

# Результаты тотальной паратиреоидэктомии при вторичном гиперпаратиреозе: обзор литературы

✉ А.А. Щеголев, Л.А. Крамарова, А.А. Ларин

*Кафедра хирургических болезней № 2 Педиатрического факультета  
Российского национального исследовательского медицинского  
университета им. Н.И. Пирогова, Москва*

Статья посвящена обзору литературы по вопросам патогенеза, клинической картины и подхода к лечению вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося как следствие терминальной стадии хронической болезни почек. Представлены современные сведения о вариантах хирургических вмешательств при указанной патологии. На основании проанализированных данных сформулирован вывод об актуальности изучения отдаленных результатов хирургического лечения и их зависимости от выбора объема оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена.

**Хроническая почечная недостаточность (ХПН)** — симптомокомплекс, обусловленный прогрессирующей утратой массы действующей паренхимы почки. В терминальной стадии ХПН, характеризующейся **скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)** менее 15 мл/мин, эффективна только **заместительная почечная терапия (ЗПТ)** с помощью программного гемодиализа, постоянного перитонеального диализа или трансплантация почки. За последние 5 лет число больных, находящихся на ЗПТ, увеличилось более чем на 25% [1]. Ежегодный прирост числа таких пациентов в РФ превышает общемировые темпы и в среднем составляет 10,5%. Популяция больных, получающих ЗПТ в России, увеличилась с 500 000 в 1990 г. до почти 2 млн. в 2010 г. [2]. Средний возраст больных, получающих ЗПТ, составляет 47 лет [3]. Несмотря на увеличение продолжительности жизни больных с ХПН, возрастающую доступность ЗПТ, ее относительный прогресс не приносит удовлетворения в целом, что в первую очередь связано с качеством жизни

пациентов, развитием осложнений и сохраняющейся высокой смертностью [4].

К наиболее распространенным и клинически значимым осложнениям хронической болезни почек относятся нарушения фосфорно-кальциевого обмена, дисфункция паращитовидных желез (с развитием **вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ)**), дальнейшие костные изменения, именуемые почечной остеодистрофией, а также внескелетная кальцификация сосудов, клапанов сердца, мягких тканей и кальцификация.

Распространенность ВГПТ среди взрослого населения менялась на протяжении последних десятилетий. Если раньше она достигала 60–67%, то в последнее десятилетие снизилась до 25–30% [5, 6]. Также необходимо отметить, что механизм развития ВГПТ запускается еще на преддиализной стадии, когда СКФ снижается менее 60 мл/мин, в результате чего пациент уже к началу ЗПТ может страдать от ВГПТ и иметь высокий уровень **паратиреоидного гормона (ПТГ)**.

В патогенезе ВГПТ можно выделить несколько звеньев: увеличение уровня фос-

*Контактная информация:* Ларин Александр Александрович, alarin@mb-group.ru

фора крови, возникающее вследствие снижения фосфорэксcretирующей функции почек и вызывающее уменьшение уровня ионизированного кальция плазмы крови, уменьшение синтеза и активности кальцитриола, снижение чувствительности параситовидных желез к действию кальцитриола и кальция, развитие резистентности органов-мишеней к действию ПТГ [7].

Клинические проявления ВГПТ, как правило, изначально не выражены и обнаруживаются при далеко зашедшем диффузном остеоите или значительном повышении уровня фосфора и кальция крови. Симптомами ВГПТ являются: боли в костях, проксимальная миопатия, патологические переломы, кожный зуд, метастатическая кальцификация с отложениями солей кальция в мягкие ткани, стенки сосудов, сердца и другие органы [8]. Боли в костях не имеют четкой корреляционной связи с рентгенологической картиной, локализируются главным образом в поясничном отделе позвоночника, ребрах, бедренных костях и голених. Другим симптомом почечных остеопатий являются деформации скелета, обусловленные остеомаляцией или переломами костей. Последние весьма характерны для ренальных остеопатий. Чаще всего возникают компрессионные переломы тел позвонков, переломы ребер и трубчатых костей. Также к числу клинических проявлений ВГПТ относятся псевдоподагра и периаитрит; при этом приступы болей в суставах связаны с отложением фосфатов кальция.

