

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

РОГОЗИН ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

**Клинико-морфологические особенности, диагностика и лечение
первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом**

14.01.17 – Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: Доктор медицинских наук С.В. Сергийко

Челябинск - 2017

Список сокращений

ДИ - Доверительный интервал

ДНК - Дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ – Иммуногистохимия, иммуногистохимический

ИР - Интерквартильный размах (Интерквартильное расстояние)

МЭН - Множественная эндокринная неоплазия

ОЩЖ - Околощитовидная железа

ПГПТ - Первичный гиперпаратиреоз

ПТГ - Паратиреоидный гормон

УЗИ - Ультразвуковое исследование

CD1 - Cyclin D1

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ И ЕГО РОЛИ В РАЗВИТИИ УРОЛИТИАЗА (обзор литературы).....	11
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	33
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ УРОЛИТИАЗА ПРИ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ И ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ.....	44
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, КАЛЬЦИЕВО-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА И МОРФОЛОГИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЁЗ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С УРОЛИТИАЗОМ.....	57
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ.....	81
ОБСУЖДЕНИЕ.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	118
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

Введение:

Актуальность

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) - широко распространённое заболевание, которое занимает третье по частоте место в структуре эндокринологической патологии после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [64]. При этом, частота ПГПТ в России существенно недооценивается, что связано с отсутствием широкого скрининга заболевания на ранних субклинических стадиях. Скрининг гиперкальциемии не всегда проводится даже среди групп риска по гиперпаратиреозу, к которым относится и обширная популяция больных уролитиазом.

Мочевые конкременты - распространённое проявление гиперпаратиреоза. Пациенты, страдающие ПГПТ-ассоциированным уролитиазом зачастую проходят многолетнее хирургическое лечение рецидивов уролитиаза без установленного диагноза ПГПТ. Урологи недооценивают роль гиперпаратиреоза в камнеобразовании, полагая, что ПГПТ ассоциирован преимущественно с тяжёлыми формами уролитиаза, частым рецидивированием и коралловидным литиазом. Между тем, хирургическое удаление гиперфункционирующей околощитовидной железы (ОЩЖ) у таких больных может привести к устранению причин уролитиаза.

Клиническая картина ПГПТ разнообразна и неспецифична, что вызывает диагностические трудности и несвоевременную постановку диагноза. Так, наличие группы пациентов, у которых мочевые конкременты выступают единственным клиническим проявлением болезни, позволило ряду авторов говорить о наличии особой “почечной формы” ПГПТ [7]. Другие исследователи не только отрицают наличие “почечной формы” ПГПТ, но и ставят под сомнение роль гиперпаратиреоза в камнеобразовании [50], а значит и эффективность хирургического лечения в отношении риска дальнейшего камнеобразования.

Представляют интерес морфологические и патогенетические причины многообразия форм первичного гиперпаратиреоза. Морфологические особенности ткани околощитовидных желёз могут определять различные аспекты клинического течения заболевания, в частности - рост мочевых конкрементов.

Степень разработанности темы исследования

Сведения об эпидемиологии ПГПТ в популяции весьма разноречивы. Частота заболевания значительно варьирует в зависимости от географии региона и дизайна проведенного исследования; от 0,03% в России [9] до 0,86% в США [146]. Существенные разночтения существуют и по вопросу о частоте нефролитиаза при ПГПТ и роли гиперкальциемии в формировании мочевых конкрементов. Так, по разным данным гиперкальциемия среди больных уролитиазом встречается в 5 - 46,5% случаев [40, 134].

По вопросу о частоте ПГПТ, как причины образования камней, единодушия также не наблюдается. Этот показатель варьирует в пределах от 2 до 8% [137, 150]. Ведущие отечественные авторы полагают, что ПГПТ, как причинный фактор уролитиаза встречается редко и характеризуется “тяжёлыми формами нефролитиаза [34]. Зарубежные исследователи считают, что существование данной группы пациентов объясняется лишь сочетанием субклинического ПГПТ с другими причинами уролитиаза [50]. Нами не встречено сообщений относительно морфологических особенностей ОЩЖ при почечной форме ПГПТ.

Хирургическое лечение ПГПТ позволяет значительно снизить риск формирования мочевых конкрементов [128]. При этом некоторыми авторами отмечается, что гиперкальциурия может сохраняться после успешной операции [139].

Цель исследования

Повысить эффективность диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом.

Задачи

1. Оценить частоту гиперкальциемии и ПГПТ среди больных уролитиазом, а также клинические особенности уролитиаза, вызванного гиперпаратиреозом;
2. Изучить клинические и лабораторные особенности первичного гиперпаратиреоза при наличии уролитиаза;
3. Изучить морфологические и иммуногистохимические характеристики ткани

околощитовидных желёз у больных ПГПТ;

4. Оценить результаты хирургического лечения ПГПТ, в том числе в отношении риска формирования мочевых конкрементов.

Научная новизна работы

1. Определена частота гиперкальциемии и первичного гиперпаратиреоза среди больных уролитиазом на Южном Урале, уточнена диагностическая ценность гиперкальциемии, как скринингового маркера гиперпаратиреоза;

2. Изучено влияние ПГПТ на клиническое течение уролитиаза, в частности на такие его аспекты: возраст дебюта, склонность к рецидивированию, частота множественных и коралловидных камней;

3. Изучены клинические, лабораторные и морфологические, в том числе иммуногистохимические (ИГХ) особенности ткани ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе, сочетанном с уролитиазом;

4. Впервые на основании ИГХ-исследований определён дифференциально-диагностический критерий, позволяющий различить аденому и гиперплазию ОЩЖ;

5. Доказано, что хирургическое лечение ПГПТ эффективнее у более молодых пациентов.

Практическая значимость

1. Полученные эпидемиологические данные подчеркивают необходимость скрининга гиперкальциемии и ПГПТ среди больных уролитиазом;

2. Раннее выявление ПГПТ позволит своевременно проводить радикальное этиотропное лечение уролитиаза у достаточно крупной группы больных, что невозможно при других причинах камнеобразования;

3. Обнаруженные ИГХ-особенности ткани ОЩЖ при ПГПТ позволяют отличать аденому от гиперплазии ОЩЖ и прогнозировать эффективность хирургического лечения ПГПТ.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XXIII, XXV и XXVI Российских симпозиумах по хирургической эндокринологии (Запорожье, 2013; Самара, 2015; Ижевск, 2016), III российской конференции “Мочекаменная болезнь: профилактика, лечение, метафилактика” (Москва, 2016), двух международных конференциях “Актуальные вопросы хирургии” (Челябинск 2014, 2016).

Определение уровня общего кальция сыворотки крови введено в перечень обязательных исследований при уролитиазе в урологическом стационаре МАУЗ ОТКЗ ГKB №1. Разработан и рекомендован к применению алгоритм организационных, диагностических и лечебных мероприятий при подозрении на почечную форму ПГПТ (акт о внедрении от 5.12.2016). Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре общей хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 1.09.2016 (протокол №2 от 1.09.2016).

Разработан опросник для объективной оценки симптомов и качества жизни у больных ПГПТ, в отношении которого подана заявка на патент (№ 2016148999(078747) от 13.12.2016 - Способ диагностики первичного гиперпаратиреоза при помощи опросника для оценки клинической симптоматики).

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Разработка новых и усовершенствование существующих методов диагностики и лечения мочекаменной болезни, гнойно-воспалительных заболеваний почек, мужских половых органов, опухолей простаты и мочевого пузыря, варикоцеле, пролапса тазовых органов у женщин (№ государственной регистрации 0120.0808868). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования представленной научной работы Рогозина Дмитрия Сергеевича являются изучение причин, механизмов развития и распространенности первичного гиперпаратиреоза; разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения первичного гиперпаратиреоза; обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов; экспериментальная и клиническая разработка методов лечения первичного гиперпаратиреоза и их внедрение в клиническую практику; усовершенствование методов диспансеризации и профилактики первичного гиперпаратиреоза.

Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.17 Хирургия.

Степень достоверности и апробация работы

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании. УЗИ почек выполняли на аппарате Mindray DC-7 (Китай) конвексным датчиком с рабочей частотой 3,5-7 МГц. Определение уровня кальция, фосфора и мочевой кислоты выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе Сапфир-400 (Россия), паратгормона – на анализаторе IMMULITE-2000 (DPC, США). Иммуногистохимическое исследование выполнено на депарафинизированных срезах вручную с использованием моноклональных антител фирм Dako (Дания) и Cell Marque (США). Обработка материала осуществлена с использованием раствора Antigen Retrieval Buffer (Spring Biosciences) в водяной бане ULAB (UT-4311). Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей (M.R. Rubin, 2008; Н.Г. Мокрышева, 2011; И.И. Дедов и соавт., 2011). Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике (С.Е. Black et al., 2013; С.У. Pak et al., 2009; D.M. Press et al., 2013). В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компью-

терных программ Statistica 10,0. Достаточный объем выборки, использование современных методов исследования на сертифицированном оборудовании и современных статистических программ подтверждают достоверность полученных результатов.

Личный вклад автора в исследование

Работа является самостоятельным трудом соискателя. Автором разработан дизайн исследования, проведён анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, реализованы основные этапы исследования, систематизирован материал, проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов. Автор лично проводил обследование и послеоперационное наблюдение всех больных, включенных в диссертационное исследование.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 3 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлена заявка на патент № 2016148999(078747) от 13.12.2016 - Способ диагностики первичного гиперпаратиреоза при помощи опросника для оценки клинической симптоматики.

Объём и структура диссертации

Диссертация представлена на 136 страницах. Материал иллюстрирован 10 таблицами и 33 рисунками. Библиография включает 37 отечественных и 159 зарубежных источников (всего 196).

Глава 1. Современные представления о первичном гиперпаратиреозе и его роли в развитии уролитиаза (обзор литературы)

Первичный гиперпаратиреоз - широко распространённое эндокринное заболевание, характеризующееся повышенной выработкой паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами, что проявляет себя разнообразными клиническими проявлениями со стороны опорно-двигательной, мочевыделительной, нервной и других систем организма. В последние десятилетия отмечается повышенное внимание к рассматриваемому заболеванию как со стороны отечественных, так и зарубежных исследователей. Данный факт можно связать со следующими моментами:

1. Гораздо более широкая, чем было принято считать, распространённость ПГПТ среди населения;
2. Трудности диагностики и скрининга ПГПТ, приводящие к запоздалой диагностике заболевания;
3. Выраженный клинический полиморфизм заболевания с многообразными клиническими “масками”;

Одним из наиболее распространённых висцеральных проявлений ПГПТ является нефролитиаз. Причём зачастую мочевые конкременты являются единственным клиническим проявлением ПГПТ. Патогенетические причины существования изолированной почечной формы ПГПТ не совсем ясны. У таких пациентов далеко не всегда своевременно устанавливается основной диагноз. Вместо этого они проходят длительное, в том числе хирургическое лечение рецидивов уролитиаза.

В структуре эндокринной патологии первичный гиперпаратиреоз занимает третье место после сахарного диабета и болезней щитовидной железы [64]. Данные о частоте ПГПТ существенно различаются у разных авторов, что зависит как от географии региона, так и от дизайна исследований. Распространённость ПГПТ колеблется от 0,2% [193] до 0,9% [146]. Встречаемость заболевания оценивается от 5,8 до 22 новых случаев на 100 000 населения в год [38, 80].

Следует отметить, что первичный гиперпаратиреоз стал регистрироваться так часто лишь в 70-х годах 20 века после широкого внедрения в западных странах

скрининга кальция крови [91]. Описывая свой опыт диагностики ПГПТ до и после внедрения автоанализаторов кальция крови, авторы из клиники Мейо сообщают о 4-5 кратном увеличении числа пациентов с этой патологией [189].

Женщины страдают первичным гиперпаратиреозом приблизительно в 2 - 3 раза чаще мужчин [63]. Преобладание женщин авторы объясняют эстрогенной недостаточностью в постменопаузе, когда скрытый ПГПТ манифестирует. Так, частота болезни среди постменопаузальных женщин значительно превышает среднюю в популяции, составляя 2-3% [113]. Данная категория пациенток составляет 90% от женщин, больных ПГПТ [79]. ПГПТ может выявляться в любом периоде жизни, однако частота его выше у пациентов старшего возраста [99].

В России и постсоветских странах эпидемиологические показатели ПГПТ существенно отличаются от общемировых. Частота ПГПТ в России существенно недооценена, регистрируемая частота заболевания во много раз ниже истинной. Так в Москве заболеваемость ПГПТ составила 0,03% [9], что значительно меньше зарубежных показателей. Следует отметить, что указанный показатель заболеваемости измерен в столице, тогда как в регионах он ещё ниже [13, 35].

Данное несоответствие связано в первую очередь с отсутствием достаточно систематизированного скрининга ПГПТ. В подавляющем большинстве случаев диагноз устанавливается при наличии у больного выраженных клинических симптомов, главным образом со стороны опорно-двигательной системы. От начала болезни до момента установления диагноза проходит зачастую более 10 лет. В литературе можно встретить большое количество публикаций, сообщающих о случаях поздней диагностики ПГПТ, когда больные годами проходят лечение разных болезней (в т.ч. хирургическое), являющихся лишь симптомами ПГПТ [32, 41]. Частота мягких форм ПГПТ, на данный момент преобладающих в общей структуре заболевания, в России составляет лишь 28% [24].

Основой диагностики и скрининга ПГПТ является определение уровня сывороточного кальция. В большинстве случаев именно с регистрации гиперкальциемии начинается диагностический поиск в направлении первичного гиперпаратиреоза.

ПГПТ является наиболее частой причиной гиперкальциемии, выявляемой при скрининговых обследованиях [70]. В наиболее масштабном эпидемиологическом исследовании показано, что ПГПТ ответственен за гиперкальциемию в 43% случаев [146], тогда как шведские исследователи сообщают о 15% ПГПТ среди больных с гиперкальциемией [70]. По данным Lindner G. и соавторов в 20% случаев причиной гиперкальциемии является гиперпаратиреоз, в 12% - вторичный и в 85% - первичный [111]. При этом отмечается, что частота ПГПТ максимальна (55%) при уровне кальция 2,775-2,875 ммоль/л [146].

Верхней границей нормы уровня кальция крови традиционно принято считать уровень 2,5 ммоль/л или 10 мг/дл [34]. Таким образом, гиперкальциемией считается уровень кальция 2,6 ммоль/л и выше. Уровень сывороточного кальция может варьировать в диапазоне до 5%, так что у пациентов с лёгким течением ПГПТ может выявляться совсем незначительная гиперкальциемия [194]. Средний уровень кальция у больных ПГПТ составляет 2,7 ммоль/л [132].

Гиперкальциемия является в целом нечастой лабораторной находкой. При ретроспективном анализе историй болезней 2,7 миллионов человек с различными заболеваниями в США, гиперкальциемия выявлена у 2% [146]. В другом исследовании получена частота 0,7% [111]. Российские авторы сообщают о частоте гиперкальциемии в популяции в размере 3% [23].

Выраженность гиперкальциемии при ПГПТ может зависеть от многих факторов и сопутствующих состояний. Так при сравнении различных возрастных групп больных с ПГПТ обнаружено, что у молодых (моложе 50 лет) пациентов определялась в среднем более выраженная гиперкальциемия [136]. Отмечалось также, что выраженность гиперкальциемии несколько выше среди мужчин, больных ПГПТ, чем среди женщин [121].

Существует и нормокальцемическая форма ПГПТ, при которой можно наблюдать нормальную концентрацию кальция крови в сочетании с повышением паратгормона и гиперкальциурией [118]. Нормокальциемия и даже гипокальциемия на фоне повышенного уровня ПТГ могут наблюдаться при тяжёлых поражениях почек

вследствие ПГПТ. Это объясняется утратой проксимальными почечными канальцами способности к реабсорбции кальция. При подобных состояниях повышается исходно низкая при ПГПТ концентрация фосфата, что приводит к некоторому снижению уровня кальция за счёт механизмов обратной связи, что также затрудняет диагностику [34]. Также повышение уровня ПТГ при нормальной концентрации кальция крови может наблюдаться при дефиците витамина Д [26].

Важность скрининга гиперкальциемии в диагностике ПГПТ подчёркивается анализом эпидемиологических показателей ПГПТ и, в особенности, их изменений с ходом времени. С началом широкого скрининга выявляемость ПГПТ выросла многократно, а сама болезнь существенно изменила свой фенотип, став преимущественно бессимптомным или малосимптомным состоянием, выявляемым на ранней стадии [122]. В Китае с началом введения скрининга гиперкальциемии процент бессимптомного ПГПТ за 10 лет повысился с 21 до 52,5% [196].

После обнаружения гиперкальциемии диагноз гиперпаратиреоза устанавливают при выявлении в крови повышенного уровня паратгормона. Сочетание гиперкальциемии и повышения ПТГ как правило не оставляет сомнений в диагнозе гиперпаратиреоза. Верхней границей нормального уровня паратгормона считается величина 75 пг/мл, при этом для пациентов старшей группы (более 70 лет) этот показатель повышается до 114 пг/мл, что может быть обусловлено дефицитом витамина D [17].

Norman J. и соавторы (2011) сообщают о среднем уровне ПТГ у больных ПГПТ в размере 105,8 пг/мл [132]. Отмечалось, что у мужчин с ПГПТ регистрируется более выраженное повышение уровня паратгормона крови [121].

Также следует отметить существование “нормогормональной” формы ПГПТ, когда имеет место гиперкальциемия в сочетании с нормальным уровнем ПТГ [126]. Данные обстоятельства обычно встречаются при мягких формах или на ранней стадии ПГПТ с частотой 10% [132].

После установления наличия гиперпаратиреоза по биохимическим критериям, диагностика завершается визуализирующими исследованиями, позволяющими выявить одну или несколько патологически изменённых околощитовидных желез.

Для топической диагностики наиболее широко применяются следующие методики:

- УЗИ околощитовидных желёз, чувствительность которого составляет 64 - 89%, а специфичность 33 - 88% [33, 190]. Отмечается высокая информативность интраоперационного УЗИ околощитовидных желёз в диагностике ПГПТ [3].
- Сцинтиграфия околощитовидных желёз с ^{99m}Tc -MIBI (технетрилом) на данный момент признаётся наиболее информативным и при этом не затратным и неинвазивным исследованием для визуализации патологически изменённых околощитовидных желёз [12]. Чувствительность метода оценивается приблизительно в 67-95%, а специфичность в 55-82% [22, 62].
- Однофотонная эмиссионная томография в сочетании с КТ - на данный момент наиболее чувствительный метод визуализации ОЩЖ при ПГПТ, чувствительность которого оценивается в 78-90% [25, 60].

Информативность визуализирующих методик существенно снижается при наличии поражения более одной околощитовидной железы [165]. В спорных случаях иногда применяют инвазивные диагностические методики - чрескожную тонкоигольную биопсию ОЩЖ с цитологией и исследованием концентрации паратгормона в аспирате [16, 27].

Диагноз первичного гиперпаратиреоза зачастую устанавливают поздно, при наступлении выраженных органических изменений со стороны различных систем организма. Это может быть связано с разнообразием и неспецифичностью возможных симптомов ПГПТ, который может скрываться под множеством различных клинических “масок” [11].

На начальном этапе изучения ПГПТ, в первые десятилетия XX века, единственным клиническим проявлением заболевания считалось специфическое для ПГПТ поражение костной ткани в виде фиброзно-кистозного остеита. Однако, уже в 30-х годах XX века была доказана связь первичного гиперпаратиреоза с поражением почек в виде нефролитиаза и нефрокальциноза [42]. А несколько позже описаны обусловленные гиперпаратиреозом желчекаменная болезнь, панкреатит, язва желудка

и двенадцатиперстной кишки [21]. Позднее также были идентифицированы и описаны психоневрологические симптомы ПГПТ [45]. Помимо конкретных клинических проявлений при ПГПТ (включая малосимптомные его формы) регистрируется снижение общего “качества жизни”, выявляемое по данным анкет и опросников [155].

В отношении клинически выраженного ПГПТ на данный момент предложено большое количество классификаций. Наиболее распространена клиническая классификация, предложенная А.П. Калининым (1992) [15], согласно которой выделяют:

- Субклиническую форму;
- Клиническую, которую в свою очередь подразделяют на:
 - ◆ Костную;
 - ◆ Почечную;
 - ◆ Смешанную.

Клиническая форма у конкретного больного определяется преобладанием того или иного клинического синдрома ПГПТ. Н.Н. Голохвастов (1995) [7] выделяет следующие синдромы:

- Костных поражений;
- Уролитиаза;
- Гиперкальциемии;

Костная форма ПГПТ связана с действием избытка паратгормона на костную ткань, которое выражается в системном остеопорозе и субпериостальной резорбции длинных трубчатых костей [49]. Клинические и рентгенологические симптомы ПГПТ достаточно полно и подробно описаны ещё в начале прошлого столетия. Однако частота встречаемости развёрнутой костной формы с течением времени неуклонно снижалась. Если в 30-х годах XX века костные поражения диагностировали более, чем у 80% больных, к 50-м годам частота снизилась до 50%, а в серии наблюдений Соре О. (1966) она составила всего 23% случаев [65]. К 70-м годам XX века в развитых странах данный показатель не превышал 9%, а в современных условиях широкого скрининга гиперкальциемии и вовсе снизился почти до нуля,

никогда не превышая 2% [160].

Помимо костных проявлений, описаны различные симптомы ПГПТ со стороны желудочно-кишечного тракта. Частота язвенной болезни при ПГПТ составляет около 10%, при этом патогенетическая связь её с гиперпаратиреозом подтверждается улучшением в отношении абдоминальных симптомов после хирургического лечения ПГПТ [119].

Важной частью клинического многообразия проявлений первичного гиперпаратиреоза являются психоневрологические симптомы [159]. У больных ПГПТ отмечались такие проявления, как депрессия, когнитивные нарушения и тревога, выраженность которых уменьшалась после хирургического лечения [58, 73].

Клиническими проявлениями гиперпаратиреоза могут быть симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, проявлением ПГПТ можно считать артериальную гипертензию, т.к. имеются сообщения о нормализации артериального давления у больных после паратиреоидэктомии [105], хотя в другом исследовании достоверной связи между артериальной гипертензией и ПГПТ обнаружено не было [81].

К настоящему времени клинический фенотип первичного гиперпаратиреоза претерпел значительные изменения по сравнению с серединой прошлого столетия [115]. В клинической картине ПГПТ преобладают бессимптомные или малосимптомные формы, что также связано с введением в широкую практику скрининга гиперкальциемии [161]. До введения повсеместного определения уровня кальция крови частота “мягких” форм ПГПТ не превышала 10-20%, тогда как в настоящее время они определяются у 80-95% пациентов. Даже в странах, где скрининг гиперкальциемии не является повсеместным (страны бывшего СССР, Китай, Индия), пациенты с развёрнутой, яркой клиникой гиперпаратиреоза встречаются всё реже [79].

“Мягкая форма” ПГПТ или “Mild PHPT” - достаточно неопределённый термин, под которым разными авторами понимаются разные состояния. Предполагается, что “мягкие формы” могут быть начальной формой ПГПТ [191]. Разными поняти-

ями являются клинически “мягкий” (субклинический) ПГПТ и биохимически “мягкий” ПГПТ. Под последним понимают нормокальцемическую и нормогормональную формы [46].

Биохимически мягкий ПГПТ не обязательно является клинически мягким. 50% таких больных имеют как минимум один клинический симптом ПГПТ, тогда как при классической биохимической картине ПГПТ - лишь 43% [39]. В другом исследовании выраженные клинические симптомы определялись у 77% больных с “биохимически мягким” ПГПТ [140].

Частота бессимптомных форм ПГПТ составляет от 50 % до 82% [79, 178]. В России частота бессимптомных форм значительно меньше и составляет 4,3-20% [4, 23]. Считается, что бессимптомный ПГПТ имеет место у 0,1-0,3% населения [14, 19], при этом отмечается, что чаще он регистрируется у пациентов мужского пола [121].

Несмотря на то, что данная форма гиперпаратиреоза именуется бессимптомной, при подробном распросе у больных часто определяется ряд неспецифических симптомов. Чаще всего встречаются мышечная слабость и утомляемость. Кроме того, наблюдаются различные конституциональные, поведенческие и психоневрологические симптомы [53]. Зачастую наличие таких симптомов регистрируется лишь постфактум, когда после оперативного лечения пациент отмечает улучшение [36]. Примерно в 37% случаев бессимптомного ПГПТ без хирургического лечения данное состояние прогрессирует и появляются те или иные клинические симптомы [78].

Нормокальцемический ПГПТ представляет собой самостоятельный фенотип заболевания, характеризующийся высоким уровнем паратгормона и нормальным уровнем кальция крови при отсутствии причин вторичного гиперпаратиреоза [76]. Отмечается, что данная клиническая ситуация может представлять собой начальную форму ПГПТ [161], что, впрочем, является предметом противоречий. В то время, как одни авторы сообщают о прогрессировании нормокальцемического ПГПТ в классическую форму в 19 - 25 % случаев [52], другие исследователи при

длительном наблюдении не отметили значимого количества случаев прогрессирования болезни [104].

Диагноз нормокальцемического ПГПТ правомочен только при исключении всех возможных причин вторичного гиперпаратиреоза [167], к которым относят недостаток витамина Д, малое поступление кальция с пищей, хроническую почечную недостаточность, мальабсорбцию, приём лекарств, влияющих на кальциевый метаболизм, а также потери кальция с мочой. Частота нормокальцемического ПГПТ по данным разных авторов составляет от 3 % до 14 % [23, 104].

Относительно клинической картины у больных ПГПТ с нормальным уровнем кальция данные литературы разноречивы. Так частота нефролитиаза у таких пациентов составляет от 14% [112] до 29% [116]. Amaral L.M. и соавторы утверждают, что частота нефролитиаза при “биохимически мягком” ПГПТ не отличается от основной группы больных, составляя 18,2% при нормокальцемической форме против 18,9% нефролитиаза среди пациентов с классической биохимической картиной [44]. Tuna M.M. и соавторы также не обнаружили достоверной разницы в частоте клинических проявлений (нефролитиаз и переломы костей) между группами с нормокальциемией и гиперкальциемией [177]. Напротив, Spivacow F.R. и соавторы [170], а также Šířrová H. и соавторы [163] сообщают, что при нормокальцемическом ПГПТ частота нефролитиаза гораздо ниже, чем при классической форме - 4-11% против 22-49%.

Нормогормональный ПГПТ представляет собой форму заболевания, при которой выявляется повышенный уровень кальция в сочетании с нормальным уровнем паратгормона [60]. Клинические характеристики, со стороны костно-мышечной системы, почек, нейропсихические симптомы не отличаются значимо от классического ПГПТ [156]. Частота нефролитиаза при нормогормональном ПГПТ составляет 17% [186]. Предполагается, что причиной существования нормогормональной формы ПГПТ является более высокая чувствительность тканей организма к паратгормону и, как следствие, его более низкая “установочная точка” [186].

Следует отметить, что описанное выше многообразие симптомов и клинических

форм первичного гиперпаратиреоза на данный момент не находит чёткого объяснения с позиций патоморфологии и патогенеза заболевания.

Нефролитиаз - одно из классических клинических проявлений ПГПТ. Некоторые авторы даже выделяют особую “почечную форму” первичного гиперпаратиреоза [7], в то время, как другие исследователи полагают, что уролитиаз при ПГПТ возникает лишь при наличии исходной предрасположенности к камнеобразованию, т.е. при сочетании двух заболеваний - ПГПТ и уролитиаза [50].

Хотя общепризнано, что в основе патогенеза камнеобразования при ПГПТ лежит гиперкальциурия, патогенетические взаимоотношения между ПГПТ и нефролитиазом поняты недостаточно чётко [183]. Повышенная экскреция кальция с мочой при ПГПТ вызывается повышенным всасыванием кальция в кишечнике, резорбцией его из костной ткани и гиперкальциемией. Гиперкальциурия выявляется не у всех больных первичным гиперпаратиреозом, встречаясь от 40 до 74% случаев, чаще выявляясь у мужчин [121] и её наличие далеко не обязательно коррелирует с появлением мочевых конкрементов [51, 139].

Мочекаменная болезнь является полиэтиологическим заболеванием, в основе которого могут лежать более 20 различных метаболических аномалий. ПГПТ выступает непосредственным этиологическим фактором образования мочевых конкрементов приблизительно в 5% случаев [57, 69]. Согласно данным разных авторов, этот показатель варьирует в пределах от 2 до 8% [137, 150, 170]. Данный широкий разброс частоты может являться следствием как разницы в дизайне исследований, так и, возможно, истинного различия встречаемости ПГПТ при уролитиазе в разных регионах мира.

Между тем среди урологов принято считать, что ПГПТ, как причинный фактор уролитиаза встречается редко и он в первую очередь характеризуется "тяжёлыми формами нефролитиаза: коралловидным, двусторонним камнеобразованием, камневыделением, неоднократными послеоперационными рецидивами" [34]. Однако последние клинические исследования не подтверждают прямую патогенетическую связь ПГПТ с коралловидным нефролитиазом [10]. В частности, авторы сообщают,

что при коралловидных камнях частота ПГПТ составляет 12,5%, а частота коралловидного роста камней при наличии ПГПТ выявляется в 17,7% наблюдений. Диаметр камней у более, чем 80% больных ПГПТ не превышает 10 мм [173]. Сообщения о клинических случаях тяжёлого течения уролитиаза [162], когда имеют место 2-сторонние, рецидивные и коралловидные камни, являются примером неэффективных скрининга и диагностики, а не характеризуют камнеобразование при ПГПТ.

Эпидемиологические исследования демонстрируют глобальную распространённость уролитиаза среди населения планеты. Так в США частота уролитиаза среди населения составляет 10-15% [142]. В России по данным официальной статистики заболеваемость уролитиазом в 2013 году составила 562 человек на 100 000 населения [18]. Соотнеся данные цифры со средней 5-процентной частотой ПГПТ, как причины нефролитиаза, нетрудно увидеть, что уролитиаз вследствие ПГПТ не может являться редкой клинической ситуацией. Более того - каждое урологическое отделение должно выявлять десятки таких пациентов ежегодно.

Частота обнаружения мочевых конкрементов среди больных с ПГПТ составляет 7-15% [59, 171, 173]. Следует отметить, что ещё в 70-80 годах XX века в западных странах поражение почек регистрировалось в 40-60% случаев ПГПТ [57, 137]. С введением широкого скрининга уровня сывороточного кальция, ПГПТ стал в большей части бессимптомной или малосимптомной болезнью, в том числе и в отношении почечного синдрома. В странах с развивающейся экономикой ситуация остаётся прежней. Так индийские авторы сообщают о 36-70% частоте уролитиаза среди больных ПГПТ [87, 145]. В России частота выявления мочевых конкрементов при ПГПТ составляет около 25% [1].

Основным патогенетическим фактором формирования мочевых конкрементов при ПГПТ является гиперкальциурия, которая является ответом на гиперкальциемию. Высокая концентрация паратгормона и гипофосфатемия стимулируют синтез кальцитриола в почечных канальцах, что в свою очередь повышает всасывание кальция в кишечнике и ещё более повышает гиперкальциемию. Несмотря на то, что

высокие уровни паратгормона усиливают реабсорбцию кальция в почечных канальцах, более сильным оказывается действие высоких уровней ионизированного кальция на кальциевые рецепторы канальцев почек [129].

Кроме того, в результате высокой концентрации паратгормона в крови снижается порог реабсорбции фосфатов, что проявляется снижением концентрации фосфата в крови и повышением их экскреции с мочой. В результате повышается суперсатурация оксалата и фосфата кальция в моче, что ведёт к зарождению и росту камней [5].

Причины, по которым мочевые конкременты образуются лишь у части больных ПГПТ остаются неизвестными, хотя высказываются некоторые гипотезы на этот счёт. Предполагается, что почечный синдром развивается лишь у части больных ПГПТ ввиду существующей у них “предрасположенности” к поражению почек, сущность которой достоверно неизвестна [175]. В двух сообщениях высказывается предположение о том, что важным патогенетическим фактором камнеобразования при ПГПТ может быть специфический полиморфизм гена, кодирующего кальциевые рецепторы [157, 183].

Следует отметить, что в литературе неоднократно сообщалось о том, что группа больных ПГПТ с уролитиазом по некоторым клиническим показателям отличается от общей популяции пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Так, ранее было замечено, что группа больных ПГПТ с мочевыми конкрементами в среднем моложе [23, 78] и среди них чаще встречаются мужчины [78, 121]. Более того, для мужчин с ПГПТ нефролитиаз является наиболее часто регистрируемым клиническим симптомом заболевания, встречаясь в 23 % случаев, тогда как у женщин больных ПГПТ, аналогичное первое место занимают симптомы остеопороза, выявляемые в 34% случаев [121].

У пациентов с уролитиазом ПГПТ манифестирует раньше в течение жизни, а продолжительность болезни на момент выявления как правило больше [23], что вероятно связано не с особенностями данной группы больных, а с недостатками ранней диагностики.

В нескольких работах помимо клинических, отмечались и лабораторные особенности пациентов с ПГПТ и уролитиазом. Parikh P.P. и соавторы (2014) отметили, что нефролитиаз чаще встречается у больных с “биохимически мягким” течением ПГПТ [140]. Отмечалось, что у них имеет место выраженная гиперкальциурия при слабо или умеренно выраженной гиперкальциемии [54]. При этом автор отмечает, что выраженность гиперкальциурии никак не коррелирует с уровнями общего кальция и паратгормона крови. Отсутствие прямой взаимосвязи между выраженностью гиперкальциемии и гиперкальциурии наблюдалось и в другом исследовании [50]. Также в работе Black C.E. и соавторов (2013) обнаружено, что выраженность гиперкальциурии при ПГПТ обратно коррелирует с возрастом и уровнем креатинина сыворотки крови [54]. Этот факт косвенно свидетельствует о том, что больные с ПГПТ и уролитиазом должны быть в среднем моложе основной популяции больных первичным гиперпаратиреозом.

В двух других работах [23, 59] авторами получены результаты противоречащие описанным выше данным Black C.E. и соавторов (2013). Они полагают, что для больных ПГПТ с уролитиазом характерно в целом более тяжёлое клиническое течение ПГПТ, с более выраженной гиперкальциемией и повышением уровня паратгормона крови.

В исследовании Sorensen M.D. и соавторов (2012) больные первичным гиперпаратиреозом с мочевыми конкрементами и без них значимо не отличались по объёму суточной мочи, концентрации цитрата, оксалата, мочевой кислоты, рН мочи и уровням сатурации мочи оксалатом кальция, фосфатом кальция и мочевой кислотой [166]. Berger A.D. и соавторы (2009) не выявили достоверной разницы между группами больных ПГПТ с уролитиазом и без него в отношении уровня кальция крови и суточной экскреции кальция с мочой. Поэтому авторы полагают, что для образования камней при ПГПТ должны присутствовать другие этиологические факторы помимо гиперпаратиреоза, т.к. только этим можно объяснить тот факт, что у некоторых больных с одинаковым биохимическим профилем суточной мочи камни образуются, а у других – нет [50].

В другой статье авторы, напротив, продемонстрировали комплексные нарушения биохимического состава мочи у трети больных ПГПТ. Речь идёт о таких показателях, как снижение концентрации цитрата, магния и гипероксалурия [66]. Odvina C.V. и соавторы (2007) также выявили достоверно большую гипероксалурию, гиперсатурацию мочи оксалатом и фосфатом кальция у больных нефролитиазом на фоне ПГПТ в сравнении с лицами без мочевых конкрементов [135].

Мокрышева Н.Г. (2011) считает, что наибольшее патогенетическое значение в развитии уролитиаза на фоне ПГПТ имеет гиперкальциемия, без значимой роли гиперкальциурии [23]. Между тем в двух зарубежных исследованиях было показано, что достоверно определить риск образования мочевых конкрементов при ПГПТ на основании результатов биохимических исследований невозможно [166, 171]. Последний тезис особенно ярко подчёркивает отсутствие чёткого понимания патогенетической связи между гиперпаратиреозом и камнеобразованием.

Морфологическая картина ОЩЖ при ПГПТ достаточно хорошо изучена [6], равно как и разнообразные варианты клинической картины заболевания. Однако, ясного понимания взаимосвязи патоморфологии ОЩЖ и патогенеза заболевания на данный момент не достигнуто. В особенности это касается объяснения патогенетических причин разнообразия клинических форм ПГПТ.

Макроскопически в 78 - 91 % случаев при ПГПТ имеет место одиночная аденома ОЩЖ, тогда как в 7 - 9 % случаев выявляются две или более аденомы, а в 2 - 13 % случаев обнаруживается диффузная гиперплазия всех ОЩЖ [43, 179].

В большинстве наблюдений основным гистологическим вариантом ОЩЖ при ПГПТ является аденома из главных паратиреоцитов [20], встречаясь в 80 - 90 % случаев. Гиперплазия ОЩЖ встречается у 10 - 20 % пациентов [88]. Гистологические отличия гиперплазии ОЩЖ от аденомы незначительны. Главным из них является отсутствие чётко выраженной капсулы, отделяющей патологически изменённую ткань от ободка нормальной паратиреоидной ткани [93]. Кроме того, для аденомы характерны такие признаки, как фиброзная капсула, клеточный полиморфизм, наличие узелков и митозов [86]. Отличить аденому ОЩЖ от гиперплазии

может помочь липидное окрашивание. В нормальных или функционально угнетённых главных клетках ОЩЖ присутствуют крупные чёткие нейтральные жировые капли, тогда как в гиперфункционирующих клетках их мало или они отсутствуют [61].

Считается, что аденома, как правило, представляет собой моноклональную истинную опухоль [85], тогда как гиперплазия ОЩЖ в основе своей имеет поликлональный рост, развиваясь под действием различных внешних факторов [67]. Однако отмечается, что моноклональная аденома может носить и гетерогенный мультиклеточный характер, а также исходить из поликлональной структуры, характерной для гиперплазии ОЩЖ [48].

При “мягком” клиническом течении ПГПТ интраоперационно чаще встречается поражение более одной ОЩЖ - 26 - 50% против 13 - 29% при классическом ПГПТ [140, 156]. Пациенты с множественным поражением ОЩЖ в среднем моложе тех, у которых в процесс вовлечена только одна железа и среди них гораздо менее выражено преобладание женщин над мужчинами [179]. Также отмечалось, что мочевые конкременты чаще встречаются у пациентов с поражением 2 или более околощитовидных желёз [50].

Считается, что ПГПТ может быть вызван опухолью любого размера, однако размер опухоли напрямую коррелирует с выраженностью биохимических [100] и клинических симптомов, в особенности костных проявлений. Зарегистрирована прямая корреляция выраженности гиперкальциемии с размером опухоли ОЩЖ [100]. Что касается гормональной активности (уровня паратгормона), то она лишь частично зависит от массы опухоли, являясь при этом одним из факторов, определяющих выраженность гиперкальциемии [8]. Почечная форма ПГПТ чаще наблюдается при аденомах небольших и средних размеров [29].

