

**Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Кемеровская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Лямина Лилия Геннадьевна**

**ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИЯ У ЛИЦ С ДЛИТЕЛЬНЫМ СРОКОМ  
ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.17 – хирургия

**Диссертация**

на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук

**Научный руководитель:**

д-р мед. наук, профессор

Евменова Татьяна

Дмитриевна

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА 1 Вторичный гиперпаратиреоз у лиц с терминальной хронической почечной недостаточностью (обзор литературы)</b> .....	10
1.1 Эмбриогенез, анатомия и физиология околощитовидных желез....	10
1.2 Патогенез вторичного гиперпаратиреоза.....	12
1.3 Частота и распространенность вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных.....	15
1.4 Клинические проявления вторичного гиперпаратиреоза.....	16
1.5 Консервативное лечение вторичного гиперпаратиреоза.....	18
1.6 Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза.....	21
<b>ГЛАВА 2 Материал и методы исследования</b> .....	27
2.1 Дизайн исследования.....	27
2.2 Методы исследования больных с вторичным гиперпаратиреозом.	33
2.3 Материал исследования (общая характеристика больных с вторичным гиперпаратиреозом).....	35
2.4 Оперативное лечение.....	38
2.5 Статистическая обработка полученных данных.....	39
<b>ГЛАВА 3 Результаты собственных исследований</b> .....	42
3.1 Клинические проявления вторичного гиперпаратиреоза у исследуемых больных.....	42
3.2 Результаты инструментальных методов исследования.....	45
3.3 Показания к паратиреоидэктомии.....	52
3.4 Лабораторные показатели до и в ранние сроки после операции.....	52

3.5 Результаты патогистологического исследования околощитовидных желез. Паратиреоматоз.....	54
3.6 Сравнение полученных результатов до и в ранние сроки после операции .....	58
3.7 Послеоперационная гипокальциемия .....	61
3.8 Отдаленные результаты хирургического лечения больных с вторичным гиперпаратиреозом.....	68
3.9 Группа больных после тотальной паратиреоидэктомии и аллотрансплантации кадаверных почек .....	71
3.10 Комплексная оценка состояния больных до и в разные сроки после тотальной паратиреоидэктомии.....	76
<b>ГЛАВА 4 Обсуждение полученных результатов исследования .....</b>	<b>87</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>96</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>98</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>99</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>100</b>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АТП	Аллотрансплантация почки
АД	Артериальное давление
ВГПТ	Вторичный гиперпаратиреоз
ЗПТ	Заместительная почечная терапия
ИТЭ	Инъекционная терапия этанолом
КОС	Кислотно-основной состав
КОКБ	Кемеровская областная клиническая больница
КТ-денситометрия	Компьютерная денситометрия
ОЩЖ	Околощитовидные железы
ПТГ (и-ПТГ)	Паратиреоидный гормон (интактный – паратгормон)
ПТЭ	Паратиреоидэктомия
ТПТЭ	Тотальная паратиреоидэктомия
ТПТЭ с АТ	Тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХПН (ТХПН)	Хроническая почечная недостаточность (терминальная хроническая почечная недостаточность)
ЦЛД	Центральная шейная лимфодиссекция
ЩЖ	Щитовидная железа
ЭКГ	Электрокардиография

Эхо-КГ	Эхо-кардиография
Ca <sub>общ.</sub>	Кальций общий
Ca <sup>2+</sup>	Кальций ионизированный
Ca x P	Фосфорно-кальциевое произведение
CaSR	Кальций - чувствительный рецептор
Нб	Гемоглобин
НСV	Гепатит С
НВV	Гепатит В
Р	Фосфор
VDR	Рецептор витамина D

## ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всем мире отмечается увеличение больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), что связано с ростом числа заболеваний почек, диабетической нефропатии [152]. При этом прирост числа больных с терминальной ХПН, получающих лечение регулярным программным гемодиализом в России составляет около 12% в год [8; 9; 63], что превышает среднемировые темпы [12; 48].

В настоящее время уровень развития заместительных методов лечения терминальной стадии хронической болезни почек позволяет продлить жизнь больным на долгие годы. Одним из существенных осложнений, влияющих на качество жизни этих пациентов, является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) [34; 43]. По данным зарубежных источников ВГПТ развивается у 15-75% гемодиализных больных [179; 194; 229; 242]; в отечественной диализной популяции – более чем у 60% пациентов [9; 47]. Вторичный гиперпаратиреоз приводит к тяжелой ренальной остеодистрофии, кальцификации мягких тканей и сосудов, подавлению эритропоэза, кожному зуду, артериальной гипертензии, что не только резко ухудшает качество жизни данной категории больных, но и укорачивает ее продолжительность.

Классическая медикаментозная терапия ВГПТ синтетическими аналогами витамина D и фосфатбиндерами у подавляющего большинства больных (более чем в 90%) не обеспечивает нормализацию важнейших показателей, ассоциированных с данной патологией: уровней и-ПТГ, кальция, фосфора и фосфорно-кальциевого произведения [12; 58; 99; 190]. Даже прием современного кальцимиметика цинакальцета для профилактики и лечения ВГПТ не обеспечивает положительную динамику у 1/3 больных [23; 159]. По данным Евменовой Т.Д. с соавт. (2012) это, прежде всего, касается больных, «перешагнувших» так называемую «точку невозврата», у которых

околощитовидные железы (ОЩЖ) подверглись аденоматозной трансформации. Единственным способом эффективной помощи этой категории больных является паратиреоидэктомия (ПТЭ).

Общепринятыми видами ПТЭ являются: субтотальная ПТЭ; тотальная паратиреоидэктомия (ТПТЭ) и тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией (ТПТЭ с АТ) части одной из менее измененных околощитовидных желез.

Логично предположить, что при оставлении или аутотрансплантации части ОЩЖ у этих больных весьма вероятен рецидив ВГПТ, поскольку у них сохраняются как «субстрат» заболевания, так и условия, в которых оно развивается (Евменова Т. Д. с соавт. 2011). Подтверждением этому могут служить работы Егштян Л. В. и Schneider R. et al, в которых частота рецидива при субтотальной ПТЭ и ТПТЭ с АТ составила 50; 37,5% и 9,5; 5,4% соответственно [24; 138].

В то же время выполнение ТПТЭ чревато развитием такого осложнения как синдром «голодной кости», который в тяжелых случаях проявляется тетанией, нарушением сердечного ритма, кишечной непроходимостью и внезапной смертью [193; 208]. Тотальную паратиреоидэктомию не рекомендуют выполнять пациентам, находящимся в листе ожидания аллотрансплантации почки (АТП) из-за опасности развития тяжелой гипокальциемии [170].

Поэтому вопрос о той или иной методике оперативного вмешательства и ее эффективности, особенно в случаях тяжелого ВГПТ, продолжает обсуждаться. К тому же в отечественной и зарубежной литературе мы не нашли работ, отражающих результаты оперативного лечения ВГПТ у больных с длительным диализным стажем (семь и более лет), равно как и больных, сроки наблюдения за которыми в послеоперационном периоде привысили пять – шесть лет.

Таким образом, нерешенность вопроса о выборе оптимального вида паратиреоидэктомии у больных с длительным сроком диализной терапии и

неизученность отдаленных результатов хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у этой категории больных легли в основу настоящего исследования.

**Цель исследования:** улучшить результаты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью при длительном программном гемодиализе путем оптимизации хирургической тактики.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту основных клинических и лабораторных проявлений вторичного гиперпаратиреоза при длительных сроках лечения гемодиализом.
2. Изучить морфологическую основу гиперпаратиреоза и его возможных рецидивов после операции.
3. Изучить отдаленные результаты тотальной паратиреоидэктомии.
4. Провести комплексную оценку состояния больных до и после тотальной паратиреоидэктомии, а также показать возможность выполнения аллотрансплантации почки после тотальной паратиреоидэктомии.
5. Доказать целесообразность выполнения тотальной паратиреоидэктомии с центральной диссекцией клетчатки шеи у лиц с длительным сроком заместительной почечной терапии.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. У больных с длительным стажем диализной терапии околощитовидные железы претерпевают аденоматозную трансформацию, что снижает эффективность консервативной терапии вторичного гиперпаратиреоза. Паратиреоидоматоз может служить морфологической основой рецидива вторичного гиперпаратиреоза после тотальной паратиреоидэктомии.

2. Тотальная паратиреоидэктомия в сочетании с центральной диссекцией клетчатки шеи является оптимальным вариантом хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у больных с длительным сроком диализной терапии, позволяющим получить хорошие результаты в отдаленные сроки (6-12 лет) после операции.

### **Научная новизна исследования**

1. Проведен анализ результатов тотальной паратиреоидэктомии при вторичном гиперпаратиреозе у больных, сроки наблюдения за которыми превысили пять лет.
2. Впервые проведена комплексная оценка состояния больных до и после тотальной паратиреоидэктомии.
3. Впервые показано наличие паратиреоматоза как возможной морфологической основы рецидива вторичного гиперпаратиреоза у больных с длительным сроком заместительной почечной терапии.
4. Доказана целесообразность и эффективность выполнения тотальной паратиреоидэктомии в сочетании с центральной диссекцией клетчатки шеи.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Обоснована эффективность и целесообразность выполнения тотальной паратиреоидэктомии в сочетании с центральной диссекцией клетчатки шеи. Применение данного объема операции позволило получить хорошие отдаленные результаты лечения и снизить до минимума рецидив вторичного гиперпаратиреоза.

## **Глава 1. Вторичный гиперпаратиреоз у лиц с терминальной хронической почечной недостаточностью (обзор литературы)**

### ***1.1 Эмбриогенез, анатомия и физиология околощитовидных желез***

Околощитовидные железы (ОЩЖ) относятся к железам внутренней секреции и вырабатывают паратиреоидный гормон (ПТГ), который является основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена.

Околощитовидные железы, как щитовидная (ЩЖ) и вилочковая, развиваются из третьего и четвертого глоточных карманов [3]. Иногда ОЩЖ бывают полностью погружены в толщу ЩЖ или вместе с тимусом могут опускаться в каудальном направлении. Таким образом, ОЩЖ могут располагаться от подъязычной кости и угла нижней челюсти до органов средостения и диафрагмы. Данные расположения обусловлены общностью их эмбриогенеза [128].

Число ОЩЖ может варьировать от 4 до 12. По многочисленным результатам аутопсий установлено, что почти в 97% случаев у человека выявляются четыре ОЩЖ (верхние и нижние), в 2,5-13% случаев найдены пять и более желез, в 3% - менее четырех [70; 125; 257].

В 80% наблюдений верхние ОЩЖ чаще всего расположены на задней поверхности ЩЖ с двух сторон, в области перекрещивания возвратного нерва и нижней щитовидной артерии [70]. В 15% случаев они локализованы в трахеопищеводной борозде на уровне средней или нижней трети доли ЩЖ. Реже верхние ОЩЖ могут располагаться в толще ткани ЩЖ, за глоткой или за пищеводом.

Нижние ОЩЖ в 50% наблюдений обнаруживаются на задней или латеральной поверхности нижней трети долей ЩЖ, в 30% - они располагаются в

зоне между ключицей и нижней границей ЩЖ, в 10% - могут обнаруживаться в толще ткани тимуса [28].

Размеры неизмененных ОЩЖ варьируют от 4-6 мм в длину и 3-4 мм в ширину. Вес желез составляет 10-70 мг, в среднем 40 мг. Кровоснабжаются они из нижних и верхних щитовидных артерий.

В норме система регуляции гомеостаза кальция состоит из двух цепей, работающих по принципу отрицательной обратной связи. Первая, внутренняя цепь включает ОЩЖ и кости, она регулирует поступление кальция из костной ткани в плазму. Так любое снижение уровня ионизированного кальция в плазме стимулирует секрецию ПТГ, под воздействием которого в костной ткани активизируются остеокласты, что ведет к усилению ее резорбции и таким образом, к поступлению кальция в кровотоки [51].

Вторая, внешняя цепь регуляции гомеостаза кальция включает ОЩЖ, почки и кишечник. При снижении ионизированного кальция в плазме крови, увеличивается секреция ПТГ, под влиянием, которого увеличивается реабсорбция кальция в дистальных извитых канальцах, усиливается синтез кальцитриола и холекальциферола в проксимальных извитых канальцах почек. В результате этого снижается экскреция кальция с мочой, а под влиянием кальцитриола усиливается его абсорбция в тонкой кишке при стимуляции рецепторов витамина D (VDR), и как следствие кальций поступает в кровотоки. Обе цепи регулируют гомеостаз кальция в крови, усиливают резорбцию костной ткани и подавляют секрецию ПТГ околощитовидных желез [45; 64; 78; 107; 224].

Почки играют ведущую роль в поддержании гомеостаза фосфора и его концентрации в крови. Гиперфосфатемия повышает синтез кальцитриола, за счет ингибирования 1-альфа-гидроксилазы и фактора роста фибробластов 23. Кальцитриол способствует усилению абсорбции кальция и фосфора из кишечника и дополнительной их мобилизации из костной ткани [104; 124].

Увеличенное поступление кальция, в свою очередь, замедляет секрецию ПТГ, что сопровождается усилением экскреции кальция с мочой и увеличением

максимальной тубулярной реабсорбции фосфата. Повышение уровня фосфата в крови ведет к транзиторному снижению в плазме крови концентрации кальция. Это стимулирует секрецию ПТГ, который и обеспечивает снижение уровня фосфора в крови.