Кальцифилаксия клинически проявляется прогрессирующими ишемическими язвами конечностей, ягодиц и бедер, сопровождающимися сильными болями, синдромом Рейно. Рентгенологически при этом обнаруживается кальцификация меди артерий среднего и крупного калибра. Кальцификация легких приводит к снижению легочной функции, легочному фиброзу, легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка и застойной сердечной недостаточности по большому кругу кровообращения. Кальцификация миокарда, коронарных артерий и клапанов

сердца также приводит к застойной сердечной недостаточности, нарушениям ритма сердца, ишемической болезни сердца, напрямую увеличивая риск сердечно-сосудистых осложнений, в том числе летальных [9]. Кальцификация в конъюнктиве глаз может приводить к видимому воспалению и локальному раздражению, так называемому синдрому красных глаз при уремии. Ярким клиническим проявлением ВГПТ также является изнуряющий кожный зуд, вызываемый отложением кристаллов кальция. Сам ПТГ, уровень которого в крови может превышать нормальные значения в сотни раз, в такой концентрации оказывает прямое токсическое действие, что дополняет симптомокомплекс ВГПТ периферической невропатией, энцефалопатией, кардиомиопатией, эрозивно-язвенным поражением желудка и кишечника, импотенцией.

Своевременная диагностика и активная терапия ВГПТ позволяют предотвратить инвалидизацию больных, улучшить качество жизни и отдаленные результаты диализного лечения. Согласно клиническим рекомендациям NKF-KDOQI (The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), главной целью терапии является достижение целевых уровней основных показателей фосфорно-кальциевого обмена: уровня ПТГ 150–300 пг/мл, скорректированного общего кальция 2,1–2,37 ммоль/л, фосфора 1,13–1,78 ммоль/л и кальциево-фосфорного произведения  $<4,44 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$  [6].

Коррекция расстройств фосфорно-кальциевого обмена при ВГПТ основана в первую очередь на снижении поступления фосфатов пищи (диета), применении фосфатсвязывающих препаратов, активных форм витамина D (кальцитриол и альфа-кальцидол), интенсификации выведения фосфатов из организма за счет более интенсивного диализа, а также применения кальцимитетиков, взаимодействующих с кальцийчувствительными рецепторами на поверхности паратиреоидных клеток, снижающих их порог чувствительности к

внечелочному кальцию и подавляющих секрецию ПТГ. Однако со временем нарушения фосфорно-кальциевого обмена прогрессируют и формируется когорта пациентов, резистентных к консервативному лечению [9].

Наиболее эффективным методом лечения с точки зрения снижения уровня ПТГ, общего кальция, восстановления минеральной плотности костей является **паратиреоидэктомия** (ПТЭ). Необходимость в ПТЭ возникает у 40% пациентов, находящихся на гемодиализе, в зависимости от длительности уремии [10]. Операция является эффективным методом лечения тяжелого ВГПТ, однако в 3–4% случаев наблюдаются осложнения, а в 10–83% случаев ВГПТ рецидивирует [6, 11, 12].

На данный момент отсутствуют абсолютные биохимические критерии, по которым можно было бы определить, когда медикаментозная терапия ВГПТ становится неэффективной и необходимо прибегнуть к оперативному лечению. Тем не менее согласно клиническим рекомендациям NKF-KDOQI показаниями к ПТЭ являются: повышение уровня ПТГ более 800 пг/мл (условно), резистентность уровня ПТГ крови к медикаментозной терапии кальцимитетиками, гиперкальциемия или гиперфосфатемия, резистентная к терапии, непереносимость кальцимитетиков, повышение кальциево-фосфорного произведения более  $5,5 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$ , прогрессирующая эктопическая кальцификация, прогрессирующая почечная остеодистрофия, кальцифилаксия, мучительный кожный зуд, не поддающийся диализной и медикаментозной терапии, выраженная гиперплазия паращитовидных желез [11].

Современное оперативное лечение ВГПТ сводится к субтотальной ПТЭ, тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией ткани паращитовидных желез или без нее. Все эти методики могут привести к удовлетворительным результатам, и ни одна из них, вероятно, не обеспечивает наилучших. Частота персистенции и рецидива ВГПТ при проведении субтотальной ПТЭ

и тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией существенно не различается [13]. Однако исследования, сравнивающие между собой эффективность этих оперативных методик, отсутствуют. Всё же в настоящий момент субтотальную резекцию паращитовидных желез, при которой остается наименее измененная половина, выполняют редко в связи с тяжестью повторных операций в случае рецидива ВГПТ.

