

Список сокращений	4
1 Введение	5
2 История хирургии околощитовидных желез	7
3 Гомеостаз кальция крови и его нарушение при первичном гиперпаратиреозе	15
4 Эпидемиология и причины первичного гиперпаратиреоза	21
5 Разновидности клинических классификаций первичного гиперпаратиреоза	28
6 Диагностика первичного гиперпаратиреоза	33
6.1. Лабораторная диагностика первичного гиперпаратиреоза	33
6.2. Инструментальная диагностика первичного гиперпаратиреоза	38
6.2.1. Диагностика поражения органов-мишеней	38
6.2.2. Топическая диагностика околощитовидных желез	39
6.2.2.1. Собственные результаты «комплексного» ультразвукового исследования околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе	44
6.3. Алгоритм топической диагностики новообразований околощитовидных желез	65
7 Лечение первичного гиперпаратиреоза	67
7.1. Консервативное лечение гиперкальциемического синдрома	67
7.2. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза	69
7.2.1. Тактика хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза	69
7.2.1.1. Доступ к околощитовидным железам	69
7.2.1.2. Объем паратиреоидэктомии	72
7.2.1.3. Интраоперационная ревизия околощитовидных желез	74
7.2.2. Осложнения паратиреоидэктомии	82
8 Послеоперационная персистенция и рецидив первичного гиперпаратиреоза	87
9 Заключение	91
Список литературы	94

7.1. Консервативное лечение гиперкальциемического синдрома

Симптоматическое лечение осложнений первичного гиперпаратиреоза без операции паратиреоидэктомии по-прежнему бесперспективно. Большинство больных с тяжелой гиперкальциемией требуют комбинированного лечения с применением многочисленных лекарственных средств. Примечание: для достижения длительного гипокальциемического эффекта лекарственная терапия должна противодействовать одной из трех главных причин гиперкальциемии: костной резорбции, почечной реабсорбции, всасыванию в кишечнике. Любая гиперкальциемия является результатом одной из этих трех причин. Таким образом, при выборе препарата стоит руководствоваться этиологией.

Все больные с гиперкальциемией обезвожены и требуют регидратации путем введения нормального физиологического раствора в качестве первоначальной (исходной) терапии. **Форсированный диурез** считается одним из наиболее эффективных методов лечения гиперкальциемии. В первые 2–3 ч внутривенно вводят 3 л изотонического раствора хлорида натрия, а затем — 100 мг фуросемида каждые 2 ч или 40 мг этакриновой кислоты. В дальнейшем инфузия проводится с меньшей скоростью (суточная доза до 8–10 л). Каждые 2 ч прием мочегонных препаратов повторяют под контролем адекватности диуреза и лабораторных данных (выявление и коррекция гипокалиемии, гипернатриемии, гипомagneзиемии и центрального венозного давления). При форсированном диурезе удается увеличить выделение кальция с мочой до 1000 мг в сутки и снизить содержание кальция в сыворотке крови на 0,25–0,5 ммоль/л (1–2 мг/100 мл).

Возможна внутривенная инфузия раствора сульфата натрия или цитрата натрия, снижающего содержание кальция в крови путем образования сульфата или цитрата кальция, который выводится почками.

Фосфаты при внутривенном введении способны быстро снижать содержание кальция в сыворотке крови путем его связывания с образованием фосфата кальция. Фосфаты вводят в виде 0,1 М фосфатного буфера (500 мл) путем внутривенной медленной инфузии, что позволяет в течение 6–8 ч доставить в организм 1,5 г фосфатов. Под влиянием такой инфузии уровень кальция в сыворотке крови может снизиться на 0,5–1,75 ммоль/100 мл. Внутривенную инфузию фосфатов

следует производить под контролем уровня мочевины, фосфора и других электролитов сыворотки крови, не допуская содержания неорганического фосфора в сыворотке крови выше 1,71–1,74 ммоль/л (5,3–5,4 мг/100 мл). После внутривенной инфузии фосфатов уровень неорганического фосфора нормализуется в течение 18 ч, а уровень кальция сохраняется нормальным или на верхней границе нормы в течение 2–4 дней. При угрожающем жизни гиперкальциемическом кризе этилендиаминтетраацетат (ЭДТА) натрия или внутривенное введение фосфата немедленно снижает уровень кальция путем образования хелатных соединений и комплексообразования. Оба препарата, однако, опасны. ЭДТА может вызвать тяжелую острую почечную недостаточность. Внутривенное введение фосфатов способствует развитию метастатической кальцификации, острой почечной недостаточности, сердечной аритмии и смерти от остановки сердца.

