванием в амбулаторных условиях. Авторы указывают на высокий показатель успешности этого варианта паратиреоидэктомии [97, 105, 118].

### **1.3.2. Малоинвазивные ультразвук-контролируемые методы паратиреоидэктомии**

Самостоятельным направлением развития оперативного лечения ПГПТ является разработка малоинвазивных паратиреоидэктомий под УЗ-навигацией, которые в последнее время вызывают все больший интерес [29, 170]. В настоящее время используется радиочастотная абляция, интерстициальная лазерная фотокоагуляция, инъекции кальцийтриола и склерозантов в ткань увеличенной ОЩЖ [61, 62, 143, 147]. Важным диагностическим моментом перед проведением малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией является подтверждение наличия увеличенной ОЩЖ с помощью УЗИ [50, 59, 148].

В отличие от паратиреоидэктомии выполняемой скальпелем, с одномоментным удалением увеличенной ОЩЖ, малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией предполагает поэтапное удаление увеличенной железы [52, 123, 146].

Хирурги, применяющие данный вариант лечения, указывают на эффективность чрескожной абляции увеличенной ОЩЖ, в результате которой происходит снижение лабораторных показателей (ПТГ и Са) [58, 116, 123].

Применение другого варианта малоинвазивного ультразвуком-контролируемого лечения – чрескожной микроволновой абляции, также сопряжено с положительными результатами [128, 175].

В литературе описаны и примеры использования чрескожных инъекций этанола. Так, A.Z. Alherabi et al (2015), описывают выздоровление пациента после применения чрескожных инъекций этанола в увеличенную ОЩЖ [88]. Ряд авторов с успехом применяют ультразвук-контролируемые инъекции этанола, а также лазерную коагуляцию увеличенных околощитовидных желез и при вторичном гиперпаратиреозе [172, 175].

Большинство авторов, отмечают отсутствие осложнений и, отличную переносимость пациентами выполняемого лечения, не зависимо от варианта малоинвазивного лечения [4, 129]. У пациентов, имеющих высокий анестезиологический риск, малоинвазивные методы поэтапного удаления ОЩЖ под УЗ-навигацией могут являться альтернативой одномоментному удалению ОЩЖ [32, 51]. При наличии объективных преимуществ перед одномоментной паратиреоидэктомией, у малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией не сформированы четкие показания к ее выполнению, нет единого мнения об эффективности, что говорит о необходимости дальнейших исследований [64, 172]. При этом, использование малоинвазивного лечения под УЗ-навигацией является безопасным и эффективным [57, 60, 92, 129].

#### 1.4. Резюме

В последние десятилетия эндокринная хирургия активно развивается и совершенствуется, предлагаются новые методы диагностики и оперативного лечения, в том числе и ПГПТ. При этом заболевание остается одной из проблем эндокринной хирургии, что требует тщательного лечебно-диагностического подхода. Особенно это касается оперативного лечения этого заболевания, в частности выбора варианта паратиреоидэктомии. Учитывая количество имеющихся вариантов паратиреоидэктомии вкупе со стремлением к оптимизации времени и способа оказания лечебного пособия, возникает необходимость упорядочить и упростить работу хирурга при планировании оперативного лечения ПГПТ. В связи с этим совершенствование существующих подходов к выбору метода оперативного пособия, позволяющих убедительно выбрать оптимальный вариант паратиреоидэктомии остается крайне актуальным.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### 2.1. Общая характеристика обследованных больных

Диссертационное исследование выполнено на кафедре хирургических болезней ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава РФ (заведующий кафедрой, профессор, доктор медицинских наук, Александров Юрий Константинович), имеющей клиническую базу в «НУЗ ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД» под руководством профессора кафедры, доктора медицинских наук, доцента Пампутиса Сергея Николаевича.

Все пациенты, участвующие в исследовании, были занесены в сформированную оригинальную базу «База данных пациентов с первичным гиперпаратиреозом, отражающая статистику больных с определенными вариантами хирургического вмешательства, пролеченных в НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД» за период с 2012 по 2018 год», на которую получено свидетельство о государственной регистрации базы данных №2018621563.

Нами выявлено, обследовано и прооперировано 187 пациентов с ПГПТ, в том числе мужчин – 11 (5,88%), женщин - 176 (94,12%). Средний возраст мужчин составил  $55,07 \pm 9,13$  лет, а женщин –  $59,3 \pm 11,2$  лет. Средний возраст всех пациентов составил  $60,11 \pm 13,2$  лет.

Увеличенные ОЩЖ у всех пациентов были визуализированы в ортотопическом положении. Все пациенты, участвующие в исследовании, были прооперированы. В качестве вариантов оперативного лечения были применены: малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией и паратиреоидэктомия с одномоментным удалением измененных ОЩЖ.

У пациентов с выполненным малоинвазивным лечением гистологическое исследование не выполнялось, по причине отсутствия морфологического материала после завершения лечения. У пациентов, которым было выполнена

одномоментная паратиреоидэктомия, результаты гистологического заключения были следующие: аденома ОЩЖ верифицирована у 112 (81,15%), гиперплазия ОЩЖ – у 24 (17,39%), в 2 случаях (1,45%) вместо ОЩЖ были верифицированы лимфатический узел и участок клетчатки.

Критерии включения пациентов в диссертационное исследование и исключения из него были сформулированы, учитывая цели и задачи (таблица № 2.1.1). Данные факторы стали основой для градирования групп больных.

Таблица 2.1.1 – Критерии включения и исключения пациентов из диссертационного исследования

Критерии включения	Критерии исключения
Наличие у пациента с ПГПТ выполненной одномоментной паратиреоидэктомией	Отсутствие факта оперативного лечения (любым способом) у пациентов с ПГПТ
Наличие у пациента с ПГПТ выполненной малоинвазивной паратиреоидэктомией под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ	Критические отклонения от референсных значений в биохимических показателях
	Наличие у пациента хронической почечной недостаточности

Таким образом, на основе разработанных критериев включения и исключения были сформированы две группы, в которых и проводилась оценка эффективности лечебно-диагностических мероприятий. В первую группу (138) вошли больные, которым была выполнена одномоментная паратиреоидэктомия ПГПТ, во вторую группу (49) вошли больные ПГПТ, которым было выполнено малоинвазивное лечение (рисунок 2.1.1).



Рисунок. 2.1.1. – Группы пациентов, вошедших в исследование

## 2.2. Применяемые методы диагностики

При подозрении на ПГПТ проводился опрос пациентов с изучения жалоб и анамнеза заболевания.

### 2.2.1. Лабораторные методы

Основными лабораторными показателями, на изменении которых допустимо выставление диагноза ПГПТ являлись уровни ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  в сыворотке крови. Для выявления клинической формы ПГПТ также оценивали уровни 25(ОН)-D, P, ЩФ и  $\text{Ca}_{\text{сут.м.}}$ .

Референсные значения по полу всех возрастных групп для изучаемых лабораторных показателей представлен в таблице 2.2.1.1.

Таблица 2.2.1.1 – Диапазон референсных значений изучаемых лабораторных показателей

Лабораторный показатель	Референсные значения	Единицы измерения
ПТГ	15 - 65	пг/мл
$\text{Ca}^{++}$	1,05 – 1,23	ммоль/л
25(ОН)-D	30 – 100	нг/мл
P	0,81 – 1,45	ммоль/л
ЩФ	34,0 – 104,0	Ед/л
$\text{Ca}_{\text{сут.м.}}$	2,5 – 8,0	ммоль/сут

Основные лабораторные показатели (ПТГ,  $\text{Ca}^{++}$ ) исследовали на дооперационном этапе дважды, а также в послеоперационном периоде в первые сутки, через 1 и 6 месяцев.

Помимо этого, больным, которым была проведена одномоментная паратиреоидэктомия, выполняли общеклинические исследования

### 2.2.2. Инструментальные методы

С помощью инструментальных методов проводили уточнение клинической формы ПГПТ. С этой целью использовали ультразвуковое исследование мочевыделительной системы и органов брюшной полости, а также DXA и рентгенографию костной системы.

**Ультразвуковое исследование.** Выполнение УЗИ мочевого пузыря и мочевыводящих путей было направлено на выявление конкрементов и нефрокальциноза. УЗИ органов брюшной полости было направлено на выявление конкрементов в желчном пузыре и желчевыводящих протоках, выявление изменений в поджелудочной железе.

УЗИ выполняли по стандартным протоколам исследования в отделении ультразвуковой диагностики НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД». Были использованы аппараты Envisor HD (Philips, Голландия) и Mindray DS-8 (Mindray, Китай) и датчики для сканирования 7,5-12 МГц.

**Рентгенологическое исследование.** Выполнение рентгенологического исследования было направлено в первую очередь на выявление рентгенологических признаков гиперпаратиреоидной остеодистрофии. С этой целью выполняли рентгенографию костей черепа, кистей и голеней, проксимальных отделов бедренных костей и тазобедренных суставов.

Рентгенологическое исследование выполняли на аппарате Clinodigit F50 (Italray S.R.L., Италия).

**Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.** Выполнение DXA было направлено на выявление изменений МПКТ в задне-передней проекции поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделах бедренной кости, которое проводилось по стандартной методике.

Определение МПКТ выполняли на остеоденситометре QDR4500C (Hologic, США).

### 2.2.3. Методы топической диагностики

В таблице 2.2.3.1. представлены инвазивные и не инвазивные методы, используемые при дооперационной топической диагностики ПГПТ.

Таблица 2.2.3.1 – Дооперационные методы топической диагностики.

Не инвазивные	Инвазивные
УЗИ	ТАПБ/ПТГ
Сцинтиграфия + ОФЭКТ	

**Ультразвуковое исследование.** Наиболее доступным методом поиска увеличенных ОЦЖ является ультразвуковое исследование (рисунок 2.2.3.1).



Рисунок 2.2.3.1 – Ультразвуковое исследование ОЦЖ

Выполняя УЗИ ОЦЖ измеряли ее длину, ширину и глубину с последующим вычислением объема. В ортотопической проекции оценивалось количество выявленных образований и расположение их питающих сосудов (рисунок 2.2.3.2).



Рисунок 2.2.3.2 – Увеличенная нижняя левая ОЦЖ

Ультразвуковая визуализация ОЦЖ выполнялась на ультразвуковых сканерах Philips Envisor HD (Голландия) и Mindray DS-8 (Китай) с применением датчиков сканирования 7,5-12 МГц.

**Радионуклидная визуализация** выполнялась на однофотонном детекторном эмиссионном компьютерном томографе Infinia Hawkeye (GE, USA) с использованием в качестве РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила (рисунок 2.2.3.3). Применяли два радионуклидных метода: двухфазную планарную

сцинтиграфию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию шеи и средостения по стандартной методике. При выполнении сцинтиграфии получали серию статических плоскостных изображений, а при ОФЭКТ - получали изображения с последующей трехмерной компьютерной реконструкцией.

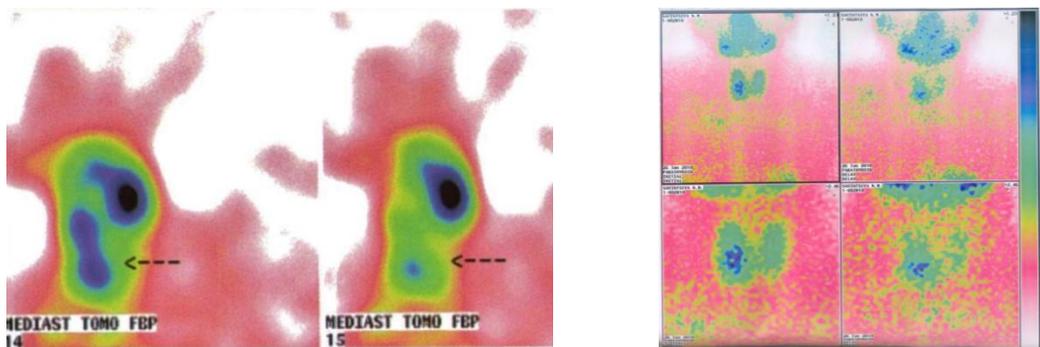


Рисунок 2.2.3.3 – Радионуклидное исследование ОЩЖ

**УЗИ щитовидной железы.** Это исследование не относится к методам топической диагностики ПГПТ, при этом мы выполняли его всем пациентам. Патология ЩЖ в виде значительного ее увеличения и наличия узлов большого размера, затрудняет поиск увеличенных ОЩЖ на дооперационном и интраоперационном этапах.

**ТАПБ/ПТГ** использовали в качестве инвазивного метода, который выполнялся в случае обнаружения подозрительного образования при выполнении УЗИ (рисунок 2.2.3.4).

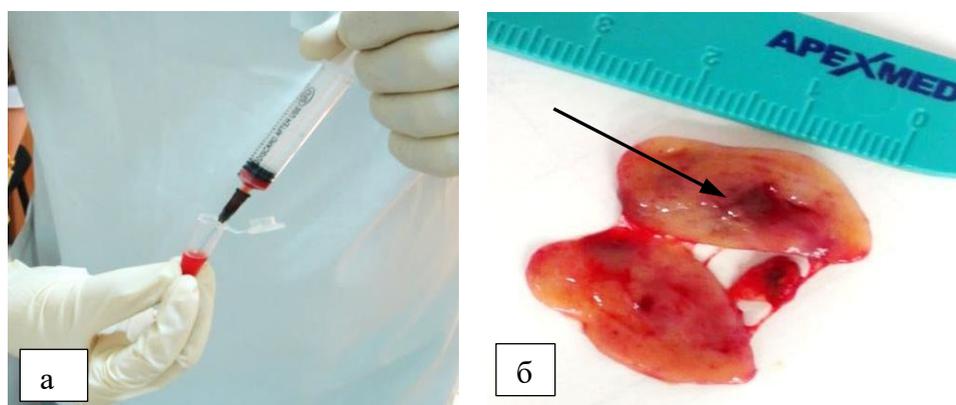


Рисунок 2.2.3.4 – ТАПБ/ПТГ: а) аспирационная игла промывается 1,0 мл «сливной» сыворотки; б) небольшая гематома в толще ткани ОЩЖ после ТАПБ/ПТГ (удаленный препарат).

ТАПБ/ПТГ выполнялась на базе отделения ультразвуковой диагностики и биохимической лаборатории, согласно методике, предложенной Пампутисом С.Н. (Пампутис С.Н., «Способ диагностики патологически измененных околотитовидных желез», патент на изобретение №2432906).

### **2.3. Статистический анализ полученных результатов**

Анализ материала с последующей статистической обработкой осуществлялся в программно-аппаратном комплексе в среде Windows с помощью программ MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018) и STATISTICA (data analysis software system), version 12, StatSoft, Inc. (2014). После проверки данных на характер распределения они были соответствующим образом описаны. При этом использовались как параметрические, так и не параметрические способы представления данных. Для поиска различий между группами использовались процедуры анализа вариаций как в параметрическом так и в не параметрическом варианте. Уровень значимости принимался достаточным при достижении 5% предела. Качественные данные описывались через частотные представления с выделением абсолютной и относительной частот. Для сравнения этого типа данных использовалась процедура хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, либо точный двусторонний критерий Фишера. С целью построения прогностических моделей использовался регрессионный анализ. Учитывая тип параметра отклика, а именно дехотомичное его представление применялась логистическая регрессия. Весовая и практическая мощность представленных моделей оценивались процедурой ROC-анализа с расчетом всех операционных характеристик и построения характеристических кривых.

### **2.4. Применяемые методы оперативного лечения**

При оперативном лечении больных, участвующих в диссертационном исследовании, были применены два принципиально разных варианта удаления

ОЩЖ: малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ и одномоментная паратиреоидэктомия.

Показаниями для выполнения оперативного лечения больным с лабораторно доказанным ПГПТ служили общепризнанные положения с наличием одного или нескольких признаков (Таблица 2.4.1).

Таблица 2.4.1 – Признаки, подтверждающие наличие показаний к оперативному лечению ПГПТ

снижение СКФ более чем на 30% (по сравнению с нормой)	превышение уровня $Ca_{\text{общ.}}$ в крови на 0,25 ммоль/л (1 мг%)
клинические висцеральные проявления	снижение МПКТ > чем на 2,5 стандартных отведения (Т-критерий)
возраст моложе 50 лет	суточная экскреция $Ca > 400$ мг
рак ОЩЖ	

#### 2.4.1. Паратиреоидэктомия с одномоментным удалением околощитовидной железы

Были использованы несколько вариантов одномоментной паратиреоидэктомии (рисунок 2.4.1.1.).

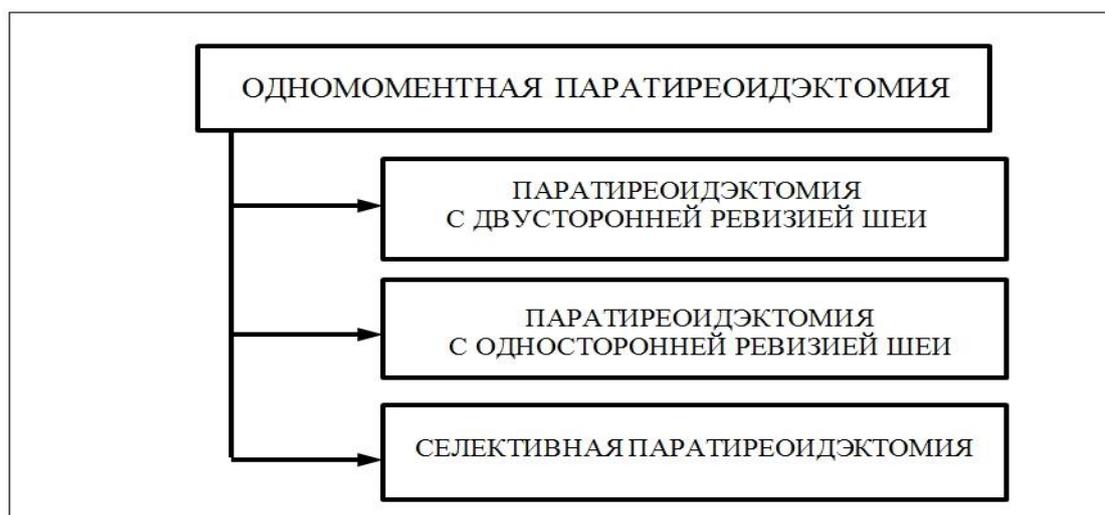


Рисунок 2.4.1.1 – Варианты одномоментной паратиреоидэктомии

Первый вариант применяли при выявлении нескольких увеличенных ОЦЖ с выполнением классической паратиреоидэктомии и ревизией мест их ортотопического расположения (2<sup>х</sup>-сторонняя ревизия шеи).

Второй вариант одномоментной паратиреоидэктомии применяли при выявлении двух увеличенных ОЦЖ с одной стороны шеи (односторонняя ревизия шеи).

Третий вариант одномоментной паратиреоидэктомии – селективная (Рисунок 2.4.1.2).

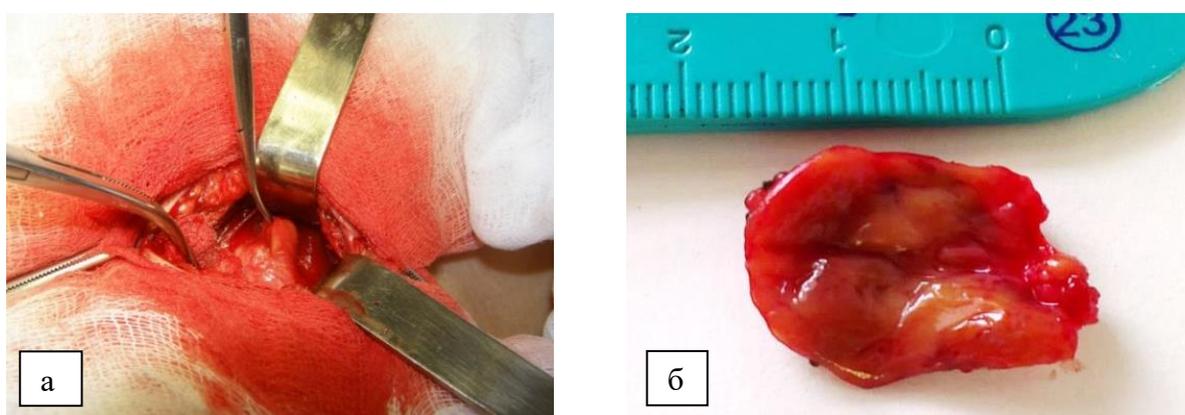


Рисунок 2.4.1.2 – Одномоментная паратиреоидэктомия: а) выделение и удаление измененной ОЦЖ; б) удаленный макропрепарат

Этот вариант применяли при выявлении одной увеличенной ОЦЖ с ее удалением из минимального кожного разреза (без ревизии мест ортотопического расположения других ОЦЖ).

**Послеоперационный период.** Эффективность проведенного лечения оценивалась по определению уровней ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  в крови, которые определялись в первые сутки и через 1 и 6 месяцев после операции. Необходимость коррекции альфакальцидолом предполагала определение этих показателей через 2 и 6 месяцев после коррекции. При снижении уровня ПТГ до нормальных значений и снижении уровня  $\text{Ca}^{++}$  до нормо- или гипокальциемии считали проведенное оперативное лечение эффективным.

## 2.4.2. Малоинвазивная паратиреоидэктомия под ультразвуковой навигацией с использованием интерстициальной лазерной фотокоагуляции

В качестве малоинвазивного лечения ПГПТ была использована оригинальная методика разработанная и предложенная д.м.н. Пампутисом С.Н. (Пампутис С.Н., «Способ лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза», патент на изобретение № 2392898). При выполнении лечения применялся диодный лазер (длина волны 1047 нм), работающий в импульсном режиме излучения (рисунок 2.4.2.1.). Основные параметры работы аппарата, такие как МИ, ДИ, ИИ и КИ задавались заранее.



Рисунок 2.4.2.1 – Аппарат «ЛАМЕДА»

В таблице 2.4.2.1 представлены основные, задаваемые заранее параметры аппарата «Ламеда» при выполнении лечения.

Таблица 2.4.2.1. – Режим работы аппарата «ЛАМЕДА»

	<b>Задаваемый параметр</b>	<b>Показатель</b>	<b>Единицы измерения</b>
1	МИ	3,5	ватт
2	ДИ	200	мсек
3	ИИ	10	мсек
4	КИ	2000-2500	шт

Количество импульсов зависело от нескольких причин:

- размер увеличенной ОЩЖ;
- возможность качественной ультразвуковой визуализации во время проведения лечения;

- переносимость пациентом лечения;
- психоэмоциональное состояние пациента;
- выраженность болевого синдрома;

В отличие от паратиреоидэктомии выполняемой скальпелем, с одномоментным удалением увеличенной ОЦЖ, малоинвазивная паратиреоидэктомия предполагает поэтапное (несколько сеансов ИЛФ) удаление увеличенной железы. Эффект от проводимого лечения достигался за счет локального воздействия на ткань ОЦЖ. Лечение проводилось без обезболивания в амбулаторных условиях.

Необходимые результаты лечения достигались разным количеством сеансов ИЛФ: от одного до четырех. На количество проведенных сеансов влияла совокупность структурных и функциональных факторов (размеры и кровоснабжение ОЦЖ, ее расположение вблизи крупных и жизненно-важных анатомических структур и ее подвижность), характеризующих индивидуальную реакцию железы на повреждение.

Малоинвазивное лечение проводилось при ультразвуковом сопровождении специально подготовленным врачом ультразвуковой диагностики выполняющим исследование на аппарате УЗИ экспертного класса (Рисунок 2.4.2.2.).



Рисунок 2.4.2.2 – Проведение лечения хирургом и врачом УЗД

Проведению ИЛФ предшествовало стандартное клиническое обследование пациента, беседа с пациентом и его добровольное информированное согласие на проведения лечения.

ИЛФ выполнялась хирургом, который осуществлял введение и позиционирование иглы, установку и перемещение световода, определение режима лазерного воздействия на ткань под постоянным ультразвуковым контролем, который обеспечивал врач ультразвуковой диагностики, ориентируясь по изображению, получаемому на мониторе ультразвукового аппарата (Рисунок 2.4.2.3.).



Рисунок 2.4.2.3 – Проведение ИЛФ: а) конец иглы в ткани ОЦЖ; б) появление неоднородной гиперэхогенной зоны неправильной формы вокруг световода при воздействии ИЛФ

Помимо этого, после ИЛФ, врачом УЗД осуществлялось последующее наблюдение за зоной выполненного лечения.

Длительность сеанса лазерной деструкции составляла от 7 до 15 минут и зависела от динамики ультразвуковой картины в ходе лечения, переносимости пациентом лечения и размера увеличенной ОЦЖ.

В послеоперационном периоде, учитывая данные контрольного УЗИ и лабораторные показатели крови (уровни ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$ ) оценивалась эффективность выполненного лечения. Сроки выявления и признаки, по которым изучалась эффективность проведенного лечения представлены в таблице 2.4.2.2.

Таблица 2.4.2.2 – Сроки выявления и признаки эффективности выполненного лечения

УЗИ		Лабораторные показатели	
сроки (после окончания лечения)	признак	сроки (после окончания лечения)	признак
<ul style="list-style-type: none"> <li>• после 1 ИЛФ</li> <li>• после 2 ИЛФ</li> <li>• после 3 ИЛФ</li> <li>• после 4 ИЛФ</li> <li>• через 6 мес.</li> <li>• через год</li> </ul>	существенное ↓ объема ОЩЖ, отсутствие ее кровоснабжения, наличие УЗ-признаков рубцовой ткани на месте увеличенной ОЩЖ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• через 1 мес.</li> <li>• через 6 мес.</li> </ul>	↓уровней ПТГ и Ca <sup>++</sup> в крови

Исследование лабораторных показателей как критериев эффективности проведенного лечения выполнялось только после выявления ультразвуковых критериев. Снижение через один месяц после завершения лечения показателей ПТГ и Ca<sup>++</sup> в крови считали критерием, позволяющим говорить об эффективности проведенного лечения. У пациентов, которым проводилась коррекция альфакальциолом, критерием эффективности считали нормокальциемию через 2 и 6 месяцев и падение уровня ПТГ.

## 2.5. Резюме

Особенности исследуемого контингента больных отражает выборка сформированная из генеральной совокупности. Для решения поставленных цели и задач исследования уровень наблюдений вполне высокий. Используемые методы диагностики и лечения современны, а также применяются оригинальные способы, позволяющие оптимизировать и компьютеризировать систему принятия решения, касающегося предстоящего оперативного лечения. Кроме того, за счет применения малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией (интерстициальная лазерная фотокоагуляция), улучшаются результаты оперативного лечения первичного гиперпаратиреоза.

### Глава 3

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА С ОДНОМОМЕНТНЫМ УДАЛЕНИЕМ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 3.1. Результаты предоперационной диагностики и проведенного лечения

**Общие данные.** Оперативное лечение в виде одномоментного удаления увеличенной ОЩЖ было выполнено 138 пациентам (73,8%) из 187 (100%), вошедших в диссертационное исследование. В эту группу вошли 130 (94,2%) женщин и 8 (5,8%) мужчин. У женщин средний возраст составил  $61,4 \pm 6,7$  лет, у мужчин –  $58,2 \pm 5,1$  лет, средний возраст в группе составил  $64,1 \pm 6,9$  лет. Обследование пациентов базировалось на результатах лабораторной и инструментальной диагностики.

**Лабораторные показатели.** В исследование включались пациенты, у которых по результатам лабораторной диагностики был установлен диагноз ПГПТ. Этот диагноз устанавливался на основании двух основных лабораторных показателей: уровня  $\text{Ca}^{++}$  и ПТГ в крови. В большинстве случаев у 131 пациента (94,93%) выявлена гиперкальциемия с максимальным уровнем  $\text{Ca}^{++}$  - 1,89 ммоль/л. У 7 пациентов (5,07%) выявлена нормокальциемия с минимальным уровнем  $\text{Ca}^{++}$  - 1,2 ммоль/л. У всех (100%) пациентов было выявлено повышение уровня ПТГ в крови с максимальным уровнем 6041 пг/мл (таблица 3.1.1.). В дополнение к основным лабораторным показателям использовались следующие: в крови - 25(ОН)-D, P, ЩФ, в моче -  $\text{Ca}_{\text{сут.м}}$ .

Таблица 3.1.1 – Дооперационные уровни основных лабораторных показателей у пациентов первой группы

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
$\text{Ca}^{++}$	138	1,39	1,37	1,42	1,2	1,89	0,01
ПТГ	138	597,4	435,3	759,5	93,03	6041,0	81,95

Всего у 11 пациентов (7,99%) уровень 25(ОН)-D выявлен в пределах нормальных значений –  $45,25 \pm 1,61$  нг/мл. У остальных 127 (92,01%) пациентов

выявлен гиповитаминоз-Д: недостаток –  $24,18 \pm 0,32$  нг/мл выявлен у 55 (39,85%) пациентов, дефицит –  $17,11 \pm 0,45$  нг/мл у 36 (26,08%), выраженный дефицит –  $6,9 \pm 2,53$  нг/мл у 36 (26,08%) пациентов. Среднее значение уровня 25(ОН)-D в группе определялось на уровне дефицита -  $19,51 \pm 0,9$  нг/мл (рисунок 3.1.1).

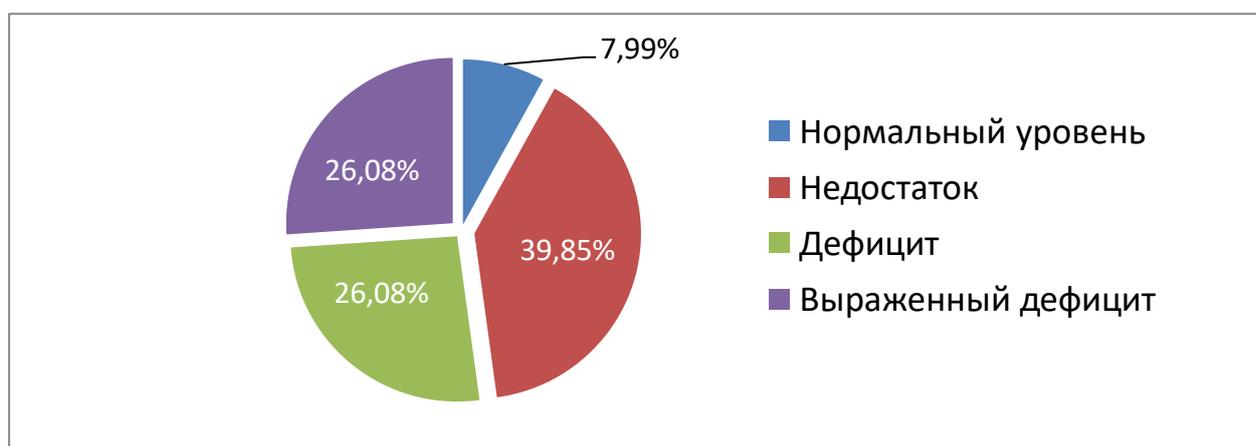


Рисунок 3.1.1 – Содержание 25(ОН)-D у пациентов с одномоментной паратиреоидэктомией

У 63 пациентов (45,65%) средний уровень P выявлен на уровне гипофосфатемии –  $0,65 \pm 0,01$  ммоль/л, у остальных 75 (54,34%) –  $1,0 \pm 0,01$  ммоль/л, что соответствует нормофосфатемии. Среднее значение уровня P в группе определялось на ниже-нормальном уровне -  $0,84 \pm 0,02$  ммоль/л.

У 48 пациентов (34,78%) средний уровень ЩФ выявлен в пределах нормальных значений –  $79,84 \pm 3,86$  Ед/л, у остальных 90 (65,21%) –  $268,65 \pm 3,86$  Ед/л, что превышает верхнюю границу нормы. Среднее значение уровня ЩФ определялось выше нормы -  $230 \pm 15,55$  Ед/л.

У 89 пациентов (64,49%) средний уровень  $Ca_{сут.м.}$  выявлен в пределах нормальных значений –  $5,38 \pm 0,31$  ммоль/сут, у остальных 49 (35,51%) –  $11,32 \pm 0,46$  ммоль/сут, что соответствует гиперкальциурии. Среднее значение уровня  $Ca_{сут.м.}$  определялось на уровне нормокальциурии –  $7,08 \pm 0,38$  ммоль/сут.

Таким образом, средние уровни лабораторных показателей в группе составили: 25(ОН)-D -  $19,51 \pm 0,9$  нг/мл, P –  $0,84 \pm 0,02$  ммоль/л, ЩФ -  $230 \pm 15,55$  Ед/л, Са<sub>сут.м.</sub> –  $7,08 \pm 0,38$  ммоль/сут (таблица 3.1.2.).

Таблица 3.1.2 – Дооперационные уровни дополнительных лабораторных показателей у пациентов первой группы

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
25(ОН)D	138	19,51	17,72	21,3	3,0	52,41	0,9
P	138	0,84	0,8	0,88	0,36	1,36	0,02
ЩФ	138	230,36	199,53	261,18	39,4	1310,0	15,55
Са <sub>сут.м.</sub>	138	7,08	6,31	7,85	2,69	17,5	0,38

**Результаты топической диагностики.** УЗИ ОЩЖ было выполнено всем пациентам, вошедшим в наше исследование. У 126 (91,3%) пациентов увеличенные ОЩЖ были визуализированы (Рисунок 3.1.2). Среди них у 7 (5,55%) были визуализированы две ОЩЖ. У 12 (8,7%) – ОЩЖ были не обнаружены.