Исследования Kifor O. et al. и Silver J. et al. (1996) показали, что кальцитриол регулирует функцию ОЦЖ. Ингибируя ген транскрипции ПТГ, тем самым уменьшает пролиферацию клеток ОЦЖ [202; 224]. Кроме этого, кальцитриол может индуцировать апоптоз паратиреоцитов [72].

### ***1.2 Патогенез вторичного гиперпаратиреоза***

Гиперпаратиреоз возникает вследствие повышенной секреции ПТГ в результате первичного поражения ОЦЖ либо на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма различного происхождения [5; 21].

С точки зрения патогенеза гиперпаратиреоза различают:

- первичный – повышение ПТГ в результате развития первичной гиперплазии, аденомы одной или нескольких ОЦЖ [7];
- вторичный – компенсаторное повышение уровня ПТГ в ответ на гипокальциемию;
- третичный – развитие автономной гиперпродукции ПТГ с формированием аденомы на фоне гиперплазии ОЦЖ [30].

При хронической болезни почек (ХБП) прогрессируют нарушения фосфорно-кальциевого обмена, что обусловлено снижением функции почек в результате уменьшения количества действующих нефронов.

Механизм развития ВГПТ очень сложен и до сих пор до конца не изучен. Вторичный гиперпаратиреоз развивается в результате абсолютного дефицита кальцитриола, так как синтез его при ХПН снижается за счет атрофии почечной ткани.

Решающую роль в патогенезе ВГПТ при ХПН играют: гипокальциемия, гиперфосфатемия и низкий уровень кальцитриола [106; 229].

Гипокальциемия возникает по причине недостаточного всасывания кальция в кишечнике, что обусловлено недостаточностью кальцитриола. Гиперфосфатемия вызывает гипокальциемию, так как ионизированный кальций образует с фосфором фосфат кальция (нерастворимый комплекс), что ведет к развитию внескелетной кальцификации и кальцифилаксии, а гипокальциемия приводит к стимуляции продукции ПТГ околощитовидными железами [109; 122; 197].

У половины диализных больных наблюдается повышение фосфора сыворотки крови за счет снижения его реабсорбции [119; 166]. Это связано с тем, что стандартный гемодиализ обеспечивает выведение лишь половины фосфатов, которые поступают с пищей [37].

Гиперфосфатемия играет главную роль в прогрессировании ХПН, развитии ВГПТ и ренальной остеодистрофии [150; 223; 230]. Высокая концентрация фосфатов в крови стимулирует синтез ПТГ [10]. Гиперфосфатемия приводит к снижению кальций-связывающих рецепторов в ОЩЖ и VDR [78; 80; 159] и участвует в механизме возникновения остеопороза, атеросклероза, кальцификации сосудов и мягких тканей. Снижение синтеза активного витамина D и гиперфосфатемия вызывают каскад осложнений, включающих снижение всасывания кальция и увеличение продукции ПТГ [129; 145; 228; 256]. Гиперфосфатемия подавляет действие кальцитриола и непосредственно стимулирует пролиферацию паратиреоцитов [132; 192].

У диализных больных уменьшается количество рецепторов кальцитриола на клетках ОЩЖ. В результате этого, доказано развитие их резистентности к действию кальцитриола, паратиреоциты начинают пролиферировать, что ведет к диффузной и узловой гиперплазии железы [123]. Последняя форма чаще всего невосприимчива к консервативной терапии [180]. В узлах гиперплазии ОЩЖ

отсутствуют рецепторы к кальцитриолу, поэтому нет эффекта при применении активных метаболитов витамина D [105].

Kuji T., Kitamura H. et al. (2000) указывают, что при ВГПТ могут быть выявлены помимо гиперплазии ОЩЖ, аденомы или даже рак одной из желез.

По образному выражению Г. В. Волгиной: «ПТГ является универсальным уремическим токсином, который помимо известных изменений кальциево-фосфорного метаболизма, через кальций-зависимые механизмы оказывает влияние на различные органы, вызывая плеiotропную органную дисфункцию» [14; 16]. Увеличение ПТГ способствует развитию ренальной остеодистрофии, кардиомиопатии, кальцификации миокарда, клапанов сердца и проводящей системы, артериальной гипертензии, внескелетной кальцификации, атеросклероза, васкулопатии и энцефалопатии [6; 76; 83; 84; 85; 96; 97; 160; 163; 199; 243].

Гипертрофия миокарда левого желудочка – самое частое изменение при почечном гиперпаратиреозе, она способствует развитию систолической и диастолической дисфункции [146].

Основное значение в развитии анемии у гемодиализных больных отведено абсолютному или относительному дефициту эндогенного эритропоэтина, за счет развития кальцификации почек с подавлением остаточной продукции эритропоэтина.

Известно, что повышенный уровень ПТГ влияет на все звенья гемопоэза: угнетает эритроидный росток, укорачивает сроки жизни эритроцитов, блокирует агрегацию тромбоцитов, подавляет активность Т-лимфоцитов, снижает образование В-лимфоцитов и выработку иммуноглобулинов [4; 111; 131; 137]. Последнее объясняет роль ВГПТ в снижении работы иммунной системы, тем самым повышение восприимчивости к различным инфекциям [217]. Имеется прямое влияние на костный мозг с развитием фиброза и уменьшением массы эритроидной ткани.

Одним из тяжелых проявлений является артериальная гипертензия, которая может быть обусловлена почечным фактором, так и за счет повышения ПТГ. Последний вызывает увеличение сосудистого тонуса и ригидности сосудов, приводя к тяжелому течению артериальной гипертензии, особенно если учесть, что гладкомышечные клетки сосудов имеют рецепторы к паратгормону [191]. Почечный гиперпаратиреоз оказывает влияние на возникновение кальцификации миокарда, клапанов сердца и проводящей системы, что ведет к ишемии миокарда, недостаточности клапанов и аритмиям [255].

Таким образом, прогрессирующее уменьшение массы действующих нефронов при ХПН вызывает нарушение всех звеньев регуляции фосфорно-кальциевого обмена, что в свою очередь, ведет к развитию тяжелой ренальной остеодистрофии, кальцификации мягких тканей, сердца и сосудов, подавлению эритропоэза, кожного зуда, артериальной гипертензии, энцефалопатии.

### ***1.3 Частота и распространенность вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных***

Вторичный гиперпаратиреоз влияет на качество жизни больных, длительно находящихся на лечении программным гемодиализом, и ведет к их инвалидизации.

Распространенность почечного гиперпаратиреоза среди пациентов с хронической болезнью почек III-V стадий по литературным данным составляет 20-80% [11; 41; 139; 142; 147; 195; 228], а у больных получающих программный гемодиализ – 34% [12].

По разным источникам ВГПТ развивается у 15-75% больных на гемодиализе [65; 179; 194; 242]. По данным биопсии костной ткани, распространенность ВГПТ составляет более 65% [117; 216].

В отечественной диализной популяции это осложнение развивается более чем в 60% случаев [8; 50].

Отделение диализа Кемеровской областной клинической больницы, открытое в 1969г, к моменту написания работы располагало опытом проведения более 300 000 гемодиализов. Согласно ежегодным отчетам отделения гемодиализа за последние 4 года, ВГПТ разной степени тяжести выявлен в 35-65% случаев от общего числа больных с терминальной ХПН, находящихся на программном гемодиализе (отчет центра гемодиализа 2011-2014гг).

#### ***1.4 Клинические проявления вторичного гиперпаратиреоза***

Частота и тяжесть ВГПТ находятся в прямой зависимости от длительности нахождения на гемодиализе [13; 40].

Основными симптомами ВГПТ являются: боли в костях и суставах, деформация скелета, уменьшение роста, патологические переломы, изменение походки, проксимальная миопатия, спонтанные разрывы сухожилий, псевдоподагра и периартрит, артериальная гипертензия, кожный зуд, кальцифилаксия, внескелетная кальцификация (отложение солей кальция в коже, суставах, сосудах и так далее).

Ренальная остеодистрофия – это синдром при ХПН, который проявляется нарушением фосфорно-кальциевого обмена и поражением скелета [26; 103].

Для нее характерны боли в позвоночнике, бедренных и плечевых костях, голенях [19]. Деформация скелета обусловлена остеомалацией и компрессионными переломами, последние чаще всего возникают в телах позвонков, ребрах, трубчатых костях. При фиброзно-кистозном остеоите чаще бывают патологические переломы вследствие развития остеопороза [94; 115; 140; 162; 233]. Известно, что боли в костях возникают за счет изменения структуры кости (развития остеопороза) [207], а боли в мышцах и суставах – из-за отложения кристаллов пирофосфата кальция [69; 77; 102; 214]. У больных с тяжелым ВГПТ может развиваться синдром Саклигера, при котором поражаются верхняя (73%) и нижняя (57%) челюсти с формированием «львиного лица» [71; 116; 164; 213].

За счет повышения уровня ПТГ происходят изменения в структуре коллагена, следовательно, повышается вероятность возникновения разрывов сухожилий [45].

Мучительный кожный зуд является одним из частых симптомов. При терминальной ХПН и ВГПТ происходит снижение функции потовых желез. В сыворотке крови увеличивается содержание алюминия, кальция, магния, фосфатов, нарушается их метаболизм, растет уровень гистамина. В коже также накапливаются алюминий и магний, что ведет к периферической нейропатии и выраженному кожному зуду. При этом антигистаминные препараты неэффективны. При гистологическом исследовании кожи этих больных выявляют гиперплазию тучных клеток и патологическое строение нервных окончаний [18]. Многие авторы показали, что мучительный кожный зуд у больных с ВГПТ после паратиреоидэктомии часто исчезал или значительно уменьшался [24; 40; 45; 55; 200; 205].

Кальцифилаксия проявляется кальцинозом мелких артерий, что ведет к ишемическим некрозам и образованию язв на коже, чаще конечностей и ягодиц [100].

Отложение кальция в стенках артериол может быть в легких, тонкой и толстой кишке, в миокарде [83; 100]. При ВГПТ за счет повышения фосфора и кальция сыворотки крови, а также увеличения их производства, возникает кальцификация коронарных артерий, клапанов сердца и миокарда [25; 74; 84; 97; 168; 241], гипертрофия левого желудочка [68]. По данным Cannata-Andia J.V. et al. кальцификация коронарных артерий выявляется у 41-92% больных с ВГПТ [82].

У диализных больных развивается тяжелая артериальная гипертензия за счет повышения ПТГ в крови. Ряд авторов изучили взаимосвязь уровня фосфора сыворотки крови и артериального давления (АД) и показали, что с увеличением диализного стажа, увеличивается риск гиперфосфатемии, а, следовательно, повышается АД [23; 24].

Одной из основных причин высокой смертности больных с уреимией и ВГПТ являются кардиоваскулярные осложнения, такие как, острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровоснабжения. Частота последних составляет от 40 до 60%, а ежегодная смертность в 35 раз превышает летальность в общей популяции [9; 17; 73; 86; 95].

Внескелетная кальцификация проявляется в виде отложения кальцификатов различных размеров и опухолевидной формы. Они выявляются вблизи суставов, в коже, подкожно-жировой клетчатке и скелетных мышцах, легких, сердце, могут обнаруживаться в конъюнктиве глаз, роговице (кератопатия) [166].

К клиническим проявлениям также относятся: приобретенные иммунодефициты [217], эритропоэтиндефицитная анемия [130].

### ***1.5 Консервативное лечение вторичного гиперпаратиреоза***

Консервативная терапия ВГПТ включает в себя: соблюдение гипофосфатной диеты, применение фосфор-связывающих препаратов, применение метаболитов витамина D и их аналогов, препаратов кальция, кальцитриола и кальцимитетиков [127; 259].

Коррекция гиперфосфатемии – это диетотерапия с ограничением потребления фосфорсодержащих продуктов, такие как (бобовые, соевые, молочные и белковые продукты, яйцо, рыба, печень, овощные смеси, лососевые, вафли, хлеб с отрубями, шоколад, кофе, орехи, пиво, кола). Если на фоне диеты сохраняется гиперфосфатемия и повышенный уровень ПТГ, то назначаются препараты, связывающие фосфаты в кишечнике [15]. К таким препаратам относится карбонат кальция, в 1 грамме которого содержится 400мг элементарного кальция. Карбонат кальция назначают по 1-1,5г три раза в сутки во время еды. Общее поступление кальция не должно превышать 2г в сутки. Лечение должно проводиться под постоянным контролем уровней кальция, фосфора и ПТГ. Дозировка препаратов должна быть уменьшена, если уровень общего

кальция крови составляет более 2,54 ммоль/л, а уровень ПТГ – ниже 150 пг/мл в двух измерениях подряд [32; 170].

Фосфор-связывающие препараты (антациды) применяют только при выраженной гиперфосфатемии ( $>2,26$  ммоль/л), сохраняющейся на фоне лечения препаратами кальция. Использование данной группы препаратов может приводить к алюминиевой интоксикации, при которой происходит накопление алюминия в костной ткани, что приводит к остеомалации [161; 210; 212]. Поэтому лечение антацидами не должно превышать более одного месяца [10]. Препарат севеламер (ренагель) снижает уровень фосфатов только на начальной стадии ХБП [154; 165; 226].