В последние годы для терапии гиперкальциемии и в качестве антирезорбтивной терапии применяются **бифосфонаты**, которые являются синтетическими аналогами эндогенного пирофосфата. В костной ткани они связываются с кристаллами гидроапатита и угнетают их диссоциацию. Кроме того, они ингибируют активность остеокластов и тем самым тормозят резорбцию костной ткани.

В терапии гиперкальциемии определенное место отводится **митрамицину**. В арсенал средств, применяемых при гиперкальциемии, входят **глюкокортикоиды**, которые увеличивают экскрецию кальция с мочой и уменьшают абсорбцию его в кишечнике. Преднизолон назначают по 40–80 мг в день. Особенно эффективны глюкокортикоиды при лечении гиперкальциемии, развившейся в результате интоксикации витамином D или повышенной чувствительности к нему, что наблюдается при саркоидозе, миеломной болезни и лимфопролиферативных заболеваниях.

Описаны многочисленные случаи успешного лечения гиперкальциемического криза с помощью **диализа**. Перитонеальный диализ у больных с острой гиперкальциемией значительно менее эффективен, чем гемодиализ. Как и перитонеальный диализ, гемодиализ при гиперкальциемическом кризе должен осуществляться с помощью бескальциевого диализата.

Кальцитонин уменьшает костную резорбцию и усиливает отложение кальция в костях, поэтому он также применяется для лечения гиперкальциемии. Он активен при внутривенном, внутримышечном или подкожном введении. Кальцитонин лососевых рыб более активен и используется в сочетании с другими препаратами, снижающими содержание кальция. Кальцитонин эффективно нормализует содержание сывороточного кальция у 20 % больных в пределах 2–4 ч, и его действие длится 2–3 дня.

Несмотря на достаточно широкий арсенал средств, используемых в современной консервативной терапии, эта лечебная тактика при первичном гиперпаратиреозе носит лишь вспомогательный характер, как элемент предоперационной подготовки и должна проводиться с учетом динамики лабораторных показателей и скорости снижения гиперкальциемии.

7.2. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза

7.2.1. Тактика хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза

7.2.1.1. Доступ к околощитовидным железам

Эктопия околощитовидных желез наблюдается у 15–20 % пациентов (рис. 7.1). Нижние околощитовидные железы (PIII) могут располагаться от уровня подмышечной кости, области каротидной зоны и верхнего полюса щитовидной железы (при преждевременном отделении от вилочковой железы), далее: в трахеоэзофагеальной борозде, ретроэзофагеальном и превертебральном пространстве, в тиротимической связке, в переднем средостении — до уровня аортопульмонального окна (если не произошло своевременного отделения от вилочковой железы). Верхние околощитовидные железы (PIV), напротив, ввиду относительно менее протяженного пути миграции обладают большим постоянством расположения, вместе с тем нередко случается эктопия под капсулу (хирургическую или собственную) или в ткань щитовидной железы. Эктопия в ткань щитовидной железы считается характерным признаком верхней пары (PIV) околощитовидной железы. В целом, несмотря на головокружительное количество вариантов расположения околощитовидных желез, обнадеживает тот факт, что каждая пара обычно располагается симметрично.