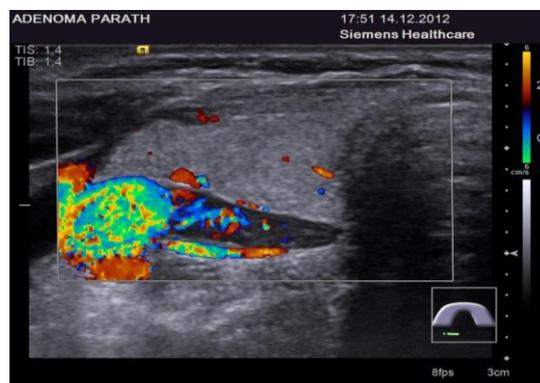
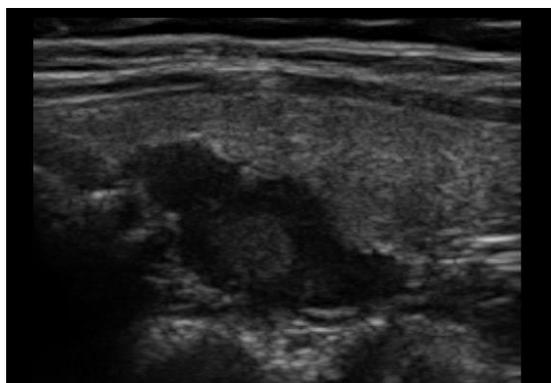


Рисунок 3.1.2 – Эхограммы увеличенных ОЩЖ: а) верхняя левая ОЩЖ; б) верхняя правая ОЩЖ, прилежащая к сонной артерии

Из 126 (100%) увеличенных ОЩЖ у нижнего полюса левой доли ЩЖ было выявлено 39 (30,95%), у нижнего полюса правой доли – 47 (37,3%). У верхнего полюса левой доли ЩЖ – 2 (1,59%), у верхнего полюса правой доли ЩЖ – 2 (1,59%) ОЩЖ. У средних полюсов левой и правой долей ЩЖ – 15 (11,9%) и 21 (16,66%) ОЩЖ соответственно (Рисунок 3.1.3).

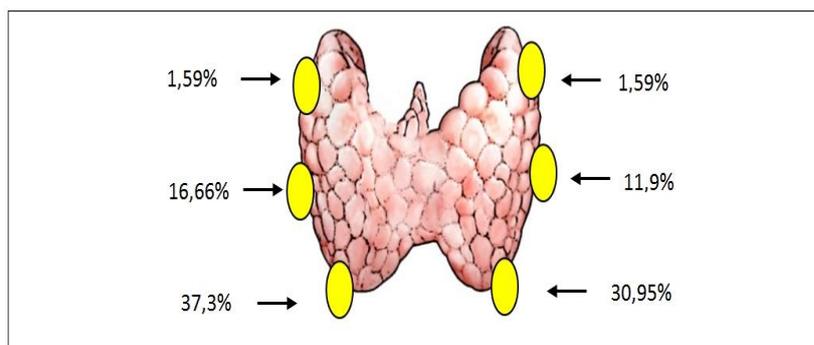


Рисунок 3.1.3 – Расположение измененных ОЩЖ

Средняя длина увеличенных ОЩЖ составила  $-18,79 \pm 1,1$  мм, ширина –  $11,51 \pm 0,87$  мм, толщина –  $9,48 \pm 0,62$  мм; средний объем –  $1,93 \pm 0,52$  см<sup>3</sup> (Таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 – Средние размеры увеличенных ОЩЖ

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
Длина	126	18,79	16,58	20,99	11,0	56,0	1,1
Ширина	126	11,51	9,76	13,26	6,0	38,0	0,87
Толщина	126	9,48	8,22	10,73	4,0	25,0	0,62
Объем	126	1,93	0,89	2,98	0,14	27,44	0,52

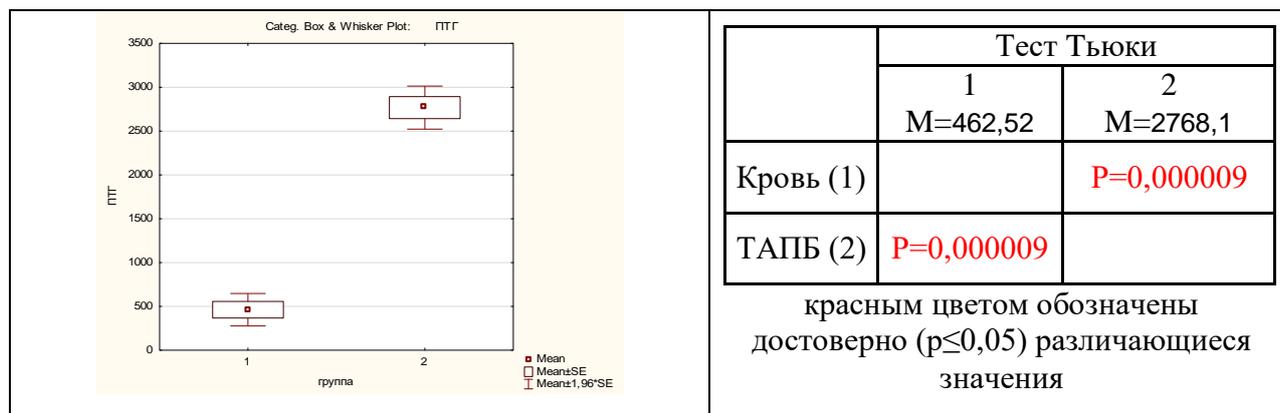
Всем пациентам, у которых с помощью УЗИ было обнаружено образование, подозрительное на увеличенную ОЩЖ, в качестве подтверждения была выполнена ТАПБ/ПТГ. Из 126 (100%) пациентов у 119 (94,44%) был получен положительный результат, то есть выполненной ТАПБ/ПТГ была подтверждена визуализация увеличенной ОЩЖ (Таблица 3.1.4). Средний уровень ПТГ в крови составил –  $462,51 \pm 94,41$  пг/мл, в аспирационном материале –  $2768,09 \pm 125,18$  пг/мл.

Таблица 3.1.4 – Средние значения ПТГ в крови и аспирационном материале

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
Кровь	119	462,51	273,9	651,12	93,03	5147,0	94,41
ТАПБ	119	2768,09	2518,01	3018,17	334,4	4985,0	125,18

В таблице 3.1.5 представлена выявленная достоверная разница ( $p \leq 0,05$ ) между уровнями ПТГ в крови и аспирационном материале, которая подтверждает ультразвуковые данные о визуализации увеличенной ОЩЖ.

Таблица 3.1.5 – Данные сравнения средних уровней ПТГ в крови и аспирационном материале



Результат ТАПБ/ПТГ оказался отрицательным у 7 (5,55%) пациентов, то есть уровень ПТГ в аспирационном материале не обнаружен, что свидетельствовало о том, что визуализированное на УЗИ образование не являлось увеличенной ОЩЖ.

Радионуклидные исследования были выполнены 19 (13,76%) пациентам, из них 12 (8,69%) пациентов с отсутствием ультразвуковой визуализации увеличенных ОЩЖ и 7 (5,07%) пациентов, у которых результат ТАПБ/ПТГ оказался отрицательным. Были последовательно применены планарная сцинтиграфия и ОФЭКТ. По результатам радионуклидных методов исследования, увеличенные ОЩЖ, были обнаружены: у 2 (10,53%) – в проекции верхнего полюса левой доли ЩЖ, у 5 (26,31%) – немного ниже нижнего полюса левой доли ЩЖ и у 7 (36,84%) пациентов немного ниже нижнего полюса правой доли ЩЖ. Интратиреоидно ОЩЖ были визуализированы у 2 (10,53%) – в правой доле и у 3 (15,79%) – в левой доле ЩЖ.

**Результаты инструментальной диагностики, уточняющие клиническую форму ПГПТ.** При выполнении ФГДС у 2 (1,45%) пациентов обнаружен хронический гастрит и еще у 2 (1,45%) – рецидивирующая язва желудка. При выполнении УЗИ органов брюшной полости у 6 (4,34%) пациентов были выявлены конкременты в желчном пузыре. При выполнении

УЗИ мочевыделительной системы у 19 (13,76%) пациентов были выявлены конкременты в правой (8 пациентов) и левой почке (7 пациентов), в обеих почках (2 пациента) и нефрокальциноз в одном случае.

При выполнении рентгенографии мочевыделительной системы были выявлены конкременты и отложение солей кальция. Количество случаев выявленной патологии в мочевыделительной системе совпало с результатами УЗИ - 19 (13,76%). Из них, конкременты в правой почке обнаружены в 8 случаях, в левой почке – в 7, в обеих почках – в 2 случаях, нефрокальциноз - в одном случае.

При выполнении рентгенографии костной системы была выявлена патология, характерная для первичного гиперпаратиреоза. Выполняли рентгенографию костей черепа, кистей, голени. Костная патология выявлена у 115 (83,33%) пациентов. Из них у 111 (96,52%) было обнаружено снижение МПКТ. У 11 (9,56%) были обнаружены поднадкостничный остеолитический фаланг пальцев, внутрикостные кисты и «бурые опухоли», симптом «соль-перец», что указывает на наличие гиперпаратиреоидной остеодистрофии (Рисунок 3.1.4).



Рисунок 3.1.4 – Рентгенография костей: а) поднадкостничный остеолитический фаланг промежуточной и основной фаланги II пальца правой кисти; б) внутрикостная киста левой бедренной кости; в) симптом «соль-перец» - в костях свода черепа.

При выполнении DXA в шейке бедра выявлена остеопения (среднее значение T-score –  $-2,12 \pm 0,16$ ), в позвоночнике – остеопороз (среднее значение T-score –  $-2,96 \pm 0,23$ ) (Таблица 3.1.6).

Таблица 3.1.6 – Средние значения T-score в позвоночнике и шейке бедра

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
Позвоночник	111	-2,96	-3,44	-2,47	-5,1	-0,8	0,23
Шейка бедра	111	-2,12	-2,46	-1,78	-3,3	-0,8	0,16

При выполнении УЗИ ЩЖ у 24 (17,39%) пациентов патологии ЩЖ не выявлено. У остальных 114 (82,61%) пациентов была обнаружены изменения в ЩЖ. Из них, увеличение ЩЖ 1 степени было обнаружено у 10 (8,77%), увеличение 2 степени – у 15 (13,16%), увеличение 3 степени – у 9 (7,89%). Нормальный объем ЩЖ обнаружен у 80 (70,17%), у этих пациентов в 8 случаях в анамнезе было оперативное лечение на ЩЖ. Узловые образования в ЩЖ обнаружены у 74 (64,91%) пациентов: в обеих долях – у 37 (50%), в левой доле – у 20 (27,02%), в правой – у 17 (22,97%).

Таким образом, полученные результаты дополнительных методов диагностики позволили определить клинические формы ПГПТ у пациентов первой группы, вошедших в диссертационное исследование.

Костная форма ПГПТ была выявлена у 101 (73,18%) пациента, висцеральная форма – у 16 (11,6%), смешанная форма – у 21 (15,21%). Висцеральная форма с наличием мочекаменной болезни выявлена в 14 (10,14%) случаях, с наличием патологии ЖКТ – в 2 (1,45%). Смешанная форма с наличием костной патологии и мочекаменной болезни в 16 (11,6%) случаях и сочетание костной патологии с патологией ЖКТ – в 5 (3,62%).

У 114 (82,61%) пациентов была обнаружена патология ЩЖ в виде увеличения суммарного объема, наличия узловых образований и оперативного лечения на ЩЖ в анамнезе.

**Выполненное оперативное лечение.** Пациентам первой группы было выполнено оперативное лечение с использованием одномоментной паратиреоидэктомии: селективная паратиреоидэктомия, паратиреоидэктомия с односторонней и двусторонней ревизией шеи (рисунок 3.1.5).

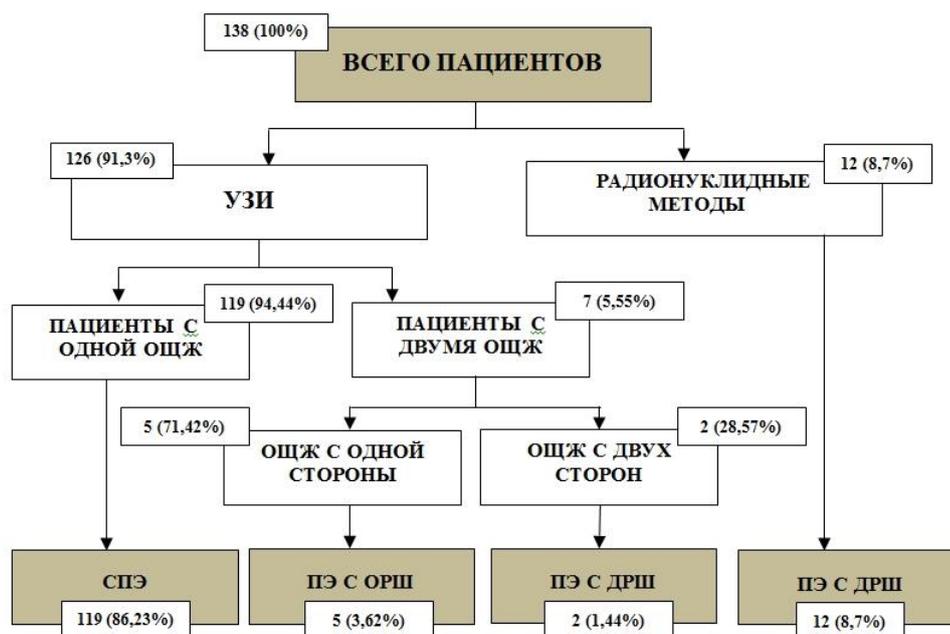


Рисунок 3.1.5 – Варианты одномоментной паратиреоидэктомии

СПЭ была выполнена 119 (86,23%) пациентам, у которых единственная увеличенная ОЩЖ была обнаружена в типичном месте с помощью комбинации двух методов: УЗИ и ТАПБ/ПТГ. ПЭ+ОРШ была выполнена 5 (3,62%) пациентам, у которых было обнаружено более одной увеличенной ОЩЖ в типичном месте с одной стороны от трахеи. ПЭ+ДРШ была выполнена 2 (1,45%) пациентам, у которых было обнаружено более одной увеличенной ОЩЖ с разных сторон от трахеи (с помощью УЗИ) и 12 (8,69%) пациентам, у которых ОЩЖ были обнаружены с помощью радионуклидных методов диагностики.

При изучении результатов гистологического исследования обнаружено, что у пациентов с одномоментной паратиреоидэктомией аденома ОЩЖ была обнаружена в 112 (81,15%) случаях, гиперплазия ОЩЖ – в 24 (17,39%), в 2 случаях (1,45%) вместо ОЩЖ были верифицированы лимфатический узел и участок клетчатки.

### 3.2. Соответствие критериям эффективности лечения

Эффективность проведенного лечения оценивалась по определению уровней ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  в крови, которые определялись в первые сутки и через 1

месяц после операции. Далее, при потребности в коррекции альфакальцидолом, данные показатели определялись через 2 через 6 месяцев после начала коррекции, а у больных, которым не нужна коррекция альфакальцидолом – через 6 месяцев.

**Селективная паратиреоидэктомия.** У пациентов, которым была выполнена СПЭ, средний дооперационный уровень ПТГ составил  $791,48 \pm 107,69$  пг/мл. После операции в первые сутки средний уровень ПТГ снизился до нормы и составил  $52,23 \pm 6,51$  пг/мл (таблица 3.2.1). Через 1 месяц после операции выявлено повышение до  $82,67 \pm 3,98$  пг/мл.

Таблица 3.2.1 – Дооперационные средние уровни ПТГ, в первые сутки и через месяц у пациентов с выполненной СПЭ

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
До операции	119	791,48	578,19	1004,76	93,03	6041,0	107,69
1 сутки	119	52,23	39,33	65,14	15,50	641,0	6,51
1 месяц	119	82,67	74,79	90,56	17,7	217,4	3,98

Полученная достоверная ( $p \leq 0,05$ ) разница между средним дооперационным уровнем ПТГ и средним уровнем в первые сутки после операции подтверждает эффективность выполненного оперативного лечения (Таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2. – Данные сравнения средних уровней ПТГ до операции и в первые сутки после у пациентов с выполненной СПЭ



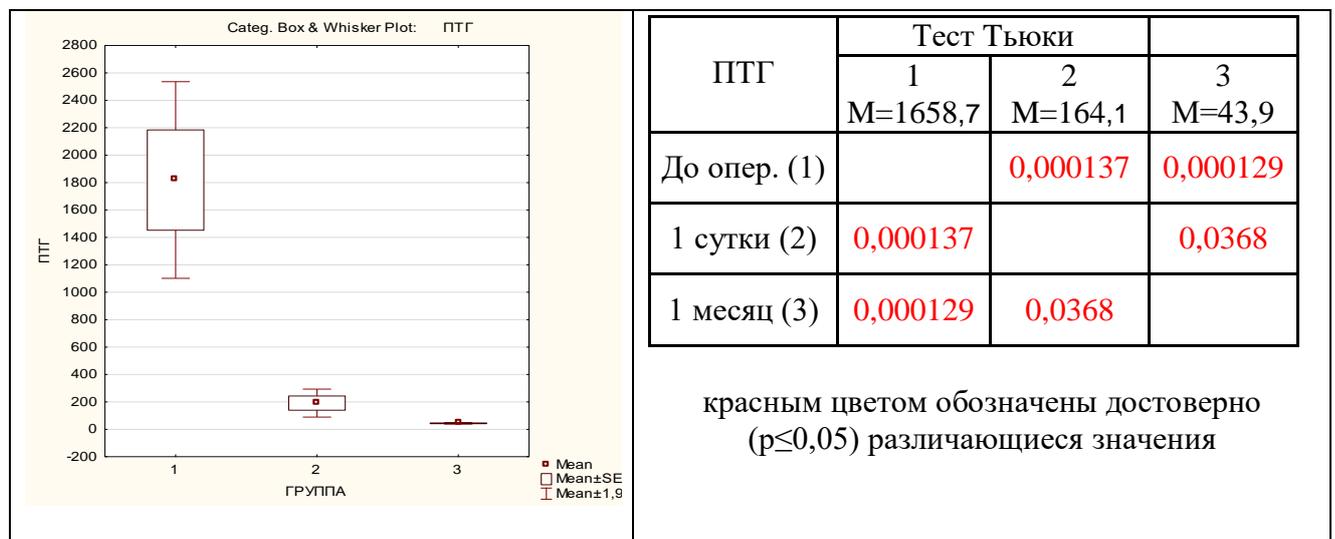
У 13 (10,92%) пациентов, у которых уровень ПТГ в первые сутки после операции не снизился до нормы, средний дооперационный уровень этого показателя составил  $1658,73 \pm 431,96$  пг/мл и  $164,1 \pm 54,28$  пг/мл в первые послеоперационные сутки (таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3 – Средние уровни ПТГ пациентов, у которых не произошло снижение этого показателя до нормы в первые послеоперационные сутки.

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
До операции	13	1658,73	717,56	2599,89	219,0	6041,0	431,96
1 сутки	13	164,10	45,84	282,37	69,80	806,0	54,28
1 месяц	13	43,9	37,92	49,87	29,9	60,5	2,74

Достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение этого показателя при этом произошло более чем на 50% относительно дооперационного уровня, что является положительным показателем, свидетельствующим об эффективности проведенного оперативного лечения и у этих пациентов (Таблица 3.2.4). Тем более, что после операции через месяц уровень ПТГ снизился до нормы –  $43,9 \pm 2,74$  пг/мл.

Таблица 3.2.4. – Сравнительные данные средних уровней ПТГ у пациентов с отсутствием снижения этого показателя до нормального уровня в первые послеоперационные сутки.



Повышение через месяц после операции среднего уровня ПТГ с нормального уровня  $52,23 \pm 6,51$  пг/мл до  $82,67 \pm 3,98$  пг/мл связано с дооперационным дефицитом 25(ОН)-D. Среди пациентов с выполненной СПЭ оказались пациенты с дефицитом 25(ОН)-D - 62 (52,16%). Средний уровень этого показателя у них составил –  $13,19 \pm 0,56$  нг/мл (таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.5 – Средний уровень 25(ОН)-D у пациентов с выполненной СПЭ.

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
25(ОН)D	62	13,19	12,06	14,31	3,0	19,5	0,56

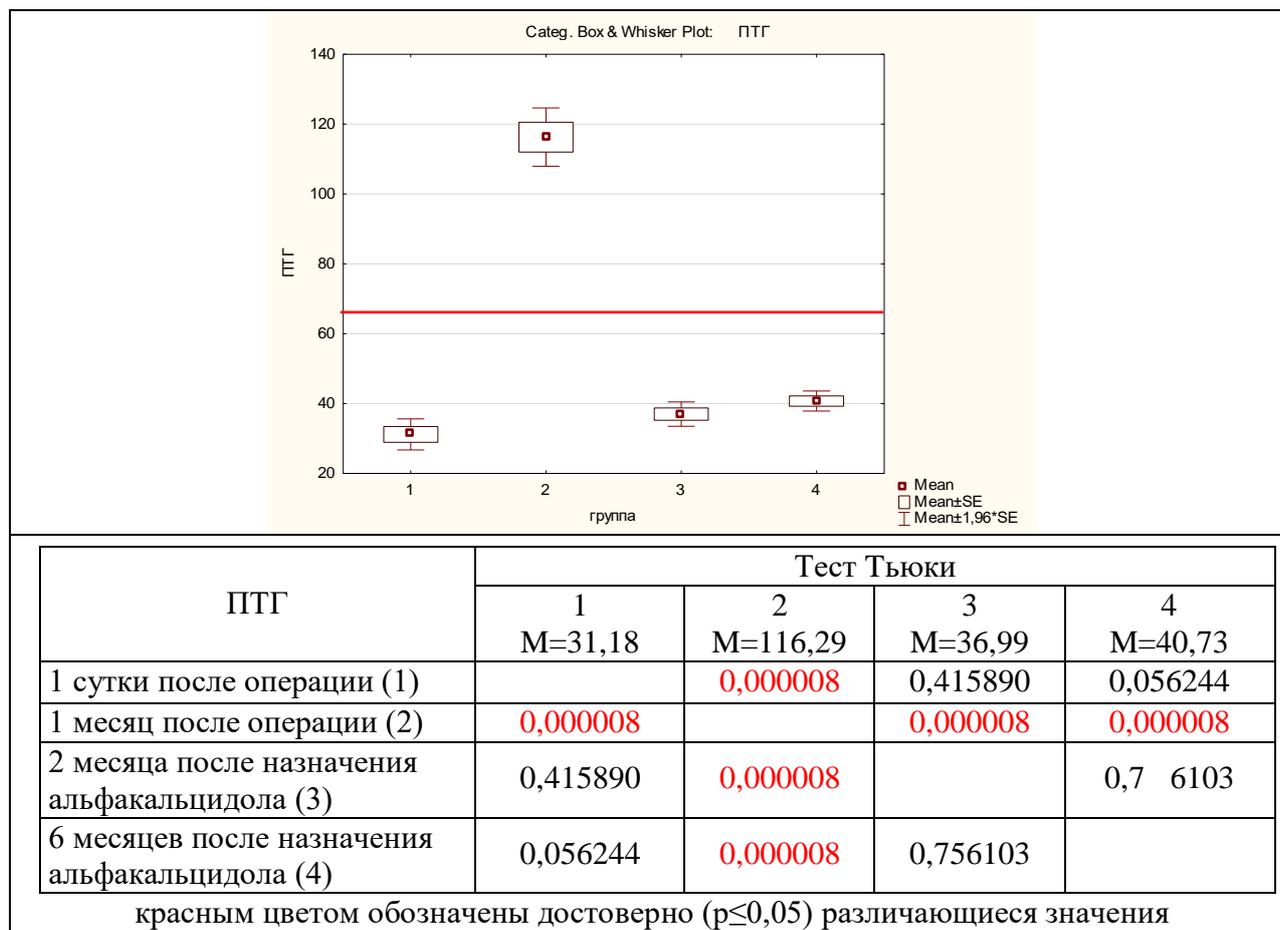
Средний уровень ПТГ у этих пациентов в первые послеоперационные сутки составил –  $31,18 \pm 2,26$  пг/мл. Уже через месяц отмечено достоверное ( $p \leq 0,05$ ) повышение до  $116,28 \pm 4,26$  пг/мл. После назначения альфакальцидола через 2 месяца средний уровень ПТГ у этих пациентов достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снизился до нормы –  $36,99 \pm 1,77$  пг/мл и через 6 месяцев составил –  $40,73 \pm 1,46$  пг/мл, что также соответствует норме (Таблица 3.2.6).

Таблица 3.2.6. – Средние уровни ПТГ у пациентов с дефицитом 25(ОН)-D.

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
1 сутки после операции	61	31,18	26,65	35,71	1,7	69,8	2,26
1 месяц после операции	61	116,28	107,75	124,82	28,55	217,4	4,26
2 месяца после лечения	61	36,99	33,45	40,53	14,9	64,8	1,77
6 месяцев после лечения	61	40,73	37,8	43,65	20,1	62,0	1,46

В таблице 3.2.7 отражено достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение ПТГ до нормального уровня через 2 месяца после назначения альфакальцидола с сохранением этого показателя на подобном уровне, что свидетельствует об эффективности выполненной операции у этой группы (с дефицитом 25(ОН)-D) пациентов.

Таблица 3.2.7 – Данные сравнения средних уровней ПТГ у пациентов имеющих дефицит 25(ОН)-D.



Пациенты (57 (47,84%)) с нормальным уровнем и недостатком 25(ОН)-D имели средний уровень этого показателя  $29,29 \pm 1,15$  нг/мл (Таблица 3.2.8).

Таблица 3.2.8 – Средний уровень 25(ОН)-D у пациентов с выполненной СПЭ.

	N	Среднее	ДИ- 95,000%	ДИ- 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
25(ОН)-D	57	29,29	26,96	31,62	20,1	49,1	1,15

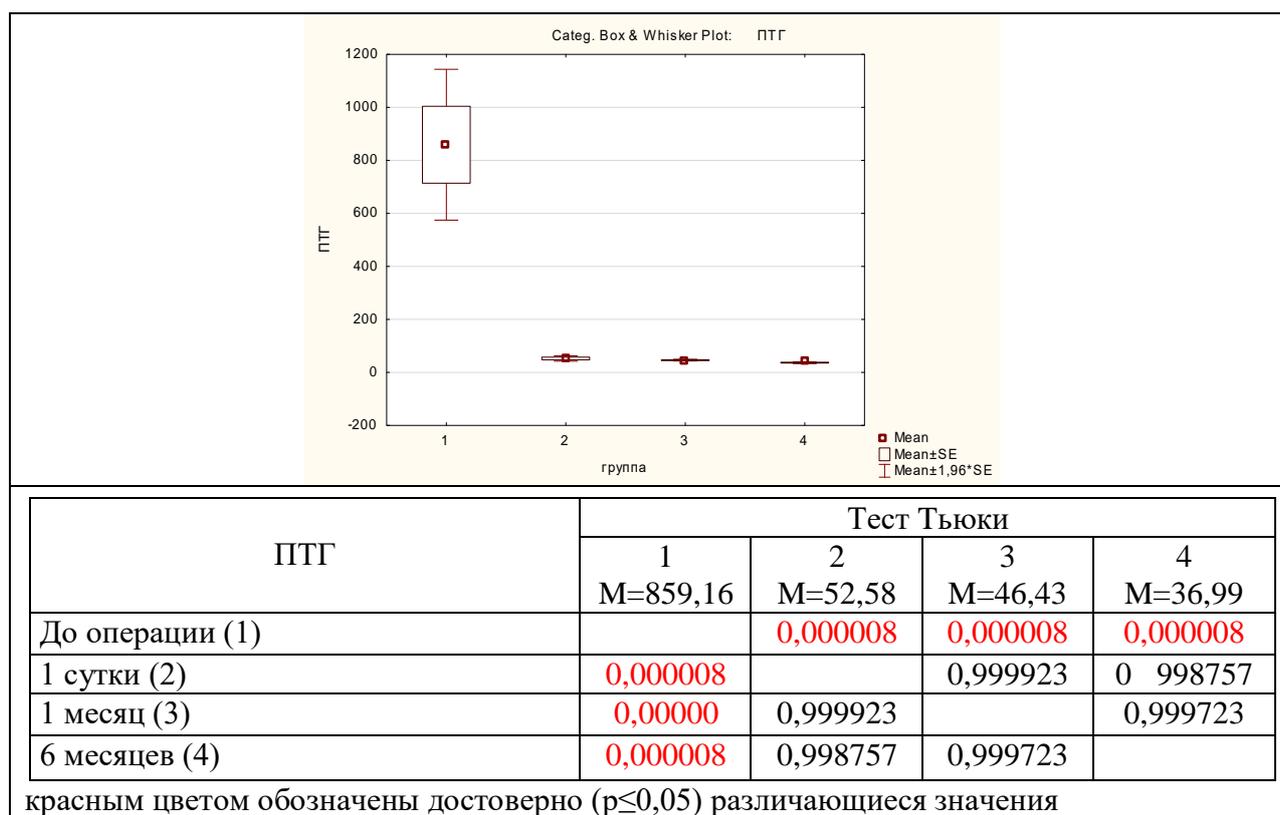
У пациентов этой группы средний дооперационный уровень ПТГ составлял  $859,16 \pm 145,14$  пг/мл. В первые послеоперационные сутки этот показатель снизился до нормы –  $52,58 \pm 5,19$  пг/мл (таблица 3.2.9), на которой сохранялся спустя 6 месяцев –  $36,99 \pm 1,7$  пг/мл.

Таблица 3.2.9 – Средние уровни ПТГ у пациентов с нормальным уровнем и недостатком 25(ОН)-D.

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
До операции	57	859,16	568,29	1150,03	84,06	3900,0	145,14
1 сутки	57	52,58	42,16	62,99	3,7	178,9	5,19
1 месяц	57	46,43	42,93	49,92	17,7	64,6	1,74
6 месяцев	57	36,99	33,59	40,4	14,66	62,0	1,7

Достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение ПТГ до нормального уровня уже в первые сутки после операции и сохранение этого показателя в пределах нормы через 1 и 6 месяцев свидетельствует об эффективности оперативного лечения у пациентов этой группы (с нормальным уровнем или недостатком 25(ОН)-D) пациентов (Таблица 3.2.10).

Таблица 3.2.10. – Данные сравнения средних уровней ПТГ у пациентов с нормальным уровнем и недостатком 25(ОН)-D.



Средний дооперационный уровень  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов, которым была выполнена СПЭ, составил  $1,37 \pm 0,01$  ммоль/л. Его средний уровень в первые

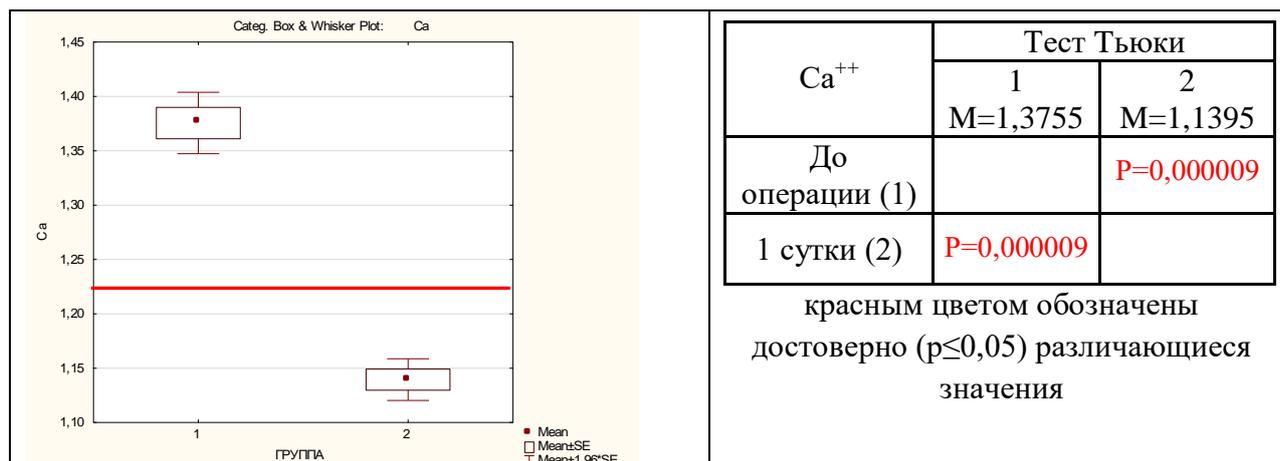
послеоперационные сутки снизился до нормокальциемии и составил  $1,13 \pm 0,009$  ммоль/л (таблица 3.2.11).

