ТЕМА НОМЕРА

Хирургическое лечение рецидивного третичного гиперпаратиреоза, вызванного распространенным паратиреоматозом

(Обзор литературы и клиническое наблюдение)

Е.А. Ильичева[1], А.В. Аюшеева[1], В.А. Синицын[2], Е.В. Рожанская[3], Э.В. Соболева[2], Т.Н. Бойко[2], В.Н. Махутов[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН), 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1

[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница (ГБУЗ ИОКБ), 664046, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутское областное патологоанатомическое бюро (ГБУЗ ИОПАБ), 664046, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

Surgical treatment of recurrent tertiary hyperparathyroidism caused by widespread parathyromatosis

(Case report and literature review)

E.A. Ilyicheva[1], A.V. Ayusheeva[1], V.A. Sinitsyn[2], E.V. Rozhanskaya[3], E.V. Soboleva[2], T.N. Boyko[2], V.N. Makhutov[2]

[1] Research Center of Reconstructive and Restorative Surgery of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science, Bortsov Revolitsii street, Irkutsk, 664003

[2] 100, mkr. Yubileynyy, Irkutsk Regional Clinical Hospital; Irkutsk, 664046 Russia

[3] 100, mkr. Yubileynyy, Irkutsk Regional Bureau of Pathological, Irkutsk, 664046 Russia

Ключевые слова: *паратиреоматоз, вторичный гиперпаратиреоз, третичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия*

Резюме.

Актуальность. **Распространенный паратиреоматоз относится к редкой причине почечного гиперпаратиреоза, представляет значительные трудности для диагностики и лечения. Эффективность и выполнимость операции при этом заболевании подвергается сомнению. Альтернативой хирургическому методу лечения рассматриваются консервативные методы, эффективность и экономическая целесообразность которых не подтверждена до настоящего времени.**

Материалы и методы. **Представлен обзор литературы и опыт хирургического лечения больной 54 лет. Стаж гемодиализа больной на момент выполнения субтотальной паратиреоидэктомии составил 12 лет. Через 2 года развился рецидив заболевания. Дифференциальный диагноз между раком околощитовидной железы и паратиреоматозом проводили с использованием компьютерной томографии, сцинтиграфии, гистологического исследования. Окончательный диагноз установлен после операции, включающей широкое иссечение вовлеченных в паратиреоматоз органов.**

Результат. **Эффективность операции подтверждена снижением уровня интактного паратиреоидного гормона с 2350 пг/мл (до операции) до 31 пг/мл. Больная выписана без хирургических осложнений с улучшением. Через 1,5 месяца после операции уровень интактного паратиреоидного гормона увеличился до 125 пг/мл на фоне недостаточной заместительной терапии гипокальциемии. Через 2,5 месяца отмечена нормализация показателей фосфорно-кальциевого обмена при адекватной терапии витамином D и препаратами Ca.**

Адрес для переписки: *Ильичева Елена Алексеевна. 664003 г. Иркутск, Борцов Революции, 1*

E-mail: *lena_isi@mail.ru*

Вывод. **Одним из методов профилактики вторичного паратиреоматоза при первичном хирургическом вмешательстве по поводу «почечного» гиперпаратиреоза можно рассматривать тотальную паратиреоидэктомию, дополненную центральной диссекцией клетчатки шеи и верхнего средостения. Широкое иссечение вовлеченных в паратиреоматоз органов шеи может составить основу эффективности хирургического вмешательства при условии адекватной коррекции минерально-костных нарушений в послеоперационном периоде.**

Summary.

Relevance. **Diffuse parathyromatosis is a rare ethiological factor of renal hyperparathyroidism. Its diagnostics and treatment are extremely difficult. Efficiency and feasibility of its surgical treatment are questioned. Several conservative approaches are considered as an alternative to surgery, although their efficiency and economic viability has not been confirmed so far. A review of the literature and our own experience of surgical treatment of this rare disease are provided as well as discussion of the treatment and diagnostic tactics.**

Materials and Methods. **A female patient (age 54, hemodialysis for 12 years) who underwent subtotal parathyroidectomy was followed up. A recurrence of the disease occurred in 2 years after the surgery. The differential diagnosis between cancer and parathyromatosis was performed using computed tomography, scintigraphy, histological examination. The final diagnosis was made after the operation, which included wide excision of involved parathyromatosis tissues.**

Results. **Operation efficiency was confirmed by a decrease in parathyroid hormone from 2350 pg/ml (before operation) to 31 pg/ml. The patient was successfully discharged without surgical complications; 1.5 months after surgery the intact parathyroid hormone level increased to 125 pg/ml in the absence of treatment of hypocalcemia. After 2.5 months of adequate therapy with vitamin D and Ca calcium and phosphorus levels were normalized.**

Conclusions. **A total parathyroidectomy followed by dissection of neck fatty tissue and upper mediastinum can be considered as a way of prevention of secondary parathyromatosis. This approach may become the basis of an effective surgical treatment provided adequate correction of bone mineral metabolism in the postoperative period.**

Key words: *parathyromatosis, secondary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism, parathyroidectomy*

Введение

Рассеянные в мягких тканях шеи и (или) средостения множественные узелки ткани избыточно функционирующих околощитовидных желез (ОЩЖ) расценивают как паратиреоматоз. В отечественной литературе не обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики и тактики лечения паратиреоматоза, в том числе и у больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ). Необходимость привлечения внимания к проблеме дифференциальной диагностики и современной тактике лечения этого заболевания и послужила основанием для настоящего сообщения.

Цель данного сообщения состояла в том, чтобы представить случай успешного хирургического лечения рецидивирующего третичного гиперпаратиреоза (ГПТ), вызванного распространенным паратиреоматозом; обсудить спорные вопросы диагностики и лечения ГПТ у больных, получающих ЗПТ.

Эпидемиология

Значение термина «третичный» ГПТ имеет разную трактовку с точки зрения зарубежных и отечественных публикаций. В русскоязычной литературе это «состояние, возникающее с развитием автономно функционирующей аденомы ОЩЖ на фоне длительно существующего вторичного ГПТ» [11]. Наиболее сложно при этом отнести к вторичному или третичному ГПТ больных со стойкой гиперкальциемией, не имеющих аденом при гистологическом исследовании операционного материала. В зарубежных публикациях понятие «третичный» ГПТ включает как функциональную автономию, которая проявляется гиперкальциемией, так и сохраняющийся или прогрессирующий ГПТ после трансплантации почки [25]. В представленном сообщении мы имеем в виду русскоязычную версию термина. В настоящее время отсутствуют исследования, отражающие распространенность третичного ГПТ в России. Согласно регистру Российского диализного общества, у 8,4% больных выявляется гиперкальциемия [2], что косвенно отражает распространенность третичного ГПТ в популяции больных, получающих ЗПТ.