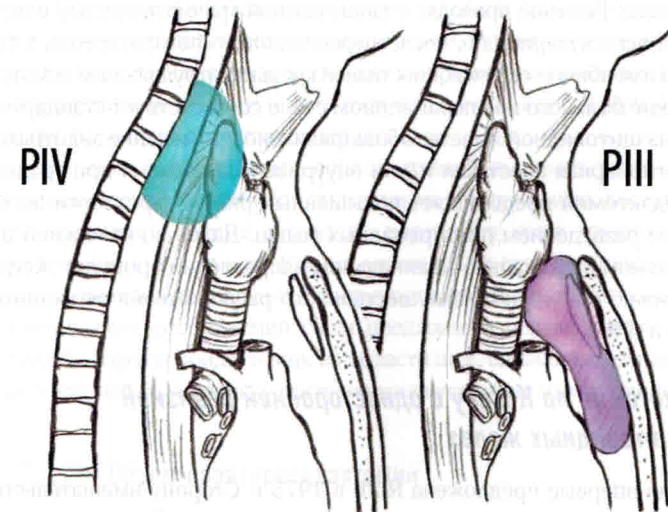


РИС. 7.1. Характерная область локализации третьей и четвертой жаберных дуг

У большинства людей имеется по одной паре верхних и нижних околощитовидных желез. По данным литературы, частота aberrантных околощитовидных желез на аутопсии составляет от 2,5 до 20 %. Причиной появления дополнительных околощитовидных желез, вероятно, является фрагментация основной ткани по пути миграции при эмбриогенезе. Отсутствие околощитовидных желез, встречающееся, по данным аутопсии, у 3 %, бывает в результате нарушения дифференцировки или ранней атрофии околощитовидных желез. Одним из примеров этого является синдром DiGeorge, связанный с аплазией вилочковой железы и отсутствием околощитовидных желез в результате нарушения дифференцировки третьего и четвертого глоточных карманов и проявляющийся неонатальной тетанией, слабостью клеточного иммунитета при сохранном гуморальном.

В большинстве случаев причиной первичного гиперпаратиреоза является солитарная аденома околощитовидной железы (80–90 %). В основном поражается одна железа, лишь в 2–5 % могут наблюдаться двойные аденомы (аденомы двух разных ОЩЖ). Гиперплазия встречается в 10 % случаев первичного гиперпаратиреоза, карцинома — в 0,5–2 %.

Традиционная паратиреоидэктомия (цервикотомия по Кохеру с двусторонней ревизией околощитовидных желез)

Традиционную паратиреоидэктомию проводят с двусторонней ревизией областей преимущественной локализации околощитовидных желез (минимум четырех). Опухоль околощитовидной железы нужно удалять целиком в капсуле, с соблюдением принципа абластичности и с сохранением макроскопически неизмененных околощитовидных желез. Ревизию проводят с минимальной травматичностью с целью снижения риска деваскуляризации, послеоперационного гипопаратиреоза, а также для уменьшения имбибии окружающих тканей кровью, затрудняющей осмотр.

Положение больного на операционном столе соответствует стандартному при операциях на щитовидной железе. Общеизвестно применение эндотрахеального наркоза. Регионарная анестезия и/или внутривенная седация при традиционной паратиреоидэктомии представляет повышенный риск. Разрез кожи по Кохеру, с латеральным разведением претиреоидных мышц. Далее по отведении доли щитовидной железы в медиально-краниальном направлении проводят экстрафасциальную ревизию областей преимущественного расположения околощитовидных желез (PIV) и (PIII).

Цервикотомия по Кохеру с односторонней ревизией околощитовидных желез

Операция впервые предложена Roth в 1975 г. Сторону вмешательства определяли по данным инструментального обследования. При интраоперационном гистологическом исследовании препарат окрашивали суданом черным. В 1984 г.

Tibblin предложил сразу удалять увеличенную околощитовидную железу с неизмененной. Оба препарата окрашивали жировым красным O (oil red O). Сравнение в каждой из желез разность степени внутриклеточного насыщения липидами, предполагали солитарный характер неоплазии околощитовидной железы.

Малотравматичные технологии хирургии околощитовидных желез

В настоящее время большое распространение получили операции на околощитовидных железах из малых разрезов, длина и число которых определяются технологией. Операцию можно выполнить из одного разреза на коже (MIVAP-технология) или нескольких (VAP-технология).