Методика тотальной ПТЭ заключается в тщательном выделении и удалении всех паращитовидных желез. Назначение препаратов кальция и витамина D у больных гипопаратиреозом в послеоперационном периоде предотвращает развитие опасных для жизни гипокальциемии и тетанических судорог, но не приводит к полному восстановлению фосфорно-кальциевого гомеостаза. При этом вследствие дальнейшего отсутствия в организме ПТГ у пациентов развивается адинамическая болезнь кости. Этот синдром характеризуется дефектом формирования и минерализации костного матрикса, увеличением толщины остеоида, уменьшением числа остеобластов и остеокластов на поверхности кости, при этом кость не в состоянии ассимилировать кальций. Клиническая картина адинамической болезни кости характеризуется гиперкальциемией, метастатической кальцификацией и частыми переломами [14, 15].

В некоторых случаях выполняют тотальную ПТЭ с использованием криоконсервации удаленных паращитовидных желез. При необходимости возможно размораживание биологического материала с последующей отсроченной аутотрансплантацией. Недостатками метода являются его высокая стоимость, а также возможность повреждения биологического материала.

Широкое внедрение одномоментной аутотрансплантации паращитовидных желез при ПТЭ в клиническую практику является достижением в области эндокринной хирургии с точки зрения сохранения паратиреоидного гомеостаза [16]. После проведения ПТЭ с аутотрансплантацией происходит активное восстановление

костной ткани, при котором наблюдается повышение уровня щелочной фосфатазы относительно исходного [6]. Около 100 лет назад W. Halsted впервые указал на возможность аутологичной пересадки паратиреоидной ткани под апоневроз прямой мышцы живота и сохранения ее жизнеспособности у собак [17]. Несмотря на достаточно продолжительный период изучения аутотрансплантации парашитовидных желез, только экспериментально-клинические исследования последних 20 лет доказали возможность эффективного функционирования паратиреоидного трансплантата. S.A. Wells et al. на большом количестве пациентов, оперированных по поводу гиперпаратиреоза, и на основании клинико-лабораторных критериев смогли убедительно подтвердить выживаемость имплантированного в мышцу предплечья трансплантата в 93% случаев, что оказало существенное влияние на возрастание интереса хирургов и эндокринологов к возможности аутотрансплантации парашитовидных желез [12, 18].

Наиболее часто используемая методика аутотрансплантации гиперплазированной ткани была описана S.A. Wells et al. [18]. Паратиреоидную ткань нарезали в виде тонких (1 мм) пластин или кубиков (1 × 1 × 2 мм) и в количестве 10–20 фрагментов помещали в отдельные “карманы” плечелучевой мышцы, которые ушивали нерассасывающейся нитью или клипсами с целью последующей визуализации места имплантации. Однако данный способ технически очень сложен, не гарантирует приживления и нормального функционирования размельченной ткани железы на новом месте. Кроме того, в тех случаях, когда авторам удавалось добиться функционирования железы, оно было кратковременным и по срокам не превышало 1,5–2 мес, так как сопровождалось интенсивными процессами замещения трансплантата соединительной тканью.

Существует также методика аутотрансплантации, при которой наименее визуально измененный фрагмент парашитовидной железы маркируют танталовой скрепкой и имплантируют в мышцу (грудино-клю-

очно-сосцевидную, мышцы предплечья и т.д.). При этом маркировка аутотрансплантата облегчает его дальнейшую топическую диагностику и определение степени гипертрофии при проведении ультразвукового исследования. С целью предотвращения повторных операций на шее и для лучшего мониторинга за функцией трансплантата пациентам с ВГПТ аутотрансплантация парашитовидной железы чаще всего выполняется в мышцу предплечья [12].

Таким образом, несмотря на большое число методик трансплантации парашитовидных желез, в настоящее время в литературе не описано способов, гарантирующих приживление трансплантата и его достаточную функциональную активность на новом месте.