По данным Голохвастова Н.Н. (1995) гиперплазия ОЩЖ встречается в 23% случаев. Автор считает, что гиперплазия, в отличие от аденомы, не является истинным новообразованием, поэтому для неё характерно синхронное увеличение всех ОЩЖ. Ткань гиперплазированных ОЩЖ обладает менее выраженной гормональной активностью, чем ткань аденомы [7].

Чёткой зависимости между морфологическим строением ОЩЖ и уровнем паратгормона не выявлено [2]. Отмечается, что при выявлении в удалённом материале гиперплазии ОЩЖ результаты хирургического лечения ПГПТ хуже [139]. Вероятно, это связано с вовлечением в процесс оставшихся околощитовидных желез. Kandil E. и соавторы (2012) сообщают, что гиперплазия ОЩЖ чаще обнаруживается у больных ПГПТ молодого возраста [101]. Голохвастов Н.Н. (1995) отмечает, что гиперплазия ОЩЖ наблюдается преимущественно при почечной форме ПГПТ [7], а в исследовании Алаева Д.С. и Котовой И.В. (2013) отмечено, что при почечной форме ПГПТ гиперплазия ОЩЖ обнаружена в 44,6% случаев, что значительно выше указанной средней частоты гиперплазии при ПГПТ [1].

Особый интерес представляет изучение связи клинической формы ПГПТ с молекулярно-генетическим составом ткани аденоматозно изменённой ОЩЖ. Генетическая детерминированность развития ПГПТ не вызывает сомнений и была продемонстрирована в многочисленных исследованиях [75, 83]. При этом связь различных молекулярно-генетических особенностей с клиническим фенотипом ПГПТ подробно не изучалась.

Технология выявления отдельных антигенов в тканях иммуногистохимическим методом на сегодняшний день достаточно совершенна. Однако значение отдельных ИГХ-маркеров и их соотношения известно далеко не всегда. Так ранее уже отмечалось, что набор белков и нуклеиновых кислот в аденоматозно изменённой и здоровой ткани ОЩЖ существенно различается [181]. Значительные отличия выявлялись и при определении конкретных иммуногистохимических маркеров.

- Циклин D1.

Известно, что развитие ПГПТ генетически ассоциировано с онкогеном PRAD-1 (Паратиреоидный аденоматоз-1), кодирующим экспрессию Cyclin D1 (CD₁), ключевого регулятора клеточного цикла [47]. CD₁ играет важную роль в пролиферации и дифференцировке клеток, а повышенная его экспрессия определяется при злокачественных новообразованиях [158].

Гиперэкспрессия CD₁ по данным разных авторов выявляется в 5-85% случаев

спорадического ПГПТ [93, 180], отвечая за увеличение частоты митозов и рост аденоматозной ткани [83]. Характер поражения ОЩЖ выраженно коррелирует с экспрессией CD₁. Так при аденоме гиперэкспрессия CD₁ наблюдается в 20-40% случаев, тогда как при карциноме ОЩЖ - в 91% случаев [127]. В отношении экспрессии CD₁ в ткани гиперплазии ОЩЖ в литературе имеют место полярные мнения. Одни авторы указывают на частоту гиперэкспрессии CD₁ в 61% [182], тогда как другие не определяют данный маркер вовсе [93].

- p53.

Тумор-супрессорный ген, кодирующий синтез белка, угнетающего пролиферацию клеток [184]. Его накопление в ядрах клеток является ответом на гиперпролиферацию и выявляется при самых различных неопластических процессах [109].

Влияние p53 на патогенез заболеваний ОЩЖ малоизучено и освещается лишь единичными сообщениями. Экспрессия p53 выявлялась в 36-52% аденом ОЩЖ и в 42-67% первичных гиперплазий [103, 149]. При этом экспрессия вдвое чаще определялась в оксифильных, чем в главных клетках ОЩЖ [174]. Сообщений о взаимосвязи экспрессии p53 в ткани ОЩЖ с клинической картиной ПГПТ в литературе не обнаружено.

- CD4.

CD4 - трансмембранный гликопротеин, являющийся отличительной чертой Т-хелперов. В последнее время широко изучается роль Т-хелперов в противоопухолевом иммунитете [89]. Помимо основной функции, заключающейся в поддержке функции CD8 Т-лимфоцитов, установлено, что CD4 клетки способны самостоятельно уничтожать опухолевые клетки [147].

Роль CD4 в патогенезе неопластических заболеваний ОЩЖ практически не изучена. Антиген CD4 определялся как в нормальных, так и изменённых ОЩЖ [84, 92]. Хотя функциональное значение CD4 в ОЩЖ не известно, авторы полагают, что этот фактор может играть роль в Са-регулируемом высвобождении ПТГ [92].

- Виментин.

Представляет собой протеин, входящий в состав промежуточных филаментов. Экспрессия виментина определяется главным образом в тканях мезенхимального

происхождения [108]. Обнаружение его, а не кератина в эпителиальных тканях считается признаком эпителиально-мезенхимальной трансформации и характерна для злокачественных опухолей [124].

О роли виментина в патогенезе заболеваний ОЩЖ практически ничего не известно. Нами найдено лишь два сообщения, в которых отмечается, что виментин обнаруживается только в стромальных клетках здоровых и аденоматозно-изменённых ОЩЖ [95, 125].

- Ki-67.

Также является важным маркером клеточной пролиферации, наблюдаясь только в ядрах клеток, вовлечённых в митоз. Поэтому оценка экспрессии данного маркера широко используется для оценки выраженности пролиферации, в особенности при злокачественных опухолях [74]. О роли Ki-67 в патогенезе заболеваний ОЩЖ известно немного. В частности, повышенная экспрессия Ki-67 чаще наблюдается при аденоме и гиперплазии ОЩЖ, чем в норме [68], а при карциноме ОЩЖ чаще, чем при первых двух состояниях [97]. Большая выраженность экспрессии Ki-67 в аденоме ОЩЖ по сравнению с нормальной тканью указывает на моноклональный характер роста аденом ОЩЖ [90]. Однако Paydas S. и соавторы (2014) не обнаружили существенной разницы в экспрессии Ki-67 в ткани ОЩЖ у больных с ПГПТ и гиперплазии ОЩЖ при вторичном гиперпаратиреозе [141]. Отмечалась корреляция экспрессии Ki-67 с лабораторными и клиническими показателями, в частности - прямая корреляция с уровнем ПТГ [97].

На данный момент хирургическое удаление патологически изменённых околощитовидных желёз является единственным методом, позволяющим гарантированно добиться излечения первичного гиперпаратиреоза. Обсуждаются лишь способ оперативного вмешательства, показания к операции и методы повышения эффективности операции.

При наличии классических симптомов гиперпаратиреоза, включающих костные проявления, нефролитиаз, психоневрологические и гастроинтестинальные прояв-

ления, паратиреоидэктомия является методом выбора. Сложнее обстоит дело в ситуации бессимптомного или малосимптомного ПГПТ, который на данный момент является преобладающей клинической формой болезни [55].

В этом случае к показаниям относятся: повышение кальция крови более, чем на 0,25 ммоль / л выше нормы, возраст менее 50 лет и выраженные изменения при денситометрическом исследовании костей [53].

Поражение почек и в отсутствие нефролитиаза всегда рассматривалось в качестве показания к хирургическому лечению ПГПТ [94]. В качестве конкретного критерия данного поражения рассматривается снижение клубочковой фильтрации ниже 60 мл / мин на 1,73 м² [53]. Примечательно, что выявление гиперкальциурии в отсутствие нефролитиаза более не считается показанием к хирургическому лечению ПГПТ, что подчёркивает многофакторность процесса камнеобразования при гиперпаратиреозе, при котором повышенная экскреция кальция с мочой является лишь одним из множества звеньев патогенеза уролитиаза.

Традиционный подход к хирургическому лечению ПГПТ подразумевает паратиреоидэктомию после билатеральной ревизии зон расположения всех 4 околощитовидных желез [30, 153]. Однако в последнее время предпочтение всё больше отдаётся менее инвазивному “фокусированному” подходу, когда после тщательной предварительной визуализации доступ осуществляется лишь на место расположения патологически изменённой ОЩЖ [133]. Исследования показали, что частота неэффективности операции несколько выше при “фокусированном” доступе, чем при традиционном (2,7 % против 1,7 %), однако частота рецидивирования при длительном наблюдении не отличается, а частота осложнений выше при билатеральной ревизии (7,6 % против 3,6 %) [131].

По данным различных зарубежных авторов эффективность паратиреоидэктомии довольно высока и составляет 95-98%, а частота осложнений не превышает 1-2% [106, 148]. Мокрышева Н.Г. (2011) сообщает об эффективности паратиреоидэктомии в 92% [23].

После успешной паратиреоидэктомии отмечается увеличение минеральной

плотности костной ткани и, как следствие - снижение частоты переломов [144]. Помимо этого, снижаются концентрации кальция, паратгормона и щелочной фосфатазы в крови, уменьшается суточная экскреция кальция с мочой [23]. Сообщается о значимом улучшении в области неврологической и психической симптоматики, в частности таких симптомов, как утомляемость, нарушения сна, тревога, депрессия и когнитивные нарушения [195]. Также отмечается значительное улучшение симптомов “общего самочувствия” пациентов, проявляющее себя в улучшении “качества жизни” по данным анкет и опросников [56, 155].

McIntyre С.Ј. и соавторы (2015) проанализировали основные факторы, выявляемые при неэффективности хирургических вмешательств по поводу ПГПТ [123]. Чаще всего (в 63% случаев) имела место недостаточная информативность результатов визуализирующих исследований, связанная с наличием эктопических желез. У трети пациентов (33%) было поражено более 1 железы и у 25% больных была выявлена сопутствующая патология щитовидной железы. При наличии одиночной аденомы ОЩЖ частота неэффективных операций минимальна и составляет 1,3%, при синхронной гиперплазии ОЩЖ операция оказывается неэффективной в 2,2% случаев, тогда как при наличии двух самостоятельных аденом симптомы ПГПТ после операции сохраняются у 4% больных [154]. Hughes D.T. и соавторы (2011) отмечают более высокую частоту неэффективных операций при мультижелезистом поражении, которая в их исследовании составила 7% [96].

Также отмечается и более частое рецидивирование ПГПТ при мультижелезистом поражении. После удаления одиночной аденомы болезнь рецидивирует в 1,7% случаев, при поражении всех ОЩЖ и двух аденомах - в 4,4% и 7,3% случаев соответственно [43]. Обнаружение при морфологическом исследовании гиперплазии ОЩЖ коррелирует с большей частотой неэффективности оперативного вмешательства, что объясняется, вероятно, не выявленным вовлечением в патологический процесс оставшихся желез [114].

Риск камнеобразования после оперативного лечения ПГПТ снижается с 40 % до 16 % [128]. Rubin M.R. (2008) в своей работе отметила, что у 75% больных ПГПТ в

сочетании с уролитиазом без оперативного лечения отмечены рецидивы камнеобразования, тогда как из оперированных пациентов за время наблюдения образования новых камней не зарегистрировано ни в одном случае [152]. Эти находки согласовываются с более ранними исследованиями, согласно которым частота уролитиаза после успешного хирургического лечения ПГПТ снижается на 90% [71, 102]. 5-10% больных, у которых после успешного вмешательства продолжается образование мочевых конкрементов, могут иметь дополнительную, не связанную с ОЩЖ причину уролитиаза.

При этом отмечается, что гиперкальциурия, которая рассматривается, как основной фактор риска камнеобразования при ПГПТ, может сохраняться после успешной операции [82, 139, 169]. Многие исследования также показали, что почечная функция, которая была частично утрачена на фоне ПГПТ, после операции не восстанавливается [45, 55, 151]. В связи с этим некоторые из указанных авторов даже предлагали не рассматривать снижение почечной функции, как показание к операции. Однако, серьёзная доказательная база, демонстрирующая связь поражения почек с ПГПТ [94, 185] и тот очевидный факт, что операция препятствует дальнейшему усугублению почечных нарушений [175], сохраняет имеющиеся установки в силе.

Таким образом, недостаточное понимание связи первичного гиперпаратиреоза с уролитиазом, морфологических и иммуногистохимических характеристик ткани ОЩЖ при ПГПТ, а также отсутствие единого мнения об эффективности хирургического лечения в отношении камнеобразования послужило поводом для проведения данного исследования.

Глава 2. Материал и методы

Работа выполнена на кафедре общей хирургии ЮУГМУ на базе МАУЗ ОТКЗ Челябинской городской клинической больницы №1, являющейся многопрофильным лечебным учреждением.

В соответствии с целью и задачами исследование состояло из двух основных направлений, работа по которым проводилась в период с 2012 по 2015 годы.

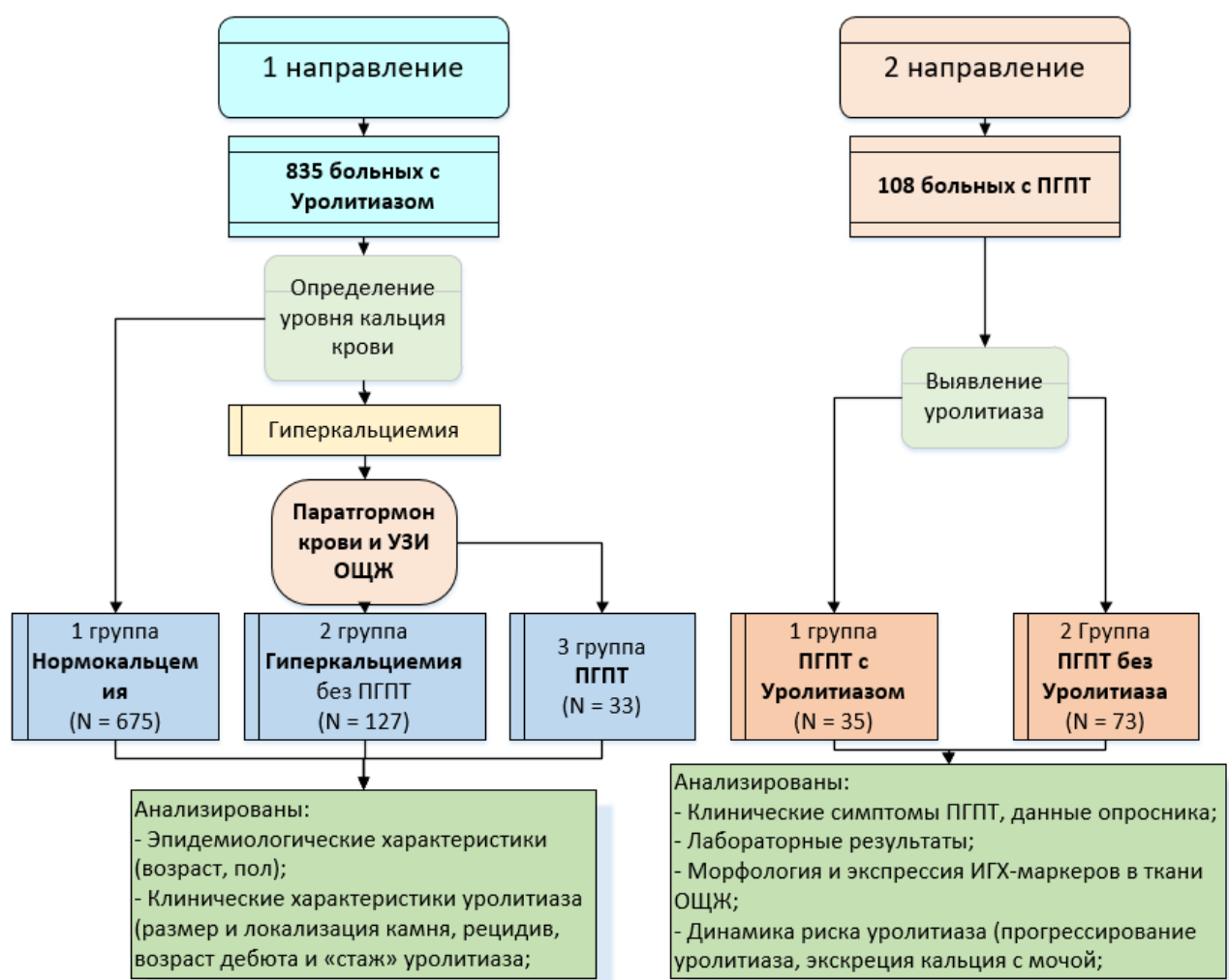


Рис. 2.1. Дизайн исследования.

Пациенты с уролитолизом

Первым направлением исследования было изучение роли гиперкальциемии и первичного гиперпаратиреоза в развитии уролитолиза. Исследование было проспективным, одномоментным (поперечным), пассивным.

Критерием включения больных в исследование было установление диагноза уролитиаза. Критериями исключения – отсутствие анализа кальция крови в объёме проведенного обследования, а также исключение диагноза уролитиаза в ходе обследования.

Обследованы все пациенты, госпитализированные в урологическое отделение ГKB №1 г. Челябинска с уролитиазом в период проведения исследования. Отделение оказывает экстренную и плановую медицинскую помощь населению г. Челябинска с прикрепленным населением 270 000 человек. Учитывая, что в исследование включались все госпитализированные пациенты, данная группа людей является кластерной выборкой, репрезентативной по отношению к популяции больных с уролитиазом в Челябинской области.

В исследование вошли 835 пациентов с уролитиазом. 86 (10,3%) пациентов госпитализированы в плановом и 749 (89,7%) - в экстренном порядке.

При поступлении больных проводили опрос, уточняли анамнез уролитиаза, устанавливали имеет ли место первичный эпизод или рецидив камнеобразования; при наличии рецидива уточняли давность заболевания ("стаж" уролитиаза). Локализацию и размер конкрементов определяли по данным рентгенурологического и ультразвукового исследований. УЗИ почек выполняли на аппарате Mindray DC-7 конвексным датчиком с рабочей частотой 3,5-7 МГц. Рентгенурологическое обследование включало обзорную и внутривенную урографию, выполнявшуюся традиционным способом в условиях рентгенологического отделения. В ходе лучевых методов исследования устанавливали наличие конкрементов мочевых путей, их количество, размер и расположение. Также оценивали функцию почек и выраженность нарушений уродинамики.

В дальнейшем всем больным с уролитиазом определяли уровень общего кальция и неорганического фосфора крови. При выявлении гиперкальциемии, под которой понимали уровни кальция от 2,6 ммоль/л и выше, пациентам определяли уровень паратгормона и ионизированного кальция.

В случае выявления повышенного уровня паратгормона устанавливали диагноз

первичного гиперпаратиреоза, после чего проводили визуализирующие исследования для топической диагностики ОЩЖ (УЗИ и, при необходимости, сцинтиграфия околощитовидных желёз). На этом этапе были оценены частота гиперкальциемии и первичного гиперпаратиреоза среди больных уролитиазом.

При выявлении ПГПТ пациентов переводили для оперативного лечения во II хирургическое отделение ГKB №1. В случае наличия у больного неотложных урологических состояний (камень мочеточника, острый пиелонефрит) первым этапом проводили лечение в урологическом отделении. Плановых операций на мочевых путях при установленном диагнозе ПГПТ не выполняли.

Больные с уролитиазом были разделены на 3 группы сравнения по наличию или отсутствию гиперкальциемии и первичного гиперпаратиреоза:

- 1 группа - 675 пациентов с нормальным уровнем кальция крови (нормокальциемия);
- 2 группа - 127 больных с гиперкальциемией;
- 3 группа - 33 пациента с уролитиазом и ПГПТ.

В сравниваемых группах анализированы:

- Эпидемиологические показатели (возраст, пол пациентов);
- Характеристики уролитиаза (давность заболевания, локализация камня, наличие множественных и коралловидных камней);

Отдельно определены корреляционные связи между количественными параметрами среди всех больных уролитиазом.

Пациенты с первичным гиперпаратиреозом

Вторым направлением исследования было изучение особенностей клинического течения ПГПТ и морфологии патологически изменённых ОЩЖ у больных ПГПТ, а также результатов хирургического лечения гиперпаратиреоза у них.

В проспективное исследование включены 108 больных. Критериями включения были установленный диагноз ПГПТ и выставленные показания к хирургическому лечению. Диагноз ПГПТ устанавливали на основании наличия повышенного уровня кальция и паратгормона крови, а также – наличия патологического очага гиперпродукции ПТГ по данным визуализирующих методик (УЗИ, сцинтиграфия

и однофотонная эмиссионная томография). У больных с нормальным уровнем кальция устанавливали нормокальцемический вариант ПГПТ и включали их в исследование при наличии повышения ПТГ, наличии патологического очага по данным визуализирующих методик и при исключении причин вторичного гиперпаратиреоза. Больные с уровнем паратгормона в пределах нормальных референсных значений включались только при наличии гиперкальциемии, наличии патологического очага в ОЦЖ по данным визуализирующих методов и рассматривались, как «нормогормональный вариант» ПГПТ.

Критериями исключения были: исключение диагноза первичного гиперпаратиреоза в ходе обследования (выявление вторичного гиперпаратиреоза), отказ больного или отмена операции по любой причине.

Обследование больных и хирургическое лечение проводили во II хирургическом отделении МАУЗ ОТКЗ ГKB №1 г. Челябинска (Областной центр эндокринной хирургии).

У 81 пациента диагноз ПГПТ был установлен при амбулаторном обследовании. У 27 пациентов гиперпаратиреоз выявляли при обследовании по поводу уролитиаза в урологическом отделении ГKB №1. В обоих случаях пациенты были госпитализированы и оперированы в отделении эндокринной хирургии.

Больных разделили на две группы сравнения:

1 группа - 35 (32,4%; ДИ, 23,7-42,1%) пациентов, у которых первичный гиперпаратиреоз сочетался с мочевыми конкрементами по данным анамнеза и/или дополнительных исследований (УЗИ, экскреторная урография).

2 группа - 73 (67,6%; ДИ, 57,9-76,3%) пациента, у которых признаков уролитиаза выявлено не было.

Перед операцией больным проводили следующие диагностические мероприятия:

1. Сбор анамнестических данных, при котором особое внимание уделяли наличию симптомов со стороны опорно-двигательной (боли в костях и суставах, переломы и т.д.), мочевыделительной (уролитиаз в анамнезе и по данным обследо-

ний, боль в поясничной области, полиурия и полидипсия, учащенное мочеиспускание, отёки на лице), сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия) и нервной (утомляемость, раздражительность) систем;

2. Определение морфометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела);
3. Биохимические и гормональные анализы крови (применявшиеся исследования перечислены и описаны в таблице 2.1.);
4. УЗИ почек выполняли на аппарате Mindray DC-7 конвексным датчиком с рабочей частотой 3,5-7 МГц;
5. Визуализация ОЦЖ:
 1. УЗИ околощитовидных желёз на аппарате Mindray DC-7 линейным датчиком с рабочей частотой 5-12 МГц;
 2. Сцинтиграфия околощитовидных желёз с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$;
6. Установление клинической формы ПГПТ на основании анамнестических данных. Выделяли бессимптомную (субклиническую), костную, почечную и смешанную форму ПГПТ.

Клиническую форму первичного гиперпаратиреоза устанавливали в соответствии с существующей классификацией на основании жалоб, данных анамнеза, физического исследования и дополнительных методов обследования пациентов. Принималось во внимание преобладание симптомов со стороны различных систем органов. При отсутствии клинических симптомов, когда диагноз ПГПТ был установлен только на основании биохимических анализов и визуализирующих методик, клиническая форма ПГПТ именовалась бессимптомной. Костную форму устанавливали при наличии таких симптомов, как патологические переломы, боли в костях и суставах, снижение плотности костной ткани по данным денситометрии костей, рентгенологические признаки гиперпаратиреоза. Изолированная почечная форма проявляла себя наличием мочевых конкрементов в анамнезе, по данным УЗИ и рентгеноурологического исследования. Также при данной форме ПГПТ имелись клинические и лабораторные проявления мочекаменной болезни. Если у пациентов сочетались клинические симптомы разных форм ПГПТ, устанавливали смешанную его форму.

Таблица 2.1

Исследуемые биохимические и гормональные показатели крови, применяемые методики и нормативные значения.

Исследуемый показатель	Единицы измерения	Значения нормы	Принцип метода, оборудование
1. Общий кальций	ммоль/л	2,15 - 2,5	Колориметрический фотометрический метод, Сапфир-400, автоматический анализатор, Россия
2. Ионизированный кальций	ммоль/л	1,15 - 1,27	Ионселективные электроды, ARCHITECT ci8200, Abbott, США
3. Неорганический фосфор	ммоль/л	0,9 - 1,45	Колориметрия с молибдатом аммония, Сапфир-400, автоматический анализатор, Россия
4. Креатинин	мкмоль/л	50 - 130	Кинетический метод, (метод Яффе), ФП-900, полуавтоматический анализатор, Россия
5. Паратиреоидный гормон	пг/мл	9,5 - 75	Иммунохемилюминесцентный анализ, IMMULITE-2000, DPC, USA

Операции выполнялись с использованием доступа, аналогичного доступу при операциях на щитовидной железе. Проводилась ревизия зон типичного расположения околощитовидных желёз. После локализации поражения, удалялась одна или несколько патологически изменённых околощитовидных желёз.

Морфологическое исследование удалённых в ходе операции ОЩЖ проводили при помощи световой микроскопии, а также с использованием иммуногистохимических методик. Морфологические исследования выполнялись в патологоанатомическом отделении МАУЗ ОТКЗ ГКБ №1 г. Челябинска, зав. отд. В.Ю. Гребенщиков и ОГУЗ Областном патологоанатомическом бюро, главный врач Г.В. Сычугов.

Световую микроскопию проводили с использованием окраски гематоксилин-эозин. В ходе световой микроскопии оценивали:

- Наличие в исследуемом препарате ткани околощитовидной железы;
- Морфологический вариант, который определяли в соответствии с морфологической классификацией ОЩЖ: аденома околощитовидной железы (из главных

паратиреоцитов, оксифильная, светлоклеточная, темноклеточная, солидно-трабекулярная), гиперплазия околощитовидной железы;

При иммуно-гистохимическом исследовании качественно и количественно определена экспрессия в ткани околощитовидных желёз следующих маркеров:

- Циклин Д1;
- p53;
- CD4;
- Vimentin;
- ki-67.

Иммуногистохимическое исследование выполнено на депарафинизированных срезах вручную с использованием моноклональных антител фирмы Dako (Дания) — Ki-67 (MIB-1), Cyclin D1 (EP12), p53 (DO-7), и моноклональных антител фирмы Cell Marque (США) — Vimentin (V9), CD4 (SP35). Обработку изучаемого материала проводили с использованием раствора Antigen Retrieval Buffer (Spring Biosciences) в водяной бане ULAB (UT-4311) в течение 30 минут при температуре 93°C. Иммуногистохимическое окрашивание проведено в соответствии с рекомендуемым протоколом для каждого антитела. Анализ результатов иммуногистохимического исследования ядерных маркеров выполнен с использованием шкалы Allred scoring system. Мембранные и цитоплазматические маркеры оценивались по интенсивности экспрессии. Выраженность данных показателей определена в сравниваемых группах, а также при различных морфологических вариантах ОЩЖ (по данным световой микроскопии). Оценена корреляция экспрессии ИГХ-параметров с лабораторными и клиническими количественными показателями у больных с ПГПТ.

Оценку эффективности хирургического лечения проводили по лабораторным и клиническим параметрам.

Лабораторные исследования проведены в сроки от 1 до 4 месяцев после операции у 27 пациентов. Оценивали динамику уровней кальция, фосфора, паратиреоидного гормона крови до и после операции.

Динамика клинических проявлений (симптомов) оценена в сроки от 1 до 2 лет после хирургического вмешательства у 84 пациентов. Для этого больных вызывали

на контрольное обследование. Проводили опрос, в ходе которого оценивали наличие и динамику клинических симптомов, таких, как боли в костях и суставах, переломы костей (после операции), новые эпизоды камнеобразования. С целью объективизации субъективных жалоб пациентов нами был разработан опросник, позволяющий оценить по сумме баллов динамику клинических симптомов после операции. В отношении опросника подана заявка на патент №2016148999(078747) от 13.12.2016 - Способ диагностики первичного гиперпаратиреоза при помощи опросника для оценки клинической симптоматики. Для создания опросника мы выбрали жалобы и симптомы, наиболее часто предъявляемые больными с ПГПТ по данным литературы [188]. Итоговый опросник содержал следующие пункты:

1. Общесоматические симптомы:

1. Я постоянно чувствую слабость;
2. Сонливость после вставания утром;
3. Мне трудно долго идти, я задыхаюсь, если мне приходится идти быстро;
4. Мне трудно выполнять и приходится ограничивать свой досуг и домашние обязанности;

2. Висцеральные симптомы:

1. Боль в пояснице;
2. Боль/ломота в костях и суставах;
3. Я постоянно испытываю жажду;
4. Боль в животе, изжога, запор;

3. Психосоматические симптомы:

1. Я чувствую раздражительность;
2. У меня постоянно плохое настроение/депрессия;
3. Из-за болезни я плохо сплю, просыпаюсь ночью;
4. Мне трудно сконцентрироваться на работе;

Каждый положительный ответ оценивали в 1 балл. Сумма баллов по 12-балльной шкале определяла выраженность клинических симптомов до и после операции. Кроме того, отдельно оценивали сумму баллов в каждом из трёх разделов опросника.

Для оценки состояния почек и выявления новых мочевого конкрементов помимо опроса выполняли УЗИ почек. Для определения динамики риска камнеобразования у 10 пациентов с ПППТ и уролитиазом определены показатели суточной экскреции кальция с мочой до операции и в сроки от 2 до 4 месяцев после операции.

Критериями эффективности хирургического лечения считали клиническое улучшение по данным опросника (уменьшение суммы баллов), отсутствие новых эпизодов камнеобразования и переломов костей, нормализация лабораторных показателей, характеризующих кальциевый обмен (общий и ионизированный кальций, фосфор, паратиреоидный гормон).

Этические аспекты работы рассмотрены на заседании этического комитета ГБОУ ВПО «ЮУГМУ Минздрава», по итогам которого исследование признано не противоречащим принципам медицинской и научной этики (протокол №1 от 25.01.2015).

Статистические методы исследования

Статистический анализ полученных результатов, а также построение диаграмм и графиков, иллюстрирующих результаты, производили с помощью программного комплекса STATISTICA 11.

Принадлежность распределения признаков к нормальному теоретическому распределению определяли при помощи критерия Шапиро-Уилка.

Для описательной статистики при нормальном распределении признака вычисляли его среднее значение и среднеквадратическое отклонение. При распределении, отличном от нормального определяли медиану и интерквартильный размах. Для долей оценивали доверительный интервал (доверительная вероятность 0,95).

Сравнение двух независимых выборок по количественно нормально распределённому признаку осуществляли при помощи t-критерия Стьюдента и сравнения доверительных интервалов. При распределении отличном от нормального применяли U-критерий Манна-Уитни. При сравнении двух зависимых (парных) выборок по признаку, распределение которого отличалось от нормального, применяли тест Вилкоксона.

Для сравнения более двух независимых выборок, распределение признака в которых не соответствовало нормальному, применяли ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису.

В отношении пропорций вычисляли доверительный интервал, для чего применяли z-тест (хи-квадрат). Границы доверительного интервала устанавливали на уровне 0,95.

Для сравнения пропорций бинарного признака в двух независимых группах применяли точный критерий Фишера двусторонний или, если он неприменим - критерий хи-квадрат, вычисляемые посредством четырёхпольной 2x2 таблицы. При небольшом количестве наблюдений для конкретной частоты (менее 10) критерий хи-квадрат применялся с поправкой Йетса на непрерывность. При необходимости сравнить пропорции бинарного признака в трёх группах проводили сравнение каждой группы с каждой (т.е. три теста) при помощи перечисленных выше критериев.

Для проверки статистического различия трёх и более групп по качественному номинальному признаку строили таблицу сопряжённости, в результате анализа которой вычисляли критерий хи-квадрат Пирсона.

Для анализа взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ методом ранговой корреляции Спирмена. Определяли точное значение коэффициента корреляции (r), статистическую значимость вычисленной корреляции (p). Доверительный интервал для корреляционного коэффициента вычисляли при помощи t-теста, при котором определяли верхнюю и нижнюю границы z-функции. Границы доверительного интервала устанавливали на уровне 0,95. Значения корреляционного показателя r в пределах -0,25 - 0,25 считали слабой корреляционной зависимостью. Значения r -0,75 - -0,25 и 0,25 - 0,75 считали умеренной корреляционной зависимостью. R менее -0,75 и более 0,75 соответствовали сильной корреляционной зависимости. Для наиболее значимых показателей корреляции строили график рассеяния объектов исследования в координатах, соответствующих двум исследуемым признакам.

Результаты собственных исследований

Глава 3. Особенности клинического течения уролитиаза при гиперкальциемии и первичном гиперпаратиреозе

Характеристика группы больных с уролитиазом

В исследование вошли 835 пациентов. Среди них было 370 (44,3%; ДИ, 40,9-47,8%) женщин и 465 (55,7%; ДИ, 52,2-59,1%) мужчин. Отношение женщин к мужчинам составило 1:1,3.

Возраст больных варьировал в диапазоне от 17 до 88 лет, размах составил 71 год. Распределение больных по возрасту не соответствовало нормальному теоретическому распределению ($p < 0,001$) и оценивалось при помощи непараметрических методов. Средний возраст больных в исследуемой группе составил 51 (ИР, 35-61) год. При этом мужчины были статистически значимо ($p = 0,014$) моложе женщин (47; ИР, 35-59 лет против 54; ИР, 35-63 лет) (рис. 3.1).

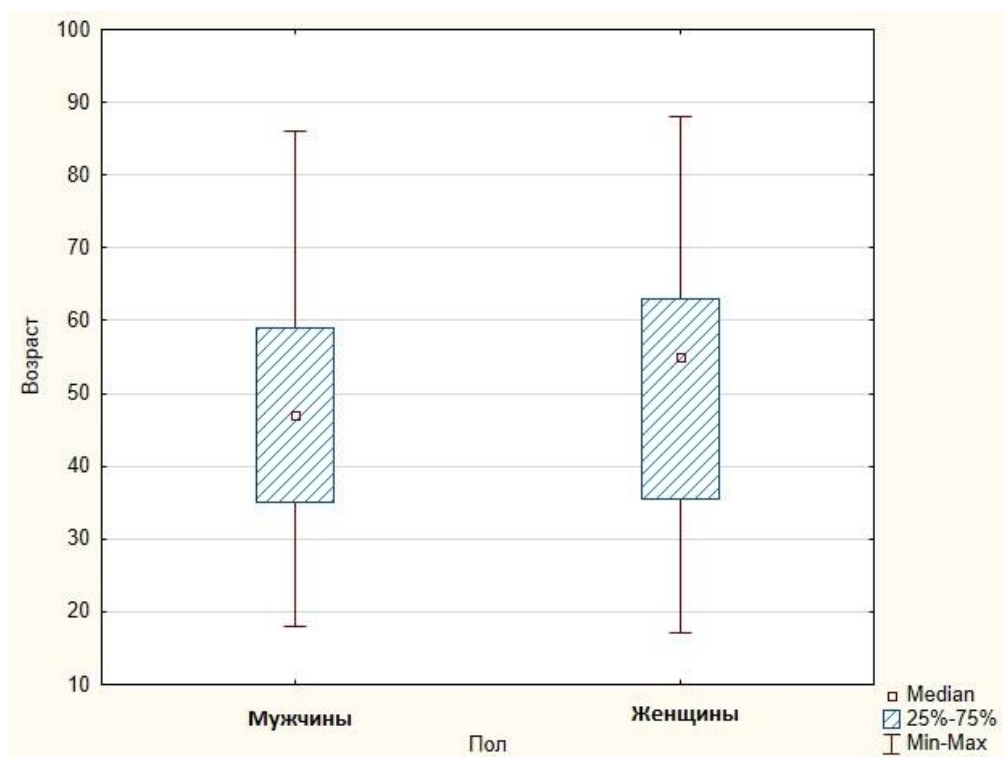


Рис. 3.1. Распределение больных уролитиазом по возрасту в зависимости от пола.

У 106 (12,7%) (ДИ, 10,5-15,1%) больных уролитиазом, включенных в исследование, имелся конкремент чашечно-лоханочной системы почки, у 581 (69,6%) (ДИ,

66,3-72,7%) - камень мочеточника, у 131 (15,7%) (ДИ, 13,3-18,3%) выявлены множественные (более одного) камни мочевыделительной системы и в 15 (1,8%) (ДИ, 1-3%) случаях - коралловидные конкременты почек.

Среди женщин камень ЧЛС выявлен у 60 (16,2%) (ДИ, 12,6-20,4%), камень мочеточника у 239 (64,6%) (ДИ, 59,5-69,5%), множественные камни у 58 (15,7%) (ДИ, 12,1-19,8%) и коралловидные камни у 11 (3%) (ДИ, 1,5-5,3%) больных.

У мужчин камни находились в ЧЛС почки в 46 (9,9%) (ДИ, 7,3-13%) случаях, в мочеточнике в 342 (73,5%) (ДИ, 69,3-77,5%) случаях; множественные камни обнаружены у 73 (15,7%) (ДИ, 12,5-19,3%), коралловидные конкременты у 4 (0,9%) (ДИ, 0,2-2,2%) пациентов. Зависимость характеристик мочевых конкрементов от пола представлена на рис. 3.2. У женщин статистически значимо чаще обнаруживали камни ЧЛС почки ($p=0,006$) и коралловидные камни ($p=0,043$), а у мужчин – камни мочеточников ($p=0,005$). В отношении частоты множественных камней значимого отличия между мужчинами и женщинами не было выявлено ($p=0,99$).

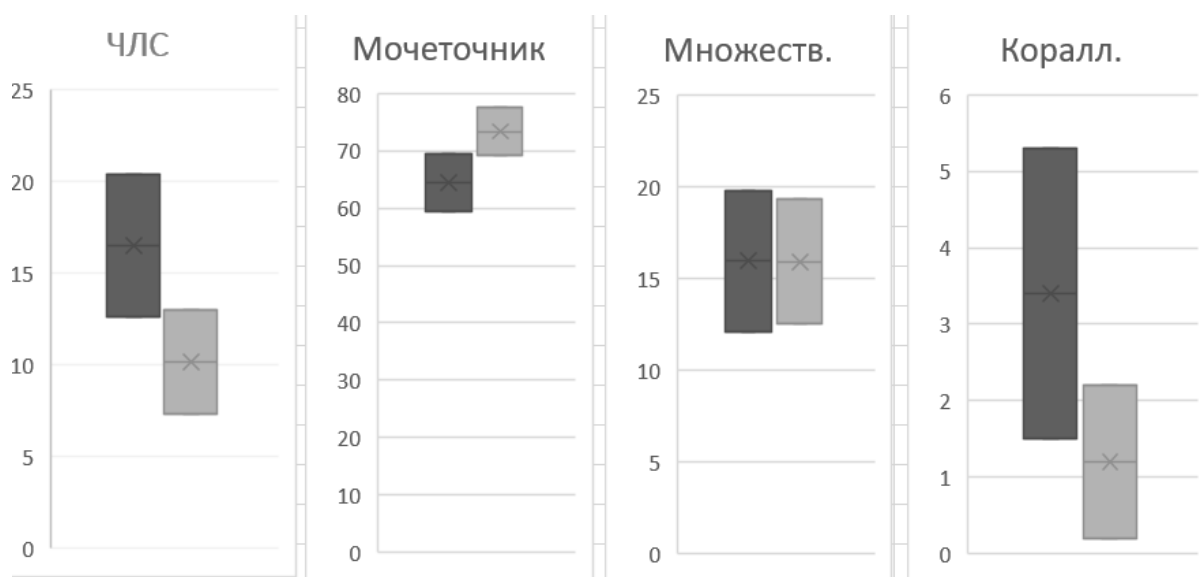


Рис. 3.2. Локализация мочевых конкрементов в зависимости от пола, слева - женщины, справа - мужчины.