MIVAP (Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy) впервые предложен Paolo Miccoli в 1998 г. Данный метод позволяет проводить хирургическое лечение в день обращения. Доступ производят из разреза длиной 2–4 см, на уровне яремной вырезки. Операцию выполняют под контролем видеоэндоскопа. Из этого доступа возможна двусторонняя ревизия околощитовидных желез, но тогда утрачивается основной смысл операции — малотравматичность. Операция проводится без инсуффляции углекислого газа, при помощи специальных инструментов. Продолжительность операции при солитарной паратиреоидэктомии значительно меньше в сравнении с традиционной.

Видеоассистированная паратиреоидэктомия с инсуффляцией углекислого газа

Собственно эндоскопическая паратиреоидэктомия проводится при помощи четырех троакаров и инсуффляции углекислого газа. Тупым и частично острым путем достигают подплатизменного пространства. Далее из срединной линии раздвигают претиреоидные мышцы и мобилизуют щитовидную железу. Таким образом возможно проведение двусторонней ревизии.

При дорсальном расположении околощитовидных желез возможно проведение эндоскопической паратиреоидэктомии из латерального доступа. Используются три троакара, которые вводят по переднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы. После инсуффляции углекислого газа становится доступной односторонняя ревизия дорсальной поверхности щитовидной железы.

Из косметических соображений были предложены подмышечный и передний грудной способы паратиреоидэктомии из области шеи, однако последние не получили большого признания, поскольку доступна исключительно односторонняя ревизия.

7.2.1.2. Объем паратиреоидэктомии

В нашей клинике объем хирургического вмешательства при первичном гиперпаратиреозе подразделяем следующим образом.

1. Солитарная паратиреоидэктомия. Удаление одиночного новообразования околощитовидной железы (левосторонняя/правосторонняя нижняя/верхняя паратиреоидэктомия).
2. Множественная паратиреоидэктомия:
 - гемипаратиреоидэктомия (удаление двух ОЩЖ на ипсилатеральной стороне);
 - нижняя или верхняя паратиреоидэктомия (удаление двух ОЩЖ, происходящих из PIII или PIV);
 - субтотальная паратиреоидэктомия (удаление трех ОЩЖ и резекция четвертой);
 - тотальная паратиреоидэктомия (удаление четырех ОЩЖ);
 - тотальная паратиреоидэктомия с аутопересадкой одной ОЩЖ;
 - удаление aberrантной ОЩЖ с указанием локализации [удаление дополнительной(-ых) ОЩЖ при выявлении более четырех].
3. Сочетанные операции:
 - паратиреоидэктомия с резекцией щитовидной железы;
 - паратиреоидэктомия с тимэктомией;
 - паратиреоидэктомия с холецистэктомией и т. д.

Оперативное лечение показано всем пациентам с первичным гиперпаратиреозом. Паратиреоидэктомия в ходе двусторонней ревизии околощитовидных желез успешна у 95 % пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Осложнения развиваются в 1–3 % наблюдений. Такие результаты достижимы в специализированных стационарах. Повторные операции по поводу персистенции или рецидива первичного гиперпаратиреоза представляют значительно больший риск интраоперационных осложнений (травма возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз, кровотечение и др.). Более того, возможности выявления околощитовидных желез в рубцовых тканях значительно ниже (50–80 %).

Камнем преткновения в определении объема паратиреоидэктомии является морфологическая структура увеличенной околощитовидной железы. Классическая школа придерживается срочного гистологического исследования. Большинство западных коллег, напротив, ограничиваются срочным интраоперационным анализом иПТГ крови, считая его 50-процентное снижение достоверным признаком удаленной солитарной опухоли.

Срочное морфологическое или гормональное исследование отражает патогенез неоплазии околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе либо по форме, либо по содержанию. Это приемлемо только в рамках принимаемой парадигмы.

История вопроса показывает, что эпидемиология первичного гиперпаратиреоза, клиническая картина и метод определения объема паратиреоидэктомии тесно связаны. Эволюция вопроса в странах Западной Европы и Северной Америки окончилась торжеством малотравматичных вмешательств у пациентов на доклинической стадии заболевания. Этим успехам можно только порадоваться, однако что дальше?