Паратиреоматоз относится к редкой причине рецидивирующего или персистирующего ГПТ, наиболее часто встречается у больных, перенесших хирургическое вмешательство по поводу семейного первичного или «почечного» ГПТ (вторичный паратиреоматоз). Описаны и случаи паратиреоматоза у ранее не оперированных больных [19]. Вторичный

паратиреоматоз, связанный с имплантацией в окружающие ткани поврежденной во время операции ОЩЖ, описан впервые J.A. Palmer и соавт. (1975) [28]. Вторичный паратиреоматоз чаще встречается после хирургического лечения «почечного» ГПТ. На сегодняшний день в англоязычной литературе упоминается о 22 случаях вторичного паратиреоматоза при «почечном» ГПТ [33]. О двух наблюдениях вторичного паратиреоматоза (без оценки результатов хирургического вмешательства) упоминают И.В. Слепцов и соавт. (2014) [10]. По сообщению S. Matsuoka и соавт. (2007), представивших отдаленные результаты хирургического лечения 1932 больных «почечным» ГПТ, паратиреоматоз развивается в 0,11% случаев после тотальной паратиреоидэктомии (ПТЭ) и в 5% случаев – после субтотальной. В структуре больных, оперированных по поводу рецидивного или персистирующего «почечного» ГПТ, эта патология составляет 12-20% [10, 27]. Распространенность первичного паратиреоматоза при «почечном» ГПТ неизвестна. Гистологическое исследование центральной клетчатки шеи при ПТЭ у больных с длительностью диализа 7-17 лет сопровождается выявлением мелких очагов паратиреоматоза у 50% больных [7].

Патогенез

Уже на ранних стадиях хронической болезни почек выявляется внутриклеточное накопление фосфатов, компенсаторное повышение уровня FGF23 и снижение активности альфа-гидроксилазы. По мере снижения функции почек совокупность патогенетических факторов приводит к развитию и прогрессированию структурных изменений ОЩЖ. Увеличение уровня секреции ПТГ при одновременном нарушении его метаболизма и деградации, ассоциированное с существенным снижением экспрессии кальциевых и чувствительных к витамину D рецепторов, играют ключевую роль в чрезмерной пролиферации клеток ОЩЖ, которая возникает при «почечном» ГПТ [35].

В патогенезе паратиреоматоза рассматриваются как грубые манипуляции с ОЩЖ во время первичной операции, так и трансформация оставшихся в процессе эмбриогенеза добавочных паратиреоидных узелков [19].

Диагностика

Трудности дооперационной и даже интраоперационной дифференциальной диагностики паратиреоматоза и рака околощитовидных желез составляют основную проблему выбора тактики лечения пациентов. К предрасполагающим факторам паратиреоматоза относят: женский пол; наличие длительного анамнеза хронического заболевания почек с прогрессирующим нарушением фосфорно-кальциевого обмена. В пользу этого диагноза говорит также выявление множества очагов поражения, установленное по результатам визуализирующих методов исследования [13, 34]. В то же время, к 2007 г. в литературе зарегистрировано 22 случая сочетания рака ОЩЖ и «почечного» ГПТ [20]. Еще 3 наблюдения опубликованы в последующие годы [9, 20]. D. Fuster и соавт. (2007) провели анализ данных литературы и собственных клинических наблюдений. Авторы отметили сложность дооперационной диагностики рака ОЩЖ на фоне «почечного» ГПТ, отсутствие специфической картины по данным ультразвукового исследования, сцинтиграфии и пункционной биопсии [20].

Лечение

Основной проблемой выбора хирургической тактики при лечении диализных больных, страдающих тяжелым «почечным» ГПТ, является отсутствие единого мнения в отношении цели операции. Одни авторы стремятся к достижению целевых значений ПТГ [37]. Другие – к отсутствию рецидива заболевания, при этом частота рецидивов зависит от сроков оценки результатов операции и неизбежно возрастает при увеличении длительности диализа после операции [36]. Третьи считают обязательным оценить частоту послеоперационного гипопаратиреоза [17]. Используются субтотальные резекции, тотальные ПТЭ (с/без аутотрансплантации, с/без тимэктомии) и даже расширенные диссекции шеи и верхнего средостения [4, 5, 10, 14]. Приверженцы каждого из этих подходов приводят свои доводы. Стойкий гипопаратиреоз, неизбежный при гарантированной с точки зрения отсутствия рецидива операции, не имеет полноценной заместительной (в том числе и трансплантационной) терапии [1]. Его развитие некоторые авторы связывают с формированием адинамической костной болезни [15, 26] и ухудшением функции почки при ее трансплантации [32], однако убедительных долгосрочных исследований, подтверждающих развитие этих осложнений, не представлено. Целевые значения ПТГ свидетельствуют о сохранении функционирующей ткани ОЩЖ. В то же время, продолжение терапии минерально-костных нарушений после операции не исключает развития рецидива заболевания. При этом нет однозначной трактовки целевого уровня интактного ПТГ после операции. Большинство авторов под послеоперационным гипопаратиреозом, в том числе и у диализных пациентов, рассматривают уровень интактного ПТГ <12 пг/мл [5, 36], в то время как целевым для этой категории больных определен интервал, в 2-9 раз превышающий нормальные значения (т.е. не ниже 130 пг/мл) [23]. Рецидив ГПТ у диализных больных одни авторы оценивают по уровню интактного ПТГ >60 пг/мл (в сроки более 6 месяцев) [36], другие – >300 пг/мл [5, 30].

С точки зрения современных рекомендаций по диагностике и лечению диализных больных – это превышение порога 9-кратного увеличения от нормальных значений (т.е. >600 пг/мл). Важным аспектом поддержания целевого уровня ПТГ остается полноценная медикаментозная профилактика и терапия минерально-костных нарушений.

Главными направлениями воздействия на звенья патогенеза определены уменьшение гиперфосфатемии, повышение содержания кальция и кальцитриола в плазме. Тем не менее, количество ПТЭ у пациентов, находящихся на диализе, остается стабильно высоким и составляет 5,7 (4,1-7,8) на 1000 пациенто-лет при использовании цинакальцета и 10,3 (8,0-13.3) – при отсутствии возможности проведения терапии селективными кальцимиметиками [12].