Анамнез уролитиаза изучен у 387 больных. У 230 (59,4%) (ДИ, 54,4-64,4%) пациентов уролитиаз манифестировал впервые, тогда как у 157 (40,6%) (ДИ, 35,6-45,7%) - имел место рецидив камнеобразования; у оставшихся больных анамнез и медицинская документация не позволяли уверенно судить о наличии и давности эпизодов уролитиаза в прошлом и они не учитывались в данном анализе. Возраст,

в котором у больного происходил дебют уролитиаза (по данным анамнеза) варьировал от 1 до 88 лет, с медианой в 44 (ИР, 31-57) года. Распределение больных по данному критерию также отличалось от нормального ($p < 0,001$). Данный признак был распределён равномерно в интервале от 20 до 60 лет, когда вероятность дебюта уролитиаза примерно одинакова. У больных с рецидивом камнеобразования стаж уролитиаза варьировал в диапазоне от 0 до 52 лет с медианой 5 (ИР, 2-10,5) лет.

Частота гиперкальциемии и первичного гиперпаратиреоза у больных с уролитиазом

В результате проведенного скрининга кальция крови у 835 больных с уролитиазом было установлено, что уровень общего кальция крови варьировал в пределах от 1,7 до 5,2 ммоль/л с медианой 2,4 (ИР, 2,3 - 2,5) ммоль/л. Распределение больных по уровню общего кальция крови не соответствовало нормальному ($p < 0,001$). Медиана и ИР кальция крови у мужчин и женщин значимо не отличались ($p = 0,37$).

Среди мужчин и женщин в отношении указанных выше показателей (медианы и интерквартильного расстояния) были получены одинаковые значения уровня кальция крови (2,4 и 2,3 - 2,5 ммоль/л соответственно). Значимого отличия между мужчинами и женщинами в отношении уровня кальция крови обнаружено не было ($p = 0,37$).

При исследовании содержания неорганического фосфора крови у больных уролитиазом установлено, что его концентрация варьировала от 0,5 до 2,8 (медиана 1,2; ИР 1,0 - 1,4) ммоль/л, распределение больных по данному показателю отличалось от нормального ($p < 0,001$). Данные о состоянии кальциево-фосфорного обмена, описанные выше, обобщены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Показатели кальциево-фосфорного обмена у больных с уролитиазом

Показатель		Размах	Медиана	Интеркв. расстояние
Кальций общий (ммоль/л)	Всего	1,2 – 5,2	2,4	2,3 – 2,5
	Женщины	1,4 – 5,2	2,4	2,3 – 2,5
	Мужчины	1,2 – 3,9	2,4	2,3 – 2,5
	Отличие (р, критерий Манна-Уитни)	0,37		
Фосфат неорг. (ммоль/л)	Всего	0,5 – 2,8	1,2	1,0 – 1,4
	Женщины	0,6 – 2,8	1,2	1,0 – 1,4
	Мужчины	0,5 – 2,4	1,2	1,0 – 1,3
	Отличие (р, критерий Манна-Уитни)	0,24		

Под гиперкальциемией мы понимали уровень кальция крови 2,6 ммоль/л и выше. У 835 пациентов с уролитиазом, включённых в исследование, был известен уровень общего кальция крови. У 675 пациентов (80,8%; ДИ (0,95) 78,0-83,5%) уровень кальция был в пределах нормальных значений. У 160 (19,2%; ДИ (0,95) 16,5-22,0%) имелась гиперкальциемия.

Уровень паратгормона сыворотки крови исследован у 105 из 160 пациентов с гиперкальциемией. У 26 из них (24,7%; ДИ 16,9-34,1%) выявлено повышение уровня ПТГ крови и, после дообследования установлен диагноз ПГПТ. Оценочная частота ПГПТ среди больных с уролитиазом составила 4,7% (ДИ 1,6-10,8%). В таблице 3.2 представлена вероятность выявления ПГПТ среди пациентов с различным уровнем кальция крови.

Таблица 3.2. Вероятность выявления ПГПТ среди больных с уролитиазом с различным уровнем кальция крови

Уровень кальция (ммоль/л)	Количество больных (n)	ПГПТ (n)	Частота выявления ПГПТ (%)	ДИ, % (z-тест (хи-квадрат), границы - 0,95)
2,5-2,59	24	1	4,2	0,1-21,1
2,6-2,69	27	1	3,7	0,09-19
2,7-2,79	21	5	23,8	8,2-47,2
2,8-2,89	11	5	45,5	16,8-76,6
2,9-2,99	7	4	57,1	18,4-90,1
3-3,09	6	4	66,7	22,3-95,7

3,1-3,19	2	1	50	1,3-98,7
3,2-3,29	3	2	66,7	9,4-99,2
3,3-3,39	1	1	100	-
<3,4	3	2	66,7	9,4-99,2
Всего	105	26	24,7	16,9-34,1
>2,7	51	2	3,9	0,5-13,5
2,8 и выше	33	19	57,6	39,2-74,5

Как видно из таблицы, вероятность обнаружения ПГПТ при уровне кальция крови менее 2,7 ммоль/л – невелика и составляет 3,9 % (ДИ, 0,5-13,5%), тогда как при значениях кальция крови от 2,8 ммоль/л и выше такая вероятность равняется 57,6% (ДИ, 39,2-74,5%).

Особенности уролитиаза при наличии гиперкальциемии и первичного гиперпаратиреоза

Ранее считалось, что системные нарушения кальциевого обмена и, в частности, первичный гиперпаратиреоз встречаются редко и вызывают преимущественно тяжёлые клинические формы уролитиаза, такие, как двусторонние камни, камневыделение, коралловидные конкременты, предрасположенность к ранним рецидивам. С целью проверки данного положения мы выделили среди больных с уролитиазом три группы для сравнения.

Первую составили 675 пациентов с нормальным уровнем кальция, вторую - 127 больных с гиперкальциемией, а в третью вошли 33 пациента с уролитиазом, у которых был установлен диагноз ПГПТ.

Среди больных с уролитиазом с нормокальциемией было 296 (43,9%) (ДИ, 40-47,7%) женщин и 379 (56,1%) (ДИ, 52,3-59,9%) мужчин. В группе пациентов с уролитиазом гиперкальциемия выявлена у 59 (46,5%) (ДИ, 37,6-55,5%) женщин и 68 (53,5%) (ДИ, 44,5-62,4%) мужчин. Среди больных ПГПТ с уролитиазом было 26 (79,4%) (ДИ, 61,1-91%) женщин и 7 (21,2%) (ДИ, 9-38,9%) мужчин. Статистически значимого отличия в отношении пола между группами с нормокальциемией и гиперкальциемией не было ($p=0,59$). В группе же больных с установленным диагнозом ПГПТ преобладали женщины. Этим она статистически значимо отличалась как

от больных с нормокальциемией ($p < 0,001$), так и от группы с гиперкальциемией ($p = 0,002$).

Средний возраст больных с уролитиазом с нормальным уровнем кальция крови составил 51 (ИР, 35-61, размах значений 17-88) год. При гиперкальциемии медиана возраста составила 48 (ИР, 35-60, размах 18-85) лет. У больных с уролитиазом с ПГПТ возраст варьировал от 19 до 78 лет (медиана 56, ИР - 42-62 лет). Статистически значимого отличия между группами в отношении возраста выявлено не было ($p = 0,33$).

Среди 675 пациентов 1 группы (нормокальциемия) анамнез в отношении уролитиаза был известен у 293. У 176 (60,1%) (ДИ, 54,2-65,7%) из них заболевание выявлено впервые, у 117 (39,9%) (ДИ, 34,3-45,8%) имел место рецидив уролитиаза.

Во 2 группе больных (с гиперкальциемией) анамнез уролитиаза был известен у 94 пациентов. Первичный эпизод камнеобразования отмечен у 54 (57,4%) (ДИ, 46,8-67,6%) пациентов, а количество больных с рецидивом болезни составило 40 (42,6%) (ДИ, 32,4-53,2%).

Среди больных третьей группы (с установленным диагнозом ПГПТ) анамнез уролитиаза был известен у всех 33 пациентов. Единственный эпизод камнеобразования имел место у 16 (48,5%) (ДИ, 30,8-66,5%), рецидив - у 17 (51,5%) (ДИ, 33,5-69,2%) больных. В отношении частоты рецидивных камней между группами больных с нормокальциемией и гиперкальциемией не было выявлено статистически значимого отличия ($p = 0,72$). Группа больных ПГПТ с уролитиазом также значимо не отличалась ни от группы больных с нормокальциемией ($p = 0,26$), ни от группы больных с гиперкальциемией ($p = 0,42$) по данному признаку.

Дебют уролитиаза у больных при нормокальциемии и гиперкальциемии в среднем происходил в 44 года, однако показатели рассеяния несколько отличались. Так у больных с нормальным уровнем кальция крови он наступал (по данным анамнеза) в возрасте от 1 до 88 лет, а у больных с повышенным уровнем кальция крови – в возрасте от 1 до 85 лет; ИР при нормокальциемии и гиперкальциемии составило 32-58 лет и 28,5-55 лет соответственно. При установленном диагнозе ПГПТ возраст дебюта уролитиаза варьировал в пределах от 18 до 76 (медиана 41, ИР 30-55) лет.

Статистически значимых различий в сравниваемых группах по данному признаку выявлено не было ($p=0,4$).

«Стаж» уролитиаза у больных с нормальными показателями общего кальция крови варьировал от 0 до 52 лет, медианой был возраст в 5,5 лет, а интерквартильный размах - 2-10 лет. У больных с повышенным уровнем кальция крови «стаж» уролитиаза варьировал от 0 до 44 (медиана 4, ИР 2-13) лет. При ПГПТ с уролитиазом стаж камнеобразования варьировал в пределах 0-41 (медиана 7, ИР 3-20) лет. Статистически значимого отличия между группами по данному критерию также обнаружено не было ($p=0,55$)

Концентрация неорганического фосфора сыворотки крови у больных с нормокальциемией варьировала в пределах от 0,5 до 2,8 ммоль/л, медиана составила 1,2 ммоль/л, интерквартильное расстояние - 1,0-1,4 ммоль/л. В группе больных с гиперкальциемией уровень фосфора крови варьировал от 0,57 до 2,0 ммоль/л с медианой в 1,2 ммоль/л и интерквартильным размахом 1,0-1,4 ммоль/л. При установленном диагнозе ПГПТ данный показатель колебался в пределах 0,57-1,8 ммоль/л, медианой был уровень в 0,8 ммоль/л, интерквартильное расстояние составило 0,7-1,05 ммоль/л. Обнаружено статистически значимое отличие в группах сравнения по концентрации неорганического фосфора крови ($p<0,001$) за счёт меньшей средней концентрации его у больных с ПГПТ.

Результаты лабораторных исследований кальциево-фосфорного обмена и анамнеза уролитиаза в сравниваемых группах представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Сравнение больных уролитиазом с нормокальциемией, гиперкальциемией и ПГПТ по лабораторным и анамнестическим показателям.

Показатель			Норм. Са	Гипер. Са	ПГПТ	Отличие	
						Объекты	Р
Кол-во больных (п)			675	127	33		
Пол	Жен.	п	296	59	26	1 против 2 гр.	0,59
		%	43,9	46,5	79,4		
		ДИ	40-47,7	37,6-55,5	61,1-91	1 против 3 гр.	<0,01
	Муж.	п	379	68	7		
		%	56,1	53,5	21,2		
		ДИ	52,3-59,9	44,5-62,4	9-38,9		
Возраст (лет)	Размах		17-88	18-85	19-78	0,33	
	Медиана		51	48	56		
	ИР		35-61	35-60	42-62		
Анамнез	Всего		293	94	33		
	Рецидив	п	117	40	17	1 против 2 гр.	0,72
		%	39,9	42,6	51,5	1 против 3 гр.	0,26
		ДИ	34,3-45,8	32,4-53,2	33,5-69,2	2 против 3 гр.	0,42
	Дебют (лет)	Размах	1-88	1-85	18-76	0,4	
		Меди- ана	44	44	41		
		ИР	32-58	28,5-55	30-55		
	Стаж (лет)	Размах	0-52	0-44	0-41	0,4	
		Меди- ана	5,5	4	7		
		ИР	2-10	2-13	3-20		
Фосфат крови (ммоль/л)		Размах	0,5-2,8	0,57-2	0,57-1,8	1 против 2 гр.	0,35
		Меди- ана	1,2	1,2	0,8	1 против 3 гр.	<0,01
		ИР	1-1,4	1-1,3	0,7-1,05	2 против 3 гр.	<0,01

В группе больных с нормальным уровнем кальция крови в 82 (12,2%) (ДИ, 9,7-14,9%) случаях имелся одиночный камень, локализованный в ЧЛС почки. У 482 (71,6%) (ДИ, 68-75,1%) пациентов камень располагался в мочеточнике, у 100

(14,9%) (ДИ, 12,3-18%) выявлены множественные камни и у 9 (1,3%) (ДИ, 0,6-2,5%) пациентов - коралловидные камни.

В группе пациентов с повышенным уровнем кальция крови мочевые конкременты были локализованы в ЧЛС у 24 (15%) (ДИ, 9,9-21,5%), в мочеточнике - у 99 (61,9%) (ДИ, 53,9-69,4%) больных. Множественные и коралловидные камни выявлены у 31 (19,4%) (ДИ, 13,6-26,4%) и 6 (3,8%) (ДИ, 1,4-8%) больных соответственно.

При установленном диагнозе первичного гиперпаратиреоза одиночные камни почек имели место у 12 (36,4%) (ДИ, 20,4-54,9%), камни мочеточника - у 6 (18,2%) (ДИ, 7-35,5%) пациентов; множественные и коралловидные камни выявлены в 11 (33,3%) (ДИ, 18-51,8%) и 4 (12,1%) (ДИ, 3,4-28,2%) случаях соответственно. Вышеуказанные данные отражены на рис. 3.3.

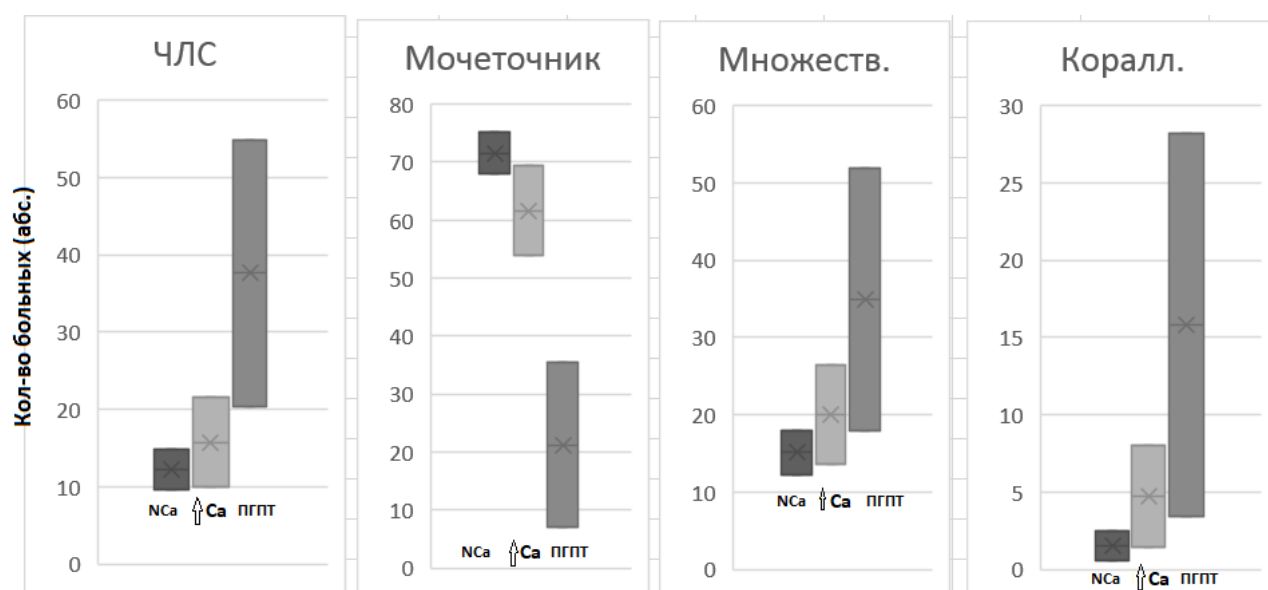


Рис. 3.3. Локализация мочевых конкрементов у больных уролитиазом в группах сравнения.

Для определения частоты различных локализаций конкрементов в группах сравнения была построена таблица сопряженности (Таб. 3.4), при анализе которой определяется статистически значимое отличие ($p < 0,001$).

Таблица 3.4 Таблица сопряженности ожидаемых частот расположения мочевых конкрементов в сравниваемых группах

Группа:	ЧЛС почки	Мочеточник	Множественн.	Коралл.
1 - Норм. Са	91,7021	456,1790	110,3533	14,76559
2 - Гиперкальциемия	21,8014	108,4527	26,2356	3,51039
3 - ПГПТ	4,4965	22,3684	5,4111	0,72402

Подробно характеристики мочевых конкрементов у больных в сравниваемых группах представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5. Характеристика мочевых конкрементов в группах больных с нормокальциемией, гиперкальциемией и ПГПТ

Локализация		Норм. Са	Гипер. Са	ПГПТ	Отличие	
					Объект	p
ЧЛС	Кол-во (n)	82	24	12	Норм. Са и Гипер. Са	0,34
	%	12,2	15	36,4	Норм. Са и ПГПТ	0,001
	ДИ (%)	9,7-14,9	9,9-21,5	20,4-54,9	Гипер. Са и ПГПТ	0,007
Мочеточник	Кол-во (n)	482	99	6	Норм. Са и Гипер. Са	0,016
	%	71,6	61,9	18,2	Норм. Са и ПГПТ	<0,001
	ДИ (%)	68-75,1	53,9-69,4	7-35,5	Гипер. Са и ПГПТ	<0,001
Множеств.	Кол-во (n)	100	31	11	Норм. Са и Гипер. Са	0,158
	%	14,9	19,4	33,3	Норм. Са и ПГПТ	0,004
	ДИ (%)	12,3-18	13,6-26,4	18-51,8	Гипер. Са и ПГПТ	0,103
Коралл.	Кол-во (n)	9	6	4	Норм. Са и Гипер. Са	0,08
	%	1,3	3,8	12,1	Норм. Са и ПГПТ	<0,001
	ДИ (%)	0,6-2,5	1,4-8	3,4-28,2	Гипер. Са и ПГПТ	0,07

Обращает на себя внимание, что при ПГПТ чаще, чем в двух других группах встречались одиночные камни ЧЛС почек: по сравнению с группой нормокальциемии, $p=0,001$; по сравнению с группой гиперкальциемии, $p=0,007$. Группы боль-

ных уролитиазом с нормокальциемией и гиперкальциемией между собой в отношении частоты выявления одиночных камней ЧЛС почки статистически значимо не отличались ($p=0,34$).

В то же время у больных ПГПТ с уролитиазом реже выявлялись одиночные камни мочеточника по сравнению с группой больных с нормокальциемией ($p<0,001$) и с гиперкальциемией ($p<0,001$). Также при нормокальциемии одиночные камни мочеточника встречались чаще, чем при гиперкальциемии ($p=0,016$).

В целом одиночные камни (почки и мочеточника в сумме) встречаются статистически значимо чаще при нормокальциемии, чем при гиперкальциемии ($p=0,038$) и чем при ПГПТ с уролитиазом ($p<0,001$). Также одиночные камни встречались чаще при гиперкальциемии без ПГПТ, чем у больных с установленным диагнозом ПГПТ ($p=0,016$).

В свою очередь множественные камни встречались чаще при ПГПТ, чем при нормокальциемии ($p=0,004$). Между тем больные с ПГПТ не отличались значимо по частоте множественных камней от пациентов с гиперкальциемией ($p=0,103$). Группа больных с гиперкальциемией значимо не отличалась по частоте множественных камней от группы с нормокальциемией ($p=0,158$).

Коралловидные конкременты также чаще обнаруживались у больных с ПГПТ по сравнению с группой пациентов с нормальным уровнем кальция ($p<0,001$). При сравнении группы больных ПГПТ с уролитиазом с группой с гиперкальциемией отличия в частоте коралловидных камней выявлено не было ($p=0,07$), также как при сравнении групп больных с нормокальциемией и гиперкальциемией ($p=0,08$).

Корреляционные взаимосвязи клинических и лабораторных показателей у больных с уролитиазом

Поддающиеся корреляционному анализу количественные показатели (возраст, стаж уролитиаза, дебют уролитиаза, общий кальций, фосфор, ионизированный кальций, паратгормон) у больных с уролитиазом были проанализированы при помощи метода ранговой корреляции Спирмена. Наиболее заметными стали следующие находки.

Прямая слабо выраженная зависимость между возрастом и уровнем паратгормона ($r=0,24$; $p=0,03$; ДИ (0,95) 0,03 - 0,43), слабо выраженная обратная корреляционная зависимость между возрастом дебюта уролитиаза и уровнем общего кальция крови ($r=-0,102$; $p=0,038$; ДИ (0,95) -0,01 - -0,2), умеренно-выраженная прямая корреляционная зависимость между уровнем общего кальция и уровнем паратгормона ($r=0,51$; $p<0,001$; ДИ (0,95) 0,32 - 0,65) (рис. 3.4).



Рис. 3.4. График рассеяния корреляционной зависимости между уровнями общего кальция и паратгормона крови.

Аналогичная корреляция обнаружена между уровнями ионизированного кальция и паратгормона ($r=0,39$; $p=0,005$; ДИ (0,95) 0,12 - 0,59).

Таким образом, при изучении группы больных с уролитиазом в аспекте кальциево-фосфорного обмена было установлено, что мужчины в среднем моложе женщин. При этом можно выделить два пика заболеваемости - в возрасте 20-40 и в возрасте 50-70 лет. У женщин второй пик совпадает по времени с периодом менопаузы. У женщин чаще обнаруживали камни ЧЛС почки и коралловидные камни, а у мужчин - камни мочеточников. Показатели, характеризующие анамнез уролитиаза у женщин и мужчин, не отличались.

Частота гиперкальциемии среди больных уролитиазом составила 19,2%, частота ПГПТ как причины гиперкальциемии - 24,7%. Оценочная частота ПГПТ у больных уролитиазом составила 4,7%.

Вероятность обнаружения ПГПТ среди больных уролитиазом с уровнем общего кальция крови менее 2,7 ммоль/л невелика и составляет 3,9%, тогда как среди больных с уровнем кальция 2,8 ммоль/л и выше данная вероятность составляет 57,6%.

При сравнении между собой групп больных уролитиазом с нормокальциемией, гиперкальциемией и ПГПТ обнаружено следующее: среди больных с установленным диагнозом ПГПТ преобладали женщины, составляя 79% больных данной группы. В отношении характеристик, описывающих анамнез уролитиаза мы не обнаружили значимых различий в сравниваемых группах.

При ПГПТ чаще, чем в двух других группах встречались одиночные камни ЧЛС почек, но реже выявлялись одиночные камни мочеточника. В то же время у больных уролитиазом при нормокальциемии одиночные камни мочеточника встречались чаще, чем при гиперкальциемии. Множественные и коралловидные камни встречались чаще при ПГПТ, чем при нормокальциемии.

Анализ корреляционных зависимостей показал, что у более возрастных пациентов с уролитиазом выше уровень паратгормона крови. Кроме того, отмечено что, чем раньше дебютирует уролитиаз, тем выше уровень кальция крови. Уровень паратгормона крови у больных уролитиазом коррелировал с уровнями общего и ионизированного кальция крови.

Изучив распространённость гиперпаратиреоза и гиперкальциемии среди больных с уролитиазом, а также их влияние на клиническое течение уролитиаза, мы переходим к изучению группы больных с диагностированным первичным гиперпаратиреозом.

Глава 4. Особенности клинического течения, кальциево-фосфорного обмена и морфологии околощитовидных желёз у больных первичным гиперпаратиреозом, сочетанным с уролитиазом

Вторым направлением исследования стало изучение группы больных, оперированных по поводу первичного гиперпаратиреоза. Для этого анализированы гендерные, возрастные характеристики, клинические симптомы, лабораторные и морфологические показатели у больных ПГПТ, а также проведено сравнение больных ПГПТ в зависимости от наличия или отсутствия у них уролитиаза.

Общая характеристика группы больных первичным гиперпаратиреозом

В исследование вошли 108 пациентов, у которых в ходе предшествовавшего обследования установили диагноз первичного гиперпаратиреоза. Количество женщин среди них составило 94 (87%) (ДИ, 79,2-92,7%), мужчин - 14 (13%) (ДИ, 7,3-20,8%) человек. Соотношение женщин к мужчинам составило 7:1 (6,7:1).

Распределение больных ПГПТ по возрасту отличалось от нормального ($p=0,02$), поэтому возрастной показатель оценивали непараметрическими методами. Медиана возраста больных составила 57 (ИР - 48-63) лет. Распределение больных ПГПТ по возрасту отражено на рис. 4.1.

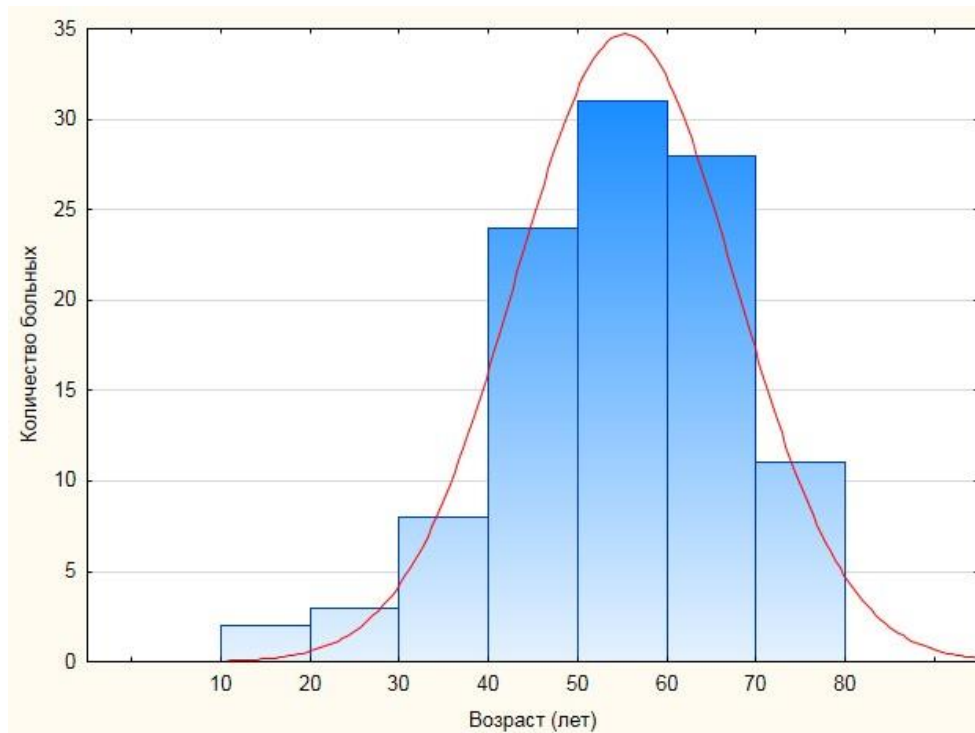


Рис. 4.1. Распределение больных ПГПТ по возрасту.

Средний возраст (медиана) женщин составил 58 (ИР, 49-63) лет, мужчин - 50 (ИР, 45-53) лет. Таким образом, мужчины с ПГПТ оказались значимо ($p=0,046$) моложе женщин.

Клиническую форму первичного гиперпаратиреоза устанавливали в соответствии с существующей классификацией. Среди включенных в исследование больных бессимптомная форма ПГПТ выявлена у 15 (13,9%) (ДИ, 8-21,9%). Изолированная костная форма встречалась только у 3 пациентов (2,8%) (ДИ, 0,6-7,9%). У 24 больных (22,2%) (ДИ, 14,8-31,2%) имела место изолированная почечная форма. У 66 (61,1%) (ДИ, 51,3-70,3%) пациентов отмечалась смешанная симптоматика - обнаруживались симптомы, характерные для разных клинических форм.

При сравнении между собой мужчин и женщин по частоте встречающихся клинических форм (рис. 4.2 и 4.3) обнаружено только одно статистически значимое отличие. Среди мужчин чаще встречалась изолированная почечная форма ПГПТ ($p=0,02$). Частота остальных форм значимо не отличалась главным образом из-за небольшого количества мужчин с ПГПТ в исследовании.

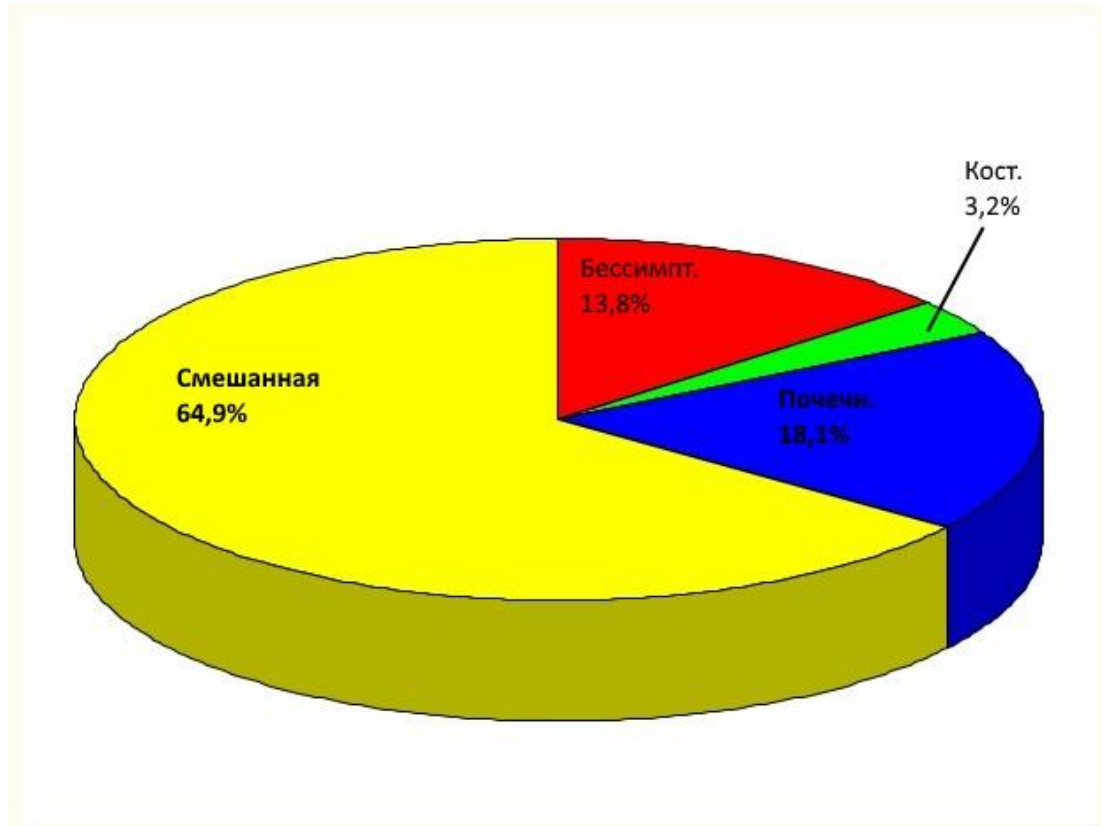


Рис. 4.2. Распределение женщин с ПГПТ по клинической форме.

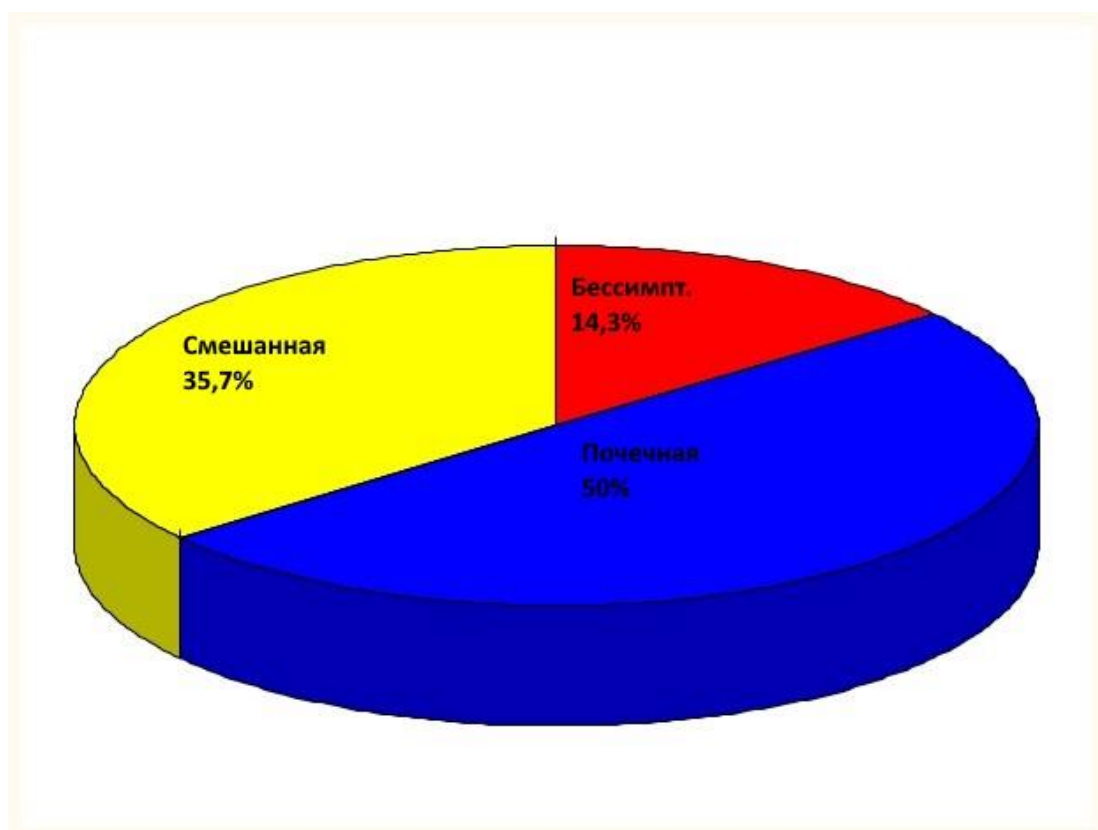


Рис. 4.3. Распределение мужчин с ПГПТ по клинической форме.

У 35 из 108 пациентов (32,4%) (ДИ, 23,7-42,1%) гиперпаратиреоз сочетался с патологией щитовидной железы. Наиболее часто встречался узловой нетоксический зоб (20 больных, 18,5%; ДИ, 11,7-27,1%) и многоузловой зоб (12 больных, 11,1%; ДИ, 5,9-18,6%). У 3 пациентов (2,8%; ДИ, 2,0-3,7%) выявлен диффузный токсический зоб.

Распределение показателей уровня кальция крови среди больных ПГПТ не подчинялось нормальному распределению ($p < 0,001$) и оценивалось при помощи непараметрических методов. Уровень общего кальция крови варьировал в пределах от 1,81 до 5,2 ммоль/л, медиана 2,72 ммоль/л (ИР, 2,5 - 2,96 ммоль/л). Статистически значимого отличия между мужчинами и женщинами по уровню общего кальция крови обнаружено не было ($p = 0,57$).

Лабораторные и клинические показатели у больных ПГПТ отражены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Клинические и лабораторные показатели у больных ПГПТ.

Показатель	Всего	Женщины	Мужчины	Отличие (p)
Количество (n)	108	94 (87%; ДИ 79,2-92,7%)	14 (13%; ДИ 7,3-20,8%)	
Возраст (лет)	57 (ИР, 48-63)	58 (ИР, 49-63)	50 (ИР, 45-53)	0,046
ИМТ	27,3 (СО, 4,6)	27,4 (СО, 4,6)	26,7 (СО, 4,4)	0,6
Са общий (ммоль/л)	2,72 (ИР, 2,5-2,96)	2,72 (ИР, 2,5-2,93)	2,8 (ИР, 2,48-3,01)	0,57
Са ион. (ммоль/л)	1,4 (СО 0,2)	1,38 (СО 0,2)	1,5 (СО 0,21)	0,13
Р (ммоль/л)	0,9 (ИР, 0,78-1,07)	0,9 (ИР, 0,79-1,1)	0,9 (ИР, 0,67-1)	0,33
Креатинин (мкмоль/л)	78 (ИР 70-93)	78 (ИР 70-91)	78 (ИР 63-105)	0,91
ПТГ (пг/мл)	202,3 (ИР, 118,4-347)	202,3 (ИР, 118,4-347)	202,3 (ИР, 118,4-347)	0,31

Распределение концентрации ионизированного кальция крови, напротив, подчинялось закону нормального распределения и могло оцениваться параметрическими методами. Уровень ионизированного кальция варьировал от 1,05 до 1,81 ммоль/л. Среднее значение данного показателя составило 1,4 (СО 0,2) ммоль/л. Значимого отличия между женщинами и мужчинами по данному показателю обнаружено не было ($p=0,13$).

У больных с уровнем кальция крови менее 2,6 ммоль/л устанавливали нормокальцемическую форму ПГПТ на основании повышенного уровня паратгормона крови, визуализирующих исследований при исключении возможных причин вторичного гиперпаратиреоза. Среди включённых в исследование больных с ПГПТ нормокальцемическая форма встречалась у 28 (25,9%) (ДИ, 18-35,3%) человек. Нормокальцемическая форма ПГПТ обнаружена у 25 женщин (26,6%) (ДИ, 18-36,7%) и у 3 мужчин (21,4%) (ДИ, 4,7-50,8%). Статистически значимого отличия между мужчинами и женщинами по частоте нормокальцемической формы ПГПТ обнаружено не было ($p=0,93$).