Очевидно, необходим дальнейший шаг по пути легитимизации односторонней паратиреоидэктомии у пациентов, имеющих только лабораторные признаки первичного гиперпаратиреоза. Важно, чтобы такая тактика стала одним из этапов лечения. Малотравматичность, органопротективность, краткосрочный период активного медицинского наблюдения окажутся более рентабельными, чем чрезмерный объем профилактической субтотальной паратиреоидэктомии.

Есть и противоположная ситуация, когда доклиническая диагностика первичного гиперпаратиреоза не является доктриной. В такой ситуации чрезмерный объем паратиреоидэктомии у пациентов с доклинической стадией первичного гиперпаратиреоза вовсе не обсуждается по причине отсутствия таких пациентов в принципе. Это оборотная сторона медали, в отличие от западной, которая, по нашему мнению, тоже неприемлема.

Страны, находящиеся на пороге «эпидемии» первичного гиперпаратиреоза, будут вынуждены пройти западный тернистый путь. Чрезвычайно важно не повторить его полностью, а имеющийся опыт максимально адаптировать для местных особенностей эпидемиологии и клинического течения первичного гиперпаратиреоза.

Краеугольным камнем вновь станет объем паратиреоидэктомии. Поскольку в основе чрезмерной выработки паратиреоидгормона может быть и первичная неоплазия, и нарушение механизмов регуляции секреции и пролиферации паратиреоцитов, а обычно их сочетание, то необходим очередной источник информации о состоянии околощитовидных желез. Им оказалась современная инструментальная топическая диагностика в виде предлагаемого нами «комплексного» УЗИ.

Сочетание последнего со скинтиграфией позволяет определять околощитовидные железы по разносторонним критериям (объем очага и его гормональная активность). Основная цель «комплексного» УЗИ — выявление солитарной опухоли околощитовидной железы у максимального числа пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Неспецифичность инструментальной диагностики нивелируется дифференциальной диагностикой заболевания, а возможность выполнения исследования до операции открывает пути к более точной дифференциальной диагностике при подозрении на множественность поражения.

Таким образом, инструментальная топическая диагностика, по нашему мнению, является не очередным «балластом» в арсенале хирурга, а важнейшим промежуточным звеном в определении объема паратиреоидэктомии.

7.2.1.3. Интраоперационная ревизия околощитовидных желез

Верхние (PIV) околощитовидные железы в большинстве наблюдений располагаются в ортотопическом положении. Для их обнаружения существует три основных анатомических ориентира: возвратный гортанный нерв, нижний рог щитовидного хряща и краниальная ветвь нижней щитовидной артерии.

Если железу не обнаруживают вблизи хирургической капсулы щитовидной железы, то поиск следует продолжить на область пищевода, на его дорсальную поверхность. Чем ниже, тем дорсальнее будут расположены околощитовидные железы, произошедшие из четвертой жаберной дуги (клинический пример 7.1).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 7.1

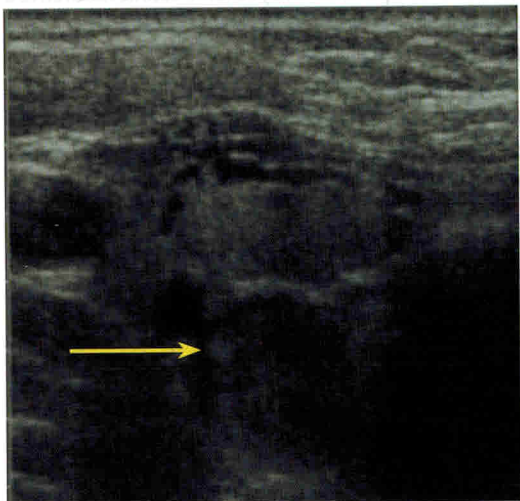


РИС. 7.2. Эхограмма. Предоперационное ультразвуковое исследование. Гипозоногенное образование левой доли. Опухоль левой околощитовидной железы (?)

