

На правах рукописи

Слепухова Диана Витальевна

**Комплексный подход к хирургическому лечению больных с
вторичным гиперпаратиреозом, обусловленным хронической
почечной недостаточностью**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Диссертационная работа выполнена на кафедре хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Долидзе Давид Джонович

Официальные оппоненты:

Ветшев Петр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, советник по клинической и научной работе, кафедра хирургии с курсом хирургической эндокринологии, профессор кафедры

Щеголев Александр Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра госпитальной хирургии педиатрического факультета, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «14» мая 2025 года в «14» часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.06 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте: www.rmapo.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – эндокринопатия, в основе которой лежит избыточная продукция паратгормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ). ВГПТ – является одним из наиболее частых осложнений хронической болезни почек (ХБП) [Bozic M. et al., 2022]. Последняя представляет собой глобальную проблему всемирного здравоохранения с постоянно растущей заболеваемостью и высокой стоимостью лечения [Jha V. et al., 2023]. По данным авторов, ежегодные расходы на лечение пациента, получающего заместительную почечную терапию (ЗПТ) методом гемодиализа (ГД), составляет более 57 тысяч долларов, методом перитонеального диализа (ПАПД) – более 49 тысяч долларов. Ежегодные расходы на пациента с ВГПТ значительно выше в диализной популяции, в основном из-за лекарственного обеспечения и частоты госпитализаций в стационар [Barbuto S. et al., 2023].

Согласно регистру ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) распространенность ВГПТ в европейской популяции с критерием уровня ПТГ более 600 пг/мл составляет 14% случаев [Boenink R. et al., 2019]. По данным DOPPS, уровень ПТГ более 600 пг/мл зафиксирован в 18% диализной популяции США [Stirnadel-Farrant H.A., et al., 2019]. В Китае ВГПТ встречается несколько чаще: уровень ПТГ более 600 пг/мл наблюдается в 21% случаев [Wu Y., et al., 2022]. Наиболее часто уровень ПТГ более 600 пг/мл регистрировался в Российской Федерации – у 32% наблюдаемых, и практически не встречался в Японии – отмечен у 1% госпитализированных диализных пациентов [Cuzzolino M. et al., 2020].

В Российской Федерации ведущими являются клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек», последняя редакция которой выпущена в 2021 г. Отечественные специалисты рекомендуют поддерживать уровень ПТГ в диапазоне 150-300 пг/мл, верхней границей допустимого уровня ПТГ считается 600 пг/мл.

На основе клинических рекомендаций первая линия лечения – консервативная терапия. Несмотря на существующие лекарственные препараты у ряда пациентов при неэффективности медикаментозной терапии выполнение паратиреоидэктомии (ПТЭ) может быть единственным методом коррекции резистентного ГПТ [Steinl G.K. et al., 2024].

При лечении пациентов с тяжелым ВГПТ отсутствует единое мнение в выборе хирургической тактики [Dream S. et al., 2022]. К ожидаемым результатам можно отнести достижение целевых значений ПТГ, снижение частоты рецидива заболевания и профилактику развития стойкого гипопаратиреоза [Steinl G.K. et al., 2024]. Для достижения вышеуказанных задач предлагается несколько основных видов операций: субтотальная паратиреоидэктомия (СПТЭ) и тотальная паратиреоидэктомия (ТПТЭ) (с/без аутотрансплантации ОЩЖ) [Евменова Т. Д., Лямина Л. Г., 2019; Егшатын Л. В. и др., 2012; Жаркая А.В. и др., 2020; Новокшенов К.Ю. и др., 2019; Герасимчук Р.П. и др., 2020; Barreira C. E., Cernea C. R., 2022]. Следует отметить, наличие малого количества исследований, посвященных усовершенствованию хирургического лечения больных с ВГПТ.

Степень разработанности темы

В последние годы при изучении проблем лечения пациентов с ВГПТ, находящихся на ЗПТ, проведено большое количество исследований разных авторов [Л. В. Егшатын, 2012, Н. С. Кузнецова, 2019, Л. Я. Рожинская, 2020, Р. П. Герасимчук, 2020, F. F. Chou, 2021, Е. М. Мохова, 2022, S. Stracke, 2022, G. Sakman, 2023].

По данным выполненных работ результаты хирургического лечения больных с ВГПТ показывают недостаточную эффективность операции у этой сложной категории пациентов. При СПТЭ сохраняется высокой частота рецидива и персистенции ГПТ [Щеголев А.А., Ларин А.А., 2014; Ильичева Е.А. с соав., 2018; Lorenz K. et.al., 2018; Pitt S.C. et.al., 2019; Hiramitsu T. et.al., 2023]. При ТПТЭ с или без аутотрансплантации ОЩЖ чаще встречается стойкий тяжелый гипопаратиреоз, что значительно снижает качество жизни диализных пациентов и многократно повышает риск развития адинамической болезни костей [Lorenz K. et.al., 2018; Pitt S.C. et.al., 2019; Anderson K.Jr. et.al., 2022]. Следует отметить, ряд авторов считают, что частота рецидива, персистенции ГПТ, гипокальциемии после СПТЭ и ТПТЭ с АТ сопоставимы [Anderson K.Jr. et.al., 2022; Li C. et.al., 2023; Yuan Q. et.al., 2023]. Кроме того, отмечается высокая частота осложнений при хирургическом лечении больных с ВГПТ. Частота кровотечения в 1-ые сутки после операции встречается у 0,07-5% пациентов [Edafe O. et.al., 2020, Inabnet W.B. et.al., 2020], парез гортани – у 2,5-4,9%, раневая инфекция – у 5,2% наблюдаемых [Zhao S. et.al., 2022; Dream S. et.al., 2022],

Таким образом, остается нерешенным ряд задач, касающихся хирургического лечения больных с ВГПТ с выполнением оперативного вмешательства радикально и безопасно для этих пациентов. В связи с этим представляется необходимым и возможным проведение диссертационного исследования, посвященного усовершенствованию подходов при хирургическом лечении больных с ВГПТ.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения больных с ВГПТ с помощью комплексного применения усовершенствованных диагностических и лечебных методических подходов.