Наиболее широкое применение получили аналог кальцитриола – альфакальцидол [110]. После приема внутрь, последний абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и в печени превращается в кальцитриол [2]. Кальцитриол в свою очередь стимулирует всасывание кальция и фосфора в кишечнике и повышает мобилизацию кальция из костей. Активные метаболиты витамина D устраняют дефицит кальцитриола, разрушая порочный круг развития почечного гиперпаратиреоза, и смягчает клинические проявления, например, уменьшение болей в костях и мышцах [46; 49; 53; 101; 112; 219]. Ряд авторов отмечают, что применение кальцитриола у диализных больных способствует регрессу гипертрофии миокарда, в частности левого желудочка [1; 189].

После открытия кальций-чувствительных рецепторов (CaSR), была создана новая группа препаратов для лечения ВГПТ – кальцимитетики, к которым относятся сенсипар и мимпара [109; 246].

На сегодняшний день большие надежды возлагаются на препарат этой группы – «мимпара». Одно из основных показаний к его применению – это ВГПТ у пациентов с терминальной стадией ХПН, находящихся на гемодиализе.

Имеются материалы о применении кальцимитетика у части пациентов без выраженной ренальной остеодистрофии. Так на фоне лечения отмечено снижение ПТГ более чем на 30% у 80% больных, фосфорно-кальциевого произведения –

более чем на 32% у 97,6% пациентов с ВГПТ [23; 24; 35; 52; 61]. С внедрением в практику цинакальцета стало возможным в некоторых случаях отказаться от проведения ПТЭ у гемодиализных больных [90; 91; 99; 114; 252].

Кальций-чувствительные рецепторы, находящиеся на поверхности главных клеток ОЩЖ, являются основными регуляторами секреции ПТГ [51; 79; 81]. Цинакальцет непосредственно снижает концентрацию ПТГ, повышая чувствительность CaSR на поверхности паратиреоцитов к внеклеточному кальцию. Падение концентрации ПТГ сопровождается снижением содержания кальция в сыворотке крови. «Мимпара» подавляет гиперплазию паратиреоцитов [92; 159; 244], но при тяжелом ВГПТ его прием малоэффективен [13]. Кальцимитетики могут оказывать благоприятное влияние на факторы риска атерогенеза [238].

Прием препарата «мимпара» оптимален при легком и среднетяжелом течении ВГПТ, поскольку в этом случае гарантированы достижения хорошего результата, минимизация побочных эффектов [13; 148]. Цинакальцет может также назначаться в составе комбинированной терапии, включающей препараты, связывающие фосфаты, и/или витамин D [149]. Цинакальцет у отдельных больных может быть препаратом выбора для лечения рецидивного ВГПТ [251; 254].

Американские хирурги считают, что у пациентов со «злокачественным» ВГПТ до оперативного лечения необходимо проводить консервативную терапию кальцимитетиками [218].

Другие подчеркивают, что включение цинакальцета в комплексную терапию больных, находящихся на заместительной почечной терапии будет способствовать улучшению медико-социальной реабилитации и успешной подготовке к трансплантации почки [13; 135].

Широкому внедрению этого препарата в практику препятствует его высокая стоимость [141]. Поэтому возможности консервативной терапии фосфорно-кальциевых нарушений у данной группы больных ограничены.

Некоторые авторы считают, что альтернативой хирургическому лечению вторичного гиперпаратиреоза является склеротерапия увеличенных околощитовидных желез [56; 253]. Инъекционная терапия этанолом (ИТЭ) – «щадящий» способ лечения рефрактерного ВГПТ, заключающийся в ведении под контролем УЗИ этанола в самую большую ОЩЖ. Giangrande A. и Castiglioni A. в 1985г. впервые предложили и применили ИТЭ [253]. После инъекционной терапии этанолом паратгормон определяют раз в неделю. При сохраняющемся уровне ПТГ более 200 пг/мл проводят инъекцию этанола в следующую по величине ОЩЖ и так далее до снижения уровня ПТГ менее 200 пг/мл. Этанол вызывает некроз ткани околощитовидной железы и стимулирует апоптоз паратиреоцитов [56]. Ряд зарубежных авторов отмечают эффективность ИТЭ при одной гиперплазированной ОЩЖ с объемом более 0,5 см<sup>3</sup> [113]. A Ogata F. et al. (2006) предлагают при гиперплазии ОЩЖ выполнять паратиреоидэктомию, так как повышается вероятность образования автономной аденомы [245].

Резюмируя, можно сказать, что консервативное лечение направлено на основные звенья патогенеза ВГПТ: снижение фосфора и увеличение кальция сыворотки крови, устранение дефицита кальцитриола, тем самым уменьшение выработки ПТГ околощитовидными железами. Но данное лечение показано и эффективно лишь при легкой и средней степени тяжести ВГПТ.

При тяжелом ВГПТ, когда больные перешагнули так называемую «точку невозврата» и у которых ОЩЖ подверглись аденоматозной трансформации, консервативная терапия неэффективна. Единственным эффективным способом лечения является хирургический [40].

### ***1.6 Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза***

Во всем мире при неэффективности консервативной терапии принято выполнять паратиреоидэктомию (ПТЭ). По мнению ряда авторов, необходимость в хирургическом лечении возникает у 0,3-10% пациентов после 10-15 летнего гемодиализного стажа и повышается до 40% случаев после 16-20 лет уремии [144;

183; 203; 248]. Все эффекты почечного гиперпаратиреоза не нивелируются диализной терапией. Так, установлено, что после 20 лет программного гемодиализа у 20% этих больных требуется выполнять ПТЭ [209; 231].

Ряд авторов показали, что после ПТЭ происходит ускорение срастания патологических переломов костей [182]. Смертность больных с ВГПТ, которым выполнили ПТЭ, была ниже и составила 6,7%, чем у больных, которым не была проведена ПТЭ – 18,0% [93; 108; 184].

Общепринятые виды хирургического лечения при ВГПТ следующие:

- субтотальная паратиреоидэктомия (удаление трех ОЦЖ, при этом одна наименее измененная остается);
- тотальная паратиреоидэктомия с ауто трансплантацией (ТПТЭ с АТ) (удаление четырех ОЦЖ, а одна перемещается в мышцу предплечья);
- тотальная паратиреоидэктомия (удаление четырех ОЦЖ).
- неполное удаление ОЦЖ (удаление менее четырех ОЦЖ).

За рубежом первую субтотальную ПТЭ по поводу ВГПТ выполнил в 1960г. S.W. Stanbury [232], а в 1967г. C.S. Ogg была разработана методика тотальной ПТЭ (ТПТЭ) [174]. С 1968г. A. Alveryd проводились разработки проведения ТПТЭ с ауто трансплантацией ткани ОЦЖ, а в 1975г. S.A. Wells выполнил и популяризовал данную операцию.

Согласно практическим рекомендациям по хроническим заболеваниям почек США (KDOQI), методом выбора хирургического лечения ВГПТ является субтотальная ПТЭ или ТПТЭ с ауто трансплантацией ткани ОЦЖ с целью профилактики серьезной гипокальциемии после аллотрансплантации почки [170; 225; 240]. Существует мнение, что ТПТЭ не следует выполнять больным, которым планируется трансплантация почки, поскольку после этого вмешательства контроль концентрации кальция в крови может быть затруднен [98]. Тем больным, кому не показана АТ, все-таки рекомендуют выполнять ТПТЭ [258]. Yamashita H. et al. (2005) и Lorenz K. et al. (2006) подчеркивают, что после выполнения ТПТЭ более достоверно снижается уровень и-ПТГ [221; 249].

В зарубежной литературе часть авторов придерживается мнения о необходимости выполнения ТПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ в мышцу. Аутотрансплантацию проводят в грудино-ключично-сосцевидную, переднюю большеберцовую и мышцы предплечья и большую грудную мышцу [39; 89; 169; 175; 176; 225; 234]. Chen J, Zhou Q. et al. (2015) отмечают, что ТПТЭ с АТ и без нее в равной степени предотвращают рецидив гиперпаратиреоза [88].

Другие считают оптимальным объемом у больных с ВГПТ – субтотальную паратиреоидэктомию [134; 176; 223] с использованием специального клея для герметизации зоны оставленной околощитовидной железы [171].

Schneider R. et al. (2012) показали, что только у пациентов, которым была выполнена ТПТЭ, в течение пяти лет не отмечалось рецидива ВГПТ после операции [138].

Причиной рецидива гиперпаратиреоза могут служить оставленная часть ОЩЖ при субтотальной ПТЭ и аутотрансплантат в мышце при выполнении ТПТЭ с АТ. Тем не менее, рецидив возможен и после ТПТЭ, поскольку в 1994 и 1996 гг. в литературе появились первые публикации Kollmorgen C. F. et al. (1994), Stehman-Breen C. et al. (1996), где описаны случаи паратиреоматоза у пациентов с ТХПН, оперированных по поводу ВГПТ [188; 218]. Позднее появились еще работы о наличии паратиреоматоза после паратиреоидэктомии [59; 75; 177; 185; 186; 187].

В связи с этим Евменова Т. Д. с соавт. (2007) предлагает дополнять ТПТЭ удалением пре-, паратрахеальной и верхней медиастинальной клетчатки с рогами вилочковой железы и даже тимэктомию, где выявляют дополнительные или эктопированные ОЩЖ [59].

Больным с тяжелым ВГПТ должна обязательно выполняться ПТЭ, так как ОЩЖ подверглись аденоматозной трансформации. В отличие от большинства авторов, мы являемся сторонниками ТПТЭ и не выполняем аутотрансплантацию ткани одной из ОЩЖ, так как полагаем, что это неизбежно приводит к рецидиву гиперпаратиреоза. Подтверждением этому могут служить работы Егшатын Л.В.

[24] и Schneider R. [138], в которых частота рецидива при субтотальной ПТЭ, ТПТЭ с АТ и ТПТЭ составила 50; 37,5; 16,7% и 9,5; 5,4; 0% соответственно.

Появились сообщения, в которых приводятся данные, указывающие на целесообразность ТПТЭ с обязательной тимэктомией. Так, имеется несколько зарубежных работ, в которых авторы говорят о том, что для унесения эктопированной ткани ОЩЖ необходимо выполнять тимэктомию и проводить удаление паратрахеальной жировой клетчатки [67; 120; 121; 126; 136; 172].

С целью профилактики рецидива ВГПТ в Киевском научно-практическом центре эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов проводится обязательная ревизия верхних полюсов ножек тимуса и их резекция. Так как именно в верхних полюсах тимуса наиболее вероятно могут располагаться эктопированные или добавочные околощитовидные железы [42; 62].

В Италии и Испании проводят повторные хирургические вмешательства – удаляют аутотрансплантат ОЩЖ с частью мышцы [235]. Melck A. et al. (2010) показали, что ТПТЭ с АТ приводит к рецидивам в среднем через 4,5 года [201]. Ряд авторов сделали вывод, что ТПТЭ с АТ может привести к увеличению частоты рецидивов гиперпаратиреоза [133; 143; 204]. По данным литературы, рецидив ВГПТ после субтотальной и ТПТЭ с АТ составляет от 10 до 83% и в 3-4% имеют осложнения (парез возвратного нерва, кровотечения и т.д.) [19; 60; 87; 157; 167; 177; 247].

Слепцов И.В. с соавторами Северо-Западного регионального эндокринологического центра Санкт-Петербурга отмечают, что основной причиной послеоперационного рецидива ВГПТ в настоящее время является оставленные ОЩЖ в пределах шеи. Они считают, что применение ТПТЭ с АТ, удалением рогов тимуса и центральной шейной лимфодиссекцией позволяет добиться целевых значений ПТГ у подавляющего большинства пациентов [56].

Сморщок В.Н. в своей работе отметил, что из 20 прооперированных больных у 30% возник рецидив ВГПТ: после ТПТЭ с АТ из 16 у троих; субтотальной ПТЭ из 3 у двоих и после неполной ПТЭ у 1 больного [57].

Самохвалова Н.А. отмечает у 5 из 34 больных рецидив ВГПТ через 6 месяцев после субтотальной ПТЭ и лабораторный рецидив после ТПТЭ с АТ у 3 из 10 пациентов спустя 5 и 7 лет [54].

В исследовании Егштян Л.В. распространенность рецидива ВГПТ после ПТЭ составила 55,9%: у 25% больных рецидив отмечен в течение года, у 50% - через 3,6 лет. Так после ТПТЭ с АТ рецидив ВГПТ выявлен у 9 пациентов из 24; после субтотальной ПТЭ – у 3 из 6; после ТПТЭ – у одного из 6 и неполной ПТЭ – у 14 из 17 больных [24].

Ряд авторов считают высокоэффективным и патогенетически обоснованным методом лечения ТПТЭ с АТ тяжелого ВГПТ у диализных больных, что позволило снизить частоту рецидивов гиперпаратиреоза и профилактировать развитие гипопаратиреоза, так при сроке наблюдения 24 месяца из 39 больных у 2 развился рецидив ВГПТ [237].

У Schneider R.et al. (2012) после ТПТЭ у 32 пациентов рецидивов ВГПТ не было в течение 5 лет. А после ТПТЭ с АТ рецидив выявлен у 29 из 504 больных; после субтотальной ПТЭ – у 3 из 21 и неполной ПТЭ – у 5 из 49 больных [138].

По данным Pulgar V.D. et al. (2015) после выполнения ТПТЭ с АТ 54 больным с ВГПТ, у семи развился рецидив заболевания при сроке наблюдения 41 месяц [236].

