

УДК 616.441-008.64-07  
DOI 10.31612/2616-4868.2-5.2018.11

С.А. Шептуха

## ВДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»  
Державного управління справами, Київ, Україна

### Резюме

**Мета дослідження** – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих із первинним гіперпаратиреозом на тлі різноманітної хірургічної патології щитоподібної залози.

**Матеріал і методи.** Матеріалом дослідження стали результати аналізу клінічного матеріалу 6 193 пацієнтів, прооперованих із приводу різноманітних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) протягом 2006-2012 рр. За макетом дослідження 4 180 пацієнтів склали ретроспективну групу, 2 013 осіб – проспективну. У роботі використано загально клінічні, лабораторні, інструментальні методи обстеження, хірургічні методи лікування, статистичні методи обробки матеріалу.

**Результати.** Доведено, що за умов верхньо-нормальних показників іонізованого кальцію (С<sub>І</sub>С<sub>І</sub>) в крові (1,25-1,32 ммоль/л) візуально збільшені при щитоподібній залозі (ПЩЗ) вимагають видалення через високу ймовірність прихованого або не діагностованого на передопераційному етапі первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ). За результатами аналізу отриманих даних розроблено алгоритм передопераційного скринінгу ПГПТ. Він дозволив збільшити виявлення захворювання з 3,6% у ретроспективній групі до 5,9% у проспективній групі. У 9 із 4 180 (0,2%) раніше прооперованих на ЩЗ пацієнтів ретроспективної групи в подальшому розвинувся ПГПТ, що склало 6,0% від усіх виявлених за цей час випадків ПГПТ. У проспективній групі випадків рецидиву або персистенції ПГПТ не було. Найдоступнішим методом топічної діагностики пухлин ПЩЗ і патології ЩЗ залишається ультразвукова сонографія (чутливість 76%). Сцинтиграфія з <sup>99m</sup>Tc-MIBI дала можливість виявити та локалізувати патологічно змінену ПЩЗ у 81,5% випадків (44 із 54). Ефективність КТ шиї склала 71,2% (37 із 52 випадків). Оперативні втручання виконували з традиційного доступу за Кохером, мінікомірцеподібного або мінідоступу безпосередньо над пухлиною ПЩЗ. Доведено, що виконання симультанних операцій на ЩЗ і ПЩЗ обумовлюють високий ризик розвитку гіпокальціємії (83-92%).

**Висновок.** Скринінг гіперкальціємії суттєво підвищує ефективність передопераційної діагностики первинного гіперпаратиреозу серед пацієнтів із хірургічною патологією щитоподібної залози.

**Ключові слова:** первинний гіперпаратиреоз, прищитоподібні залози, захворювання щитоподібної залози, поєднана патологія, симультанні операції.

### ВСТУП

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) належать до найпоширенішої групи ендокринної патології, що виявляється в 40-60% населення та часто вимагає хірургічного втручання. Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) виявляється з частотою 3-5 на 1000

населення (серед жінок віком понад 50 років – у 2-3%) і також належить до найбільш масових ендокринних захворювань, що лікуються лише хірургічним шляхом. Поєднання ПГПТ і різних тиреоїдних захворювань може бути випадковим (із високим ступенем імовірності) і патогенетично пов'язаним і складає 1-5% у серіях хірургічних спостережень [2, 5, 6, 13].

Анатомічна близькість цих залоз полегшує ревізію прищитоподібних залоз (ПЩЗ) і виконання симультанних операційних втручань. Водночас не діагностований вчасно ПГПТ у пацієнтів, які підлягають хірургічному втручанню з приводу тиреоїдної патології, значно ускладнює подальшу діагностику захворювання та оперативні втручання на ПЩЗ внаслідок розвитку рубцевих змін, порушення топографії та значне погіршення умов для безкровної мобілізації органів шиї. Тривалий перебіг нелікованого гіперпаратиреозу призводить до незворотних змін у всіх органах і системах організму [1, 4, 7, 8].

Щорічно кількість оперативних втручань на ЩЗ має чітку тенденцію до зростання за рахунок широкого впровадження сонографії, поширеності тиреоїдної патології, постійного вдосконалення лабораторної та інструментальної діагностики [3, 10, 11].

Наразі в Україні не існує єдиного стандартного протоколу обстеження пацієнтів із хірургічною патологією ЩЗ і націленого пошуку можливої супутньої патології ПЩЗ. Пацієнтам, які готуються до операцій на ЩЗ, у ліпшому випадку досліджують рівень кальцію в крові та, дуже зрідка, вміст паратгормону (ПГ). Кальціурію та концентрацію вітаміну D у крові практично не визначають. За виявлення нормального рівня кальцію в крові інші дослідження найчастіше не проводять [6, 12]. Погіршує ситуацію виконання операцій у неспеціалізованих хірургічних закладах хірургами без достатнього специфічного досвіду та недооцінка ними варіативності клінічних форм і проявів ПГПТ.

Стандартне рутинне ультразвукове дослідження шиї, що є дуже поширеним, може виявити лише дуже збільшену ПЩЗ (понад 1 см). Але нерідко неможливо відрізнити вузли ЩЗ або збільшені лімфатичні вузли від аденоми чи гіперплазії ПЩЗ. Можливості діагностики за допомогою комп'ютерної томографії у візуалізації ПЩЗ досліджено недостатньо, а методика дискутується в літературі. Сцинтиграфія ПЩЗ із  $^{99m}\text{Tc}$ -метокси-ізобутил-ізонітрилом ( $^{99m}\text{Tc}$ -МІВІ) є досить специфічним методом візуалізації аденоми ПЩЗ за необхідності підтвердити локалізацію патологічної залози за наявності встановленого діагнозу ПГПТ перед запланованою операцією [1, 5].