Наиболее популярным и доступным препаратом, используемым для коррекции гиперфосфатемии остается карбонат кальция. Его длительное применение ассоциировано с гиперкальциемией и кальцификацией коронарных артерий и аорты, поэтому суточная доза элементарного кальция в большинстве случаев не должна превышать 3,0 г. Лантан и севеламер (не кальций-содержащие фосфат-биндеры) имеют меньший риск сосудистой кальцификации, основным побочным эффектом их являются диспепсические явления [24]. Эффективность лантана не доказана в долгосрочных исследованиях [39]. До настоящего времени не определены преимущества содержащих и не содержащих кальций фосфат-биндеров [39].

К настоящему времени накоплен большой опыт применения препаратов D-гормона (кальцитриол, альфакальцидол) для лечения вторичного ГПТ, свидетельствующий об обратном развитии как лабораторных, так и костных нарушений на фоне лечения [31]. Однако данному классу препаратов присуще побочные действия, такие как гиперфосфатемия. В настоящее время в арсенале врача имеется препарат с меньшим гиперфосфатемическим эффектом – доксеркальциферол. Это аналог прогормона второго поколения, биологически активизируется в печени до 1,25-дигидроксивитамина D2. Несмотря на то, что доксеркальциферол обладает меньшими кальциемическим и фосфатемическими свойствами, чем кальцитриол, в ходе многих исследований показано снижение ПТГ до целевого диапазона, с умеренной гиперкальциемией и гиперфосфатемией в 84% случаях [31]. Препарат отсутствует на территории РФ.

Стремление нивелировать нежелательные явления, свойственные препаратам D-гормона, привело к созданию новой группы лекарственных средств, обладающих селективной активацией рецепторов витамина D, расположенных на поверхности главных клеток ОЩЖ, не повышающих риск развития гиперкальциемии. Среди селективных активаторов рецепторов витамина D наиболее широкое клиническое применение в лечении ГПТ приобрел парикальцитол. Имеющийся опыт применения парикальцитола свидетельствует о перспективности его использования с целью предупреждения прогрессирования и лечения вторичного («почечного») ГПТ у пациентов с целевыми параметрами кальций-фосфорного обмена [8, 18]. Использование аналогов витамина D противопоказано при третичном (ассоциированном с гиперкальциемией) ГПТ. После открытия роли кальций-чувствительного рецептора был создан новый класс лекарственных препаратов для лечения «почечного» ГПТ. Цинакальцет – это препарат из класса кальцимиметиков, являющийся аллостерическим модулятором кальций-чувствительных рецепторов. Связываясь с трансмембранной частью рецептора, кальцимиметики II типа вызывают структурное изменение в CaR, при этом снижая порог для кальция. Таким образом, они подавляют секрецию ПТГ, приводя уровень кальция в норму [22]. Современные исследования показывают, что применение цинакальцета перспективно и безопасно для лечения вторичного ГПТ у больных с хронической болезнью почек. Препарат обеспечивает хороший контроль за целевым уровнем ПТГ в крови и нормализацию кальций-фосфорного обмена [3, 16]. Низкая частота применения цинакальцета и парикальцитола для лечения тяжелого ГПТ в России связана с отсутствием возможности обеспечения этими весьма дорогостоящими препаратами большинства субъектов Федерации [2].

Эффективность операции, выполненной по поводу паратиреоматоза, считается сомнительной. В отдельных случаях хирургическое вмешательство оказывается эффективным. По данным S. Matsuoka и соавт. (2007) стойкий лечебный эффект достигнут у 4 из 10 больных [27]. По сообщению G.G. Fernandez-Ranvier и соавт. (2007), 2-х и 5-ти летняя свободная от рецидива выживаемость при хирургическом лечении паратиреоматоза составила 46% и не имела статистически значимых различий с таковой при раке и атипичной аденоме ОЩЖ [19]. A. Aksoy-Altinboga и соавт. (2012) сообщают об одном успешном результате в короткие (до года) сроки наблюдения [13]. M.P. Hage и соавт. оценили результаты лечения паратиреоматоза, опубликованные в англоязычной литературе с 1975 по 2011 гг. Авторы сделали вывод о низкой эффективности операций (рецидив заболевания развился у 6 из 10 больных) и представили данные об успешном снижении уровня кальция и ПТГ на фоне терапии бифосфонатами в сочетании с кальцимиметиками у 4-х из 5-ти больных, однако терапия не сопровождалась восстановлением минеральной плотности костной ткани [21]. Обсуждается возможность лечения паратиреоматоза, устойчивого к терапии бифосфонатами и агонистами кальциевых рецепторов, деносумабом [38].

Клиническое наблюдение

Больная 54 лет *поступила в торакальное хирургическое отделение с диагнозом: Рецидивный третичный гиперпаратиреоз. Хроническая болезнь почек 5 стадии: хронический гломерулонефрит. Программный гемодиализ с 1998 г. Гиперкальциемия. Системный остеопороз. Артериальная гипертензия 3 стадии, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 2А степени, 2-й функциональный класс. Хронический холецистит, ремиссия. Полипы желчного пузыря. Компрессионно-ишемическая плексопатия Дюшена-Эрба. Хронический вирусный гепатит С, неактивный.*

При поступлении жалобы на боли в костях, кожный зуд, общую слабость, чувство давления в области шеи (при проглатывании).

Анамнестические данные. На программном гемодиализе с 1998 г. (16 лет) по поводу терминальной хронической почечной недостаточности в исходе хронического гломерулонефрита. Повышение ПТГ диагностировано с 2008 г. В 2010 г. отмечено стойкое повышение ПТГ (2549 пг/мл), кальция крови (2,79 ммоль/л), фосфора (2,59 ммоль/л), слабость, боли в суставах, кожный зуд. В сентябре 2010 г. выполнена субтотальная ПТЭ. На операции было найдено 5 типично расположенных ОЩЖ. Удалены 4 ОЩЖ (таблица 1).

В раннем послеоперационном периоде уровень ионизированного кальция в крови 1,09-1,2 ммоль/л без заместительной терапии. Отмечен регресс клинических симптомов (отсутствие кожного зуда, болей в суставах). Динамика лабораторных показателей и проводимая терапия фосфорно-кальциевых нарушений представлена в таблице 2.