Таблица 3.2.11 – Средние уровни  $\text{Ca}^{++}$  до операции и в первые сутки у пациентов с СПЭ

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
До операции	119	1,37	1,34	1,40	1,18	2,0	0,01
1 сутки	119	1,13	1,12	1,15	0,75	1,41	0,009

Полученная достоверная ( $p \leq 0,05$ ) разница между средним дооперационным уровнем  $\text{Ca}^{++}$  и средним уровнем в первые сутки после операции также подтверждает эффективность выполненного оперативного лечения (Таблица 3.2.12).

Таблица 3.2.12 – Данные сравнения средних уровней  $\text{Ca}^{++}$  до операции и в первые сутки у пациентов с выполненной СПЭ



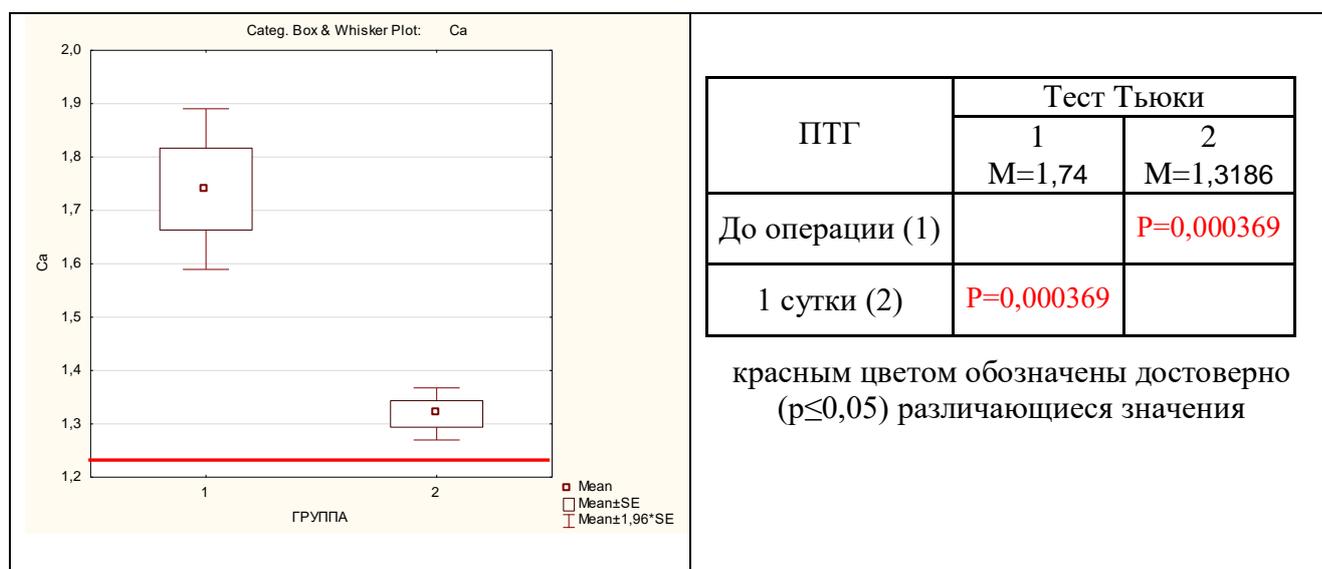
При этом у 7 (5,88%) пациентов уровень  $\text{Ca}^{++}$  в первые сутки после операции не снизился до нормального уровня, средний дооперационный уровень показателя у этих пациентов составил  $1,74 \pm 0,076$  ммоль/л, а в первые сутки после операции –  $1,31 \pm 0,024$  ммоль/л (таблица 3.2.13). Средний дооперационный уровень  $\text{Ca}^{++}$  у этих пациентов соответствует тяжелой гиперкальциемии.

Таблица 3.2.13 – Средние уровни  $\text{Ca}^{++}$  пациентов, у которых не произошло снижение этого показателя до нормального уровня.

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
До операции	7	1,74	1,55	1,92	1,41	2,0	0,07
1 сутки	7	1,31	1,25	1,37	1,24	1,41	0,02

Снижение показателя при этом произошло более чем на 50% относительно дооперационного уровня (Таблица 3.2.14). Полученная достоверная ( $p \leq 0,05$ ) разница между средним дооперационным уровнем  $\text{Ca}^{++}$  и средним уровнем в первые сутки после операции является положительным показателем, свидетельствующим об эффективности проведенной операции.

Таблица 3.2.14 – Данные сравнения средних уровней  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов с отсутствием снижения этого показателя до нормального уровня.



Через 1 месяц средний уровень  $\text{Ca}^{++}$  у всех пациентов этой группы выявлен на уровне нормокальциемии и составил  $1,09 \pm 0,008$  ммоль/л, через 6 месяцев этот показатель также оставался на уровне нормокальциемии –  $1,15 \pm 0,005$  ммоль/л (таблица 3.2.15).

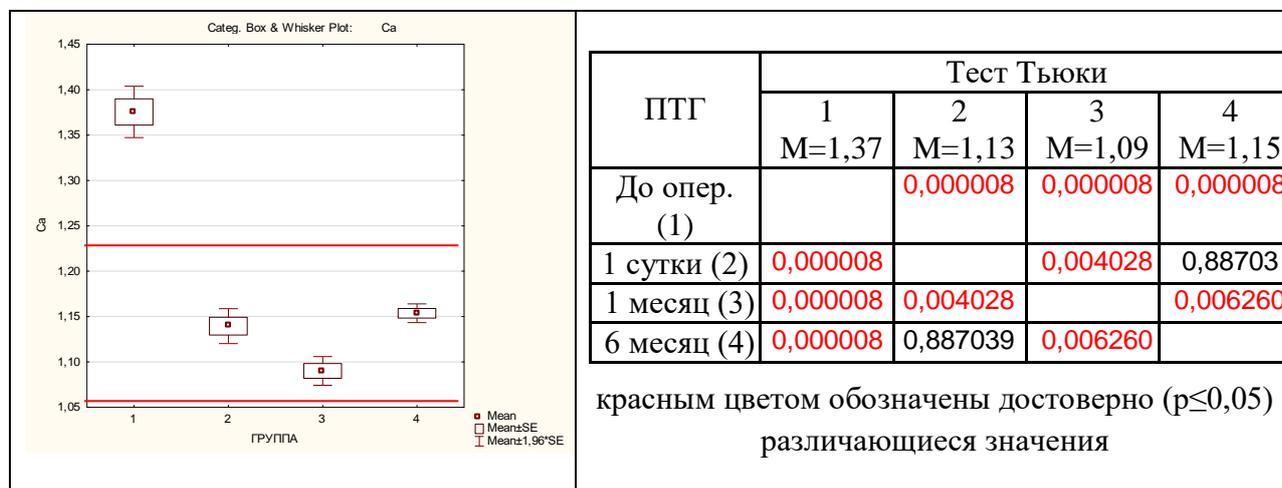
Таблица 3.2.15 – Средние уровни дооперационного и послеоперационного  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов с СПЭ

	N	Среднее	ДИ- -95,000%	ДИ- 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
До операции	119	1,37	1,34	1,40	1,18	2,0	0,01
1 сутки	119	1,13	1,12	1,15	0,75	1,41	0,009
1 месяц	119	1,09	1,07	1,10	0,77	1,21	0,008
6 месяцев	119	1,15	1,14	1,16	1,07	1,22	0,005

При контроле уровня  $\text{Ca}^{++}$  через 1 месяц, у всех пациентов зафиксировано достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение этого показателя до уровня нормокальциемии,

включая и тех пациентов, у которых в первые сутки не произошло снижения этого показателя до нормы (таблица 3.2.16).

Таблица 3.2.16 – Данные сравнения средних уровней дооперационного и послеоперационного  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов с СПЭ.



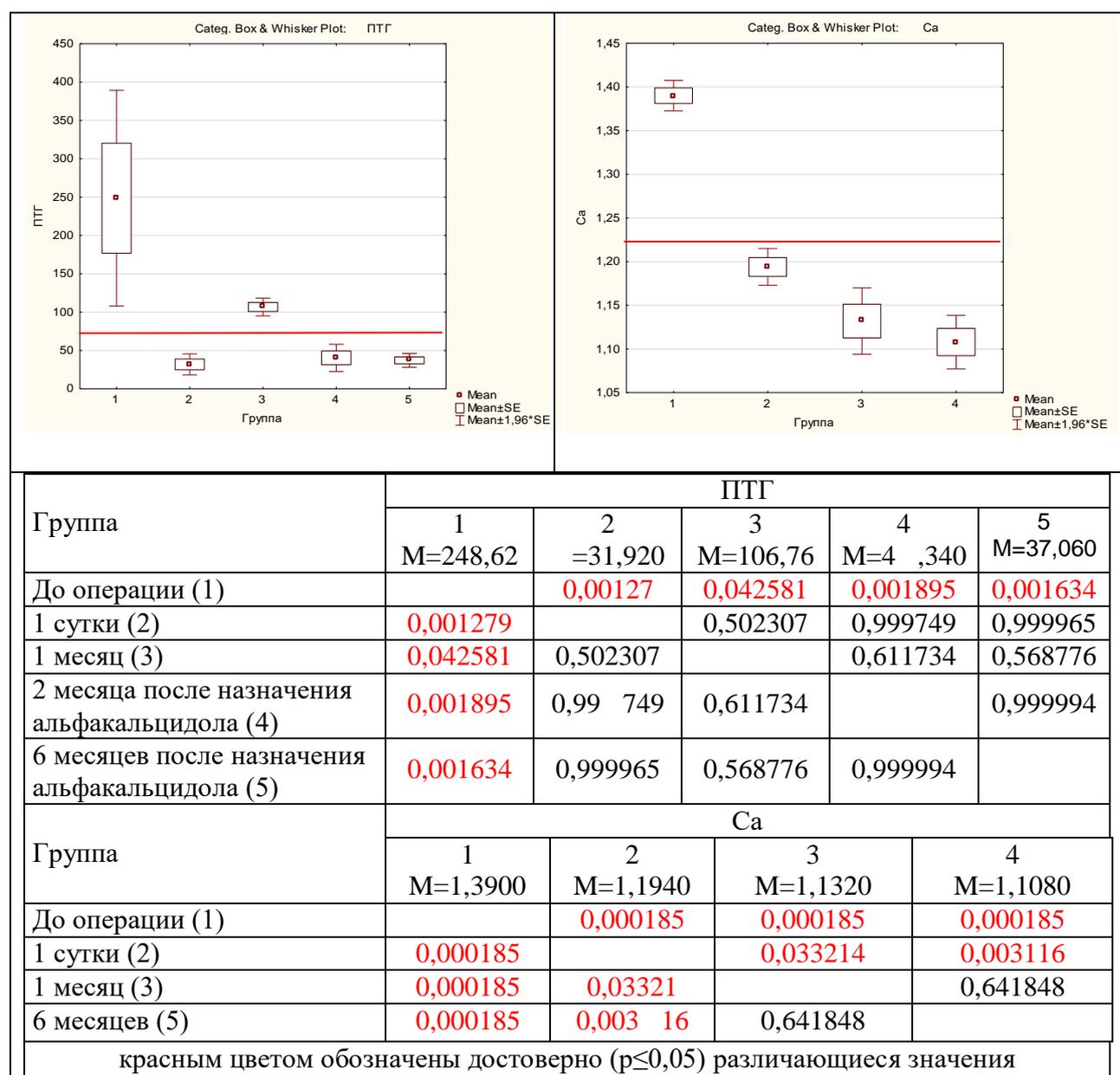
Таким образом, достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение уровней ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  до нормального уровня свидетельствует об эффективности оперативного лечения у пациентов с выполненной селективной паратиреоидэктомией.

**Паратиреоидэктомия с односторонней и двусторонней ревизией шеи (с ультразвуковой визуализацией ОЩЖ).** В эту группу включены пациенты, у которых с помощью ультразвуковой визуализации обнаружены две увеличенные ОЩЖ с одной стороны (5 пациентов (3,62%)) и с разных сторон от трахеи (2 пациента (1,44%)). В первом случае была выполнена паратиреоидэктомия с односторонней ревизией, во втором – паратиреоидэктомия с двусторонней ревизией шеи. У этих пациентов при изучении критериев эффективности выполненного оперативного лечения в виде послеоперационного снижения уровней основных лабораторных показателей (ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$ ) каких-либо особенностей выявлено не было.

У всех пациентов этой группы (7 (5,06%)) в первые сутки после операции и через 2 месяца после назначения альфакальцидола уровень ПТГ достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снизился до нормального уровня, а уровень  $\text{Ca}^{++}$  достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снизился с уровня гиперкальциемии уже в первые сутки и оставался на

нормокальциемическом уровне в последующие 6 месяцев после операции (Таблица 3.2.17). Средний уровень 25(ОН)-D соответствовал дефициту и составил  $17,23 \pm 1,28$  нг/мл.

Таблица 3.2.17 – Данные сравнения средних уровней дооперационного и послеоперационного ПТГ и  $Ca^{++}$  у пациентов с ПЭ с ОРШ и ПЭ с ДРШ.



Таким образом, у всех пациентов из этой группы, которым выполнена ПЭ с ОРШ и ПЭ с ДРШ, также как и у пациентов предыдущей группы с СПЭ, проведенное оперативное лечение соответствует предъявляемым критериям эффективности.

**Паратиреоидэктомия с двусторонней ревизией шеи (с радионуклидными методами диагностики ОЩЖ).** В эту группу включены 12 пациентов (8,7%), у которых в связи с отсутствием ультразвуковой визуализации увеличенных ОЩЖ были выполнены радионуклидные методы диагностики: сцинтиграфия и ОФЭКТ. У двоих пациентов из этой группы, учитывая предъявляемые критерии эффективности выполненного оперативного лечения были выявлены особенности в виде отсутствия в послеоперационном периоде снижения до уровня нормы основных лабораторных показателей. Так, дооперационный уровень ПТГ составил в первом случае 156,8 пг/мл, во втором – 211,3 пг/мл, уровень  $\text{Ca}^{++}$  – 1,34 ммоль/л и 1,28 ммоль/л соответственно. Уровень 25(ОН)-D находился на уровне дефицита – 13,1 и 16,5 нг/мл соответственно (Таблица 3.2.18).

Таблица 3.2.18 – Уровни ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  на дооперационном этапе у пациентов с ПЭ с ОРШ и ПЭ с ДРШ.

	ПТГ	$\text{Ca}^{++}$	25(ОН)D
Пациент 1	156,8	1,34	13,1
Пациент 2	211,3	1,28	16,5

Увеличенные ОЩЖ в виде очага патологического накопления РФП были обнаружены ниже нижнего полюса левой доли ЩЖ и паратрахеально (трахео-пищеводная борозда) справа на уровне среднего сегмента правой доли ЩЖ соответственно (Рисунок 3.2.1).

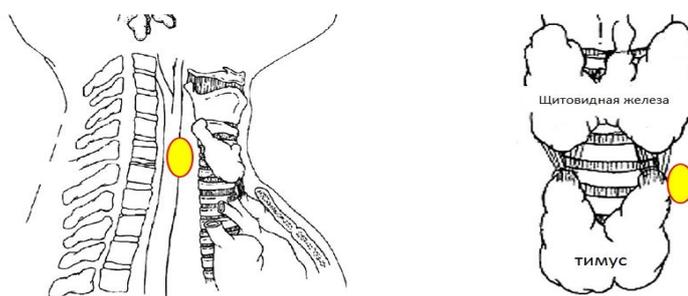


Рисунок 3.2.1 – Расположение не удаленных увеличенных ОЩЖ

В послеоперационном периоде, согласно срокам по предъявляемым критериям, не произошло снижение уровней ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  до нормальных показателей (Таблица 3.2.19).

Таблица 3.2.19 – Дооперационные и послеоперационные уровни ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов с ПЭ с ОРШ и ПЭ с ДРШ

	ПТГ				$\text{Ca}^{++}$			
	До операции	1 сутки	1 месяц	6 месяцев	До операции	1 сутки	1 месяц	6 месяцев
Пациент 1	156,8	138,9	145,9	159,1	1,34	1,36	1,33	1,37
Пациент 2	211,3	223,1	209,8	218,4	1,28	1,26	1,28	1,29

Согласно приведенным данным, у этих двух пациентов выполненное оперативное лечение не соответствует предъявляемым критериям эффективности (Рисунок 3.2.2). Пациенты в последующем были оперированы с получением данных, свидетельствующих о результативности проведенной повторной операции.

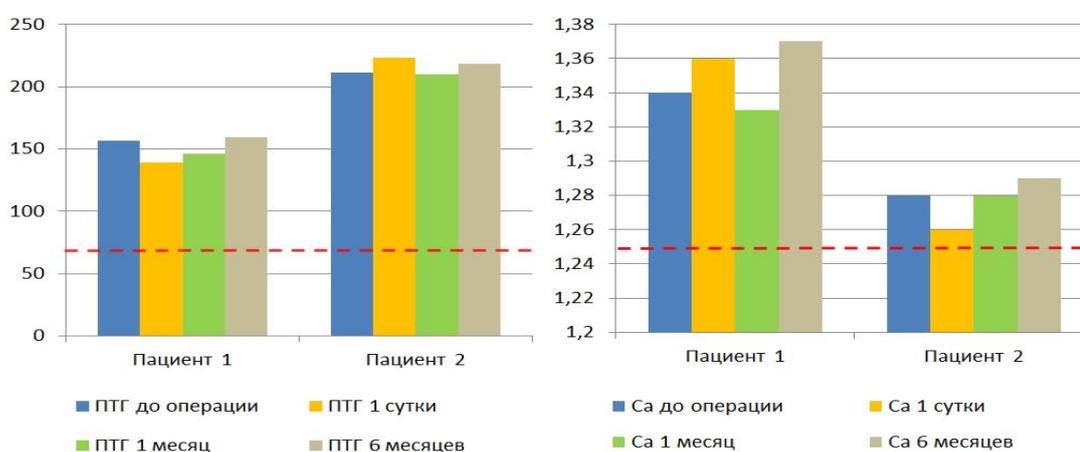
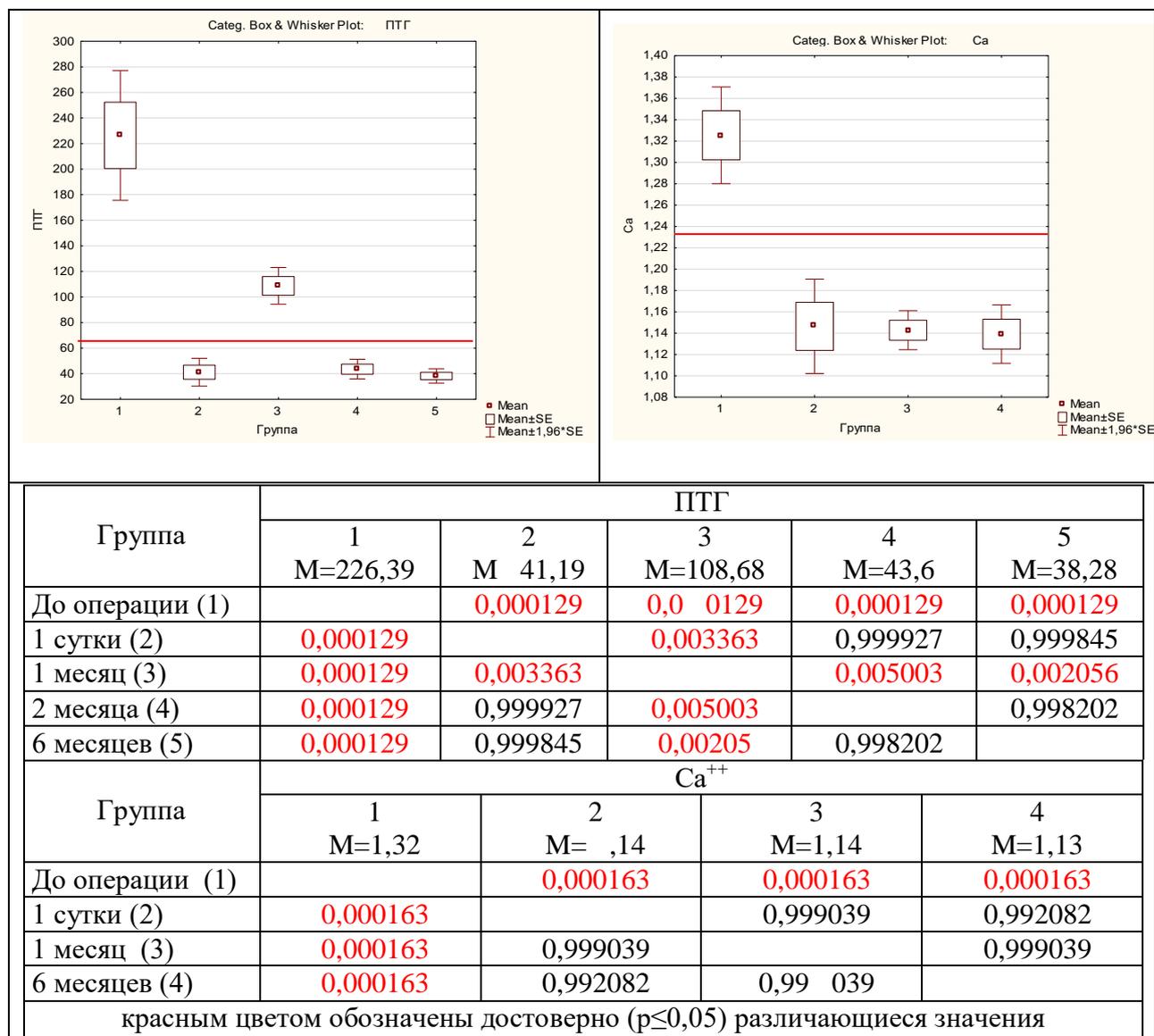


Рисунок 3.2.2 – Уровни ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  до операции и в послеоперационном периоде (пунктирной линией показаны верхние границы нормы ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  - 65 пг/мл и 1,23 ммоль/л)

У остальных 10 пациентов при изучении критериев эффективности выполненного оперативного лечения в виде послеоперационного снижения уровней основных лабораторных показателей (ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$ ) каких-либо особенностей выявлено не было. У этих пациентов в первые сутки после операции и через 2 месяца после назначения альфакальцидола уровень ПТГ достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снизился до нормального уровня, а уровень  $\text{Ca}^{++}$  достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снизился с уровня гиперкальциемии уже в первые сутки и оставался на нормокальциемическом уровне в последующие 6 месяцев после

операции (Таблица 3.2.20). Средний уровень 25(OH)-D соответствовал дефициту и составил  $13,78182 \pm 1,15$  нг/мл.

Таблица 3.2.20 – Данные сравнения средних уровней дооперационного и послеоперационного ПТГ и  $Ca^{++}$  у пациентов с ПЭ с ДРШ.



Таким образом, у 10 пациентов из этой группы, которым выполнена ПЭ с ДРШ (радионуклидные исследования), также как и у пациентов предыдущих групп (с СПЭ, ПЭ с ОРШ и ПЭ с ДРШ (ультразвуковая визуализация)), проведенное оперативное лечение соответствовало предъявляемым критериям эффективности.

### 3.3. Резюме

Оперативное лечение в виде одномоментного удаления увеличенной ОЩЖ было выполнено 138 пациентам (73,8%), средний возраст которых составил  $64,1 \pm 6,9$  лет. Диагноз ПГПТ был подтвержден результатами лабораторной диагностики: выявлен повышенный уровень ПТГ (средний уровень –  $597,4 \pm 81,95$  пг/мл) и гиперкальциемия (средний уровень –  $1,39 \pm 0,01$  ммоль/л). При изучении других средних значений лабораторных показателей выявлен ниже-нормальный уровень P ( $0,84 \pm 0,02$  ммоль/л), недостаток 25(ОН)D ( $19,51 \pm 0,9$  нг/мл), повышенный уровень ЩФ ( $230 \pm 15,55$  Ед/л) и нормокальциурия с верхне-нормальным значением ( $7,08 \pm 0,38$  ммоль/сут).

Выявлены следующие клинически формы ПГПТ: костная (73,18%), висцеральная (11,6%) и смешанная (15,21%).

Патология ЩЖ была выявлена в 82,61% случаев в виде увеличения суммарного объема, наличия узловых образований и оперативного лечения на ЩЖ в анамнезе.

При выполнении топической диагностики в 91,3% случаев увеличенные ОЩЖ были визуализированы с помощью УЗИ, со средними размерами: длина –  $18,79 \pm 1,1$  мм, ширина –  $11,51 \pm 0,87$  мм, толщина –  $9,48 \pm 0,62$  мм; средний объем –  $1,93 \pm 0,52$  см<sup>3</sup>. Среди них в 5,55% были визуализированы две ОЩЖ. Для подтверждения ультразвуковых признаков наличия увеличенной ОЩЖ была выполнена ТАПБ/ПТГ. По результатам ее выполнения в 94,44% случаев был получен положительный результат. В 5,55% случаев результат ТАПБ/ПТГ оказался отрицательным.

Радионуклидные методы диагностики были выполнены у 13,76% пациентов, из них у 8,69% с отсутствием ультразвуковой визуализации увеличенных ОЩЖ и у 5,07% пациентов, у которых результат ТАПБ/ПТГ оказался отрицательным. У всех пациентов были обнаружены увеличенные ОЩЖ в ортотопической проекции.

Пациентам данной группы было выполнено оперативное лечение с использованием различных вариантов одномоментной паратиреоидэктомии: селективная паратиреоидэктомия (86,23%), паратиреоидэктомия с односторонней (3,62%) и двусторонней ревизией шеи (10,14%).

При изучении результатов гистологического исследования обнаружено, что аденома ОЩЖ была верифицирована в 81,15% случаях, гиперплазия ОЩЖ – в 17,39% и в 1,45% вместо ОЩЖ были верифицированы лимфатический узел и участок клетчатки.

У 98,55% пациентов с выполненным одномоментным удалением увеличенной ОЩЖ, оперативное лечение соответствовало предъявляемым критериям эффективности: снижение уровней ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  до уровня нормы в послеоперационном периоде. Это все пациенты с СПЭ, все с ПЭ с ОРШ, все с ПЭ с ДРШ (УЗ-визуализация) и 83,3% с ПЭ с ДРШ (радионуклидная визуализация).

У остальных 1,45% пациентов (ПЭ с ДРШ с радионуклидной визуализацией) выполненное оперативное лечение не соответствовало предъявляемым критериям эффективности: отсутствие снижения уровня нормальных значений основных лабораторных показателей (ПТГ,  $\text{Ca}^{++}$ ) в послеоперационном периоде. У этой части пациентов, увеличенные ОЩЖ не были визуализированы с помощью УЗИ, при выполнении радионуклидных методов они были обнаружены в не типичных местах: ниже нижнего полюса левой доли ЩЖ и в трахео-пищеводной борозде справа от трахеи. При выполнении операции эти ОЩЖ были не обнаружены, а удаленные макропрепараты были ошибочно за них приняты, что подтверждается результатами послеоперационного гистологического исследования.

Таким образом, клиническая эффективность одномоментной паратиреоидэктомии большей частью обусловлена соблюдением неременного условия – дооперационная ультразвуковая визуализация увеличенной ОЩЖ на экспертном уровне.

## Глава 4

## МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПОД УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ФОТОКОАГУЛЯЦИИ

### 4.1. Результаты предоперационной диагностики и проведенного лечения

**Общие данные.** Оперативное лечение в виде малоинвазивной интерстициальной лазерной фотокоагуляции увеличенной ОЩЖ под ультразвуковой навигацией было выполнено 49 пациентам (26,2%) из 187 (100%) вошедших в диссертационное исследование (группа 2). В эту группу вошли женщины, средний возраст которых составил  $71,3 \pm 5,2$  лет. Обследование пациентов базировалось на результатах лабораторной и инструментальной диагностики, в том числе на данных топической диагностики.

**Лабораторные показатели.** В исследование включались пациенты, у которых по результатам лабораторной диагностики был установлен диагноз ПГПТ. Этот диагноз устанавливался на основании двух основных лабораторных показателей: уровня  $\text{Ca}^{++}$  и ПТГ в крови.

В большинстве случаев у 44 пациентов (89,79%) выявлена гиперкальциемия с максимальным уровнем  $\text{Ca}^{++}$  - 1,47 ммоль/л. У 5 пациентов (10,2%) выявлена нормокальциемия с минимальным уровнем  $\text{Ca}^{++}$  - 1,09 ммоль/л. У всех (100%) пациентов было выявлено повышение уровня ПТГ в крови с максимальным уровнем 594 пг/мл (таблица 4.1.1.).

Таблица 4.1.1 – Дооперационные уровни основных лабораторных показателей у пациентов второй группы

	N	Среднее	ДИ- -95,000%	ДИ- 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
$\text{Ca}^{++}$	49	1,26	1,22	1,29	1,09	1,47	0,017
ПТГ	49	187,91	149,01	226,8	70,0	594,5	18,95

В дополнение к основным лабораторным показателям определялись следующие: в крови - 25(OH)D, P, ЩФ, в моче -  $\text{Ca}_{\text{сут.м}}$ . Всего у 5 пациентов

(10,2%) уровень 25(OH)-D выявлен в пределах нормы –  $36,2 \pm 1,21$  нг/мл. У остальных 44 (89,79%) выявлен гиповитаминоз-Д: недостаток 25(OH)-D –  $25,96 \pm 0,65$  нг/мл у 23 (46,94%) пациентов, дефицит –  $15,86 \pm 0,81$  нг/мл у 10 (20,41%) и выраженный дефицит –  $6,31 \pm 1,39$  нг/мл у 11 (22,44%) пациентов. Средний уровень 25(OH)-D в группе определялся как недостаток -  $22,32 \pm 2,09$  нг/мл (рисунок 4.1.1).

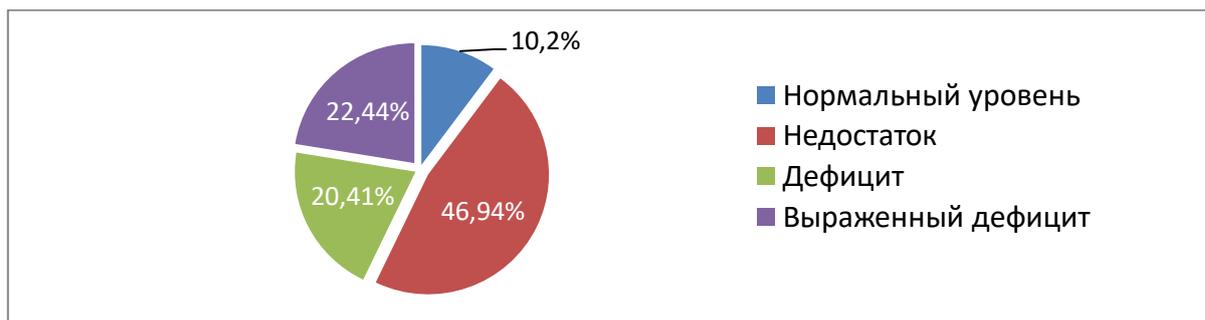


Рисунок 4.1.1 – Содержание 25(OH)-D у пациентов с малоинвазивным лечением

У 20 пациентов (40,81%) средний уровень P выявлен в пределах гипофосфатемии –  $0,71 \pm 0,04$  ммоль/л, у остальных 29 (59,184%) –  $1,04 \pm 0,05$  ммоль/л, что соответствует нормофосфатемии. Средний уровень P в группе определялся на нормальном уровне -  $0,92 \pm 0,05$  ммоль/л.

У 19 пациентов (38,77%) средний уровень ЩФ выявлен в пределах нормальных значений –  $83,38 \pm 6,99$  Ед/л, у остальных 30 (61,22%) –  $290,82 \pm 13,13$  Ед/л, что превышает верхнюю границу нормы. Средний уровень ЩФ в группе определялся выше нормы –  $238,96 \pm 18,94$  Ед/л.

У 30 пациентов (61,22%) средний уровень  $Ca_{сут.м.}$  выявлен в пределах нормальных значений –  $4,12 \pm 0,43$  ммоль/сут, у остальных 19 (38,77%) –  $9,73 \pm 0,51$  ммоль/сут, что соответствует гиперкальциурии. Средний уровень  $Ca_{сут.м.}$  в группе определялся на уровне нормокальциурии –  $6,23 \pm 0,24$  ммоль/сут.

Таким образом, средние уровни лабораторных показателей в группе составили: 25(OH)-D -  $22,1 \pm 2,0$  нг/мл, P –  $0,92 \pm 0,05$  ммоль/л, ЩФ –  $238,96 \pm 18,94$  Ед/л,  $Ca_{сут.м.}$  –  $6,23 \pm 0,24$  ммоль/сут (таблица 3.1.2.).

Таблица 4.1.2 – Дооперационные уровни дополнительных лабораторных показателей у пациентов второй группы

	N	Среднее	ДИ- -95,000%	ДИ- 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
25(ОН)D	49	22,1	17,98	26,22	3,0	41,9	2,0
P	49	0,92	0,81	1,04	0,52	1,4	0,05
ЩФ	49	238,96	200,32	277,61	51,0	398,7	18,94
Ca <sub>свт.м.</sub>	49	6,23	6,01	7,12	2,09	15,6	0,24

**Данные инструментальных методов диагностики.** Использование инструментальных методов диагностики, так же как и у пациентов с выполненной одномоментной паратиреоидэктомией (группа 1), преследовало две цели: топическая диагностика с поиском увеличенных ОЩЖ и уточнение клинической формы ПГПТ. В отличие от пациентов первой группы, выявление увеличенных ОЩЖ выполняли с помощью УЗИ ОЩЖ и последующим подтверждением данными ТАПБ/ПТГ. Для уточнения клинической формы заболевания, так же как и у пациентов первой группы использовали стандартный набор инструментальных методов: ФГДС, УЗИ мочевыделительной системы и органов брюшной полости, DXA и рентгенографию костной системы. Также выполняли и УЗИ ЩЖ.