Несподіваною клінічною ситуацією під час тиреоїдних втручань може бути неочікуване виявлення збільшеної ПЩЗ. А найбільшим викликом для хірурга є виявлення кількох збільшених ПЩЗ, надто у випадках, коли діагноз ПГПТ не встановлено на передопераційному етапі. Хірургічну тактику для таких випадків взагалі не розроблено [6, 8].

Неусунений ПГПТ вимагатиме в подальшому повторних оперативних втручань, які будуть набагато небезпечнішими через порушення природних анатомічних умов, рубцювання тощо. З іншого боку – необгрунтоване видалення однієї або більше нормально функціонуючих ПЩЗ призведе до зростання частоти та тяжкості поопераційного гіпаратиреозу, стала форма якого різко знижує якість життя хворих [2, 4, 10]. У більшості випадків візуально збільшені ПЩЗ є відображенням різноманітних проявів вторинного гіперпаратиреозу, що переважно пов'язано з дефіцитом вітаміну D, і не вимагають видалення лише на підставі візуальної оцінки хірургом. Проте поширення випадків нормокальціємічного варіанта ПГПТ ускладнює вибір вірного тактичного рішення в такій ситуації [4, 5, 9]. Саме тому пошук реальних інструментів для оцінки подібних клінічних ситуацій є актуальним аспектом ендокринної хірургії.

Після проведення оперативних втручань на ЩЗ одними з ускладнень є поопераційна гіпокальціємія та гіпаратиреоз. Їх клінічні прояви можуть суттєво посилюватися залежно від обсягу втручання на ПЩЗ. Даний аспект симультанних операцій залишається практично не дослідженим.

Отже, питання поєднаної патології ЩЗ і ПЩЗ, їх сучасної діагностики та адекватного лікування є вельми актуальним і далеким від вирішення, а тому вимагає наукової розробки.

**Мета дослідження** – підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів із ПГПТ на тлі різноманітної патології ЩЗ шляхом зниження ризику пропущених випадків ПГПТ, виконання неадекватних за обсягом оперативних втручань і зменшення частоти потенційних ускладнень, пов'язаних із затримкою діагнозу ПГПТ і повторними втручаннями в ділянці шиї.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження ґрунтується на клінічному матеріалі пацієнтів, яким проводили симультанне хірургічне лікування різних варіантів патології ЩЗ і ПГПТ протягом 2006–2012 рр. За дизайном робота складається з 3 частин: 1) ретроспективне дослідження результатів лікування пацієнтів із випадковим виявленням ПГПТ під час оперативних втручань на ЩЗ за період 2006–2010 рр., коли ще не було сформовано чіткої концепції запобігання недіагностованим випадкам ПГПТ; 2) проспективне дослідження групи хворих із хірургічною патологією ЩЗ, для яких проводили свідомий скринінг можливого ПГПТ із наступним застосуванням топічної діагностики та виконанням операцій про-

тягом 2011-2012 рр.; 3) окреме ретроспективне дослідження групи хворих із нормокальціємією, прооперованих із приводу різноманітної тиреоїдної патології, у яких під час операції було візуально виявлено 2-4 збільшених ПЩЗ.

Пацієнтам проводили стандартне загальноклінічне передопераційне лабораторне та інструментальне обстеження за протоколами підготовки до операцій із використанням загальної анестезії. Специфічними показниками, що впливають на вирішення поставлених завдань, були рівні ТТГ і кальцію (іонізованого або загального) в крові – їх визначали всім пацієнтам. У проспективній групі лабораторні дослідження за необхідністю доповнювали визначенням ПГ, Са<sup>++</sup>, Р, рівнів вітаміну D-25ОН, креатиніну та сечовини в крові, кальцію в добовій сечі на сучасному аналізаторному обладнанні.

Отримані результати обробляли на ПЕОМ за допомогою програми Excel XP для Windows із застосуванням методів варіаційної статистики: однофакторного дисперсійного аналізу множинних порівнянь, t-критерію Стьюдента за середніми величинами, кореляційно-регресійного аналізу, розрахунку критерію  $\chi^2$  для аналізу таблиць спряженості, критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Відмінності між порівнюваними величинами вважали вірогідними за  $p < 0,05$ . Критерій Стьюдента застосовували для рівномірного розподілу варіаційного ряду, Фішера – для нерівномірного.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За період 2006-2010 рр. виконано 4 180 операцій із приводу різноманітної тиреоїдної патології (багатовузловий зоб – БВЗ, дифузний токсичний зоб – ДТЗ, рак ЩЗ – РЩЗ, хронічний автоімунний тиреоїдит – ХАІТ). Серед них виявлено 149 випадків ПГПТ, які сформували ретроспективну групу та склали 3,6% від усіх втручань на ЩЗ. Найчастіше ПГПТ виявляли на тлі БВЗ і РЩЗ (66 і 74 випадки відповідно), рідше – на тлі ДТЗ (6 випадків) і ХАІТ (3 випадки). Аденоматозні зміни в ПЩЗ виявлено в 108 (72,5%) випадках, а гіперплазію – в 41 (27,5%). На підставі аналізу отриманих даних виникло припущення, що навіть такий досить високий відсоток поєднання тиреоїдної патології та ПГПТ не відображає справжньої картини без націленого пошуку захворювання на передопераційному етапі. Тому було запропоновано впровадити суцільний скринінг гіперпаратиреозу в хворих, яким плануються операції на ЩЗ, який би включав не лише визначення кальцію в крові, а ширший набір діагностичних критеріїв (серійне визначення ПГ, кальцію іонізованого та загального, фосфору, сечовини,

креатиніну, вітаміну D у крові, кальцію в добовій сечі) у випадках мінімальної підозри на наявність ПГПТ.