Распределение уровня неорганического фосфора крови отличалось от нормального ($p < 0,001$). Данный показатель варьировал в пределах 0,56 - 1,8 ммоль/л. Медианой был уровень 0,9 ммоль/л, интерквартильный размах - 0,78 - 1,07 ммоль/л. Статистически значимого отличия между мужчинами и женщинами по уровню фосфора крови также не было обнаружено ($p = 0,33$).

Показатели концентрации паратгормона крови не были рассеяны в соответствии с нормальным распределением ($p < 0,001$) и оценивались непараметрическими методами. Данный показатель варьировал в широких пределах, от 65,5 до 2239 пг/мл. Медиана уровня ПТГ крови при первичном гиперпаратиреозе равнялась 202,3 (ИР, 118,4-347) пг/мл. Статистически значимого отличия между мужчинами и женщинами по уровню паратгормона выявлено не было ($p = 0,31$).

Уровень креатинина крови не был распределён по нормальному типу ($p < 0,001$). Медианой данного показателя стало значение 78 (ИР 70-93) мкмоль/л; он варьировал в пределах от 44 до 350 мкмоль/л. Значимых различий между женщинами и мужчинами по уровню креатинина крови выявлено не было ($p = 0,91$).

Особенности клинического течения и показателей кальциево-фосфорного обмена у больных первичным гиперпаратиреозом с уролитиазом

Для того, чтобы оценить особенности почечной формы первичного гиперпаратиреоза, больные были разделены на две группы. В 1 группу вошли 35 (32,4%) (ДИ, 23,7-42,1%) пациентов, у которых первичный гиперпаратиреоз сочетался с образованием мочевых конкрементов. Факт наличия уролитиаза устанавливали по данным анамнеза, а также дополнительных исследований (УЗИ, экскреторная урография). Вторую группу составили 73 (67,6%) (ДИ, 57,9-76,3%) пациента с ПГПТ, у которых признаков уролитиаза выявлено не было.

Среди больных ПГПТ в сочетании с уролитиазом было 27 (77,1%; ДИ, 59,9-89,6%) женщин и 8 (22,9%; ДИ, 10,4-40,1%) мужчин. Во второй группе было 67 (91,8%) женщин и 6 (8,2%) мужчин. Данное заметное отличие стало статистически значимым ($p = 0,034$). Таким образом, соотношение женщин и мужчин в группе больных ПГПТ без уролитиаза составило 11:1, а в группе больных с уролитиазом - 3,4:1. Соотношение полов в изучаемых группах отражено на рисунке 4.4.

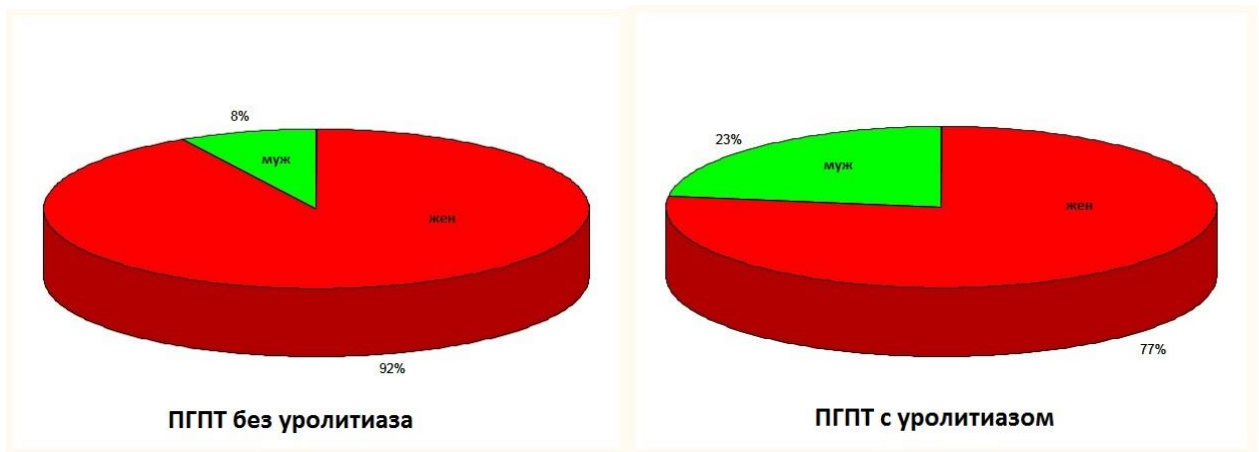


Рис. 4.4. Соотношение полов среди больных ПГПТ в группах сравнения;

Возраст больных 1 группы варьировал от 19 до 78 лет. Средний возраст (медиана) составил 56 (ИР, 42-62) лет. Во второй группе возраст варьировал от 19 до 76 лет, медиана равнялась 58 (ИР, 49,5-63) годам. Таким образом, больные с уролитоазом были в среднем моложе, но это отличие не стало статистически значимым ($p=0,14$).

Уровень общего кальция крови в группе больных с уролитоазом варьировал в пределах от 2,36 до 5,2 ммоль/л с медианой 2,9 (ИР, 2,7-3,2) ммоль/л. У больных ПГПТ без мочевых конкрементов среднее значение (медиана) концентрации кальция крови было существенно ниже и составило 2,68 (ИР, 2,39-2,8) ммоль/л, размах значений показателя - 1,81-3,6 ммоль/л. Данное отличие стало статистически значимым ($p<0,001$).

Показатели концентрации ионизированного кальция крови у всех больных ПГПТ были рассеяны в соответствии с нормальным распределением, о чём уже сообщалось выше ($p=0,12$). У больных ПГПТ с уролитоазом имело место нормальное распределение ($p=0,45$), а у больных без мочевых конкрементов распределение отличалось от нормального ($p=0,008$). Поэтому данные об уровне ионизированного кальция анализировались непараметрическими статистическими методами. Концентрация ионизированного кальция крови у больных ПГПТ варьировала в пределах от 1,05 до 1,81 ммоль/л с медианой 1,34 (ИР, 1,18-1,46) ммоль/л. В группе больных ПГПТ с уролитоазом концентрация ионизированного кальция крови варьировала от 1,05 до 1,65 ммоль/л с медианой 1,42 (ИР, 1,37-1,54) ммоль/л. При ПГПТ без уролитоаза размах показателей ионизированного кальция составлял 1,11-1,81

ммоль/л с медианой 1,27 (ИР, 1,18-1,44) ммоль/л. Статистически значимого отличия между группами по данному показателю обнаружено не было ($p=0,1$).

Нормокальцемическая форма ПГПТ выявлена у 4 (11,4%) (ДИ, 3,2-26,7%) больных ПГПТ с уролитиазом. У больных ПГПТ без мочевых конкрементов нормокальцемическая форма встречалась значительно чаще - у 24 (32,9%) (ДИ, 22,3-44,9%) пациентов. Это отличие стало статистически значимым ($p=0,03$).

Уровень неорганического фосфора крови в группе больных ПГПТ с уролитиазом варьировал от 0,57 до 1,8 ммоль/л с медианой 0,8 (ИР, 0,7-1) ммоль/л. У больных без уролитиаза уровень фосфора варьировал в пределах от 0,56 до 1,55 ммоль/л с медианой 0,96 (ИР, 0,79-1,09) ммоль/л. Таким образом, у больных ПГПТ с уролитиазом уровень неорганического фосфора крови был статистически значимо ниже ($p=0,03$).

Концентрация паратгормона крови в группе больных с уролитиазом варьировала от 91,3 до 1349 пг/мл с медианой 240,5 (ИР, 149-500) пг/мл. В группе больных ПГПТ без мочевых конкрементов паратгормон крови варьировал в пределах от 65,5 до 2239 пг/мл с медианой 160,5 (ИР, 94,9-312,1) пг/мл. Таким образом, среди больных ПГПТ с уролитиазом уровень паратгормона крови был статистически значимо выше ($p=0,025$).

Уровень креатинина крови у больных ПГПТ с уролитиазом колебался от 44 до 183 мкмоль/л с медианой 78 (ИР, 71-103) мкмоль/л. У больных ПГПТ без мочевых конкрементов уровень креатинина варьировал от 46 до 350 мкмоль/л с медианой 78 (ИР, 69-90) мкмоль/л. Статистически значимого отличия между группами по данному показателю выявлено не было ($p=0,41$).

Сравнение лабораторных показателей в изучаемых группах отражено в таблице 4.2.

Таблица 4.2. Показатели кальциево-фосфорного обмена и креатинина в группах сравнения.

Показатель	ПГПТ + уролитиаз	ПГПТ без уролитиаза	p, тест Манна-Уитни
Са (ммоль/л)	2,9 (ИР, 2,7-3,2)	2,68 (ИР, 2,39-2,8)	<0,001
Са-ион. (ммоль/л)	1,42 (ИР, 1,37-1,54)	1,27 (ИР, 1,18-1,44)	0,1
Фосфор (ммоль/л)	0,8 (ИР, 0,7-1)	0,96 (ИР, 0,79-1,09)	0,03
ПТГ (пг/мл)	240,5 (ИР, 149-500)	160,5 (ИР, 94,9-312,1)	0,025
Креатинин (мкмоль/л)	78 (ИР, 71-103)	78 (ИР, 69-90)	0,41

Таким образом, в группе больных ПГПТ с уролитиазом отмечаются более яркие лабораторные проявления гиперпаратиреоза за счёт более высоких уровней кальция и паратгормона крови. Частота нормокальцемической формы ПГПТ у больных с уролитиазом значительно ниже по сравнению с ПГПТ без уролитиаза.

Особенности локализации и морфологического строения ОЩЖ у больных ПГПТ

Всем больным с установленным диагнозом первичного гиперпаратиреоза проведено хирургическое лечение. В ходе операций выполняли двустороннюю ревизию зон типичного расположения ОЩЖ, удаляли аденоматозно изменённые или гиперплазированные железы. Весь удалённый в ходе операции материал анализирован при помощи световой микроскопии и ИГХ исследования.

Локализацию очага патологической продукции ПТГ, окончательно устанавливали в ходе операции. У 9 (8,3%) (ДИ, 4-15,7%) человек была аденома правой верхней ОЩЖ. У 10 (9,3%) (ДИ, 4,7-16,8%) аденома располагалась в левой верхней ОЩЖ. В 38 (35,2%) (ДИ, 26,2-45,2%) и 42 (38,9%) (ДИ, 29,7-49,1%) случаях имели место аденомы правой нижней и левой нижней ОЩЖ соответственно. У 2 (1,9%) (ДИ, 0,23-6,7%) пациентов выявлена синхронная гиперплазия всех ОЩЖ. У 4 (3,7%) (ДИ, 1,1-9,5%) имелись двойные аденомы. Статистически значимо чаще встречались аденомы нижних, (80 пациентов, 76,2%; ДИ, 66,9-84%), чем верхних (19 пациентов, 18,1%; ДИ, 11,3-26,8%) околощитовидных желёз ($p < 0,001$). Другие

отличия не стали статистически значимыми; так частота локализации патологического очага справа и слева значимо не различались ($p=0,58$).

У больных ПГПТ с уролитиазом аденома правой верхней ОЩЖ встречена в 1 (2,9%) (ДИ, 0,07-14,9%) случае, правой нижней - у 13 (37,1%) (ДИ, 21,5-55,1%) и левой нижней - у 19 (54,3%) (ДИ, 36,7-71,2%) пациентов. Аденоматозное поражение двух ОЩЖ имело место у 1 (2,9%) (ДИ, 0,07-14,9%) пациента. У больных ПГПТ без уролитиаза аденомы правой верхней и левой верхней ОЩЖ выявлялись в 8 (11%) (ДИ, 4,9-20,5%) и 10 (13,7%) (ДИ, 6,8-23,8%) случаях соответственно. Правая нижняя и левая нижняя ОЩЖ поражались у 25 (34,2%) (ДИ, 23,5-46,3%) и 23 (31,5%) (ДИ, 21,1-43,4%) пациентов соответственно. Гиперплазия всех околощитовидных желёз отмечена у 2 (2,7%) (ДИ, 0,3-9,6%) больных, двойные аденомы - у 3 (4,1%) (ДИ, 0,9-11,5%) больных. Таким образом, поражение верхних ОЩЖ наблюдалось лишь у 1 (2,9%) (ДИ, 0,07-14,9%) больного с уролитиазом и у 18 (24,7%) (ДИ, 15,3-36,1%) больных ПГПТ без мочевых конкрементов. Аденомы нижних ОЩЖ выявлены у 32 (91,4%) (ДИ, 76,9-98,2%) больных ПГПТ с уролитиазом и у 48 (65,8%) (ДИ, 53,7-76,5%) больных без уролитиаза. Наблюдаемая среди всех больных ПГПТ тенденция к более частому поражению нижних ОЩЖ, в группе больных уролитиазом выражена сильнее ($p=0,009$). Данные показатели отражены в таблице 4.3.

Таблица 4.3. Расположение патологического процесса ОЩЖ в сравниваемых группах

Расположение	Всего:	ПГПТ+ уролитиаз	ПГПТ	p
Правая верхняя	9 (8,3%; ДИ, 4-15,7%)	1 (2,9%; ДИ, 0,07-14,9%)	8 (11%; ДИ, 4,9-20,5%)	0,29
Левая верхняя	10 (9,3%; ДИ, 4,7-16,8%)	0	10 (13,7%; ДИ, 6,8-23,8%)	0,052
Правая нижняя	38 (35,2%; ДИ, 26,2-45,2%)	13 (37,1%; ДИ, 21,5-55,1%)	25 (34,2%; ДИ, 23,5-46,3%)	0,83
Левая нижняя	42 (38,9%; ДИ, 29,7-49,1%)	19 (54,3%; ДИ, 36,7-71,2%)	23 (31,5%; ДИ, 21,1-43,4%)	0,02

Гиперплазия всех желез	2 (1,9%; ДИ, 0,23-6,7%)	0	2 (2,7%; ДИ, 0,3-9,6%)	0,82
«Двойная» аденома	4 (3,7%; ДИ, 1,1-9,5%)	1 (2,9%; ДИ, 0,07-14,9%)	3 (4,1%; ДИ, 0,9-11,5%)	0,82
Верхние железы	19 (18,1%; ДИ, 11,3-26,8%)	1 (2,9%; ДИ, 0,07-14,9%)	18 (24,7%; ДИ, 15,3-36,1%)	0,01
Нижние железы	80 (76,2%; ДИ, 66,9-84%)	32 (91,4%; ДИ, 76,9-98,2%)	48 (65,8%; ДИ, 53,7-76,5%)	0,009

Распределение показателя размера патологически изменённой ОЩЖ в максимальном измерении, отличалось от нормального ($p < 0,001$). Размер ОЩЖ варьировал от 5 до 50 мм с медианой в 16 (ИР, 12-20) мм. У женщин медиана размера железы составила 15 мм (ИР, 12-20 мм), у мужчин медиана размера ОЩЖ равнялась 17 мм (ИР, 13-20 мм). Статистически значимого отличия между мужчинами и женщинами по размеру железы не выявлено ($p = 0,63$). Размер ОЩЖ у больных ПГПТ с уролитиазом варьировал от 8 до 50 мм и в среднем составлял 16,5 мм (ИР, 12-22,5 мм). У больных ПГПТ без уролитиаза данный показатель варьировал в пределах 5-46 мм с медианой 15 (ИР, 12-20) мм. Статистически значимого отличия между сравниваемыми группами по размеру ОЩЖ обнаружено не было ($p = 0,87$). Далее мы изучили морфологический вариант ОЩЖ по данным световой микроскопии.

Результаты послеоперационного гистологического исследования ОЩЖ

Гистологический материал патологически изменённых околощитовидных желёз был пересмотрен в рамках данного исследования у 77 пациентов. Среди всех больных ПГПТ наиболее часто, в 50 (64,9%) (ДИ, 53,2-75,5%) случаях выявлялась аденома из главных паратиреоцитов. У больных ПГПТ с уролитиазом аденома из главных паратиреоцитов обнаружена в 16 (69,6%) (ДИ, 47,1-86,8%) случаях, при ПГПТ без уролитиаза - у 34 (63%) (ДИ, 48,7-75,7%). Статистически значимого отличия по частоте аденом из главных паратиреоцитов в сравниваемых группах выявлено не было ($p = 0,77$). У женщин данный гистологический вариант аденомы ОЩЖ был встречен в 43 (62,3%) (ДИ, 49,8-73,7%) случаях, тогда как среди мужчин аденомы из главных паратиреоцитов обнаружены у 7 из 8 пациентов (87,5%) (ДИ, 47,4-

99,7%), но данное отличие не стало статистически значимым ($p=0,3$).

Гиперплазия ОЩЖ обнаружена у 8 (10,4%) (ДИ, 4,6-19,5%) больных. Среди пациентов 1 группы (ПГПТ с уролитиазом) гиперплазия ОЩЖ выявлена у 3 (13%) (ДИ, 2,8-33,6%), во 2 группе (ПГПТ без уролитиаза) - у 5 (9,3%) (ДИ, 3,1-20,3%) больных. Значимого отличия между группами не было выявлено ($p=0,93$). Среди женщин гиперплазию ОЩЖ выявили у 7 (10,1%) (ДИ, 4,2-19,8%) пациенток, среди мужчин гиперплазия выявлена только у 1 (12,5%) (ДИ, 0,3-52,7%) больного; данное отличие не стало статистически значимым ($p=0,69$).

Другие гистологические варианты ОЩЖ у мужчин в отличие от женщин не встречались. Сравнение женщин и мужчин по морфологическому варианту ОЩЖ представлено на рис. 4.5 и 4.6.

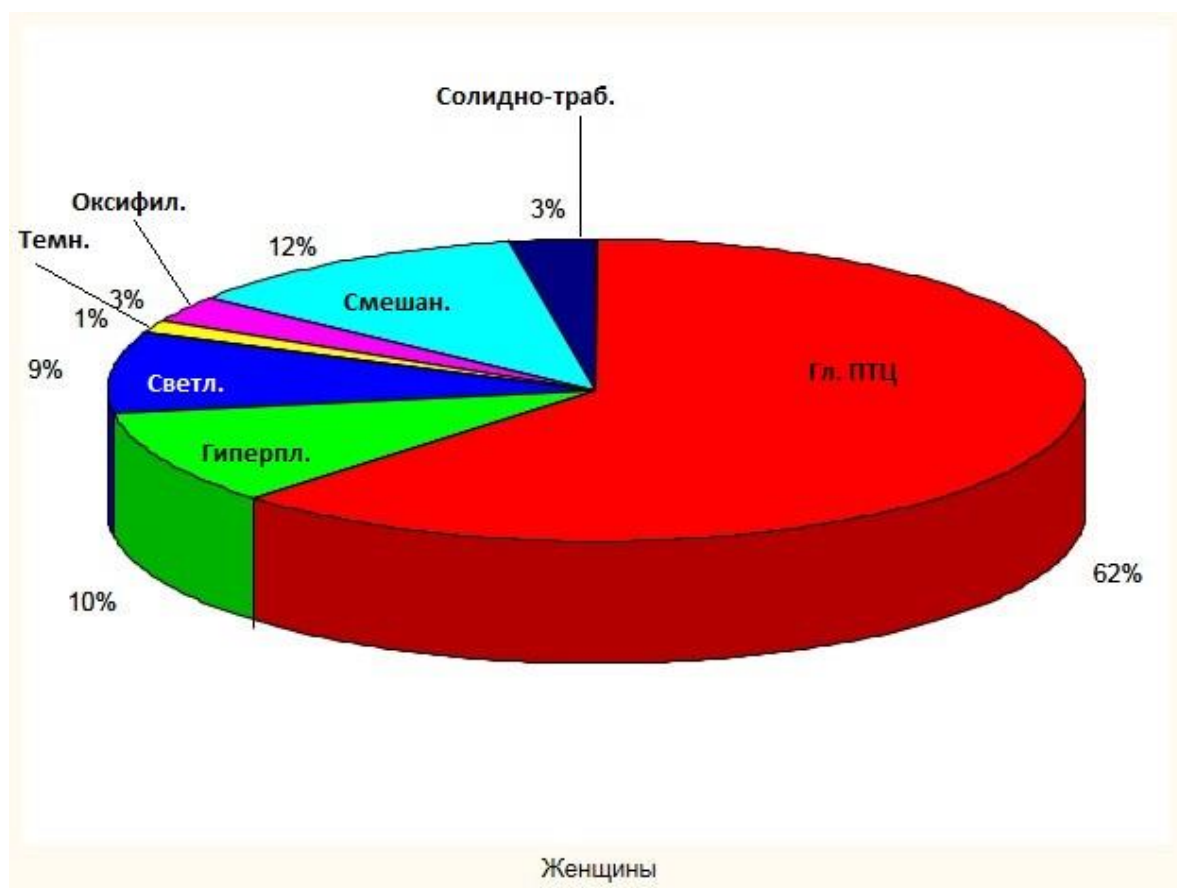


Рис. 4.5. Гистологические варианты патологически изменённых ОЩЖ у женщин.

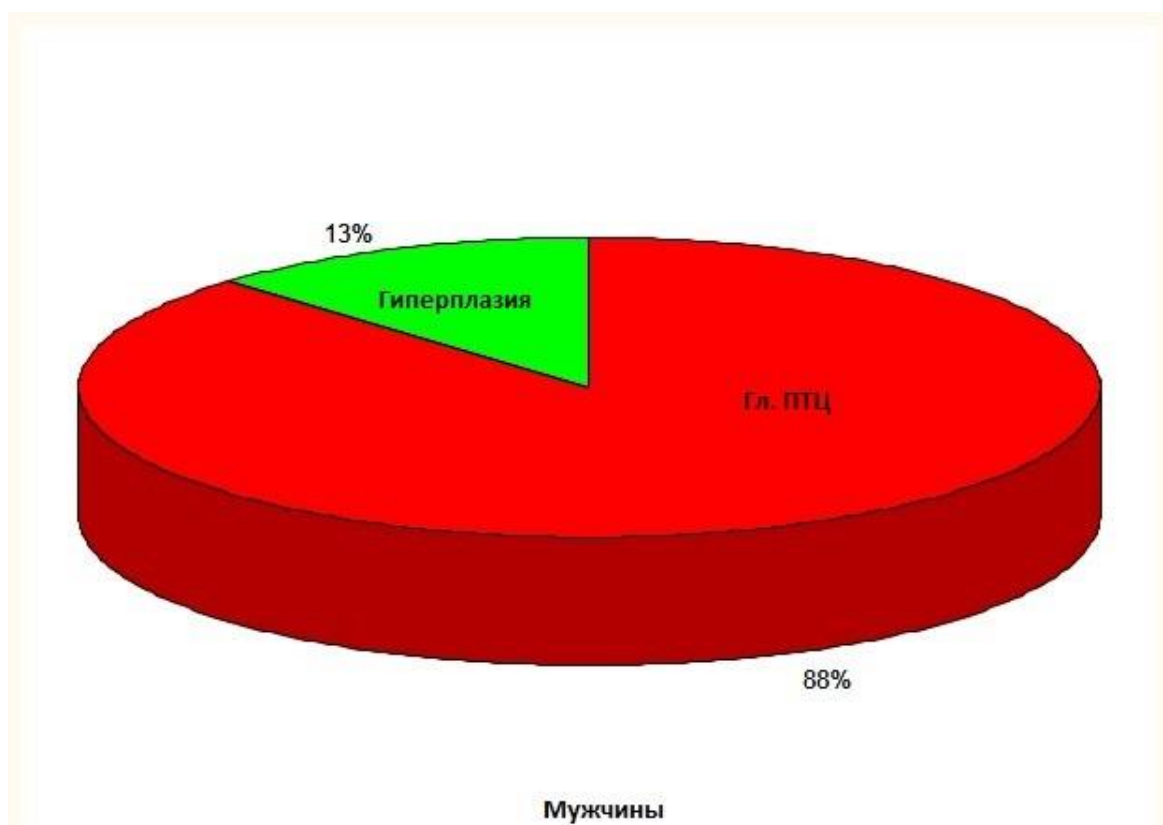


Рис. 4.6. Гистологические варианты патологически изменённых ОЩЖ у мужчин.

Светлоклеточная аденома выявлена у 6 (7,8%) (ДИ, 2,9-16,2%) пациенток, из них 4 (17,4%) (ДИ, 5-38,8%) – в группе больных ПГПТ с уролитиазом и 2 (3,7%) (ДИ, 0,5-12,8%) – при ПГПТ без уролитиаза. Данное отличие было более заметным, но также не стало статистически значимым ввиду небольшого абсолютного числа наблюдений ($p=0,11$). У больных ПГПТ с уролитиазом не встречались другие морфологические варианты.

У 1 пациентки из группы ПГПТ без уролитиаза выявлена темноклеточная аденома (1,3%) (ДИ, 0,03-7%), у 2 пациенток с ПГПТ без уролитиаза - оксифильная аденома ОЩЖ (2,6%) (ДИ, 0,3-9,1%). Аденомы смешанного строения обнаружены у 8 пациенток (10,4%) (ДИ, 4,6-19,5%), солидно-трабекулярные аденомы ОЩЖ выявлены у 2 больных (2,6%) (ДИ, 0,3-9,1%).

Распределение больных по гистологическому варианту патологически изменённой ОЩЖ в сравниваемых группах представлено на рис. 4.7 и 4.8.

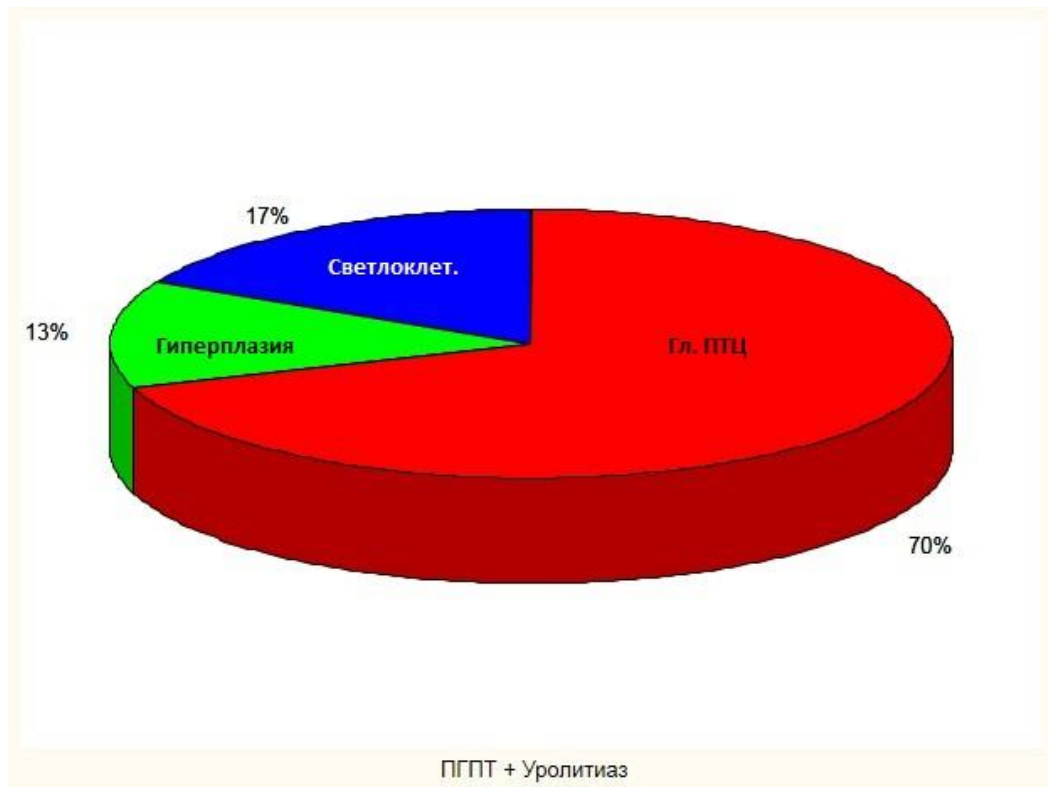


Рис. 4.7. Гистологические варианты патологически изменённых ОЩЖ у больных ПГПТ с уролитиазом.

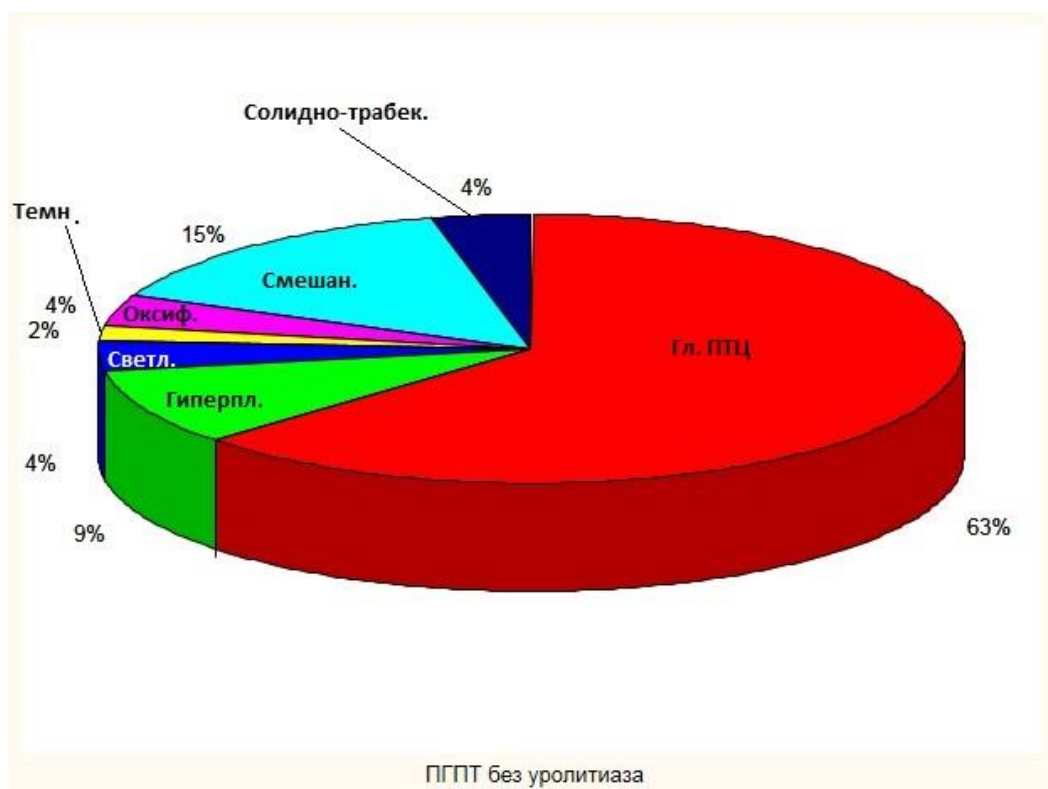


Рис. 4.8. Гистологические варианты патологически изменённых ОЩЖ у больных ПГПТ без уролитиаза.

Таким образом, аденома из главных паратиреоцитов (50 пациентов, 64,9%) и гиперплазия ОЩЖ (8 пациентов, 10,4%) были наиболее частыми морфологическими вариантами ОЩЖ у больных ПГПТ. При этом частота встречаемости гистологических вариантов не зависела значимо от пола и наличия уrolитиаза. Далее мы изучили молекулярно-генетический профиль ткани ОЩЖ с использованием ИГХ-исследований.

Особенности иммуногистохимического профиля патологически изменённых ОЩЖ при ПГПТ

С целью определения иммуногистохимического профиля ткани удалённых во время операции околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе определена экспрессия следующих ИГХ-маркеров: циклин Д1, p53, CD4, Vimentin, ki-67. Данные исследования были выполнены у 45 пациентов, среди которых было 4 (8,9%) мужчин и 41 (91,1%) женщина. Из них 11 (24,4%) относились к 1 группе сравнения (ПГПТ с уrolитиазом) и 34 (75,6%) – ко второй группе (ПГПТ без уrolитиаза).

Распределение показателя экспрессии циклина Д1 у больных ПГПТ отличалось от нормального ($p < 0,001$), поэтому для анализа применялись непараметрические статистические методы. У больных ПГПТ обеих групп экспрессия Циклина Д1 в ткани ОЩЖ варьировала от 0 до 100% с медианой 70% (ИР, 25-80%). У больных ПГПТ с уrolитиазом экспрессия циклина Д1 варьировала от 2 до 98% с медианой 55% (ИР, 10-90%). У больных ПГПТ без уrolитиаза данный показатель варьировал от 0 до 100% с медианой 75% (ИР, 40-80%). Такое отличие не стало статистически значимым ввиду большой вариабельности признака ($p = 0,45$).

Экспрессия p53 варьировала от 0 до 90%, медианой стало значение 11%, интерквартильный размах - 1-30%. Среди больных ПГПТ с уrolитиазом данный показатель варьировал от 0 до 90% с медианой 23%, интерквартильное расстояние - 0-65%. У больных ПГПТ без уrolитиаза показатель экспрессии p53 находился в пределах от 0 до 80% с медианой 10%, интерквартильный размах 1-30%. Данное отличие также не стало статистически значимым ($p = 0,54$).

Показатель экспрессии ki-67 в ткани ОЩЖ варьировал от 0 до 5% с медианой 1%, интерквартильным размахом 0,2-2%. Среди больных ПГПТ с уролитиазом медиана экспрессии ki-67 была меньше средней и равнялась 0,5%; вариабельность показателя составила 0-3%, интерквартильное расстояние - 0-3%. У больных ПГПТ без уролитиаза данный показатель варьировал от 0,1 до 5%, медиана - 2%, интерквартильное расстояние 1-2%. Это отличие было более заметным (среди больных ПГПТ с уролитиазом экспрессия ki-67 в ткани железы меньше), но не стало статистически значимым ($p=0,08$).

Экспрессия маркера CD4 в ткани околощитовидных желёз варьировала от 0 до 90%. Медианой данного показателя стало значение 10%, интерквартильный размах - 0-31,5%. В группе больных ПГПТ с уролитиазом экспрессия CD4 варьировала от 0 до 80% с медианой 10%, интерквартильный размах составил 0-20%. Среди больных ПГПТ без мочевых конкрементов размах показателя составил 0-90%, медиана равнялась 10%, интерквартильное расстояние - 0-33%. Статистически значимого отличия между группами по данному показателю выявлено не было ($p=0,83$).

Экспрессия Виментина, характеризующая мезенхимальный компонент ткани ОЩЖ, оценивалась нами полуколичественным способом; выраженность экспрессии оценивали при помощи порядковой шкалы, состоящей из 4 степеней выраженности (1 - отсутствие экспрессии, 2 - слабая экспрессия, 3 - умеренная экспрессия, 4 - сильная экспрессия). Среди всех больных ПГПТ была отмечена следующая частота выраженности экспрессии виментина: 1 степень - 3 (6,7%; ДИ - 1,4-18,3%) пациента, 2 степень - 18 (40%; ДИ - 25,7-55,7%), 3 степень - 23 (51,1%; ДИ - 35,8-66,3%), 4 степень - 1 (2,2%; ДИ - 0,06-11,8%).

В группе больных ПГПТ с уролитиазом было отмечено следующее распределение: 1 степень - 0 (0%; ДИ - 0-28,5%) пациентов, 2 степень - 6 (54,5%; ДИ - 23,4-83,3%) пациентов, 3 степень - 4 (36,4%; ДИ - 10,9-69,2%) пациента, 4 степень - 1 (9,1%; ДИ - 0,2-41,3%) больной. Во 2 группе (ПГПТ без уролитиаза) распределение имело следующий вид: 1 степень - 3 (8,8%; ДИ - 1,9-23,7%) пациента, 2 степень - 12 (35,3%; ДИ - 19,8-53,5%) пациентов, 3 степень - 19 (55,9%; ДИ - 37,9-72,8%) пациентов, 4 степень - 0 (0%; ДИ - 0-10,3%) пациентов. Статистически значимого отличия

между группами по степени экспрессии виментина обнаружено не было ($p=0,99$).

Иммуногистохимический профиль ткани околощитовидных желёз при ПГПТ по изученным показателям представлен в таблице 4.4.

Таблица 4.4. Иммуногистохимический профиль ткани ОЩЖ при ПГПТ в сравниваемых группах.

Показатель		Всего	ПГПТ + уrolитиаз	ПГПТ без уrolитиаза	p
Циклин Д1; % (медиана), ИР		70 (25-80)	55 (10-90)	75 (40-80)	0,45
p53; % (медиана), ИР		11 (1-30)	23 (0-65)	10 (1-30)	0,54
ki-67; % (медиана), ИР		1 (0,2-2)	0,5 (0-3)	2 (1-2)	0,08
CD4; % (медиана), ИР		10 (0-31,5)	10 (0-20)	10 (0-33)	0,83
Виментин; n (%; ДИ)	1	3 (6,7; ДИ - 1,4-18,3)	0 (0; ДИ - 0-28,5)	3 (8,8; ДИ - 1,9-23,7)	0,99
	2	18 (40; ДИ - 25,7-55,7)	6 (54,5; ДИ - 23,4-83,3)	12 (35,3; 19,8-53,5)	
	3	23 (51,1; ДИ - 35,8-66,3)	4 (36,4; ДИ - 10,9-69,2)	19 (55,9; ДИ - 37,9-72,8)	
	4	1 (2,2; ДИ - 0,06-11,8)	1 (9,1; ДИ - 0,2-41,3)	0 (0; ДИ - 0-10,3)	

Также были изучены иммуногистохимические характеристики ткани ОЩЖ в зависимости от гистологического варианта удалённой ОЩЖ по данным световой микроскопии. Из 45 больных которым проведено ИГХ-исследование, морфологические варианты ОЩЖ по данным световой микроскопии были распределены следующим образом: аденома из главных паратиреоцитов у 26 (57,8%) пациентов, гиперплазия ОЩЖ – у 4 (8,9%), светлоклеточная аденома – у 4 (8,9%), темноклеточная аденома – у 1 (2,2%), оксифильная аденома – у 2 (4,4%), аденома смешанного состава – у 8 (17,8%) больных.

Экспрессия циклина Д1 при наличии аденомы из главных паратиреоцитов в среднем (медиана) составила 80% (ИР, 40-90%). При гиперплазии ОЩЖ медиана экспрессии циклина Д1 была значительно меньше и составила 1% (ИР, 0-2%). На рисунке 4.9 представлена микроскопическая картина ткани аденомы и гиперплазии ОЩЖ после окраски антителами к Циклину Д1.