**Результаты топической диагностики.** У всех 49 (100%) пациентов увеличенные ОЩЖ были визуализированы с помощью УЗИ, при этом у всех пациентов была выявлена только одна увеличенная ОЩЖ (Рисунок 4.1.2).

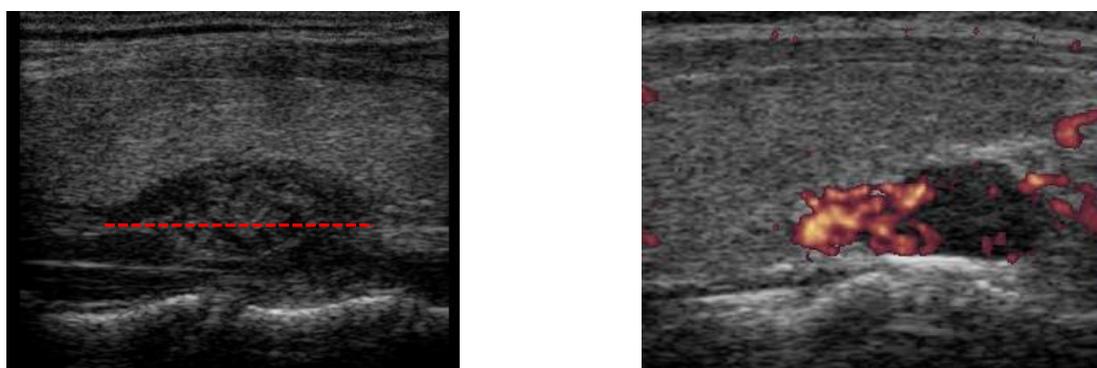


Рисунок 4.1.2 – Эхограммы увеличенных ОЩЖ: а) верхняя левая ОЩЖ; б) питающие сосуды верхней правой ОЩЖ

Из 49 (100%) увеличенных ОЦЖ у нижнего полюса правой и левой доли ЩЖ было выявлено 17 (34,69%) и 16 (32,67%) ОЦЖ соответственно (Рисунок 4.1.3). У верхнего полюса левой доли ЩЖ – 3 (6,12%) ОЦЖ. У среднего сегмента правой и левой долей ЩЖ – 7 (14,28%) и 6 (12,24%) соответственно.

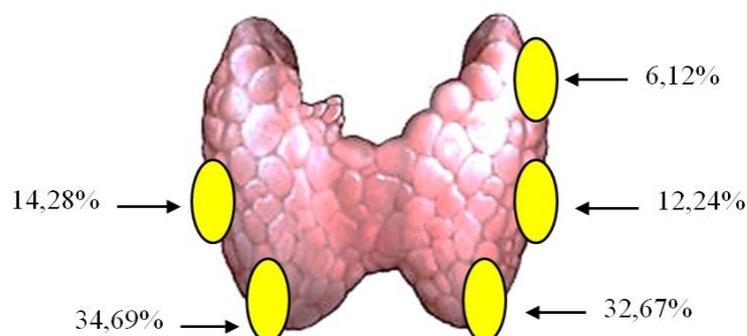


Рисунок 4.1.3 – Расположение увеличенных ОЦЖ

Средняя длина увеличенных ОЦЖ составила –  $14,31 \pm 0,63$  мм, ширина –  $8,87 \pm 0,54$  мм, толщина –  $6,86 \pm 0,42$  мм; средний объем –  $0,5 \pm 0,07$  см<sup>3</sup> (Таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3 – Средние размеры увеличенных ОЦЖ

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
Длина	49	14,31	13,01	15,6	9,0	22,0	0,63
Ширина	49	8,87	7,75	10,0	5,0	15,0	0,54
Толщина	49	6,86	5,99	7,72	3,0	13,0	0,42
Объем	49	0,5	0,35	0,65	0,12	1,51	0,07

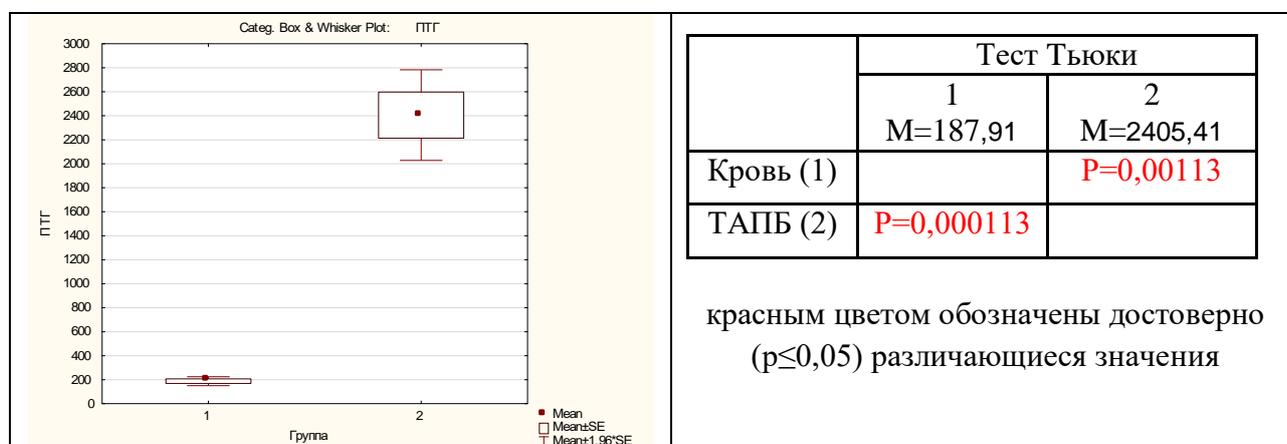
Всем пациентам, у которых с помощью УЗИ было обнаружено образование, подозрительное на увеличенную ОЦЖ, в качестве подтверждения была выполнена ТАПБ/ПТГ. У всех 49 (100%) пациентов был получен положительный результат, то есть выполненной ТАПБ/ПТГ была подтверждена визуализация ОЦЖ. Средний уровень ПТГ в аспирационном материале у них составил  $2405,43 \pm 192,79$  пг/мл (Таблица 4.1.4), в крови –  $187,91 \pm 18,95$  пг/мл.

Таблица 4.1.4 – Средний уровень ПТГ в крови и аспирационном материале

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
Кровь	49	187,91	149,01	226,8	70,0	594,5	18,95
ТАПБ	49	2405,43	2009,84	2801,02	334,4	4575,0	192,79

В таблице 4.1.5 представлена выявленная достоверная разница ( $p \leq 0,05$ ) между уровнями ПТГ, что подтверждает ультразвуковые данные о визуализации увеличенной ОЩЖ.

Таблица 4.1.5 – Данные сравнения средних уровней ПТГ в крови и аспирационном материале



В итоге, у всех 49 (100%) пациентов с помощью УЗИ и ТАПБ/ПТГ были выявлены увеличенные ОЩЖ. Подтверждение наличия увеличенной ОЩЖ с помощью этих двух методов являлось неременным условием для последующего выполнения малоинвазивного лечения.

**Результаты инструментальной диагностики, уточняющие клиническую форму ПГПТ.** При выполнении ФГДС у 3(6,12%) пациентов был обнаружен хронический гастрит. При выполнении УЗИ органов брюшной полости у 5 (10,2%) пациентов были обнаружены конкременты в желчном пузыре. При выполнении УЗИ мочевыделительной системы у 9 (18,36%) пациентов были обнаружены конкременты в правой (3 пациента) и левой почке (5 пациентов), и в обеих почках у одного пациента.

При выполнении рентгенографии мочевыделительной системы были выявлены конкременты и отложения солей кальция. Количество выявленных конкрементов в мочевыделительной системе совпало с результатами УЗИ - 9 (18,36%). Из них, конкременты в правой почке обнаружены в 3 случаях, в левой – в 5 случаях и в обеих почках – в 1 случае.

При выполнении рентгенографии костной системы специфических симптомов, характерных для первичного гиперпаратиреоза обнаружено не было. Костная патология с признаками снижения МПКТ (остеопения и/или остеопороз) выявлена у 44 (89,79%) пациентов.

При выполнении DXA среднее значение T-score в шейке бедра выявлено на уровне –  $-2,16 \pm 0,11$ , что соответствовало остеопении, в позвоночнике –  $-2,9 \pm 0,13$ , что соответствовало остеопорозу (Таблица 4.1.6).

Таблица 4.1.6 – Средние значения T-score в позвоночнике и шейке бедра

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
Позвоночник	49	-2,9	-3,16	-2,64	-5,1	-1,0	0,13
Шейка бедра	49	-2,16	-2,39	-1,93	-4,4	-0,6	0,11

У 6 (12,24%) пациентов патологии ЩЖ не выявлено. У остальных 43 (87,75%) пациентов была обнаружена патология ЩЖ. Из них, увеличение ЩЖ 1 степени было обнаружено у 3 (6,97%), увеличение 2 степени – у 6 (13,95%), увеличение 3 степени – у 10 (23,25%) пациентов. Нормальный объем ЩЖ обнаружен у 24 (55,81%) пациентов, у них в 3 случаях в анамнезе было оперативное лечение. Узловые образования в ЩЖ обнаружены у 30 (69,76%) пациентов, из них в обеих долях – у 6 (20,0%), в левой доле – у 8 (26,67%), в правой – у 16 (53,33%).

Таким образом, полученные результаты дополнительных методов диагностики позволили определить клинические формы ПГПТ у пациентов, второй группы: 33 (71,43%) пациентов имели костную форму, 5 (10,2%) – висцеральную и 9 (18,37%) – смешанную. Висцеральная форма была выявлена

только с наличием патологии ЖКТ. Смешанная форма была выявлена с сочетанием костной патологии и мочекаменной болезни.

У 43 (87,75%) пациентов была обнаружена патология ЩЖ в виде увеличения суммарного объема, наличия узловых образований и наличия оперативного лечения на ЩЖ в анамнезе.

**Выполненное оперативное лечение.** Пациентам данной группы была выполнена малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ (Рисунок 4.1.4). При выполнении данного варианта паратиреоидэктомии гистологическое исследование не выполнялось в связи с отсутствием макропрепарата. В процесс выполнения интерстициальной лазерной фотокоагуляции происходило испарение ткани увеличенной ОЩЖ.



Рисунок – 4.1.4 – Этап выполнения малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ

#### **4.2. Соответствие критериям эффективности лечения**

Эффективность проведенного лечения, так же как и у пациентов первой группы, оценивалась по определению уровней ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  в крови. Особенностью являлось определение основных лабораторных показателей только через 1 месяц после последнего сеанса малоинвазивного лечения при условии наличия ультразвуковых критериев эффективности проведенного лечения (наличие на месте ранее существовавшей увеличенной ОЩЖ

минимального участка рубцовой ткани). Позже, при потребности в коррекции альфакальциолом, лабораторные показатели определяли через 2 и 6 месяцев после коррекции, а у пациентов, у которых не было потребности в коррекции альфакальциолом – через 6 месяцев. При снижении уровня ПТГ до нормы и наличии нормо- или гипокальциемии в течение месяца считали проведенное оперативное лечение эффективным.

#### **Ультразвуковые критерии.**

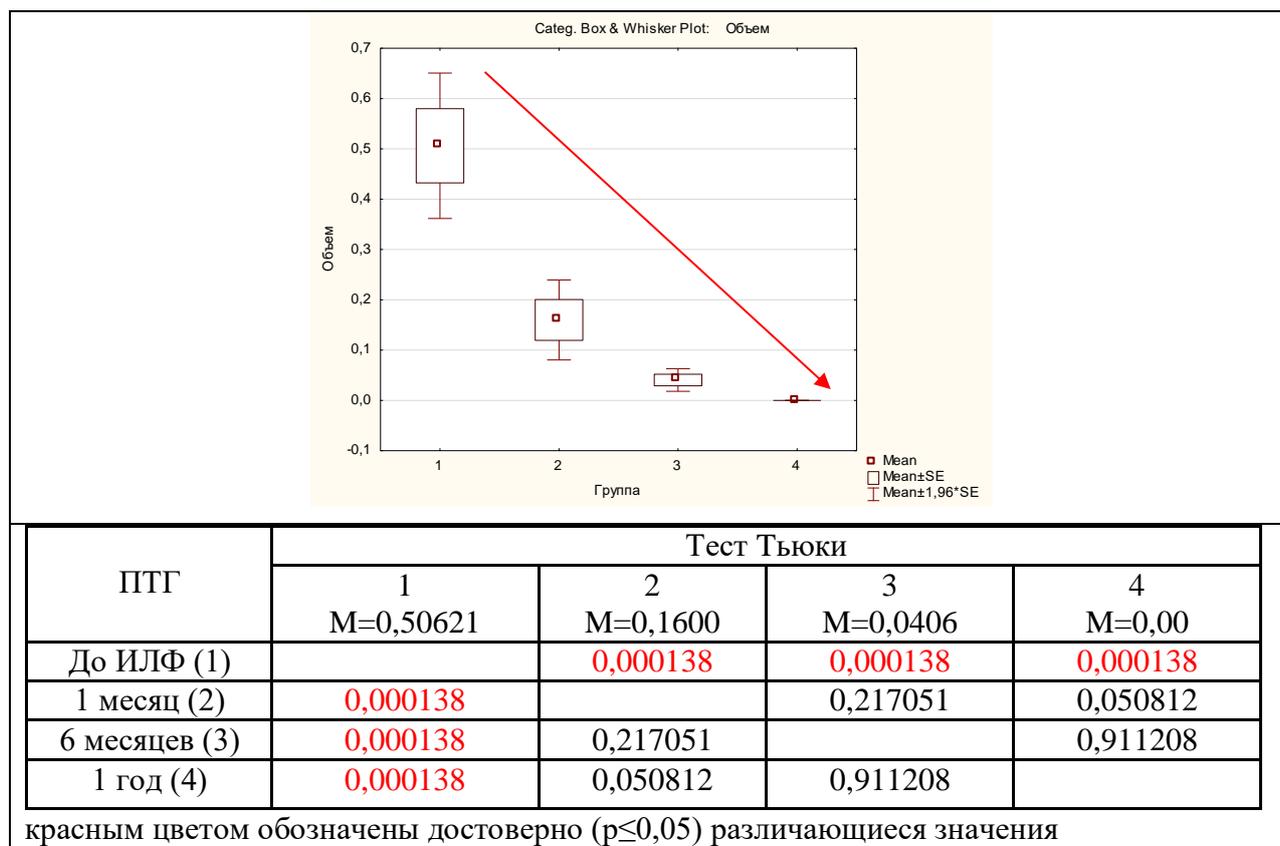
При выполнении ультразвукового контроля у пациентов этой группы были выявлены следующие показатели. Средний объем увеличенной ОЩЖ до лечения составил  $0,5 \pm 0,07$  см<sup>3</sup>. Через 1 месяц после последнего сеанса объем ОЩЖ достоверно ( $p \leq 0,05$ ) уменьшился в 3 раза и составил  $0,16 \pm 0,04$  см<sup>3</sup>. Через последующие 6 месяцев средний объем ОЩЖ продолжал уменьшаться до  $0,04 \pm 0,01$  см<sup>3</sup>. При ультразвуковом контроле через год на месте увеличенной ОЩЖ объемных образований не определялось (Таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Средние уровни объема увеличенной ОЩЖ в разные сроки при выполнении малоинвазивной паратиреоидэктомии

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
До ИЛФ	49	0,50	0,35	0,65	0,12	1,51	0,07
1 месяц	49	0,16	0,07	0,24	0,01	0,89	0,04
6 месяцев	49	0,04	0,01	0,06	0,00	0,3	0,01
1 год	49	0,00	00,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Полученная достоверная ( $p \leq 0,05$ ) разница между средним дооперационным объемом увеличенной ОЩЖ до лечения и в последующие контрольные сроки после лечения подтверждает эффективность выполненного оперативного лечения (Таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2. – Данные сравнения средних объемов ОЩЖ в разные сроки лечения



У всех 49 (100%) пациентов этой группы, при выполнении ультразвукового контроля в необходимые сроки, было выявлено достоверное существенное уменьшение объема увеличенной ОЩЖ, с отсутствием через 1 год на месте ранее существовавшей увеличенной ОЩЖ даже участка рубцовой ткани. Таким образом, полученные ультразвуковые признаки свидетельствовали об эффективности выполненного лечения.

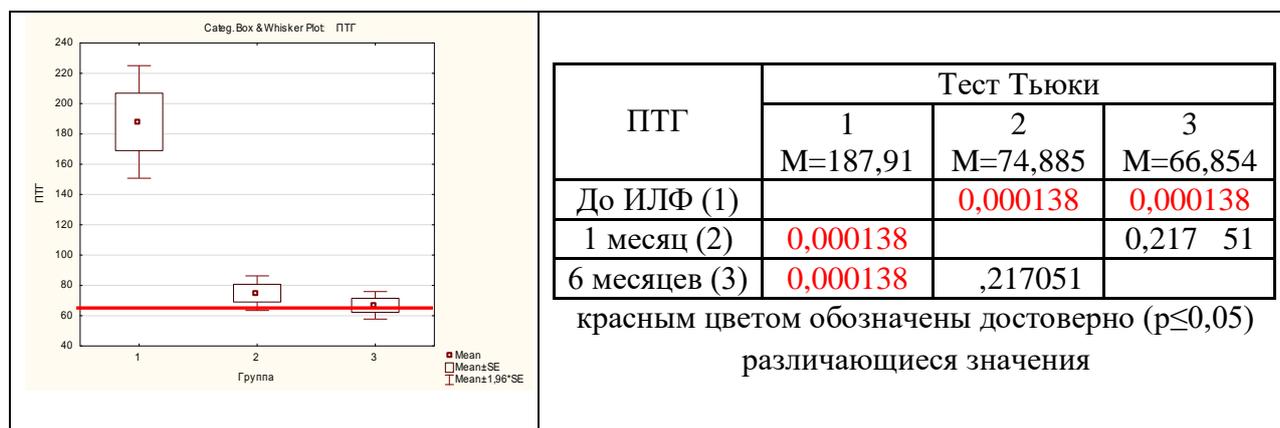
**Лабораторные критерии.** Средний уровень ПТГ в крови до лечения был выявлен на уровне  $187,91 \pm 18,95$  пг/мл (Таблица 4.2.3). После последнего сеанса через 1 месяц –  $74,88 \pm 5,82$  пг/мл и через 6 месяцев –  $66,85 \pm 4,62$  пг/мл.

Таблица 4.2.3 – Средние значения уровня ПТГ в крови в разные сроки при выполнении малоинвазивной паратиреоидэктомии

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
До лечения	49	187,91	149,01	226,8	70,0	594,5	18,95
1 месяц	49	74,88	62,92	86,84	28,0	132,6	5,82
6 месяцев	49	66,85	57,35	76,35	28,7	112,4	4,62

Средний уровень ПТГ достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снизился через 1 месяц после последнего сеанса в 2,5 раза (Таблица 4.2.4). При этом его уровень не оказался в пределах нормы -  $74,88 \pm 5,82$  пг/мл. Через 6 месяцев этот показатель также определялся выше нормы -  $66,85 \pm 4,62$  пг/мл.

Таблица 4.2.4 – Данные сравнения средних уровней ПТГ по срокам лечения



Отсутствие нормализации уровня ПТГ после лечения у ряда пациентов связано с дооперационным уровнем 25(OH)-D. У пациентов с нормальным уровнем и недостатком этого показателя (среднее значение  $31,08 \pm 1,56$  нг/мл) через 1 месяц после последнего сеанса уровень ПТГ достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снизился в 3 раза и определялся в пределах нормы –  $48,31 \pm 3,17$  пг/мл (Таблица 4.2.5). Через 6 месяцев уровень этого показателя также определялся в пределах нормы –  $46,01 \pm 3,01$  пг/мл.

Таблица 4.2.5 – Данные сравнения средних уровней ПТГ по срокам лечения у пациентов с нормальным уровнем и недостатком 25(OH)-D



У пациентов, имеющих дефицит и выраженный дефицит 25(ОН)-D (среднее значение  $13,1 \pm 1,37$  нг/мл) через 1 месяц после последнего сеанса уровень ПТГ достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снизился в 2 раза, но при этом определялся выше нормы –  $101,45 \pm 4,73$  пг/мл (Таблица 4.2.6). Через 6 месяцев уровень этого показателя продолжал снижаться, но также определялся выше нормы –  $97,62 \pm 3,55$  пг/мл.

Таблица 4.2.6 – Данные сравнения средних уровней ПТГ по срокам лечения у пациентов с дефицитом и выраженным дефицитом 25(ОН)-D



Наличие дооперационного уровня 25(ОН)-D в пределах дефицита и выраженного дефицита при наличии ультразвуковых признаков, свидетельствующих об окончании малоинвазивного лечения, потребовало назначения альфакальцидола для коррекции уровня ПТГ.

После коррекции уровня ПТГ альфакальцидолом, средний уровень ПТГ через 2 месяца снизился с  $97,62 \pm 3,55$  пг/мл до уровня нормы и составил –  $33,99 \pm 2,05$  пг/мл (Таблица 4.2.7). Через 6 месяцев этот показатель на фоне альфакальцидола оставался также в пределах нормы –  $43,6 \pm 3,35$  пг/мл.

Таблица 4.2.7 – Средний уровень ПТГ в крови в разные сроки малоинвазивного лечения с последующей коррекцией альфакальцидолом

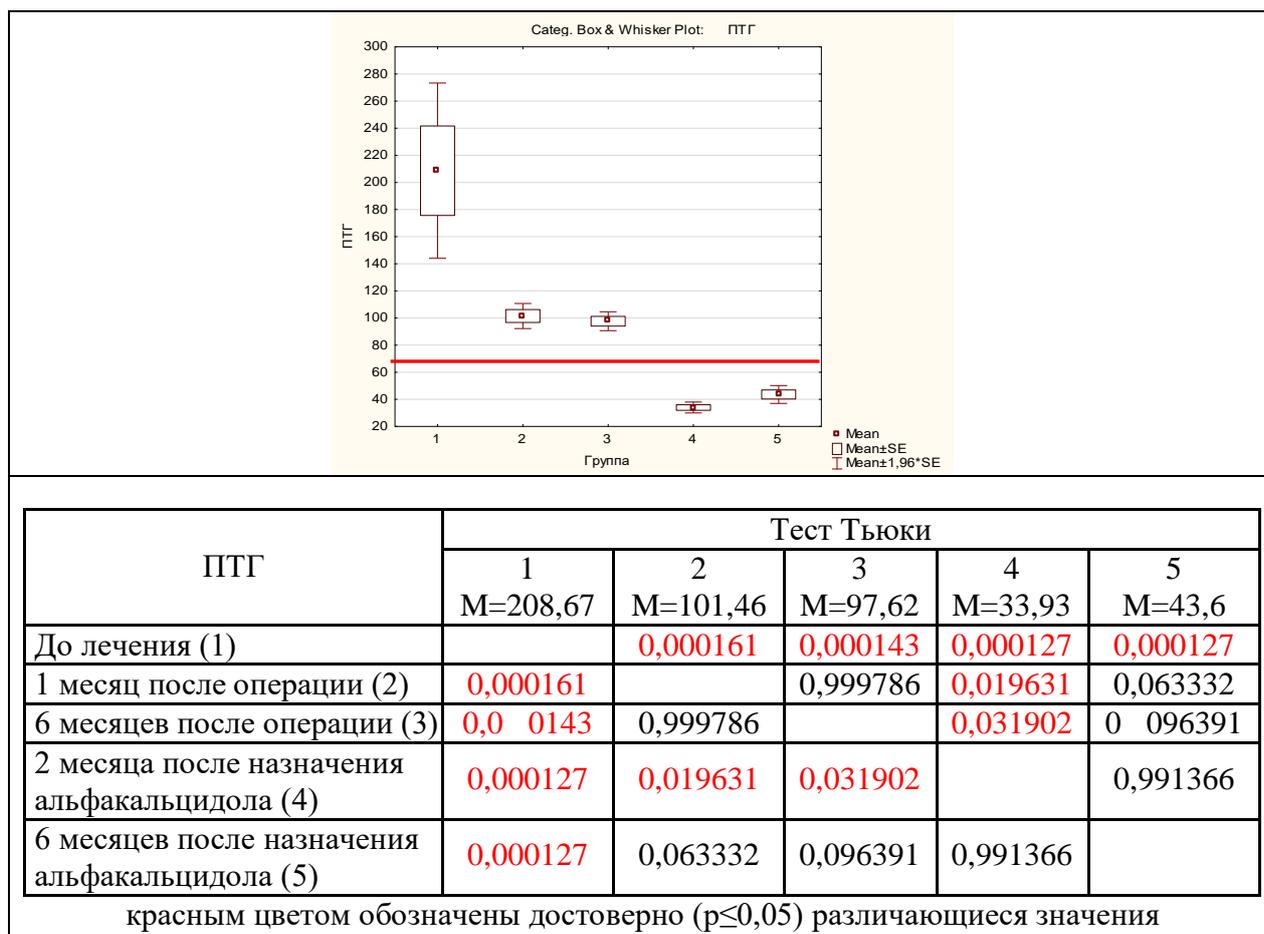
	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
До лечения	21	208,67	137,4	279,94	103,5	594,5	32,98
1 месяц после операции	21	101,45	91,23	111,67	73,69	132,6	4,73
6 месяцев после операции	21	97,62	79,88	95,5	67,1	112,4	3,55

2 месяца после назначения альфакальцидола	21	33,99	39,1	50,38	29,9	61,2	2,05
6 месяцев после назначения альфакальцидола	21	43,6	36,35	50,86	26,6	63,1	3,35

Достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение до нормы среднего уровня ПТГ относительно дооперационного уровня и уровня ПТГ до и через 2 месяца после коррекции альфакальцидолом, свидетельствовало об эффективности проводимого лечения (Таблица 4.2.8).

Таким образом, достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение среднего уровня ПТГ у пациентов (с нормальным уровнем 25(ОН)-D и с его дефицитом) подтверждает эффективность проведенного малоинвазивного лечения.

Таблица 4.2.8 – Данные сравнения средних уровней ПТГ в разные сроки малоинвазивного лечения с последующей коррекцией альфакальцидолом



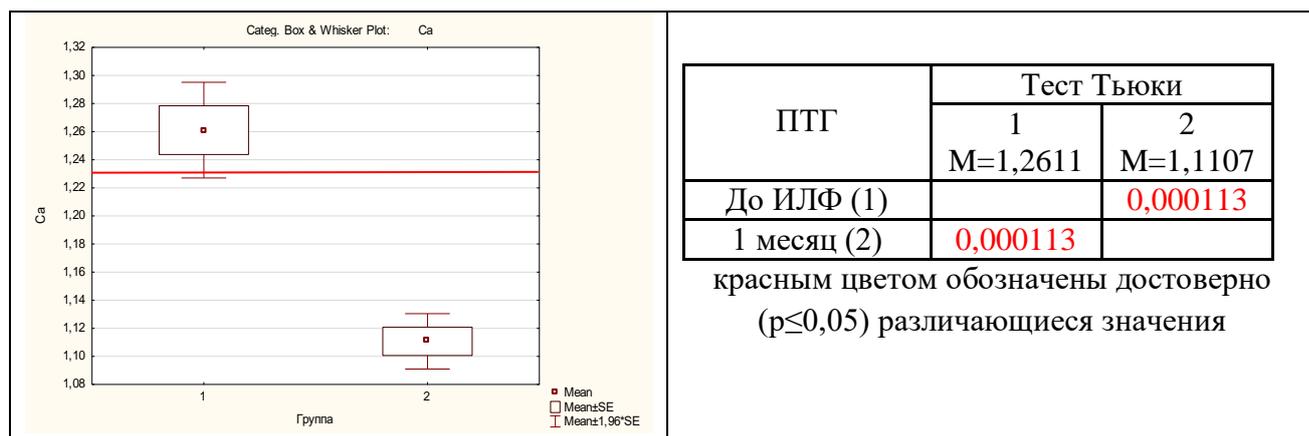
Средний дооперационный уровень  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов, которым было выполнено малоинвазивное лечение составил  $1,26 \pm 0,01$  ммоль/л, что соответствовало уровню гиперкальциемии (Таблица 4.2.9). Через месяц после окончания малоинвазивного лечения (после последнего сеанса) средний уровень  $\text{Ca}^{++}$  в целом у пациентов этой группы снизился до уровня нормакальциемии и составил  $1,11 \pm 0,01$  ммоль/л.

Таблица 4.2.9 – Дооперационный и послеоперационный средний уровень  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов второй группы

	N	Среднее	ДИ– 95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
До лечения	49	1,26	1,22	1,29	1,09	1,47	0,01
1 месяц	49	1,11	1,09	1,13	0,99	1,2	0,01

Достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение до нормы среднего уровня  $\text{Ca}^{++}$  относительно его дооперационного уровня свидетельствует об эффективности проводимого лечения (Таблица 4.2.10).

Таблица 4.2.10 – Данные сравнения средних уровней  $\text{Ca}^{++}$  до и после малоинвазивного лечения



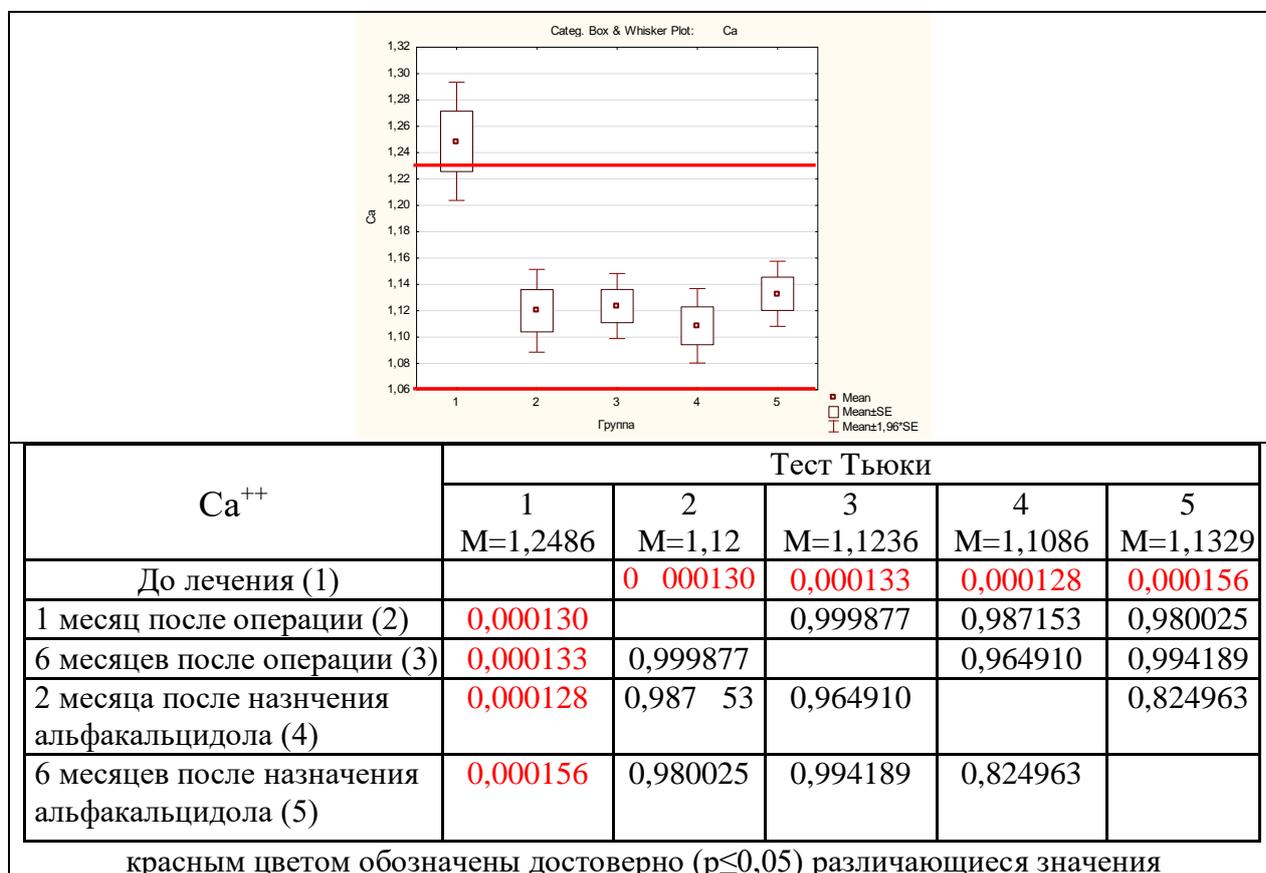
Коррекция альфакальцидолом после малоинвазивного лечения не влияет на уровень  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов с дооперационным дефицитом и выраженным дефицитом 25(ОН)-D (Таблица 4.2.11).