Результати наступного, проспективного етапу дослідження підтвердили це припущення та доцільність запропонованого діагностичного алгоритму. За 2011-2012 роки виконано 2 013 операцій із приводу різних захворювань ЩЗ, серед яких ПГПТ було виявлено у вірогідно більшої кількості хворих – у 118 (5,9%;  $p < 0,05$ ). Найчастіше ПГПТ виявляли на тлі БВЗ і РЩЗ (52 та 63 випадки відповідно), рідше – на тлі ДТЗ (1 випадок) і ХАІТ (2 випадки). Аденоматозні зміни в ПЩЗ виявлено в 95 (80,5%) випадках, гіперплазію – в 23 (19,5%). Зменшення частки гіперплазій ПЩЗ до середніх показників, що наводяться в літературі (15-20%), порівняно з ретроспективною групою говорить про більш ґрунтовний підхід до визнання необхідності видалення візуально збільшеної ПЩЗ, коли це збільшення відображає вторинний гіперфункціональний стан у відповідь на гіпокальціємію різного генезу.

Відповідно до завдання свідомого пошуку ПГПТ серед пацієнтів, яким планується операція з приводу захворювань ЩЗ, було проведено дослідження залежності основних критеріїв лабораторної діагностики гіперпаратиреозу – показників кальцію та ПГ у крові – від функціонального тиреоїдного стану. Відомо, що за наявності відхилень у гормональній активності ЩЗ можливо зростання або зменшення цих показників. Це може бути пов'язано з розвитком вторинного гіперпаратиреозу на тлі гіпотиреозу за рахунок порушення всмоктування кальцію в кишечнику, що призводить до підвищення рівня ПГ на тлі нормокальціємії та відсутності структурних змін у ПЩЗ.

Іншим варіантом є гіперкальціємія на тлі тиреотоксикозу за рахунок посилення резорбції кісток під впливом надлишку тироксину та сенсibiliзації рецепторів остеобластів до дії ПГ через збільшення їх кількості.

За наявності гіпотиреозу можливий розвиток як гіпо-, так і гіперкальціємії, причому остання може бути пов'язаною з пригніченням анаболічних процесів у кістковій тканині. Водночас набряк слизової тонкої кишки, зменшення синтезу вітаміну D у шкірі, печінці та нирках призводять до підвищення рівня ПГ у крові за рахунок пригнічення всмоктування кальцію в кишечнику.

Результати, наведені в таблиці 1, свідчать, що порушення функції ЩЗ можуть викликати зміни типових співвідношень Са<sup>++</sup> і ПГ, що у свою чергу ускладнює вчасну лабораторну діагностику ПГПТ.

**Функціональні відмінності рівнів  $Ca^{++}$  і ПГ  
у пацієнтів із різним гормональним статусом щитоподібної залози (n=320)**

Тиреоїдний статус	n (%)	Вміст $Ca^{++}$	% випадків підвищеного $Ca^{++}$	Вміст ПГ	% випадків підвищеного ПГ
Евтиреоз	230 (71,9)	1,17±0,12	2,4	46,4±12,3	16,5*
Тиреотоксикоз	64 (20)	1,26±0,08	15,3*	24,1±10,8	5,6*
Гіпотиреоз	26 (8,1)	1,09±0,06	1,4	59,8±14,5	26,3*

*Примітка:* випадки одночасного підвищення  $Ca^{++}$  і ПГ із цієї вибірки виключено; \* – вірогідна різниця між групами (p<0,05).

У таких випадках ідеальним рішенням буде відновлення евтиреозу на період щонайменше 1-2 місяці з подальшим контрольним обстеженням  $Ca^{++}$  і ПГ для підтвердження або виключення наявності ПГПТ.

Важливим етапом передопераційної діагностики ПГПТ після лабораторного підтвердження діагнозу або підозри на нього є візуалізація ПЩЗ, яка може суттєво плинати на хірургічну тактику – від вибору операційного доступу до послідовності ревізії місць розташування ПЩЗ і наполегливості в їх пошуку. Для проведення топічної діагностики всім пацієнтам проводили УЗД ЩЗ і місць анатомічної локалізації ПЩЗ із метою пошуку патологічних змін. У типових випадках поодинокі паратиреоїдні аденоми мають неправильну овоїдну форму, розміри 1-3 см, гіпоехогенну паренхіму з чіткими межами та посиленням внутрішньозалозистим кровотоком, розташована як правило позаду ЩЗ і відокремлена від неї тонким фасціальним прошарком. Як для аденоми, так і для гіперплазії характерною є дуже низька ехогенність, завжди нижча від такої ЩЗ. Їх ехоструктура є дрібнозернистою, часто абсолютно гомогенною. Виключенням можуть бути вторинні зміни (склероз, кальцифікати, крововиливи) на тлі тривало існуючих або злоякісних пухлин. Наявність гіперваскуляризації у виявленому утворенні за результатами доплеросонографії під час УЗД шиї суттєво збільшує ймовірність паратиреоїдної природи цієї пухлини.

За результатами дослідження у ретро- та проспективній групі візуалізація пухлин ПЩЗ за результатами УЗД склала 202 із 267 випадків ПГПТ (75,7%).

Найбільші перешкоди виявленню патологічно змінених ПЩЗ за допомогою УЗД становили виражена гіперпластична патологія ЩЗ (двобічний БВЗ, дифузний зоб із тиреотоксикозом або ХАІТ), ектопія пухлини ПЩЗ (у середостінні, ретротрахеальний простір, ділянку грудної клітки) або попередні оперативні втручання в ділянці шиї. У

таких умовах доцільним є проведення скінтиграфії з  $^{99m}Tc$ -МІВІ.