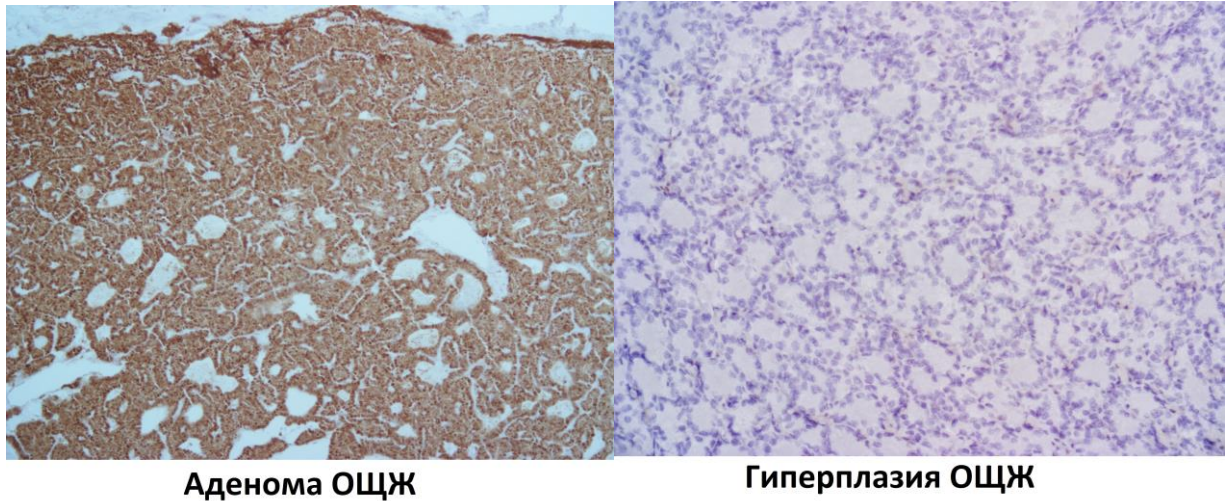


Рис. 4.9. Микроскопическая картина аденомы и гиперплазии ОЩЖ после окраски антителами к Циклину Д1.

При светлоклеточной, тёмноклеточной и оксифильной аденомах медиана экспрессии Циклина Д1 равнялась 65% (ИР, 60-98%), 20% (1 наблюдение) и 75% (ИР, 70-80%) соответственно. При смешанной аденоме ОЩЖ медиана экспрессии этого маркера составила 65% (ИР, 31-77,5%). Статистически значимым в отношении экспрессии циклина Д1 стало отличие между аденомой из главных паратиреоцитов и гиперплазией ОЩЖ ($p=0,02$), при аденоме из главных паратиреоцитов она была статистически значимо выше.

Медиана экспрессии ki-67 при аденоме из главных паратиреоцитов равнялась 2% (ИР, 1-3%), при гиперплазии ОЩЖ данный показатель составил 2,5% (ИР, 0-5%), при светлоклеточной аденоме - 1,05% (ИР, 0,1-2,5%), при тёмноклеточной аденоме - 2% (1 наблюдение), при оксифильной аденоме - 1,05% (ИР, 0,1-2%), при смешанной аденоме - 0,75% (ИР, 0,1-1%). Обнаружено статистически значимое отличие между аденомой из главных паратиреоцитов и смешанной аденомой - при аденоме из главных паратиреоцитов данный показатель был значимо выше ($p=0,02$).

Экспрессия p53 при аденоме из главных паратиреоцитов составила в среднем

11,5% (ИР, 1-45%), при гиперплазии ОЩЖ - 0% (ИР, 0-0%), при светлоклеточной аденоме - 16,75% (ИР, 6,25-24%), при темноклеточной аденоме - 40% (1 наблюдение), при оксифильной аденоме - 25% (ИР, 10-40%), при аденоме смешанного состава - 8% (ИР, 3-27,5%). Статистически значимых отличий между гистологическими вариантами в отношении экспрессии p53 выявлено не было, хотя на уровне тенденции можно отметить полное отсутствие экспрессии показателя среди больных с гиперплазией ОЩЖ.

Маркер CD4 обнаружил следующую экспрессию в зависимости от гистологического варианта: при аденоме из главных паратиреоцитов медиана составила 10% (ИР, 0-30%), при гиперплазии ОЩЖ - 17,5% (5-30%), при светлоклеточной аденоме - 80% (ИР, 15-80%), при темноклеточной аденоме - 5% (1 наблюдение), при оксифильной аденоме - 20% (ИР, 0-40%), при смешанной аденоме - 16% (ИР, 2,5-31,5%). Статистически значимых отличий между гистологическими вариантами в отношении экспрессии CD4 выявлено не было.

Экспрессия виментина при аденоме из главных паратиреоцитов была распределена следующим образом: 1 степень - 2 (7,7%; ДИ - 1-25,1%), 2 степень - 8 (30,8%; ДИ - 14,3-51,8%), 3 степень - 15 (57,7%; ДИ - 36,9-76,7%), 4 степень - 1 (3,8%; ДИ - 0,1-19,6%). При гиперплазии ОЩЖ: 2 степень - 1 (50%; ДИ - 1,3%-98,7%), 3 степень - 1 (50%; ДИ - 1,3%-98,7%). При светлоклеточной аденоме: 1 степень - 1 (25%; ДИ - 0,6%-80,6%), 2 степень - 3 (75%; ДИ - 19,4%-99,4%). При темноклеточной аденоме: 2 степень - 1 наблюдение. При оксифильной аденоме: 3 степень - 2 (100%; ДИ - 15,8-100%). При смешанной аденоме: 2 степень - 4 (50%; ДИ - 15,7%-84,3%), 3 степень - 4 (50%; ДИ - 15,7%-84,3%). При аденоме из главных паратиреоцитов экспрессия виментина была значимо выше, чем при светлоклеточной аденоме ($p=0,047$), других значимых отличий не было.

Таким образом, при анализе экспрессии иммуногистохимических маркеров в ткани ОЩЖ у больных ПГПТ была обнаружена большая выраженность экспрессии Циклина Д1 в ткани аденом из главных паратиреоцитов по сравнению с гиперплазией ОЩЖ. Других значимых отличий не обнаружено.

Корреляционные взаимосвязи клинических параметров и показателей кальциево-фосфорного обмена у больных ПГПТ

Поддающиеся корреляционному анализу количественные, а также порядковые показатели у больных ПГПТ были проанализированы при помощи метода ранговой корреляции Спирмена. В данном разделе отражены наиболее значимые обнаруженные корреляции.

Возраст больных коррелировал с уровнем креатинина крови, обнаружена умеренно выраженная положительная корреляция ($r=0,28$; $p=0,01$; ДИ (0,95) 0,06 - 0,47). Показатель креатинина крови также обнаружил умеренно выраженную положительную корреляцию с индексом массы тела ($r=0,35$; $p=0,004$; ДИ (0,95) 0,12 - 0,54).

Уровень кальция крови ожидаемо коррелировал с концентрацией паратгормона крови (рис. 4.10).

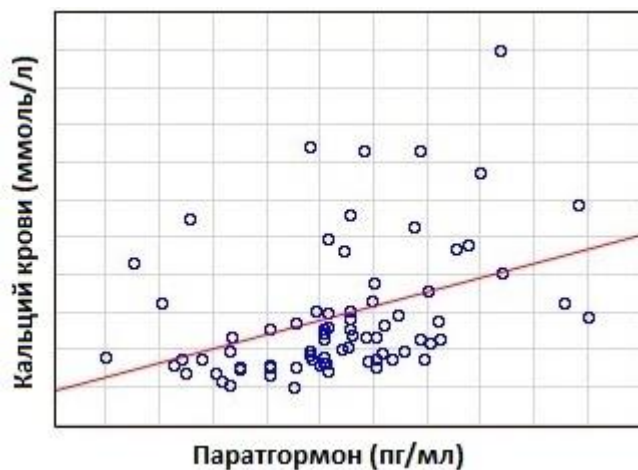


Рис. 4.10. График рассеяния корреляционной зависимости между уровнем кальция и паратгормона крови у больных ПГПТ.

На графике видна умеренно выраженная положительная корреляция кальция крови с уровнем паратгормона крови ($r=0,48$; $p<0,001$; ДИ (0,95) 0,28 - 0,63). Аналогичная зависимость показателей общего кальция крови была обнаружена с уровнем ионизированного кальция ($r=0,68$; $p<0,001$; ДИ (0,95) 0,47 - 0,81). Также установлена умеренно выраженная отрицательная корреляция общего кальция крови с дооперационным уровнем неорганического фосфата крови ($r=-0,62$; $p<0,001$; ДИ (0,95) -0,73 - -0,47).

У больных ПГПТ отмечена отрицательная умеренно выраженная корреляция между уровнем ионизированного кальция и неорганического фосфата крови ($r=-0,53$; $p<0,001$; ДИ (0,95) $-0,71 - -0,27$), между концентрацией паратгормона и фосфата крови ($r=-0,52$; $p<0,001$; ДИ (0,95) $-0,67 - -0,33$), положительная умеренно выраженная корреляция между уровнем ионизированного кальция и паратгормоном ($r=0,34$; $p=0,02$; ДИ (0,95) $0,05 - 0,57$).

Размер удалённой ОЩЖ в максимальном измерении коррелировал с уровнем общего кальция (рис. 4.11) и паратгормона крови (рис. 4.12).



Рис. 4.11. График рассеяния корреляционной зависимости между размером железы и уровнем общего кальция крови.

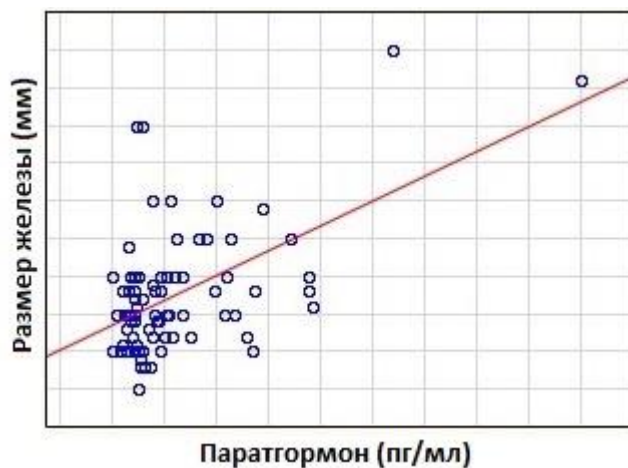


Рис. 4.12. График рассеяния корреляционной зависимости между размером железы и концентрацией паратгормона у больных ПГПТ.

На графиках видна прямая умеренно выраженная корреляция между размером железы и уровнем кальция крови ($r=0,33$; $p=0,002$; ДИ, $0,13 - 0,5$) и ПТГ крови ($r=0,37$; $p<0,001$; ДИ, $0,16 - 0,54$). Также обнаружена прямая умеренная корреляция

размера железы с уровнем ионизированного кальция крови ($r=0,44$; $p=0,002$; ДИ, 0,17 - 0,64) и умеренно выраженная обратная корреляция с уровнем фосфора крови ($r=-0,25$; $p=0,02$; ДИ, -0,44 - -0,04).

Ряд корреляционных связей был обнаружен при анализе иммуно-гистохимических показателей. Так, выраженность маркера CD4 коррелировала с уровнями ПТГ и неорганического фосфора крови до операции. Обнаружена умеренно выраженная положительная корреляция экспрессии CD4 с уровнем ПТГ крови ($r=0,44$; $p=0,02$; ДИ, 0,07-0,69), а также умеренно выраженная обратная корреляция CD4 с концентрацией фосфора крови ($r=-0,42$; $p=0,01$; ДИ, -0,66- -0,09).

Маркер p53 обнаружил корреляцию с возрастом больных и экспрессией других иммуно-гистохимических маркеров – циклина Д1 и виментина. Обнаружены умеренно выраженная отрицательная корреляция p53 с возрастом пациентов ($r=-0,32$; $p=0,04$; ДИ (0,95) -0,56 - -0,02), экспрессией циклина Д1 ($r=0,32$; $p=0,04$; ДИ (0,95) 0,02 - 0,56) и виментина ($r=0,32$; $p=0,03$; ДИ (0,95) 0,03 - 0,56).

Таким образом, после изучения клинико-лабораторных и морфологических особенностей первичного гиперпаратиреоза при наличии уролитиаза, можно отметить следующие моменты.

Установлено, что среди больных ПГПТ имеется выраженное преобладание женщин по отношению к мужчинам (7:1), при этом мужчины были в среднем моложе женщин.

Бессимптомная форма ПГПТ выявлена у 13,9%, изолированная костная форма обнаружена у 2,8%, почечная форма у 22,2% больных. Смешанная симптоматика отмечена у 61,1% пациентов. Нормокальциемическая форма обнаружена в 25,9% случаев.

Частота уролитиаза среди больных ПГПТ составила 32,4%. Данная группа больных была в среднем моложе и с большей пропорцией мужчин ($p=0,03$). Среди них была более выражена гиперкальциемия ($p<0,01$), выше уровень паратгормона ($p=0,03$) крови и реже встречалась нормокальциемическая форма ПГПТ ($h=0,03$).

При изучении морфологии патологически изменённых околощитовидных желёз

мы обнаружили, что аденома из главных паратиреоцитов по данным световой микроскопии преобладала среди всех морфологических вариантов ОЩЖ при ПГПТ, встречаясь в 65% случаев. При ИГХ-исследовании экспрессия циклина Д1 была значимо выше при аденоме из главных паратиреоцитов, чем при гиперплазии ОЩЖ ($p=0,02$). Эта находка имеет важное клиническое значение, т.к. предоставляет надёжный инструмент для дифференциальной морфологической диагностики между аденомой и гиперплазией ОЩЖ.

При анализе корреляционных зависимостей были обнаружены корреляции возраста с уровнем креатинина, уровнем общего кальция и паратгормона крови, размером удалённой железы и уровнем кальция и паратгормона крови. Экспрессия CD4 обнаружила корреляцию с уровнем паратгормона. Маркер p53 проявлял себя выраженнее у молодых пациентов ($p=0,04$), а также коррелировал с Циклином Д1 и виментином.

Проведя оценку характеристик группы больных ПГПТ, мы переходим к анализу динамики лабораторных и клинических показателей у данных пациентов в результате проведенного хирургического лечения, что отражено в главе 5.

Глава 5. Результаты хирургического лечения больных первичным гиперпаратиреозом

В рамках проводимого исследования было оперировано 108 больных ПГПТ, из которых к 1 группе (ПГПТ с уролитиазом) относились 35 (32,4%; ДИ, 23,7-42,1%) пациентов и ко 2 группе (ПГПТ без уролитиаза) - 73 (67,6%; ДИ, 57,9-76,3%) пациента. У 101 (93,5%; ДИ, 87,1-97,4%) больного выполнено удаление одиночной гиперфункционирующей ОЩЖ, у 5 (4,6%; ДИ, 1,5-10,5%) больных – удаление 2 желёз и у 2 (1,9%; ДИ, 0,2-6,5%) пациентов – удаление 3+½ из 4 ОЩЖ при синхронной гиперплазии всех ОЩЖ.

Для оценки эффективности хирургического лечения больных ПГПТ в послеоперационном периоде исследовали динамику лабораторных показателей (кальций, фосфор, паратгормон крови, кальций мочи). Клинический эффект операции оценивали методом анкетирования с применением модифицированного опросника через 6 месяцев после операции.

Динамика показателей кальциево-фосфорного обмена после хирургического лечения ПГПТ

Динамика лабораторных показателей после хирургического лечения ПГПТ исследована у 56 больных из числа которых 19 (33,9%) относились к 1 группе (ПГПТ с уролитиазом), а 37 (66,1%) – ко 2 группе сравнения (ПГПТ без уролитиаза).

До операции средний уровень (медиана) кальция крови у больных ПГПТ составил 2,72 (ИР, 2,5-2,96) ммоль/л. Динамика уровня кальция в результате проведенной операции представлена на рис. 5.1.

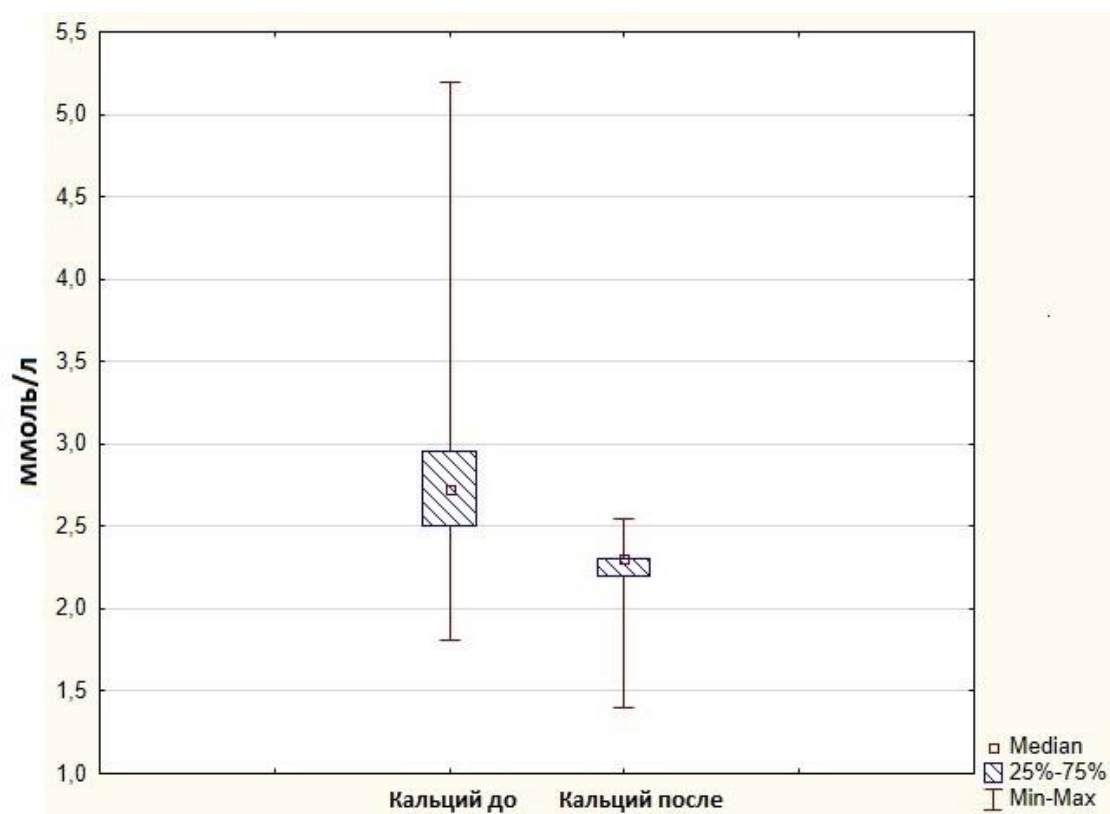


Рис. 5.1. Динамика уровня общего кальция крови после хирургического лечения ПГПТ.

У всех больных после операции отмечено снижение уровня кальция крови до нормальных цифр с медианой 2,3 (ИР, 2,2-2,3) ммоль/л, показатель варьировал от 1,4 до 2,55 ммоль/л ($p < 0,001$). Показатели послеоперационного уровня общего кальция крови в сравниваемых группах представлены на рис. 5.2.

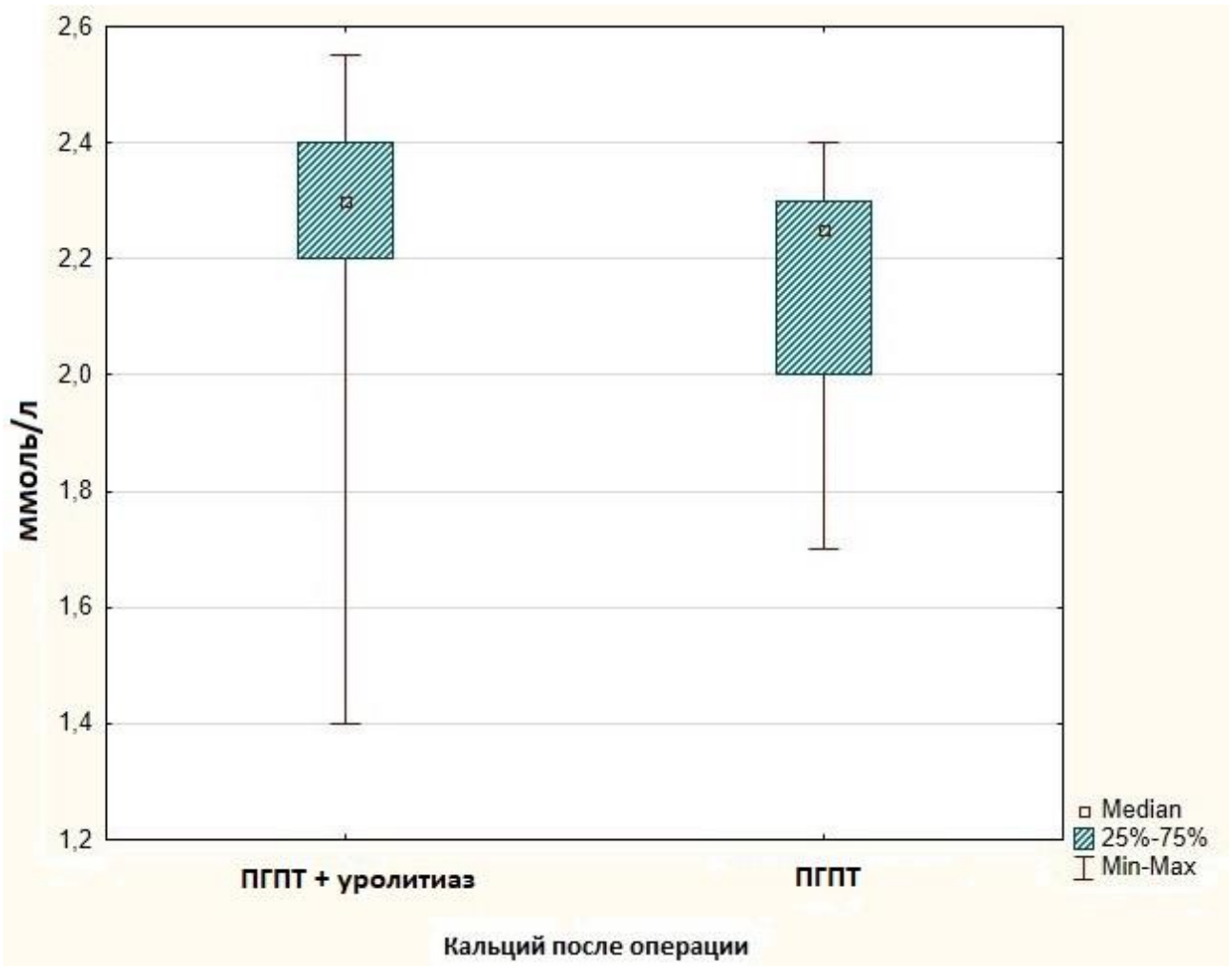


Рис. 5.2. Послеоперационные показатели уровня общего кальция крови в группах сравнения.

В 1 группе больных, где ПГПТ сочетался с уролитиазом послеоперационный уровень общего кальция крови снизился до 2,3 (ИР, 2,2-2,4) ммоль/л, вариабельность показателя - в пределах от 1,4 до 2,55 ммоль/л. У больных 2 группы (ПГПТ без уролитиаза) уровень общего кальция крови снизился и варьировал от 1,7 до 2,4 ммоль/л с медианой 2,25 (ИР, 2-2,3) ммоль/л. Статистически значимого отличия между группами по данному показателю обнаружено не было ($p=0,24$). Отметим также, что в обеих группах не было ни одного пациента у которого бы сохранялась гиперкальциемия после операции.

Дополнительно была оценена разница между концентрацией общего кальция крови до операции и после неё. Данный показатель подчинялся нормальному распределению ($p=0,68$). Суммарно уровень кальция крови после операции снижался на 0,56 (СО, 0,47) ммоль/л.

В группе больных ПГПТ с уролитиазом снижение уровня общего кальция крови составило 0,67 (СО, 0,44) ммоль/л, а в группе без уролитиаза данное снижение составило 0,5 (СО, 0,49) ммоль/л. Отличие между группами по этому показателю не было статистически значимым ($p=0,48$).

Динамика концентрации фосфора крови в результате хирургического лечения ПГПТ представлена на рис. 5.3.

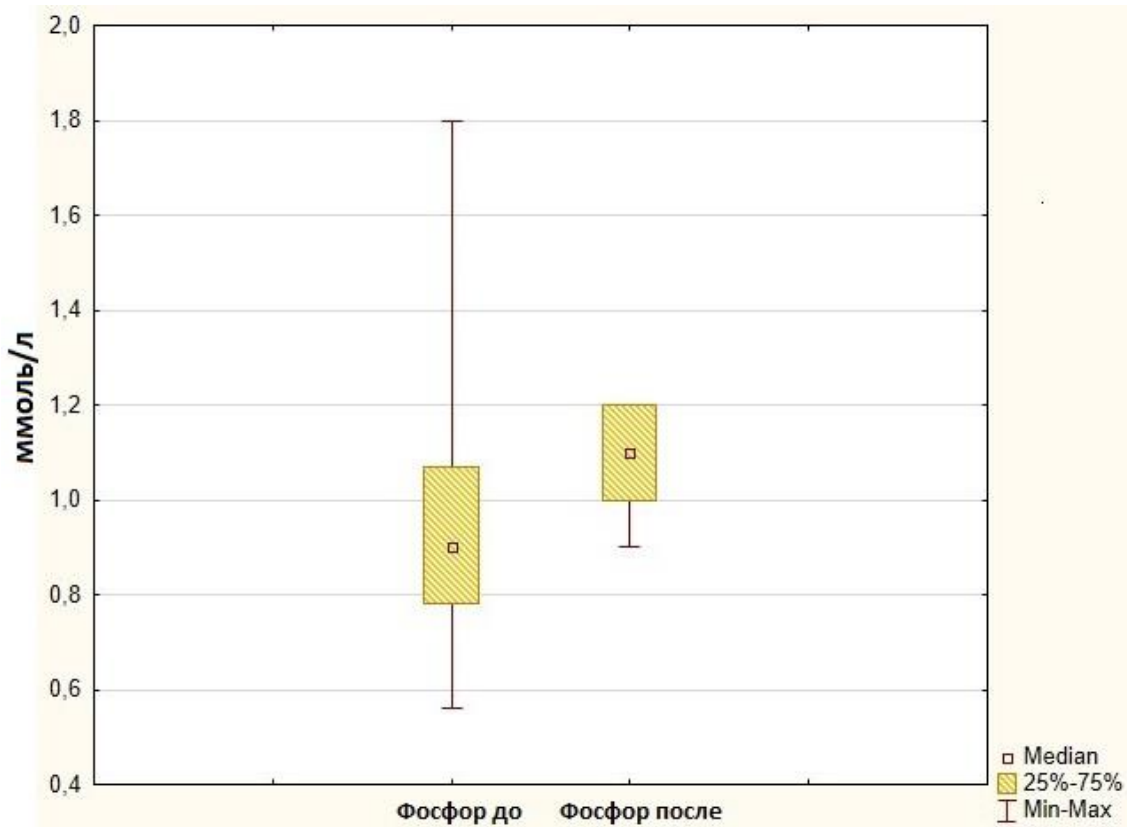


Рис. 5.3. Динамика уровня фосфора крови после хирургического лечения ПГПТ.

У всех больных ПГПТ уровень неорганического фосфора крови до операции варьировал от 0,56 до 1,8 ммоль/л с медианой 0,9 (ИР, 0,78-1,07) ммоль/л. После хирургического лечения медиана концентрации фосфора крови повысилась до 1,1 (ИР, 0,9–1,2) ммоль/л, но данное повышение не стало статистически значимым ($p=0,17$).

Среднее значение концентрации фосфора крови после операции в сравниваемых группах не отличалось и составляло 1,1 ммоль/л. Интерквартильное расстояние в группах больных ПГПТ с уролитиазом и без него составило 0,9-1,2 и 1-1,2 ммоль/л соответственно. Различий между группами по послеоперационному уровню фосфора выявлено не было ($p=1$).

Динамика концентрации паратгормона крови после операции представлена на рис. 5.4.

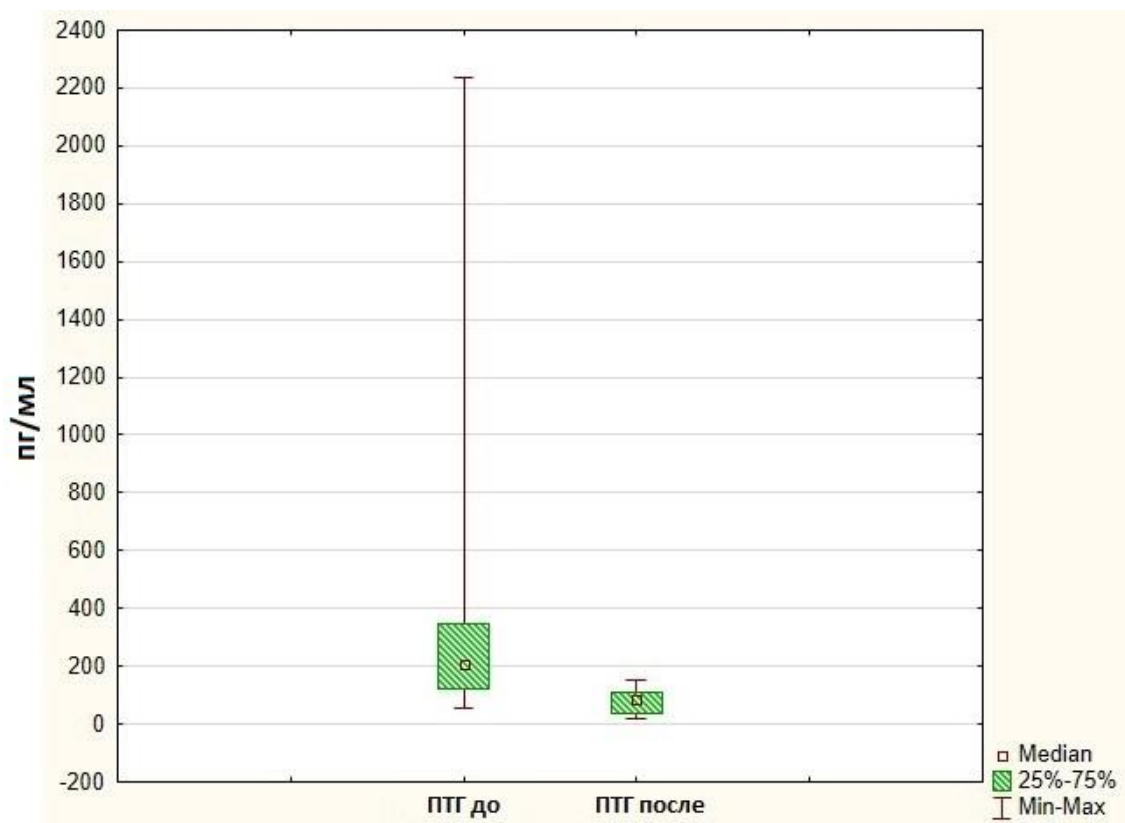


Рис. 5.4. Динамика уровня паратгормона крови после хирургического лечения ПГПТ.

У больных ПГПТ концентрация паратгормона крови до хирургического лечения варьировала от 65,5 до 2239 пг/мл с медианой 202,3 (ИР, 118,4-347) пг/мл. После проведенной операции медиана уровня паратгормона крови снизилась до 83,4 (ИР, 38,5-111,5) пг/мл. Границы, в пределах которых варьировал уровень паратгормона после операции, составили 21-154 пг/мл. Данное снижение стало статистически значимым ($p < 0,001$). Уровни ПТГ после операции в сравниваемых группах представлены на рис. 5.5.

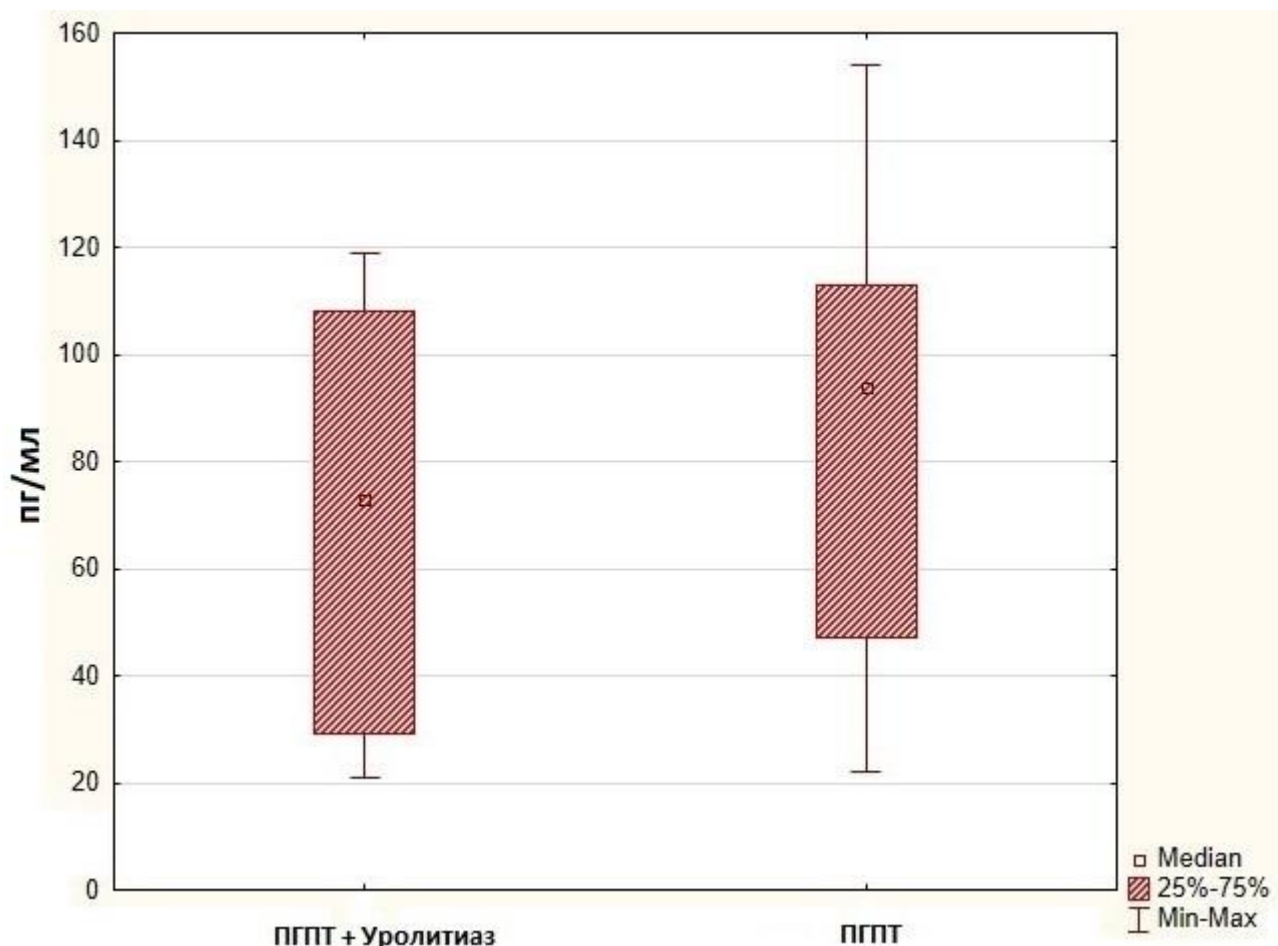


Рис. 5.5. Концентрация паратгормона крови после операции в группах сравнения.

При изучении динамики концентрации ПТГ крови после операции у больных в сравниваемых группах было установлено, что у больных 1 группы (ПГПТ с уролителиазом) медиана концентрации паратгормона после операции составила 72,8 (ИР, 29-108) пг/мл. У больных 2 группы (ПГПТ без уролителиаза) медиана концентрации паратгормона после операции равнялась 94 (ИР, 47-113) пг/мл. Статистически значимого отличия между группами по этому показателю обнаружено также не было ($p=0,6$).

В отличие от концентрации кальция, уровень которого после паратиреоидэктомии нормализовался у всех без исключения больных, уровень паратгормона крови хоть и снижался, но у части больных оставался повышенным, что заметно и из среднего значения паратгормона после операции, 94 пг/мл (при норме до 75 пг/мл).

Уровень паратгормона выше 75 пг/мл был отмечен у 10 (50%) (ДИ - 27,2-72,8%) пациентов. У 3 из них в возрасте старше 70 лет концентрация паратгормона в крови

не превышала 114 пг/мл (возрастная норма для пожилых пациентов [17]). Таким образом, повышенный уровень паратгормона после операции сохранялся у 7 (35%) (ДИ - 15,4-59,2%) пациентов. У 4 (20%) (ДИ - 5,7-43,7%) из них данное повышение находилось в пределах “серой зоны” от 75 до 120 пг/мл [17]. У 3 (15%) (3,2-37,9%) пациентов сохранялось умеренное повышение уровня паратгормона (от 130 до 154 пг/мл). Отметим, что все эти 3 пациента были из 2 группы (ПГПТ без уролитиаза).

Учитывая наличие больных с сохраняющимся повышенным уровнем паратгормона крови, было рассчитано значение, на которое снижался его уровень после операции. Распределение этого показателя не подчинялось нормальному закону ($p < 0,001$) из-за крайне высокой вариабельности признака, значение которого варьировало от 33,5 до 2105 пг/мл. Медианой снижения уровня ПТГ крови стало значение 116,5 (ИР, 51-276) пг/мл.

Среди больных 1 группы (ПГПТ с уролитиазом) медиана уровня снижения паратгормона после операции составила 225,2 (ИР, 121-276) пг/мл. У больных 2 группы (ПГПТ без уролитиаза) снижение паратгормона крови составило 93 (ИР, 51-158,1) пг/мл. Однако данное отличие не стало статистически значимым ($p = 0,43$).

Динамика клинических проявлений ПГПТ

Для объективной оценки динамики клинических симптомов первичного гиперпаратиреоза применяли модифицированную шкалу оценки симптомов, описанную ранее. Оценивали выраженность симптомов в баллах до и после хирургического вмешательства и значение, на которое снижалась сумма баллов. Отдельно вычисляли сумму баллов для трёх доменов, на которые были разделены клинические симптомы ПГПТ: общесоматические симптомы, висцеральные симптомы, психосоматические симптомы.

Распределение выраженности симптомов в баллах отличалось от нормального и оценивалось методами непараметрической статистики. Сумма баллов клинических симптомов у больных ПГПТ перед операцией варьировала от 0 до 10 баллов с медианой 4,5 (ИР, 3-6) баллов.

У больных ПГПТ с уролитиазом сумма баллов составляла от 1 до 10, с медианой

5 (ИР, 3-7) баллов. У больных ПГПТ без уролитолиза выраженность симптомов определялась в диапазоне 0-8 баллов с медианой 4 (ИР, 3-5) балла. Таким образом, у больных с уролитолизом клинические симптомы ПГПТ были выражены более ярко, данное отличие стало статистически значимым ($p=0,018$).

После операции сумма симптомов варьировала в диапазоне от 0 до 6 баллов с медианой 2 (ИР, 1-4) балла. Данное снижение стало статистически значимым ($p<0,001$). В среднем сумма симптомов снижалась на 2 (ИР, 1-3) балла. У больных ПГПТ с уролитолизом это снижение составило 3 (ИР, 2-4) балла, а у больных ПГПТ без уролитолиза медиана снижения суммы баллов симптомов составила 2 (ИР, 1-3) балла.