### **Резюме**

Ежегодно во всем мире отмечается увеличение больных с хронической почечной недостаточностью. В настоящее время уровень развития заместительных методов лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности позволяет продлить жизнь этим пациентам на долгие годы. Однако одним из существенных осложнений, влияющих на качество их жизни, является вторичный гиперпаратиреоз. Классическая медикаментозная терапия почечного гиперпаратиреоза синтетическими аналогами витамина D и фосфат-биндерами не обеспечивают положительную динамику у 1/3 больных, у которых околощитовидные железы подверглись аденоматозной трансформации.

Единственным способом эффективной помощи этой категории больных является паратиреоидэктомия в той или иной методике. При этом от последней зависит, разовьется персистенция, рецидив гиперпаратиреоза или нет. В связи, с чем вопрос о выборе паратиреоидэктомии остается открытым.

Таким образом, нерешенность вопроса о выборе оптимального вида паратиреоидэктомии у больных с длительным сроком диализной терапии и неизученность отдаленных результатов хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у этой категории диктуют необходимость детального изучения этих вопросов.

## Глава 2 **Материал и методы исследования**

### *2.1 Дизайн исследования*

В исследование были включены 52 пациента с вторичным гиперпаратиреозом, находящихся на программном гемодиализе, которые были оперированы в 2002 – 2013гг. в хирургическом отделении № 2 и отделении гемодиализа Кемеровской областной клинической больницы (КОКБ).

Критерии включения в исследование были следующими:

- 1 Больные с ТХПН, получающие лечение программным гемодиализом;
- 2 Пациенты с симптомами ВГПТ (костно-суставной болевой синдром, патологические переломы, нарушение походки, уменьшение в росте, артериальная гипертензия, кожный зуд);
- 3 Уровень и-ПТГ более 800 пг/мл, общего кальция более 2,5 ммоль/л, фосфорно-кальциевого произведения более 5,5 ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>.
- 4 Выявленные увеличенные ОЩЖ при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Критерии исключения:

- 1 Больные, умершие в ранние (7 и 15 дней) и поздние сроки (1,5 мес, 7 и 8 лет) после операции.

**Всего с 2002 по 2013гг. обследовано  
и прооперировано 52 больных с тяжелым ВГПТ**

**1 группа** Больные, которым была выполнена тотальная паратиреоидэктомия (ТПТЭ)  
(n=13)

**2 группа** Больные, которым была выполнена ТПТЭ с центральной диссекцией клетчатки шеи (ЦЛД)  
(n=39):

Подгруппа А (n=14) – больные, у которых выявлен паратиреоматоз

Подгруппа В (n=25) – больные без паратиреоматоза

**Объем проведенных исследований:** изучение жалоб, анамнеза, клинический осмотр, клинические и лабораторные исследования до и после операции, инструментальные исследования до операции, изучение операционного материала, анализ ближайших и отдаленных результатов ТПТЭ и ТПТЭ с ЦЛД; включая комплексную оценку состояния пациентов.

При обследовании больных были использованы анамнестические, клинические, биохимические, иммунологические, лучевые и морфологические методы исследования.

*Опрос пациентов проводился по специально разработанной анкете*

1. Ф.И.О. \_\_\_\_\_

2. Контактный телефон \_\_\_\_\_
3. Дата рождения, (полных лет) \_\_\_\_\_
4. С какого года, и каким заболеванием почек Вы страдаете? \_\_\_\_\_
5. Дата начала лечения гемодиализом, количество лет на диализе? \_\_\_\_\_
6. Когда впервые были выявлены измененные околощитовидные железы? \_\_\_\_\_
7. Замечали ли Вы уменьшение в росте и на сколько см.?

До операции	После операции	Без перемен

8. Отмечали ли Вы переломы костей?

До операции	После операции	Без перемен

9. Отмечали ли Вы разрывы сухожилий?

До операции	После операции	Без перемен

10. Беспокоил ли зуд кожи?

До операции	После операции	Без перемен

11. Отмечались ли боли в костях?

До операции	После операции	Без перемен

--	--	--

12. Отмечались ли боли в суставах?

До операции	После операции	Без перемен

13. Отмечались ли боли в мышцах?

До операции	После операции	Без перемен

14. 1) Отмечалось ли у Вас высокое АД? 2) Какие цифры в среднем?

3) Какие гипотензивные препараты Вы принимали, их дозировка?

До операции	После операции	Без перемен

15. Отмечалось ли отложение солей кальция в коже, суставах, сосудах и других местах?

До операции	После операции	Без перемен

16. Отмечалось ли у Вас нарушение сна?

До операции	После операции	Без перемен

17. Замечали покраснения глаз?

До операции	После операции	Без перемен

--	--	--

18. Отмечались ли боли при ходьбе?

До операции	После операции	Без перемен

19. Было ли изменение походки?

До операции	После операции	Без перемен

20. Отмечалась ли у Вас мышечная слабость?

До операции	После операции	Без перемен

21. Отмечалось ли нарушение чувствительности, ощущение жжения, покалывания в руках?

До операции	После операции	Без перемен

22. Появлялись ли язвы на конечностях?

До операции	После операции	Без перемен

23. Часто ли развиваются у Вас воспалительных заболеваний (ОРВИ, нагноения и др.)?

До операции	После операции	Без перемен

24. Имеются ли жалобы со стороны сердца?

До операции	После операции	Без перемен

25. Показатели гемоглобина крови были выше?

До операции	После операции	Без перемен

26. Получали ли Вы эритропоэтины (Рекормон, Эпрекс, Эпокрин, Эритростим) и в какой дозе?

До операции	После операции	Без перемен

27. Была ли у Вас общая слабость?

До операции	После операции	Без перемен

28. Какие лекарственные препараты Вы получаете в настоящий момент?

Название препарата	Дозировка, сколько раз в сутки, неделю?

29. Как Вы оцениваете качество жизни после операции? (подчеркнуть)

Отличное      хорошее      удовлетворительное      плохое

30. Жалуете ли Вы о проведенной операции?

## ***2.2 Методы исследования больных с вторичным гиперпаратиреозом***

Всем пациентам выполняли общепринятые методы исследования, включающие: общий анализ крови, общий анализ мочи (после АТП), биохимический анализ крови с исследованием мочевины, креатинина, трансаминаз (АСТ, АЛТ), общего билирубина, общего белка или альбумина, глюкозы, общего и ионизированного кальция, фосфора, калия, натрия.

При проведении клинического анализа крови использовали микроскопию и анализатор «Advia 60» производства США с определением 20 параметров.

При биохимическом исследовании применяли анализатор глюкозы крови фирмы «Энзискап Ультра» производства г. Санкт-Петербург.

Остальные исследования выполнялись на биохимическом анализаторе фирмы «Abbott Architect-8000» стандартными наборами фирмы «Abbott» и анализатор кислотно-основного состава (КОС) и газа крови фирмы «Rapidlab 865, 1200» производства США.

При исследовании крови на свертывающие показатели использовали «Коагулометр TS – 4000», на осмолярность – «Osmomat» производства Германия.

Все эти исследования проводились на базе лаборатории КОКБ (зав. лабораторией – Рубан Е.Э).

Определяли маркёры к HCV и HBV, к ВИЧ – инфекции, сифилису.

Всем пациентам в исследуемой группе до операции анализ на и-ПТГ проводился один раз в 6 месяцев.

Для определения базального уровня и-ПТГ сыворотки использовался иммунометрический набор DSL – 10-8000 ACTIVE® I-PTH ELISA фирмы DSL (США) с использованием двух поликлональных антител к N-терминальной части молекул ПТГ, (нормальные показатели 12-64 пг/мл).

С 2012 года определение и-ПТГ проводили хемилюминисцентным иммунным анализом на системе «ARCHITECT i» (зав.отделением – Лукоянычева Е. Б.). Нормальными показателями считали 15-68,3 пг/мл, допустимые – 130-585 пг/мл для гемодиализных больных, согласно клиническим практическим рекомендациям K-DOQI, 2009г.

Степень тяжести ВГПТ у исследуемых больных оценивали по условной классификации, предложенной Карлович В. Н. с соавт. [22]:

- легкий ВГПТ – повышение уровня и-ПТГ (300-600 пг/мл);
- средний ВГПТ – повышение уровня и-ПТГ (601-1000 пг/мл);
- тяжелый ВГПТ – повышение уровня и-ПТГ (более 1001 пг/мл);
- крайне тяжелый ВГПТ – повышение уровня и-ПТГ (более 2000 пг/мл).

Анализ общего кальция сыворотки и фосфора исследовали не реже 1 раза в месяц, при необходимости, чаще; ионизированного кальция по показаниям. Оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена осуществлялась в соответствии с критериями K/DOQI (2009 г) [142]: целевыми уровнями общего кальция считались 2,15 – 2,5 ммоль/л; неорганического фосфора 0,81 – 1,45 ммоль/л.

Всем выполняли ЭКГ, эхо-кардиографию, рентгенографию органов грудной клетки.

Для выявления увеличенных ОЩЖ проводили ультразвуковое исследование на аппарате «ACCUVIX MEDISON V10» с использованием высокоплотного, линейного, мультислотного датчика от 5 до 13 МГц в отделении УЗИ КОКБ (УЗИ проводила канд.мед.наук – Шайдулина О. Г).

Сцинтиграфию ОЩЖ  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом выполняли в КОКБ с использованием гамма-камеры, после внутривенного введения радиофармпрепарата в КОКБ.

Рентгенография позвоночника, черепа, кистей, стоп проведена с использованием рентгеновских аппаратов «КРТ-Электрон» производства России, г. Санкт-Петербург.

Выполнялась количественная компьютерная (КТ) остеоденситометрия. Проводилась оценка минеральной плотности кости поясничного отдела позвоночника на уровне L1-L4. Остеопороз диагностировали на основании T-критерия: нормальное значение – отклонение менее чем на 1 SD; признаки остеопении – отклонения от 1 SD до 2,5 SD и остеопороз – более 2,5 SD.

С целью изучения отложения кальция в сосудистой стенке коронарных артерий был проведен скоринг коронарного кальция. Последний и КТ денситометрия выполнены на мультиспиральном компьютерном томографе Siemens SOMATOM Definition AS+ в отделении компьютерной томографии (канд.мед.наук – Мошнегуц С. В).

Морфологическое исследование ОЦЖ проводили в отделении общей и инфекционной патологии № 1 ГБУЗ КО ОТ Кемеровского областного патологоанатомического бюро (начальник, канд.мед.наук – Бураго А. Ю). При исследовании применялась стандартная методика окрашивания препаратов гематоксилином, эозином и Ван-Гизоном. Микроскопическое исследование осуществлялось с помощью микроскопа «ЛОМО Микмед-2» производства г. Санкт-Петербурга, при увеличениях x100 и x200. Препараты описывались согласно морфологической классификации опухолей эндокринной системы (ВОЗ 2002-2005гг).

### ***2.3 Материал исследования (общая характеристика больных с вторичным гиперпаратиреозом)***

Среди 52 больных было 32 женщины и 20 мужчин, средний возраст составил  $42,31 \pm 1,6$  лет; дооперационный стаж гемодиализа –  $7,83 \pm 0,59$  лет

[6,65; 9,0].

Всем больным проводился стандартный ацетатный и бикарбонатный (с 2005г.) гемодиализ в режиме 3 раза в неделю по 4-4,5 часа на аппаратах «искусственная почка» фирм «Fresenius», «Innova» с применением бикарбонатного диализирующего раствора и системы очистки воды методом реверсионного осмоса. При этом использовали капиллярные диализаторы мембранного типа с синтетической, низкопоточной мембраной фирмы «Gambro» (Poluflux) площадью 1,4; 1,7 и 2,1 м<sup>2</sup>. Содержание кальция в диализате составляло 1,5 ммоль/л.

Терминальная стадия ХПН у 35 пациентов явилась исходом хронического гломерулонефрита, у восьми – поликистоза почек, у четырех – врожденной дисплазии и стриктуры мочеточников, у трех – хронического пиелонефрита, у двух – диабетической нефропатии и синдрома Альпорта.

На разных этапах наблюдения 23 больным из 52 (44,2%) помимо программного гемодиализа проводились аллотрансплантации почек (АТП): из них одна АТП была выполнена у 12 пациентов, 2 – у восьми, по 3 – у двух и 4 АТП – у одного больного. Сроки угасания функции и отторжения трансплантатов варьировали от 20 суток до 12 лет. У 12 пациентов по разным причинам трансплантаты удалены в течение одного месяца после АТП. Сроки функционирования пересаженной почки у остальных больных составили от 4 до 6 месяцев – у пяти, от 7 до 12 месяцев – у одного, 2 года – у двух, 4,5 года – у одного, 8 и 12 лет – у двух. При этом период функционирования трансплантата не зачитывался в диализный стаж.

Пяти пациентам была успешно проведена АТП после тотальной паратиреоидэктомии.