Для сканування використовували двофазний протокол, що ґрунтується на різній швидкості вимивання ізотопу з різних тканин. Статичні знімки виконували на 10-15-й, 60-й і 120-й хвилинах після внутрішньовенного введення радіофармацевтичного препарату (РФП). Сканування дало можливість локалізувати патологічно змінену ПЩЗ у 44 із 54 випадків (81,5%). Імовірними причинами неефективності методу в решті 10 випадках можуть бути: уповільнення вимивання РФП із тканини ЩЗ на тлі тиреотоксикозу або наявності двобічного БВЗ великих розмірів. Слід зауважити, що сканування з  $^{99m}Tc$ -МІВІ дало можливість на передопераційному етапі встановити локалізацію аденоми ПЩЗ у 4 пацієнтів з інтратиреоїдним їх розташуванням, в 1 пацієнта – з ретростернальним у тілі тимуса, в 2 хворих аденоми було розташовано позаду трахеї та в трахео-стравохідній борозні (рутинне УЗД давало негативні результати, використання доплеросонографії дало можливість виявити гіперваскуляризацію в цих зонах, що є диференційно-діагностичною ознакою аденоми ПЩЗ).

У випадку цілковитого збігу результатів УЗД із доплерографією та сканування з  $^{99m}Tc$ -МІВІ та відсутності інших протипоказань хірург може виконати операцію не традиційним доступом за Кохером, а з мінідоступу, безпосередньо над чітко локалізованою пухлиною.

Одним із додаткових методів топічної діагностики за неможливості візуалізації за допомогою УЗД або негативних результатів сканування з  $^{99m}Tc$ -МІВІ є комп'ютерна томографія. За великих розмірів пухлини можна оцінити її контури, вивчити структуру, наявність можливої інвазії в оточуючі органи та тканини, з'ясувати ступінь поширеності процесу. Контрастне посилення в ході КТ дає змогу оцінити органну належність кістозних утворень шиї (кіста ПЩЗ, брахіогенна або лімфогенна кіста шиї) та допомагає в диференцій-

ній діагностиці між пухлинами ЩЗ і лімфатичними вузлами шиї та середостіння. Крім того, пухлини ПЩЗ мають властивість до швидшого та посиленого накопичення контрастної рідини порівняно з оточуючими тканинами.

Під час обстеження пацієнтів у ретро- та проспективній групах необхідність у проведенні КТ виникла у 52 випадках для пацієнтів із гіперпластичною патологією ЩЗ, яка не давала можливості виявити патологічні зміни в ПЩЗ за допомогою УЗД, а результати сканування з  $^{99m}\text{Tc}$ -МІВІ були сумнівними. Ефективність цього обстеження склала 71,2% (37 із 52). КТ не дає можливості відиференціювати патологічно змінену ПЩЗ від збільшених лімфатичних вузлів шиї на тлі ХАІТ або метастатичного РЩЗ.

Комбіноване використання кількох візуалізаційних методик дає найліпші результати в передопераційному пошуку джерела рецидиву або персистенції ПГПТ, що співпадає з літературними даними.

Аналіз результатів запропонованого скринінгу та діагностики ПГПТ у пацієнтів, яким плануються операції на ЩЗ, дозволив скласти принципову схему-алгоритм лабораторно-інструментальних заходів для запобігання випадкам пропущеного (впродовж тиреоїдної операції) ПГПТ (рис. 1).

За умов лабораторного підтвердження діагнозу альтернативи операційному лікуванню не існує. Основною метою операції є видалення однієї (або кількох) гіперсекретуючих патологічно змінених ПЩЗ, що приводить до нормалізації кальцієвого гомеостазу. Наша думка збігається з авторитетними поглядами відомих фахівців світу, що такі операції мають виконувати лише досвідчені хірурги, які вільно орієнтуються в анатомії шиї, детально знають ембріологію ПЩЗ (допомагає в інтраопераційній локалізації пухлини) та їх атипове розташування. Найбільша відповідальність лягає на хірурга у випадку мультигландулярного ураження ПЩЗ або у випадках рецидиву чи персистенції захворювання.

Питання про вибір тактики оперативного втручання має вирішуватись індивідуально. Існує багато чинників, які можуть вплинути на обсяг операції та застосування того або іншого операційного доступу. Насамперед це чітка візуалізація поодинокі пухлини ПЩЗ і відсутність спадкового анамнезу (корелює з мультигландулярним ураженням), що дозволяє застосувати націлений мінідоступ. Не менш важливим є обстеження ЩЗ на предмет супутньої патології, яка вимагає хірургічного втручання, а також відсутність анатомічних перешкод для націленого втручання (рубцювання після попередніх втручань, запальні та інфільтративні процеси внаслідок тиреоїдиту).

Одним із варіантів є виконання операції з мінідоступу безпосередньо над патологічно зміненою ПЩЗ. Такий підхід можливий лише у випадку чіткої візуалізації пухлини та збігу результатів УЗД і сцинтиграфії, відсутність мультигландулярного ураження ПЩЗ і показань до операції на ЩЗ. Значними перевагами такого методу є мінімізація косметичного дефекту, мінімальні травматизація оточуючих органів і тканин й тривалість операції, швидке загоєння поопераційної рани. Недоліками операції є труднощі у візуалізації іншої ПЩЗ із цього ж боку та неможливість огляду ПЩЗ із протилежного боку, що може призвести до необхідності повторного втручання.

Виконання стандартної відкритої операції з доступом за Кохером є необхідним за наявності супутньої патології ЩЗ, що вимагає хірургічної корекції, пухлини ПЩЗ великих розмірів (надто з підозрою на рак), у повторному операційному втручанні, за відсутності чіткої локалізації на передопераційному етапі або за підозри на мультигландулярне ураження. Перевагами такого виду операції є можливість візуалізації всіх чотирьох ПЩЗ, проведення ревізії шиї на предмет вродженої або набутої ектопії ПЩЗ і проведення різноманітних втручань на ЩЗ. Недоліком порівняно з мініінвазивним методом є косметичні вади, збільшення операційного поля та триваліше загоєння поопераційної рани. Під час дослідження виконано 243 класичні операції з доступу за Кохером, 16 – із мінідоступу над візуалізованою аденомою ПЩЗ, 8 – із серединного мінідоступу за Кохером із ревізією обох нижніх ПЩЗ і можливістю експрес-біопсії вузлів ЩЗ.