Таблица 4.2.11 – Средние значения уровня  $\text{Ca}^{++}$  в разные сроки малоинвазивного лечения с последующей коррекцией альфакальцидолом

	N	Среднее	ДИ- -95,000%	ДИ- 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
До лечения	21	1,24	1,19	1,29	1,09	1,39	0,02
1 месяц после операции	21	1,12	1,08	1,15	0,99	1,2	0,01
6 месяцев после операции	21	1,12	1,09	1,15	1,06	1,2	0,01
2 месяца после назначения альфакальцидола	21	1,1	1,07	1,13	1,0	1,19	0,01
6 месяцев после назначения альфакальцидола	21	1,13	1,1	1,16	1,07	1,21	0,01

То есть у этих пациентов средний уровень  $\text{Ca}^{++}$  через 1 месяц после лечения достоверно ( $p \leq 0,05$ ) снизившись с уровня гиперкальциемии ( $1,26 \pm 0,01$  ммоль/л) до уровня нормокальциемии ( $1,11 \pm 0,01$  ммоль/л), оставался в пределах нормы и на фоне коррекции альфакальцидолом через 2 и 6 месяцев:  $1,108571 \pm 0,014$  и  $1,13 \pm 0,01$  ммоль/л соответственно (Таблица 4.2.12).

Таблица 4.2.12 – Данные сравнения средних уровней  $\text{Ca}^{++}$  в разные сроки малоинвазивного лечения с последующей коррекцией альфакальцидолом



Достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение среднего уровня  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов с дооперационным дефицитом и выраженным дефицитом 25(OH)-D с коррекцией альфакальцидолом в послеоперационном периоде свидетельствует об эффективности проведенного малоинвазивного лечения.

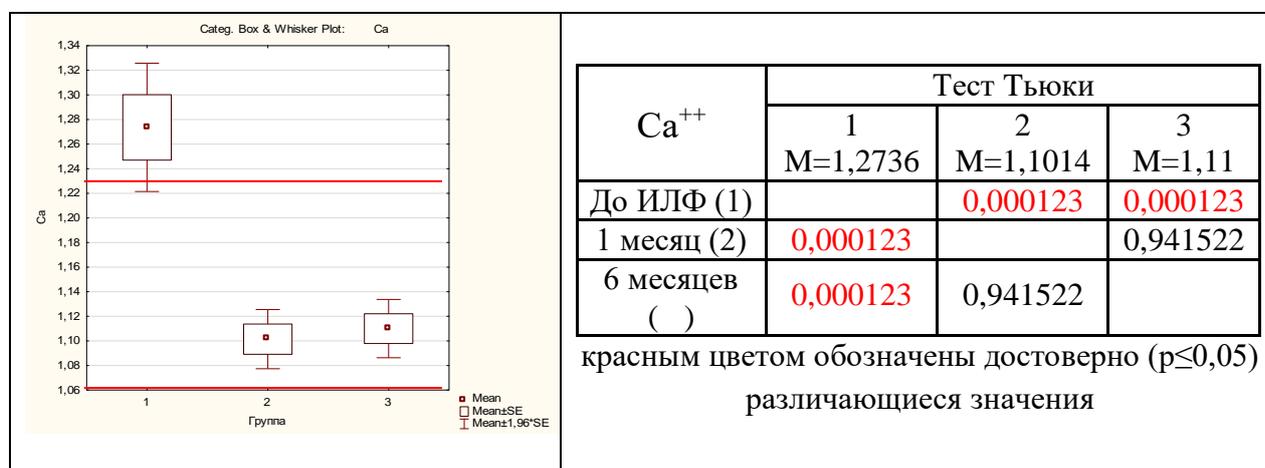
У пациентов с нормальным уровнем и недостатком 25(OH)-D, которым коррекция альфакальцидолом не требовалась, средний дооперационный уровень  $\text{Ca}^{++}$  составлял  $1,27 \pm 0,02$  ммоль/л, что соответствовало гиперкальциемии. После лечения через 1 месяц он снизился до нормокальциемии, на которой оставался и через 6 месяцев:  $1,1 \pm 0,01$  и  $1,11 \pm 0,01$  ммоль/л соответственно (Таблица 4.2.13).

Таблица 4.2.13 – Средние значения уровня  $\text{Ca}^{++}$  в разные сроки лечения с последующей коррекцией альфакальцидолом

	N	Среднее	ДИ– -95,000%	ДИ– 95,000%	Мин.	Макс.	СОС
До лечения	28	1,27	1,21	1,33	1,11	1,47	0,02
1 месяц после операции	28	1,1	1,07	1,12	1,03	1,2	0,01
6 месяцев после операции	28	1,11	1,08	1,13	1,05	1,2	0,01

Достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение среднего уровня  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов с нормальным уровнем и недостатком 25(OH)-D, которым не требовалась коррекция альфакальцидолом свидетельствует об эффективности проведенного малоинвазивного лечения (Таблица 4.2.14).

Таблица 4.2.14 – Данные сравнения средних уровней  $\text{Ca}^{++}$  до и после лечения у пациентов с нормальным уровнем и недостатком 25(OH)-D



### 4.3. Резюме

Малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ была выполнена 49 пациентам (26,2%) из 187 (100%) вошедших в диссертационное исследование (группа 2). Средний возраст составил  $71,3 \pm 5,2$  лет. Диагноз ПГПТ был подтвержден результатами лабораторной диагностики: выявлен повышенный уровень ПТГ (средний уровень –  $187,91 \pm 18,95$  пг/мл) и гиперкальциемия (средний уровень –  $1,26 \pm 0,017$  ммоль/л). При изучении других лабораторных показателей выявлен нормальный уровень P ( $0,92 \pm 0,05$  ммоль/л), недостаток 25(OH)D ( $22,1 \pm 2,0$  нг/мл), повышенный уровень ЩФ ( $238,96 \pm 18,94$  Ед/л) и нормокальциурия ( $6,23 \pm 0,24$  ммоль/сут).

Выявлены следующие клинически формы ПГПТ: костная (71,43%), висцеральная (10,2%) и смешанная (18,37%).

Патология ЩЖ была выявлена в 87,75% случаев в виде увеличения суммарного объема, наличия узловых образований и наличия оперативного лечения на ЩЖ в анамнезе.

При выполнении топической диагностики у всех пациентов (100%) увеличенные ОЩЖ были визуализированы с помощью УЗИ, со средними размерами: длина –  $14,31 \pm 0,63$  мм, ширина –  $8,87 \pm 0,54$  мм, толщина –  $6,86 \pm 0,42$  мм; средний объем –  $0,5 \pm 0,07$  см<sup>3</sup>. У всех пациентов была визуализирована только одна увеличенная ОЩЖ. Для подтверждения ультразвуковых признаков наличия увеличенной ОЩЖ была выполнена ТАПБ/ПТГ, в 100% был получен положительный результат, то есть, выполненной ТАПБ/ПТГ была подтверждена визуализация увеличенной ОЩЖ. Подтверждение наличия увеличенной ОЩЖ с помощью этих двух методов являлось неременным условием для последующего выполнения малоинвазивного лечения.

Пациентам данной группы была выполнена малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ.

У всех пациентов (100%), вошедших в группу с выполненной малоинвазивной интерстициальной лазерной фотокоагуляцией под ультразвуковой навигацией, оперативное лечение соответствовало предъявляемым критериям эффективности: снижение уровней ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  до уровня нормы в послеоперационном периоде.

Таким образом, клиническая эффективность данного варианта паратиреоидэктомии (малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ), как и в случае одномоментной паратиреоидэктомией, большей частью обусловлена дооперационной ультразвуковой визуализацией увеличенной(ых) ОЩЖ на экспертном уровне.

## Глава 5

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДВУХ ВАРИАНТОВ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ: С ОДНОМОМЕНТНЫМ УДАЛЕНИЕМ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МАЛОИНВАЗИВНОЙ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИЕЙ

#### 5.1. Сравнительный клинический анализ результатов двух вариантов паратиреоидэктомии

Представленные в диссертационном исследовании варианты выполнения паратиреоидэктомии посредством малоинвазивной интерстициальной лазерной фотокоагуляцией под ультразвуковой навигацией и одномоментной паратиреоидэктомии (СПЭ, ПЭ с ОРШ, ПЭ с ДРШ) имеют принципиальные отличия исполнения. К ним относятся необходимость использования обезболивания, необходимость госпитализации, техническое исполнение паратиреоидэктомии, послеоперационный косметический дефект на коже (Таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1 – Отличительные признаки двух вариантов паратиреоидэктомии

	<b>Одномоментная паратиреоидэктомия (СПЭ, ПЭ+ОРШ, ПЭ+ДРШ)</b>	<b>Малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ</b>
<b>Обезболивание</b>	Эндотрахеальный наркоз	Выполняется без обезболивания
<b>Необходимость госпитализации</b>	Стационарное лечение	Выполняется амбулаторно
<b>Удаление увеличенной ОЩЖ</b>	Одномоментное удаление (выделение из окружающих тканей с перевязкой питающего сосуда и отсечение)	Поэтапное удаление в течение нескольких сеансов (деструкция увеличенной ОЩЖ под воздействием ИЛФ)
<b>Косметический дефект</b>	Наличие послеоперационного рубца	Отсутствие каких-либо дефектов на коже (выполняется пункционно)

Принимая во внимание объективные отличия в исполнении этих двух вариантов паратиреоидэктомий, мы провели сравнение их клинической эффективности. При этом, в первую очередь, учитывались лабораторные критерии эффективности: после выполнения паратиреоидэктомии (любого из

двух вариантов) должно произойти снижение уровней ПТГ до нормальных значений и  $\text{Ca}^{++}$  до уровня нормо- или гипокальциемии.

Так, у пациентов с нормальным уровнем или недостатком 25(ОН)-D из первой группы, которым была выполнена СПЭ и у пациентов второй группы с выполненной малоинвазивной паратиреоидэктомией под УЗ-навигацией, дооперационный средний уровень ПТГ составил  $859 \pm 145,14$  и  $167,15 \pm 18,38$  пг/мл соответственно (Таблица 5.1.2).

Таблица 5.1.2 – Средние уровни ПТГ у пациентов первой и второй группы с нормальным уровнем и недостатком 25(ОН)-D

	Одномоментная паратиреоидэктомия (СПЭ)	Малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ
До операции	$859 \pm 145,14$	$167,15 \pm 18,38$
1 сутки	$52,58 \pm 5,19$	--
1 месяц	$46,43 \pm 1,74$	$48,31 \pm 3,17$
6 месяцев	$36,99 \pm 1,7$	$46,01 \pm 3,01$

В послеоперационном периоде в обоих случаях выявлено снижение уровня этого показателя до нормы, на которой он сохранялся в течение последующих 6 месяцев ( $36,99 \pm 1,7$  и  $46,01 \pm 3,01$  пг/мл соответственно).

Средний дооперационный уровень  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов с нормальным уровнем и недостатком 25(ОН)-D из первой группы, которым была выполнена одномоментная паратиреоидэктомия (СПЭ) и у пациентов второй группы с выполненной малоинвазивной паратиреоидэктомией под УЗ-навигацией, соответствовал уровню гиперкальциемии –  $1,37 \pm 0,01$  и  $1,27 \pm 0,02$  ммоль/л соответственно (Таблица 5.1.3).

Таблица 5.1.3 – Средние уровни  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов первой и второй группы с нормальным уровнем и недостатком 25(ОН)-D

	Одномоментная паратиреоидэктомия (СПЭ)	Малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ
До операции	$1,37 \pm 0,01$	$1,27 \pm 0,02$
1 сутки	$1,13 \pm 0,009$	--
1 месяц	$1,09 \pm 0,008$	$1,1 \pm 0,01$
6 месяцев	$1,15 \pm 0,005$	$1,11 \pm 0,01$

В послеоперационном периоде в обоих случаях этот показатель снизился до уровня нормокальциемии, на котором и сохранялся в течение последующих 6 месяцев ( $1,15 \pm 0,005$  и  $1,11 \pm 0,01$  пг/мл соответственно).

Таким образом, у пациентов с нормальным уровнем или недостатком 25(ОН)-D из первой группы, которым была выполнена одномоментная паратиреоидэктомия (СПЭ) и у пациентов второй группы с выполненной малоинвазивной паратиреоидэктомией под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, выполненное оперативное лечение соответствует предъявляемым критериям эффективности (рисунок 5.1.1).

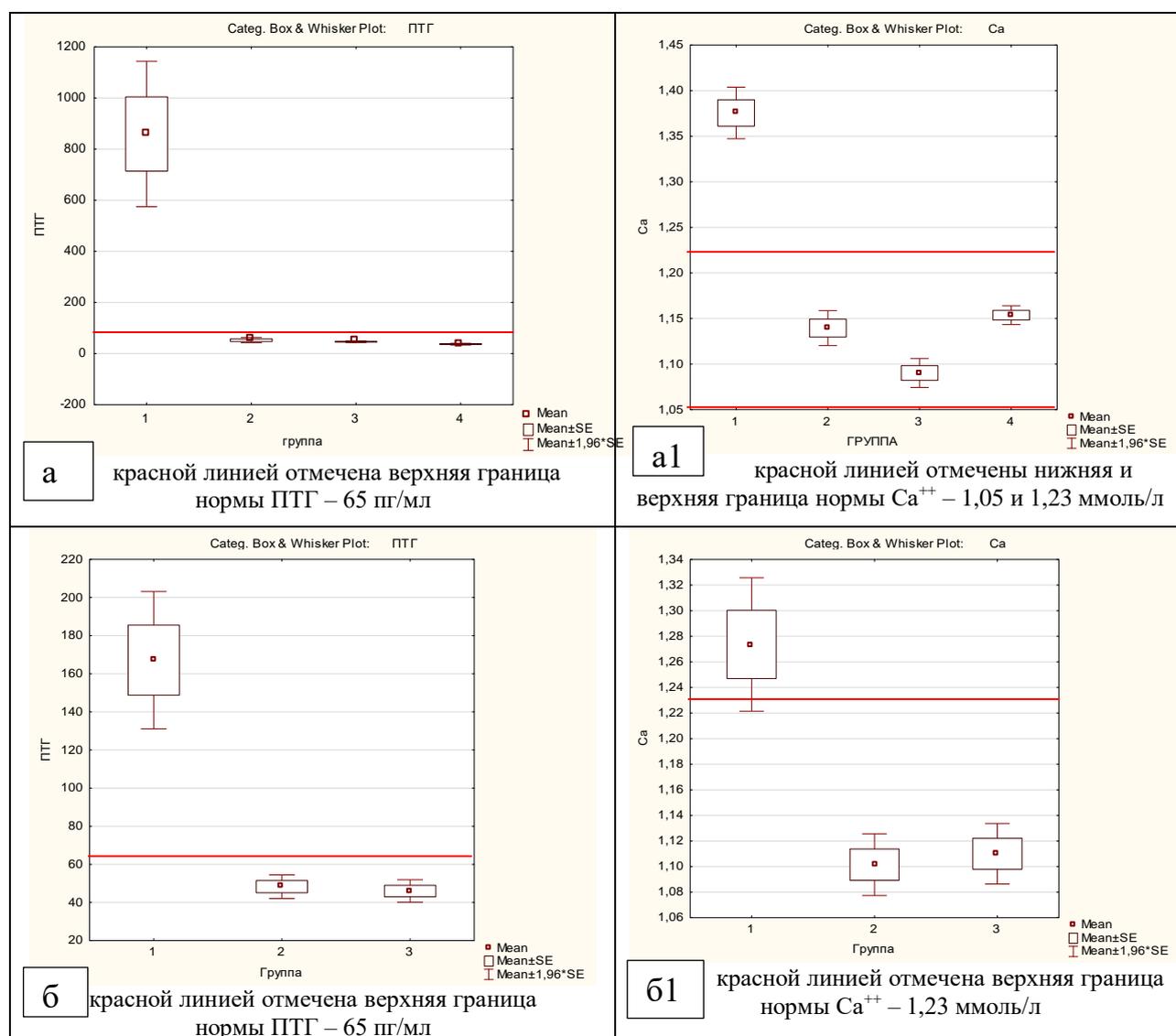


Рисунок 5.1.1 – Данные сравнения ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  в разные периоды оперативного лечения с нормальным уровнем или недостатком 25(ОН)D: а и а1 – при СПЭ; б и б1 – при ИЛФ

У пациентов с дефицитом или выраженным дефицитом 25(ОН)-D, которым была выполнена СПЭ, ПЭ+ОРШ, ПЭ+ДРШ (ультразвуковая визуализация ОЩЖ), ПЭ+ДРШ (радионуклидная визуализация), дооперационный уровень ПТГ составил  $622,89 \pm 132,6$ ,  $248,62 \pm 71,74$  и  $226,39 \pm 25,9$  пг/мл соответственно. У пациентов с малоинвазивной паратиреоидэктомией -  $208,67 \pm 32,98$  пг/мл (Таблица 5.1.4).

Таблица 5.1.4 – Средние дооперационные уровни ПТГ у пациентов первой и второй групп с дефицитом или выраженным дефицитом 25(ОН)-D

	СПЭ	ПЭ+ОРШ, ПЭ+ДРШ (УЗ-визуализация)	ПЭ+ДРШ (радионуклидная визуализация)	Малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией
До операции	$622,89 \pm 132,6$	$248,62 \pm 71,74$	$226,39 \pm 25,9$	$208,67 \pm 32,98$
1 сутки	$31,18 \pm 2,26$	$31,92 \pm 6,93$	$41,19 \pm 5,55$	--
1 месяц	$116,28 \pm 4,26$	$106,76 \pm 5,94$	$108,68 \pm 7,32$	$101,45 \pm 4,73$
2 месяца после альфакальцидола	$36,99 \pm 1,7$	$40,34 \pm 9,03$	$43,6 \pm 3,91$	$33,99 \pm 2,05$
6 месяцев после альфакальцидола	$40,73 \pm 1,46$	$37,06 \pm 4,6$	$38,28 \pm 2,85$	$43,6 \pm 3,35$

В послеоперационном периоде после коррекции альфакальцидолом во всех четырех случаях уровень ПТГ снизился до нормы, на которой и сохранялся в течение последующих 6 месяцев ( $40,73 \pm 1,46$  пг/мл,  $37,06 \pm 4,6$  пг/мл,  $38,28 \pm 2,85$  и  $43,6 \pm 3,35$  пг/мл соответственно) (Рисунок 5.1.2).

Таким образом, у пациентов имеющих дефицит и выраженный дефицит 25(ОН)-D из первой группы, которым была выполнена СПЭ, ПЭ+ОРШ и ДРШ (ультразвуковая визуализация), ПЭ+ДРШ (радионуклидная визуализация) и у пациентов второй группы с выполненной малоинвазивной паратиреоидэктомией под УЗ-навигацией, снижение уровня ПТГ свидетельствует о соответствии проведенного оперативного лечения предъявляемым критериям эффективности.

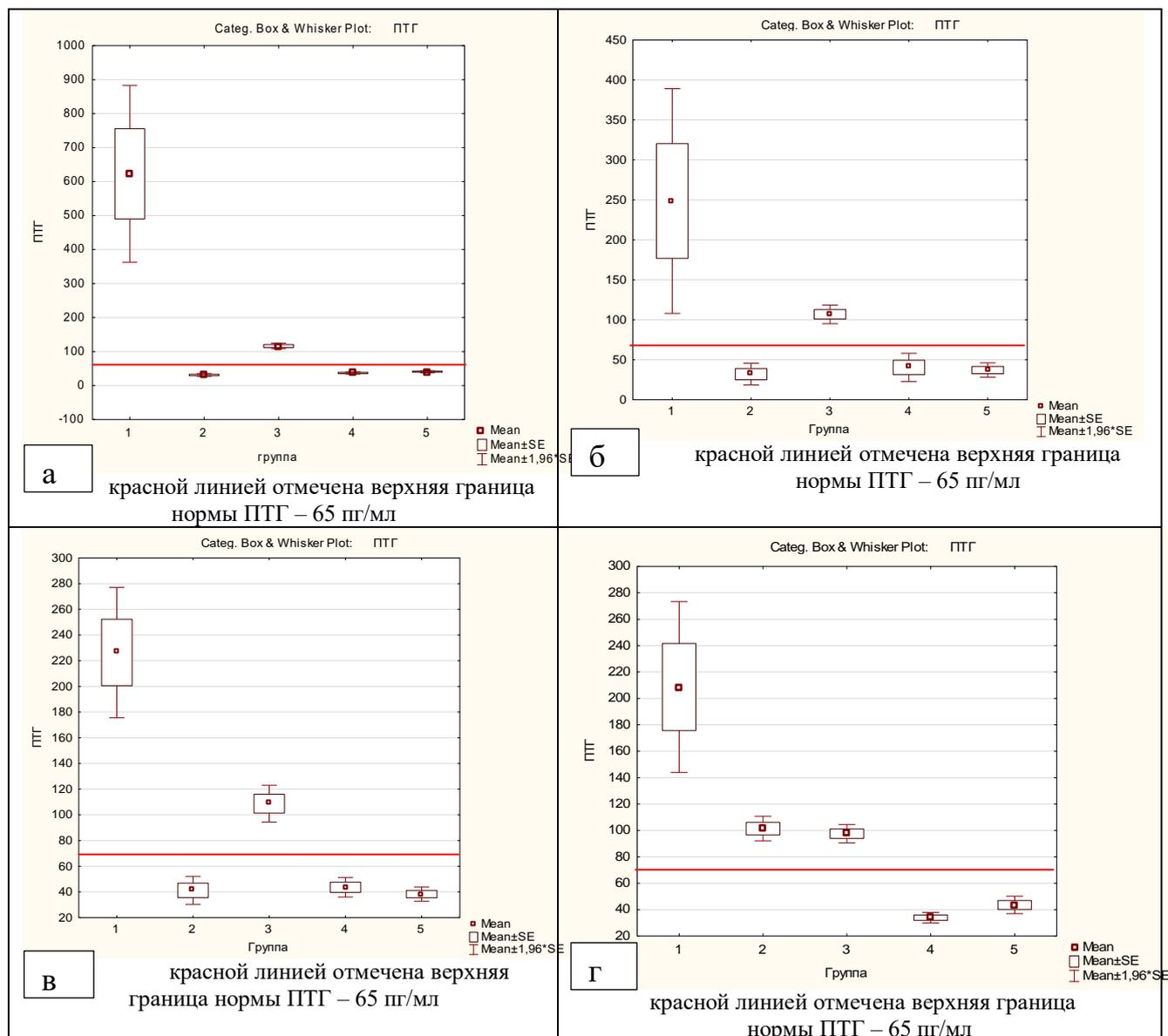


Рисунок 5.1.2 – Данные сравнения ПТГ в разные периоды оперативного лечения при дефиците и выраженном дефиците 25(ОН)D: а – при СПЭ; б – при ПЭ+ОРШ и ДРШ (УЗ-визуализация); в – при ПЭ+ДРШ (радионуклидная визуализация); г – при ИЛФ

Средний дооперационный уровень  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов с дефицитом или выраженным дефицитом 25(ОН)-D из первой группы, которым была выполнена СПЭ, ПЭ+ОРШ или ДРШ (ультразвуковая визуализация ОЦЖ), ПЭ+ДРШ (радионуклидная визуализация), составил  $1,37 \pm 0,01$  и  $1,27 \pm 0,02$  ммоль/л, что соответствовало уровню гиперкальциемии (Таблица 5.1.3).

Таблица 5.1.3. – Средние уровни  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов с дефицитом или выраженным дефицитом 25(OH)-D с СПЭ, ПЭ+ОРШ или ДРШ и ПЭ+ДРШ

	СПЭ	ПЭ+ОРШ, ПЭ+ДРШ (УЗ-визуализация)	ПЭ+ДРШ (радионуклидная визуализация)	Малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией
До операции	1,37±0,01	1,39±0,008	1,32±0,02	1,24±0,02
1 сутки	1,13±0,009	1,19±0,01	1,14±0,02	--
1 месяц	1,09±0,008	1,13±0,019	1,14±0,009	1,12±0,01
2 месяца после альфакальцидола	1,16±0,005	1,07±0,04	1,13±0,01	1,1±0,01
6 месяцев после альфакальцидола	1,12±0,009	1,14±0,026	1,14±0,01	1,13±0,01

В послеоперационном периоде не зависимо от коррекции альфакальцидолом во всех четырех случаях этот показатель снизился до уровня нормокальциемии, на котором и сохранялся в течение последующих 6 месяцев (1,12±0,009 ммоль/л, 1,14±0,0026 ммоль/л, 1,14±0,01 и 1,13±0,01 соответственно).

Приведенные данные снижения уровня  $\text{Ca}^{++}$  у пациентов имеющих дефицит и выраженный дефицит 25(OH)-D из первой группы, которым была выполнена СПЭ, ПЭ+ОРШ, ПЭ+ДРШ (ультразвуковая визуализация), ПЭ+ДРШ (радионуклидная визуализация) и у пациентов второй группы с выполненной малоинвазивной паратиреоидэктомией с использованием ИЛФ, свидетельствует о соответствии проведенного оперативного лечения предъявляемым критериям эффективности (Рисунок 5.1.3).

Таким образом, сопоставление результатов оперативного лечения пациентов первой и второй групп выявило одинаковую высокую клиническую эффективность применения принципиально разных двух вариантов паратиреоидэктомии (малоинвазивной под ультразвуковой навигацией и одномоментной).

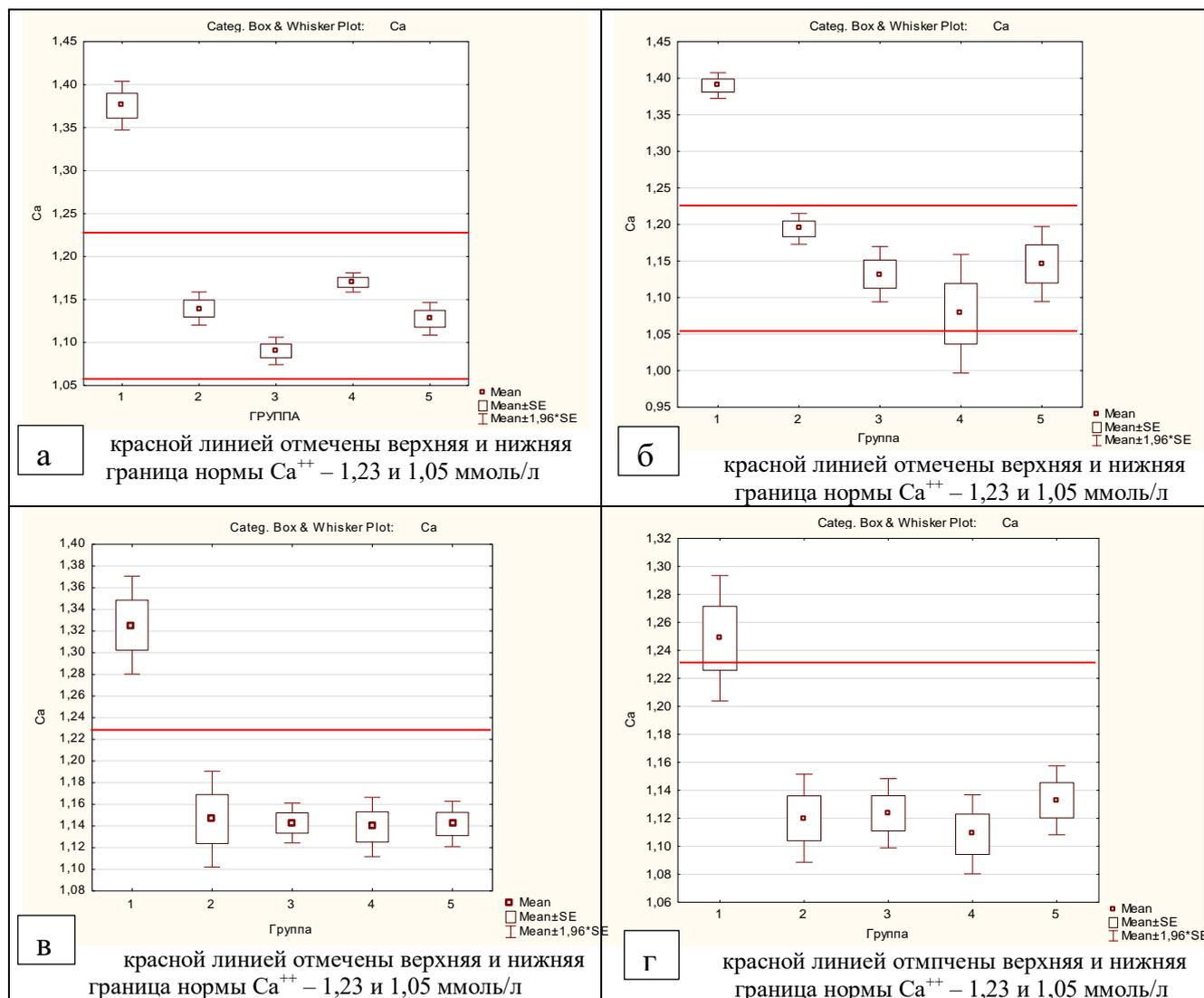


Рисунок 5.1.3 – Данные сравнения  $\text{Ca}^{++}$  в разные периоды оперативного лечения при дефиците и выраженном дефиците 25(OH)-D: а – при СПЭ; б – при ПЭ+ОРШ и ДРШ (УЗ-визуализация); в – при ПЭ+ДРШ (радионуклидная визуализация); г – при ИЛФ

## 5.2 Сравнительная клинко-экономическая эффективность двух вариантов паратиреоидэктомии

Клинко-экономический анализ проводился в два этапа. Первый этап включал ретроспективный анализ историй болезней пациентов, которым проводилось хирургическое лечение ПГПТ в амбулаторно-поликлинических условиях и в условиях хирургического стационара, что определило первичное формирование двух групп пациентов.

Анализ «минимизация затрат» с оценкой стоимости различных методов хирургического лечения имевших одинаковую эффективность и безопасность, но выполненных в различных условиях, проводился на втором этапе. Для проведения анализа «минимизация затрат» данные критерии, являлись обязательными.

Расчеты стоимости лечения проводились с учетом затрат на оперативное вмешательство, анестезиологическое пособие, лекарственное обеспечение, содержание в лечебном учреждении, оплаты труда медперсонала, амортизации медицинского оборудования. Потери внутреннего валового продукта (ВВП) Российской Федерации и расходы, связанные с оплатой листка нетрудоспособности были также отнесены к этим прямым затратам.

Для определения общей суммы затрат в каждой группе рассчитывались следующие показатели:

- расходы на медицинскую услугу (МУ);
- расходы, связанные с потерей временной нетрудоспособности (ВН);
- расходы, связанные с потерей ВВП.

По результатам анализа, предпочтение отдавалось хирургическому пособию с наименьшей стоимостью.

В каждой группе расчеты начали с определения затрат, связанных с выполнением МУ. Стоимость каждой медицинской процедуры, выполненной в хирургическом стационаре (группа 1) и в амбулаторно-поликлинических условиях (группа 2) представлены в таблицах 5.2.1 и 5.2.2.

Учитывая пребывание в хирургическом стационаре более одного дня (в среднем  $5,3 \pm 1,1$  дня), стоимость ниже перечисленных процедур указана согласно тарифам Территориального фонда обязательного медицинского страхования Ярославской области (ТФ ОМС ЯО) по состоянию на 2017 год.

Таблица 5.2.1 – Средняя стоимость МУ в первой группе

Процедура	Кол-во	Стоимость (руб.)	Сумма (руб.)
Койко/день в хирургическом стационаре	5,3	1850,0	9805,0
Осмотр (консультация) врача-анестезиолога первичный	1	700,0	700,0
Эндотрахеальный наркоз	1	5845,0	5845,0
Одномоментная паратиреоидэктомия	1	12000,0	12000,0
Послеоперационное морфологическое исследование удаленного препарата ткани околощитовидной железы	1	1600,0	1600,0
Итого:			29950,0

Таблица 5.2.2 – Средняя стоимость МУ во второй группе

Процедура	Кол-во	Стоимость (руб.)	Сумма (руб.)
Малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ	3	1735,0	5205,0
Контрольное послеоперационное УЗИ	1	700,0	700,0
Контрольный послеоперационный прием хирурга	1	550,0	550,0
Итого:			6455,0

Получив расчеты, были суммированы результаты и установлена общая стоимость медицинской услуги в обеих группах. Общая стоимость хирургического пособия в условиях хирургического стационара (1 группа), составила 29950 рублей.

$$C_1=9805,0+700,0+5845,0+12000,0+1600,0=29950,0 \text{ руб.}$$

Общая стоимость хирургического пособия в амбулаторно поликлинических условиях (2 группа), составила 6455 рублей.

$$C_2=5205,0+700,0+550,0=6455,0 \text{ руб.}$$

Для расчета прямых затрат, связанных с потерей ВВП была применена следующая формула (1):

$$C(\text{ВВП})=N(\text{дн.})\times\Pi(\text{ВВП}), \quad (1)$$

где  $C(\text{ВВП})$  – прямые затраты, связанные с потерей ВВП;  
 $N(\text{дн.})$  – количество дней болезни/нетрудоспособности;  
 $\Pi(\text{ВВП})$  – значение ВВП на душу населения в день.