Задачи исследования

1. Определить значимость комплексного применения современных дооперационных методов топической диагностики для поиска измененных ОЦЖ у больных с ВГПТ.
2. Усовершенствовать методику хирургического лечения пациентов с ВГПТ для уменьшения частоты осложнений и рецидивирования патологического процесса, а также обеспечения возможности использования малоинвазивных УЗ-контролируемых способов деструкции ткани сохраненной ОЦЖ при необходимости.
3. Оптимизировать способ аутотрансплантации ОЦЖ при хирургическом лечении больных с ВГПТ.
4. Уточнить роль интраоперационного мониторинга уровня ПТГ в определении радикальности хирургического вмешательства у больных с ВГПТ.
5. Проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с ВГПТ при использовании различных способов оперативного вмешательства.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – 116 пациентов с ХБП 5 стадии и ВГПТ. Предмет исследования – разработка концепции персонифицированного хирургического лечения пациентов с ВГПТ и ХБП.

Научная новизна

Определена значимость комплексного применения ультразвукового исследования, мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием и радиоизотопных методов в топической диагностике измененных ОЦЖ у больных с ВГПТ.

Доказано, что предложенная методика операции у пациентов с ВГПТ, заключающаяся в выполнении прецизионной СПТЭ с удалением паратрахеальной клетчатки, резекцией верхних рогов тимуса, и перемещением фрагмента нижней наименее измененной ОЩЖ на сосудистой ножке в предгортанные мышцы с титановой меткой, обеспечивает необходимую безопасность и радикальность вмешательства.

Установлено, что аутотрансплантация фрагментов ОЩЖ пункционным способом в ткань щитовидной железы во время хирургического вмешательства обеспечивает наиболее раннее функционирование фрагментов ОЩЖ.

Определено, что мониторинг интраоперационного уровня ПТГ у больных с ВГПТ дает возможность подтвердить радикальность или констатировать вероятность персистенции и рецидива заболевания после операции.

Теоретическая и практическая значимость

Сформулирована научная идея субтотальной паратиреоидэктомии с перемещением фрагмента наименее измененной ОЩЖ сосудистой ножке, как эффективного и безопасного метода лечения больных с ВГПТ на фоне хронической болезни почек.

Разработана научная концепция индивидуального подхода к выбору объема хирургического вмешательства у пациентов с ВГПТ, путем применения комплекса дооперационной топической диагностики ОЩЖ и внедрения разработанной и научно обоснованной методики малотравматичной прецизионной субтотальной паратиреоидэктомии с удалением паратрахеальной клетчатки, резекцией тимуса и перемещением фрагмента нижней наименее измененной ОЩЖ на сосудистой ножке в предгортанные мышцы с титановой меткой.

Разработанный и внедренный в практику метод аутотрансплантации ОЩЖ пункционным введением ее фрагментов в долю щитовидной железы, позволяет обеспечить ранее функционирование паратиреоидной ткани, что значительно улучшает отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с ВГПТ, и может являться операцией выбора.

Полученные результаты диссертационной работы сформировали основу для проведения последующих исследований, направленных на изучение новых методов обследования и лечения больных с ВГПТ.

Практическая значимость диссертационной работы подтверждается двумя патентами на изобретение: ««Способ хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза», №2810945 от 09.01.2024 г., и «Способ лечения послеоперационного гипопаратиреоза после оперативного вмешательства у больных с вторичным гиперпаратиреозом», №2817205 от 11.04.2024 г.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Диссертация выполнена в соответствии с принципами научного исследования. Этапы настоящей работы соответствуют поставленным задачам, в ней соблюдена схема научного исследования. В работе сочетаются методологии качественных и количественных исследований. Диссертация выполнена в дизайне ретро- и проспективного одноцентрового выборочного исследования с использованием аналитических, клинических и статистических методов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Доказано, что предложенный способ прецизионной субтотальной паратиреоидэктомии с удалением паратрахеальной клетчатки, резекцией верхних рогов тимуса, и перемещением фрагмента нижней наименее измененной ОЩЖ на сосудистой ножке в предгортанные мышцы с титановой меткой у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом позволяет улучшить радикальность и безопасность хирургического вмешательства. Разработанный метод дает возможность применения малоинвазивных УЗ-контролируемых хирургических способов деструкции перемещенной или трансплантированной ткани ОЩЖ при рецидиве и персистенции гиперпаратиреоза.

2. Доказано, что разработанный метод аутотрансплантации фрагментов ОЩЖ в тиреоидную долю во время вынужденной паратиреоидэктомии может обеспечить ранее восстановление кальциево-фосфорного обмена с улучшением качества жизни этих пациентов.

3. Уточнено, что определение интраоперационного уровня паратгормона у больных с вторичным гиперпаратиреозом дает возможность подтвердить радикальность или констатировать вероятность персистенции и рецидива заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Значимость результатов исследования обеспечиваются репрезентативным и достаточным объемом выборки исследуемых больных (116 пациентов ХБП и ВГПТ). Достоверность полученных результатов подтверждается применением современных методик сбора и обработки информации, сертифицированного оборудования, обоснованных методов статистического анализа.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол заседания № 16 от 30 ноября 2021 года).

Основные положения диссертации представлены на заседании сотрудников кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 22.08.2024 года (протокол № 37 от 22.08.2024 года).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIII конференции Молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное реальное» (Москва, 2022г.), на онлайн-конференции «Трансляционная медицина. Конференция молодых ученых» (Москва, 2023г.), на Всероссийской научно-практической конференции «Огни столицы. Современные возможности нефрологии 2023». (Москва, 2023г.), на XV Съезде Общероссийской общественной организации «Российское Общество хирургов» и IX Конгрессе Московских хирургов (Москва, 2023г.), на Всероссийской научно-практической конференции «Огни столицы. Современные возможности нефрологии 2024». (Москва, 2024г.).

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты исследования, основные положения и рекомендации диссертационной работы внедрены и реализуются в практической деятельности отделения общей онкологии работу ГБУЗ Московского многопрофильного научно-практического центра имени С.П. Боткина Департамента Здравоохранения города Москвы (акт внедрения от 16 августа 2024 года).