Проведене дослідження показало необхідність ретельного передопераційного обстеження пацієнтів, яким плануються тиреоїдні втручання, на предмет дослідження функції ПЩЗ і можливих причин вторинного їх збільшення, таких як дефіцит вітаміну D і хронічна ниркова недостатність. Пацієнти з верхньонормальним рівнем кальцію в крові ( $\text{Ca}^{++}$  – 1,25-1,32 ммоль/л) потребують особливої уваги з точки зору високої ймовірності існування нормокальціємічного варіанта ПГПТ. У цій підгрупі корисним дослідженням для оцінки стану випадково виявлених візуально збільшених ПЩЗ є експрес-біопсія фрагмента залози для вирішення питання про доцільність її видалення. Під час операції виконували резекцію візуально зміненої ПЩЗ і проводили експрес-гістологічне дослідження видаленого фрагмента. За наявності гістологічного підтвердження патології (аденоми або гіперплазії) хірург приймав рішення про цілковите видалення цієї збільшеної ПЩЗ.

Наразі провідні дослідники вказують на користь і необхідність експрес-визначення ПГ у крові

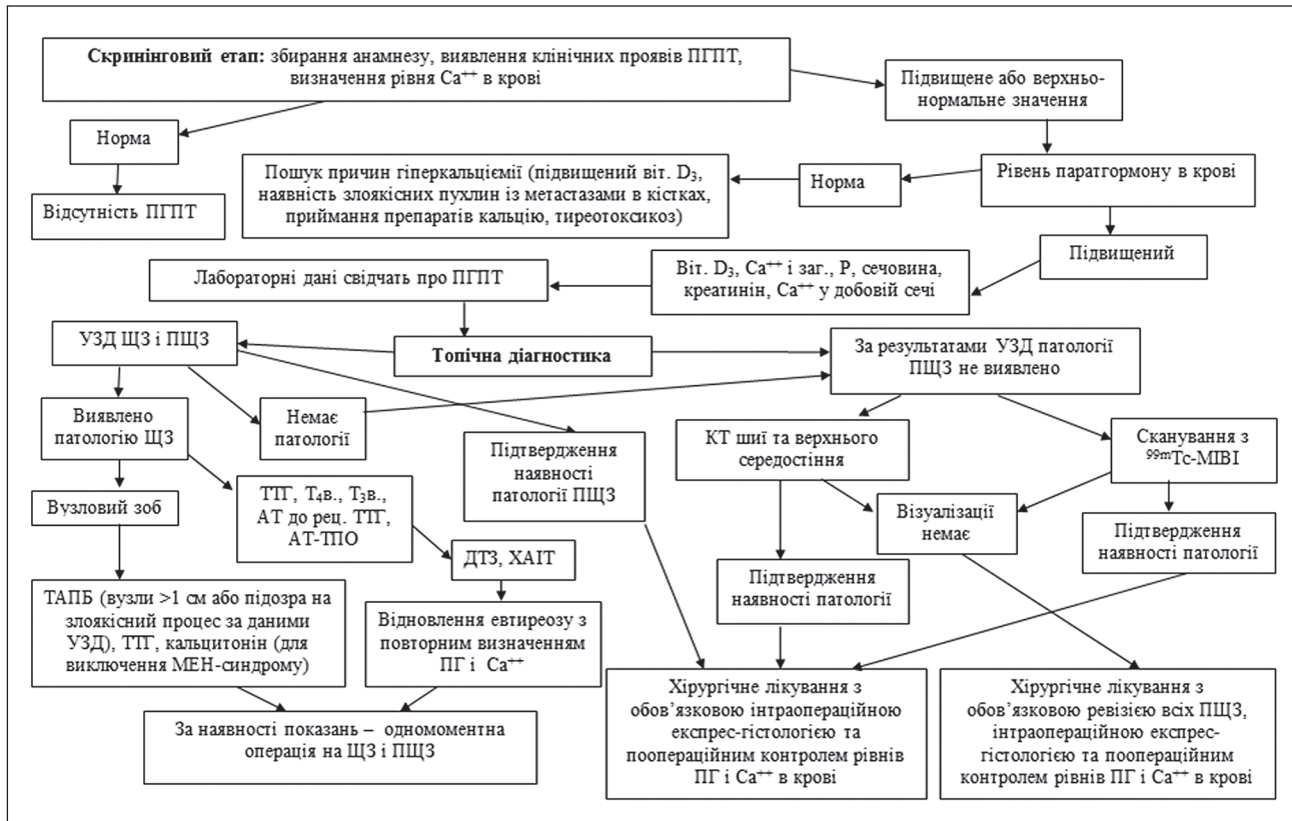


Рис. 1. Алгоритм обстеження пацієнтів.

напередодні та після видалення патологічної ПЩЗ. Рівень сироваткового ПГ після радикального видалення патологічно зміненої/змінених ПЩЗ має знизитись щонайменше на 50% від вихідного через 15 хвилин. Водночас такий шлях все одно не дає можливості оцінити необхідність видалення візуально зміненої залози без низки вихідних лабораторних тестів, що згадувалися вище. Під час роботи використовували метод швидкого поопераційного визначення ПГ після резекції однієї збільшеної залози за впевненості у наявному ПГПТ (через відсутність експрес-аналізатора ПГ): кров забирали за 30-60 хвилин по операції, а відповідь отримували через 6-12 годин, розуміючи, що цілком виключити ризик виконання первинно нерадикальної операції за таких умов неможливо. Тим не менше, випадків персистенції ПГПТ у цій групі хворих не спостерігалось.

За період подальшого спостереження впродовж 2013-2014 років серед пацієнтів, прооперованих 2011 і 2012 роками, випадків персистенції або рецидиву захворювання не виявлено.