Сопутствующая патология больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сопутствующие заболевания у гемодиализных больных

№	Заболевание	Количество больных
1	Язвенная болезнь желудка	1
2	Эрозивный гастрит, бульбит	10
3	Хронический гепатит В	1
4	Хронический гепатит С	6
5	Хронические гепатиты В и С	8
6	Сахарный диабет 2 типа	2
7	Желчнокаменная болезнь	2
8	Хронический панкреатит	1
9	ИБС. ПИКС (Инфаркт миокарда в анамнезе), в том числе у 1 пациентке выполнено АКШ	3
10	Туберкулез легких	1
11	Псориаз	1
12	Миома матки и эндометриоз	2
13	Миома матки и рак молочной железы после хирургического лечения	1
14	Миома матки и рак толстой кишки после хирургического лечения	1
15	Паховая грыжа после хирургического лечения	1

Самыми распространёнными клинико-лабораторными проявлениями ВГПТ были следующие: костно-суставной болевой синдром (100%); деформация скелета (уменьшение в росте – 28,8%, деформация позвоночника и костей, конечностей с формированием патологических переломов – 11,5%); метастатическая кальцификация (19,2%); нарушение походки (48,1%); миалгия (67,3%); артериальная гипертензия (80,8%); кожный зуд (59,6%); общая слабость

(82,7%); анемия (94,2%), повышение уровня и-ПТГ в крови у всех больных (100%).

У 52 больных уровень и-ПТГ до операции составил в среднем  $1883,25 \pm 129,73$  пг/мл, [1622,8; 2143,69] (минимальный – 800, максимальный – 5000). Из них ВГПТ средней степени тяжести имелся у 11 больных, тяжелой степени – у 21 и крайне тяжелой степени – у 20 больных.

Значения кальция и фосфора составили  $2,5 \pm 0,03$  ммоль/л и  $2,33 \pm 0,07$  ммоль/л соответственно, фосфорно-кальциевое произведение – 5,85 (ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>). Уровень гемоглобина до операции составил  $100,96 \pm 2,48$  г/л.

У 49 больных, находящихся на программном гемодиализе, до операции имела место эритропоэтин- и железодефицитная анемия с уровнем гемоглобина [95,97; 105,95].

До 2005 года всем пациентам коррекция анемии проводилась переливанием эритроцитарной массы. Позже стали применять препараты, стимулирующие гемопоэз: рекомон, эритрогим, эритропоэтин, эпостим.

До 2008 года препараты железа назначали в виде пероральных форм и внутримышечного (феррум лек, сорбифер и др), а с 2008г. – для внутривенного применения (венофер).

#### ***2.4 Оперативное лечение***

Все операции выполнены одним хирургом-эндокринологом под эндотрахеальном наркозом по следующей методике: воротникообразный разрез на передней поверхности шеи выше яремной вырезки на 2 см без пересечения грудино-подъязычных и грудино-щитовидных мышц; мобилизация обеих долей щитовидной железы по заднебоковым поверхностям; ревизия зон расположения ОЩЖ, их мобилизация и удаление с обязательной визуализацией возвратных нервов. Центральная диссекция клетчатки шеи включала в себя удаление пре-,

паратрахеальной и верхней медиастиальной клетчатки с унесением рогов вилочковой железы (рисунок 1).

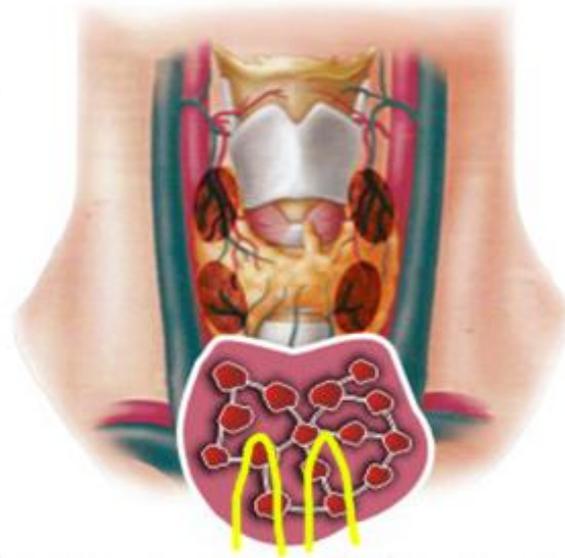


Рисунок 1 – Схематическое расположение ОЩЖ и клетчатки шеи с рогами вилочковой железы

Период наблюдения за больными после операции составил  $56,56 \pm 5,50$  месяцев (минимальный – 24 мес., максимальный – 144 мес.). Проведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения ВГПТ (6-12 лет).

### ***2.5 Статистическая обработка полученных данных***

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для количественных признаков вычислялись: среднее значение ( $M$ ), доверительный интервал [25;75], стандартное отклонение ( $\sigma$ ), ошибка среднего значения ( $m$ ), уровень значимости ( $p$ ). Сравнение проводилось с использованием непараметрических критериев: Манна-Уитни, Вилкоксона [44].

Для комплексной оценки состояния больного был вычислен интегральный показатель, представляющий собой взвешенную сумму показателей, характеризующих наличие различных симптомов ВГПТ у больного (тяжелая артериальная гипертензия, костно-суставной болевой синдром, нарушение походки, миалгия, кожный зуд, общая слабость и наличие патологических

переломов). Оценка весовых коэффициентов осуществлялась по следующему алгоритму. Для каждого симптома вычисляется коэффициент, характеризующий долю больных, у которых имел место данный симптом до операции  $k_i$ . Данные коэффициенты по всем симптомам суммируются  $k = \sum_{i=1}^n k_i$ . Тогда весовой коэффициент, соответствующий  $i$ -ому симптому, вычисляется по формуле  $w_i = \frac{k_i}{k}$ . Комплексная оценка показателя, характеризующая субъективную оценку состояния пациента рассчитывается по формуле:  $Y = \sum_{i=1}^7 w_i x_i$ . Значение данного показателя принадлежит диапазону  $[0;1]$ . Значение показателя равное 0 соответствует отсутствию неблагоприятных симптомов, то есть наилучшее состояние. Значение показателя, равное 1 соответствует случаю, когда у пациента есть в наличии все симптомы, то есть наихудшее состояние.

Используя корреляционный анализ, оценивалась зависимость между показателями, характеризующими субъективную оценку больных своего состояния. С помощью психофизической шкалы желательности Харрингтона дали качественную трактовку значениям интегрального показателя (таблица 2).

Таблица 2 – Шкала Харрингтона

№	Лингвистическая оценка	Интервал числового значения
1.	Очень плохо	0,8-1
2.	Плохо	0,63-0,8
3.	Удовлетворительно	0,37-0,63
4.	Хорошо	0,2-0,37
5.	Очень хорошо	0-0,2

С помощью однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями сравнивались средние значения показателей, характеризующих

субъективную оценку больным своего состояния до и после операции в группах больных с разным послеоперационным периодом.

Статистически значимыми считались значения критериев, соответствующие  $p < 0,05$ .

### Глава 3 Результаты собственных исследований

#### *3.1 Клинические проявления вторичного гиперпаратиреоза у исследуемых больных*

Основные клинические проявления почечного гиперпаратиреоза у больных представлены в таблице 3. Спустя 2-12 лет после ТПТЭ прослежены результаты 47 больных. В разные сроки после операции умерло пятеро больных: двое – в раннем (7 и 15 сутки) и трое – в позднем послеоперационном периоде. Причиной смерти двоих явилось: острое нарушение мозгового кровообращения и острая сердечнососудистая недостаточность на фоне кишечного кровотечения. Через семь лет после операции умер один больной от прогрессирующей печеночной недостаточности на фоне вирусного гепатита С, двое – от острого нарушения мозгового кровообращения через 1,5 месяца и 8 лет после ТПТЭ. Диализная терапия им проводилась в течение 11, 12, 15 и у двоих – 17 лет.

Клиническую оценку состояния больных проводили по частоте проявления симптомов ВГПТ: общей слабости, кожного зуда, костно-суставного и мышечного болевого синдромов, нарушения походки, патологических переломов, уменьшение в росте, наличие кальцификатов в подкожной клетчатке, тяжелой артериальной гипертензии и анемии.

Наличие тех или иных симптомов ВГПТ до операции у больных распределились следующим образом: 2 симптома отмечены у двоих пациентов, 3 – у пяти, 4 – у 14 больных, 5 – у 13, 6 – у 17 и все симптомы – у одного больного.

Таблица 3 – Частота клинических проявлений ВГПТ до и в разные сроки  
(2-12 лет) после ТПТЭ

Клинические проявления ВГПТ	До операции n=52	После операции n=47
Костно-суставной болевой синдром	52 (100%)	13 (27,7%)
Нарушение походки	25 (48,1%)	0
Патологические переломы	6 (11,5%)	0
Метастатическая кальцификация	10 (19,2%)	2 (4,3%)
Уменьшение в росте	15 (28,8%)	0
Миалгия	35 (67,3%)	11 (23,4%)
Артериальная гипертензия	42 (80,8%)	20 (42,6%)
Кожный зуд	31 (59,5%)	0
Анемия	49 (94,2%)	36 (76,6%)
Общая слабость	43 (82,7%)	16 (34%)

Боли разной интенсивности беспокоили всех пациентов и возникали в костях, мелких и крупных суставах чаще после нагрузки (длительной ходьбы), реже в покое. Многие отмечали симптом скованности в суставах, что приводило к невозможности быстро менять положение тела. Поэтому больные испытывали затруднения при обычных физических нагрузках и ходьбе. Все это приводило к быстрой утомляемости и хромоте. Нарушение походки по типу специфической, «утинной» выявлено у 25 больных. Патологические переломы (лучевой и плечевой кости, компрессионный перелом поясничных позвонков) были

диагностированы у шести больных со стажем диализа от 5 до 17 лет. Уменьшение в росте отмечено у 15 больных от 1,5 до 10 см, у двоих из них диагностирован сколиоз грудного отдела позвоночника. Боли в мышцах нижних конечностей беспокоили 35 пациентов и чаще сочетались с болями в суставах и костях. Метастатическая кальцификация мягких тканей отмечена у 10 больных до операции.

Следует отметить, что сразу же после операции (на 1-е, 2-е сутки) большинство пациентов отметили безболезненность и легкость при движениях, они могут приседать, самостоятельно вставать, подниматься по лестнице.

Лишь у 13 больных сохранялся периодический костно-суставной болевой синдром. Но эти пациенты отмечают, что боли появляются реже и по интенсивности стали значительно меньше, чем до операции; и чаще связаны с физической нагрузкой. После ТПТЭ не было выявлено свежих случаев патологических переломов и уменьшения роста, улучшилась и восстановилась походка пациентов. Мышечные боли остались у 11 больных. Шестеро из них миалгию связывают с болями в суставах. У пятерых боли и неприятные ощущения в мышцах рук и ног возникают после проведения сеанса гемодиализа или в конце дня после физической нагрузки. У 8 из 10 пациентов подверглись резорбции кальцификаты в подкожно-жировой клетчатке.

Артериальная гипертензия (максимальные показатели систолического и диастолического давления 300 и 160 мм.рт.ст. соответственно) отмечена у 42 пациентов, у них же при электрокардиографии была выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка. Гипертензия корригировалась назначением от 1 до 6 гипотензивных препаратов различных групп (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, гипотензивные препараты центрального действия). После ТПТЭ сохранялась артериальная гипертензия у 20 больных, она стала более курабельна, поддавалась коррекции с использованием меньшего количества

гипотензивных препаратов в средних терапевтических дозировках. Артериальная гипертензия после оперативного лечения не носила «злокачественный характер» как до операции. Так лишь три пациента получали по 3 препарата, восемь – по 2 и девять – по 1 гипотензивному препарату (у половины их них был назначен бета-адреноблокатор для коррекции тахикардии).

У 31 больного имелся кожный зуд; 29 больных он беспокоил периодически, у двоих – зуд кожи был одним из основных симптомов, беспокоил постоянно, даже ночью. Со слов одного пациента, зуд кожи был настолько интенсивный и постоянный, что приходилось находиться дома без одежды. После удаления ОЦЖ у всех пациентов кожный зуд полностью исчез.

Больные с ВГПТ часто жаловались на общую слабость и усталость независимо от возраста. После операции общая слабость сохраняется у 16 из 43 пациентов, у большинства из которых имеется анемия легкой степени (90-110 г/л).

### ***3.2 Результаты инструментальных методов исследования***

***3.2.1*** Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводили всем 52 больным, у 5 из них (9,6%) выявлено расширение границ сердца влево и признаки склероза аорты, средний возраст этих пациентов составил  $40 \pm 1,64$  лет, а срок диализной терапии  $6,8 \pm 1,38$  лет. Уровень АД до операции у них зафиксирован от 150/80 до 220/120 мм.рт.ст., в среднем  $166 \pm 13,11 / 96 \pm 6,78$  мм.рт.ст. У семи пациентов определялось только расширение границ сердца влево, возраст которых составил –  $36 \pm 4,56$  лет, диализный стаж –  $8,64 \pm 1,81$  лет, уровень АД –  $200 \pm 19,33 / 120 \pm 11,34$  мм.рт.ст. Склероз аорты на рентгенограммах выявлен у шести больных со средним возрастом  $47,14 \pm 3,45$  лет и сроком диализной терапии  $9,0 \pm 0,93$  лет, уровнем АД  $161,7 \pm 16,62 / 91,7 \pm 4,77$  мм.рт.ст.

Рентгенографическое исследование костей черепа, кистей, стоп, различных отделов позвоночника и крупных суставов выполнено 46 больным. Признаки деформирующего остеоартроза выявлены у 8 больных: коленных и

тазобедренных суставов – у двух больных, голеностопных суставов – у одного, плюснефалангового сустава I пальца обеих стоп – у одного и суставов кистей – у четырех. Признаки остеопороза различной локализации выявлены у 14 больных (черепа – у троих, кистей – у семи, поясничных позвонков – у двоих и стоп – у двоих), средний возраст которых составил  $45,2 \pm 2,79$  лет, диализный стаж  $7,25 \pm 0,79$  лет, уровень и-ПТГ –  $2098,7 \pm 303,80$  пг/мл.