Таким образом у больных ПГПТ с уролитолизом хирургическое лечение приносило больший клинический эффект и это отличие было статистически значимым ($p=0,005$) (рис. 5.6).

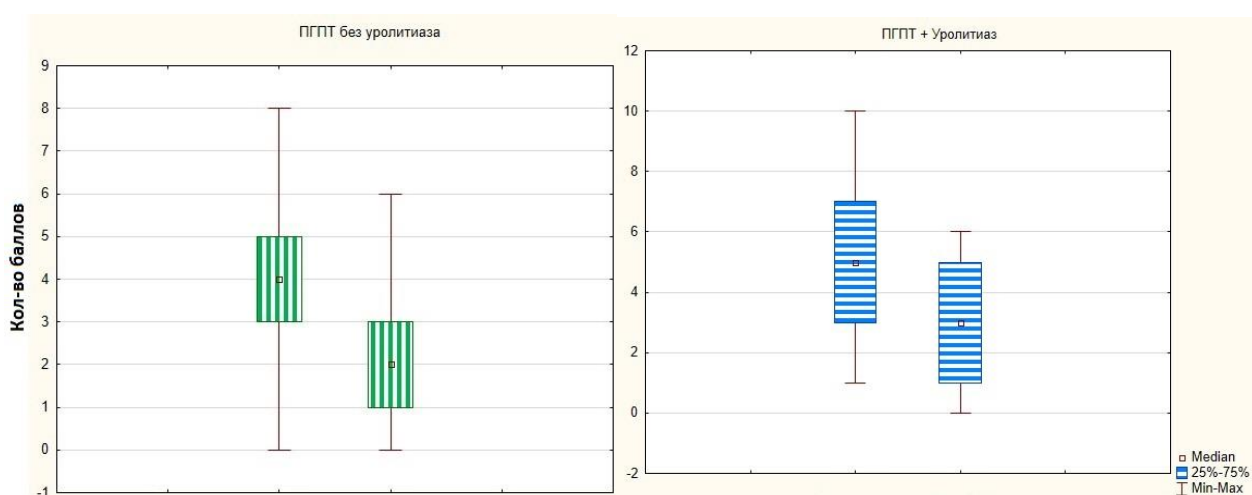


Рис. 5.6. Динамика клинических симптомов ПГПТ в результате хирургического лечения.

До операции сумма общесоматических симптомов у больных ПГПТ составила 2 (ИР, 1-2) балла, висцеральных симптомов - 1,5 (ИР, 0-2) балла, психо-соматических симптомов - 2 (ИР, 1-2) балла.

После операции медиана общесоматических симптомов составила 1 (ИР, 0-1) балл и снизилась в среднем на 1 (ИР, 0-1) балл. При сравнении общесоматических симптомов до и после операции выявлено статистически значимое улучшение самочувствия больных ($p<0,001$).

У больных ПГПТ с уролитиазом (1 группа) до операции сумма общесоматических симптомов в среднем (медиана) составляла 1 (ИР, 1-2) балл и снижалась после операции в среднем на 1 (ИР, 0-1) балл.

У больных ПГПТ без уролитиаза (2 группа) данный показатель в среднем (медиана) равнялся 2 (ИР, 1-2) баллам и снижался в среднем на 1 (ИР, 1-1) балл. У больных ПГПТ с уролитиазом общесоматические симптомы были значительно менее выражены, чем у больных без уролитиаза ($p=0,03$). Также значительно меньшим было у них и снижение количества баллов общесоматических симптомов после операции ($p=0,01$). При исследовании общесоматических симптомов после операции установлено статистически значимое улучшение самочувствия больных ПГПТ как в группе с уролитиазом ($p<0,001$), так и в группе без уролитиаза ($p<0,001$). Данные находки отражены на рисунке 5.7.

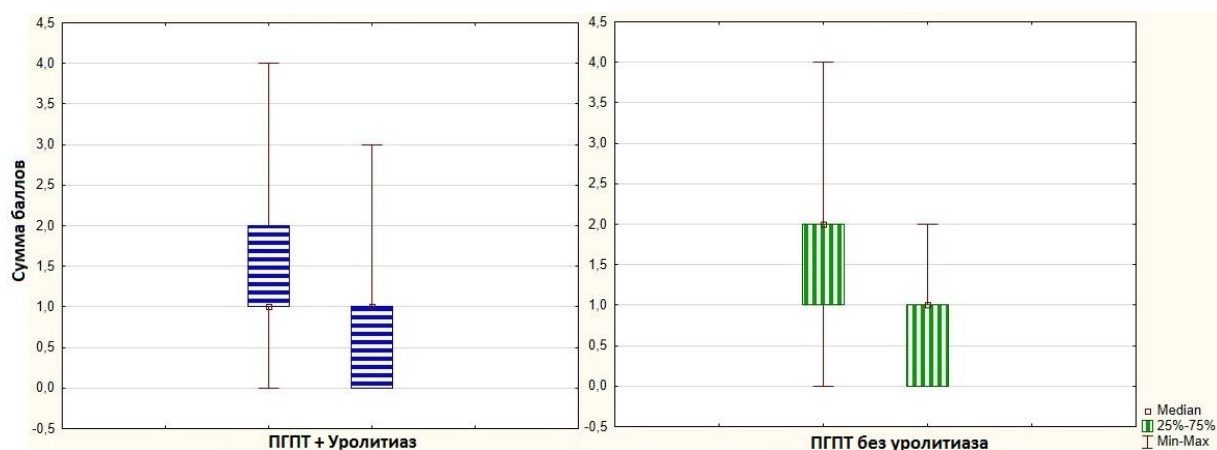


Рис. 5.7. Динамика общесоматических симптомов ПГПТ после хирургического лечения.

Висцеральные симптомы гиперпаратиреоза после операции в среднем (медиана) составили 0 (ИР, 0-1) баллов и снижались на 1 (ИР, 0-1 балл). При количественном сравнении висцеральных симптомов до и после операции выявлено их статистически значимое уменьшение ($p<0,001$). Динамика висцеральных симптомов после операции в группах сравнения отражена на рисунке 5.8.

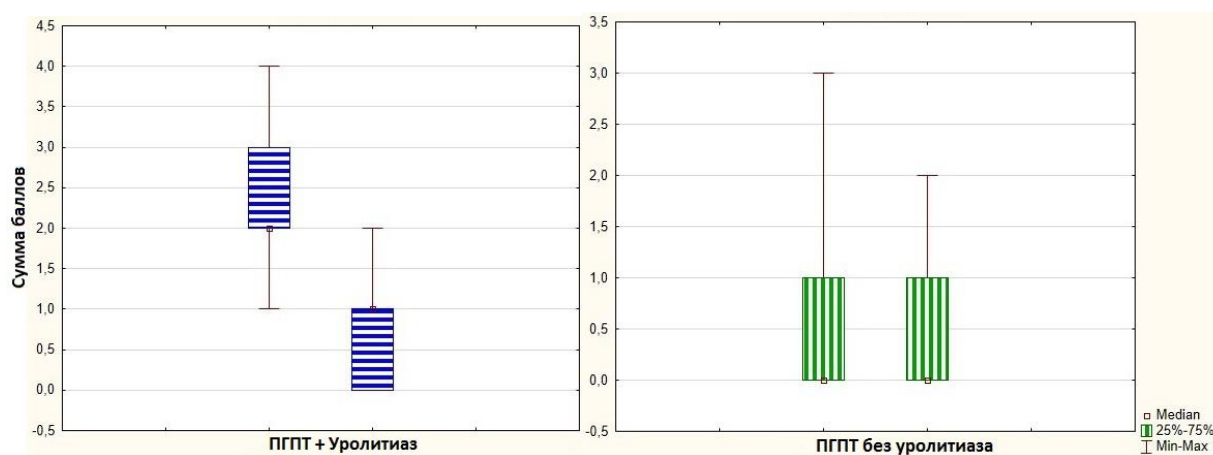


Рис. 5.8. Динамика висцеральных симптомов ПГПТ после хирургического лечения.

У больных ПГПТ с уролитиазом до операции сумма висцеральных симптомов в среднем (медиана) составляла 2 (ИР, 2-3) балла и снижалась после операции в среднем на 1 (ИР, 1-2) балл. У больных ПГПТ без уролитиаза данный показатель в среднем (медиана) равнялся 0 (ИР, 0-1) баллов и снижался в среднем на 0 (ИР, 0-1) баллов. У больных ПГПТ с уролитиазом висцеральные симптомы были более выражены, чем у больных без уролитиаза ($p < 0,001$). Статистически значимо большим было у них снижение суммы баллов висцеральных симптомов после операции ($p < 0,001$). Количественная оценка висцеральных симптомов ПГПТ после операции выявила статистически значимое их уменьшение как в группе больных с уролитиазом ($p < 0,001$), так и в группе без уролитиаза ($p < 0,001$).

Психо-соматические симптомы ПГПТ после операции в среднем (медиана) составили 1 (ИР, 0-2) балл и снижались в среднем на 1 (ИР, 0-1) балл. При изучении динамики психо-соматических симптомов после операции выявлено статистически значимое уменьшение их выраженности ($p < 0,001$). Динамика психо-соматических симптомов представлена на рисунке 5.9.

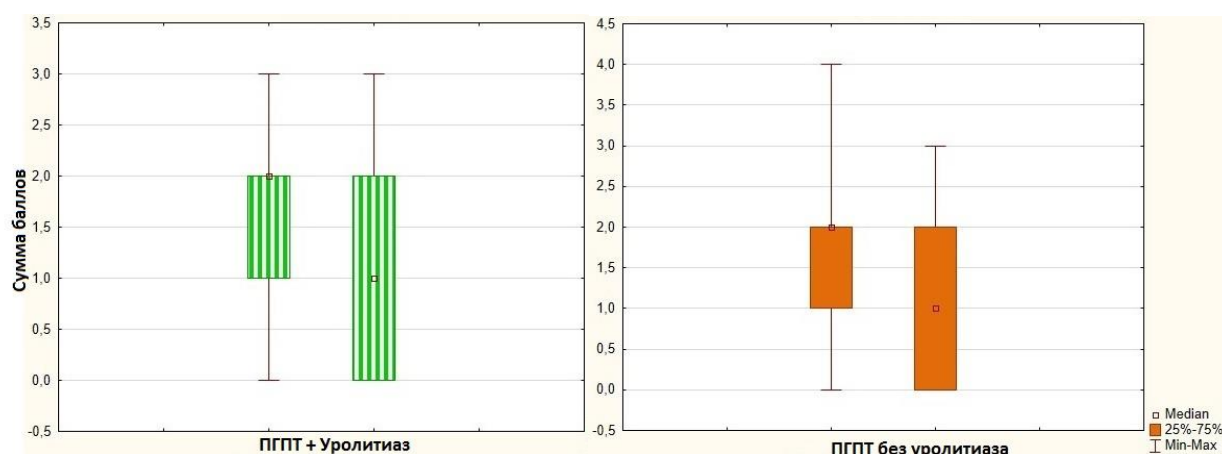


Рис. 5.9. Динамика психо-соматических симптомов ПГПТ после хирургического лечения.

У больных 1 группы (ПГПТ с уролитиазом) до операции сумма психологических симптомов в среднем составляла 2 (ИР, 1-2) балла и снижалась после операции в среднем на 0 (ИР, 0-1) баллов.

У больных 2 группы (ПГПТ без уролитиаза) данный показатель в среднем равнялся 2 (ИР, 1-2) балла и снижался в среднем на 1 (ИР, 0-1 балл). Статистически значимых различий между группами по выраженности психо-соматических симптомов до операции ($p=0,96$) и уровню их снижения после не было ($p=0,81$). Динамика психо-соматических симптомов после операции показала статистически значимое уменьшение их выраженности как в группе с уролитиазом ($p<0,001$), так и в группе без уролитиаза ($p<0,001$).

Корреляция выраженности клинических симптомов ПГПТ с результатами хирургического лечения

Выраженность клинических симптомов ПГПТ до операции (сумма баллов) обнаружила умеренную положительную корреляционную зависимость от возраста больных ($r=0,32$; $p=0,002$; ДИ (0,95) 0,12 - 0,5), что можно видеть на рис. 5.10.

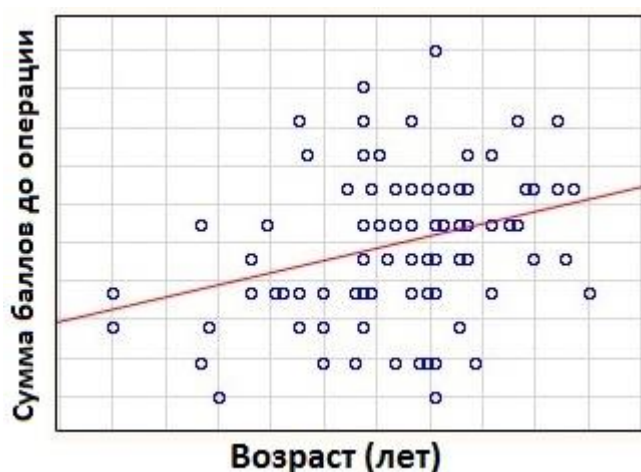


Рис. 5.10. Корреляция выраженности клинических симптомов ПГПТ до операции с возрастом больных.

При этом отметим, что из анализированных групп симптомов корреляция с возрастом обнаружена у общесоматических (умеренно выраженная положительная корреляция; $r=0,34$, $p=0,001$, ДИ (0,95) 0,14 - 0,51) и психо-соматических симптомов (умеренно выраженная положительная корреляция; $r=0,36$, $p<0,001$, ДИ (0,95) 0,16 - 0,53), тогда как выраженность более специфичных для гиперпаратиреоза висцеральных симптомов не зависела от возраста ($r=0,008$, $p=0,94$) (рис. 5.11).

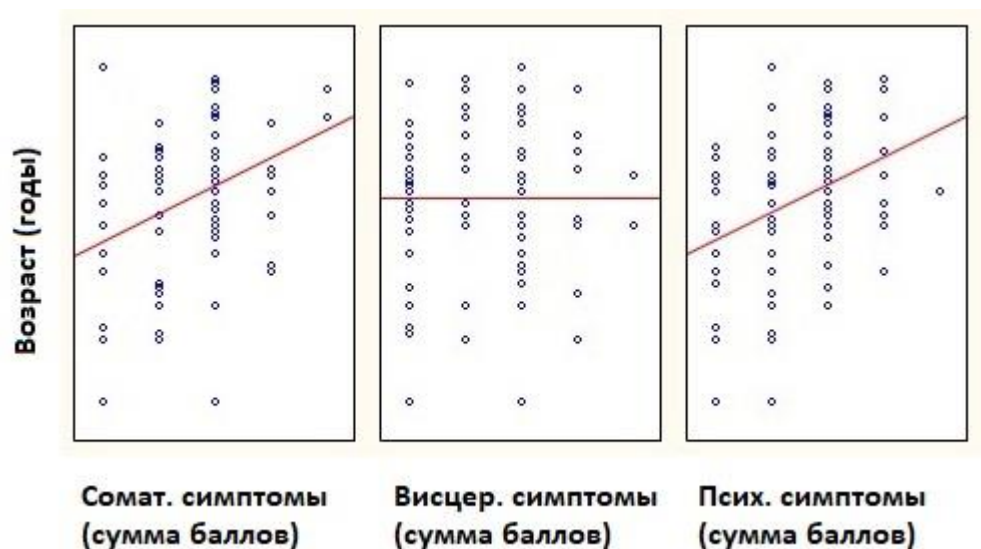


Рис. 5.11. Корреляция выраженности клинических симптомов ПГПТ до операции с возрастом больных.

Выраженность клинической симптоматики ПГПТ после операции умеренно положительно коррелировала с возрастом больных ($r=0,4$; $p<0,001$; ДИ (0,95) 0,2 - 0,56), что проявлялось в отношении всех групп симптомов: общесоматических

($r=0,37$; $p<0,004$; ДИ (0,95) 0,17 - 0,54), висцеральных ($r=0,27$; $p=0,01$; ДИ (0,95) 0,06 - 0,46) и психосоматических ($r=0,35$; $p=0,001$; ДИ (0,95) 0,15 - 0,52). Обращает на себя внимание, что сумма висцеральных симптомов, не коррелировавшая с возрастом до операции, коррелирует с возрастом больных после операции, т.е. выраженность висцеральных симптомов после операции увеличивалась с возрастом пациентов.

Выраженность клинических симптомов гиперпаратиреоза имела умеренную положительную корреляцию с количеством, на которое снижалась сумма баллов после хирургического вмешательства (умеренно выраженная положительная корреляция; $r=0,46$, $p<0,001$, ДИ (0,95) 0,28 - 0,62).

Особенно заметно предоперационная сумма баллов коррелировала со снижением суммы баллов висцеральных симптомов (умеренно выраженная положительная корреляция; $r=0,4$, $p<0,001$, ДИ (0,95) 0,2 - 0,56), в меньшей степени - со снижением выраженности общесоматических симптомов (умеренно выраженная положительная корреляция; $r=0,25$, $p=0,02$, ДИ (0,95) 0,04 - 0,44) и совсем не коррелировала со снижением выраженности психосоматических симптомов ($r=0,16$, $p=0,15$).

Клиническая манифестация общесоматических симптомов умеренно выраженно коррелировала с выраженностью психосоматических симптомов ($r=0,68$; $p<0,001$; ДИ (0,95) 0,55 - 0,78) и не коррелировала с висцеральными симптомами ($r=-0,06$, $p=0,6$), а тяжесть висцеральных симптомов слабо коррелировала с выраженностью психосоматических ($r=0,23$; $p=0,03$; ДИ (0,95) 0,02 - 0,41).

Выраженность клинической симптоматики не коррелировала значимо с размером удалённой при операции околощитовидной железы ($r=0,18$, $p=0,11$).

Корреляции показателей выраженности клинической симптоматики и параметров кальциево-фосфорного обмена у больных ПГПТ

Далее проанализированы корреляционные связи между клиническими и лабораторными проявлениями ПГПТ.

Выраженность клинических симптомов умеренно положительно коррелировала

с уровнем кальция крови до операции ($r=0,34$, $p=0,001$, ДИ (0,95) 0,12 - 0,52) и слабо отрицательно коррелировала с уровнем неорганического фосфата крови ($r=-0,24$, $p=0,04$, ДИ (0,95) -0,44 - -0,01). При этом значимой корреляции выраженности симптомов с уровнем паратгормона крови до операции обнаружено не было ($r=0,18$, $p=0,14$) (рис. 5.12).

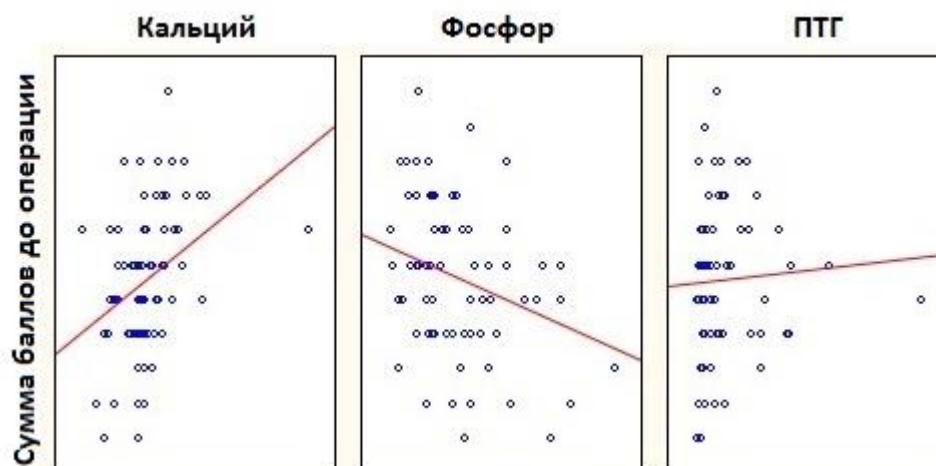


Рис. 5.12. Корреляция клинических симптомов ПГПТ до операции с уровнями общего кальция, фосфора и паратгормона крови.

Исходный уровень общего кальция крови обнаруживал статистически значимую корреляцию с выраженностью только висцеральных симптомов (умеренно выраженная корреляция, $r=0,56$; $p<0,001$; ДИ (0,95) 0,37 - 0,69), но не общесоматических ($r=0,008$, $p=0,95$) и психосоматических ($r=0,2$, $p=0,08$), что представлено на рис. 5.13. Выраженность висцеральных симптомов ПГПТ в свою очередь умеренно выражено коррелировала с величиной снижения уровня кальция крови в результате хирургического вмешательства ($r=0,51$; $p=0,03$; ДИ (0,95) 0,04 - 0,79).

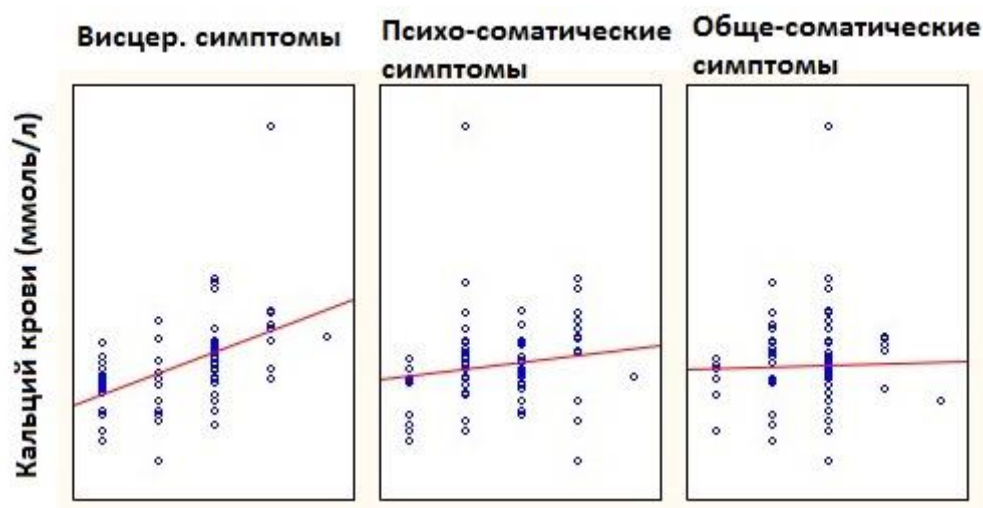


Рис. 5.13. Корреляция исходного уровня кальция крови с выраженностью симптомов разных групп.

Исходный уровень общего кальция крови у больных ПГПТ ожидаемо коррелировал со значением, на которое снижалась общая сумма баллов ($r=0,3$; $p=0,01$; ДИ (0,95) 0,07 - 0,49) и сумма баллов висцеральных симптомов ($r=0,47$; $p<0,001$; ДИ (0,95) 0,27 - 0,63).

Сходная по отношению к кальциемии картина наблюдалась и в отношении концентрации неорганического фосфора крови, который до операции статистически значимо умеренно отрицательно коррелировал только с висцеральными симптомами ($r=-0,26$; $p=0,02$; ДИ (0,95) -0,46 - -0,04) и не коррелировал с общесоматическими ($r=-0,06$, $p=0,59$) и психосоматическими ($r=-0,22$, $p=0,06$) симптомами. Концентрация паратгормона до операции не коррелировала значимо ни с одной из групп симптомов. Концентрация неорганического фосфата крови после операции статистически значимо сильно коррелировала с выраженностью общесоматических симптомов после операции ($r=0,92$; $p=0,08$; ДИ (0,95) 0,41 - 0,99).

Отмечено также, что кальций крови после операции сильнее снижался у пациентов с более высоким уровнем креатинина - умеренно выраженная корреляция ($r=0,59$; $p=0,02$; ДИ (0,95) 0,41 - 0,99).

Возраст больных обнаружил сильно выраженную прямую корреляцию с уровнем неорганического фосфата крови после операции ($r=0,91$; $p=0,01$; ДИ (0,95) 0,34 - 0,98). Другие биохимические показатели, характеризующие фосфорно-кальцевый обмен, не обнаружили заметной корреляции с возрастом: кальций крови до операции ($r=-0,03$; $p=0,77$; ДИ (0,95) -0,23 - 0,18), кальций после операции ($r=-0,16$; $p=0,5$; ДИ (0,95) -0,54 - 0,28), ионизированный кальций до ($r=-0,15$; $p=0,3$; ДИ (0,95) -0,41 - 0,14), и после операции ($r=0,8$; $p=0,2$; ДИ (0,95) -0,47 - 0,98), фосфор крови до операции ($r=0,09$; $p=0,39$; ДИ (0,95) -0,12 - 0,29), паратгормон до ($r=-0,008$; $p=0,94$; ДИ (0,95) -0,22 - 0,21) и после операции ($r=-0,09$; $p=0,72$; ДИ (0,95) -0,5 - 0,36).

При анализе иммуногистохимических маркеров в ткани ОЩЖ у больных ПГПТ экспрессия некоторых показателей обнаружила значимую корреляцию с клиническими показателями.

Экспрессия ki-67 умеренно положительно коррелировала с выраженностью общесоматических ($r=0,43$; $p=0,01$; ДИ (0,95) 0,11 - 0,67) и психосоматических симптомов ($r=0,36$; $p=0,04$; ДИ (0,95) 0,02 - 0,62) до операции, а также с выраженностью сохраняющихся после операции психосоматических симптомов ($r=0,36$; $p=0,04$; ДИ (0,95) 0,02 - 0,62). Экспрессия Виментина обнаружила сильно выраженную прямую корреляцию с сохраняющимся уровнем кальция после операции ($r=0,79$; $p=0,007$; ДИ (0,95) -0,94 - -0,31).

Динамика риска камнеобразования после хирургического лечения ПГПТ

Основным фактором риска образования мочевых конкрементов при гиперпаратиреозе является гиперкальциурия [183]. В связи с этим эффект хирургического лечения ПГПТ в отношении риска уролитиаза мы оценивали по снижению суточной экскреции кальция с мочой, появлению новых и росту имевшихся конкрементов по данным лучевых методов исследования.

До операции показатели суточной экскреции кальция с мочой у больных ПГПТ с уролитиазом варьировал от 5,9 до 16,2 ммоль/сут. с медианой 11,4 (ИР - 8,9-13,9) ммоль/сут. После операции суточная экскреция кальция значительно уменьшилась и составила от 3,6 до 7,8 ммоль/сут, в среднем составляя 5,4 (ИР - 4,1-6,8) ммоль/сут. Данное снижение стало статистически значимым ($p=0,005$), эти данные представлены на рис. 5.14.

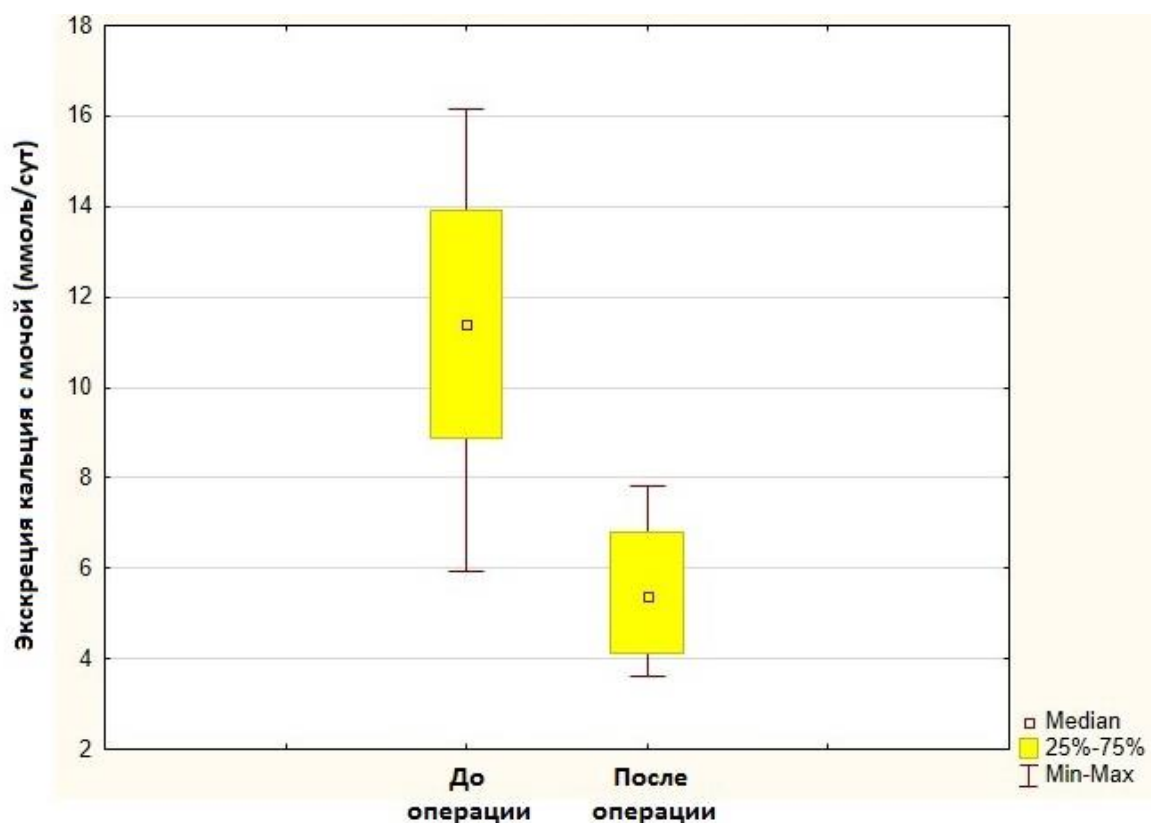


Рис. 5.14. Динамика суточной экскреции кальция с мочой после паратиреоидэктомии.

Также после операции оценивали динамику размеров существующих и частоту появления новых мочевого конкрементов. Для этого использовали данные опроса (отхождение камней, госпитализации и обследования в других лечебных учреждениях) и инструментальных исследований.

В сроки от 1 до 3 лет образование новых конкрементов отмечено у 1 пациентки и ещё у 1 пациентки зафиксирован рост (увеличение размера по данным УЗИ) ранее имевшегося камня почки. Таким образом у 2 пациентов (5,7%; ДИ, 0,7-19,2%) после операции отмечено прогрессирование уролитиаза. У остальных пациентов 1 группы (ПГПТ с уролитиазом) признаков прогрессирования уролитиаза не выявлено.

В поддержку тезиса о необходимости своевременного хирургического лечения свидетельствует находка, согласно которой возраст больных обнаруживает выраженную положительную корреляционную зависимость с уровнем суточной экскреции кальция с мочой после операции ($r=0,69$; $p=0,028$; ДИ (0,95) 0,10 - 0,91) (рис. 5.15).

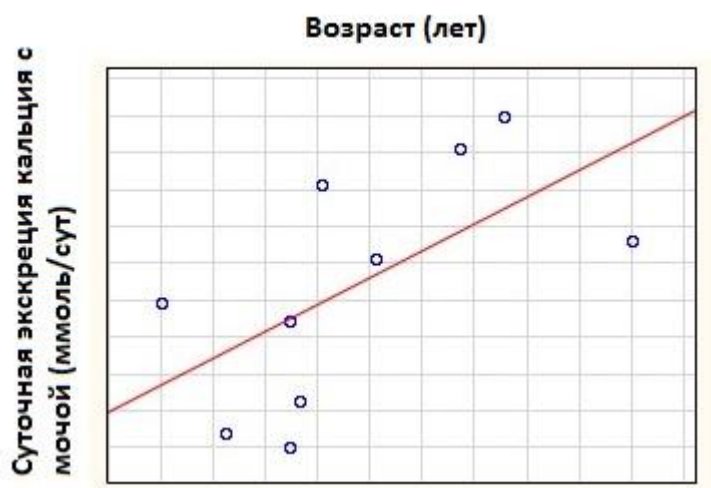


Рис. 5.15. График рассеяния корреляционной зависимости между возрастом и уровнем суточной экскреции кальция у больных ПГПТ с уролитиазом после хирургического лечения.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что показатели кальциемии достоверно снижаются до нормальных значений у всех оперированных пациентов с ПГПТ независимо от наличия или отсутствия у них уролитиаза. Уровень паратгормона также статистически значимо ($p < 0,001$) снижался после операции в обеих группах больных, хотя у 15% больных сохранялось умеренное повышение уровня паратгормона после операции. При этом у них отмечено выраженное снижение концентрации паратгормона от исходного уровня и улучшение самочувствия (снижение суммы баллов симптомов).

По данным опросников хирургическое лечение позволяет добиться значимого клинического улучшения по всем группам клинических симптомов ПГПТ ($p < 0,001$). Можно отметить, что у больных ПГПТ с уролитиазом более выражены висцеральные симптомы заболевания ($p < 0,001$), а у больных без уролитиаза – общесоматические ($p = 0,03$). В группе больных ПГПТ с уролитиазом в целом имеет место более яркая клиническая картина ($p = 0,018$), а хирургическое удаление гиперфункционирующих околощитовидных желёз приносит больший клинический эффект ($p = 0,005$), в особенности - в отношении висцеральных симптомов ($p < 0,001$).

У больных ПГПТ с уролитиазом происходит снижение риска камнеобразования за счёт снижения суточной экскреции кальция с мочой ($p = 0,005$). Лишь у 2 (5,7%)

больных после операции отмечено прогрессирование уролитиаза (рост имеющихся или образование новых конкрементов).

При анализе корреляций установлено, что с возрастом пациентов повышается и выраженность клинической симптоматики. При этом чем более яркой была исходная клиника ПГПТ, тем больший клинический эффект приносила операция. Особенно эта взаимосвязь оказалась выражена в отношении висцеральных симптомов ПГПТ. Сумма баллов общесоматических симптомов ПГПТ коррелировала с психосоматическими и не коррелировала с висцеральными симптомами.

Отмечено, что повышение концентрации кальция крови сопровождается усилением клинической симптоматики, главным образом за счёт висцеральных симптомов. У больных с исходно более высокими значениями гиперкальциемии хирургическое лечение оказывалось более эффективным, особенно в отношении висцеральных симптомов. Концентрация кальция крови после операции сильнее снижалась у пациентов с более высоким исходным уровнем креатинина ($p=0,02$). Индекс массы тела коррелировал с выраженностью клинических симптомов после операции ($p=0,04$), в особенности общесоматических симптомов ($p=0,003$).

Выраженность суточной экскреции кальция с мочой после операции положительно коррелировала с возрастом пациентов ($p=0,028$), что подчёркивает необходимость своевременного хирургического лечения.

При анализе корреляций результатов ИГХ-исследований обнаружена корреляция ki-67 с общесоматическими ($p=0,01$) и психосоматическими ($p=0,04$) симптомами. У больных с высокими значениями экспрессии Виментина сохранялись более высокие значения кальция крови после операции ($p=0,007$).

Таким образом, в данной главе была показана высокая эффективность хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза, в том числе в отношении почечных его проявлений. В следующей главе представлено обсуждение полученных в ходе исследования результатов.

Обсуждение

До недавнего времени первичный гиперпаратиреоз считался достаточно редким заболеванием, проявляющим себя главным образом симптомами со стороны опорно-двигательной системы, связанными с потерями кальция костной тканью. Встречаемость ПГПТ существенно недооценена за счёт отсутствия налаженного скрининга гиперкальциемии даже среди групп риска по ПГПТ, таких, как популяции больных мочекаменной болезнью. Нефролитиаз всегда считался одним из основных клинических проявлений ПГПТ, выявляясь в 25-50% случаев. Однако, рассматривая причины формирования мочевых конкрементов, урологи не придавали патологии околощитовидных желёз существенного значения, считая её редкой причиной камнеобразования. При этом считалось, что ПГПТ ответственен главным образом за тяжёлые клинические формы уролитиаза, такие, как двусторонние, рецидивирующие и коралловидные камни. При этом не всеми авторами признаётся роль гиперпаратиреоза в камнеобразовании.

Первой задачей диссертационного исследования было изучение частоты гиперкальциемии и ПГПТ среди больных уролитиазом, а также клинических особенностей уролитиаза, вызванного гиперпаратиреозом. Полученные нами эпидемиологические данные относительно популяции больных уролитиазом в целом соответствовали литературным. Соотношение мужчин и женщин (1,3 : 1) совпадает с результатами предшествовавших исследований, согласно которым оно составляет в среднем 3:2 [143, 168]. Причём по данным последних исследований существует отчётливая тенденция к “выравниванию” этой пропорции. Lieske и соавторы (2006) сообщили о снижении данного соотношения с 3,2:1 в 1970 году до 1,3:1 в 2000 году [110], что полностью соответствует результатам, полученным нами. При этом мужчины с уролитиазом оказались существенно моложе женщин. У женщин пик заболеваемости совпадает по времени с периодом менопаузы и постепенного снижения концентрации эстрогенов, что ранее уже отмечалось рядом авторов [98]. Меньшая частота уролитиаза среди женщин и возрастные пики заболеваемости могут гово-

речь о протективной роли нормального уровня эстрогенов, обеспечивающих адекватную реабсорбцию кальция в почках и не допускающих резорбцию костной ткани [130].

Частота гиперкальциемии (19,2%) среди больных уролитиазом значительно превышает таковую в общей популяции, которая по данным разных авторов выявляется с частотой 0,7-3% [23, 111, 146]. Таким образом, среди больных уролитиазом гиперкальциемия встречается в 6-27 раз чаще, чем в среднем в популяции, что делает данную когорту пациентов перспективным полем для скрининга и раннего выявления первичного гиперпаратиреоза.

Установленная нами частота ПГПТ, как причины гиперкальциемии (24,7%), соотносится с ранее опубликованными результатами исследований, согласно которым первичный гиперпаратиреоз ответственен за гиперкальциемию в 15-43% случаев [70, 111, 146].

Оценочная частота ПГПТ, как причины камнеобразования, составившая 4,7%, также соответствует литературным данным, согласно которым она варьирует в пределах от 2 до 8% [137, 150, 170]. Это подчёркивает факт недооценки распространённости первичного гиперпаратиреоза в популяции. Если соотнести данные о распространённости уролитиаза среди населения планеты, согласно которым его встречаемость достигает 138-147 новых случаев мочекаменной болезни на 100 000 населения в год [18, 77], то только среди урологических пациентов должно выявляться 6-7 больных ПГПТ на 100 000 населения в год.

Практический интерес представляет частота выявления ПГПТ при разных уровнях кальция крови. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что вероятность обнаружения ПГПТ среди больных уролитиазом с уровнем общего кальция менее 2,7 ммоль/л невелика и составляет 3,9% (ДИ 0,5-13,5%), тогда как среди больных с уровнем кальция 2,8 ммоль/л и выше данная вероятность составляет 57,6% (ДИ 39,2-74,5%). В ранее опубликованном исследовании отмечается, что частота выявления ПГПТ максимальна (55%) при уровне кальция 2,775-2,875 ммоль/л [146], что в целом соотносится с нашими данными.