Полученные в результате диссертационного исследования данные используются в учебно-педагогической работе кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 16 августа 2024 года). Основные результаты, положения и выводы диссертации используются в лекционных курсах на циклах повышения квалификации «Хирургия» и «Хирургия щитовидной и околощитовидной желез». Новые научные данные, касающиеся

вопросов хирургического лечения больных с ВГПТ, включены в профессиональную образовательную программу ординатуры по специальности «Хирургия».

Личный вклад автора

Автором лично проведен анализ научной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования и была обоснована ее актуальность. На основании проведенного анализа были сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Автор принимал непосредственное участие в проведении обследования, хирургического вмешательства, послеоперационном лечении и наблюдении всех пациентов. Сбор и анализ полученных данных проведенного исследования, обобщение результатов работы полностью выполнены автором. Подготовил публикации по теме данного диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 3.1.9. «Хирургия» в данном научном исследовании разработаны теоретические и практические положения и подходы, важные для развития хирургии эндокринных органов, а именно: на основании собственных исследований разработаны, научно обоснованы и внедрены методические подходы к оперативному лечению пациентов с ВГПТ и ХБП 5 ст., позволяющие улучшить результаты хирургической коррекции ГПТ этой тяжелой коморбидной категории больных. Работа соответствует пункту 4 области исследования «экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» специальности 3.1.9. «Хирургия» (медицинские науки).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 – в центральных рецензируемых научно-практических журналах, рекомендованных ВАК для представления основных научных результатов диссертации. Получено 2 патента на изобретения: от 09.01.2024 г. №2810945 (Способ хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза), от 11.04.2024 г. №2817205 (Способ лечения послеоперационного гипопаратиреоза после оперативного вмешательства у больных с вторичным гиперпаратиреозом).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах печатного текста. Включает введение, 4 главы (обзор литературы, описание материала

и методов исследования, собственные результаты обследования и лечения пациентов с ВГПТ, их обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы из 120 источников: 34 отечественных и 86 зарубежных. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 44 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 116 пациентов с ХБП 5 ст. и лабораторно установленным ВГПТ, которые находились на обследовании и лечении в хирургической клинике ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ в период с 2011 г. по 2023 г. Все пациенты получали ЗПТ в специализированных нефрологических диализных центрах Москвы и Московской области. Больные были разделены на 2 группы.

Критерии включения: возраст пациента более 18 лет, подтвержденная терминальная стадия почечной недостаточности, персистирующее повышение уровня ПТГ выше 600 пг/мл, неэффективность или непереносимость медикаментозной терапии, информированное согласие на участие в письменной форме

Критерии не включения: операционно-анестезиологический риск IV категории, пациенты с ВГПТ, которым не показано оперативное лечение (уровень ПТГ менее 600 мг/мл, эффективность проводимой консервативной терапии, отсутствие визуализируемых ОЩЖ).

Характеристика больных первой группы (2011-2021 гг.)

I группа состояла из 85 (73,3%) пациентов с ВГПТ, которые проходили амбулаторное и стационарное лечение в ГКБ им. С.П. Боткина в период с 2011 г. по 2021 г. Всем пациентам этой группы под эндотрахеальным наркозом выполнены традиционные хирургические вмешательства с визуализацией и выделением возвратных гортанных нервов, без удаления ткани ЩЖ. По объему выполненного вмешательства пациенты были разделены на две подгруппы. В Ia подгруппе 58 (68,2%) больным была выполнена СПТЭ, а в Ib подгруппе 27 (31,8%) пациентам – ТПТЭ с АТ фрагментов ОЩЖ в плече-лучевую мышцу.

Соотношение мужчин и женщин в I группе было примерно одинаковым — 47,1% и 52,9% соответственно. Средний возраст больных был $49,2 \pm 15,9$ лет. Средняя продолжительность ЗПТ составила $4,4 \pm 4,1$ года. В качестве метода ЗПТ у 9,4% применяли

перитониальный диализ (ПАПД), у 90,6% – программный гемодиализ (ПГД). Средние значения основных показателей минерально-костного обмена у пациентов I группы были следующие: ПТГ – $1100,2 \pm 502,7$ пг/мл [536; 2500], кальций скорректированный на альбумин ($Ca_{\text{скор.}}$) – $2,25 \pm 0,23$ ммоль/л [1,94; 3,34], фосфор (P) – $1,78 \pm 0,76$ ммоль/л [1,02; 2,96].

При анализе данных не было выявлено взаимосвязи между исходным уровнем ПТГ и возрастом ($p=0.65$), длительностью ЗПТ ($p=0.88$) и биохимическими показателями ($p=0.56$) у больных I группы.

За период наблюдения (54 месяца) 12 пациентам выполнена трансплантация почки.

Характеристика второй группы (2021-2023 гг.)

II группа состояла из 31 (26,7%) пациента с ВГПТ, которые находились на стационарном лечении и были оперированы в ГКБ им. С.П. Боткина в период с декабря 2021 г. по декабрь 2023 г. При лечении пациентов II группы была использована методика хирургического лечения, разработанная в клинике им. С.П. Боткина. Всем пациентам этой группы хирургические вмешательства выполнены под эндотрахеальным наркозом по предложенной методике, без удаления ткани ЩЖ. По объему выполненного вмешательства пациенты были разделены на две подгруппы. Во IIа подгруппу вошли 28 (90,3%) пациентов, которым была выполнена малотравматичная прецизионная СПТЭ с удалением паратрахеальной клетчатки, резекцией тимуса и перемещением участка нижней наименее измененной ОЩЖ на сосудистой ножке в предгортанные мышцы с титановой меткой. Во IIб подгруппу вошли 3 (9,7%) пациента, которым была выполнена малотравматичная прецизионная ТПТЭ с удалением паратрахеальной клетчатки, резекцией тимуса и одномоментной АТ фрагментов наименее измененной верхней ОЩЖ в ткань ЩЖ.

Средний возраст больных составил $52,2 \pm 28,8$ года, причем преобладали пациенты зрелого и среднего возраста. Из всех больных, 13 (41,9%) были мужчины, 18 (58,1%) – женщины. Средняя продолжительность ЗПТ составила $6,5 \pm 5,6$ лет. У 2 (6,5%) пациентов ЗПТ осуществлялось методом ПАПД, у 29 (93,5%) – методом ПГД. Средние значения основных показателей минерально-костного обмена у пациентов II группы были следующие: уровень ПТГ

составил $1441,6 \pm 697,7$ пг/мл [504; 3007], $\text{Ca}_{\text{скор.}}$ $2,34 \pm 0,19$ ммоль/л [2,04; 3,42], P $1,71 \pm 0,43$ ммоль/л [1,07; 3,06].