Не было изменений костей скелета у 24 пациентов (46,2%), средний возраст которых  $39,5 \pm 2,48$  лет, диализный стаж –  $7,4 \pm 3,48$  лет, значение и-ПТГ –  $1725,7 \pm 175,97$  пг/мл.

**3.2.2** Количественная компьютерная остеоденситометрия проведена 28 больным: явления остеопороза различной степени диагностированы у 16 (57,1%) пациентов; признаки остеосклероза у одного (3,6%) и остеопении еще у одного (3,6%) больного. Нормальные показатели минеральной плотности костной ткани у 10 (35,7%) пациентов.

Особо следует отметить, что у 2 (7,1%) больных при данном исследовании определялась диффузная остеодистрофия в виде неравномерного утолщения костных структур (особенно лицевого черепа) с тенденцией к формированию *Leontiasis Ossea* «львиного лица», оба пациента страдали ХПН с детского возраста. История болезни одного из них изложена в клиническом примере (гл. 3, с. 81).

**3.2.3** При электрокардиографии (ЭКГ) у 45 (86,5%) больных выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка. Как отмечено ранее, у 42 из них имелась артериальная гипертензия, в основном тяжелой степени.

**3.2.4** После внедрения в практику эхо-кардиографии (Эхо-КГ), последняя была проведена 35 (67,3%) больным: удовлетворительная сократительная способность миокарда выявлена у 32 (91,4%) пациентов, снижена – у двух (5,8%), составив 57% и 56% с диализным стажем 7 и 6 лет соответственно; возрастом

больных – 26 и 39 лет; уровнем АД 220/120 и 220/100 мм.рт.ст; значением и-ПТГ – 5000 и 3022 пг/мл.

Кальцинаты на клапанах сердца обнаружены у троих больных в возрасте 28, 47 и 59 лет; с диализным стажем – 5; 5 и 10 лет, уровень и-ПТГ – 951, 1239 и 1500 пг/мл и значение АД – 180/110, 200/120 и 210/120 мм.рт.ст.

**3.2.5** Скоринг коронарного кальция внедрен с 2012г. и был выполнен 17 (32,7%) больным.

Скоринг значительно превышал пороговые значения (1-241) у 9 (52,9%) больных. У пяти (3 мужчин и 2 женщин) обнаружены массивные отложения кальция в сосудистой стенке коронарных артерий, что определяет высокий риск развития острого коронарного синдрома. Средний возраст этих больных составил  $50 \pm 3,67$  лет, диализный стаж –  $5,2 \pm 0,66$  лет, уровень и-ПТГ –  $2172,5 \pm 721,13$  пг/мл. Терминальная ХПН у двоих явилась исходом хронического гломерулонефрита, еще у двоих – поликистоза почек и у одной больной – диабетической нефропатии.

Необходимо отметить, что у одного больного 26 лет (клинический пример гл. 3, с. 81) со снижением сократительной способности миокарда и дилатацией всех полостей сердца, выявлены массивные отложения кальция в сосудистой стенке коронарного русла практически во всех отделах, особенно в сегментах левой и правой коронарных артерий (скоринг более 3000).

Еще у одной больной 59 лет, перенесшей аортокоронарное шунтирование при Эхо-КГ помимо тотальной инкрустации стенок правой и левой коронарных артерий при скоринге были выявлены кальцинаты на аортальном клапане сердца при Эхо-КГ. Нужно отметить, что ранее эта больная перенесла инфаркт миокарда, ее возраст 59 лет, страдает сахарным диабетом, стаж диализной терапии 5 лет, уровень и-ПТГ составлял 1239 пг/мл, значение АД 180/110 мм.рт.ст.

Значение скоринга, равное нулю, что означает очень низкий риск развития острого коронарного синдрома в ближайшие 3-5 лет выявлено только у трех пациентов в возрасте 21, 30 и 65 лет, с диализным стажем – 3, 7 и 3 года, уровнем и-ПТГ –2484, 2411 и 2900 пг/мл.

**3.2.6** Ультразвуковое исследование ОЦЖ выполнялось всем больным, при этом черыре ОЦЖ выявлены у 22 пациентов, три – у 13, две – у 13, одна – в трех случаях и у одной больной ОЦЖ на эхо-сканах не определялись.

Количество ОЦЖ, визуализированных при УЗИ, соответствовало операционным находкам у 31 больного (59,62%) (рисунки 2, 3).

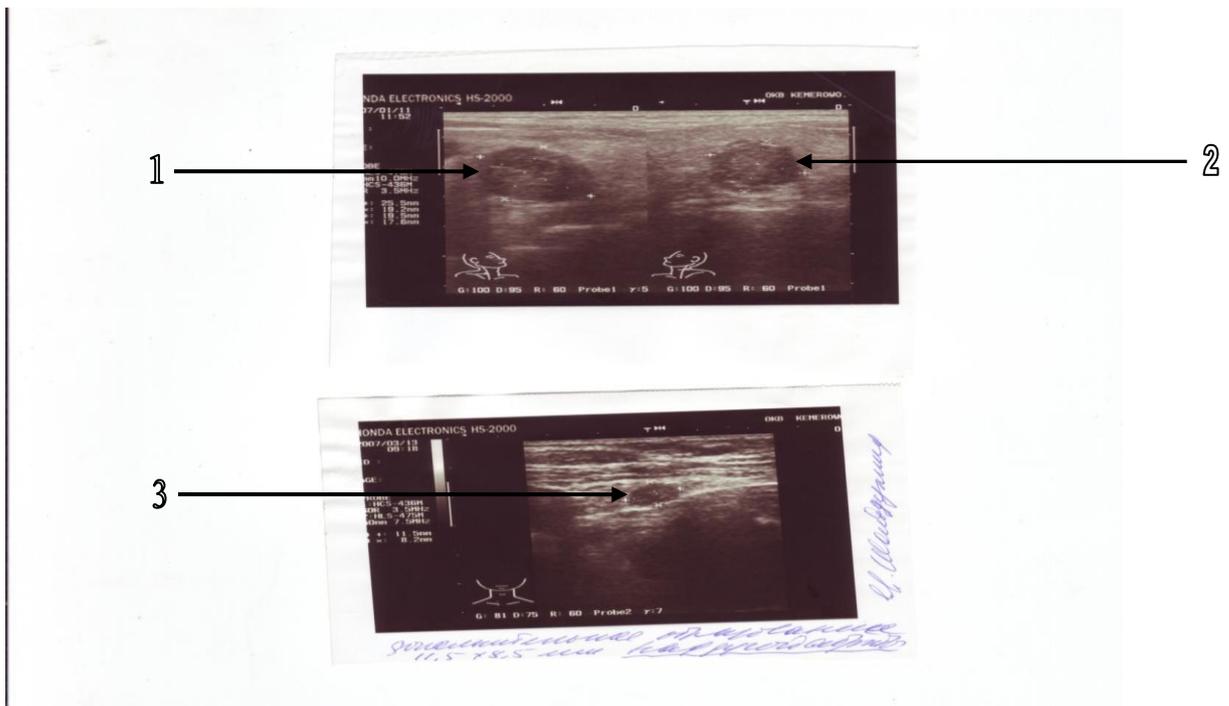


Рисунок 2 – ОЦЖ у больного А. 43 лет, выявленные при УЗИ (1 – правая ОЦЖ 26 x 19 мм; 2 – левая ОЦЖ 20 x 18 мм по задней поверхности средней трети правой и левой долей щитовидной железы; 3 – эктопированная ОЦЖ над дугой аорты 11,5 x 8,5 мм)

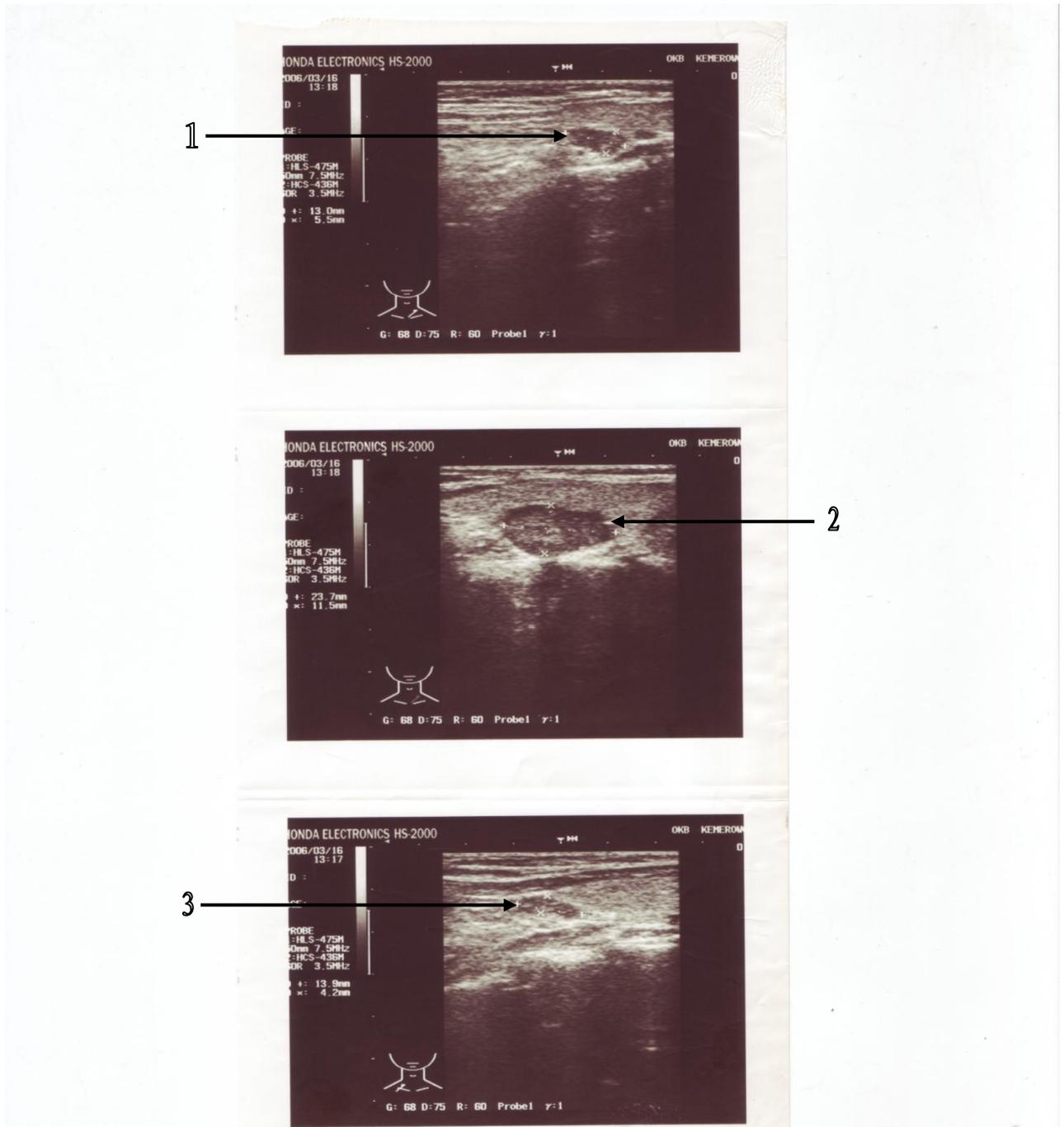


Рисунок 3 –ОЦЖ у больной Я. 34 лет, выявленные при УЗИ

(1 – верхняя правая 13 x 6 мм; 2 – нижняя правая 24 x 11 мм; 3 – нижняя левая 13 x 4 мм)

**3.2.7** Радиоизотопное исследование (сцинтиграфия) околощитовидных желез  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом проведено 7 (13,5%) больным. При этом повышенное накопление радиофармпрепарата в одной железе выявлено у двоих пациентов, в

двух железах – у одной и в трех ОЩЖ – еще у одной больной. Средний возраст пациентов составил  $40,75 \pm 2,29$  лет, стаж гемодиализа –  $9,5 \pm 0,96$  лет, уровень и-ПТГ –  $1879,5 \pm 430,50$  пг/мл, вес удаленных ОЩЖ –  $7,8 \pm 1,22$  г.

У троих больных в возрасте  $42,3 \pm 6,94$  лет и стажем гемодиализа  $12,7 \pm 2,33$  лет, уровень и-ПТГ  $984 \pm 111,12$  пг/мл, очагов накопления радиофармпрепарата при этом не отмечено, хотя при УЗИ выявлены по 3 ОЩЖ – у двух больных и 4 ОЩЖ – у одного. Интраоперационно у каждого пациента были обнаружены по 4 ОЩЖ со средним весом  $4,67 \pm 1,3$  г (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение веса ОЩЖ, уровня и-ПТГ, возраста и диализного стажа 2 групп больных после сцинтиграфии

Показатель	Группа больных, у которых ОЩЖ, были выявлены при сцинтиграфии (n=4)	Группа больных, у которых ОЩЖ не были выявлены при сцинтиграфии (n=3)
Вес ОЩЖ (грамм)	$7,8 \pm 1,22$	$4,67 \pm 1,3$
Возраст больных (лет)	$40,75 \pm 2,29$	$42,3 \pm 6,94$
Диализный стаж (лет)	$9,5 \pm 0,96$	$12,7 \pm 2,33$
Уровень дооперационного и-ПТГ (пг/мл)	$1879,5 \pm 430,50$	$984 \pm 111,12$

Вывод очевиден: чем больше вес ОЩЖ и, соответственно, выше уровень и-ПТГ, чем больше вероятность накопления радиофармпрепарата в ОЩЖ при сцинтиграфии (рисунки 4, 5).