Объем ВВП по опубликованным статистическим данным в 2017 году Федеральной службой государственной статистики Российской Федерации (Росстат) составил восемьдесят восемь триллионов сто семьдесят семь миллиардов рублей. При этом в 2017 году численность населения РФ составила 146,9 миллионов человек. В таблице 5.2.3 представлен рассчитанный на основе этих статистических показателей ВВП в 2017 году на душу населения в год и день.

Таблица 5.2.3 – Показатели ВВП РФ в 2017 году

ВВП (на душу населения)	Рубли
В год	464762,2
В день	1281,0

Принимая во внимание среднее количество дней нетрудоспособности (5,3 дня) в первой группе, прямые затраты связанные с потерей ВВП, составили 6789,3 рублей.

$$C(\text{ВВП})_1 = 5,3 \times 1281,0 = 6789,3 \text{ руб.}$$

При этом во второй группе, среднее количество дней нетрудоспособности составили 2,1 дня. Рассчитанные затраты связанные с потерей ВВП, составили 2690,1 рублей.

$$C(\text{ВВП})_2 = 2,1 \times 1281,0 = 2690,1 \text{ руб.}$$

В Ярославской области в 2017 году средняя заработная плата составила двадцать девять тысяч пятьсот пять рублей тридцать копеек.

Стоимость одного дня временной нетрудоспособности рассчитывалась по формуле (2):

$$C_{\text{дн}}(\text{ВН}) = \text{ЗП}(\text{БЛ} + \text{ЕСН} + \text{ПН}) / 22 + \text{ВРП} / 350, \quad (2)$$

где  $C_{\text{дн}}(\text{ВН})$  – «стоимость» дня временной нетрудоспособности,

ЗП – средняя заработная плата,

БЛ – больничный лист (%),

ЕСН – единый социальный налог (%),

ПН – подоходный налог (%),

ВРП – валовой региональный продукт на душу населения в год.

$$C_{\text{дн}}(\text{ВН})=1045,61+1327,89=2373,50 \text{ рублей в день.}$$

Принимая во внимание приведенные данные, по формуле (3) была рассчитана «стоимость» временной нетрудоспособности при выполнении хирургического пособия в обеих группах:

$$C(\text{ВН})=C_{\text{дн}}(\text{ВН})\times n, \quad (3)$$

где:  $C(\text{ВН})$  – «стоимость» временной нетрудоспособности,  
 $n$  – количество дней временной нетрудоспособности.

$$C(\text{ВН})_1=2373,50\times 5,3=12579,56 \text{ рублей,}$$

$$C(\text{ВН})_2=2373,50\times 2,1=4984,35 \text{ рублей.}$$

Затем по следующей формуле (4) была определена общая сумма затрат для каждой группы:

$$C=C(\text{ВВП})+C(\text{ВН})+C(\text{МУ}), \quad (4)$$

где  $C$  – общая «стоимость» метода,  
 $C(\text{ВВП})$  – «стоимость», вследствие потерь ВВП,  
 $C(\text{ВН})$  – «стоимость», вследствие потерь временной нетрудоспособности,  
 $C(\text{МУ})$  - «стоимость» медицинской услуги.

Общая сумма затрат для пациентов первой группы (лечение в хирургическом стационаре) составила 49318,86 рублей, для пациентов второй группы (лечение в амбулаторно-поликлинических условиях) – 14129,45 рублей:

$$C_1=6789,3+ 12579,56+29950,0=49318,86 \text{ рублей.}$$

$$C_2=2690,1+ 4984,35+6455,0=14129,45 \text{ рублей}$$

Затем, по формуле (5) была высчитана разница между общей стоимостью МУ, выполняемой в хирургическом стационаре и в амбулаторно-поликлинических условиях:

$$\Delta C=C_1-C_2. \quad (5)$$

$$\Delta C=49318,86-14129,45=35189,41 \text{ рублей}$$

Анализ результатов позволяет констатировать факт, что стоимость малоинвазивного хирургического пособия, выполняемого в амбулаторно-поликлинических условиях значительно ниже, чем хирургического пособия в

условиях хирургического стационара. Разница в стоимости обеих медицинских услуг составила тридцать пять тысяч сто восемьдесят девять рублей сорок одну копейку, то есть 71,35%. Таким образом, анализ «минимизации затрат» указывает на предпочтительность в выборе малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, выполняемой в амбулаторно-поликлинических условиях. При этом метод, обладая одинаковой безопасностью и эффективностью, имеет меньшую стоимость.

Следующим этапом анализа стал подход в оценке метода «затраты/эффективность». По следующей формуле (6) был произведен расчет коэффициента эффективности с учетом окончательной стоимости медицинской технологии и показателя эффективности:

$$CEA = Cost / Ef, \quad (6)$$

где CEA – соотношение «затраты/эффективность»,  
Cost – стоимость лечения (рубли),  
Ef – эффективность лечения (%).

Процент успешно выполненных оперативных пособий в каждой группе был принят в качестве показателя эффективности. Этот показатель в первой группе был равен 98,55%, в связи с отсутствием снижения до нормы основных лабораторных показателей в послеоперационном периоде у двух пациентов. Коэффициент эффективности во второй группе был равен 100%, так как все операции были выполнены успешно:

$$CEA_1 = 49318,86 / 98,55 = 500,44$$

$$CEA_2 = 14129,45 / 100 = 141,29$$

По приведенным расчетам, выявлен показатель «затраты/эффективность», который в первой группе составил 500,44, во второй – 141,29.

Подводя итог, после проведенного клинико-экономического анализа «затраты/эффективность», установлено, что в первой группе этот показатель выше, чем во второй на 71,76%, что указывает на экономическую

целесообразность выполнения хирургического пособия в амбулаторно-поликлинических условиях.

### **5.3. Способ выбора варианта паратиреоидэктомии у больных первичным гиперпаратиреозом**

Учитывая сравнительную характеристику результатов хирургического лечения с различным подходом в его организации, возникает необходимость в повышении точности выбора и снижении степени субъективизма в принятии решения о способе метода лечения, основываясь на пациент-ориентированном подходе.

Попытки сформулировать необходимый набор критических правил основываясь на субъективном взвешивании традиционно учитываемых параметров во многом приводят к излишнему волюнтаризму и как следствие, в том числе, повышению экономической нагрузки на лечебное учреждение. Не следует сбрасывать со счетов и человеческий фактор, когда «более тяжелое» пособие выбирается не правомерно, когда больному можно было избежать излишних страданий, получив медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях.

Избежать выше перечисленные ситуации возможно если основываться в принятии решения на объектно-ориентированные модели, построенные на основании математико-статистического моделирования. И такая возможность есть, принимая во внимание наличие выверенной и самодостаточной базы данных по больным с ПГПТ, пролеченных различными методами, а именно: малоинвазивной паратиреоидэктомией под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ и одномоментным удалением ОЩЖ (классическая или селективная паратиреоидэктомия). Основываясь на том наборе первичных данных, который отражает состояние пациентов перед выполнением хирургического пособия, мы применяя математический аппарат, сможем учесть интегративную и мультипликативную направленность изменений происходящих во время

оказания пособия на течение послеоперационного периода. Оценив их математическим выражением, позволяющим экстраполировать полученные данные на тот контингент больных, которым необходимо оказать современную и квалифицированную помощь.

Заявленные возможности были рассчитаны и проверены посредством процедур логистической регрессии и оценки его результатов с одной стороны с помощью ROC-анализа, с другой стороны проверкой в повседневной практике.

Предлагаемая многофакторная система прогнозирования эффективности оперативных методов лечения ПГПТ, основана **на дооперационном** учете таких значимых предикторов как: уровень ПТГ, уровень  $Ca^{++}$ , уровень 25(ОН)-D, минеральная плотность костной ткани (норма, остеопения или остеопороз), объем измененной ОЦЖ.

Поставленная цель достигается тем, что **на дооперационном** этапе оцениваются уровень ПТГ, уровень  $Ca^{++}$ , уровень 25(ОН)-D, минеральная плотность костной ткани (норма, остеопения или остеопороз), объем измененной ОЦЖ и рассчитывают прогностический коэффициент эффективности оперативных методов лечения ПГПТ (ПКЭомлпг) решая уравнение логистической регрессии по формуле (7):

$$ПКЭомлпг = Ca \times ЗнП_1 - ВД \times ЗнП_2 + МПК \times ЗнП_3 + ОЦЖ \times ЗнП_4 + ПТГ \times ЗнП_5 - Кон, \quad (7)$$

где  $ЗнП_{1...5}$  – наблюдаемое значение для соответствующего образца переменной,

Ca – дооперационный уровень  $Ca^{++}$  (ммоль/л),

ВД – 25(ОН)-витамин D (нг/мл),

МПК – наличие снижения МПКТ (101 - остеопороз, 102 - остеопения, 103-нет),

ОЦЖ – объем ОЦЖ ( $см^3$ ),

ПТГ – дооперационный уровень ПТГ (пг/мл),

Кон – константа для данной совокупности,

и если, прогностический коэффициент ниже 0,8106, то прогнозировали высокую эффективность применения именно малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, а если равен или выше – то прогнозируют высокую эффективность применения именно

одномоментной паратиреоидэктомии (классическая или селективная паратиреоидэктомия).

Новизна предлагаемого способа заключается в возможности у пациентов с ПГПТ на дооперационном этапе прогнозировать эффективность вариантов оперативного лечения в целях снижения риска развития рецидива заболевания и развития осложнений, учитывая лабораторные и инструментальные данные обследования.

Технические решения, имеющие признаки, совпадающие с отличительными признаками предлагаемого нами способа, не выявлены, что позволяет сделать вывод о соответствии предлагаемого способа критерию «изобретательский уровень».

В процессе разработки способа было проведено обследование 187 пациентов с ПГПТ. Обследование включало получение анамнестических, физикальных, инструментальных, лабораторных данных пациента. Учет производился по некоторым анамнестическим, физикальным, лабораторным и данным о дальнейшей судьбе (факт развития рецидива или осложнения в течение 6 месяцев после оперативного лечения).

Методом редукции, из множества признаков, последовательно, используя программу «MedCalc» v. 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) были определены комбинации наиболее значимых показателей, которые отличают группы друг от друга. ROC-Analysis и логистический регрессионный анализ были использованы для оценки прогностического влияния каждого параметра, а также их возможной комбинации.

Результаты логистической регрессии позволили выделить ряд значимых предикторов, которые стали основой для системы выбора метода хирургического лечения. При этом модель обладала устойчивым уровнем значимости с  $p \leq 0,001$  и значениями статистик Cox & Snell  $R^2$  и Nagelkerke  $R^2$  на уровне 0,2178 и 0,4003 соответственно.

Сформированная прогностическая модель позволяет говорить о вероятной эффективности оперативного метода лечения, учитывая полученные значимые параметры.

Уровень прогностической значимости выявленных независимых переменных представлен в таблице 5.3.1.

Таблица 5.3.1 – Прогностическая значимость независимых переменных

Независимая переменная	Отношение шансов	ДИ (-95%)	ДИ (95%)
Дооперационный уровень $Ca^{++}$ (ммоль/л)	2,7831	1,2364	3,4521
Дооперационный уровень 25(ОН)-D (нг/мл)	0,9549	0,9085	1,0037
Наличие снижения МПКТ (101 - остеопороз, 102 - остеопения, 103 - нет)	2,6294	1,2052	5,7364
Объем ОЩЖ (см <sup>3</sup> )	2,9393	1,0283	8,4015
Уровень ПТГ до операции (пг/мл)	1,0018	0,9999	1,0036

где ДИ – доверительный интервал

Критерии согласия Хосмера-Лемешева при статистиках хи-квадрат 2,7689 и степенях свободы 8, оказался не значим ( $p=0,948$ ). Прогностическая мощность модели (коэффициент конкордации) составила 87,92%.

После этого построено регрессионное уравнение, целью которого стало выявление возможной комбинации выделенных переменных. На основании уравнения выверена одиночная аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенных по последующей процедуре ROC-анализа (Рисунок 5.3.1). Уровень значения данной модели статистически значимый ( $p<0,0001$ ).

Критические операционные характеристики представлены в следующих таблицах (№ 5.3.2, 5.3.3, 5.3.4, 5.3.5, 5.3.6).

Таблица 5.3.2 – Площадь под ROC-кривой (AUC) прогностической модели

AUC	0,870
Интервал доверия 95% <sup>b</sup>	от 0,817 до 0,912
Среднеквадратическая ошибка <sup>a</sup>	0,0322
z-статистика	11,486
Уровень значимости P (площадь=0,5)	<0,0001

Таблица 5.3.3 – Операционные характеристики модели

Индекс Юдена J	0,5989
Интервал доверия 95% <sup>a</sup>	от 0,4451 до 0,7060
Связанный критерий	>0,810673129
Интервал доверия 95% <sup>a</sup>	>0,772134565 до >0,9656429
Чувствительность	81,32
Специфичность	78,57

Таблица 5.3.4 – Оцененная специфичность при фиксированной чувствительности

Чувствительность	Специфичность	95% CI	Критерий
80,00	78,57	от 60,71 до 92,86	>0,817566128
90,00	64,29	от 42,86 до 82,14	>0,756591924
95,00	46,43	от 21,43 до 71,43	>0,61159994
97,50	25,00	от 10,71 до 50,00	>0,484805014
99,00	17,86	от 3,57 до 35,71	>0,419225862

Таблица 5.3.5 – Оцененная чувствительность при фиксированной специфичности

Специфичность	Чувствительность	95% CI <sup>a</sup>	Критерий
80,00	74,73	от 49,41 до 88,46	>0,83734535
90,00	57,14	от 41,21 до 74,18	>0,933190272
95,00	51,10	от 36,45 до 63,74	>0,959735349
97,50	49,45	от 0,00 до 0,00	>0,964194352
99,00	49,45	от 0,00 до 0,00	>0,965063481

Таблица 5.3.6 – Значения критерия и координаты кривой ROC

Критерий	Чувствительность	95% CI	Специфичность	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
>0,772134565	88,46	82,9 - 92,7	67,86	47,6 - 84,1	2,75	1,6 - 4,7	0,17	0,1 - 0,3
>0,785670635	84,62	78,5 - 89,5	67,86	47,6 - 84,1	2,63	1,5 - 4,5	0,23	0,1 - 0,3
>0,798720328	84,62	78,5 - 89,5	75,00	55,1 - 89,3	3,38	1,8 - 6,4	0,21	0,1 - 0,3
>0,807549528	81,32	74,9 - 86,7	75,00	55,1 - 89,3	3,25	1,7 - 6,2	0,25	0,2 - 0,4
>0,810673129	81,32	74,9 - 86,7	78,57	59,0 - 91,7	3,79	1,9 - 7,7	0,24	0,2 - 0,3
>0,83686123	74,73	67,8 - 80,9	78,57	59,0 - 91,7	3,49	1,7 - 7,1	0,32	0,2 - 0,4
>0,838071529	74,73	67,8 - 80,9	82,14	63,1 - 93,9	4,18	1,9 - 9,3	0,31	0,2 - 0,4
>0,892512962	67,58	60,3 - 74,3	82,14	63,1 - 93,9	3,78	1,7 - 8,4	0,39	0,3 - 0,5

Графическое отражение модели представлено на рисунке 5.3.1.

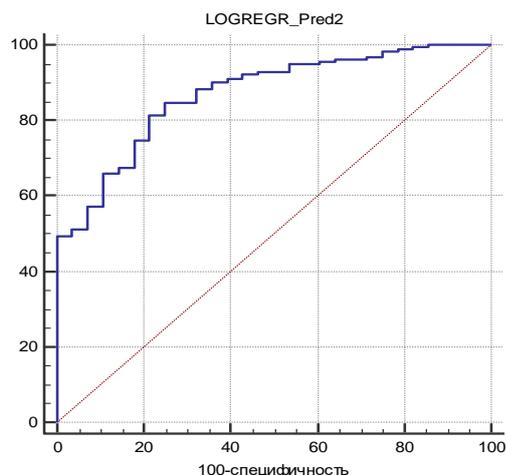


Рисунок 5.3.1 – ROC-кривая прогностической модели

На основании математической обработки получен набор оптимальных признаков и сформирован способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения ПГПТ на дооперационном этапе, который заключается в определении классификационного значения.

**Предлагаемый способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза** осуществляется следующим образом: у каждого пациента **на дооперационном этапе** производят учет следующих данных: дооперационный уровень  $\text{Ca}^{++}$  (ммоль/л), дооперационный уровень 25(ОН)-D (нг/мл), наличие снижения МПК (101 - остеопороз, 102 - остеопения, 103-нет), объем ОЦЖ ( $\text{см}^3$ ), уровень ПТГ (пг/мл). С использованием полученных значений решают регрессионное уравнение (8):

$$\text{ПКЭомлпг} = \text{Ca} \times \text{ЗнП}_1 - \text{ВД} \times \text{ЗнП}_2 + \text{МПК} \times \text{ЗнП}_3 + \text{ОЦЖ} \times \text{ЗнП}_4 + \text{ПТГ} \times \text{ЗнП}_5 - \text{Кон}, \quad (8)$$

где  $\text{ЗнП}_{1...5}$  – значение соответствующего образца переменной,  
 $\text{Ca}$  – уровень ионизированного кальция до операции (ммоль/л),  
 $\text{ВД}$  – 25(ОН)-витамин D (нг/мл),  
 $\text{МПК}$  – наличие снижения минеральной плотности костной ткани (101 - остеопороз, 102 - остеопения, 103-нет),  
 $\text{ОЦЖ}$  – объем ОЦЖ ( $\text{см}^3$ ),  
 $\text{ПТГ}$  – уровень ПТГ до операции (пг/мл),  
 $\text{Кон}$  – константа для данной совокупности,

при прогностическом коэффициенте ниже или равном 0,8106 прогнозируют высокую эффективность именно малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, если прогностический коэффициент выше 0,8106, то прогнозируют высокую эффективность именно оперативного лечения с одномоментным удалением околощитовидной железы (классическая или селективная паратиреоидэктомия).

Хирург, при решении данного уравнения для каждого пациента, получает соответствующее классификационное значение, которое сопоставив с аналитической шкалой на дооперационном этапе позволяет прогнозировать эффективность предстоящего оперативного лечения: одномоментная паратиреоидэктомия или малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ. Тем самым, достигается эффект снижения вероятности развития рецидива заболевания и развития осложнений.

Предлагаемый способ наглядно иллюстрируется следующими клиническими примерами.

*Клинический пример 1.* Пациент Е., 62 лет, находился в хирургическом отделении с выставленным диагнозом: костная форма ПГПТ, аденома правой нижней ОЩЖ, выраженный дефицит витамина Д, системный остеопороз без переломов. При поступлении жалобы на боли в мышцах, слабость. Показатели крови: уровень ионизированного Са – 1,46 ммоль/л, уровень 25(ОН)-D – 8,3 нг/мл, уровень ПТГ – 487 пг/мл. При выполнении остеоденситометрии выявлено снижение МПКТ, соответствующее остеопорозу. По результатам выполнения УЗИ органов шеи у нижнего сегмента правой доли ЩЖ визуализирована измененная ОЩЖ объемом – 2,36 см<sup>3</sup>.

В виду наличия показаний к оперативному лечению (ПГПТ, костная форма, аденома (?) правой нижней ОЩЖ) путем паратиреоидэктомии справа, произведено решение предлагаемого уравнения регрессии (9):

$$\text{ПКЭомлпг}=1,46 \times 11,55766 - 8,3 \times 0,046111 + 101 \times 0,96674 + 2,36 \times 1,07816 + \\ + 487 \times 0,0017771 - 111,6268, \quad (9):$$

где 11,55766 –  $Z_{нП_1}$ , -0,046111 –  $Z_{нП_2}$ , 0,96674 –  $Z_{нП_3}$ , 1,07816 –  $Z_{нП_4}$ , 0,0017771 –  $Z_{нП_5}$ , -111,6268 – рассчитанная формулой логистической регрессии константа.

Значение (5,915), полученное в результате решения регрессионного уравнения, при сопоставлении с одиночной аналитической шкалой прогностических значений оказалось выше точки отсечения (0,8106). Что говорит о высокой эффективности именно оперативного лечения с одномоментным удалением ОЩЖ для данного пациента, что и было подтверждено клинически: после выполнения СПЭ справа в послеоперационном периоде у данного пациента осложнений не выявлено. В последующие 6 месяцев осложнений или рецидива заболевания выявлено не было: уровни ПТГ и ионизированного Са в крови находились в пределах нормы (32,1 пг/мл и 1,08 ммоль/л соответственно).

*Клинический пример 2.* Пациентка М., 72 лет, находилась в хирургическом отделении с выставленным диагнозом: костная форма ПГПТ, аденома левой нижней ОЩЖ, недостаток витамина Д, системный остеопороз без переломов. При поступлении жалобы на боли в мышцах, снижение аппетита, слабость. Показатели крови: уровень Са<sup>++</sup> – 1,27 ммоль/л, уровень 25(ОН)-D – 27,9 нг/мл, уровень ПТГ – 88,2 пг/мл. При выполнении остеоденситометрии выявлено снижение МПКТ, соответствующее остеопорозу. По результатам выполнения УЗИ органов шеи по задней поверхности нижнего сегмента левой доли ЩЖ визуализирована измененная ОЩЖ объемом – 1,1 см<sup>3</sup>.

В виду наличия показаний к оперативному лечению путем паратиреоидэктомии слева, произведено решение предлагаемого уравнения регрессии (10):

$$\text{ПКЭомлпг}=1,27 \times 11,55766 - 27,9 \times 0,046111 + 101 \times 0,96674 + 1,1 \times 1,07816 + \\ + 88,2 \times 0,0017771 - 111,6268, \quad (10):$$

где  $11,55766 - ZnP_1$ ,  $-0,046111 - ZnP_2$ ,  $0,96674 - ZnP_3$ ,  $1,07816 - ZnP_4$ ,  $0,0017771 - ZnP_5$ ,  $-111,6268$  –рассчитанная формулой логистической регрессии константа

Полученное в результате решения регрессионного уравнения значение (0,748), при сопоставлении с одиночной аналитической шкалой прогностических значений оказалось ниже точки отсечения (0,8106). Что говорит о высокой эффективности для данного пациента именно малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, что и было подтверждено клинически: после выполнения 2 сеансов малоинвазивного лечения под УЗ-навигацией послеоперационный период у данного пациента протекал без осложнений. В течение 6 месяцев после малоинвазивного лечения факта развития осложнения или рецидива заболевания выявлено не было: уровни ПТГ и  $Ca^{++}$  в крови находились в пределах нормы (47,9 пг/мл и 1,19 ммоль/л соответственно).

*Клинический пример 3 (архивный ретроспективный случай).* Пациентка К., 74 лет, находилась в хирургическом стационаре с выставленным диагнозом: костная форма ПГПТ, аденома левой верхней ОЩЖ, дефицит витамина Д, снижение МПКТ, соответствующее остеопении. При поступлении жалобы на боли в костях и мышцах нижних конечностей, снижение аппетита, слабость. Показатели крови: уровень ионизированного Са – 1,36 ммоль/л, уровень 25(ОН)-D – 17,1 нг/мл, уровень ПТГ – 129,1 пг/мл. При выполнении остеоденситометрии выявлено снижение МПКТ, соответствующее остеопении. По результатам выполнения УЗИ органов шеи по задней поверхности среднего сегмента левой доли ЩЖ визуализирована измененная ОЩЖ объемом – 1,6 см<sup>3</sup>.

В виду наличия показаний к оперативному лечению путем паратиреоидэктомии слева, пациентке была выполнена малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ. В послеоперационном периоде, уже через 1 месяц после выполнения малоинвазивного лечения у пациентки были выявлены следующие показатели

крови: Са – 1,31 ммоль/л, 25(ОН)-витамина D – 14,3 нг/мл, ПТГ – 139,1 пг/мл. При ультразвуковом контроле в проекции ранее расположенной измененной левой верхней ОЩЖ визуализировано образование 15×14×9 мм, объемом 0,945 см<sup>3</sup>, с ультразвуковыми признаками выполнения лазерной фотокоагуляции. Таким образом, выполненная малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ оказалась не эффективной, в связи с отсутствием снижения в послеоперационном периоде показателей крови (ПТГ и ионизированного Са) и наличия не удаленной измененной ОЩЖ.

При использовании (ретроспективно) предлагаемого нами **способа прогнозирования эффективности оперативного лечения первичного гиперпаратиреоза** произведено решение предлагаемого уравнения регрессии (11):

$$\begin{aligned} \text{ПКЭомлпг} = & 1,36 \times 11,55766 - 17,1 \times 0,046111 + 102 \times 0,96674 + 1,6 \times 1,07816 + \\ & + 129,1 \times 0,0017771 - 111,6268, \end{aligned} \quad (11):$$

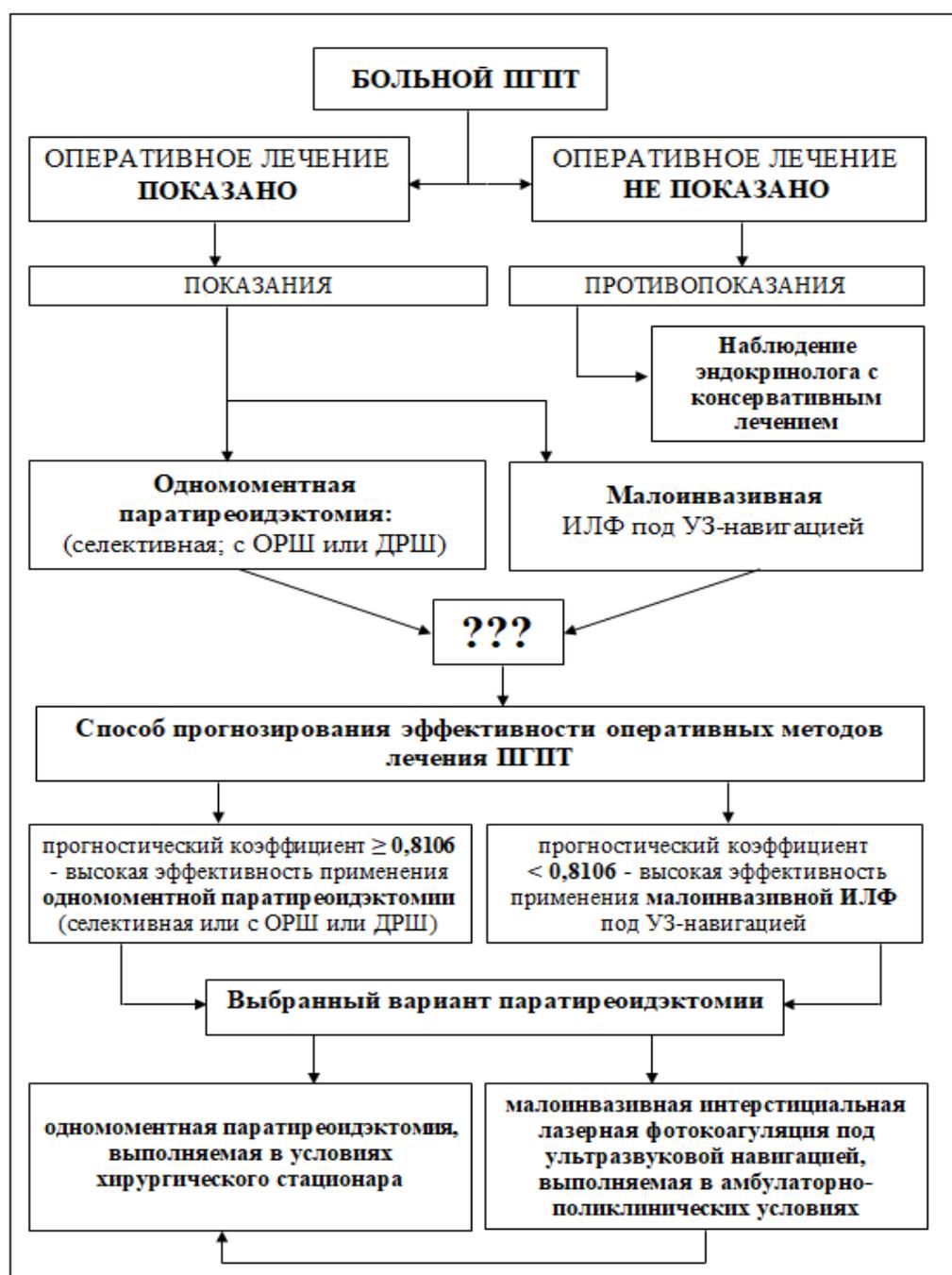
где 11,55766 – ЗнП<sub>1</sub>, -0,046111 – ЗнП<sub>2</sub>, 0,96674 – ЗнП<sub>3</sub>, 1,07816 – ЗнП<sub>4</sub>, 0,0017771 – ЗнП<sub>5</sub>, -111,6268 –, рассчитанная формулой логистической регрессии константа.

Полученное в результате решения регрессионного уравнения значение (3,65), при сопоставлении с одиночной аналитической шкалой прогностических значений оказалось выше точки отсечения (0,8106). Что говорит о низкой эффективности примененного лечения в виде малоинвазивной паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ и на высокую эффективность, для данной пациентки, именно, оперативного лечения с одномоментным удалением ОЩЖ. Применение для данной пациентки на дооперационном этапе предлагаемого нами **способа прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза** с последующим выполнением именно оперативного лечения с одномоментным удалением ОЩЖ позволило бы избежать возникновения рецидива заболевания в результате неэффективности выполненного малоинвазивного лечения.

#### 5.4 Алгоритм оказания оперативной помощи при первичном гиперпаратиреозе.

На основе полученных результатов был сформирован «Алгоритм оказания оперативной помощи при ПГПТ», позволяющий выстроить последовательность действий хирурга при выборе варианта оперативного лечения (Риснок 5.4.1).

«Алгоритм оказания оперативной помощи при ПГПТ»



Алгоритм включает в себя выставление показаний к оперативному лечению, дифференцировку показаний к одномоментной паратиреоидэктомии или к малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ и оригинальный способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения ПГПТ, позволяющий при прочих равных условиях, выбрать оптимальный вариант паратиреоидэктомии. Разработанный алгоритм позволяет хирургу сделать безошибочный выбор варианта паратиреоидэктомии при оказании оперативной помощи больным ПГПТ

### 5.5 Резюме

Сравнительный анализ результатов различных вариантов паратиреоидэктомии позволил выявить отсутствие достоверных ( $p \leq 0,05$ ) различий при оказании оперативной помощи в амбулаторно-поликлинических условиях и в условиях хирургического стационара больным ПГПТ. Такие показатели как послеоперационный уровень ПТГ и  $Ca^{++}$ , имели сопоставимые параметры, что говорит о равной лечебной эффективности и безопасности применяемых методик.

Стоимость лечения пациентов с ПГПТ, выполняемого в условиях хирургического стационара, значительно выше, чем стоимость лечения пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях. Разница в стоимости обеих медицинских услуг составила тридцать пять тысяч сто восемьдесят девять рублей сорок одну копейку, то есть 71,35% в пользу малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ.

Результаты проведенного анализа «минимизация затрат» позволяют говорить о предпочтительном использовании варианта амбулаторно-поликлинического оказания помощи. Этот вариант обладает одинаковой безопасностью и эффективностью, но имеет меньшую стоимость по сравнению с вариантом хирургического стационара.

Клинико-экономический анализ «затраты/эффективность» при существующем варианте выбора между двумя способами позволил констатировать факт, что оказание хирургического пособия в амбулаторно-поликлинических условиях, ниже чем в хирургическом стационаре на 71,76%. Это подтверждает необходимость к обоснованию выбора между методами так как использование предлагаемого нами подхода в хирургическом лечении ПГПТ, является более экономически целесообразным.

Применение методов логистической регрессии позволило решить задачу анализа связи между несколькими независимыми переменными и зависимой переменной, которой стал метод оказания хирургического пособия при ПГПТ. Определено влияние каждой независимой переменной на групповое разделение, а также их взаимное влияние. Оценка отдельных предикторов и качества моделей, вклада предикторов в разделение групп производилась на основе использования регрессионных коэффициентов, отношения шансов и 95% доверительного интервала для отношения шансов по каждой переменной. Не менее важным показателем качества модели был достигнутый коэффициент конкордации, равный 87,92%, то есть той доле наблюдений, правильно переклассифицированных с помощью уравнения логистической регрессии в отдельные подгруппы зависимого показателя. Вычисленной с помощью метода правдоподобия статистикой  $\chi^2$  была произведена оценка статистической значимости всего уравнения в целом. Сравнением наблюдаемых и расчётных частот с помощью критерия Хосмера-Лемешова производили оценку качества подгонки. Получено хорошее согласие и мы имеем для этой статистики уровень значимости более 5%.

Графический анализ и применение специальных формул расчёта оптимального значения величины порога отсечения – ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) использовался с целью объективизации оценки построенных при проведении логистической регрессии уравнения и вычислении ее индивидуальных решений. Производили вычисление

операционных характеристик метода: AUC, индекс Юдена (Youden), ассоциативный критерий (optimal cut-off value), чувствительность и специфичность, положительное и отрицательное отношение правдоподобия (LR), положительные и отрицательные предиктивные уровни (PV) с определением 95% доверительных интервалов для каждого показателя. Особенности полученных данных позволяют утверждать о хорошем качестве полученной модели и возможности ее использования в практическом здравоохранении.