При анализе данных у больных II группы не было выявлено взаимосвязи между исходным уровнем ПТГ и возрастом ($p=0.65$), продолжительностью ЗПТ ($p=0.88$) и биохимическими показателями ($p=0.56$).

За период наблюдения (24 месяца) 6 пациентам выполнена трансплантация почки.

Методы исследований

Лабораторная диагностика

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось обследование согласно стандарту оказания медицинской помощи взрослому населению в городе Москве. Стандартными методами лабораторной диагностики являлись общеклинические и биохимические анализы крови, оценка основных параметров свертывающей системы крови, ПТГ определяли с использованием радиоиммунологического метода (единица измерения – пг/мл). Лабораторные исследования проводили на базе клинической лаборатории ГКБ им. С.П. Боткина на анализаторах «Hitachi 902», «OLYMPIC 3000», «Metrolab 1600 DR», SE-9000 фирмы «Sysmex».

Инструментальные методы

УЗИ ЩЖ и ОЩЖ проводилось с использованием ультразвуковой системы «Logiq-500» «General Electrics» (США), с частотой линейного датчика 10 МГц. КТ выполнялась на компьютерном томографе Toshiba Aquillion-64, с толщиной среза 0,5 мм, в нативную, артериальную и венозную фазы. Радиоизотопные исследования (РИ) (сцинтиграфия ОЩЖ и однофотонная эмиссионная компьютерная томография) проводили с применением $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -технетрила.

В I группе УЗИ ОЩЖ было выполнено всем пациентам, КТ – 8 (9,4%), РИ – 19 (22,4%) больным.

Во II группе всем пациентам до операции проведен комплекс визуализирующих методов исследования (УЗИ+КТ+РИ).

Показаниями для проведения хирургического вмешательства были: стойкое повышение уровня ПТГ в сыворотке крови (более 600 пг/мл), неэффективность консервативной терапии в течение не менее 6 месяцев, непереносимость кальцимиметиков, тяжелые биомеханические нарушения со стороны костной системы, распространенная сосудистая кальцификация.

Методика и особенности выполнения усовершенствованного способа оперативного вмешательства у больных с ВГПТ

Доступ к железам осуществляли воротниковым разрезом на передней поверхности шеи, без пересечения предгортанных мышц. Длину разреза и расстояние доступа от яремной вырезки грудины планировали индивидуально с учетом размера ЩЖ и увеличенных ОЩЖ, их расположения, подвижности, консистенции и эластичности кожи. Длина разреза в среднем составляла 6-7 см. Далее для создания смещаемого доступа кожу вместе с поверхностной фасцией и подкожной мышцей отсепаровывали на протяжении до достижения необходимого уровня мобильности (Рис. 1а). Для защиты кожи вокруг операционной раны от механических и термических повреждений применяли специальный латексно-марлевой обклад (Рис. 1б).

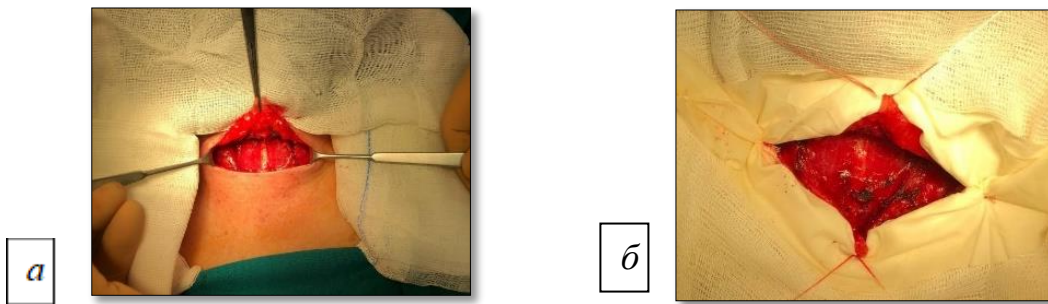


Рис. 1 – этап отсепаровки кожно-жирового-платизменного доступа для обеспечения мобильности и доступа к ОЩЖ (а), вид операционной раны после фиксирования защитного обклада (б).

С целью уточнения анатомических ориентиров в первую очередь освобождалась передняя поверхность гортани. В последующем полностью обнажались правая и левая доли ЩЖ. Сосуды последней сохранялись. Доступ к паратрахеальной области для адекватного поиска ОЩЖ обеспечивался путем отведения доли ЩЖ медиально. Для этого верхний и нижний полюса прошивали атравматичной иглой с лигатурой USP 2-0 (Рисунок 2а).

С целью визуальной оценки увеличенных ОЩЖ проводилась ревизия паратрахеального пространства. В первую очередь определяли локализацию всех ОЩЖ. В тех случаях, когда ОЩЖ была минимально или не изменена и требовала дифференциации от жировой клетчатки, применялся «стресс-тест». Последний основан на чувствительности ОЩЖ к гипоксии и травматизации. Производилось легкое «поглаживание» (4-6 раз) кончиком хирургического инструмента по образованию, требующему

идентификации. При наличии ОЦЖ через 2-4 мин проводилась оценка цвета образования и гиперемии с инъекцией сосудов на его поверхности. В сложных ситуациях применяли методы визуализации ОЦЖ с применением 5-аминолевуленовой кислоты (5-АЛК) и с индоцианином зеленым. Далее визуально устанавливали и выбирали макроскопически минимально измененную ОЦЖ (Рис. 2б).