Следующей задачей исследования было сравнение между собой больных уролитиазом в зависимости от наличия у них системных нарушений кальциевого обмена (нормокальциемия, гиперкальциемия и ПГПТ). В гендерном отношении среди больных с установленным диагнозом ПГПТ преобладали женщины, что можно объяснить эпидемиологией первичного гиперпаратиреоза, который развивается главным образом у женщин в постменопаузе. Данный факт подтверждает предположение о том, что при сочетании уролитиаза с гиперпаратиреозом именно последний является основным заболеванием и определяет эпидемиологические показатели. Мочевые конкременты же являются лишь висцеральным симптомом основной патологии.

Характеристики уролитиаза, описывающие его клиническое течение (стаж уролитиаза, возраст дебюта, рецидивирование), не обнаружили значимых отличий в сравниваемых группах больных. Из этого следует заключить, что все больные уролитиазом, независимо от наличия у них гиперкальциемии или гиперпаратиреоза, принадлежат к одной генеральной совокупности в отношении показателей, характеризующих частоту рецидивов камнеобразования, длительность течения болезни и возраст дебюта камнеобразования. Нет оснований полагать, что уролитиаз паратиреоидной этиологии имеет какие-то патогенетические предпосылки к более частому рецидивированию и более раннему дебюту по сравнению с уролитиазом другой этиологии.

Различия между группами сравнения были обнаружены в отношении локализации и характеристик камней. При нормокальциемии чаще выявляли камни мочеточника, а при ПГПТ и гиперкальциемии - камни почек. Возможным объяснением данного факта, ставшего наиболее заметным при сравнении доверительных интервалов, являются организационные причины. Пациенты с ПГПТ чаще проходят обследование по поводу жалоб, не связанных с мочевыделительной системой. При этом, в ходе УЗИ у них выявляются одиночные бессимптомные камни полостной системы почки. У пациентов с нормокальциемией мочевые конкременты чаще манифестируют почечной коликой, блокируя мочеточник.

Большая частота множественных и коралловидных камней среди больных

ПГПТ, по нашему мнению, характеризует не особенности течения уролитиаза паратиреоидной этиологии, а отсутствие налаженного скрининга гиперпаратиреоза. Мы считаем, что нет никаких медицинских или организационных препятствий для установления диагноза гиперпаратиреоза на ранней стадии болезни путём скрининга гиперкальциемии и определения ПТГ крови до развития висцеральных осложнений ПГПТ, к которым можно отнести множественные, коралловидные камни, остеопороз и т.д.

При анализе корреляционных зависимостей было установлено, что с повышением возраста у пациентов с уролитиазом повышался и уровень паратгормона крови. Это можно объяснить тем, что с возрастом, при наличии у больного уролитиаза появляются и увеличивают свою выраженность явления хронической болезни почек [34]. При этом увеличиваются потери кальция с мочой, что ведёт к компенсаторному повышению концентраций паратгормона крови [34].

Также было установлено, что чем раньше у больного дебютировал уролитиаз, тем выраженнее у него гиперкальциемия (корреляция возраста дебюта уролитиаза с уровнем кальция крови). Ранее уже отмечалось, что чем раньше в течение жизни манифестирует уролитиаз, тем более выражены метаболические изменения, лежащие в основе камнеобразования [117].

Ожидаемым результатом исследования стала корреляция между уровнем общего кальция крови и уровнем паратгормона, а также между уровнем ионизированного кальция и паратгормона. Данный факт связан с жёсткой биохимической зависимостью по принципу биологической обратной связи, согласно которой высвобождение паратгормона напрямую контролируется действием ионов кальция на кальций-чувствительные рецепторы в паренхиме околощитовидных желёз [164].

Следующей задачей исследования было изучение группы больных ПГПТ и изучение клинических, лабораторных и морфологических особенностей больных ПГПТ с уролитиазом.

При анализе эпидемиологических характеристик больных ПГПТ было установлено, что соотношение женщин к мужчинам составляет 7:1. В литературе также сообщается о преобладании женщин над мужчинами среди больных ПГПТ, однако, сообщалось о соотношении 2-3 : 1 [63, 120]. Лишь в отдельных публикациях [79] сообщается о подобном (7,2:1) соотношении.

В нашем исследовании мужчины с ПГПТ были в среднем моложе женщин, что соответствует литературным данным [121] и, вероятно, объясняется пиком заболеваемости среди женщин постменопаузального возраста, составляющих большинство больных ПГПТ [113]. Это объясняет причины выраженного смещения соотношения женщин и мужчин в сторону женского пола в условиях недостаточного скрининга ПГПТ. В таких популяциях, к которым можно отнести и население России, выявляются главным образом «ярко» клинически проявляющиеся случаи гиперпаратиреоза, которые манифестируют из скрытой формы в период менопаузы, а малосимптомные формы ПГПТ, среди которых больше мужчин, остаются недиагностированными.

Бессимптомная форма ПГПТ в нашем исследовании выявлена у 11,4% больных ПГПТ. Данный показатель значительно ниже, чем приводимые в зарубежной литературе, согласно которым частота бессимптомного первичного гиперпаратиреоза составляет 50-82% [79, 178], но соответствуют данным отечественных исследователей, которые сообщают о частоте бессимптомных форм ПГПТ от 4,3 до 20% [8, 23, 28]. Объяснение этому кроется как в недостаточно эффективном амбулаторном скрининге гиперпаратиреоза, так и в дизайне нашего исследования, включавшего главным образом больных, госпитализированных в стационар для хирургического лечения ПГПТ.

Изолированная костная форма обнаружена в 3,4% случаев, что соответствует литературным данным, согласно которым в 70-х годах частота костной формы ПГПТ составляла 9%, а в настоящее время не превышает 2% [160].

Изолированная почечная форма выявлена в 27,3% случаев. В отношении частоты почечной формы изучаемая нами популяция также находится посередине между

развивающимися странами (отсутствует широкий скрининг ПГПТ), где она достигает 40-70% [87, 145] и западными странами, где она не превышает 15% [171]. Полученные данные подчёркивают необходимость широкого скрининга гиперпаратиреоза, что позволит снизить частоту его осложнённых форм. Дизайн нашего исследования подразумевал прицельный скрининг ПГПТ среди больных уролитиазом, что также повысило пропорцию больных с почечным синдромом.

Большая частота почечной формы ПГПТ среди мужчин объясняется вероятно большей частотой уролитиаза среди мужчин, а значит - большей предрасположенностью их к камнеобразованию. Следует понимать, что образование и рост мочевого конкремента является комплексным процессом, зависящим от множества факторов, одним из которых является повышение концентрации кальция в моче, к которому приводит гиперпаратиреоз. Другие необходимые условия для образования мочевых конкрементов вероятно более распространены среди мужчин.

Уровень кальция крови у больных ПГПТ в среднем составил 2,72 ммоль/л. Наши данные соответствуют литературным, согласно которым средний уровень кальция при ПГПТ составляет 2,7 ммоль/л [132]. При этом мы не обнаружили отличий по этому показателю среди мужчин и женщин, хотя Mazeh Н. и соавторы (2012) отмечали несколько более выраженную гиперкальциемию среди мужчин с ПГПТ, чем среди женщин [121]. Нормокальциемическая форма (кальций менее 2,6 ммоль/л) встречалась в 25,9% случаев, что существенно превышает данные литературы, согласно которым данный показатель не превышает 14% [23, 37, 104].

Среднее значение уровня паратгормона, установленное нами (202,3 пг/мл) значительно превышает литературные данные, свидетельствующие о его средней концентрации при ПГПТ в размере 106 пг/мл [132]. Статистически значимых гендерных различий по уровню паратгормона крови выявлено не было, хотя ранее более высокие средние концентрации ПТГ отмечены у мужчин [121].

Частота уролитиаза среди больных ПГПТ составила 32,4% и по наличию или отсутствию этого критерия больных разделили на 2 группы сравнения. Полученные результаты в отношении частоты уролитиаза среди больных ПГПТ несколько превышают данные литературы, согласно которым она составляет 15-25% [1, 59]. Это

можно связать с дизайном нашего исследования, подразумевавшего в числе прочего прицельный отбор больных ПГПТ из когорты пациентов с уролитиазом.

Единичные сообщения в литературе также свидетельствуют о большей пропорции мужчин среди больных ПГПТ в сочетании с уролитиазом [121], а также о том, что данная группа пациентов в среднем моложе [78]. Нами были получены сходные данные, свидетельствующие о том, что почечная форма первичного гиперпаратиреоза менее привязана к наиболее распространённому фенотипу ПГПТ (женщины постклимактерического возраста), а значит в основе её развития могут лежать особые патогенетические механизмы, обуславливающие клиническую и эпидемиологическую картину.

При анализе лабораторных показателей обнаружена большая выраженность гиперкальциемии в группе больных ПГПТ с уролитиазом. Вопрос о наличии особенностей “биохимического профиля” у больных почечной формой ПГПТ является предметом противоречий. В то время, как одни авторы [54, 140] отмечают меньшую частоту и выраженность гиперкальциемии при ПГПТ, сочетанном с нефролитиазом, другие исследователи [23, 59] сообщают о прямо противоположных результатах, полагая, что у пациентов с ПГПТ и уролитиазом заболевание протекает с более выраженной гиперкальциемией.

Наши результаты свидетельствуют в пользу второй точки зрения. В соответствии с этим среди больных с уролитиазом реже встречается нормокальциемическая форма ПГПТ. Частота нормокальциемической формы ПГПТ среди больных с уролитиазом соответствует литературным данным, согласно которым она встречается в 3-14% случаев [23, 37, 104], тогда как у больных без мочевых конкрементов она встречается значительно чаще. Впрочем, следует заметить, что это связано скорее с методикой отбора пациентов при которой гиперкальциемия служила главным маркером с которого начиналась диагностика ПГПТ у больных с уролитиазом.

Меньшая концентрация фосфора крови в группе больных ПГПТ с уролитиазом соотносится с тем, что у этих больных отмечен более высокий уровень кальция крови, что является проявлением выраженных биохимических отклонений у дан-

ной группы пациентов. Это подтверждается и более высоким уровнем паратгормона крови среди больных ПГПТ с уролитиазом. Неожиданным стало отсутствие различий между группами по уровню креатинина сыворотки крови, т.к. предполагалось, что почечная функция будет скорее и выраженнее нарушаться у больных ПГПТ с уролитиазом.

Следующей задачей нашего исследования было изучение патоморфологии околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе и зависимость клинических проявлений заболевания от варианта гистологического строения ОЩЖ. При изучении размера и расположения патологически изменённых желёз мы не обнаружили значимых отличий между группами. Наши данные не подтверждают тезис о том, что почечная форма ПГПТ чаще наблюдается при аденомах небольших размеров [31]. Относительно морфологического варианта патологически изменённых околощитовидных желёз результаты нашего исследования в целом соответствуют литературным, согласно которым аденома из главных паратиреоцитов преобладает среди морфологических вариантов ОЩЖ при ПГПТ, встречаясь в 80-90% случаев [88]. При сравнении групп не было обнаружено большей частоты гиперплазии ОЩЖ при “почечной форме” ПГПТ, о чём писали ранее Голохвастов Н.Н. (1995), а также Алаев Д.С. и Котова И.В. (2013) [1, 7].

Далее мы проанализировали иммуно-гистохимические изменения в ткани патологически изменённых околощитовидных желёз. Обнаруженные в отношении циклина Д1 среднее значение и высокая вариабельность признака соответствуют литературным данным, согласно которым гиперэкспрессия циклина Д1 определяется в 5-85% случаев спорадического ПГПТ [93, 176, 180]. При этом экспрессия циклина Д1 в нашем исследовании оказалась намного выше при аденоме из главных паратиреоцитов, чем при гиперплазии. Данная находка подтверждает тезис о том, что экспрессия циклина Д1 зависит от характера поражения ОЩЖ [127]. В отношении экспрессии циклина Д1 в ткани гиперплазии ОЩЖ данные литературы противоречивы. По данным одних авторов частота гиперэкспрессии циклина Д1 при гиперплазии достаточно высока и составляет 61% [182], тогда как другие не определяют

данный маркер вовсе [93]. Наши данные подтверждают вторую точку зрения, которая объясняется с позиции патологии опухолевого роста, в которой циклин Д1 принимает активное участие, отвечая за пролиферацию и рост числа митозов [158]. В то же время известно, что только аденома (но не гиперплазия) ОЩЖ является истинной опухолью, что и объясняет большую экспрессию циклина Д1 в ткани аденом. По нашему мнению, данная находка имеет большое практическое значение, т.к. предоставляет эффективный инструмент для дифференциальной диагностики между аденомой и гиперплазией ОЩЖ, которые не всегда удаётся отличить при световой микроскопии. Эффективность хирургического лечения ПГПТ при выявлении гиперплазии ОЩЖ существенно ниже [114]. Чёткие критерии морфологического разграничения гиперплазии ОЩЖ от аденомы позволят прогнозировать эффективность хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза.

Литературные данные сообщают о значительно более высокой экспрессии маркера p53 в ткани ОЩЖ, чем было установлено нами. Она выявлялась в 36-52% аденом ОЩЖ и в 42-67% диффузных гиперплазий [103, 149], по сравнению со средним значением в 11%, установленном нами.

Экспрессия маркера ki-67 выявлена нами у 1% больных. По данным литературы при аденоме ОЩЖ данный показатель составляет 3-4%, а в нормальной ткани ОЩЖ не определяется вовсе [72, 172, 187]. Другие авторы также отмечали большую выраженность экспрессии ki-67 при патологических процессах ОЩЖ по сравнению со здоровой тканью [68], но не выявили существенных различий в экспрессии ki-67 при гиперплазии и аденоме ОЩЖ [141], что подтверждается и нашими данными.

Далее мы изучили корреляционные зависимости между анализированными показателями. Корреляция возраста больных с уровнем креатинина крови отражает как общую тенденцию к снижению почечной функции с возрастом, так и неуклонную утрату данной функции в условиях гиперпаратиреоза, что подчёркивает необходимость своевременного выявления и оперативного лечения ПГПТ.

Если корреляция уровня кальция с ионизированным кальцием и фосфатом крови не нуждается в дополнительных пояснениях, т.к. является простым отражением

обычных физиологических взаимоотношений между данными электролитами, то корреляция между уровнем кальция и паратгормона, хоть и была отмечена ранее в литературе [7], на практике наблюдается не всегда. Критические показатели кальция могут наблюдаться у больных с невысоким уровнем паратгормона и наоборот - при крайне высоком уровне паратгормона показатели кальциемии могут лишь незначительно превышать нормальные значения или вовсе быть нормальными.

Интересной находкой явилась прямая корреляция между размером удалённой околощитовидной железы и уровнем кальция крови, ионизированного кальция крови и паратгормона крови, а также умеренно выраженная обратная корреляция между размером околощитовидной железы и уровнем фосфора крови. Данная интуитивно понятная тенденция (чем больше размер аденомы ОЩЖ, тем выраженнее нарушения минерального обмена) на практике отмечается не всегда (большие аденомы могут быть гормонально малоактивны, а небольшого размера аденома может вызывать тяжёлые метаболические нарушения вплоть до паратиреоидного криза) и подтверждается не всеми авторами [31]. Большинство исследователей считает, что ПГПТ может быть вызван опухолью любого размера, однако признаёт, что размер опухоли прямо коррелирует с выраженностью лабораторных нарушений [100]. Так, зарегистрирована прямая корреляция выраженности гиперкальциемии с размером опухоли [7, 100]. При этом концентрация паратгормона лишь частично зависит от массы опухоли [2].

Иммуно-гистохимические показатели обнаружили ряд интересных корреляционных связей. Экспрессия CD4 обнаружила корреляцию с уровнем паратгормона до операции и обратную корреляцию с уровнем фосфора крови до операции. Для установления причины данной связи нужны дальнейшие исследования, однако отметим, что ранее высказывалось предположение о роли CD4 в Ca-регулируемом высвобождении паратгормона [92]. Кроме того, более функционально активная ткань ОЩЖ может являться более чёткой мишенью для противоопухолевого иммунитета, частью которого являются и CD4 клетки [147, 192].

Чем моложе были пациенты, тем выраженнее проявляла себя экспрессия p53.

Этот маркер многими авторами именуется “противоопухолевым щитом” организма. Его большая экспрессия у молодых людей говорит о постепенном снижении защитных противоопухолевых механизмов с возрастом, что может вносить свой вклад в преобладание больных старшего возраста среди онкологических пациентов.

Корреляцию циклина Д1 с p53 объяснить несложно. И тот, и другой сопутствуют активным пролиферативным явлениям в тканях, хоть и выполняют обратные функции. Корреляцию же p53 с виментином объяснить сложнее. Не исключён тот вариант, что зоны ОЦЖ, содержащие клетки, погибшие в результате апоптоза, вызванного действием p53, претерпевают некую эпителиально-мезенхимальную трансформацию, что отмечалось ранее в литературе [107]. Высокая экспрессия виментина вероятно является отражением этих процессов.

Следующей задачей нашего исследования стало изучение результатов хирургического лечения ПГПТ. После проведенных операций показатели кальциемии снизились до нормальных значений у всех оперированных пациентов независимо от наличия или отсутствия у них уролитиаза. Уровень паратгормона также статистически значимо снижался после операции в обеих группах больных. При этом у 15% больных сохранялось умеренное повышение уровня паратгормона после операции (все эти пациенты относились к группе больных ПГПТ без уролитиаза). Несмотря на это, у всех них было отмечено снижение паратгормона более, чем в 2 раза по сравнению с его концентрацией до операции. Таким образом, даже в тех случаях, когда сохранялись умеренные лабораторные отклонения от нормы, можно было констатировать выраженное улучшение.

Для объективной оценки динамики клинических симптомов также применяли специально разработанную шкалу симптомов, которая включала 12 вопросов, перечень которых отражал наиболее частые жалобы, предъявляемые больными с первичным гиперпаратиреозом.

Резюмируя полученные по данным опросников данные, можно констатировать, что у больных ПГПТ хирургическое лечение позволяет добиться статистически

значимого улучшения самочувствия по всем группам клинических симптомов. Также можно отметить, что у больных ПГПТ с уролитиазом более выражены висцеральные симптомы, что стало ожидаемой находкой, а у больных без уролитиаза - общесоматические симптомы. У больных с уролитиазом в целом имела место более яркая клиническая картина, а хирургическое удаление гиперфункционирующих околощитовидных желёз приносило больший клинический эффект, в особенности - в отношении висцеральных симптомов.

Для объективной оценки динамики риска камнеобразования после оперативного лечения ПГПТ оценивали суточную экскрецию кальция с мочой, повышение которой большинство авторов считает главным фактором риска камнеобразования при ПГПТ [54]. Снижение потерь кальция с мочой является одной из целей хирургического лечения у таких пациентов и должно существенно снизить риск дальнейшего камнеобразования. Другие метаболические мочевые факторы риска, такие как цитрат, оксалат, урат, рН и цитрат по данным литературы значимо не изменялись при уролитиазе, ассоциированном с ПГПТ [166] и нами не изучались.

Наши результаты продемонстрировали снижение риска камнеобразования за счёт значимого снижения суточной экскреции кальция с мочой. Эти результаты опровергают ранее опубликованные данные о том, что выраженность гиперкальциемии у таких больных не зависит от наличия гиперпаратиреоза [50]. Снижение экскреции кальция снижает ключевые показатели риска камнеобразования - сатурацию фосфата и оксалата кальция [138].

У 2 пациенток после операции отмечено прогрессирование уролитиаза. При этом ключевые лабораторные показатели, характеризующие гиперпаратиреоз (кальций и паратгормон крови) пришли в норму. Суточная экскреция кальция с мочой у данных больных изначально была в пределах нормы и претерпела незначительное снижение. Таким образом, у обеих пациенток с большой долей вероятности имеет место не уролитиаз паратиреоидной этиологии, а сочетание двух самостоятельных нозологий - первичного гиперпаратиреоза и мочекаменной болезни.

После анализа корреляционных зависимостей, изученных в этом разделе можно

констатировать, что с повышением возраста пациентов повышается и выраженность симптомов, что, впрочем, может быть связано с накоплением сопутствующей соматической патологии, которая может быть ответственна за ряд симптомов. Это подтверждается отсутствием значимой корреляции с возрастом исходных висцеральных симптомов. При этом после операции данная корреляция (выраженности висцеральных симптомов с возрастом) появляется. Это свидетельствует о большей эффективности хирургического лечения в отношении висцеральных симптомов (более специфичных для ПГПТ) у молодых пациентов.

Выраженность клинических симптомов коррелировала с числом, на которое снижалась сумма баллов после хирургического вмешательства. То есть, чем более выражена была клиника ПГПТ до операции, тем больший клинический эффект приносила операция. В особенности эта взаимосвязь была выражена в отношении висцеральных симптомов, что подтверждает их большую специфичность по отношению к первичному гиперпаратиреозу. Этот тезис подтверждается тем фактом, что выраженность общесоматических симптомов коррелировала с психосоматическими и не коррелировала с висцеральными симптомами ПГПТ. Висцеральные симптомы, будучи более специфичными для ПГПТ, меньше зависят от сопутствующей патологии, а общесоматические и психосоматические могут быть вызваны другими заболеваниями и коррелируют друг с другом независимо от висцеральных проявлений.

Повышение концентрации кальция сопровождается усилением выраженности симптомов, главным образом висцеральных, что подтверждает тезис о большей специфичности висцеральных симптомов. В то же время, дальнейшее повышение концентрации паратгормона по всей видимости приводит к снижению чувствительности тканевых рецепторов к паратгормону, а не к усилению клинических симптомов. Из этого можно сделать вывод, что в конечном итоге клиническая картина обусловлена гиперкальциемией и её выраженностью, а не уровнем паратгормона.

При этом у больных с исходно более высокими значениями кальциемии хирургическое лечение оказывалось клинически более эффективным, в особенности в

отношении висцеральных симптомов. Кальций крови сильнее снижался у пациентов с более высоким уровнем креатинина (что более характерно для почечной формы ПГПТ). Данная зависимость может свидетельствовать о большей эффективности (в отношении кальциемии) хирургического вмешательства среди больных с почечной формой ПГПТ.

Полученные данные также подтверждают ранее сформулированное мнение о том, что размер аденомы околощитовидной железы не всегда коррелирует с выраженностью симптомов ПГПТ.

Корреляция возраста обнаружена лишь с уровнем послеоперационного фосфора крови и со значением, на которое уровень фосфора повышается в результате хирургического вмешательства (т.к. уровень дооперационного фосфата с возрастом не коррелирует). Эта находка свидетельствует о том, что у пожилых людей нарушенный в условиях ПГПТ обмен фосфора ярче реагирует на изменение эндокринного фона после операции, что требует более внимательного послеоперационного наблюдения у данной группы пациентов.

В поддержку вышеозвученного тезиса о необходимости своевременного хирургического лечения свидетельствует и корреляция суточной экскреции кальция с мочой после операции с возрастом больных. У молодых пациентов с ПГПТ хирургическое лечение эффективнее в отношении снижения риска образования новых мочевого конкрементов.

Анализируя данные, полученные при изучении корреляций иммуно-гистохимических показателей (корреляция ki-67 с общесоматическими и психологическими симптомами), можно предположить, что выраженные висцеральные симптомы, в том числе почечные проявления ПГПТ менее характерны для больных с активно пролиферирующими аденомами ОЩЖ, т.к. ki-67 является маркером идущей в данный момент клеточной пролиферации.

Виментин является маркером выраженности в ткани мезенхимального соединительно-тканного компонента. У больных с высокими значениями экспрессии Виментина сохранялись более высокие значения кальция после операции, т.е. были

хуже результаты хирургического лечения. Возможно это связано с развитием фиброза в ткани ОЩЖ при длительном течении заболевания, вовлечением в процесс других околощитовидных желёз, что также говорит о необходимости своевременного хирургического вмешательства.

Исходя из вышеизложенного предложен и внедрён лечебно-диагностический алгоритм диагностики и лечения больных с подозрением на ПГПТ.

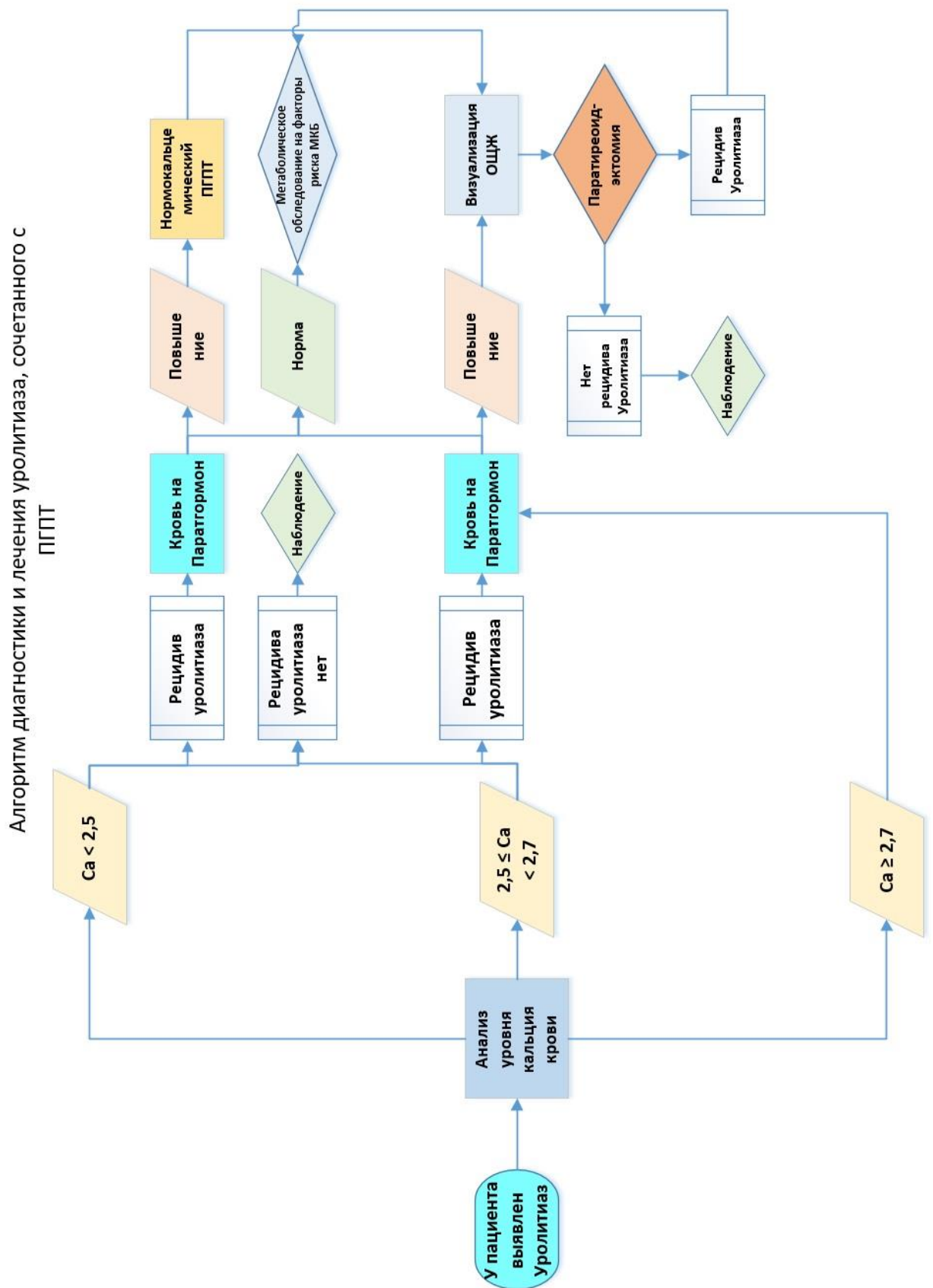


Рис. 6.1. Алгоритм диагностики и лечения уролитиаза, ассоциированного с ПГПТ.

Заключение

Исследованиями последних десятилетий была показана гораздо более широкая, чем ранее считалось, распространённость ПГПТ, который занимает третье место в структуре эндокринной патологии. В России показатели частоты ПГПТ существенно недооценены, что связано с отсутствием налаженного скрининга данного заболевания. Эффективность скрининга может быть повышена путём поиска гиперкальциемии среди групп риска по гиперпаратиреозу, к которым может быть отнесена и когорта больных с уролитиазом. Данные больные зачастую проходят длительное лечение рецидивов уролитиаза без установленного диагноза ПГПТ.

При рассмотрении клинических форм ПГПТ некоторые авторы выделяют особую “почечную форму”, в то время, как другие исследователи полагают, что уролитиаз при ПГПТ возникает лишь при наличии исходной предрасположенности к камнеобразованию, при сочетании двух заболеваний - ПГПТ и уролитиаза. Также недостаточно изучена связь морфологии ОЩЖ и патогенеза ПГПТ.

Удаление гиперфункционирующих ОЩЖ является единственным действенным методом лечения первичного гиперпаратиреоза, предметом обсуждения остаются лишь показания к операции. Поражение почек и нефролитиаз всегда являлись таковыми, однако в некоторых работах отмечено, что гиперкальциурия может сохраняться после успешной операции, а утраченная почечная функция после устранения гиперпаратиреоза не восстанавливается.

Целью нашего исследования стало повышение эффективности диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом.

Первой задачей исследования была оценка частоты гиперкальциемии и ПГПТ среди больных уролитиазом, а также клинические особенности уролитиаза, вызванного гиперпаратиреозом. В результате нашего исследования установлена частота гиперкальциемии среди больных уролитиазом 19%, что от 6 до 27 раз выше, чем в среднем в популяции. Оценочная частота первичного гиперпаратиреоза, как причины уролитиаза составила 4,7%. Это делает группу больных с уролитиазом перспективным полем для скрининга и раннего выявления первичного гиперпаратиреоза.

Вероятность обнаружения ПГПТ у больных уролитиазом зависит от выраженности гиперкальциемии. У больных с уровнем кальция менее 2,7 ммоль/л данная вероятность невысока, тогда как при уровне кальция от 2,8 ммоль/л она составляет более 57%. Таким образом, прицельное обследование на ПГПТ больных уролитиазом с уровнем кальциемии 2,7 ммоль/л и выше является чрезвычайно необходимым.

При сравнении больных уролитиазом с нормокальциемией, гиперкальциемией и ПГПТ в отношении давности заболевания, возраста дебюта и частоты рецидивов, мы не обнаружили значимых различий. Уролитиаз паратиреоидной этиологии не имеет каких-то патогенетических предпосылок к более частому рецидивированию и более раннему дебюту. Большая частота множественных и коралловидных камней среди больных уролитиазом с ПГПТ характеризует не особенности течения уролитиаза, вызванного гиперпаратиреозом, а отсутствие скрининга гиперкальциемии.

Второй задачей исследования было изучение клинико-лабораторных и морфологических особенностей первичного гиперпаратиреоза при наличии уролитиаза. Обнаружена большая выраженность гиперкальциемии среди больных ПГПТ в сочетании с уролитиазом ($p < 0,001$) и, соответственно - меньшая частота нормокальциемической формы ПГПТ ($p = 0,03$). При анализе иммуно-гистохимических показателей обнаружено, что экспрессия циклина Д1 выше при аденоме из главных паратиреоцитов (80%), чем при гиперплазии (1%), что объясняется патологией опухолевого роста, в которой циклин Д1 отвечает за пролиферацию. Данный критерий можно использовать для дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии и прогнозирования послеоперационных рецидивов ПГПТ.

Следующей задачей было оценить результаты хирургического лечения ПГПТ, в том числе в отношении риска формирования мочевых конкрементов.

При анализе лабораторных и клинических показателей после операции в сроки от 1 до 3 лет показано, что показатели кальциемии достоверно снижаются до нормальных значений у всех оперированных пациентов с ПГПТ независимо от наличия или отсутствия у них уролитиаза. Уровень паратгормона также статистически

значимо снижался после операции в обеих группах. У 15% больных показатели паратгормона хотя и снизились более, чем в 2 раза, но сохранялись на умеренно повышенных значениях.

Установлено, что хирургическое лечение позволяет добиться значимого клинического улучшения по всем группам клинических симптомов. У больных ПГПТ с уролитиазом более выражены висцеральные симптомы ($p < 0,001$), а у больных без уролитиаза - более выражены общесоматические симптомы ($p = 0,03$). У больных с уролитиазом в целом более яркая клиническая картина ($p = 0,018$), а хирургическое удаление гиперфункционирующих околощитовидных желёз приносит больший клинический эффект ($p = 0,005$), в особенности - в отношении висцеральных симптомов ($p < 0,001$).

При биохимическом анализе мочи обнаружено снижение риска камнеобразования за счёт значимого снижения суточной экскреции кальция ($p = 0,005$). Однако у 2 (5,7%) пациенток после операции отмечено прогрессирование уролитиаза, т.к. имел место не уролитиаз паратиреоидной этиологии, а сочетание двух самостоятельных заболеваний - первичного гиперпаратиреоза и мочекаменной болезни.

После анализа корреляций установлена большая эффективность хирургического лечения в отношении висцеральных симптомов (более специфичных для ПГПТ) у более молодых пациентов. Большая специфичность висцеральных симптомов по отношению к ПГПТ подтверждалась и тем фактом, что повышение концентрации кальция сопровождалось усилением главным образом висцеральных симптомов ($p < 0,001$). Между тем, концентрация паратгормона не коррелировала значимо с выраженностью симптомов ($p = 0,14$). Из этого можно сделать вывод, что в конечном итоге клиническая картина обусловлена гиперкальциемией и её выраженностью, а не уровнем паратгормона. Не обнаружено значимой корреляции размера аденомы околощитовидной железы с выраженностью симптомов ($p = 0,11$).

Обнаружена корреляция суточной экскреции кальция с мочой после операции с возрастом больных ($p = 0,028$). Чем старше пациент - тем более высокие показатели экскреции кальция у него сохранялись. Учитывая, что гиперкальциурия - основной

фактор риска камнеобразования при ПГПТ, можно заключить, что у молодых пациентов с ПГПТ хирургическое лечение эффективнее в отношении риска камнеобразования.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты позволят достигнуть поставленной цели по повышению эффективности диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом. Скрининг гиперкальциемии и ПГПТ позволит устанавливать диагноз и оперировать больных на ранней стадии до развития тяжёлых форм уролитиаза. Морфологические находки позволят более надёжно прогнозировать эффективность операции путём дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии ОЩЖ. Хирургическое лечение в ранние сроки эффективнее в отношении как клинических, так и лабораторных симптомов и позволит существенно снизить риск образования новых мочевых конкрементов, что подтверждено нашими данными.

Выводы

1. Гиперкальциемия встречается среди больных уролитиазом в 19%, а ПГПТ выступает причиной уролитиаза в 4,7% случаев. Следовательно, больные уролитиазом являются перспективным полем для скрининга и раннего выявления ПГПТ. Вероятность выявления ПГПТ у больных уролитиазом максимальна при уровне кальция крови выше 2,7 ммоль/л.

2. Среди больных ПГПТ в сочетании с уролитиазом больше пропорция мужчин (3:1 против 11:1 у больных ПГПТ без уролитиаза), выше уровень кальция крови (2,9 против 2,68 ммоль/л) и реже встречается нормокальцемическая форма ПГПТ (11,4 против 32,9% случаев).

3. Наиболее распространёнными морфологическими вариантами патологии ОЩЖ при ПГПТ являются аденома из главных паратиреоцитов и гиперплазия ОЩЖ. Признаком, позволяющим различить их, является большая экспрессия ИГХ-маркера Циклина-Д1 в ткани аденомы (80% против 1% при гиперплазии).

4. Хирургическое удаление ОЩЖ при ПГПТ позволяет снизить риск камнеобразования за счёт устранения одного из факторов риска - снижения суточной экскреции кальция с мочой. Оперативное лечение ПГПТ в ранние сроки от начала заболевания оказывалось более эффективным в отношении почечных проявлений ПГПТ.

Практические рекомендации

1. Определение уровня общего кальция крови необходимо проводить всем больным с уролитиазом, т.к. частота гиперкальциемии (19%) и ПГПТ (4,7%) среди данной группы пациентов значительно превышает аналогичные показатели в общей популяции;
2. При выявлении у больных уролитиазом гиперкальциемии от 2,7 ммоль/л показано в обязательном порядке определение уровня паратгормона крови и визуализирующих ОЦЖ исследований, т.к. при таком уровне кальция крови вероятность выявления ПГПТ составляет более 50%;
3. При гиперкальциемии менее 2,7 ммоль/л или нормокальциемии проводится наблюдение, т.к. вероятность обнаружения ПГПТ невелика и не составляет 3,9%; впрочем при рецидиве уролитиаза определение уровня паратгормона необходимо ввиду существования нормокальцемиической формы ПГПТ;
4. Для дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии ОЦЖ можно использовать измерение экспрессии циклина Д1 в ткани железы (при аденоме ОЦЖ экспрессия значительно выше). Низкое значение данного показателя или полное отсутствие экспрессии может свидетельствовать об отсутствии аденоматозной ткани в анализируемом материале и быть прогностическим признаком рецидива заболевания или неэффективности хирургического вмешательства.

Список литературы

1. Алаев Д.С. Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе [Текст] / Д. С. Алаев, И. В. Котова // Альманах клинической медицины. – 2013. – № 28. – С. 58–60.
2. Александров Ю.К. Морфо-функциональные параллели при первичном гиперпаратиреозе [Текст] / Ю. К. Александров, Д. В. Оралов, С. Н. Пампутис // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 104, № 5. – С. 70–72.
3. Александров Ю.К. Возможности ультразвукового исследования на этапе хирургического лечения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом [Текст] / Ю. К. Александров, С. Н. Пампутис, Ю. Н. Патрунов, Д. В. Оралов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. – № 1. – С. 16–23.
4. Беляева А.В. Концентрационная функция почек при первичном гиперпаратиреозе [Текст] / А. В. Беляева, Л. Я. Рожинская // Ожирение и метаболизм. – 2009. – Т. 18, № 1. – С. 8–12.
5. Борсук А.Д. Первичный гиперпаратиреоз (обзор литературы) [Текст] / А. Д. Борсук // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – Т. 4, № 38. – С. 33–40.
6. Голохвастов Н.Н. Критерии морфологической диагностики аденомы и гиперплазии околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе [Текст] / Н. Н. Голохвастов. – СПб., 1995. – С. 78–82.
7. Голохвастов Н.Н. Первичный гиперпаратиреоз – патогенез, диагностика и хирургическое лечение. [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. Н. Голохвастов. – СПб., 1995. – 36 с.
8. Голохвастов Н.Н. Гиперкальциемия. Первичный гиперпаратиреоз [Текст] / Н. Н. Голохвастов. – СПб. : Гиппократ, 2003. – 51 с.
9. Дедов И.И. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ) [Текст] / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, С. С. Мирная и др. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57, № 3. – С. 3–10.
10. Дзеранов Н.К. Клинико-лабораторные показатели у пациентов с мочекаменной болезнью при наличии и отсутствии первичного гиперпаратиреоза [Текст] / Н.