Іншим специфічним ускладненням операцій на ЩЗ і ПЩЗ є поопераційна гіпокальціємія внаслідок ішемії або пошкодження ПЩЗ у ході тиреоїдних резекцій або через відносну атрофію «здорових» ПЩЗ після видалення гіперфункціонуючої залози

(паратиреоїдної аденоми). Зрозуміло, що одночасне виконання операції на ЩЗ і ПЩЗ може збільшити частоту та вираженість поопераційної гіпокальціємії. Натомість це питання практично не досліджувалось фахівцями. На ступінь і тривалість гіпокальціємії, на нашу думку, впливають обсяг операційного втручання на ЩЗ і ПЩЗ, виконання центральної дисекції шиї, наявність супутнього тиреотоксикозу або дефіциту вітаміну D.

За клінічними проявами гіпокальціємії після операції пацієнти розподілилися на 3 групи: 1) легка форма (безсимптомна, субклінічна): клінічно гіпокальціємія майже не проявляється, можливі слабо позитивні симптоми Труссо, Хвостека. Ca<sup>++</sup> і ПГ – на нижній межі норми. Тривалість замісної терапії (до нормалізації рівня Ca<sup>++</sup> у крові) – близько 1-2 тижнів. Розвивається, як правило, після видалення солітарної пухлини ПЩЗ, без втручання на ЩЗ або після іпсилатеральної гемитиреоїдектомії. Частота (за нашими даними) – 26,3%; 2) середньої тяжкості: є клінічні ознаки гіпокальціємії (парестезії в пальцях рук, носо-губного трикутника, судоми м'язів гомілки), позитивні симптоми Труссо, Хвостека. Рівень Ca<sup>++</sup> знижено помірно, ПГ – трохи менший від норми (10-16 пг/мл). Тривалість замісної – близько 2-6 тижнів, до нормалізації рівнів Ca<sup>++</sup> і ПГ у крові – близько 3-8 тижнів. Розвивається, як правило, після тиреоїдектомії з

центральною дисекцією ший (можливо ненавмисне видалення здорових ПЩЗ у ході широких центральних дирекцій із метастазуванням РЩЗ до лімфовузлів 6-ї групи) або контрлатеральної гемітиреоїдектомії та у разі видалення 1-2 патологічно змінених ПЩЗ. Частота – близько 63,2%; 3) тяжка форма: клінічні ознаки яскраво виражено (аж до розвитку «руки акушера»), різко позитивні симптоми Труссо, Хвостека, часті напади судом кінцівок, утруднення дихання. Пероральне приймання ліків комбінується з в/в введенням 10% розчинів кальцію хлориду або глюконату (3-7 днів по 40-120 мл на добу). Тривалість інтенсивної замісної терапії: до зникнення клінічних проявів – близько 2-4 тижнів, до нормалізації рівнів  $Ca^{++}$  і ПГ у крові – від 4-6 тижнів до кількох місяців. Розвивається, як правило, після видалення великої аденоми або раку чи кількох патологічно змінених ПЩЗ, за високих рівнів ПГ і  $Ca^{++}$  на передопераційному етапі та після виконання симультанної тотальної тиреоїдектомії. Частота складає близько 10,5%.

Важливим практичним клінічним доробком є отримані відомості про високу частоту поопераційної гіпокальціємії (83-92%), у т.ч. тяжкої (13-18%), у пацієнтів, яким виконували контрлатеральну (відносно видаленої ПЩЗ) гемітиреоїдектомію або тотальну тиреоїдектомію. Виявлені критерії прогнозу розвитку й тяжкості поопераційних гіпопаратиреозу та гіпокальціємії мають допомогти хірургам зосередитись на інтраопераційній профілактиці пошкоджень ПЩЗ і передбачувати несприятливий перебіг поопераційного періоду в пацієнтів із симультанним втручанням на цих ендокринних органах і застерегти від раннього виписування пацієнтів зі стаціонару.

Більшість хворих (91,3%) протягом перших 5-7 років регулярно (щонайменше 1-2 рази на рік) з'являлись у консультативну поліклініку для моніторингу виліковування у випадках РЩЗ, відсутності рецидиву за вузлового зоба, а також для добору адекватної замісної терапії за наявності поопераційного гіпотиреозу. Згідно з встановленими підходами до поопераційного моніторингу пацієнтів до переліку обов'язкових аналізів входить також дослідження рівня  $Ca^{++}$  у крові. За його результатами в процесі спостереження пацієнтів, оперованих 2006-2010 роками, виявлено 9 випадків ПГПТ, які в подальшому вимагали хірургічного лікування. З огляду на повільний ріст аденом ПЩЗ у переважній більшості випадків можна припустити, що відповідні морфологічні зміни в ПЩЗ (аденоми у 7 і гіперплазія у 2 хворих) вже існували на час первинної операції на ЩЗ у згаданий період, коли запропонований нами алгоритм скринінгу та діагностики ПГПТ на тлі захворювань ЩЗ ще не було впрова-

джено. Отже, можна вважати, що кількість «пропущених» (або персистуючих) випадків ПГПТ є не меншою від 9 з 4 180 прооперованих на ЩЗ пацієнтів – 0,2%. Це складає щонайменше 6% від усіх виявлених випадків ПГПТ у ретроспективній групі. Тобто, кожний 16-й випадок ПГПТ на тлі тиреоїдної хірургічної патології залишався нерозпізнаним.

Якщо порівняти ці цифри з відсутністю зареєстрованих випадків нерозпізнаного або персистуючого ПГПТ у проспективній групі пацієнтів, отримуємо цілком вірогідну різницю (0,2% проти 0%,  $p < 0,01$ ).