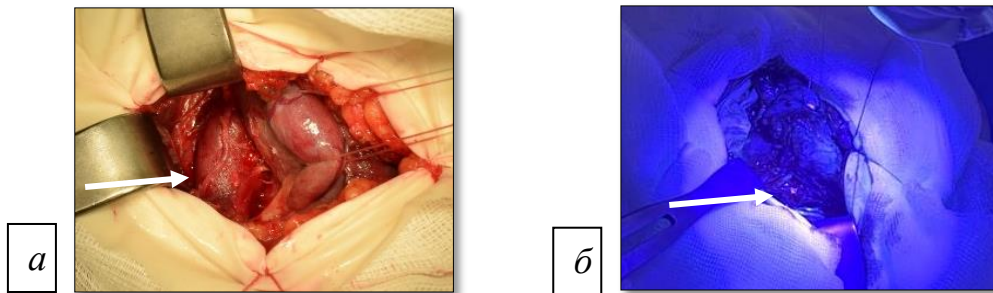


Рис. 2 – этап отведения доли ЩЖ при операции предложенным способом, ОЦЖ (указана стрелкой) (а), вид операционной области при применении методов фотодинамической визуализации ОЦЖ (указана стрелкой) (б).

Если минимально измененная была нижняя ОЦЖ, то выполнялось ее прецизионное выделение с сосудистой ножкой с использованием микрохирургического инструментария и увеличительных приборов.

Важной частью операции являлась атравматичная визуализация на всем протяжении возвратного гортанного нерва. Выделение гортанного нерва производилось сверху вниз, начиная с точки входа нерва в гортань с применением переменного нейромониторинга (Рис. 3б). Далее выполнялось удаление паратрахеальной клетчатки вместе с ОЦЖ. Границами удаления клетчатки являлись: наружная – сонная артерия, внутренняя – трахея, верхняя – перпендикулярная линия, проходящая по верхнему краю щитовидного хряща, нижняя – ключица и вилочковая железа. Клетчатка удалялась сверху вниз с использованием прецизионного подхода и применением микрохирургического инструментария. Выполнялась резекция верхних рогов тимуса (Рис. 3а). При этом учитывалась возможность атипичной локализации ОЦЖ (параэзофагиальное, интратериоидное расположение, а также в

сосудисто-нервном пучке, на вертебральной фасции и в грудной клетке).

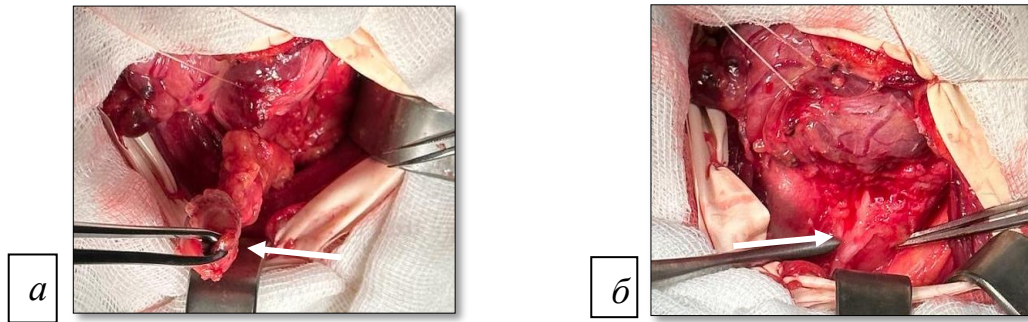


Рис. 3 – этап удаления паратрахеальной клетчатки с аденомой нижней ОЩЖ (ОЩЖ указана стрелкой) (а), этап визуализации возвратного гортанного нерва (указан стрелкой) (б).

После удаления клетчатки, резекции верхних рогов тимуса и удаления ОЩЖ, кроме выбранного для перемещения минимально измененного эпителиального тельца. Последний резецировался: 1/3 направляли на гистологическое исследование и 2/3 ткани ОЩЖ перемещали в сформированное «окно» грудинно-щитовидной мышцы, размерами 1,0х0,5 см. Фрагмент ОЩЖ фиксировали к мышце атравматичной иглой рассасывающимся материалом (5/0-6/0) двумя узловыми швами. Железу маркировали титановой меткой для облегчения ее идентификации при повторных вмешательствах в случае рецидива.

Если не удавалось сохранить фрагмент нижней ОЩЖ (недостаточная длина сосудистой ножки) или наименее измененной оказалась верхняя, производилась ТПТЭ и одномоментная аутотрансплантация фрагментов минимально измененной ОЩЖ в тиреоидную долю пункционным методом (Патент на изобретение №2817205). Аутотрансплантация производилась следующим образом. С помощью скальпеля №15 наименее измененная ОЩЖ фрагментировалась. 1/3 железы направляли на гистологическое исследование для исключения аденомы и злокачественного процесса, 2/3 железы рассекали на фрагменты размерами менее 5 мм и погружали в охлажденный до 4 – 8 °С физиологический раствор хлорида натрия (Рис. 4а). Затем 1 – 2 мл полученной взвеси под визуальным контролем вводили в неизмененную долю ЩЖ при помощи инсулинового шприца и инъекционной иглы размером 18G. Местом перемещения выбирали хорошо васкуляризированную,

доступную для эхоскопии часть доли ЩЖ, чаще всего – граница между средней и нижней третью тиреоидной доли (Рис. 4б).

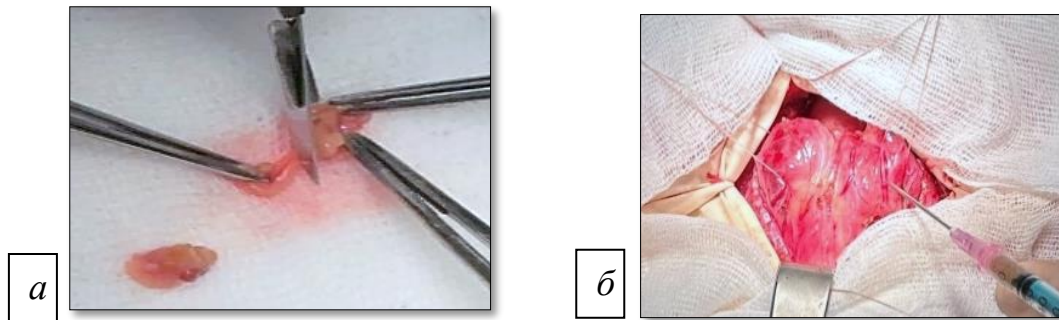


Рис. 4 – этап фрагментации минимально измененной ОЩЖ (а); этап введения фрагментов ОЩЖ под визуальным контролем в тиреоидную долю (б).