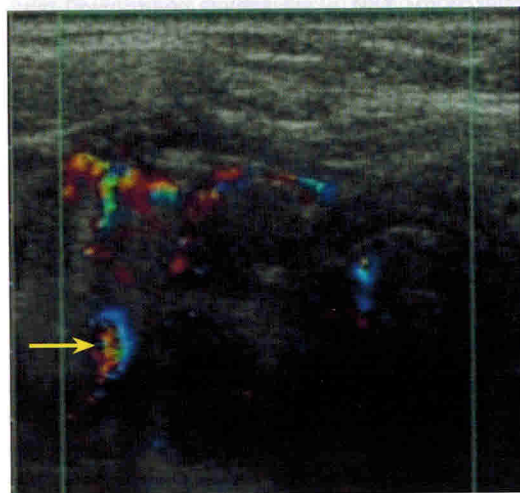


РИС. 7.3. Эхограмма. Предоперационное ультразвуковое исследование. Опухоль левой околощитовидной железы (?). Гипозоногенное округлое образование нечетко дифференцируется от ткани щитовидной железы. Кровоток преимущественно по периферии (полярная направленность сосуда)

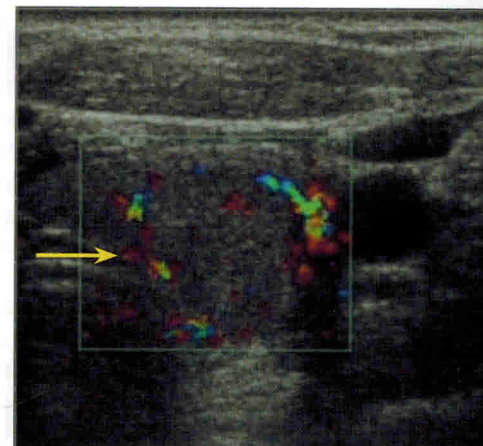


РИС. 7.4. Эхограмма. Предоперационное ультразвуковое исследование. Опухоль правой доли щитовидной железы. Отмечен перинодулярный кровоток

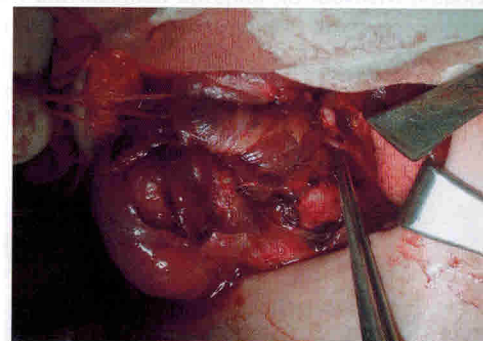


РИС. 7.5. Операционная рана. Левая доля щитовидной железы отведена медиально. Новообразование околощитовидной железы визуально не определяется

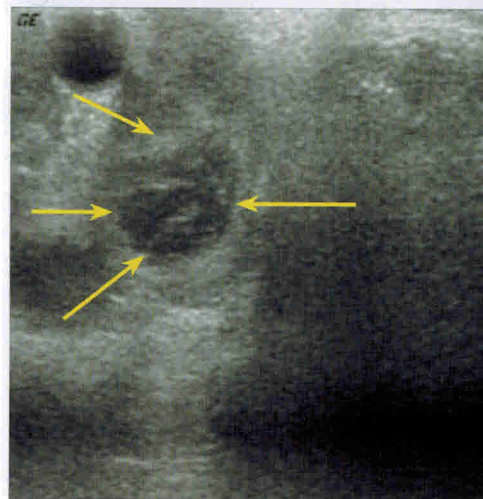


РИС. 7.6. Эхограмма. Интраоперационное ультразвуковое исследование. Доля щитовидной железы отведена медиально. Гипозоногенное объемное образование определяется между трахеей и сонной артерией. Футляр общей сонной артерии и яремной вены оттеснен латерально

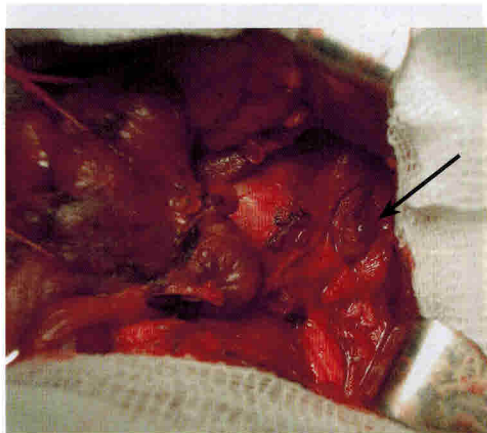


РИС. 7.7. Операционная рана. На основании интраоперационного ультразвукового исследования исключена тиреоидная эктопия околощитовидной железы и заподозрена локализация вне футляра сонной артерии. Ревизия клетчаточного пространства трахеопищеводной борозды. Дорсальнее возвратного гортанного нерва паразофагеально выявлен полюс новообразования околощитовидной железы