## ВИСНОВКИ

1. За результатами ретроспективного клінічного дослідження частота ПГПТ на тлі хірургічної патології ЩЗ складає 3,6%. Застосування цілеспрямованого передопераційного скринінгу сприяє вірогідному збільшенню частоти виявлення такої поєднаної ендокринної патології до 5,9%.
2. Найчастішою патогістологічною формою ПГПТ у поєднанні з патологією ЩЗ є спорадичний варіант захворювання, морфологічним субстратом якого є солітарна аденома однієї ПЩЗ – 80,5%, гіперплазія однієї або кількох залоз трапляється в 19,5% випадків за умов адекватного передопераційного лабораторного обстеження; найчастішими варіантами поєднаних із ПГПТ тиреоїдних захворювань є багатовузловий зоб і рак ЩЗ. Виявлення ПГПТ на тлі дифузного токсичного зоба є рідкістю.
3. Проведення скринінгу гіперкальціємії та підвищеного рівня сироваткового паратгормону як основних критеріїв і визначення концентрації фосфору, креатиніну, сечовини, лужної фосфатази, вітаміну D 25(OH) у крові та рівня добової екскреції кальцію із сечею як допоміжних критеріїв суттєво підвищує ефективність передопераційної діагностики ПГПТ і вибір адекватної тактики у випадках випадкового виявлення збільшених ПЩЗ під час тиреоїдних операцій.
4. Сонографія з доплерівським дослідженням дозволяє встановити локалізацію патологічної ПЩЗ у 87% випадків та є найбільш доступним й ефективним методом. Усі складні випадки непевної візуалізації за даними УЗД (із доплерографією) вимагають застосування сцинтиграфії з  $^{99m}Tc$ -MIBI та КТ із внутрішньовенним контрастуванням і серійними зрізами з часовим градієнтом.
5. Застосування розробленої діагностично-лікувальної тактики у разі випадкового візуального виявлення збільшення ПЩЗ, у тому числі мульт-

тигляндкулярного, заснованої на інтраопераційній експрес-біопсії найбільш гіперплазованої ПЩЗ, і врахування передопераційних критеріїв вторинного гіперпаратиреозу (дефіцит вітаміну

D, хронічна ниркова недостатність, мальабсорбція), дозволяють у переважній більшості випадків (91,3%) обрати вірний обсяг оперативного втручання на ПЩЗ.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вильховой С. О. Клинические проявления и диагностика первичного гиперпаратиреоза. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. ст. Запорізький державний медичний університет. 2006. № 17. С. 4–8.
2. Никоненко А.С., Загородний С.Н., Вильховой С. О., Доля О. С. Возможности диагностики и хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза. *Сучасні медичні технології*. 2013. № 3. С. 134–136.
3. Кеттайл В. М., Арки Р. А. Патофизиология эндокринной системы. 2009. С. 145–151.
4. Калинин А. П., Казанцева И. А., Котова И. В. Ошибки и трудности в хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза. *Анналы хирургии*. 2007. № 6. С. 5–7.
5. Никоненко А. С., Завгородний С. Н., Головкин Н. Г. Симультаные операции при хирургическом лечении больных с эндокринной патологией. *Сучасні медичні технології*. 2013. № 3. С. 137–139.
6. Черненко С. М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. Монография. Киев, 2011. 148 с.
7. Эндокринология. Национальное руководство / под редакцией Дедова И. И., Мельниченко Г.А. 2011. 218 с.
8. Bilezikian J. P., Khan A. A., Potts J. T. J. JR on behalf of the Third International workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International workshop. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94, № 2. P. 335–339.
9. Sousa A. A., Salles J. M. P., Soares J. M. A. Factors preditores para hipocalcemia pós-tireoidectomia. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2012. Vol. 39, № 6. P. 476–482.
10. Norman J., Lopez J., Politz D. Abandoning unilateral parathyroidectomy: Why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J. Am. Coll. Surg.* 2012. Vol. 214, № 3. P. 260–269.
11. Nasiri S., Soroush A., Hashemi A.P. Parathyroid adenoma localization. *Med. J. Islam Repub. Iran.* 2012. Vol. 26, 3. P. 103–109.
12. Simonds W. F., Weinstein L. S., Collins M. T. Sleeping parathyroid tumor: rapid hyperfunction after removal of the dominant tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, № 6. P. 1834–1841.
13. Sanjay Kalra, Manash P. Baruah, Rakesh Sahay, Kanishka Sawhney. The history of parathyroid endocrinology. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 17, № 2. P. 320–322.

## REFERENCES

1. Vilhovoy S. O. (2006) Klinicheskie proyavleniya i diagnostika pervichnogo giperparatireosa [Clinical manifestation and diagnosis of primary hyperparathyroidism]. Aktualni putannya farmaceutichnoyi ta medichnoyi nauky ta praktiku: zb. nauk. st. Zaporizhskuy derzhavnuy medichnuy universitet, Vup. 17, 4-8.
2. Nikonenko A. S., Zagorodniy S. N., Vilhovoy S. O., Dolya O. S. (2013). Vozmozhnosti diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya pervichnogo hiperparatireosa [Possibilities of diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism]. Suchasni medichni tehnologii, № 3, 134–136.
3. Kettayl V. M., Arki R. A. (2009). Patofiziologiya endocrinnoy sistemy. M., 145-151.
4. Kalinin A. P., Kazanceva I. A., Kotova I. V. (2007). Oshibki i trudnosti v hirurgicheskome lechenii pervichnogo hiperparatireosa [Errors and difficulties in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism]. Annaly hirurgii, № 6, 5–7.
5. Nikonenko A. S., Zagorodniy S. N., Golovkor N. G. (2013). Simultannie operacii pri hirurgicheskome lechenii bolnih s endocrinnoy patologiei [Simultaneous operations in the surgical treatment of patients with endocrine pathology]. Suchasni medichni tehnologii, № 3, 137–139.
6. Cherenko S.M. (2011). Pervichniy hiperparatireos: osnovy patogeneza, diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya [Primary hyperparathyroidism: the basics of pathogenesis, diagnosis and surgical treatment]. Monografiya, K., 148.
7. Endocrinologiya. (2011). Nacionalnoe rukovodstvo / pod redakciey I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. 218.
8. Bilezikian J. P., Khan A. A., Potts J. T. (2009). JR on behalf of the Third International workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 94, № 2, 335–339.
9. Sousa A.A., Salles J.M.P., Soares J.M.A. (2012). Factors preditores parahipocalcemia pós-tireoidectomia. *Rev. Col. Bras. Cir.*, Vol. 39, № 6, 476–482.
10. Norman J., Lopez J., Politz D. J. Am. (2012). Abandoning unilateral parathyroidectomy: Why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J. Am. Coll. Surg.* Vol. 214, № 3, 260–269.
11. Nasiri S., Soroush A., Hashemi A.P. (2012). Parathyroid adenoma localization. *Med. J. Islam Repub. Iran*, Vol. 26, № 3, 103–109.
12. Simonds W. F., Weinstein L. S., Collins M. T. (2012). Sleeping parathyroid tumor: rapid hyperfunction after removal of the dominant tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 97, № 6, 1834–1841.
13. Sanjay Kalra, Manash P. Baruah, Rakesh Sahay, Kanishka Sawhney. (2013). The history of parathyroid endocrinology. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, Vol. 17, № 2, 320–322.