После операции в ложе удаленной клетчатки устанавливали силиконовые дренажи с вакуум-аспирацией выведенные через боковую поверхность шеи. Для максимального косметического эффекта закрытие раны выполняли послойно с минимальным нарушением трофики кожи внутрикожным швом нитью не более USP 6-0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Оценка возможностей комплексной диагностики измененных ОЩЖ у пациентов с ВГПТ

Для оценки возможностей комплексного применения УЗИ, КТ и РИ в топической диагностике ОЩЖ были изучены результаты исследований ОЩЖ у пациентов I и II групп.

В I группе по данным УЗИ у пациентов I группы было выявлено 69 (35,6%) измененных ОЩЖ, по данным КТ – 21 (10,8%), по данным РИ – 25 (12,9%). Во II группе по данным УЗИ было выявлено 102 измененных ОЩЖ, по КТ – 71 ОЩЖ, по РИ – 33 гиперактивных ОЩЖ. У 1 (3,2%) пациента при КТ и СЦГ выявлена атипично расположенная ОЩЖ в верхнем отделе переднего средостения.

Оценка возможностей комплексного применения современных методов дооперационной топической диагностики при ВГПТ была осуществлена на основании сравнения чувствительности и специфичности различных визуализирующих методов (Табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика методов дооперационной
топической диагностики во II группе**

Метод исследования	Показатель	
	Чувствительность	Специфичность
УЗИ	85,7%	42,9%
КТ	71,1%	75,0%
РИ	26,6%	100%
УЗИ+КТ	89,3%	44,4%
УЗИ+РИ	87,3%	50%
КТ+РИ	72,4%	66,7%
УЗИ+КТ+РИ	98,4%	80%

Исходя из полученных результатов, проведенное исследование показывает необходимость применения при обследовании пациентов с ВГПТ всех 3 способов инструментальной диагностики (УЗИ+КТ+РИ).

2. Результаты хирургического лечения пациентов I группы

В подавляющем большинстве случаев в группе пациентов выполнялась СПТЭ (58 (68,2%) пациентов), реже ТПТЭ с АТ в мышцы предплечья (27 (31,8%) больных).

Таблица 2

**Характеристики минерального обмена у пациентов I группы
после операции**

Показатель	Подгруппа		I группа	p
	Ia	Ib		
Са _{скор.} , ммоль/л	1,9±0,2	1,85±0,2	1,89±0,2	p < 0.001
P, ммоль/л	1,56±0,49	1,38±0,34	1,17±0,36	p < 0.01
ПТГ, пг/мл	316,2±358,5	252,34±221,05	257,8±320,4	p < 0.001

В I группе уровень ПТГ сразу после операции снизился на 77%. При сравнении подгрупп отмечено, что у пациентов Ia подгруппы были выше уровни ПТГ, кальция и фосфатов в сыворотке по

сравнению с пациентами Ib подгруппы (Табл. 2). Послеоперационный гипопаратиреоз с уровнем ПТГ ниже 100 пг/мл после операции отмечался в 47,1% (40 больных), а высокие показатели ПТГ (более 300 пг/мл) были выявлены у 21 (36,2%) пациента.

Частота специфических послеоперационных осложнений в I группе составила 23,5% (20 наблюдений) (рисунок 5).

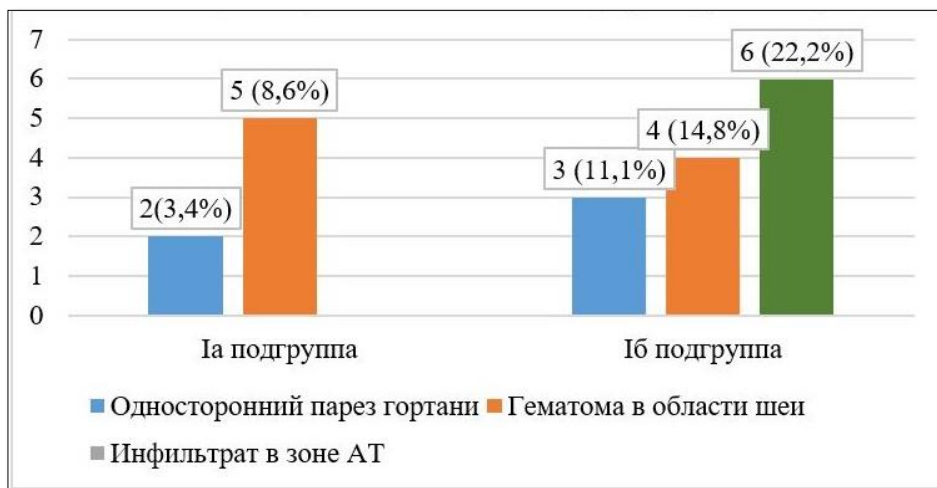


Рис. 5. Частота осложнений у пациентов I группы.

В Ia подгруппе парез гортани встречался реже, чем в Ib, однако чаще наблюдалось развитие гематомы в области шеи, которое не требовало повторного оперативного вмешательства. В Ib подгруппе чаще регистрировались такие осложнения как парез гортани и инфильтрация в зоне АТ на предплечье. Статистически значимых различий между подгруппами получено не было ($p > 0.05$).

Следует отметить, что при анализе гистологического исследования у пациентов I группы диффузно-узловая гиперплазия была выявлена у 12 (14,1%) больных, узловая – у 7 (8,2%), и аденомы ОЩЖ – у 66 (77,4%) пациентов.

Отдаленные результаты лечения пациентов в I группе были прослежены в сроки до 54 месяцев. В Ia подгруппе пациентов, которым была выполнена СПТЭ, частота персистирующего течения ГПТ составила 8,6% (5 больных). В Ib подгруппе пациентов, которым была выполнена ТПТЭ, персистенции ГПТ зафиксировано не было.

Рецидив заболевания в I группе был зафиксирован в период от 7 до 18 месяцев у 9 (10,6%) пациентов. Из них, в Ia подгруппе у 7 (77,8%) больных, в Ib подгруппе – у 2 (22,2%). Этим больным была

начата консервативная терапия, без должного эффекта. В связи с этим им были проведены повторные оперативные вмешательства.