По итогам проведенного исследования написана компьютерная программа, облегчающая получение результата в выборе между двумя методами хирургического лечения «Программа выбора хирургического метода лечения при первичном гиперпаратиреозе» (№2018619695 от 10.08.2018 года Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ). На основании написанной «Программы выбора ....» разработан «Способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза», (заявка на изобретение №2018130423 от 23.08.2018 г.).

На основе полученных результатов был сформирован «Алгоритм оказания оперативной помощи при ПГПТ», позволяющий при прочих равных условиях, выбрать оптимальный вариант паратиреоидэктомии. Разработанный алгоритм позволяет хирургу сделать безошибочный выбор варианта паратиреоидэктомии при оказании оперативной помощи больным ПГПТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия эндокринная хирургия активно развивается и совершенствуется, предлагаются новые методы диагностики и оперативного лечения, в том числе и первичного гиперпаратиреоза. При этом заболевание остается одной из проблем эндокринной хирургии, что требует особого лечебно-диагностического подхода. Это касается и оперативного лечения этого заболевания, в частности выбора варианта паратиреоидэктомии.

Учитывая количество имеющихся вариантов паратиреоидэктомии вкупе со стремлением к оптимизации времени и способа оказания лечебного пособия, возникла необходимость упорядочить и упростить работу хирурга при планировании оперативного лечения первичного гиперпаратиреоза. В связи с этим совершенствование существующих подходов к выбору метода оперативного пособия, позволяющих убедительно выбрать оптимальный вариант паратиреоидэктомии остается крайне актуальным.

Сформировавшаяся ситуация явилась основой для разработки изменений в подходах к выбору варианта паратиреоидэктомии при оперативном лечении ПГПТ.

Целью работы явилось:

– повышение эффективности оперативного лечения в зависимости от степени объективизации принятия решения при выборе варианта паратиреоидэктомии.

Основанием для оценки эффективности лечебно-диагностических мероприятий послужили разработанные критерии включения и исключения из исследования и проведенный отбор 187 пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Выделены две группы пациентов: 138 с выполненной одномоментной паратиреоидэктомией (СПЭ, ПЭ+ОРШ, ПЭ+ДРШ) и 49 с выполненной малоинвазивной паратиреоидэктомией под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ.

В оригинальную базу «База данных пациентов с первичным гиперпаратиреозом, отражающая статистику больных с определенными вариантами хирургического вмешательства, пролеченных в НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль открытого акционерного общества «Российские железные дороги» заносилась вся медицинская информация о пациентах (№ 2018621563, свидетельство о государственной регистрации от 09.10.2018 г.).

При выполнении диссертационного исследования выявлены следующие закономерности. Оперативное лечение в виде одномоментного удаления увеличенной ОЩЖ было выполнено 138 пациентам (73,8%), средний возраст которых составил  $64,1 \pm 6,9$  лет. Диагноз ПГПТ был подтвержден результатами лабораторной диагностики: выявлен повышенный уровень ПТГ (средний уровень –  $597,4 \pm 81,95$  пг/мл) и гиперкальциемия (средний уровень –  $1,39 \pm 0,01$  ммоль/л). При изучении других средних значений лабораторных показателей выявлен ниже-нормальный уровень P ( $0,84 \pm 0,02$  ммоль/л), недостаток 25(OH)D ( $19,51 \pm 0,9$  нг/мл), повышенный уровень ЩФ ( $230 \pm 15,55$  Ед/л) и нормокальциурия с верхне-нормальным значением ( $7,08 \pm 0,38$  ммоль/сут).

Были выявлены следующие клинически формы ПГПТ: костная (73,18%), висцеральная (11,6%) и смешанная (15,21%).

Патология ЩЖ была выявлена в 82,61% случаев в виде увеличения суммарного объема, наличия узловых образований и наличия оперативного лечения на ЩЖ в анамнезе.

При выполнении топической диагностики в 91,3% случаев увеличенные ОЩЖ были визуализированы с помощью УЗИ, со средними размерами: длина –  $18,79 \pm 1,1$  мм, ширина –  $11,51 \pm 0,87$  мм, толщина –  $9,48 \pm 0,62$  мм; средний объем –  $1,93 \pm 0,52$  см<sup>3</sup>. Среди них в 5,55% были визуализированы две ОЩЖ. Для подтверждения ультразвуковых признаков была выполнена ТАПБ/ПТГ, которой была уточнена визуализация увеличенной ОЩЖ в 94,44%. В 5,55% случаев результат ТАПБ/ПТГ оказался отрицательным.

Радионуклидные методы диагностики были выполнены у 13,76% пациентов, из них у 8,69% пациентов с отсутствием ультразвуковой визуализации увеличенных ОЩЖ и у 5,07% пациентов, у которых результат ТАПБ/ПТГ оказался отрицательным. У всех пациентов увеличенные ОЩЖ были обнаружены в ортотопической проекции.

Пациентам данной группы было выполнено оперативное лечение с использованием различных вариантов одномоментной паратиреоидэктомии: селективная паратиреоидэктомия (86,23%), паратиреоидэктомия с односторонней (3,62%) и двусторонней ревизией шеи (10,14%).

При изучении результатов гистологического исследования обнаружено, что аденома ОЩЖ была верифицирована в 81,15% случаях, гиперплазия ОЩЖ – в 17,39% и в 1,45% вместо ОЩЖ были верифицированы лимфатический узел и участок клетчатки.

У 1,45% пациентов (ПЭ+ДРШ с радионуклидной визуализацией) выполненное оперативное лечение не соответствовало предъявляемым критериям эффективности: отсутствие снижения уровня основных лабораторных показателей (ПТГ,  $\text{Ca}^{++}$ ) в послеоперационном периоде. У этих пациентов, увеличенные ОЩЖ не были визуализированы с помощью УЗИ, при выполнении радионуклидных методов они были обнаружены в не типичных местах: ниже нижнего полюса левой доли ЩЖ и в трахео-пищеводной борозде справа от трахеи. При выполнении операции эти ОЩЖ не были обнаружены, а удаленные макропрепараты были ошибочно за них приняты, что подтверждается результатами послеоперационного гистологического исследования.

У остальных 98,55% пациентов, входящих в группу с выполненным одномоментным удалением увеличенной ОЩЖ, оперативное лечение соответствовало предъявляемым критериям эффективности: снижение уровней ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  до уровня нормы в послеоперационном периоде. Это все пациенты

с СПЭ, все с ПЭ+ОРШ, все с ПЭ+ДРШ (УЗ-визуализация) и 83,3% с ПЭ+ДРШ (радионуклидная визуализация).

Клиническая эффективность одномоментной паратиреоидэктомии большей частью обусловлена соблюдением неременного условия – дооперационная ультразвуковая визуализация увеличенной ОЩЖ на экспертном уровне.

Оперативное лечение в виде малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ было выполнено 49 пациентам (26,2%) из 187 (100%) вошедших в диссертационное исследование. Средний возраст составил  $71,3 \pm 5,2$  лет. Диагноз ПГПТ был подтвержден результатами лабораторной диагностики: выявлен повышенный уровень ПТГ (средний уровень –  $187,91 \pm 18,95$  пг/мл) и гиперкальциемия (средний уровень –  $1,26 \pm 0,017$  ммоль/л). При изучении других средних значений лабораторных показателей выявлен нормальный уровень Р ( $0,92 \pm 0,05$  ммоль/л), недостаток 25(ОН)D ( $22,1 \pm 2,0$  нг/мл), повышенный уровень ЩФ ( $238,96 \pm 18,94$  Ед/л) и нормокальциурия ( $6,23 \pm 0,24$  ммоль/сут).

Были выявлены следующие клинически формы ПГПТ: костная (71,43%), висцеральная (10,2%) и смешанная (18,37%).

Патология ЩЖ была выявлена в 87,75% случаев в виде увеличения суммарного объема, наличия узловых образований и наличия оперативного лечения на ЩЖ в анамнезе.

При выполнении топической диагностики у всех пациентов (100%) увеличенные ОЩЖ были визуализированы с помощью УЗИ, со средними размерами: длина –  $14,31 \pm 0,63$  мм, ширина –  $8,87 \pm 0,54$  мм, толщина –  $6,86 \pm 0,42$  мм; средний объем –  $0,5 \pm 0,07$  см<sup>3</sup>. У всех пациентов была визуализирована только одна увеличенная ОЩЖ. Для подтверждения ультразвуковых признаков была выполнена ТАПБ/ПТГ, которой в 100% была уточнена визуализация увеличенной ОЩЖ. Подтверждение наличия увеличенной ОЩЖ с помощью

этих двух методов являлось неременным условием для выполнения малоинвазивного лечения.

Пациентам данной группы была выполнена малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ.

При выполнении данного варианта паратиреоидэктомии гистологическое исследование не выполнялось в связи с отсутствием макропрепарата. В процессе выполнения ИЛФ происходило испарение ткани увеличенной ОЩЖ.

У всех пациентов (100%), входящих в группу с выполненной малоинвазивной паратиреоидэктомией под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, оперативное лечение соответствовало предъявляемым критериям эффективности: снижение уровней ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  до уровня нормы в послеоперационном периоде.

Таким образом, клиническая эффективность малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, как и в случае одномоментной паратиреоидэктомии, большей частью обусловлена дооперационной ультразвуковой визуализацией увеличенной(ых) ОЩЖ на экспертном уровне.

Сравнительный анализ результатов различных вариантов паратиреоидэктомии позволил выявить отсутствие достоверных ( $p \leq 0,05$ ) различий при оказании оперативной помощи в амбулаторно-поликлинических условиях и в условиях хирургического стационара больным ПГПТ. Такие показатели как послеоперационный уровень ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$ , имели сопоставимые параметры, что говорит о равной лечебной эффективности и безопасности применяемых методик.

Стоимость лечения пациентов с ПГПТ, выполняемого в условиях хирургического стационара, значительно выше, чем стоимость лечения пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях. Разница в стоимости обеих медицинских услуг составила тридцать пять тысяч сто восемьдесят

девять рублей сорок одну копейку, то есть 71,35% в пользу малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ.

Данные анализа «минимизация затрат» свидетельствуют о том, что предпочтение отдается варианту амбулаторно-поликлинического оказания помощи, который обладает одинаковой безопасностью и эффективностью, но имеет меньшую стоимость.

Клинико-экономический анализ «затраты/эффективность» при существующем варианте выбора между двумя способами позволил констатировать факт, что оказание хирургического пособия в амбулаторно-поликлинических условиях, ниже чем в хирургическом стационаре на 71,76%. Это подтверждает необходимость к обоснованию выбора между методами так как использование предлагаемого нами подхода в хирургическом лечении ПГПТ, является более экономически целесообразным.

Применение методов многомерного математического моделирования позволило решить задачу анализа связи между зависимой переменной (метод оказания хирургического пособия при ПГПТ) и несколькими независимыми переменными. Регрессионные коэффициенты, отношение шансов и 95% доверительный интервал для отношения шансов по каждому признаку использовались для оценки качества моделей и отдельных признаков, и их вклада в разделение групп. Коэффициент конкордации оказался при этом равен 87,92%.

ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) использовался для объективизации оценки построенных при проведении логистической регрессии. Операционные характеристики были следующие:  $AUC=0,864$ ; индекс  $J=0,654$ ;  $Se=89,71$ ;  $Sp=85,68$ ;  $+LR=3,69$ ;  $-LR=0,14$ .

На основе полученных результатов научно обосновано одинаковое соответствие критериям эффективности и одномоментной паратиреоидэктомии (с одно- и двусторонней ревизией шеи, селективной паратиреоидэктомии) выполняемой в условиях хирургического стационара и малоинвазивной

паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, выполняемой в амбулаторно-поликлинических условиях.

Аргументировано доказана более высокая клиничко-экономическая эффективность применения именно малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, выполняемой в амбулаторно-поликлинических условиях.

Полученные данные позволили разработать оригинальный «Способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза» в качестве метода выбора варианта оперативного пособия при хирургическом лечении ПГПТ. Данный способ позволяет повысить надежность прогнозирования эффективности оперативных методов лечения ПГПТ (вариантов паратиреоидэктомии) на дооперационном этапе на основе многомерного статистического моделирования с учетом следующих значимых предикторов: уровень ПТГ, уровень  $Ca^{++}$ , уровень 25(ОН)-D, минеральная плотность костной ткани (норма, остеопения или остеопороз), объем измененной ОЦЖ.

На основе полученных результатов был сформирован «Алгоритм оказания оперативной помощи при ПГПТ», позволяющий выстроить последовательность действий хирурга (особенно начинающего) при выборе варианта оперативного лечения. Алгоритм включает в себя выставление показаний к оперативному лечению, дифференцировку показаний к одномоментной паратиреоидэктомии или к малоинвазивной паратиреоидэктомии под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ и оригинальный способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения ПГПТ, позволяющий при прочих равных условиях, выбрать оптимальный вариант паратиреоидэктомии. Разработанный алгоритм позволяет хирургу сделать безошибочный выбор варианта паратиреоидэктомии при оказании оперативной помощи больным ПГПТ.

Внедрение «Алгоритма оказания оперативной помощи при ПГПТ» позволит хирургу при прочих равных условиях принять решение о выборе

оптимального варианта хирургического пособия (варианта паратиреоидэктомии), что будет способствовать качественному выполнению оперативного лечения ПГПТ и сокращению затрат на его проведение.

По результатам проведенного исследования создана «База данных пациентов с первичным гиперпаратиреозом, отражающая статистику больных с определенными вариантами хирургического вмешательства, пролеченных в НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД» за период с 2012 по 2018 год» (№2018621563, свидетельство государственной регистрации базы данных от 09.10.2018 г.). Разработан «Способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения первичного гиперпаратиреоза» (заявка на изобретение №2018130423 от 23.08.2018 г.). На основании «Способа...» написана компьютерная «Программа выбора хирургического метода лечения при первичном гиперпаратиреозе», облегчающая получение результата в выборе между двумя методами хирургического лечения (№2018619695, свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ от 10.08.2018 г.).

Методы диагностики и лечения пациентов с ПГПТ, разработанные в ходе исследования используются в работе городского эндокринологического центра и хирургического отделения НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД».

Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре хирургических болезней, кафедре госпитальной хирургии лечебного факультета и кафедре терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России.

Лежащий в основе современной медицины адресный подход к оказанию лечебного пособия в полной мере реализован при проведении настоящего исследования, в котором наглядно демонстрируются последовательность в принятии решения при выполнении хирургического лечения ПГПТ, что позволяет в дальнейшем использовать существующий вариант решения задач в случаях, которые ситуационно идентичны рассматриваемому.

## ВЫВОДЫ

1. У 98,55% пациентов, входящих в группу с выполненным одномоментным удалением увеличенной ОЩЖ, оперативное лечение соответствовало предъявляемым критериям эффективности: снижение уровней ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  до уровня нормы в послеоперационном периоде. Это все пациенты с селективной паратиреоидэктомией, паратиреоидэктомией с односторонней и двусторонней ревизией шеи (УЗ-визуализация) и 83,3% пациентов с паратиреоидэктомией и двусторонней ревизией шеи (радионуклидная визуализация).
2. У всех пациентов (100%), входящих в группу с выполненной малоинвазивной паратиреоидэктомией под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ, оперативное лечение соответствовало предъявляемым критериям эффективности: снижение уровней ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$  до уровня нормы в послеоперационном периоде.
3. Сравнительный анализ клинических результатов двух вариантов паратиреоидэктомии позволил выявить отсутствие достоверных ( $p \leq 0,05$ ) различий при оказании оперативной помощи в амбулаторно-поликлинических условиях и в условиях хирургического стационара больным ПГПТ. Такие показатели как послеоперационный уровень ПТГ и  $\text{Ca}^{++}$ , имели сопоставимые параметры, что говорит о равной лечебной эффективности применяемых методик.
4. Малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ является более экономически целесообразным способом оказания хирургического пособия в амбулаторно-поликлинических условиях, что подтверждает анализ «минимизации затрат» – 71,35% эффективность и анализ «затраты/эффективность» – 71,76% эффективность.
5. Созданный математический алгоритм выбора варианта паратиреоидэктомии обладающий следующими характеристиками: К-конкордации=87,92%, AUC=0,864; индекс J=0,654; Se=89,71; Sp=85,68; +LR=3,69; -LR=0,14 способствует повышению эффективности предстоящего оперативного лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценить наличие показаний к оперативному лечению ПГПТ у конкретного пациента с ПГПТ, а именно: клинические висцеральные проявления, возраст моложе 50 лет, превышение уровня общего Са в крови на 0,25 ммоль/л (1 мг%), снижение минеральной плотности костной ткани > чем на 2,5 стандартных отведения (Т-критерий), суточная экскреция Са > 400 мг, снижение СКФ более чем на 30% (по сравнению с нормой), рак ОЩЖ.

2. Оценить наличие противопоказаний к оперативному лечению ПГПТ у конкретного пациента с ПГПТ, а именно: заболевания системы крови, острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей; острые заболевания внутренних органов; острый инфаркт миокарда; ОНМК; психические заболевания.

3. При наличии противопоказаний к оперативному лечению пациент с ПГПТ направляется под амбулаторное наблюдение эндокринолога для консервативного лечения.

4. При наличии показаний к оперативному лечению прибегнуть к способу выбора варианта паратиреоидэктомии на основании предлагаемого метода – «Способ прогнозирования эффективности оперативных методов лечения ПГПТ».

5. При расчете значения ассоциативного критерия он оказывается  $\geq 0,8106$ , то вариантом выбора становится одномоментная паратиреоидэктомия (селективная, с одно- или двусторонней ревизией шеи).

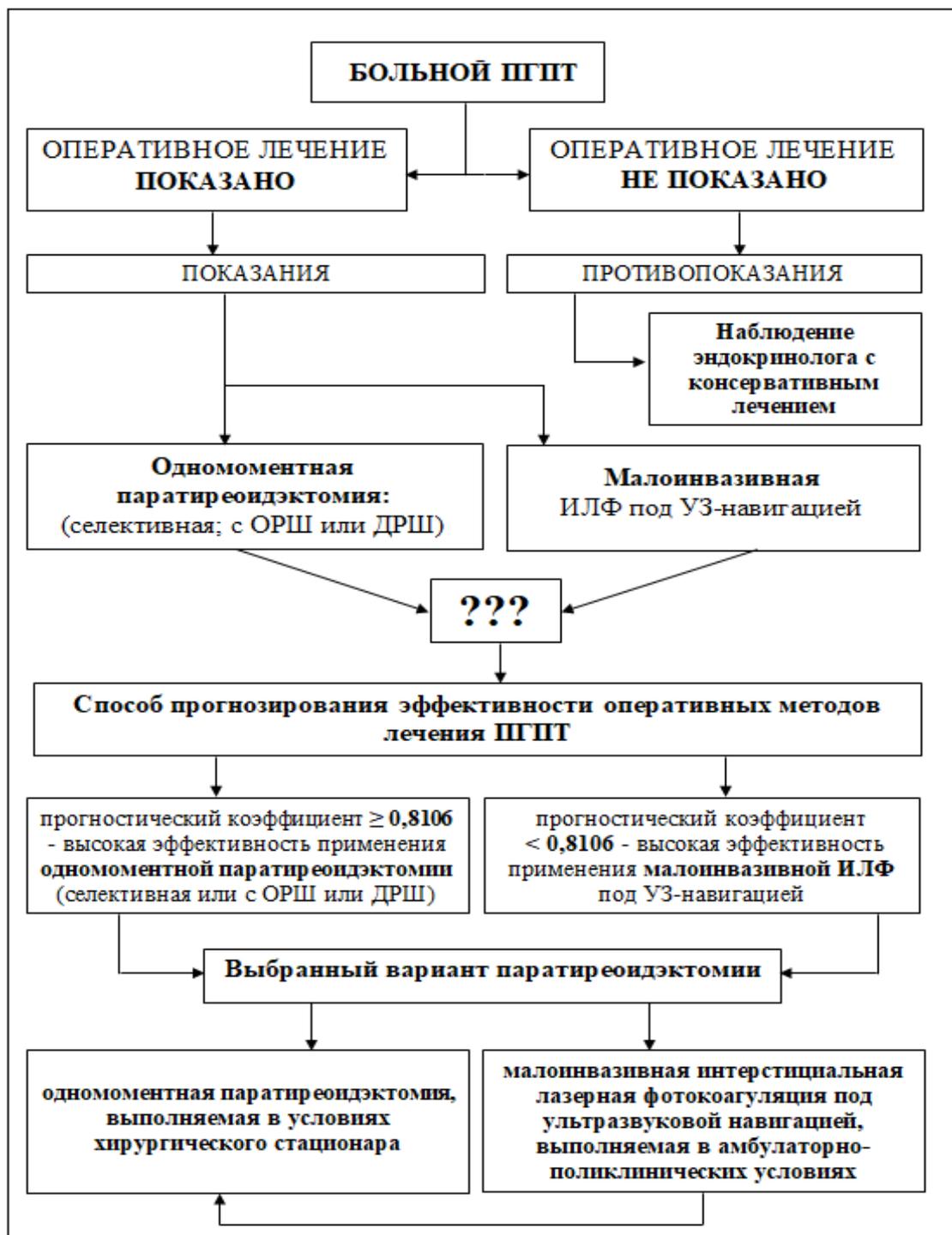
6. При расчете значения ассоциативного критерия он оказывается  $< 0,8106$ , то вариантом выбора становится малоинвазивная паратиреоидэктомия под УЗ-навигацией с использованием ИЛФ.

7. При оказании оперативной помощи пациентам с ПГПТ, хирургу необходимо использовать «Алгоритм оказания оперативной помощи при ПГПТ», где графически отражено поэтапное принятие решений. Используя предложенный алгоритм со «Способом прогнозирования эффективности

оперативных методов лечения ПГПТ», хирург, на дооперационном этапе получает математически выверенные рекомендации о выборе дальнейшей тактики и, основываясь на полученном прогнозе, делает оптимальный выбор варианта паратиреоидэктомии.

### Алгоритм № 1

#### «Оказание оперативной помощи при ПГПТ»



## УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

<b>ДИ</b>	– длительность импульса
<b>ДИ-95,00%</b>	– 95,00% доверительный интервал
<b>ЖКБ</b>	– желчнокаменная болезнь
<b>ЖКТ</b>	– желудочно-кишечный тракт
<b>ИИ</b>	– интервал между импульсами
<b>ИЛФ</b>	– интерстициальная лазерная фотокоагуляция
<b>КИ</b>	– количество импульсов
<b>МИ</b>	– мощность излучения
<b>МКБ</b>	– мочекаменная болезнь
<b>МПКТ</b>	– минеральная плотность костной ткани
<b>НУЗ «ДКБ на ст.Ярославль ОАО «РЖД»</b>	– Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль Открытого акционерного общества «Российские железные дороги»
<b>ПГПТ</b>	– первичный гиперпаратиреоз
<b>ПТГ</b>	– паратиреоидный гормон
<b>ПЭ+ОРШ</b>	– паратиреоидэктомия с односторонней ревизией шеи
<b>ПЭ+ДРШ</b>	– паратиреоидэктомия с двусторонней ревизией шеи
<b>СПЭ</b>	– селективная паратиреоидэктомия
<b>ТАПБ/ПТГ</b>	– тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия с определением уровня ПТГ в аспирационном материале
<b>ОЩЖ</b>	– околощитовидная железа
<b>ОФЭКТ</b>	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
<b>РФП</b>	– радиофармпрепарат
<b>УЗД</b>	– ультразвуковая диагностика
<b>УЗ-навигация</b>	– ультразвуковая навигация
<b>ЩЖ</b>	– щитовидная железа
<b>ЩФ</b>	– щелочная фосфатаза
<b>Ca<sup>++</sup></b>	– ионизированный кальций
<b>AUC</b>	– площадь под характеристической кривой
<b>Ca<sub>сут.м</sub></b>	– кальций в суточной моче
<b>СОС</b>	– стандартная ошибка среднего
<b>DXA</b>	– двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
<b>J</b>	– индекс Юдена
<b>P</b>	– фосфор
<b>ROC</b>	– анализ характеристических кривых
<b>Se</b>	– чувствительность метода
<b>Sp</b>	– специфичность метода
<b>T-score</b>	– T-критерий при выполнении DXA
<b>+LR</b>	– положительное отношение правдоподобия
<b>-LR</b>	– отрицательное отношение правдоподобия
<b>25(OH)-D</b>	– 25-гидроксикальциферол

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдуллаев Н.Н / Современные аспекты в вопросах диагностики и лечения больных первичным гиперпаратиреозом // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т.6. - №6. – С. 1318.
2. Алаев, Д.С. Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе / Д.С. Алаев, И.В. Котова // Альманах клинической медицины. – Москва, 2013. – № 28. – С. 58-60.
3. Александров, Ю.К. Ультразвуковое исследование при патологии околощитовидных желез / Ю.К. Александров, С.Н. Пампутис // «Ультразвуковая и функциональная диагностика». Тезисы VII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – Москва, 2015. – № 4. – С. 14.
4. Александров, Ю.К. Чрескожная лазерная абляция под контролем УЗИ при патологии щитовидной и околощитовидных желез / Ю.К. Александров, С.Н. Пампутис, Ю.Н. Патрунов // Материалы VII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2016». Российский электронный журнал лучевой диагностики. – Москва, 2016. – № 2 (3). – С. 4.
5. Александров, Ю.К. Оценка факторов, влияющих на функциональную активность аденом околощитовидных желез / Ю.К. Александров, Д.В. Оралов // «Таврический медико-биологический вестник» - Симферополь, 2017 – Т.20, - №3-2 – С.12-17.
6. Анциферов, М.Б. Современные подходы к диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза / М.Б. Анциферов, Н.В. Маркина // Русский медицинский журнал. – Москва, 2014. – С. 974.
7. Аюшева, А.В. Влияние различных способов удаления околощитовидных желез на показатели неспецифической резистентности / А.В. Аюшева, Л.В. Зарицкая, С.А. Лепехова и др. // Сиб. мед. журн. – Иркутск, 2014. – № 6. – С. 78-81.

8. Белоконев, В.И. Техника и объем операций у больных с первичными и третичным гиперпаратиреозом / В.И. Белоконев, С.Ю. Пушкин, Н.Э. Галстян и др. // Аспирантский вестник поволжья, 2015. - № 5-6(1). – С. 147-150.

9. Белоконев, В.И. Техника и объем операций у больных с первичным и третичным гиперпаратиреозом / В.И. Белоконев, С.Ю. Пушкин, Н.Э. Галстян и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 252-258.

10. Белоконев, В.И. Осложненное течение и нестандартные ситуации при лечении пациентов с первичным и третичным гиперпаратиреозом / В.И. Белоконев, Н.Э. Галстян, С.Ю. Пушкин и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 3-2. – С. 28-33.

11. Белоконев, В.И. Особенности хирургического лечения пациентов с первичным и третичным гиперпаратиреозом / В.И. Белоконев, Н.Э. Галстян, С.Ю. Пушкин и др. // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25. - № 3.- С. 242-249.

12. Бойко, Н.И. Роль видеоассистированной паратиреоидэктомии в лечении пациентов с первичным гиперпаратиреозом / Н.И. Бойко, В.В. Хомяк, О.М. Лерчук // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы III Украинско-Российского симпозиума. – Запорожье, 2013. – С. 32-33.

13. Бойко, Н.И. Множественная эндокринная неоплазия – МЭН тип 1 (Синдром Вермера). Собственное наблюдение больной / Н.И. Бойко, Р.В. Кеминь, Я.И. Гаврыш и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы III Украинско-Российского симпозиума. – Запорожье, 2013. – С. 32-33.

14. Бруцкая-Стемпковская, Е.В. Динамика костных проявлений первичного гиперпаратиреоза у женщин в менопаузе после паратиреоидэктомии / Е.В. Бруцкая-Стемпковская, А.П. Шепелькевич //

Инновационные технологии в эндокринологии: Материалы II Всероссийского конгресса. – Москва, 2014. – С. 344.

15. Вачев, А.Н. Клиническое наблюдение больной с первичным гиперпаратиреозом и узловым токсическим зобом / А.Н. Вачев, Е.В. Фролова, Д.Р. Сахипов и др. // Эндокринная хирургия. – 2015. – № 1. – С. 42-47.

16. Вертянкин, С.В. Эндоскопические операции в лечении первичного гиперпаратиреоза / С.В. Вертянкин, В.Л. Мещеряков, А.В. Чолахян и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 268-272.

17. Гречаный, С.В. Случай гиперпаратиреоза у больной с психическим заболеванием / С.В. Гречаный, М.В. Некрасов, А.А. Минаков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – № 2 (23). – С. 84-87.

18. Дегтерева О.А., 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. // Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов. Конгресс российской ассоциации радиологов. Материалы конгресса. – СПб., 2013. – С. 94-96.

19. Дедов, И.И. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ) / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, С. С. Мирная и др. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 3. – С. 3-10

20. Дедов, И.И. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева и др. // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – № 6. – С. 40-77.

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

22. Донюков, А.И. Особенности проблемы диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза в Рязанской области / А.И. Донюков, В.Г. Аристархов, Д.А. Пузин и др. // Хирургическая коррекция эндокринных нарушений: сборник научных трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии / под ред. д.м.н., проф. В.Г. Аристархова. – Рязань, 2017. – С. 124-126.

23. Елфимов, С.В. Особенности клинической картины и диагностики болезни Реклингхаузена / С.В. Елфимов, И.М. Пивень, И.П. Кудрявцева и др. // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7 (3). – С. 487-491.

24. Заривчатский, М.Ф. Тактические аспекты лечения первичного и вторичного гиперпаратиреоза / М.Ф. Заривчатский, С.А. Денисов, С.А. Блинов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 263-268.

25. Заривчатский, М.Ф. Диагностика и лечение первичного и вторичного гиперпаратиреоза / М.Ф. Заривчатский, С.А. Блинов, С.А. Денисов и др. // Пермский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 13-18.

26. Захарова, Н.М. Цитоморфологическая характеристика паращитовидных желез при гиперпаратиреозе / Н.М. Захарова, О.Н. Ветчинникова, Л. П. Иванцова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 12. – С. 36-40.

27. Калинин, А.П. «Ложноположительные» и «ложноотрицательные» результаты визуализирующих околощитовидные железы методов исследования при первичном гиперпаратиреозе / А.П. Калинин, И.В. Котова, Д.С. Алаев и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы III Украинско-Российского симпозиума (с участием терапевтов-эндокринологов). – Запорожье, 2013. – С. 71-73.

28. Калинин, А.П. Неотложные операции в паратиреоидной хирургии / А.П. Калинин, И.В. Котова, Т.А. Бритвин и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с

участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 277-282.

29. Калинин А.П. 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.

30. Ким, И.В. Исследование паратгормона из смыва при пункционной биопсии околощитовидных желез как метод топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе / И.В. Ким, Н.С. Кузнецов, С.Н. Кузнецов // Эндокринная хирургия. – 2014. – № 2. – С. 14-19.

31. Клеттер, В.А. Современные методы диагностики патологии околощитовидных желез / В.А. Клеттер, И.В. Макаров, А.В. Болтовский и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 282-286.

32. Колобанов, А.А. Чрескожная лазерная абляция при лечении первичного гиперпаратиреоза / А.А. Колобанов, Е.В. Узюмская Е.В // 72-ая Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященная 100-летию со дня рождения д.м.н., Почетного профессора ЯГМУ, заслуженного врача РФ Ярыгина Н.Е. – Ярославль. – 9-12 апреля, 2018. – Ярославль. Издательство «Аверс Плюс». – 2018. – С. 276-277.

33. Котова, И.В. Инциденталомы околощитовидной железы, эктопированной в средостение (клиническое наблюдение) / И.В. Котова, Т.А. Бритвин, Е.А. Алферьева–Мартино и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы III Украинско-Российского симпозиума (с участием терапевтов-эндокринологов). – Запорожье, 2013. – С. 89-91.

34. Кравчун, Н.А. Дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта гиперпаратиреоза / Н.А. Кравчун, И.В. Чернявская, Ю.А. Титова и др. // Клиницист. – 2015. – № 4 (9). – С. 47-52.

35. Ларионов, М.М. Эндовазальная аутотрансплантация околотитовидных желез с последующей программированной паратиреоидэктомией в хирургии : авториферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17/ Ларионов Михаил Михайлович. – Томск, 2013. – 25 с.

36. Лопатникова, Е.Н. Роль ультразвукового исследования в современной диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза / Е.Н. Лопатникова, С.Н. Пампутис, Е.В. Коновалова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. Материалы VII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология–2013». – Москва, 2013. – № 2 (3). – С. 17-18.

37. Лопатникова, Е.Н. Дифференциальная диагностика образований шеи в проекции щитовидной железы и прилежащих мягких тканях / Е.Н. Лопатникова, С.Н. Пампутис // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов–эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 187-194.

38. Лопатникова, Е.Н. Дифференциальная диагностика образований шеи/ Е.Н. Лопатникова, С.Н. Пампутис // «Вестник новых медицинских технологий». – 2015 – № 4 (2). – С. 74-78.