Общее состояние при поступлении удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, телосложение правильное. Рост 154 см, вес 49,5 кг. Кожный покров обычной окраски и влажности. Видимые слизистые бледно-розовые, чистые. Тургор кожи в норме. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС=65 уд./мин, АД=130/80 мм рт.ст. Грудная клетка симметрична, обычной формы. Перкуторно: границы лёгких в пределах нормы. Дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Язык чистый, влажный. Живот симметричный, участвует в акте дыхания при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень перкуторно по краю реберной дуги, селезёнка не пальпируется. Перистальтика кишечника выслушивается. «Шума плеска» нет. Стул регулярный. Область

Таблица 1

Характеристика удаленных ОЩЖ на первичной операции

ОЩЖ	Макроскопическое описание	Особенности удаления	Гистологическое описание
верхняя левая	размером 1х1 см	при выделении произошла фрагментация	ткань ОЩЖ с явлениями гиперплазии
нижняя левая	размером 2,5х2 см, однородная, эластической консистенции	удалена с окружающей клетчаткой	узел бурой ткани 2,5х1,5 см, в капсуле, окружен жировой клетчаткой, гистологически ткань ОЩЖ с картиной диффузно-узловой гиперплазии
добавочная нижняя левая	макроскопически не определяется	удалена в составе клетчатки в области нижнего полюса щитовидной железы	ткани бурого цвета – в представленном материале фрагмент ткани щитовидной железы нормофолликулярного строения; фрагмент жировой клетчатки; фрагмент ткани ОЩЖ с диффузными изменениями в виде гиперплазии ацидофильных, главных светлых и темных клеток, солидно-фолликулярного строения, капсулы не определяется. Диффузная смешанноклеточная гиперплазия ОЩЖ
верхняя правая	размерами до 1х2 см, эластичная с кальцинатами	удалена с капсулой	фрагмент ткани 1,5х1,7 см, на разрезе определяются 2 инкапсулированных образования до 0,5 см, капсула с фиброзом и дистрофическим обызвествлением. 1-е образование представлено мономорфными главными светлыми клетками солидно-альвеолярного строения; 2-е образование представлено мономорфными ацидофильными клетками, формирующими альвеолярные структуры. Перифокально определяется ткань ОЩЖ железы с явлениями атрофии с липоматозом и с очагами смешанноклеточной гиперплазии. Аденомы ОЩЖ железы из ацидофильных и главных светлых клеток, очаговая гиперплазия
нижняя правая ОЩЖ	визуализирована в типичном месте, размером до 0,5 см, обычной окраски (желто-коричневой), внешне не изменена	не удалена	-

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей и коррекция фосфорно-кальциевых нарушений у пациентки в послеоперационном периоде

показатель	год											
	2010			2011			2012			2013		
	месяц											
	10	12	01	04	02	04	07	11	12	02	04	06
ПТГ (пг/мл) (норма 16-65, целевой диапазон 130-585)	182		156	218		385				735	957	1796
кальций крови (ммоль/л) (норма 2,1-2,6)	1,7	2,0	2,7	2,3	1,2	2,3	2,0	2,4	2,3	2,4	2,5	2,7
фосфор крови (ммоль/л) (норма 0,8-1,48)	1,3	1,5	1,4	1,7	1,8	2,24	1,84	1,4	1,4	1,4	1,5	1,7
лечение												
Фосфат-биндеры	КК	КК	КК	КК	КК	КК	КК	КК	КК	КК	ККАГ	отм
Витамин D										АК	АК	отм

КК – карбонат кальция, АГ – альмагель, АК – альфакальцидол

почек визуально не изменена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Почки не пальпируются. При осмотре области шеи деформации нет, послеоперационный рубец без признаков воспаления, мягкий, подвижный. Опухолей не пальпируется.

По результатам дополнительных методов обследования:

Анализы крови. Кальций общий – 2,94 ммоль/л, фосфор – 2,33 ммоль/л, щелочная фосфатаза (май 2014) –703 Ед/л (42-121); ПТГ – 2350 пг/мл (130-585).

*Транскутанная ультрасонография шеи: Щитовидная железа расположена обычно. Перешеек 3,4 мм, правая доля 15*16*50 мм, объем 5,7 см^3. Левая доля 24*20*48 мм, объем 11 см3. Общий объем 16,7 см^3. Контуры ровные, эхогенность нормальная. Очаговые образования: в левой доле определяется несколько образований пониженной эхогенности неоднородной структуры от 8*7*7 мм до 18*22*32 мм по задней поверхности. При исследовании в режиме цветного дуплексного картирования кровоток не повышен. В нижней трети шеи определяется бугристое неоднородное образование пониженной эхогенности 20*30 мм с хорошо выраженным кровотоком, вдоль сосудисто-нервного пучка – аналогичное образование 10*20мм. Выполнена тонкоигольная биопсия: фолликулярные структуры из клеток с явлениями умеренного полиморфизма, с компактными ядрами, в части ядер подчеркнутые ядрышки. Больше данных за рак ОЩЖ, фолликулярную опухоль щитовидной железы.*

Сцинтиграфия ОЩЖ с technetium-99m (99mTc) sestamibi (MIBI): сцинтиграфические признаки увеличения функциональной активности правой и левой ОЩЖ (рис.1).

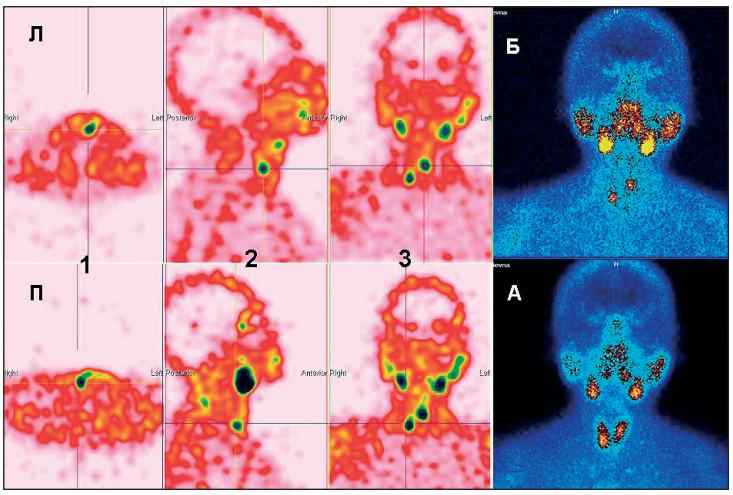


Рис. 1. Двухфазная сцинтиграфия с 99mTc-sestamibic. А-тиреоидная фаза. Б-паратиреоидная фаза: очаги повышенного накопления в проекции нижних ОЩЖ. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в паратиреоидную фазу (Л-левая ОЩЖ, П-правая ОЩЖ): 1 – поперечная, 2 – саггитальная, 3 – фронтальная плоскости.