Стойкий гипопаратиреоз с уровнем ПТГ ниже 100 пг/мл после операции через 12 месяцев отмечался у 21 (24,7%) пациента: в 8 (38,1%) случаях в Ia подгруппе, у 13 (61,9%) наблюдаемых в Ib подгруппы. Гипокальциемия через 12 месяцев отмечалась у 29 (34,1%) больных (у 15 (51,7%) в Ia подгруппе, у 14 (48,8%) в Ib подгруппе).

3. Результаты хирургического лечения пациентов II группы

В качестве критерия эффективности оперативного лечения во всех случаях была использована методика определения интраоперационного уровня ПТГ (иоПТГ). Забор крови для исследования проводился до начала операции (до разреза), через 15, 30, 60, 90 минут после удаления измененных ОЩЖ. В таблице 3 представлены средние значения уровня иоПТГ у пациентов II группы.

Таблица 3

Мониторинг интраоперационного уровня ПТГ во II группе

Время забора крови	Ia подгруппа		Ib подгруппа	
	ПТГ, пг/мл	p	ПТГ, пг/мл	p
До начала операции	1349,1±136,32	p = 0,000001	1493,3±260,5	p = 0,1
Через 15 минут	312,53±56,7	p = 0,000008	526,0±353,1	p = 0,66
Через 30 минут	120,8±29,8	p = 0,000389	51,2±6,9	p = 0,48
Через 60 минут	38,1±7,3	p = 0,000016	35,4±2,9	p = 0,06
Через 90 минут	25,08±9,4	p = 0,032	18,7±4,8	p = 0,14

Таким образом, во всех случаях, вне зависимости от объема оперативного лечения происходит снижение уровня ПТГ до референсных значений. Наибольший процент снижения уровня ПТГ в обеих подгруппах регистрировался через 60 минут после удаления ОЩЖ. Исходя из полученных данных, мониторинг иоПТГ может служить критерием эффективности оперативного лечения у больных

с ВГПТ при условии снижения уровня ПТГ в первые 30 минут после удаления ОЩЖ более чем на 90%.

Таблица 4

Характеристики минерального обмена у пациентов II группы после операции

Показатель	Подгруппа		II группа	p
	IIa	IIb		
Ca _{скор.} , ммоль/л	1,9±0,2	1,85±0,2	1,98±0,23	p > 0.05
P, ммоль/л	1,15±0,38	1,11±0,37	1,12±2,8	p > 0.05
ПТГ, пг/мл	69,8±66,8	77,1±71,5	69,8±66,8	p > 0.05

Сравнительный анализ результатов лабораторных показателей минерального обмена показал, что IIa и IIb подгруппы были сопоставимы по всем показателям (Табл. 4).

Во II группе у 1 (3,2%) пациента было зафиксировано развитие гематомы в области операции, которая не требовала повторного вмешательства. Временного и стойкого пареза гортани ни в одном случае зафиксировано не было.

При изучении морфологической картины удаленных ОЩЖ (n=126), последние имели строение аденом.

Ожидаемая гипокальциемия с клиническими проявлениями была отмечена в течение первых 2 суток после операции у 41,9% больных (n=13). Нормализация уровня кальция отмечалась на 4-5 сутки послеоперационного периода.

Отдаленные результаты лечения пациентов во II группе были прослежены в сроки до 24 месяцев. Персистирующий ВГПТ был выявлен в 1 (3,2%) наблюдении. Пациент получал медикаментозную терапию, без должного эффекта. Этому больному было выполнено УЗ-контролируемое склерозирование с положительным эффектом в виде достижения стабильных значений ПТГ. В последующем, была выполнена трансплантация почки. Рецидива заболевания во II группе за время динамического наблюдения зафиксировано не было.

Стойкая нормокальциемия достигалась как правило на 4-6 неделе после операции. В позднем послеоперационном периоде эпизоды гипокальциемии в наблюдаемых подгруппах через 6, 12, 18, 24 месяца зафиксировано не было.

В послеоперационном периоде уровень ПТГ <100 пг/мл через 12 месяцев отмечен у 5 (83,3%) больных IIa подгруппы, и у 1 (16,7%) – IIб подгруппы. Через 24 месяца у всех пациентов уровень ПТГ доходил до рекомендуемых значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило определить приоритет комплексной диагностики пациентов с ВГПТ. А также в рамках данного исследования были разработаны малотравматичные способы хирургического лечения пациентов с ВГПТ на фоне ХБП 5 ст. Предложенные вмешательства дали возможность улучшить результаты хирургического лечения больных с ВГПТ с уменьшением частоты осложнений, достижением необходимой радикальности и безопасности вмешательства. Сравнительная оценка результатов традиционных и модифицированных оперативных подходов показала лучший контроль показателей минерального обмена со стойким достижением целевых значений уровня ПТГ.

ВЫВОДЫ

1. Применение визуализирующих методов исследования в комплексе (ультразвуковое исследование + компьютерная томография с контрастированием + радиоизотопные исследования) позволяет улучшить выявление измененных околощитовидной железы при вторичном гиперпаратиреозе на дооперационном этапе с увеличением показателей чувствительности с 85,7% до 98,4% и специфичности с 75% до 80%.
2. Предложенный способ хирургического лечения пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, включающий выполнение прецизионной субтотальной паратиреоидэктомии с удалением паратрахеальной клетчатки, резекцией тимуса и перемещением фрагмента нижней наименее измененной околощитовидной железы на сосудистой ножке в предгортанные мышцы с титановой меткой позволяет достичь необходимый объем операции со снижением частоты послеоперационных осложнений с 23,5% до 3,2% ($p < 0,007$), персистенции гиперпаратиреоза – с 8,6% до 3,2% ($p < 0,05$), стойкого гипопаратиреоза – с 24,7% до 19,4% ($p < 0,001$). Кроме того, разработанный способ дает возможность применения малоинвазивных УЗ-контролируемых способов