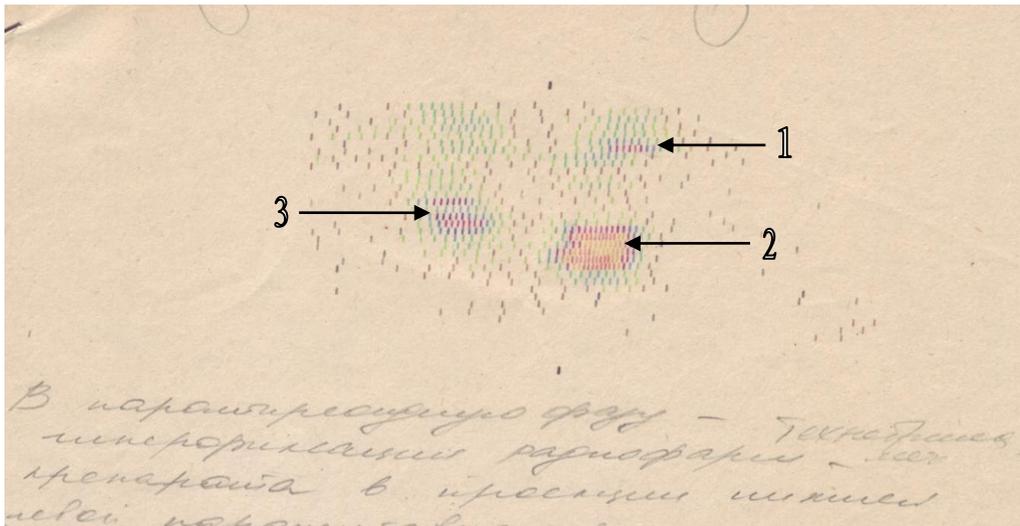


Рисунок 4 – Сцинтиграмма больной Я. 44 лет (отмечено накопление радиофармпрепарата в проекции 1, 2 – верхней и нижней левых ОЩЖ и 3 – нижней правой ОЩЖ)

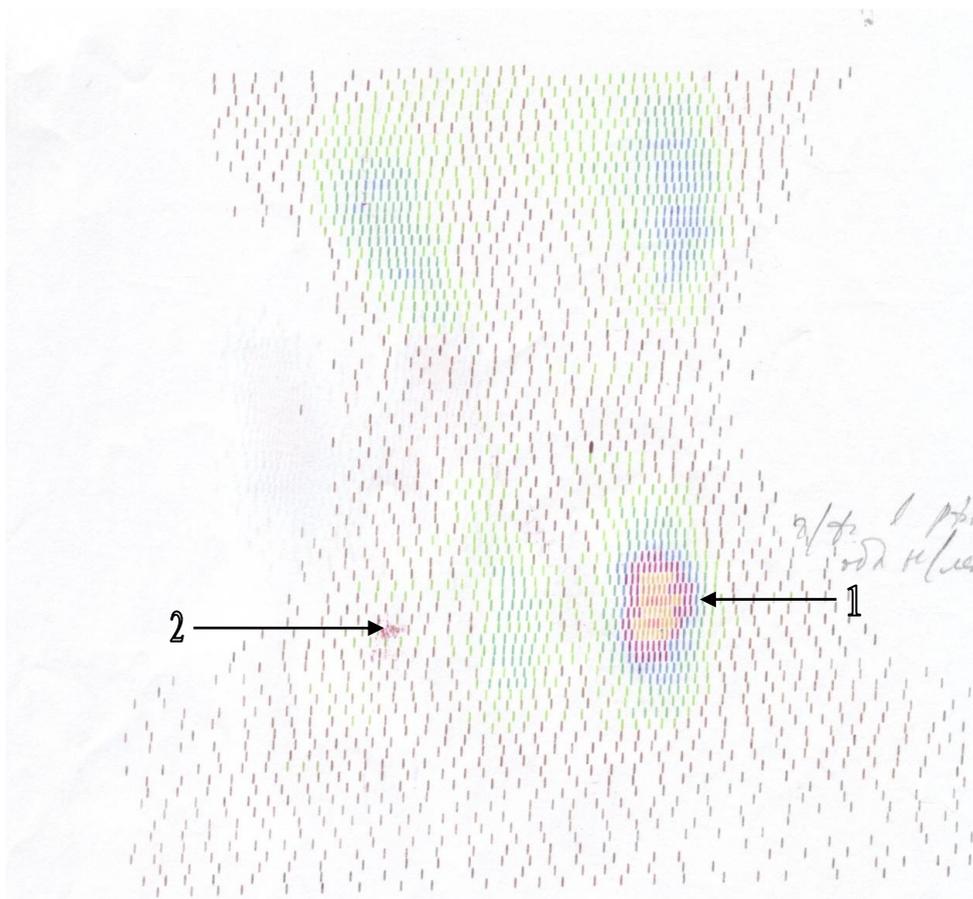


Рисунок 5 – Сцинтиграмма больной Я. 34 лет (отмечено накопление радиофармпрепарата в проекции нижних ОЩЖ 1 – слева и 2 – справа)

### ***3.3 Показания к паратиреоидэктомии***

Показания к хирургическому лечению больных с ВГПТ не отличались от классических, и основывались на наличии и сочетании нескольких клинических проявлений. Показаниями считали: высокий уровень и-ПТГ сыворотки – 800 пг/мл и более при повторных исследованиях; сохраняющееся высокое фосфорно-кальциевое произведение более ( $5,5 \text{ моль}^2/\text{л}^2$ ); наличие определяемых УЗИ и сцинтиграфией ОЩЖ; кальцификация мягких тканей, сосудов, выявляемая рентгенографией без контрастирования; прогрессирование костно-суставного болевого синдрома; переломы костей; уменьшение в росте; мучительный кожный зуд.

Во время операции в одном случае в паратрахеальной клетчатке вне гиперплазированных ОЩЖ при гистологическом исследовании были выявлены мелкие островки паратиреоидной ткани. С учетом этих находок ТПТЭ была дополнена удалением претрахеальной, паратрахеальной и верхней медиастинальной клетчатки с находившейся в ней тканью вилочковой железы. Такой объем операции был выполнен 39 пациентам из 52 прооперированных.

### ***3.4 Лабораторные показатели до и в ранние сроки после операции***

Значение уровней и-ПТГ, общего кальция, фосфора, фосфорно-кальциевого произведения и гемоглобина представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Лабораторные показатели до и в ранние сроки (7-14 суток) после ТПТЭ

Показатель	Значение до операции (n=52) M±m, [доверительный интервал]	Значение после ТПТЭ через 7-14 суток (n=52) M±m, [доверительный интервал]	Уровень значимости различий (p <0,05)
и-ПТГ (пг/мл)	1883,25±129,73 [1622,8; 2143,6] мин. 800, макс. 5000	108,77±18,37 [74,4; 163,8] мин.0, макс. 437	0,0000001
Са общ. (ммоль/л)	2,50±0,03 [2,43; 2,57]	2,03±0,04 [1,96; 2,11]	0,0000001
Р (ммоль/л)	2,33±0,07 [2,18; 2,47]	1,55±0,07 [1,41; 1,69]	0,0000001
СахР (ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup> )	5,85±0,22 [5,41; 6,28]	3,17±0,15 [2,87; 3,41]	0,0000001
Нб (г/л)	100,94±2,48 [95,97; 105,95]	106,52± 2,06 [102,5; 110,76]	0,015

До операции 49 больных (94,2%) получали эритропоэтины по стандартной схеме: по 2 тыс. ЕД три раза в неделю и препараты железа в индивидуальных дозировках, при снижении сывороточного Fe.

После ТПТЭ значение гемоглобина составило 106,52±2,06 г/л, [102,51; 110,76], следовательно, постепенно снижены дозы эритропоэтинов у 13 больных (по 2 тыс. ЕД 1-2 раз в неделю) и еще у 13 – они полностью отменены. Венофер продолжали получать 15 пациентов в индивидуальных дозах.

### ***3.5 Результаты патогистологического исследования околощитовидных желез. Паратиреоматоз***

Исследованию подверглись 189 удаленных ОЩЖ у 52 прооперированных больных с ВГПТ: 1 ОЩЖ – у одной больной, 2 ОЩЖ – у троих; 3 – у десяти больных и 4 ОЩЖ – у 38; средний суммарный вес желез составил  $4,40 \pm 0,36$ г (от 0,67г до 11,0г) (рисунки 6, 7, 8).

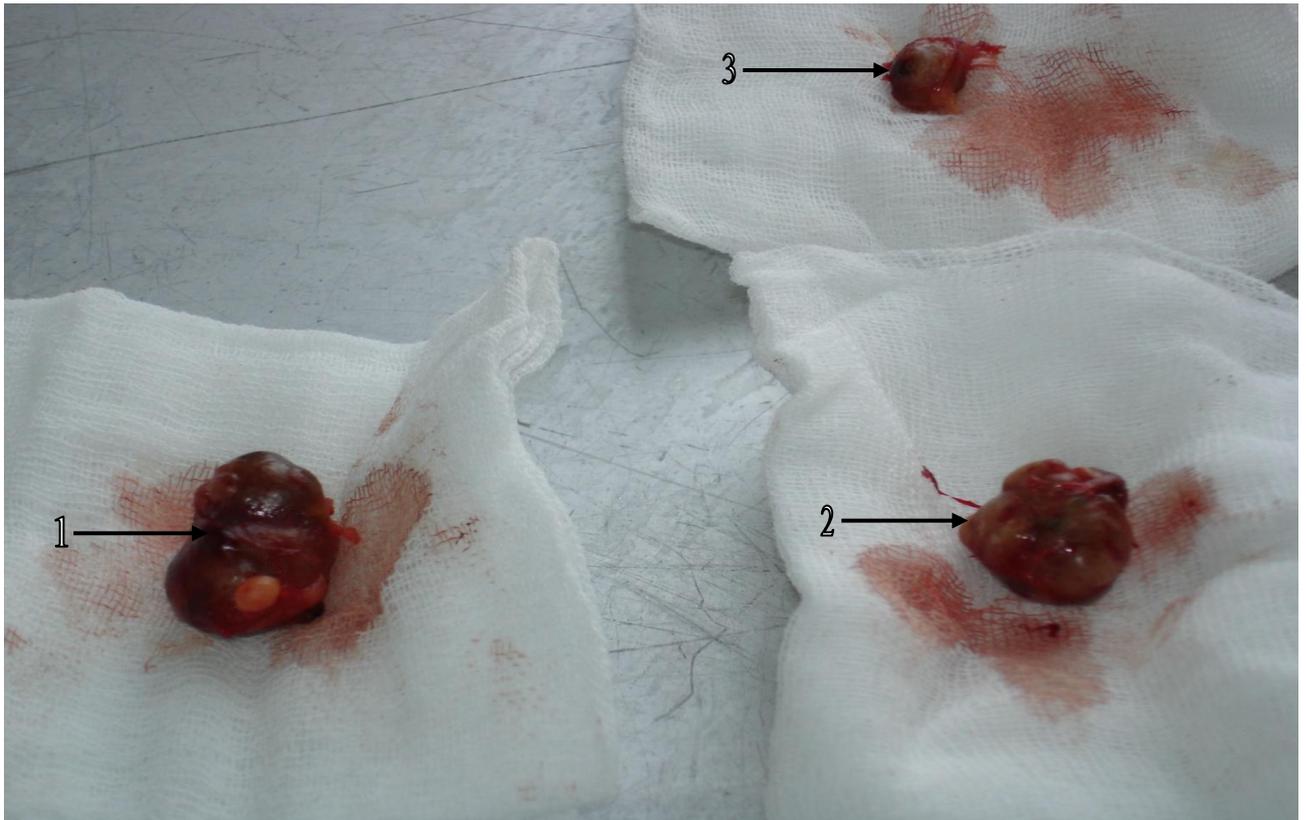


Рисунок 6 – Макропрепарат удаленных ОЩЖ больного А. 43 лет (1 - верхняя правая – 4,56г; 2 - верхняя левая – 3,07 г и 3 - эктопированная над дугой аоры– 0,89 г, общий вес 8,52 г)



Рисунок 7 – Макропрепарат удаленных ОЦЖ больного Б. 37 лет (1 - верхняя правая 0,350 г; 2 – нижняя правая 1,48 г; 3 - верхняя левая 0,17 г; 4 – нижняя левая 1,10 г; общий вес 3,1 г)

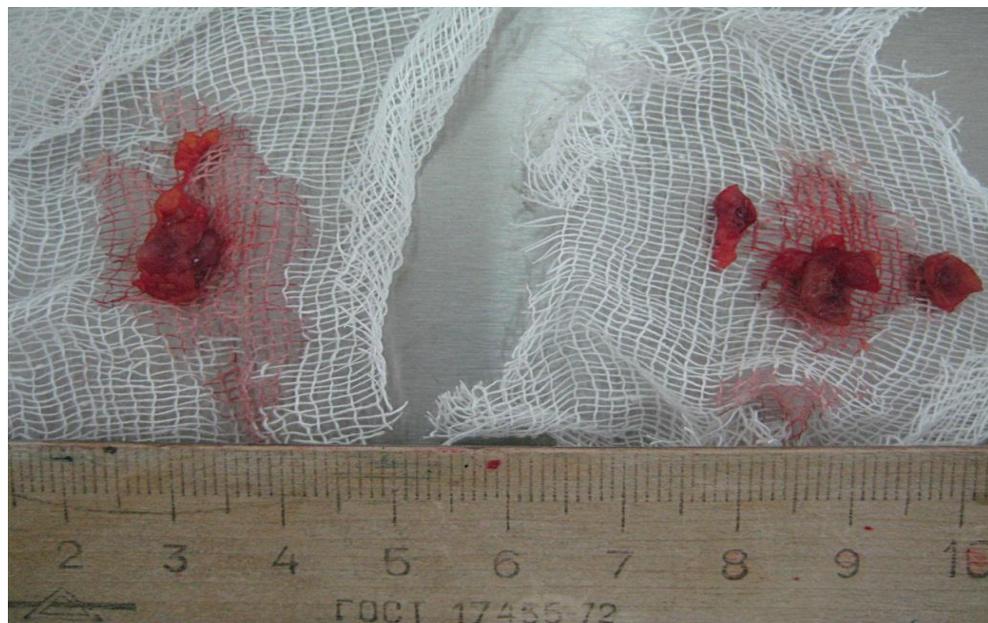


Рисунок 8 – Макропрепарат удаленной клетчатки шеи больного Б. 37 лет

Гистологически у всех больных верифицирована аденоматозная гиперплазия и/или аденомы ОЦЖ солидного и трабекулярного строения у 13(25%) (рисунок 9).