Компьютерная томография (МСКТ) (рис. 2). При нативном исследовании над верхним полюсом щитовидной железы слева определяется гиперденсивное (77-80 ед. Н) округлой формы образование размером до 23 мм, интимно прилежащее к верхнему полюсу, жировой прослойки между образованием и щитовидной железой не определяется (рис. 2А). В подчелюстных областях с обеих сторон визуализируются аналогичной плотности образования округлой формы с неровными контурами размером справа до 39х16 мм и слева 28х26 мм (рис. 2Б). У нижнего полюса щитовидной железы слева, распространяясь медиально, определяется округлой формы с неровными контурами образование размером до 33х29 мм. Образование интимно прилежит к нижнему полюсу щитовидной железы слева и к трахее и пищеводу (рис. 2В). В переднем средостении ниже яремной вырезки

визуализируется округлой формы образование размером 20х18 мм. Все описанные образования не накапливают контраст после внутривенного усиления (рис. 2Г), контуры их становятся более отчетливыми на фоне накопившей контраст паренхимы щитовидной железы и сосудов. Заключение: Множественные объемные образования шеи и переднего средостения с признаками инвазии в щитовидную железу слева.

Непрямая ларингоскопия: подвижность голосовых складок сохранена.

Операция: Двухсторонняя ПТЭ (правая нижняя и левая верхняя), тиреоидэктомия с резекцией лапки возвратного гортанного нерва слева. Двухсторонняя диссекция центральной клетчатки шеи, левосторонняя диссекция боковой клетчатки шеи.

После обработки операционного поля под ЭТН выполнен воротникообразный разрез на шее по Кохеру с иссечением послеоперационного рубца. Из плотных рубцовых сращений выделен левый сосудисто-нервный пучок шеи, правая общая сонная артерия. При ревизии определяется плотная бугристая ткань, исходящая из клетчатки верхнего средостения, сращенная с левой и правой долями щитовидной железы, перешейком, передней стенки трахеи, передне-левой стенкой пищеводно-глоточного перехода, передними мышцами шеи. Правый и левый возвратный гортанный нервы выделены, левый взят на держалку. Опухоль мобилизована одним блоком с медиастинальной клетчаткой (с верхними рогами тимуса), левой боковой клетчаткой шеи, центральной клетчаткой шеи с обеих сторон, лимфатическими узлами вдоль левого сосудисто-нервного пучка шеи, верхними глоточными, претрахеальными. Мобилизованы верхние полюсы щитовидной железы. Препарат удален одним блоком с фрагментом сращенных с щитовидной железой передних мышц шеи



Рис. 2. Высокоразрешающая МСКТ шеи и средостения с в/в усилением омнипак 300 – 50,0 с первичной коллимацией 64×0,75 мм, толщиной реформатированных срезов 1,0-5,0 мм и последующим трехмерным анализом изображений в MPR и VRT реконструкциях.

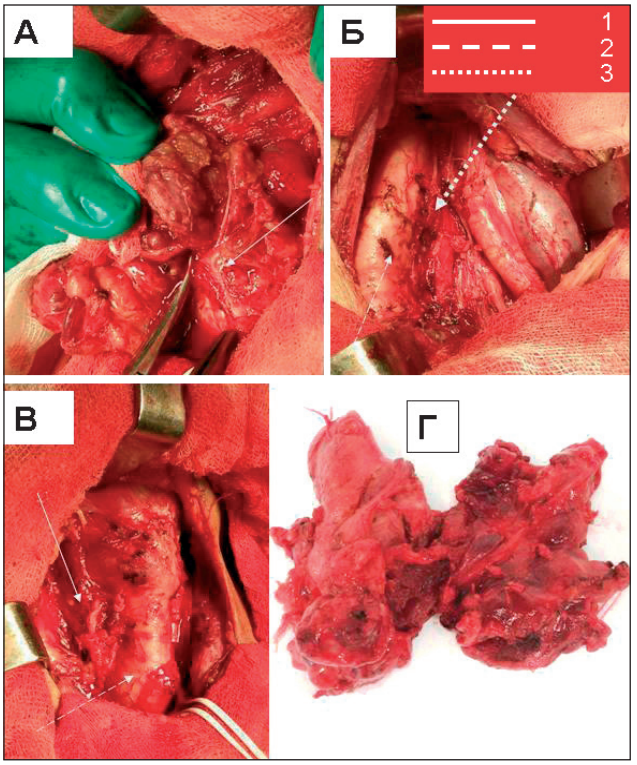


Рис. 3. Операционное фото.
1 – возвратные гортанные нервы (А – левый, В – правый), 2 – трахея, 3 – пищеводно-глоточный переход.

(рис. 3Г), слева оставлен фрагмент плотной ткани в зоне разветвления левого возвратного гортанного нерва и пищеводно-глоточного перехода (рис. 3А). Этот фрагмент иссечен отдельно, с участком сращенной с опухолью стенки пищевода (на уровне глоточно-пищеводного перехода) и гортанной ветвью лапки возвратного гортанного нерва. Стенка пищеводно-глоточного перехода ушита двухрядным швом (рис. 3Б). Правый возвратный гортанный нерв выделен и сохранен на всем протяжении (рис. 3В). Операция закончена дренированием и ушиванием раны.

По результатам гистологического исследования операционного материала в ходе операции удалено 7 ОЩЖ (рис. 4). Результат гистологического исследования удаленных ОЩЖ представлен в таблице 3.

В послеоперационном периоде определялась клинически значимая гипокальциемия. Проводилась заместительная терапия: L-тироксин 75 мкг/сут, альфакальцидол 4 мкг/сут, глюконат Са 3 г/сут. Антибактериальная терапия: амоксиклав, метронидазол 5 дней. Уровень интактного ПТГ на 5-е сутки после операции 31 пг/мл. Рентгеноскопия пищевода на 6-е сутки после операции: акт глотания не нарушен, глотка и все отделы пищевода свободно проходимы, просвет не изменен. Стенки пищевода с ровными контурами. Затеков контраста за пределы пищевода не выявляется. Непрямая ларингоскопия на 7 сутки после операции: левосторонний компенсированный парез гортани (фонация сохранена, дисфагии нет, дыхание свободное). Швы сняты на 10 сутки. Заживление первичным натяжением. Больная выписана в удовлетворительном состоянии, гипокальциемия медикаментозно компенсирована. Через 1,5 месяца после операции состо-