- деструкции сохраненной ткани околощитовидной железы при персистенции и рецидиве заболевания.
3. Выполнение аутотрансплантации фрагментов околощитовидных желез пункционным методом в тиреоидную долю во время оперативного лечения при вынужденной тотальной паратиреоидэктомии снижает длительность приживания трансплантата и обеспечивает уменьшение периода восстановления функции паратиреоидной ткани с нормализацией кальциевого обмена с 7-9 месяцев до 12-16 недель после операции ($p < 0,004$).
 4. Методика интраоперационного определения уровня паратгормона у больных с вторичным гиперпаратиреозом дает возможность подтвердить радикальность хирургического вмешательства во всех случаях, при снижении уровня паратгормона более чем на 90% от его исходного значения через 30 минут после удаления измененных околощитовидных желез ($p < 0,001$).
 5. Предложенный комплекс методических подходов при хирургическом лечении больных с вторичным гиперпаратиреозом позволяет достигнуть целевых значений уровня паратгормона, обеспечивает 2-летний безрецидивный период после перенесенного вмешательства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для снижения рисков персистенции и рецидива, сокращения времени поиска околощитовидных желез интраоперационно, и обеспечения возможности планирования тактики хирурга, пациентам с вторичным гиперпаратиреозом рекомендовано проводить комплексную дооперационную топическую диагностику, которая включает в себя выполнение ультразвукового исследования, компьютерной томографии шеи с в/в контрастированием и сцинтиграфии или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии околощитовидных желез.

С целью улучшения качества хирургического вмешательства со снижением частоты стойкого гипопаратиреоза наиболее предпочтительным объемом операции у больных с вторичным гиперпаратиреозом является субтотальная паратиреоидэктомия с перемещением фрагмента околощитовидной железы на сосудистой ножке в предгортанные мышцы.

При невозможности сохранения околощитовидной железы во время проведения оперативного вмешательства следует выполнить

аутооттрансплантацию фрагментов наименее измененной околощитовидной железы в долю щитовидной железы пункционным способом.

При возникновении рецидива патологического процесса после перенесенных хирургических вмешательств предложенными способами возможна чрезкожная малоинвазивная УЗ-контролируемая деструкция перемещенного в предгортанные мышцы или трансплантированного в тиреоидную долю фрагмента околощитовидной железы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Персонализация выбора операционного вмешательства у больных с ВГПТ с применением усовершенствованного способа хирургического лечения требует дальнейшего изучения. В данном диссертационном исследовании были заложены теоретические и практические основы для последующих научных исследований с поиском новых подходов в обследовании и лечении больных данной сложной и специфической категории.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

- 1. Слепухова Д.В. Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности лечения (обзор литературы). Часть I / Шабунин, Е.В. Шутов, Д.Д. Долидзе, Е.В. Захарова, Д.В. Слепухова, С.Д. Кованцев, С.А. Большаков // Нефрология и диализ. – 2023. – №25(2). – С. 222-231. 9 с./0,9 с. К-1. ИФ – 1,234.**
- 2. Слепухова Д.В. Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности лечения. Обзор литературы. Часть II - Хирургическое лечение / Д.Д. Долидзе, А.В. Шабунин, Е.В. Шутов, Е.В. Захарова, Д.В. Слепухова, С.Д. Кованцев, С.А. Большаков // Нефрология и диализ. – 2024. – №26(1). – С. 23-34. 12 с./0,7 с. К-1. ИФ – 1,234.**
- 3. Слепухова Д.В. Сравнительная оценка традиционных методов хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек / Д.Д. Долидзе, И.Н. Лебединский, Д.В. Слепухова, С.Д. Кованцев, А.Ю. Лукин, А.Р. Оганян, Д.Г. Гоголошвили // Московский хирургический журнал. – 2024. – №4. – С. 151-160. 10 с./1,2 с. К-2. ИФ – 0,311.**
- 4. Слепухова Д.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: за или против/ А.Г. Комарова, Н.Л. Ляхова, С.Д. Кованцев, Е.А.**

Нарышкина, Д.В. Слепухова // Медицинский алфавит. – 2023. – №25. – С. 14-20. 7 с./1,4 с. К-1. ИФ – 0,560.

5. Слепухова Д.В. Комплексное хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза в условиях многопрофильного стационара (клинический случай) / Д.Д. Долидзе, Д.В. Слепухова, С.Д. Кованцев, О.М. Перфильева, Е.М. Глотов, С.Н. Насонов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12 (2). – С. 108-115. 8 с./1,3 с. К-1. ИФ – 0,979.

6. Слепухова Д.В. Патент №2810945, Российская федерация, МПК А61В 17/00 (2023.08). Способ хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза / Д.Д. Долидзе, А.В. Шабунин, Д.В. Слепухова, З.А. Багателя, И.Н. Лебединский, С.Д. Кованцев, Н.В. Пичугина // Заявка: 2022116450, 20.06.2022; Оpubл. 09.01.2024, Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». - №1.

7. Слепухова Д.В. Патент №2817205, Российская федерация, МПК А61В 17/32 (2024.01); А61В 17/34 (2024.01). Способ лечения послеоперационного гипопаратиреоза после оперативного вмешательства у больных с вторичным гиперпаратиреозом / Д.Д. Долидзе, А.В. Шабунин, Д.В. Слепухова, С.Д. Кованцев // Заявка: 2023109338, 13.04.2023; Оpubл. 11.04.2024, Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». - №11.

8. Слепухова Д.В. Первые результаты применения усовершенствованной методики оперативного лечения пациентов с хронической болезнью почек и вторичным гиперпаратиреозом / Д.Д. Долидзе, Д.В. Слепухова, С.Д. Кованцев, И.Н. Лебединский, Д.Л. Ротин, М.М. Шунин, М.М. Магомедова, Н.В. Пичугина // В сборнике: Персонализированная медицина и практическое здравоохранение. Сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. Москва. – 2023. – С. 246.

9. Слепухова Д.В. Модифицированная методика хирургического лечения пациентов с вторичным гиперпаратиреозом: первые результаты / Д.В. Слепухова, С.Д. Кованцев, Н.В. Пичугина, М.М. Магомедова // Фармакология & Фармакотерапия. – 2023. – № 4. – С. 54-55.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ – аутоотрансплантация

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ГПТ – гиперпаратиреоз

ЗПТ – заместительная почечная терапия

МКН-ХБП – минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОЩЖ – околощитовидная железа

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПТЭ – паратиреоидэктомия

РИ – радиоизотопные исследования

СПТЭ – субтотальная паратиреоидэктомия

СЦГ – сцинтиграфия

ТПТЭ – тотальная паратиреоидэктомия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЩЖ – щитовидная железа