Единых четких критериев оценки функции аутотрансплантата фрагмента парашитовидной железы при ПТЭ в настоящий момент не разработано вследствие недостаточности количества исследований в данной области. Объективным критерием функционирования трансплантата может быть проведение сравнительного анализа между уровнями сывороточного ПТГ на предплечье с трансплантатом и без него, при этом градиент концентрации в 1,5 раза и более свидетельствует об удовлетворительной функции пересаженной паратиреоидной ткани [19, 20]. Положительный эффект при пересадке гиперплазированной паратиреоидной ткани наблюдается в 55–100% случаев [20]. M. Sierra et al. в 83% случаев (у 10 из 12 пациентов) подтвердили секреторную активность трансплантата путем измерения концентрации ПТГ [21]. В сообщении M.A. Skinner et al. у 26 из 32 детей, которым осуществлялась аутотрансплантация парашитовидной железы на предплечье, более высокие показатели сывороточного ПТГ наблюдались на предплечье с трансплантатом, при этом градиент концентрации более 1,5 был отмечен в 20 случаях (91%) [22].

В настоящее время многие авторы уделяют пристальное внимание изучению сроков начала функционирования паратиреоидно-

го трансплантата. По данным Н. Funahashi et al., достижение исходных показателей ПТГ в сыворотке крови реципиентов наблюдалось через 2 нед после аутоотрансплантации нормальной паратиреоидной ткани. Через 3 нед после трансплантации гиперплазированных паращитовидных желез наблюдалось незначительное повышение градиента концентрации ПТГ, однако его нормальные показатели были достигнуты в сроки 12–18 нед после пересадки [23].

Залогом успешной трансплантации любой ткани является адекватное кровоснабжение трансплантата. Наблюдаемая после аутоотрансплантации паращитовидных желез компенсация кальциевого гомеостаза обусловлена реваскуляризацией и реиннервацией паратиреоидной ткани [24]. Предположительно, пересаженный аутоотрансплантат стимулирует процессы неоангиогенеза в окружающих его тканях с формированием новой капиллярной сети.

Критериями ремиссии ВГПТ после хирургического вмешательства являются: ПТГ <300 пг/мл (KDOQI, 2003), кальциево-фосфорное произведение <4,4 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> (KDOQI, 2003), общий кальций <2,4 ммоль/л, фосфор <1,78 ммоль/л, отсутствие гиперплазии паращитовидных желез, уменьшение жалоб, улучшение самочувствия. Критериями рецидивирования ВГПТ считаются: ПТГ >300 пг/мл (KDOQI, 2009), общий кальций <2,15 ммоль/л (ложный рецидив) или >2,5 ммоль/л (истинный рецидив).

Основной причиной персистенции ВГПТ является неполное удаление типично расположенных или дополнительных паращитовидных желез, основной причиной рецидивирования заболевания – гиперплазия остатка или аутоотрансплантата

паращитовидных желез. Аутоотрансплантация гиперплазированных паращитовидных желез у 7–30% пациентов приводила к рецидиву гиперпаратиреоза [24]. Анализ рядом авторов безрецидивной выживаемости пациентов после проведения ПТЭ показал, что у 25% пациентов рецидив ВГПТ наступает в течение 1 года, у 50% – в течение 3,6 года [6]. Персистенция и рецидив ВГПТ не зависят от исходных величин ПТГ и длительности гемодиализа. Также выявлено, что при рецидиве после хирургического вмешательства заболевание имеет более мягкое течение. В литературе отмечаются единичные сообщения о повторных оперативных вмешательствах на гиперплазированном аутоотрансплантате паращитовидных желез в случае рецидива ВГПТ [12].

Несмотря на доказанную эффективность тотальной ПТЭ с аутоотрансплантацией паращитовидных желез, до настоящего времени не проанализировано поведение аутоотрансплантата, степень его функционирования, а также рекомендации при необходимости повторных оперативных вмешательств на аутоотрансплантате. С целью улучшения результатов аутоотрансплантации необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на разработку новых хирургических подходов и методов оценки функции паращитовидных желез. Для наиболее глубокого молекулярного понимания основ аутоотрансплантации паращитовидных желез требуется изучение особенностей реваскуляризации, реиннервации и функционирования реимплантированной паратиреоидной ткани.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте  
[www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

## Complete Parathyroidectomy in Patients with Secondary Hyperparathyroidism: Literature Review

A.A. Schegolev, L.A. Kramarova, and A.A. Larin

The study deals with pathogenesis, clinical presentation, and treatment of secondary hyperparathyroidism as a result of end stage renal disease. Surgical options for patients with secondary hyperparathyroidism are presented. Analyzed data show that long-term results of surgery should be assessed and they depend on the extent of operation.

*Key words:* chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, calcium and phosphorus metabolism.