Таблица 3

Характеристика удаленных ОЩЖ при повторной операции

ОЩЖ	Макроскопическое описание	Гистологическое описание
эктопированная ОЩЖ (рис. 4-1)	фрагмент грудино-подъязычной мышцы слева с плотным узлом до 1 см	фрагмент мышцы грудино-подъязычной слева с наличием аденомы ОЩЖ из ацидофильных клеток (рис. 5А)
верхняя левая ОЩЖ (рис. 4-2)	участок опухоли в зоне гортанной ветви левого возвратного гортанного нерва и глоточно-пищеводного перехода (1,5 см)	ткань ОЩЖ с наличием аденомы, состоящей из ацидофильных клеток (рис. 5Б)
эктопированная ОЩЖ (между перешейком щитовидной железы и передней стенкой трахеи) (рис. 4-3)	участок плотной ткани 0,5 см	фрагмент жировой ткани с фиброзными прослойками и фрагментом ткани ОЩЖ железы с выраженными артефициальными изменениями.
добавочная ОЩЖ слева (левая трахеопищеводная клетчатка) (рис. 4-4)	участок трахеопищеводной клетчатки слева, узлы до 0,5 см	клетчатка, фрагмент ткани ОЩЖ железы с картиной диффузной гиперплазии.
добавочная ОЩЖ справа (рис. 4-5)	участок плотной ткани в зоне лапки правого гортанного нерва 1 см	ткань ОЩЖ в виде 3-х фрагментов с явлениями диффузной гиперплазии (рис. 5В)
эктопированная ОЩЖ в клетчатке верхнего средостения (рис. 4-6)	фрагмент претрахеальной клетчатки, узлы до 0,5 см	клетчатка с тканью околощитовидной железы с кровоизлиянием и явлениями диффузной гиперплазии (рис. 5Г)
эктопированные (в щитовидную железу) левая верхняя (рис. 4-2) и нижняя правая ОЩЖ (рис. 4-7)	опухоль в одном блоке: щитовидная железа, верхняя левая (2 см) и правая нижняя (2,5 см) ОЩЖ	интратиреоидный узел в правой доле представлен тканью аденомы ОЩЖ железы из ацидофильных клеток; интратиреоидный узел левой доли имеет строение аденомы ОЩЖ железы из ацидофильных клеток (рис. 6)

яние удовлетворительное, жалоб не предъявляет. В анализе крови: интактный ПТГ – 125 пг/мл, кальций общий 1,97 ммоль/л, фосфор 1,03 ммоль/л. Больная периодически забывала принимать альфакальцидол. Через 2,5 месяца после операции после коррекции консервативной терапии (3 мкг альфакальцидола, 1000 мкг Са в сутки): интактный ПТГ – 113 пг/мл, кальций общий 2,32 ммоль/л, фосфор 1,59 ммоль/л.

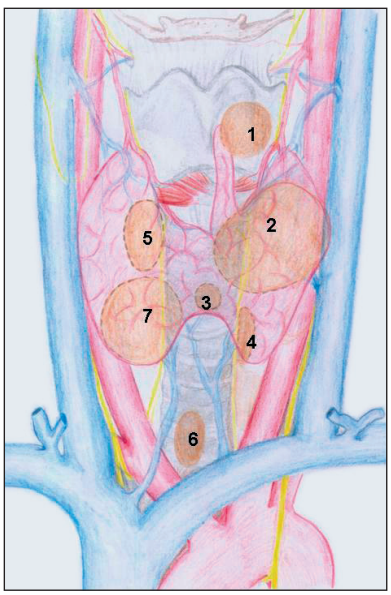


Рис. 4. Схема расположения ОЩЖ, удаленных при повторной (2014 г.) операции.

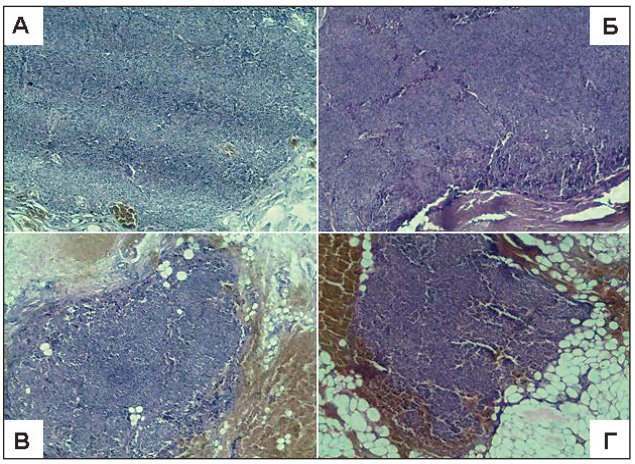


Рис. 5. Микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином, ув х40.

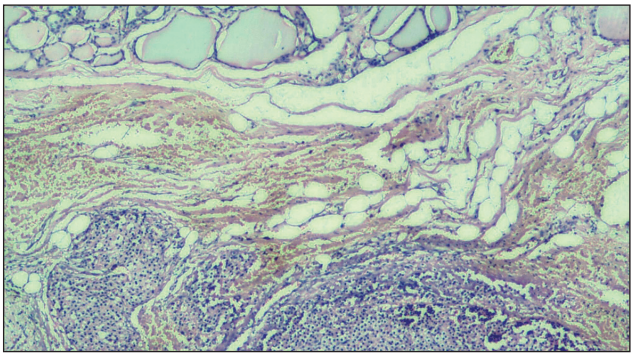


Рис. 6. Микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином, ув х40.

Дискуссия

Хирургическое лечение «почечного» ГПТ можно отнести к одной из наиболее спорных междисциплинарных проблем современной нефрологии, эндокринологии и хирургии.

В представленном случае на протяжении двухлетнего периода после первой операции периодически выявлялась гипокальциемия без клинических проявлений, целевой уровень ПТГ в диапазоне 130-585 пг/мл (целевые значения). Принимала фосфат-биндеры. Терапия альфакальцидолом начата через 2 года после операции. К этому времени появилась устойчивая тенденция к увеличению уровня ПТГ. С 2013 г отмечается рост ПТГ и уровня фосфора в крови, прекращена терапия альфакальцидолом и кальций-содержащими фосфат-биндерами. Терапия агонистами кальциевых рецепторов не была доступна. В нашем случае уровень ПТГ у больной находился в целевом диапазоне, что свидетельствует о краткосрочной эффективности операции. Возможность сохранения целевых значений ПТГ на фоне проведения терапии минеральных и костных нарушений в представленном наблюдении не была использована. Единственным препаратом, который больная принимала до развития рецидива ГПТ, был карбонат кальция. При этом периодически рецидивировала гипокальциемия на фоне повышения уровня фосфора, что свидетельствует о нерегулярности приема фосфат-биндера. Опыт консервативного лечения больной подтверждает серьезную проблему и ограниченные возможности для проведения адекватной терапии минерально-костных нарушений у диализных больных на территории Российской Федерации [2].