*Резюме***УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****С.А. Шептуха**Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»  
Государственного управления делами, Киев, Украина

**Цель исследования** – повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне различной хирургической патологии щитовидной железы.

**Материал и методы.** Основой исследования стали результаты анализа клинического материала 6 193 пациентов, прооперированных по поводу различных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) на протяжении 2006-2012 гг. По макету исследования 4 180 пациентов составили ретроспективную группу, 2 013 пациентов – проспективную. В работе использованы общеклинические, инструментальные, лабораторные методы обследования, хирургические методы лечения, статистические методы обработки материала.

**Результаты.** Доказано что при верхне-нормальных показателях ионизированного кальция ( $Ca^{++}$ ) в крови (1,25-1,32 ммоль/л) визуально увеличенные паращитовидные железы (ПЩЖ) требуют удаления из-за высокой вероятности скрытого или недиагностированного на дооперационном этапе первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). По результатам анализа полученных данных разработан алгоритм дооперационного скрининга ПГПТ. Он позволил увеличить выявление заболевания с 3,6% в ретроспективной группе до 5,9% в проспективной. У 9 из 4 180 (0,2%) раньше прооперированных на ЩЖ пациентов ретроспективной группы при дальнейшем мониторинге развился ПГПТ, что составило 6,0% от всех выявленных за этот промежуток времени случаев ПГПТ. В проспективной группе случаев рецидива или персистенции ПГПТ не было. Самым доступным методом топической диагностики опухолей ПЩЖ и патологии ЩЖ остается ультразвуковая сонография (чувствительность 76%). Сцинтиграфия с  $^{99m}Tc$ -MIBI дала возможность выявить и локализовать патологически измененную ПЩЖ в 81,5% случаев (44 из 54). Эффективность КТ шеи составила 71,2% (37 из 52 случаев). Оперативные вмешательства выполнялись из традиционного доступа по Кохеру, миниворотникообразного или минидоступа непосредственно над опухолью ПЩЖ. Доказано что выполнение симультанных операций на ЩЖ и ПЩЖ обуславливает высокий риск развития гипокальциемии (83-92%).

**Вывод.** Скрининг гиперкальциемии существенно повышает эффективность передооперационной диагностики первичного гиперпаратиреоза среди пациентов с хирургической патологией щитовидной железы.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, паращитовидные железы, заболевания щитовидной железы, сочетанная патология, симультанные операции.

## *Summary*

### **IMPROVING OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH THYROID PATHOLOGY**

**S.A. Sheptukha**

State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»

State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

**The aim** of the study. Improving the effectiveness of diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism against a background of various surgical pathologies of the thyroid gland.

**Materials and methods.** The basis of the study was the results of the analysis of the clinical material of 6,193 patients operated on a variety of thyroid diseases during 2006-2012.

**Results.** According to the research model 4180 patients – retrospective group; 2013 persons – prospective group. It has been proved that the removal of increased PTG was needed because of the high probability of latent PHPT at upper-normal indices of ionized blood calcium (1.25-1.32 mmol/L). Algorithm of preoperative screening for PHPT allowed the significant increase in determining diseases (from 3.6% in the retrospective group within 2006-2010 years to 5.9% in the prospective group within 2011-2012 years) ( $p < 0.05$ ) according to the results of the 1st retrospective group. During this period of time, PHPT, composing 6% of all identified cases, was at least developed in 9 of 4180 (0.2%) patients who were underwent to thyroid surgery in the retrospective group. There were no cases of relapses or persistence of PHPT during follow-up in the prospective group ( $p < 0.05$ ). Sonography (sensitivity 76%) remains the most advisable method of topical diagnosis.  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi scintigraphy allowed to localize the pathologically changed PTG in 44 of 54 cases (81%). Necessity of neck computer tomography (72% sensitivity) was appeared in 52 cases. The choice of surgical approach was determined by results of topical diagnosis, comorbidity and previous thyroid interventions: Kocher standard incision, small medial incision or direct mini-incision over the parathyroid tumour. Simultaneous TG and PTG operations cause an increased risk of hypocalcemia (83-92%).

**Conclusions.** Hypercalcemia screening significantly increases the efficiency of preoperative diagnosis of primary hyperparathyroidism among patients with thyroid gland surgery.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, parathyroid glands, thyroid diseases, combined pathology, simultaneous surgery.

*Інформація про авторів знаходиться в редакції.  
Дата надходження до редакції 19.10.2018 р.*