39. Лукьянов, С.В. Диагностика и лечение опухолей паращитовидных желез / С.В. Лукьянов, С.А. Алубаев, Г.А. Алексеева и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 4 (139). – С. 36-40.

40. Макаров, И.В. Гиперпаратиреоз / И.В. Макаров // Учебно-методическое пособие для интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, эндокринологов и хирургов. – Самара, 2014. – 132 с.

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

42. 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 // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV

Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 292-297.

43. Меньков, А.В. Технические особенности оперативных вмешательств при сочетании первичного гиперпаратиреоза и узловых образований щитовидной железы / А.В. Меньков, А.В. Базаев, Е.С. Курова // Хирургическая коррекция эндокринных нарушений: сборник научных трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии / под ред. д.м.н., проф. В.Г. Аристархова. – Рязань, 2017. – С. 132-134.

44. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия: руководство для врачей / под ред. члена-корреспондента РАМН, профессора А. П. Калинина. – Москва: Издательский дом Видар-М, 2010. – 311 с.

45. Михайличенко, В.Ю. Клинические аспекты проявления первичного гиперпаратиреоза в практике эндокринного хирурга / В.Ю. Михайличенко, Н.Э. Каракурсаков, С.И. Гюльмамедов и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 298-303.

46. Мокрышева, Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Современное представление о проблеме / Н.Г. Мокрышева // Лечение и профилактика. – 2013. – № 2 (6). – С. 142-151.

47. Низовибатько, О.Б. Коварные маски первичного гиперпаратиреоза. Случаи из практики / О.Б. Низовибатько // Вестник ТГУ. – 2014. – № 1(19). – С. – 52-54.

48. Никоненко, А.С. Возможности диагностики и хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза / А.С. Никоненко, С.Н. Завгородний, С.О. Вильховой и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы III Украинско-Российского симпозиума. – Запорожье, 2013. – С. 134-136.

49. Оралов, Д.В. Значение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии при первичном гиперпаратиреозе / Д.В. Оралов, Ю.К. Александров,

С.Н. Пампутис // Лучевая диагностика и терапия. – Санкт-Петербург, 2014. – № 1 (5). – С. 77-82.

50. Пампутис, С.Н. Интерстициальная лазерная фотокоагуляция при первичном гиперпаратиреозе / С.Н. Пампутис, Ю.Н. Патрунов, Е.Н. Лопатникова // Материалы III Украинско-Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии». – Запорожье, 2013. – С. 152-154.

51. Пампутис, С.Н. Малоинвазивное лечение первичного гиперпаратиреоза / С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова // Тезисы Общероссийского хирургического форума – Москва, 3-6 апреля 2018. – Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского – 2018. - № 1. – С. 326-327.

52. Пампутис, С.Н. Интерстициальная лазерная фотокоагуляция у больных с первичным и вторичным гиперпаратиреозом / С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова // II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии». – Сборник тезисов. – Москва, 25-28 мая 2014.-С.472.

53. Пампутис С.Н., Диагностика измененных околощитовидных желез при лечении первичного гиперпаратиреоза интерстициальной лазерной фотокоагуляцией / С.Н. Пампутис, Ю.К. Александров, Ю. Н. Патрунов, Е.Н. Лопатникова // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2014. – № 1. – С. 97-102.

54. Пампутис, С.Н. Пункционная биопсия паращитовидных желез с определением уровня паратиреоидного гормона в аспирационном материале/ С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова // Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», 1-4 марта 2017. – Москва: ООО «УП ПРИНТ», 2017. – С. 302-303.

55. Пампутис, С.Н. Пункционная биопсия околощитовидных желез/ С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова // Хирургическая коррекция эндокринных нарушений: сборник научных трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии / под ред. д.м.н., проф. В.Г. Аристархова. – Рязань, 2017. – С. 111-116.

56. Пампутис, С.Н. Лабораторные критерии эффективности малоинвазивного ультразвук-контролируемого лечения первичного гиперпаратиреоза / С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова // Вестник новых медицинских технологий». – 2018. – Т. 25, №1 – С. 3–4.

57. Пампутис, С.Н. Ультразвуковые критерии эффективности малоинвазивного лечения первичного гиперпаратиреоза / С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова // «Радиология - 2018» Тезисы XI Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов: 22-24 мая 2018 г. – Москва: «Меди Экспо», 2018. – С.16

58. Пампутис, С.Н. Эффективность малоинвазивного лечения первичного гиперпаратиреоза под ультразвуковой навигацией (по основным лабораторным показателям) // С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова // 2 съезд хирургов ПФО, 2018.

59. Пампутис, С.Н. Малоинвазивное лечение первичного гиперпаратиреоза с использованием ультразвуковой навигации / С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова, Д.С. Пампутис // Саранск 2018.

60. Пампутис, С.Н. Оценка эффективности чрескожной лазерной абляции при лечении первичного гиперпаратиреоза/ С.Н. Пампутис // «Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики» Серия Естественные и Технические науки. – М. – Изд-во «Научные технологии», 2018. - № 4. – С. 151-154.

61. Панькив, В.И. Гиперпаратиреоз: диагностика, клинические признаки и симптомы, современные подходы к лечению / В. И. Панькив // МЭЖ. – 2013. – № 1 (49). – С. 26-29.

62. Патрунов, Ю.Н. Эффективность ультразвук ассистированной, перкутанной лазерной абляции у пациентов с первичным гиперпаратиреозом / Ю.Н. Патрунов, С.Н. Пампутис, А.Н. Сенча и др. // «Ультразвуковая и функциональная диагностика». Тезисы VII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – Москва, 2015. – № 4 – С.133.

63. Паша С.П. Клиническая значимость радионуклидных методов визуализации паращитовидных желез при гиперпаратиреозе / С.П. Паша //

Российский электронный журнал лучевой диагностики (REJR). – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 11-21.

64. Первичный гиперпаратиреоз: комплексная диагностика, оперативное лечение и ведение послеоперационного периода / С.Н. Пампутис, Е.Н. Лопатникова. – Ярославль: Литера, 2018. – 239 с.

65. Перетокина, Е.В. Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе, современный взгляд / Е.В. Перетокина, Н.Г. Мокрышева // Ожирение и метаболизм. – М.: ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ, 2014. – № 3. – С. 3-6.

66. Перетокина, Е.В. Клинико-лабораторные и инструментальные различия больных с первичным гиперпаратиреозом при наличии и отсутствии нефролитиаза / Е.В. Перетокина, Н.Г. Мокрышева // Инновационные технологии в эндокринологии: Материалы II Всероссийского конгресса. – Москва, 2014. – С. 280.

67. Попов, О.С. Профилактика послеоперационного гипопаратиреоза при операциях на щитовидной и околощитовидных железах / О.С.Попов, Н.И. Лян, В.Р. Латыпов с соавт. // Хирургическая коррекция эндокринных нарушений: сборник научных трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии / под ред. д.м.н., проф. В.Г. Аристархова. – Рязань, 2017. – С. 140-143.

68. Похожай, В.В. Сравнительный анализ качества жизни пациентов с первичным гиперпаратиреозом в позднем послеоперационном периоде / В.В. Похожай, А.В. Величко, З.А. Дундаров и др. // Проблемы здоровья и экологии, 2017. – № 3. – С. 73-79.

69. Привалов, В.А. Гиперкальциемия и первичный гиперпаратиреоз у больных мочекаменной болезнью / В.А. Привалов, С.В. Сергийко и др. // Хирургическая коррекция эндокринных нарушений: сборник научных трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии / под ред. д.м.н., проф. В.Г. Аристархова. – Рязань, 2017. – С. 143-146.

70. Придвижкина, Т.С. Диагностическая точность МСКТ в выявлении новообразований паращитовидной железы при первичном гиперпаратиреозе / Т.С.

Придвижкина, Ю.В. Карелина, К.Ю. Новокшенов и др. // Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов. Конгресс российской ассоциации радиологов. Материалы конгресса. – СПб., 2013. – С. 275-276.

71. Рихсиева, Н.Т. Оценка эффективности хирургического лечения больных с первичным гиперпаратиреозом / Н.Т. Рихсиева, Ф.С. Ходжаева, Ш.Б. Низомхожаева // Журнал: MEDICUS, 2016. – № 6 (12). – С. 103-105.

72. Рогозин, Д.С. Частота гиперкальциемии (маркера первичного гиперпаратиреоза) у больных с мочевыми конкрементами) / Д.С. Рогозин, С.В. Сергейко, В.А. Привалов и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы III Украинско-Российского симпозиума (с участием терапевтов-эндокринологов). – Запорожье, 2013. – С. 134-136.

73. Рогозин, Д.С. Особенности клинического течения первичного гиперпаратиреоза у больных с уролитиазом / Д.С. Рогозин, С.В. Сергейко // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов («Калининские чтения»). – Самара, 2015. – С. 315-319.

74. Рогозин, Д.С. Анализ экспрессии иммуногистохимических первичным гиперпаратиреозом маркеров в ткани околощитовидных желез у больных / Д.С. Рогозин, С.В. Сергейко, А.А. Рогозина // Таврический медико-биологический вестник, 2017. – Т. 20. – № 3-2. – С. 227-232.

75. Романчишен, А.Ф. Двухсторонний рак околощитовидных желез и перелом шейки бедра как проявления третичного гиперпаратиреоза / А.Ф. Романчишен, З.С. Матвеева, К.В. Вабалайте // Эндокринная хирургия. – 2013. – № 4. – С. 36.

76. Романчишен, А.Ф. Мультицентрический двусторонний рак околощитовидных желез на фоне хронического пиелонефрита, осложнившегося хронической почечной недостаточностью, третичным гиперпаратиреозом и переломом шейки бедра (клиническое наблюдение) / А.Ф. Романчишен, З.С. Матвеева, К.В. Вабалайте и др. // Современные аспекты хирургической

эндокринологии: Материалы III Украинско-Российского симпозиума. – Запорожье, 2013. – С. 179-181.

77. Рунова, Г.Е. Фадеев В.В. Сердечно-сосудистая патология при бессимптомном первичном гиперпаратиреозе / Г.Е. Рунова, В.В. Фадеев // Артериальная гипертензия, 2017. – № 23(4). – С. 282-293.

78. Славин, Л.Е. Применение видеоассистированных операций при заболеваниях щитовидной и паращитовидных желез / Л.Е. Славин, М.М. Хасаншин, И.В. Федоров, А.Н. Чугунов и др. // Практическая медицина, 2013. – № 2 (67). – С. 86-88.

79. Слепцова, Е.А. Ультразвуковое исследование с использованием балльной шкалы в дифференциальной диагностике аденомы и гиперплазии паращитовидной железы / Е.А. Слепцова, А.А. Гончар // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 33-36.

80. Фомин, Д.К. 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. // Вестник РНЦРР Минздрава России. – 2014. – С. 1-7.

81. Черных, А.В. Новые подходы к изучению актуальных вопросов топографии щитовидной и околощитовидных желез / А.В. Черных, Ю.В. Малеев, А.Н. Шевцов и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы III Украинско-Российского симпозиума. – Запорожье, 2013. – С. 179-181.

82. Черенько, С.М. Первичный гиперпаратиреоз: современная лабораторная диагностика и дифференциальный диагноз / С.М. Черенько // Здоровье Казахстана. – 2015. – № 3. – С. 34.

83. Черноусов, А.Ф. "Комплексное" ультразвуковое исследование паращитовидных желез в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза / А.Ф. Черноусов, Л.И. Ипполитов, Г.Х. Мусаев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 6. – С. 13-20.

84. Швангирадзе, Т.А. Первичный гиперпаратиреоз в сочетании с метаболическим синдромом и синдромом апноэ во сне / Т.А. Швангирадзе, Д.И. Бурчаков, Л.К. Дзеранова и др. // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 3. – С. 56.

85. Яровой, С.К. Основные подходы к диагностике и фармакотерапии метаболических остеопатий при урологических заболеваниях / С.К. Яровой, Н.Л. Шимановский, Е.Н. Карева и др. // Качественная клиническая практика, 2012. – № 1. – С. 65-70.

86. Abdelghani, R. The diagnostic value of parathyroid hormone washout after fine-needle aspiration of suspicious cervical lesions in patients with hyperparathyroidism / R. Abdelghani, S. Noureldine, A. Abbas, et al // Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123 (5). – P. 1310-1313.

87. Aberg, V. Health-related quality of life after successful surgery for primary hyperparathyroidism: no additive effect from vitamin D supplementation: results of a double-blind randomized study / V. Aberg, S. Norenstedt, J. Zedenius, M. Saaf et al. // Eur. J. Endocrinol, 2015. – Vol. 172 (2). – P. 181-187.

88. Alherabi, A.Z. Percutaneous ultrasound-guided alcohol ablation of solitary parathyroid adenoma in a patient with primary hyperparathyroidism / A.Z. Alherabi, O.A. Marglani, M.G. Alfiky, M.M. Raslan // Am. J. Otolaryngol, 2015. – Vol. 36 (5). – P. 701-703.

89. Bakkar, S. Less is more: time to expand the indications for minimally invasive video-assisted parathyroidectomy / S. Bakkar, V. Matteucci, C. Corsini et al // J Endocrinol Invest, 2017. – Sep. – № 40(9). – P. 979-983.

90. Best, C. Echocardiogram changes following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis / C. Best, R. Krishnan, M.S. Malvankar-Mehta et al // Medicine (Baltimore), 2017. – Oct. – № 96(43). – P. 7255.

91. Bilezikian J.P. 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 // J Clin Endocrinol Metab, 2014. – Oct. – № 99(10). – P. 3561-9.

92. Butt, H.Z. Ultrasonography alone can reliably locate parathyroid tumours and facilitates minimally invasive parathyroidectomy / H.Z. Butt, M.A. Husainy, A. Bolia et al // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2015. – Vol. 97 (6). – P. 420-424.
93. Callender, G.G. Surgery for primary hyperparathyroidism / G.G. Callender, R. Udelsman // *Cancer.* – 2014. – Dec 1. – № 120(23). – P. 3602-16.
94. Calò, P.G. Feasibility of unilateral parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism and negative or discordant localization studies / P.G. Calò, F. Medas, G. Loi et al // *Updates Surg.* 2016. – Jun. – № 68(2). – P 155-61.
95. Chernousov, A.F. Complex ultrasonic study of parathyroids in diagnostic and surgical treatment of primary hyperparathyroidism/ A.F. Chernousov, L.I. Ippolitov, G.Kh. Musaev et al // *Khirurgiia (Mosk)*, 2014. – № 6. – P 13-20.
96. Coelho, M.C. Role of imaging tests for preoperative location of pathologic parathyroid tissue in patients with primary hyperparathyroidism / M.C. Coelho, N.A. de Oliveira E Silva de Moraes, A.C. Beuren et al // *Endocr Pract.*, 2016. – Sep. – № 22(9). – P 1062-7.
97. Culié D Ambulatory surgery for primary hyperparathyroidism: A 67-case series / D Culié, B Pescetto, O Dassonville et al // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2017. – Oct. – № 134(5). – P 299-302.
98. Cusano, N.E. Normocalcemic primary hyperparathyroidism / N.E. Cusano, S.J. Silverberg, J.P. Bilezikian // *J. Clin. Densitom.* – 2013. – Vol. 16. – P. 33-39.
99. Cusano, N.E. Normocalcemic Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism in Two Community-Based Nonreferral Populations / N.E. Cusano, N.M. Maalouf, P.Y. Wang, Ch. Zhang et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2013. – Vol. 98. – P. 2734-2741.
100. Das, G. Impact of vitamin D replacement in patients with normocalcaemic and hypercalcaemic primary hyperparathyroidism and coexisting vitamin D deficiency / G. Das, V. Eligar, J. Govindan, L.N. Bondugulapati et al. // *Ann. Clin. Biochem.* – 2015. – Vol. 52 (4). – P. 462-469.

101. Díaz–Soto, G. Trabecular bone score in patients with normocalcemic hyperparathyroidism / G. Díaz–Soto, O. Izaola Jauregui, L. Briongo, E. Romero et al. // *Endocrine practice Rapid Electronic Article in Press*. – 2016. – 286 p.

102. Dudesek, B Minimally invasive video–assisted parathyroidectomy (MIVAP) using primary hyperparathyroidism therapy (pHPT) / B. Dudesek, J. Gatek, J. Lukas, A. Kratka et al. // *Rozhl. Chir.* – 2013. – Vol. 92 (12). – P. 699-702.

103. Eastell, R. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop / R. Eastell, M.L. Brandi, A.G. Costa, P. D'Amour et al // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99 (10). – P. 3570-3579.

104. Ellika, S Preoperative localization of parathyroid adenomas using 4-dimensional computed tomography: a pictorial essay / S Ellika, S Patel, T Aho et al // *Can Assoc Radiol J*, 2013. – Aug. – № 64(3). – P 258-68.

105. Fui, S.L. Hyperparathyroidism in octogenarians: A plea for ambulatory minimally invasive surgery under local anesthesia/ S.L. Fui, P Bonnichon, N Bonni et al // *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016. – Oct. –№ 77(5). – P. 600-605.

106. Gang, C. Is Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Harmful or Harmless? / C. Gang, X. Ying, Z. Qiongyao, T. Xue // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – Vol. 100 (6) – P. 25.

107. Garrel, R Interest of video-assisted minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism/ R Garrel, M Bartolomeo, M Makeieff et al // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.*, 2016. – Sep. – № 133(4). – P. 247-51.

108. Gasser, R.W. Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis, and therapy / R.W. Gasser // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2013. – Vol. 163 (17-18). – P. 397-402.

109. Gramática, L Primary Hyperthyroidism. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy/ L Gramática, R.R. Cecenarro, F.J. Antueno et al // *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2017. –Dec. – № 14;74(4). – P. 361-364.

110. Guerin, C Preoperative imaging for focused parathyroidectomy: making a good strategy even better / C Guerin, Lowery, S Gabriel et al // *Eur J Endocrinol.*, 2015. – May. – № 172(5). – P. 519-26.

111. Gupta, V. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in a patient with severe osteoporosis receiving teriparatide / V. Gupta // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 17 (2). – P. 336-338.

112. Hemn, M.M. Normocalcemic Hyperparathyroidism / M.M. Hemn, M.A. Shekhani, J. Bnar // *Case Reports in Clinical Medicine*. – 2014. – Vol. 3. – P. 253-256.

113. Hinson, A.M. Preoperative 4D CT Localization of Nonlocalizing Parathyroid Adenomas by Ultrasound and SPECT-CT/ A.M. Hinson, D.R. Lee, B.A. Hobbs et al // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 2015. – № 153(5). – P. 775–778.

114. Hughes D.T. The biochemical severity of primary hyperparathyroidism correlates with the localization accuracy of sestamibi and surgeon-performed ultrasound / D.T. Hughes, M.J. Sorensen, B.S. Miller et al // *J Am Coll Surg.*, 2014. – Nov. – № 219(5). – P. 1010-9.

115. Irkorucu, O. Open mini–incision parathyroidectomy for solitary parathyroid adenoma: surgical limitations / O. Irkorucu, K.C. Deger, E. Reyan et al // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2014. – Vol. 271 (3). – P. 625.

116. Jiang, T. Percutaneous Ultrasound–Guided Laser Ablation with Contrast–Enhanced Ultrasonography for Hyperfunctioning Parathyroid Adenoma: A Preliminary Case Series / T. Jiang, F. Chen, X. Zhou, Y. Hu // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 673. – P. 604.

117. Kanack, M.D. Undescended parathyroid adenoma/ M.D. Kanack, A.A. Maawy, DK Oh et al // *BMJ Case Rep*. 2015 Mar 3; 2015pg.

118. Karahan, Ö Minimally invasive parathyroidectomy under local anesthesia / Ö. Karahan, A. Okus, B. Sevinç et al // *J Postgrad Med*. 2013 Jan-Mar;59(1):21-4.

119. Kelly, C.W. Open mini–incision parathyroidectomy for solitary parathyroid adenoma / C.W. Kelly, C.Y. Eng, M.S. Quraishi // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2014. – Vol. 271 (3). – P. 555-560.

120. Ketha, H. Analytical and clinical validation of parathyroid hormone (PTH) measurement in fine–needle aspiration biopsy (FNAB) washings / H. Ketha, M.A. Lasho, A. Algeciras–Schimnich // *Clin. Biochem.* – 2016. – Vol. 49 (1-2). – P. 16-21.

121. Kluijfhout, W.P. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis / W.P. Kluijfhout, J.D. Pasternak, T Beninato et al // *Eur J Radiol.*, 2017. – Mar. – № 88. – P. 117-128.

122. Kobiela, J From four-parathyroid gland exploration to a minimally invasive technique. Minimally invasive parathyroidectomy as a current approach in surgery for primary hyperparathyroidism / J Kobiela, D Łaski, A Stróżyk et al // *Endokrynol Pol.*, 2014. – № 65(3). – P. 240-9.

123. Kovatcheva, R. US-guided high-intensity focused ultrasound as a promising non-invasive method for treatment of primary hyperparathyroidism / R. Kovatcheva, J. Vlahov, J. Stoinov et al // *Eur. Radiol.* – 2014. – Vol. 24 (9). – P. 2052-2058.

124. Kurganov, I.A. The minimally invasive video-assisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / I.A. Kurganov, S.I. Emel'yanov, D.Y. Bogdanov et al // *Khirurgiia (Mosk)*, 2017. – № 7. – P. 33-39.

125. Lai, V. Delayed calcium normalization after presumed curative parathyroidectomy is not associated with the development of persistent or recurrent primary hyperparathyroidism / V. Lai, T.W. Yen, K. Doffek et al // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – P. 22.

126. Laird, A.M. Minimally Invasive Parathyroidectomy Versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism / A.M. Laird, S.K. Libutti // *Surg Oncol Clin N Am.*, 2016. – Jan. – № 25(1). – P. 103-18.

127. Li, Q. The key role of 99mTc-MIBI SPECT/CT in the diagnosis of parathyroid adenoma: a case report / Q. Li, J. Pan, Q. Luo // *Arch Endocrinol Metab.* 2015 Jun;59(3):265-9.

128. Lindeman, B.M. Lower vitamin D levels in surgical hyperparathyroidism versus thyroid patients / B.M. Lindeman, C.E. Pesce, H L. Tsai et al // *Am. Surg.* – 2014. – Vol. 80 (5). – P. 505-510.

129. Liu, C. US-Guided percutaneous microwave ablation for primary hyperparathyroidism with parathyroid nodules: feasibility and safety study / C. Liu, B. Wu, P. Huang et al // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2016. – Vol. 27 (6). – P. 867-875.

130. Marcocci, C. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidis / C. Marcocci, J. Bollerslev, A.A. Khan et al // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99 (10). – P. 3607-3618.

131. Marcocci, C. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism / C. Marcocci, M.L. Brandi, A. Scillitani et al // *Journal of Endocrinological Investigation.* – 2015. – Vol. 38 (5). – P. 577.

132. Marmin, C. Computed tomography of the parathyroids: the value of density measurements to distinguish between parathyroid adenomas of the lymph nodes and the thyroid parenchyma / C. Marmin, M. Toledano, S. Lemaire et al. // *Diagn. Interv. Imaging.* – 2012. – Vol. 93. – P. 597-603.

133. Martínez Díaz-Guerra, G. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: recommendations for management and follow-up / E. Jodar Gimeno, R. Reyes Garcia, J.M. Gomez Saez // *Endocrinol. Nutr.* – 2013. – Vol. 60 (8). – 456 p.

134. McMahon, D Effect of parathyroidectomy on LV mass / D McMahon, A Carrelli, N Palmeri et al // *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. – № 100(12). – P. 4399-4407.

135. Megan, K.A. Primary hyperparathyroidism: a literature review / K.A. Megan, F. S. David // *Oncologist.* – 2014. – Vol. 19 (9). – P. 919-929.

136. Mehrabibahar, M Feasibility and safety of minimally invasive radioguided parathyroidectomy using very low intraoperative dose of Tc-99m MIBI / M Mehrabibahar, Z Mousavi, R Sadeghi et al // *Int J Surg.* 2017. – Mar. – № 39. – P. 229-233.

137. Melfa, G.I. Comparison of minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia and minimally invasive video-assisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a cost analysis / G.I. Melfa, C. Raspanti, M. Attard et al // *G Chir.* 2016. – Mar-Apr. – № 37(2). – P. 61-7.

138. Michael E.L. Miller Skeletal Effects of Primary Hyperparathyroidism: Bone Mineral Density and Fracture Risk / E.L. Michael // Journal of Clinical Densitometry. – 2013. – Vol. 16 (1). – P. 28-32.

139. Minisola, S. Vitamin D: is evidence of absence, absence of evidence / S. Minisola, J. Pepe, C. Cipriani et al // Osteoporosis International. – 2014. – Vol. 25. – P. 2499.

140. Minisola, S. Imaging of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism / S. Minisola, C. Cipriani, D. Diacinti et al // Eur J Endocrinol. 2016. – Jan. – № 174(1). – P 1-8.

141. Noda, S Strategy of operative treatment of hyperparathyroidism using US scan and (99m)Tc-MIBI SPECT/CT/ S Noda, N Onoda, S Kashiwagi et al // Endocr J. 2014. – № 61(3). – P 225-30.

142. Pamputis, S. Topical diagnosis of parathyroid adenoma with neck ultrasound and fine needle aspiration biopsy with PTH analysis in wash-out / S. Pamputis, Y. Patrunov, A. Sencha et al // European Congress of Radiology – Vienna, Austria. – March 2017. – P. 0141.

143. Pamputis, S. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous laser ablation in patients with primary Hyperparathyroidism / S. Pamputis, Y. Patrunov, A. Sencha et al // European Congress of Radiology – Vienna, Austria. – March 2017. – P. 0178.

144. Papier, A. Neck exploration with intraoperative i-PTH assay in patients not eligible for minimally invasive parathyroidectomy / A. Papier, J. Kenig, M. Barczynski // Bilateral Przegl. Lek. – 2014. – Vol. 71 (2). – P. 66-71.

145. Parikh A. Imaging localization and surgical approach in the management of ectopic parathyroid adenomas / A Parikh, J Suliburk, F.E. Moron // Endocrine Practice. 2018. – June. – № 24(6). – P. 589-598.

146. Patrunov, Y. N. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation in patients with primary hyperparathyroidism / Y.N. Patrunov, S.N. Pamputis, A.N. Sencha et al // Ultrasound in Medicine and Biology. 43rd São Paulo Radiological Meeting. – 2013. – Vol. 39. – P. 86.

147. Patrunov, Y.N. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous laser ablation in patient with primary hyperparathyroidism / Y.N. Patrunov, S.N. Pamputis, A. Sencha et al // The 17<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Radiological Society Abstracts “Be Cool and Practical”. – Japan, 2015. – Vol. 19. – P. 268.

148. Patrunov, Y.N. Preoperative topical diagnosis of primary hyperparathyroidism with neck ultrasound and fine needle aspiration biopsy with PTH analysis in wash-out / Y.N. Patrunov, S.N. Pamputis, A.N. Sencha et al // The 17<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Radiological Society Abstracts “Be Cool and Practical”. – Japan, 2015. – Vol. 19. – P. 268.

149. Payne, S.J. Radiographic evaluation of non-localizing parathyroid adenomas / S.J. Payne, E. Smucker, M.A. Bruno et al // Am. J. Otolaryngol. – 2015. – Vol. 36 (2). – P. 217-222.

150. Pepe, J. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review / J. Pepe, C. Cipriani, S. Conato et al // Eur J Endocrinol. 2017. – Dec. – № 177 (6). – P. 297–R308.

151. Popowicz, B. Usefulness of PTH measurements in FNAB washouts in the identification of pathological parathyroids—analysis of the factors that influence the effectiveness of this method / B. Popowicz, M. Klencki, S. Sporny et al // Endokrynol. Pol. – 2014. – Vol. 65 (1). – P. 25-32.

152. Prades, J.M. Endoscopic surgery of the parathyroid glands: methods and principles / J.M. Prades, M. Gavid, A.T. Timoshenko et al // Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2013. – Jun. – № 130(3). – P. 157-60.

153. Rathi, M.S. Management of hypovitaminosis D in patients with primary hyperparathyroidism / M.S. Rathi, S. Gonzalez, D. Wright et al // J. Endocrinol. Invest. – 2014. – Vol. 37 (5). – P. 467-471.

154. Rejnmark, L. Further insights into the pathogenesis of primary hyperparathyroidism: a nested case-control study / L. Rejnmark, A.K. Amstrup, C.L. Mollerup et al // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98. – P. 87-96.

155. Rolighed, L. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial / L. Rolighed, L. Rejnmark, T. Sikjaer et al // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99 (3). – P. 1072-1080.

156. Ryan S, Courtney D, Moriariu J, Timon C /Surgical management of primary hyperparathyroidism// *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017. – Dec. – № 274(12). – P. 4225-4232.

157. Saliba, W. The evaluation of vitamin D status in normocalcemic primary hyperparathyroidism / W. Saliba, I. Lavi, H.S. Rennert et al // *European Journal of Internal medicine.* – 2013. – Vol. 24 (1). – P. 8.

158. Shah, V.N. Effect of – 25(OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum – 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta–analysis and review of literature / V.N. Shah, C.S. Shah, S.K. Bhadada et al // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2014. – Vol. 80 (6). – P. 797-803.

159. Sharma, J. Predictors of bone mineral density improvement in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism / J. Sharma, D.S. Itum, L. Moss et al // *World J. Surg.* – 2014. – Vol. 38 (6). – P. 1268-1273.

160. Stringer, K.M. Primary hyperparathyroidism during pregnancy: management by minimally invasive surgery based on ultrasound localization / K.M. Stringer, J. Gough, I.R. Gough // *ANZ J Surg.* 2017. – Oct. – Vol. 87(10). – P. 134-137.

161. Tachibana, S. Surgically proven normocalcemic primary hyperparathyroidism: speculation of the possible role of estrogen in the etiology of this disease in premenopausal women / S. Tachibana, T. Yokoi, S. Sato et al // *Internal Medicine.* – 2013. – Vol. 52 (7). – P. 781-785.

162. Taghavi Kojidi, H. Unusual Ectopic Parathyroid Adenoma: A Case Report./ H Taghavi Kojidi, N Vagharimehr, S Mohseni et al // *Acta Med Iran.* 2016. – Aug. Vol. 54(8). – P. 547-550.

163. Taieb, A. Surgical technique parathyroidectomy through a minimally invasive gland-centered localized approach for primary hyperparathyroidism / A. Taieb, M. Seman, F. Menegaux et al // *J Visc Surg*. 2013. – Dec. – Vol. 150(6). – P. 403-6.

164. Triggiani, V. Parathyroid hormone determination in ultrasound-guided fine needle aspirates allows the differentiation between thyroid and parathyroid lesions: our experience and review of the literature / V. Triggiani, F. Resta, V.A. Giagulli et al // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets*. – 2013. – Vol. 13 (4). – P. 351-358.

165. Van der Plas, W.Y. Diagnostic approach and treatment of primary hyperparathyroidism / W.Y. Van der Plas, M.E. Noltes, A.W. Schaeffers et al // *Ned Tijdschr Geneesk.* – 2017. – № 161. – D1870.

166. Van Udelsman, B. Surgery in primary hyperparathyroidism: extensive personal experience / B. Van Udelsman, R. Udelsman // *J. Clin. Densitom.* – 2013. – Vol. 16 (1). – P. 54-59.

167. Velayoudom-Cephise, F.L. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency / F.L. Velayoudom-Cephise, J.L. Wemeau // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2015. – Vol. 76 (2). – P. 153-162.

168. Williams, B.A. Surgical management of primary hyperparathyroidism in Canada / B.A. Williams, J.R. Trites, S.M. Taylor et al // *J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2014. – Vol. 1. – P. 43-44.

169. Wong, K.K. Parathyroid adenoma localization with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis / K.K. Wong, L.M. Fig, M.D. Gross et al // *Nucl Med Commun*. 2015. – Apr. – Vol. 36 (4). – P. 363-75.

170. Xu, S.Y. Percutaneous sonographically-guided radiofrequency ablation in the management of parathyroid adenoma / S.Y. Xu, Y. Wang, Q. Xie et al // *Singapore Med. J.* – 2013. – Vol. 54 (7). – P. 137-140.

171. Yeh M.W. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population / M.W. Yeh // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98 (3). – P. 1122-1129.

172. Yu, M.A. Safety and efficiency of microwave ablation for recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy: A retrospective pilot study / M.A. Yu, L. Yao, L. Zhang et al // Int. J. Hyperthermia. – 2016 – Vol. 32 (2). – P. 180-186.

173. Zarivchatskiĭ, M.F. Diagnostics and treatment of primary and secondary hyperparathyroidism / M.F. Zarivchatskiĭ, S.A. Denisov, S.A. Blinov et al // Vestn Khir Im I I Grek. 2013. –№ 172(6). – P. 56-8.

174. Zhao, L. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: Data from – 2000 to – 2010. – in a single clinical center / L. Zhao, J.M. Liu, X.Y. He et al // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98. – P. 721-728.

175. Zhao, J. Efficacy of ablation therapy for secondary hyperparathyroidism by ultrasound guided percutaneous thermoablation / J. Zhao, L. Qian, Y. Zu et al // Ultrasound. Med. Biol. – 2016. – Vol. 42 (5). – P. 1058-1065.