Развитие паратиреоматоза связывают с интраоперационным обсеменением зоны первичной операции при раздавливании ткани ОЩЖ, нарушением гистогенеза под влиянием онтогенетических факторов. При «почечном» ГПТ процесс усугубляется наличием гипокальциемии, стимулирующей пролиферацию паратиреоцитов. В то же время, высокая частота (до 50%) выявления паратиреоматоза при центральной шейной диссекции клетчатки на первичных операциях по поводу «почечного» ГПТ при диализном стаже от 7 до 17 лет не позволяют исключить дизонтогенетические причины развития заболевания, в том числе и у нашей больной [4]. При гистологическом исследовании материала первой (2010 г.) операции изменения, расцененные как добавочная нижняя ОЩЖ, отражают наличие первичного паратиреоматоза. При первичной операции была нарушена целостность верхней левой ОЩЖ, в течение первых двух лет после субтотальной ПТЭ у больной сохранялась гипокальциемия, практически не проводилась терапия витамином D. Сочетание этих факторов послужило причиной развития рецидива ГПТ. Мы не выполняли диссекции центральной клетчатки шеи и средостения до последнего времени. По нашим данным, частота выявления паратиреоматоза составила 3,8% [6].

Проблема дооперационной дифференциальной диагностики паратиреоматоза и рака ОЩЖ в представленном наблюдении заключалась в распространении опухолевой ткани за пределы типичных анатомических локализаций, псевдоинвазивным ростом опухоли. В пользу карциномы были отнесены симптомы тяжелой гиперкальциемии и результат тонкоигольной аспирационной биопсии. Сомнения в диагнозе вызывали множественность очагов, пол пациентки и наличие третичного ГПТ, подтвержденного гистологическим исследованием при первичной операции. В то же время, имеющиеся в литературе сообщения о паратиреоидной карциноме на фоне «почечного» ГПТ не позволили исключить это заболевание из дифференциально диагностического ряда на момент выполнения операции.

Принятие решения о хирургическом методе лечения было основано на очевидных признаках наличия функциональной автономии оставшихся ОЩЖ. Одним из аргументов в пользу операции послужило подозрение на карциному ОЩЖ.

Учитывая двухстороннее распространение опухолей в клетчатке шеи, плотные сращения с окружающими тканями, макроскопические признаки инвазии в щитовидную железу, распространение опухолевых образование по ходу лимфатических коллекторов левой половины шеи, операция выполнена с иссечением центральной и левой боковой клетчаток шеи, верхней частью тимуса, тиреоидэктомией. Учитывая сохранность правого возвратного гортанного нерва было принято решение о резекции гортанной ветви левого, сращенной с опухолевым узлом. Основанием для резекции стали невозможность исключения злокачественного новообразования в ходе выполнения операции и ограниченная возможность в медикаментозной терапии у пациентки. В результате операции удалось удалить все макроскопически видимые ткани шеи и верхнего средостения, вовлеченные в опухолевый процесс. Аутотрансплантация ткани ОЩЖ не проводилась в связи с отсутствием перспективы трансплантации почки у больной.

Определение уровня интактного ПТГ в ходе хирургического вмешательства при «почечном» ГПТ, по некоторым данным, позволяет прогнозировать результат операции с точностью до 92 % [36], однако эта методика не является общепринятой. По результатам анкетирования хирургических центров, менее половины хирургов используют интраоперационный мониторинг интактного ПТГ, а эффективность этого метода подтверждена лишь по сообщениям 40% из них [29]. В нашей клинике эта технология не доступна до настоящего времени.

Уровень интактного ПТГ в раннем послеоперационном периоде относят к возможному критерию

прогноза результата операции [36]. Полученный уровень интактного ПТГ в послеоперационном периоде подтверждает непосредственный лечебный эффект хирургического вмешательства и оставляет надежду на долгосрочную перспективу. Непременным условием стойкого эффекта операции у больной остается адекватная медикаментозная коррекция минерально-костных нарушений.

Заключение

Распространенный паратиреоматоз относится к редкой причине рецидивного «почечного» ГПТ. Сочетание интраоперационного нарушения целостности капсулы ОЩЖ, длительного диализного стажа и недостаточной медикаментозной коррекции минерально-костных нарушений после ПТЭ повышают вероятность развития заболевания. Возможность проведения консервативной терапии кальцимиметиками рассматривается в качестве альтернативы хирургическому лечению, однако исследований, подтверждающих преимущества консервативной терапии нет. Эффективность хирургического вмешательства связана с широким иссечением вовлеченных в паратиреоматоз органов, клетчатки и мышц. Известными методами профилактики вторичного паратиреоматоза считаются сохранение целостности капсул удаляемых ОЩЖ и адекватная медикаментозная коррекция гипокальциемии и недостатка витамина D. Одним из методов профилактики вторичного паратиреоматоза при первичном хирургическом вмешательстве по поводу «почечного» ГПТ можно рассматривать тотальную ПТЭ, дополненную центральной диссекцией клетчатки шеи и верхнего средостения.

Согласие: от пациента было получено письменное информированное согласие на публикацию этого случая и всех сопутствующих изображений.

Авторы заявляют, что они не имеют конкурирующих интересов.