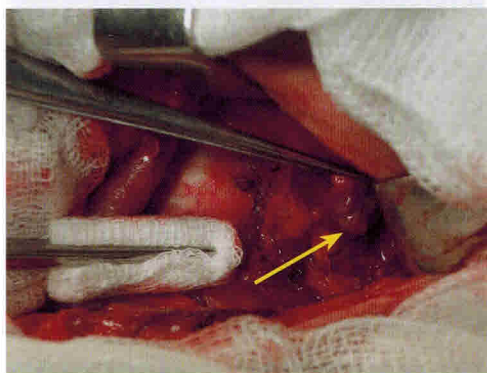


РИС. 7.8. Операционная рана. Выполнена тиреоидэктомия. Выделено новообразование околощитовидной железы из ретротрахеальной области



РИС. 7.9. Макропрепарат околощитовидной железы. При плановом гистологическом исследовании № 9844/38602-08(7) картина трабекулярной аденомы правой нижней околощитовидной железы с формированием кисты

Ситуация, при которой не удается обнаружить ни нормальной, ни патологически измененной железы (PIV), свидетельствует о том, что поиск следует продолжить в области характерной эктопии (PIV), а именно: субвисцерально (под хирургической капсулой щитовидной железы), паратиреоидно (вдающаяся в собственную капсулу щитовидной железы) и интрапаренхиматозно (под собственной капсулой, в толще ткани щитовидной железы). В ходе ревизии особое внимание следует уделить верхнему полюсу щитовидной железы, особенно дорсальной поверхности, для чего может потребоваться его полная мобилизация. В случае безуспешности поиск PIV целесообразно прекратить и переходить к паре PIII.

Поиск PIII начинают с дорсальной поверхности щитовидной железы, от уровня нижней щитовидной артерии, с осмотром всего нижнего полюса. В случае невыявления PIII дальнейшую ревизию распространяют на тиротимическую связку. Около 25 % околощитовидных желез располагаются в тиротимической связке или на уровне верхних рогов вилочковой железы. Область расположения PIII более обширна. Поиск проводят от нижней щитовидной артерии до нижнего полюса щитовидной железы и далее вдоль тиротимической связки. PIII практически никогда не смещаются в дорсальном направлении. Наиболее излюбленной областью для миграции является переднее средостение. Чем ниже PIII, тем фронтальнее они смещаются (клинический пример 7.2).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 7.2

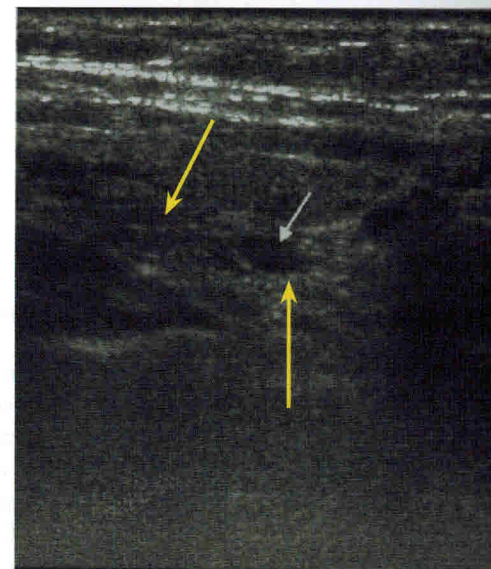


РИС. 7.10. Эхограмма. «Обзорное» ультразвуковое исследование (серийный режим). Пациентка Р., 67 лет. Выявлено две гипоэхогенные структуры по заднему контуру правой доли щитовидной железы (околощитовидные железы нормальных размеров)