К. Дзеранов, Л. В. Егшатын, Н. Г. Мокрышева, Е. В. Перетокина // Урология. – 2013. – № 6. – С. 14–18.

11. Забелина В.Д. Гиперпаратиреоз - “парад масок” [Текст] / В. Д. Забелина // Справочник поликлинического врача. – 2010. – № 3. – С. 78–82.

12. Заривчацкий М.Ф. Диагностика и лечение первичного и вторичного гиперпаратиреоза [Текст] / М. Ф. Заривчацкий, С. А. Денисов, С. А. Блинов и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – Т. 172, № 6. – С. 56–58.

13. Заривчацкий М.Ф. Диагностика и лечение первичного и вторичного гиперпаратиреоза [Текст] / М. Ф. Заривчацкий, С. А. Блинов, С. А. Денисов и др. // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 4. – С. 13–18.

14. Знаменский А.А. Первичный гиперпаратиреоз: осложненные формы клинического течения и современные подходы к хирургическому лечению [Текст] / А. А. Знаменский, Т. И. Шпажникова, Е. Д. Осминская, Р. В. Долматов // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Под ред. А.П. Калинина и В.А. Привалова. - Челябинск: Изд-во “Челябинская государственная академия”. - 2010. – 428 с.

15. Калинин А.П. Первичный гиперпаратиреоз [Текст] / А. П. Калинин, Д. Н. Нурманбетов, В. С. Лукьянчиков – Бишкек: Илим, 1992. – 242с.

16. Калинин А.П. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза [Текст] / А. П. Калинин, И. В. Котова, О. П. Богатырев и др. – М.: МОНИКИ, 2003. – 48 с.

17. Камышников В.С. Норма в лабораторной медицине [Текст] / В. С. Камышников – М.: МЕДпресс, 2014. – 336 с.

18. Каприн А.Д. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг [Текст] / А. Д. Каприн, О. И. Аполихин, А. В. Сивков и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 2– С. 4–13.

19. Котова И.В. Диагностика и хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. [Текст] / И. В. Котова. – М.: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2004. – 43 с.

20. Котова И.В. Современные методы диагностики первичного гиперпаратиреоза

[Текст] / И. В. Котова, А. П. Калинин // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 6. – С. 46.

21. Макаров И.В. Гиперпаратиреоз: Учебно-методическое пособие для интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, эндокринологов и хирургов [Текст] / И. В. Макаров – Самара: ГБОУ ВПО СамГМУ : ООО “Офорт”.- 2014.– 132 с.

22. Макеев С.С. Сравнение возможностей ультразвукового и сцинтиграфического исследований в диагностике очаговых патологий паращитовидных желез [Текст] / С. С. Макеев, В. И. Церковняк // Український радіологічний журнал. – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 90–92.

23. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения. Дис. ... д-ра мед. наук. [Текст] / Н. Г. Мокрышева – М.: ФГУ ЭНЦ, 2011. – 225 с.

24. Мокрышева Н.Г. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) [Текст] / Н. Г. Мокрышева, Л. Я. Рожинская, Е. В. Перетокина // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 5. – С. 16–20.

25. Оралов Д.В. Значение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии при первичном гиперпаратиреозе [Текст] / Д. В. Оралов, Ю. К. Александров, С. Н. Пампутис // Лучевая диагностика и терапия. – 2014. – Т. 2, № 5. – С. 77–82.

26. Пампутис С.Н. Значение витамина D в диагностике и лечении гиперпаратиреоза [Текст] / С. Н. Пампутис, Ю. К. Александров, Е. Н. Лопатникова // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 32. – С. 56–60.

27. Патрунов Ю.Н. Предоперационная топическая диагностика у пациентов с первичным гиперпаратиреозом с помощью ультразвукового исследования и тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии с гормональным исследованием [Текст] / Ю. Н. Патрунов, С. Н. Пампутис, А. Н. Сенча, М. С. Могутов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 5S. – С. 132.

28. Рожинская Л.Я. Современные представления об этиологии, клинической кар-

тине, диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза [Текст] / Л. Я. Рожинская // Лечащий врач. – 2009. – № 3. – С. 15.

29. Романчишен А.Ф. Неотложные состояния в тиреоидной и паратиреоидной хирургии [Текст] / А. Ф. Романчишен, К. В. Вабалайте, Ф. А. Романчишен – СПб.: Типография Феникс, 2014. – 168с.

30. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желёз [Текст] / А. Ф. Романчишен, Ю. Н. Демидчик, И. В. Комиссаренко – СПб.: “Вести,” 2009. – 647 с.

31. Романчишен А.Ф. Клинические проявления гиперпаратиреоза и размеры опухолей околощитовидных желез [Текст] / А. Ф. Романчишен, З. С. Матвеева // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 2. – С. 37–40.

32. Ростомян Л.Г. Трудности и ошибки диагностики первичного гиперпаратиреоза. Клинические случаи [Текст] / Л. Г. Ростомян, Н. Г. Мокрышева, В. Н. Смороцок, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2008. – № 1. – С. 17–20.

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

34. Тиктинский О.Л. Мочекаменная болезнь [Текст] / О. Л. Тиктинский, В. П. Александров – СПб.: Издательство “Питер”, 2000. – 384 с.

35. Фархутдинова Л.М. Первичный гиперпаратиреоз: проблемы и пути решения [Текст] / Л. М. Фархутдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 65–70.

36. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения [Текст] / С. М. Черенько – Киев: Экспресс-полиграф, 2011. – 148 с.

37. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: современная лабораторная диагностика и дифференциальная диагностика [Текст] / С. М. Черенько // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – Т. 6, № 62. – С. 174–181.

38. Abood A. Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark. / A.

Abood, P. Vestergaard // *Dan. Med. J.* – 2013. – Vol. 60, № 2. – P. A4567.

39. Adler J.T. Surgery improves quality of life in patients with “mild” hyperparathyroidism. / J. T. Adler, R. S. Sippel, S. Schaefer, H. Chen // *Am. J. Surg.* – 2009. – Vol. 197, № 3. – P. 284–90.

40. Ahmad I. Frequency of metabolic abnormalities in urinary stones patients. / I. Ahmad, M. S. Pansota, M. Tariq, S. A. Tabassum // *Pakistan J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 29, № 6. – P. 1363–6.

41. Akkas B.E. A rare case describing catastrophic destruction of the whole skeleton caused by severe hyperparathyroidism. / B. E. Akkas, B. B. Demirel, E. N. Unlu, G. Ucmak // *BMJ Case Rep.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 43.

42. Albright F. Studies of the physiology of the parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism / F. Albright, P. C. Baird, O. Cope // *Am. J. Med. Sci.* – 1934. – Vol. 187. – P. 49–65.

43. Alhefdhi A. Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas. / A. Alhefdhi, D. F. Schneider, R. Sippel, H. Chen // *J. Surg. Res.* – 2014. – Vol. 190, № 1. – P. 198–202.

44. Amaral L.M. Normocalcemic versus Hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism: More Stone than Bone? / L. M. Amaral, D. C. Queiroz, T. F. Marques et al. // *J. Osteoporos.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 128352.

45. Ambrogini E. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. / E. Ambrogini, F. Cetani, L. Cianferotti et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 8. – P. 3114–21.

46. Applewhite M.K. Mild primary hyperparathyroidism: a literature review. / M. K. Applewhite, D. F. Schneider // *Oncologist.* – 2014. – Vol. 19, № 9. – P. 919–29.

47. Arnold A. Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. / A. Arnold, T. M. Shattuck, S. M. Mallya et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2002. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. N30-6.

48. Backdahl M. The molecular biology of parathyroid disease. / M. Backdahl, J. R. Howe, T. C. Lairmore, S. A. Wells // *World J. Surg.* – 1991. – Vol. 15, № 6. – P. 756–62.

49. Bandeira F. Bone disease in primary hyperparathyroidism. / F. Bandeira, N. E. Cusano, B. C. Silva et al. // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2014. – Vol. 58, № 5. – P. 553–61.

50. Berger A.D. Patients With Primary Hyperparathyroidism-Why Do Some Form Stones? / A. D. Berger, W. Wu, B. H. Eisner et al. // *J. Urol.* – 2009. – Vol. 181, № 5. – P. 2141–2145.

51. Bilezikian J.P. Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism / In: *Kidney Stones: Medical and Surgical Treatment* // Ed. by F.L. Coe, M.J. Favus, C.Y.C. Pak et al. - Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. – P. 783–802.

52. Bilezikian J.P. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. / J. P. Bilezikian, M. L. Brandi, R. Eastell et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 10. – P. 3561–9.

53. Bilezikian J.P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. / J. P. Bilezikian, S. J. Silverberg // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2010. – Vol. 54, № 2. – P. 106–9.

54. Black C.E. 24-hour urinary calcium in primary hyperparathyroidism. / C. E. Black, R. L. Berg, A. C. Urquhart // *Clin. Med. Res.* – 2013. – T. 11 – № 4– 219–25c.

55. Bollerslev J. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. / J. Bollerslev, S. Jansson, C. L. Mollerup et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 5. – P. 1687–92.

56. Brito K. The extent of improvement of health-related quality of life as assessed by the SF36 and PASEIKA scales after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism--a systematic review and meta-analysis. / K. Brito, S. Edirimanne, G. D. Eslick // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 13. – P. 245–9.

57. Broadus A.E. Primary hyperparathyroidism. / A. E. Broadus // *J. Urol.* – 1989. – Vol. 141, № 3, Pt 2. – P. 723–30.

58. Caillard C. Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). / C. Caillard, F. Sebag, M. Mathonnet et al. // *Surgery.* – 2007. – Vol. 141, № 2. – P. 153–60.

59. Cassibba S. Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features. / S. Cassibba, M. Pellegrino, L. Gianotti et al. // *Endocr. Pract.* – 2014. – Vol. 20, № 11. – P. 1137–42.
60. Chen G. Is Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Harmful or Harmless? / G. Chen, Y. Xue, Q. Zhang et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 6. – P. 2420–4.
61. Chen K.T. Fat stain in hyperparathyroidism. / K. T. Chen // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1982. – Vol. 6, № 2. – P. 191–2.
62. Cheng S.P. Quality of Life After Surgery or Surveillance for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. / S. P. Cheng, J. J. Lee, T. P. Liu et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 23. – P. e931.
63. Cipriani C. Hospital care for primary hyperparathyroidism in Italy: a 6-year register-based study. / C. Cipriani, V. Carnevale, F. Biamonte et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 171, № 4. – P. 481–7.
64. Clarke B.L. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. / B. L. Clarke // *J. Clin. Densitom.* – 2013. – Vol. 16, № 1. – P. 8–13.
65. Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. / O. Cope // *N. Engl. J. Med.* – 1966. – Vol. 274, № 21. – P. 1174–82.
66. Corbetta S. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. / S. Corbetta, A. Baccarelli, A. Aroldi et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28, № 2. – P. 122–8.
67. Corrado K.R. Polyclonality of Parathyroid Tumors in Neonatal Severe Hyperparathyroidism. / K. R. Corrado, S. C. Andrade, J. Bellizzi et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 2015. – Vol. 30, № 10. – P. 1797–802.
68. Cristobal E. Analysis of the Cyclin D1/p16/pRb Pathway in Parathyroid Adenomas. / E. Cristobal, B. Arribas, J. Tardio et al. // *Endocr. Pathol.* – 2000. – Vol. 11, № 3. – P. 259–266.
69. D'Angelo A. Calciotropic hormones and nephrolithiasis. / A. D'Angelo, L. Calò, S. Cantaro, S. Giannini // *Miner. Electrolyte Metab.* – 1997. – Vol. 23, № 3. – P. 269–72.

70. Dalemo S. Diagnosis of patients with raised serum calcium level in primary care, Sweden. / S. Dalemo, P. Hjerpe, K. Boström Bengtsson // *Scand. J. Prim. Health Care.* – 2006. – Vol. 24, № 3. – P. 160–5.

71. Deaconson T.F. The effect of parathyroidectomy on the recurrence of nephrolithiasis. / T. F. Deaconson, S. D. Wilson, J. Lemann // *Surgery.* – 1987. – Vol. 102, № 6. – P. 910–3.

72. Demiralay E. Morphological evaluation of parathyroid adenomas and immunohistochemical analysis of PCNA and Ki-67 proliferation markers. / E. Demiralay, G. Altaca, B. Demırhan // *Turk. Patoloji Derg.* – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 215–20.

73. Dotzenrath C.M.E. Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism. / C. M. E. Dotzenrath, A. K. Kaetsch, H. Pfingsten et al. // *World J. Surg.* – 2006. – Vol. 30, № 5. – P. 680–5.

74. Dowsett M. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. / M. Dowsett, T. O. Nielsen, R. A'Hern et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103, № 22. – P. 1656–64.

75. Dwight T. Loss of heterozygosity in sporadic parathyroid tumours: involvement of chromosome 1 and the MEN1 gene locus in 11q13. / T. Dwight, S. Twigg, L. Delbridge et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2000. – Vol. 53, № 1. – P. 85–92.

76. Eastell R. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. / R. Eastell, M. L. Brandi, A. G. Costa et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 10. – P. 3570–9.

77. Edvardsson V.O. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. / V. O. Edvardsson, O. S. Indridason, G. Haraldsson et al. // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83, № 1. – P. 146–52.

78. Elkoushy M.A. Determinants of urolithiasis before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. / M. A. Elkoushy, A. X. Yu, R. Tabah et al. // *Urology.* – 2014. – Vol. 84, № 1. – P. 22–6.

79. Eufrazino C. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism and its Non-classical Manifestations in the City of Recife, Brazil. / C. Eufrazino, A. Veras, F. Bandeira // *Clin. Med. Insights. Endocrinol. Diabetes* – 2013. – № 6. – P. 69–74.

80. Evans L.M. A decade of change in the uptake of parathyroidectomy in England and Wales. / L. M. Evans, D. Owens, D. M. Scott-Coombes, M. J. Stechman // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2014. – Vol. 96, № 5. – P. 339–42.

81. Farahnak P. Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy. / P. Farahnak, M. Ring, K. Caidahl et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 163, № 3. – P. 461–7.

82. Farias M.L. Changes in renal hemodynamics and tubular function of surgically cured primary hyperparathyroid patients are probably due to chronic hypercalcemic nephropathy. / M. L. Farias, A. G. Delgado, D. Rosenthal et al. // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – Vol. 13, № 11. – P. 1679–86.

83. Farnebo F. Alternative genetic pathways in parathyroid tumorigenesis. / F. Farnebo, S. Kytölä, B. T. The et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84, № 10. – P. 3775–80.

84. Faure G.C. A CD4-like molecule can be expressed in vivo in human parathyroid. / G. C. Faure, J. Q. Tang, P. Mathieu, M. C. Bene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 71, № 3. – P. 656–60.

85. Friedman E. Genetic abnormalities in sporadic parathyroid adenomas. / E. Friedman, A. E. Bale, S. J. Marx et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 71, № 2. – P. 293–7.

86. Ghandur-Mnaymneh L. The parathyroid adenoma. A histopathologic definition with a study of 172 cases of primary hyperparathyroidism. / L. Ghandur-Mnaymneh, N. Kimura // *Am. J. Pathol.* – 1984. – Vol. 115, № 1. – P. 70–83.

87. Gopal R.A. Clinical profile of primary hyperparathyroidism from western India: a single center experience. / R. A. Gopal, S. V Acharya, T. Bandgar et al. // *J. Postgrad. Med.* – 2010. – Vol. 56, № 2. – P. 79–84.

88. Grimelius L. Pathology of parathyroid tumors. / L. Grimelius, H. Johansson // *Semin. Surg. Oncol.* – 1997. – Vol. 13, № 2. – P. 142–54.

89. Haabeth O.A.W. How Do CD4(+) T Cells Detect and Eliminate Tumor Cells That Either Lack or Express MHC Class II Molecules? / O. A. W. Haabeth, A. A. Tveita, M. Fauskanger et al. // *Front. Immunol.* – 2014. – №. 5. – P. 174.

90. Hadar T. Expression of p53, Ki-67 and Bcl-2 in parathyroid adenoma and residual normal tissue. / T. Hadar, J. Shvero, E. Yaniv et al. // *Pathol. Oncol. Res.* – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 45–9.

91. Heath H. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. / H. Heath, S. F. Hodgson, M. A. Kennedy // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – Vol. 302, № 4. – P. 189–93.

92. Hellman P. Expression and function of a CD4-like molecule in parathyroid tissue. / P. Hellman, A. Karlsson-Parra, L. Klareskog et al. // *Surgery.* – 1996. – Vol. 120, № 6. – P. 985–92.

93. Hemmer S. Cytogenetic and molecular genetic alterations in thyroid and parathyroid tumors / S. Hemmer – University of Helsinki, 2002. – 83 p.

94. Hendrickson C.D. Renal impairment as a surgical indication in primary hyperparathyroidism: do the data support this recommendation? / C. D. Hendrickson, D. J. Castro Pereira, R. J. Comi // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 8. – P. 2646–50.

95. Hoeffler H. Immunocytochemical demonstration of intermediate filament cytoskeleton proteins in human endocrine tissues and (neuro-) endocrine tumours. / H. Hoeffler, H. Denk, E. Lackinger et al. // *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* – 1986. – Vol. 409, № 5. – P. 609–26.

96. Hughes D.T. Intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with recognized multiglandular primary hyperparathyroidism. / D. T. Hughes, B. S. Miller, G. M. Doherty, P. G. Gauger // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35, № 2. – P. 336–41.

97. Inic Z. The relationship between proliferation activity and parathyroid hormone levels in parathyroid tumors. / Z. Inic, M. Inic, S. Jancic et al. // *J. BUON.* – 2015. – Vol. 20, № 2. – P. 562–6.

98. Johnson C.M. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. / C. M. Johnson, D. M. Wilson, W. M. O'Fallon et al. // *Kidney Int.* – 1979. – Vol. 16, № 5. – P. 624–31.

99. Jorde R. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Trømsø study. / R. Jorde, K. H. Bønåa, J. Sundsfjord // *J. Clin. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 53, № 11. – P. 1164–9.

100. Kamani F. Correlation of biochemical markers of primary hyperparathyroidism with single adenoma weight and volume. / F. Kamani, A. Najafi, S. S. Mohammadi et al. // *Indian J. Surg.* – 2013. – Vol. 75, № 2. – P. 102–5.

101. Kandil E. A comparison of outcomes for younger and older adult patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. / E. Kandil, D. S. Majid, K. A. Carson, R. P. Tufano // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 1897–901.

102. Kaplan R.A. Metabolic effects of parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism. / R. A. Kaplan, W. H. Snyder, A. Stewart, C. Y. Pak // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1976. – Vol. 42, № 3. – P. 415–26.

103. Kayath M.J. A comparative study of p53 immunoexpression in parathyroid hyperplasias secondary to uremia, primary hyperplasias, adenomas and carcinomas. / M. J. Kayath, L. C. Martin, J. G. Vieira et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 139, № 1. – P. 78–83.

104. Kontogeorgos G. Normocalcaemic, vitamin D-sufficient hyperparathyroidism - high prevalence and low morbidity in the general population: A long-term follow-up study, the WHO MONICA project, Gothenburg, Sweden. / G. Kontogeorgos, P. Trimpou, C. M. Laine et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2015. – Vol. 83, № 2. – P. 277–84.

105. Kumar A. Parathyroidectomy Ameliorates Glucose and Blood Pressure Control in a Patient with Primary Hyperparathyroidism, Type 2 Diabetes, and Hypertension. / A. Kumar, S. Singh // *Clin. Med. Insights. Endocrinol. Diabetes* – 2015. – № 8. – P. 63–6.

106. Kuo L.E. Reoperative parathyroidectomy: who is at risk and what is the risk? / L. E. Kuo, H. Wachtel, D. Fraker, R. Kelz // *J. Surg. Res.* – 2014. – Vol. 191, № 2. – P. 256–61.

107. Lane D.P. p53-based cancer therapy. / D. P. Lane, C. F. Cheok, S. Lain // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2010. – Vol. 2, № 9. – P. a001222.

108. Lazarides E. Intermediate filaments as mechanical integrators of cellular space. / E. Lazarides // *Nature* – 1980. – Vol. 283, № 5744. – P. 249–256.

109. Levine A.J. P53 is a tumor suppressor gene. / A. J. Levine, C. A. Finlay, P. W. Hinds // *Cell* – 2004. – Vol. 116, № 2 Suppl S67–9. – P. S69.

110. Lieske J.C. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. / J. C.

Lieske, L. S. Peña de la Vega, J. M. Slezak // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, № 4. – P. 760–4.

111. Lindner G. Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. / G. Lindner, R. Felber, C. Schwarz et al. // *Am. J. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 31, № 4. – P. 657–60.

112. Lowe H. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. / H. Lowe, D. J. McMahon, M. R. Rubin et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 8. – P. 3001–5.

113. Lundgren E. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. / E. Lundgren, E. G. Hagström, J. Lundin // *World J. Surg.* – 2002. – Vol. 26, № 8. – P. 931–6.

114. Madsen A.R. Risk factors for treatment failure in surgery for primary hyperparathyroidism: the impact of change in surgical strategy and training procedures. / A. R. Madsen, L. Rasmussen, C. Godballe // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 273, № 6. – P. 1599–605.

115. Marcocci C. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. / C. Marcocci, F. Cetani // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 25. – P. 2389–97.

116. Marques T.F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? / T. F. Marques, R. Vasconcelos, E. Diniz et al. // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2011. – Vol. 55, № 5. – P. 314–7.

117. Marshall V. The natural history of renal and ureteric calculi. / V. Marshall, R. H. White, M. C. De Saintonge et al. // *Br. J. Urol.* – 1975. – Vol. 47, № 2. – P. 117–24.

118. Maruani G. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. / G. Maruani, A. Hertig, M. Pailard et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 10. – P. 4641–8.

119. Marx S. Multiple Endocrine Neoplasia, type 1 / In J.P. Bilezikian, ed. *The Parathyroids* - New York: Academic Press, 2001. – P. 535–584.

120. Maskey R. Primary hyperparathyroidism in India: A cocktail of contemporary and classical presentations: Lesson from 47 cases. / R. Maskey, R. Panchani, T. Varma, A.

Goyal // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 17, № Suppl 1. – P. S209-11.

121. Mazeh H. The role of gender in primary hyperparathyroidism: same disease, different presentation. / H. Mazeh, R. S. Sippel, H. Chen // Ann. Surg. Oncol. – 2012. – Vol. 19, № 9. – P. 2958–62.

122. Mazzaglia P.J. The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. / P. J. Mazzaglia, E. Berber, A. Kovach // Arch. Surg. – 2008. – Vol. 143, № 3. – P. 260–6.

123. McIntyre C.J. Patterns of disease in patients at a tertiary referral centre requiring reoperative parathyroidectomy. / C. J. McIntyre, J. L. Y. Allen, V. A. Constantinides et al. // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2015. – Vol. 97, № 8. – P. 598–602.

124. Mendez M.G. Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition. / M. G. Mendez, S.-I. Kojima, R. D. Goldman // FASEB J. – 2010. – Vol. 24, № 6. – P. 1838–51.

125. Miettinen M. Intermediate-filament proteins in parathyroid glands and parathyroid adenomas. / M. Miettinen, R. Clark, V. P. Lehto et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1985. – Vol. 109, № 11. – P. 986–9.

126. Mischis-Troussard C. Primary hyperparathyroidism with normal serum intact parathyroid hormone levels. / C. Mischis-Troussard, P. Goudet, B. Verges et al. // QJM – 2000. – Vol. 93, № 6. – P. 365–7.

127. Mittendorf E.A. Parathyroid carcinoma. / E. A. Mittendorf, C. R. McHenry // J. Surg. Oncol. – 2005. – Vol. 89, № 3. – P. 136–42.

128. Mollerup C.L. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. / C. L. Mollerup, P. Vestergaard, V. G. Frøkjær et al. // BMJ – 2002. – Vol. 325, № 7368. – P. 807.

129. Muff R. Parathyroid hormone receptors and intracellular mediators in control of proximal tubular function. / R. Muff, J. A. Fischer, J. Biber, H. Murer // J. Endocrinol. Invest. – 1992. – Vol. 15, № 9, Suppl. 6. – P. 143.

130. Nordin B.E. Biochemical variables in pre- and postmenopausal women: reconciling the calcium and estrogen hypotheses. / B. E. Nordin, A. G. Need, H. A. Morris, M. Horowitz // Osteoporos. Int. – 1999. – Vol. 9, № 4. – P. 351–7.

131. Norlén O. No need to abandon focused parathyroidectomy: a multicenter study of long-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism. / O. Norlén, K. C. Wang, Y. K. Tay et al. // *Ann. Surg.* – 2015. – Vol. 261, № 5. – P. 991–6.

132. Norman J. Calcium, parathyroid hormone, and vitamin D in patients with primary hyperparathyroidism: normograms developed from 10,000 cases. / J. Norman, A. Goodman, D. Politz // *Endocr. Pract.* – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 384–94.

133. Noureldine S.I. Minimally invasive parathyroid surgery. / S. I. Noureldine, Z. Gooi, R. P. Tufano // *Gland Surg.* – 2015. – Vol. 4, № 5. – P. 410–9.

134. Nouri-Majalan N. Metabolic abnormalities in patients with recurrent stone formation in a hot territory. / N. Nouri-Majalan, B. Baghianimoghadam, N. Amiri, S. Moghaddasi-Moosavi // *Bratisl. Lek. Listy* – 2010. – Vol. 111, № 2. – P. 79–82.

135. Odvina C. V Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. / C. V Odvina, K. Sakhaee, H. J. Heller et al. // *Urol. Res.* – 2007. – Vol. 35, № 3. – P. 123–8.

136. Oltmann S.C. Primary hyperparathyroidism across the ages: presentation and outcomes. / S. C. Oltmann, M. H. Rajaei, R. S. Sippel et al. // *J. Surg. Res.* – 2014. – Vol. 190, № 1. – P. 185–90.

137. Pak C.Y. Etiology and treatment of urolithiasis. / C. Y. Pak // *Am. J. Kidney Dis.* – 1991. – Vol. 18, № 6. – P. 624–37.

138. Pak C.Y.C. Comparison of semi-empirical and computer derived methods for estimating urinary saturation of brushite. / C. Y. C. Pak, O. W. Moe, N. M. Maalouf et al. // *J. Urol.* – 2009. – Vol. 181, № 3. – P. 1423–8.

139. Palmieri S. Hypercalciuria May Persist After Successful Parathyroid Surgery and It Is Associated With Parathyroid Hyperplasia. / S. Palmieri, C. Eller-Vainicher, E. Cairolì et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 7. – P. 2734–42.

140. Parikh P.P. Surgical treatment of patients with mildly elevated parathormone and calcium levels. / P. P. Parikh, B. J. Allan, J. I. Lew // *World J. Surg.* – 2014. – Vol. 38, № 6. – P. 1289–95.

141. Paydas S. Expression of p53, Ki67, epidermal growth factor receptor, transforming growth-factor α , and p21 in primary and secondary hyperparathyroidism. / S. Paydas,

A. Acikalim, B. Kaya et al. // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 826–30.

142. Pearle M. Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis / In A.J. Wein, ed., *Campbells' Urology*. - Philadelphia: Elsevier, 2016. – P. 1170–1199.

143. Pearle M.S. Urologic diseases in America project: urolithiasis. / M. S. Pearle, E. A. Calhoun, G. C. Curhan, et al. // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 173, № 3. – P. 848–57.

144. Pérez-Ruiz L. The effects of successful parathyroidectomy on clinical and biological manifestations of primary hyperparathyroidism. / L. Pérez-Ruiz, M. Lasheras-Alonso, X. Gómez-Arbones et al. // *Acta Chir. Belg.* – 2006. – Vol. 106, № 5. – P. 532–6.

145. Pradeep P. V Systematic review of primary hyperparathyroidism in India: the past, present, and the future trends. / P. V Pradeep, B. Jayashree, A. Mishra, S. K. Mishra // *Int. J. Endocrinol.* – 2011. – № 2011. – P. 921814.

146. Press D.M. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: A population-based analysis from the electronic medical record / D. M. Press, A. E. Siperstein, E. Berber et al. // *Surgery* – 2013. – Vol. 154, № 6. – P. 1232–1238.

147. Quezada S.A. Tumor-reactive CD4(+) T cells develop cytotoxic activity and eradicate large established melanoma after transfer into lymphopenic hosts. / S. A. Quezada, T. R. Simpson, K. S. Peggs et al. // *J. Exp. Med.* – 2010. – Vol. 207, № 3. – P. 637–50.

148. Quiriny M. Parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: retrospective study of 167 patients, experience in Jules Bordet Institute. / M. Quiriny, M. Moreau, J. Alexiou, G. Andry // *Acta Chir. Belg.* – 2014. – Vol. 114, № 2. – P. 118–24.

149. Ricci F. P53 as a marker of differentiation between hyperplastic and adenomatous parathyroids. / F. Ricci, P. L. Mingazzini, V. Sebastiani et al. // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2002. – Vol. 6, № 4. – P. 229–35.

150. Rodman J.S. Kidney stones as a manifestation of hypercalcemic disorders. Hyperparathyroidism and sarcoidosis. / J. S. Rodman, R. J. Mahler // *Urol. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 27, № 2. – P. 275–85, viiic.

151. Rowlands C. Recurrent urolithiasis following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. / C. Rowlands, A. Zyada, S. Zouwail et al. // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*

– 2013. – Vol. 95, № 7. – P. 523–8.

152. Rubin M.R. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. / M. R. Rubin, J. P. Bilezikian, D. J. McMahon et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 9. – P. 3462–70.

153. Russell C.F. Surgery for primary hyperparathyroidism: experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient. / C. F. Russell, A. J. Edis // Br. J. Surg. – 1982. – Vol. 69, № 5. – P. 244–7.

154. Russell C.F.J. Randomized clinical trial comparing scan-directed unilateral versus bilateral cervical exploration for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma. / C. F. J. Russell, S. J. Dolan, J. D. Laird // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93, № 4. – P. 418–21.

155. Ryhänen E.M. Health-related quality of life is impaired in primary hyperparathyroidism and significantly improves after surgery: a prospective study using the 15D instrument. / E. M. Ryhänen, I. Heiskanen, H. Sintonen et al. // Endocr. Connect. – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 179–86.

156. Schneider D.F. Multigland disease and slower decline in intraoperative PTH characterize mild primary hyperparathyroidism. / D. F. Schneider, J. F. Burke, K. A. Ojomo et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2013. – Vol. 20, № 13. – P. 4205–11.

157. Scillitani A. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor. / A. Scillitani, V. Guarnieri, C. Battista et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, № 1. – P. 277–83.

158. Sicinski P. Cyclin D1 provides a link between development and oncogenesis in the retina and breast. / P. Sicinski, J. L. Donaher, S. B. Parker et al. // Cell – 1995. – Vol. 82, № 4. – P. 621–30.

159. Silverberg S.J. Clinical course of primary hyperparathyroidism / In J.P. Bilezikian, R. Marcus, M.A. Levine, eds. The Parathyroids: Basics and clinical concepts. - San Diego: Academic Press, 2001. – P. 387–398.

160. Silverberg S.J. Primary hyperparathyroidism / под ред. J.A.H. Wass, P.M. Stewart. Oxford, England: Oxford University Press, 2011. – 653–664c.

161. Silverberg S.J. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. / S. J. Silverberg, B. L. Clarke, M. Peacock et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, № 10. – P. 3580–94.

162. Simon I. Néphrolithiases récurrentes de brushite révélant une hyperparathyroïdie primaire / I. Simon, T. Roumeguère, F. Devuyst et al. // Rev. Med. Brux. – 2015. – Vol. 36, № 3. – P. 172–6.

163. Šiprová H. Primary hyperparathyroidism, with a focus on management of the normocalcemic form: to treat or not to treat? / H. Šiprová, Z. Fryšák, M. Souček // Endocr. Pract. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 294–301.

164. Siyam F.F. What is hypercalcemia? The importance of fasting samples. / F. F. Siyam, D. M. Klachko // Cardioresnal Med. – 2013. – Vol. 3, № 4. – P. 232–8.

165. Smith R.B. Ultrasound for localization in primary hyperparathyroidism. / R. B. Smith, M. Evasovich, D. A. Girod et al. // Otolaryngol. Head. Neck Surg. – 2013. – Vol. 149, № 3. – P. 366–71.

166. Sorensen M.D. Differences in metabolic urinary abnormalities in stone forming and nonstone forming patients with primary hyperparathyroidism. / M. D. Sorensen, Q.-Y. Duh, R. H. Grogan et al. // Surgery. – 2012. – Vol. 151, № 3. – P. 477–83.

167. Souberbielle J.-C. How to manage an isolated elevated PTH? / J.-C. Souberbielle, E. Cavalier, C. Cormier // Ann. Endocrinol. (Paris). – 2015. – Vol. 76, № 2. – P. 134–41.

168. Soucie J.M. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. / J. M. Soucie, M. J. Thun, R. J. Coates et al. // Kidney Int. – 1994. – Vol. 46, № 3. – P. 893–9.

169. Spivacow F.R. Persistence of hypercalciuria after successful surgical treatment for primary hyperparathyroidism. / F. R. Spivacow, A. L. Negri, E. E. del Valle et al. // Int. Urol. Nephrol. – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 857–63.

170. Spivacow F.R. Biochemical diagnosis in 3040 kidney stone formers in Argentina. / F. R. Spivacow, E. E. del Valle, A. L. Negri et al. // Urolithiasis – 2015. – Vol. 43, № 4. – P. 323–30.

171. Starup-Linde J. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. / J. Starup-Linde, E. Waldhauer, L. Rolighed et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 166, № 6. – P. 1093–100.

172. Stojadinovic A. Parathyroid neoplasms: clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis. / A. Stojadinovic, A. Hoos, A. Nissan et al. // *Hum. Pathol.* – 2003. – Vol. 34, № 1. – P. 54–64.

173. Suh J.M. Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease? / J. M. Suh, J. J. Cronan, J. M. Monchik // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 2008. – Vol. 191, № 3. – P. 908–11.

174. Szende B. Apoptosis and P53, Bcl-2 and Bax gene expression in parathyroid glands of patients with hyperparathyroidism. / B. Szende, P. Farid, G. Végso et al. // *Pathol. Oncol. Res.* – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 98–103.

175. Tassone F. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism. / F. Tassone, A. Guarnieri, E. Castellano et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 8. – P. 3069–73.

176. Tominaga Y. Expression of PRAD1/cyclin D1, retinoblastoma gene products, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure versus primary adenoma. / Y. Tominaga, T. Tsuzuki, K. Uchida et al. // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 55, № 4. – P. 1375–83.

177. Tuna M.M. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. / M. M. Tuna, M. Çalışkan, M. Ünal et al. // *J. Bone Miner. Metab.* – 2016. – Vol. 34, № 3. – P. 331–5.

178. Usta A. A 20-year study on 190 patients with primary hyperparathyroidism in a developing country: Turkey experience. / A. Usta, E. Alhan, A. Cinel et al. // *Int. Surg.* – 2015. – Vol. 100, № 4. – P. 648–55.

179. Vandenbulcke O. Incidence of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. / O. Vandenbulcke, P. Delaere, V. Vander Poorten, F. Debruyne // *B-ENT* – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 1–6.

180. Varshney S. Simultaneous expression analysis of vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, cyclin D1, and PTH in symptomatic primary hyperparathyroidism in

Asian Indians. / S. Varshney, S. K. Bhadada, U. N. Saikia et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 169, № 1. – P. 109–16.

181. Varshney S. Changes in parathyroid proteome in patients with primary hyperparathyroidism due to sporadic parathyroid adenomas. / S. Varshney, S. K. Bhadada, A. K. Arya et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2014. – Vol. 81, № 4. – P. 614–20.

182. Vasef M.A. Expression of cyclin D1 in parathyroid carcinomas, adenomas, and hyperplasias: a paraffin immunohistochemical study. / M. A. Vasef, R. K. Brynes, M. Sturm et al. // *Mod. Pathol.* – 1999. – Vol. 12, № 4. – P. 412–6.

183. Vezzoli G. Polymorphisms at the regulatory regions of the CASR gene influence stone risk in primary hyperparathyroidism. / G. Vezzoli, A. Scillitani, S. Corbetta et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164, № 3. – P. 421–7.

184. Vogelstein B. Surfing the p53 network. / B. Vogelstein, D. Lane, A. J. Levine // *Nature.* – 2000. – Vol. 408, № 6810. – P. 307–10.

185. Walker M.D. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. / M. D. Walker, T. Nickolas, A. Kepley et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 5. – P. 1885–92.

186. Wallace L.B. The phenotype of primary hyperparathyroidism with normal parathyroid hormone levels: how low can parathyroid hormone go? / L. B. Wallace, R. T. Parikh, L. V Ross // *Surgery.* – 2011. – Vol. 150, № 6. – P. 1102–12.

187. Wang O. Expression of Ki-67, galectin-3, fragile histidine triad, and parafibromin in malignant and benign parathyroid tumors. / O. Wang, C.-Y. Wang, J. Shi et al. // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2012. – Vol. 125, № 16. – P. 2895–901.

188. Webb S.M. Development of a new tool for assessing health-related quality of life in patients with primary hyperparathyroidism. / S. M. Webb, M. Puig-Domingo, C. Vilabona et al. // *Health Qual. Life Outcomes.* – 2013. – № 11. – P. 97.

189. Wermers R.A. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. / R. A. Wermers, S. Khosla, E. J. Atkinson // *J. Bone Miner. Res.* – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 171–7.

190. Whitson B.A. Preoperative ultrasound and nuclear medicine studies improve the accuracy in localization of adenoma in hyperparathyroidism. / B. A. Whitson, T. A.

Broadie // Surg. Today. – 2008. – Vol. 38, № 3. – P. 222–6.

191. Wilson R.J. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. / R. J. Wilson, S. Rao, B. Ellis et al. // Ann. Intern. Med. – 1988. – Vol. 109, № 12. – P. 959–62.

192. Xie Y. Naive tumor-specific CD4(+) T cells differentiated in vivo eradicate established melanoma. / Y. Xie, A. Akpınarli, C. Maris et al. // J. Exp. Med. – 2010. – Vol. 207, № 3. – P. 651–67.

193. Yeh M.W. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. / M. W. Yeh, P. H. G. Ituarte, H. C. Zhou et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98, № 3. – P. 1122–9.

194. Yendt E.R. Detection of primary hyperparathyroidism, with special reference to its occurrence in hypercalciuric females with “normal” or borderline serum calcium. / E. R. Yendt, R. J. Gagne // Can. Med. Assoc. J. – 1968. – Vol. 98, № 7. – P. 331–6.

195. Zanoocco K. Improvement in patient-reported physical and mental health after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. / K. Zanoocco, Z. Butt, D. Kaltman et al. // Surgery. – 2015. – Vol. 158, № 3. – P. 837–45.

196. Zhao L. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: data from 2000 to 2010 in a single clinical center. / L. Zhao, J.-M. Liu, X.-Y. He // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 721–8.