Литература

1. *Аюшеева А.В., Ильичева Е.А., Лепехова С.А.* Послеоперационный гипопаратиреоз, способы профилактики и коррекции. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. 1(89): 160-164.
2. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая. Нефрология и диализ. 2014. 16(1): 11-127.
3. *Ветчинникова О.Н., Ватазин А.В., Полякова Е.Ю.* Цинакалцет в лечении вторичного (почечного) гиперпаратиреоза (результаты одноцентрового исследования). Лечащий врач. 2012. 1: 54. http://www.lvrach.ru/2012/01/15435331.
4. *Евменова Т.А., Лямина Л.Г.* Расширенная паратиреоидэктомия как эффективный способ лечения вторичного гиперпаратиреоза. Вестник Кузбасского научного центра. 2011. 13: 73-74.
5. *Егшатян Л.В., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С. и др.* Лечение вторичного гиперпаратиреоза, рефрактерного к альфакальцидолу, у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. Эндокринная хирургия. 2012. 2: 27-41.
6. *Ильичева Е.А., Аюшеева А.В., Рожанская Е.В. и др.* Клинико-морфологические параллели почечного гиперпаратиреоза. Материалы 22 (24) Российского симпозиума с международным участием «Эндокринная хирургия 2013-2014 гг» (Санкт-Петербург, 11-13 сентября 2014). СПб, 2014. 166 с.
7. *Мальцев Р.В., Евменова Т.А., Осипов А.Е. и др.* Опыт хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у больных с терминальной почечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2008. 9(3): 275-276.
8. *Михайлова Н.А.* Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы. Лечащий врач. 2011. 2: 82. http://www.lvrach.ru/2011/02/15435130
9. *Романчишен А.Ф., Матвеева З.С., Вабалайте К.В.* Двухсторонний рак околощитовидных желез и перелом шейки бедра как проявления третичного гиперпаратиреоза. Эндокринная хирургия. 2013. 4: 21-24.
10. *Слепцов И.В., Черников Р.А., Новокшонов К.Ю.* Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский клинический комплекс, Северо-Западный региональный эндокринологический центр. Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза. http://www.nephro.ru/content/files/presentations/51/2838023a778dfaecdc212708f721b788.swf 02.09.2014.
11. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 752 с.
12. *Akaberi S., Clyne N., Sterner G. et al.* Temporal trends and risk factors for parathyroidectomy in the Swedish dialysis and transplant population – a nationwide, population-based study 1991 – 2009. Nephrol. 2014. 8(15): 75.
13. *Aksoy-Altinboga A., Akder Sari A., Rezanko T. et al.* Parathyromatosis: critical diagnosis regarding surgery and pathologic evaluation. Korean J Pathol. 2012. 46(2): 197-200.
14. Barreira CESR. Análise da ultra-estrutura do tecido paratireóideo humano em solução para preservação de tecidos [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo: Clínica Cirúrgica. 2010. 94 p. http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5132/tde-28052010-115506/en.php 16.11.2014
15. *Chan H.W., Chu K.H., Fung S.K. et al.* Prospective study on dialysis patients after total parathyroidectomy without autoimplant. Nephrology (Carlton). 2010. 15(4): 441-7.
16. *Chow K.M., Szeto C.C., Kwan B.C. et al.* Effect of cinacalcet treatment on vascular arterial stiffness among peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrology (Carlton). 2014. 19(6): 339-44.
17. *Conzo G., Perna A., Candela G. et al.* Long-term outcomes following «presumed» total parathyroidectomy for sec-

ondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. G Chir. 2012. 33(11-12): 379-82.

18. *Dusilová Sulková S.* Vitamin D metabolism and current options for therapeutic activation of vitamin D receptor in patients with chronic kidney disease or renal failure. Vnitr Lek. 2012. 58(11): 839-49.

19. *Fernandez-Ranvier G.G., Khanafshar E., Jensen K. et al.* Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? Cancer. 2007. 15(110; 2): 255-64.

20. *Fuster D., Torregrosa J.V., Esteve V. et al.* Parathyroid carcinoma associated to secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients. Two cases reports. Nefrologia. 2007. 27(2): 209-13.

21. *Hage M.P., Salti I., El-Hajj Fuleihan G.* Parathyromatosis: a rare yet problematic etiology of recurrent and persistent hyperparathyroidism. Metabolism. 2012. 61(6): 762-75.

22. *Ichii M., Ishimura E., Okuno S. et al.* Decreases in parathyroid gland volume after cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Nephron Clin Pract. 2010. 115(3): 195-202.

23. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int. 2009. 113: 1-130.

24. *Locatelli F., Del Vecchio L., Violo L. et al.* Phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: a comparison of safety profiles. Expert Opin Drug Saf. 2014. 13(5): 551-61.

25. *Magnabosco F.F., Tavares M.R., Montenegro F.L.* Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014. 58(5): 562-71.

26. *Mahajan A., Narayanan M., Jaffers G. et al.* Hypoparathyroidism associated with severe mineral bone disease postrenal transplantation, treated successfully with recombinant PTH. Hemodial Int. 2009. 13(4): 547-50.

27. *Matsuoka S., Tominaga Y., Sato T. et al.* Recurrent renal hyperparathyroidism caused by parathyromatosis. World J Surg. 2007. 31(2): 299-305.

28. *Palmer J.A., Brown W.A., Kerr W.H. et al.* The surgical aspects of hyperparathyroidism. Arch Surg. 1975. 110: 1004-1007.

29. *Riss P., Asari R., Scheuba C., Niederle B.* Current trends in surgery for renal hyperparathyroidism (RHPT)-an international survey. Langenbecks Arch Surg. 2013. 398(1): 121-30.

30. *Sakman G., Parsak C.K., Balal M. et al.* Outcomes of Total Parathyroidectomy with Autotransplantation versus Subtotal Parathyroidectomy with Routine Addition of Thymectomy to both Groups: Single Center Experience of Secondary Hyperparathyroidism. Balkan Med J. 2014. 31(1): 77-82.

31. *Santoro D., Caccamo D., Gagliostro G. et al.* Vitamin D metabolism and activity as well as genetic variants of the vitamin D receptor (VDR) in chronic kidney disease patients. J Nephrol. 2013. 26(4): 636-44.

32. *Schwarz A., Rustien G., Merkel S. et al.* Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. Nephrol Dial Transplant. 2007. 22(2): 584-91.

33. *Scorza A.B., Moore A.G., Terry M. et al.* Secondary parathyromatosis in a patient with normal kidney function: review of diagnostic modalities and approaches to management. Endocr Pract. 2014. 20(1): 4-7.

34. *Shen W.T.* Parathyromatosis and parathyroid cancer. Cancer Treat Res. 2010. 153: 105-16.

35. *Silver J., Levi R.* Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2005. 95: 8-12.

36. *Stracke S., Keller F., Steinbach G. et al.* Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism. Nephron Clin Pract. 2009. 111(2): 102-9.

37. *Tsai W.C., Peng Y.S., Yang J.Y. et al.* Short-and long-term impact of subtotal parathyroidectomy on the achievement of bone and mineral parameters recommended by clinical practice guidelines in dialysis patients: a 12-year single-center experience. Blood Purif. 2013. 36(2): 116-21.

38. *Vellanki P., Lange K., Elaraj D. et al.* Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab. 2014. 99(2): 387-90.

39. *Zhai C.J., Yu X.S., Sun Q.L. et al.* Effect of lanthanum carbonate versus calciumbased phosphate binders in dialysis patients: a meta-analysis. Clin Nephrol. 2014. 82(12): 372-8.

Дата получения статьи: 18.12.2014

Дата принятия к печати: 07.04.2015