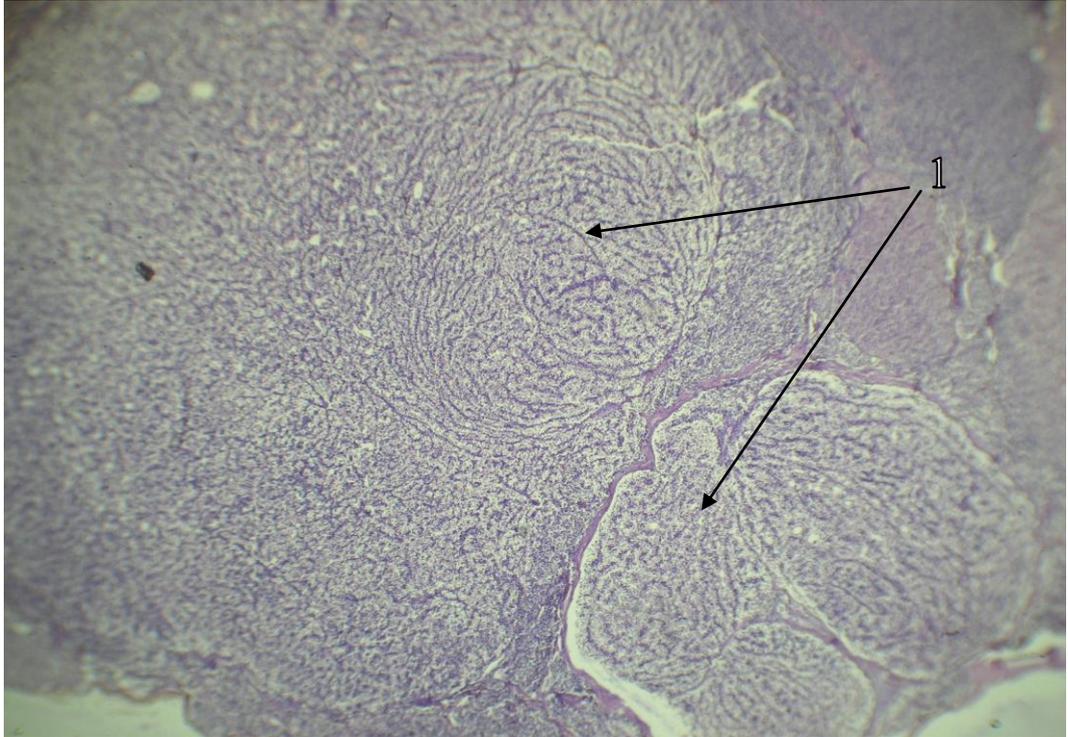


Рисунок 9 – Микропрепарат ОЩЖ (1 – аденоматозная гиперплазия ОЩЖ) – окраска гематоксилин-эозином

Внеорганный паратиреоидная ткань (паратиреоматоз) в виде мелких островков выявлена у 14 (35,9 %) больных из 39 (рисунок 10).

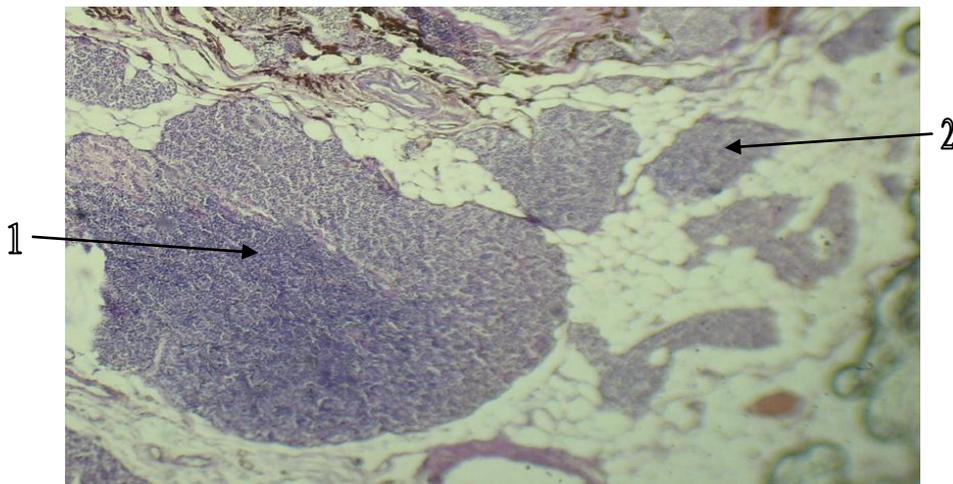


Рисунок 10 - Микропрепарат паратиреоматоза (1, 2 - фрагменты паратиреоидной ткани в жировой клетчатке)

Мы сравнили средние значения лабораторных показателей и уровня АД до и после операции группы, где выявлен паратиреоматоз (подгруппа А), с группой без него (подгруппа В) (таблица 6).

Таблица 6 –Средние значения (возраста, диализного стажа, веса ОЦЖ, лабораторных показателей и уровня АД) до и в ранние сроки (7-14 суток) после ТПТЭ с ЦЛД в подгруппах с паратиреоматозом и без него

Показатель	Средние значения подгруппа А n=14	Средние значения подгруппа В n=25	Уровень значимости различий по критерию Манна-Уитни (p<0,05)
Возраст	44,929	39,160	0,164
Стаж гемодиализа	6,429	8,460	0,142
Вес ОЦЖ	3,848	3,952	0,988
и-ПТГ до операции	1826,379	1782,756	0,548
Са до операции	2,419	2,463	0,660
Р до операции	2,126	2,418	0,067
СахР до операции	5,189	5,977	0,143
Нв до операции	102,643	105,160	0,387
АД систол. до операции	189,286	172,400	0,489
АД диаст. до операции	100,000	100,400	0,929
и-ПТГ после операции	110,100	137,277	0,285
Са после операции	1,949	2,047	0,429
Р после операции	1,498	1,515	0,619
СахР после операции	2,987	3,088	0,463989
Нв после операции	106,071	107,680	0,394617
АД систол. после операции	122,857	125,200	0,880736
АД диаст. после операции	74,286	78,000	0,228431

Различия установлены только по среднему значению уровня фосфора до операции, который в подгруппе А был достоверно ниже, чем в подгруппе В.

### *3.6 Сравнение полученных результатов до и в ранние сроки после операции*

С помощью критерия Вилкоксона нами установлены различия послеоперационных значений показателей и уровня АД в группах больных после ТПТЭ (1 группа) и ТПТЭ с ЦЛД (2 группа) (таблицы 7, 8).

Таблица 7 – Средние значения (и-ПГТ, Са, Р, СахР, Нь и уровня АД) до и после ТПТЭ (в 1 группе n=13)

Показатель	Среднее (до операции)	Среднее (после операции)	Уровень значимости различий ( $p < 0,05$ )
и-ПГТ	2137,74	52,52	0,000002
Са общ.	2,64	2,10	0,000005
Р	2,37	1,68	0,0014
СахР	6,31	3,53	0,000003
Нь	91	105	0,025
АД систол.	189,23	119,54	0,000009
АД диаст.	104,85	73,85	0,0002

Таблица 8 – Средние значения (и-ПТГ, Са, Р, СахР, Нб и уровня АД) до и после ТПТЭ+ ЦЛД (во 2 группе n=39)

Показатель	Среднее (до операции)	Среднее (после операции)	Уровень значимости различий ( $p < 0,05$ )
и-ПТГ	1798,42	141,32	0,0000001
Са общ.	2,45	2,01	0,000001
Р	2,31	1,51	0,0000001
СахР	5,69	3,05	0,0000001
Нб	104,28	107,18	0,198
АД систолич.	178,49	124,46	0,0000001
АД диастол.	100,54	76,67	0,0000001

Из таблиц 7 и 8 видно, что различия по большинству показателей достоверны, кроме значения гемоглобина во второй группе, который практически не изменился. С учетом уровня значимости различий, более достоверные изменения произошли во второй группе; из чего следует, что вариант ТПТЭ с ЦЛД можно считать предпочтительнее у больных с почечным гиперпаратиреозом.

Мы сравнили средние показатели в обеих группах до и на 7-14 сутки после операции с помощью критерия Манна-Уитни (возраст, стаж диализа, уровни и-ПТГ, кальция, фосфора и их произведения, значение гемоглобина и величину артериального давления) (таблицы 9, 10).

Таблица 9 – Сравнение средних значений показателей в 2 группах до операции

Показатель до операции	Среднее значение в группе		Уровень значимости различий (p < 0,05)
	1 (n=13)	2 (n=39)	
возраст	45,54	41,23	0,19
стаж диализа	8,12	7,73	0,52
уровень и-ПТГ	2137,74	1798,42	0,12
уровень Са общ.	2,64	2,45	0,01
уровень Р	2,37	2,31	0,98
СахР	6,31	5,69	0,22
уровень Hb	91,00	104,28	0,02
АД систол.	189,23	178,49	0,45
АД диастол.	104,85	100,54	0,80

Нами выявлены различия только по значениям общего кальция и гемоглобина, указывающие на большую тяжесть ВГПТ у пациентов первой группы.

Таблица 10 – Результаты сравнения средних значений лабораторных показателей и уровня АД в группах больных после операции

Показатель	Среднее значение в группе		Уровень значимости различий (p < 0,05)
	1 (n=13)	2 (n=39)	
и-ПТГ	52,52	141,32	0,046135
Са общ.	2,10	2,01	0,345543
Р	1,68	1,51	0,291637
СахР	3,53	3,05	0,168031
Hb	105,00	107,18	0,650439
АД систол.	119,54	124,46	0,335940
АД диастол.	73,85	76,67	0,339748

Сравнительный анализ показал, что достоверно выше во второй группе был только уровень и-ПТГ.

### *3.7 Послеоперационная гипокальциемия*

Через сутки после ТПТЭ у всех больных отмечено падение общего и ионизированного кальция, что потребовало его активной коррекции.

В нашем исследовании все больные после ТПТЭ в 1-3-и сутки отмечали парестезии конечностей, лица, слабость и судороги мелких мышц. При осмотре определяли положительные симптомы Хвостека и Труссо.

В первой группе уровни общего и ионизированного кальция после ТПТЭ составили на 1-е сутки  $1,54 \pm 0,10$  и  $0,84 \pm 0,05$  ммоль/л; на 3-и сутки –  $1,69 \pm 0,06$  и  $0,90 \pm 0,04$  ммоль/л соответственно. Во второй группе – на 1-е сутки средние показатели общего и ионизированного кальция составили  $1,77 \pm 0,04$  и  $0,85 \pm 0,03$  ммоль/л; на 3-и сутки –  $1,76 \pm 0,04$  и  $0,86 \pm 0,02$  ммоль/л.

С первых суток после операции всем больным назначали альфаD3Тева в дозе 0,5-0,75 мкг 2-3 раза в сутки и карбонат кальция в индивидуальных дозировках (4-12г в сутки). Помимо перорального приема кальция в течение первых двух недель его вводили внутривенно для купирования парестезий у 18 больных, реже – судорог конечностей. Обычно назначали глюконат кальция или хлорид кальция 10% по 10 мл внутривенно капельно.

Через 1-2 недели показатели кальция не достигали нормальных величин. Так в первой группе общий и ионизированный кальций составляли  $1,95 \pm 0,04$  и  $0,91 \pm 0,03$  ммоль/л; во второй группе –  $2,01 \pm 0,04$  и  $0,97 \pm 0,03$  ммоль/л соответственно (рисунки 11, 12).

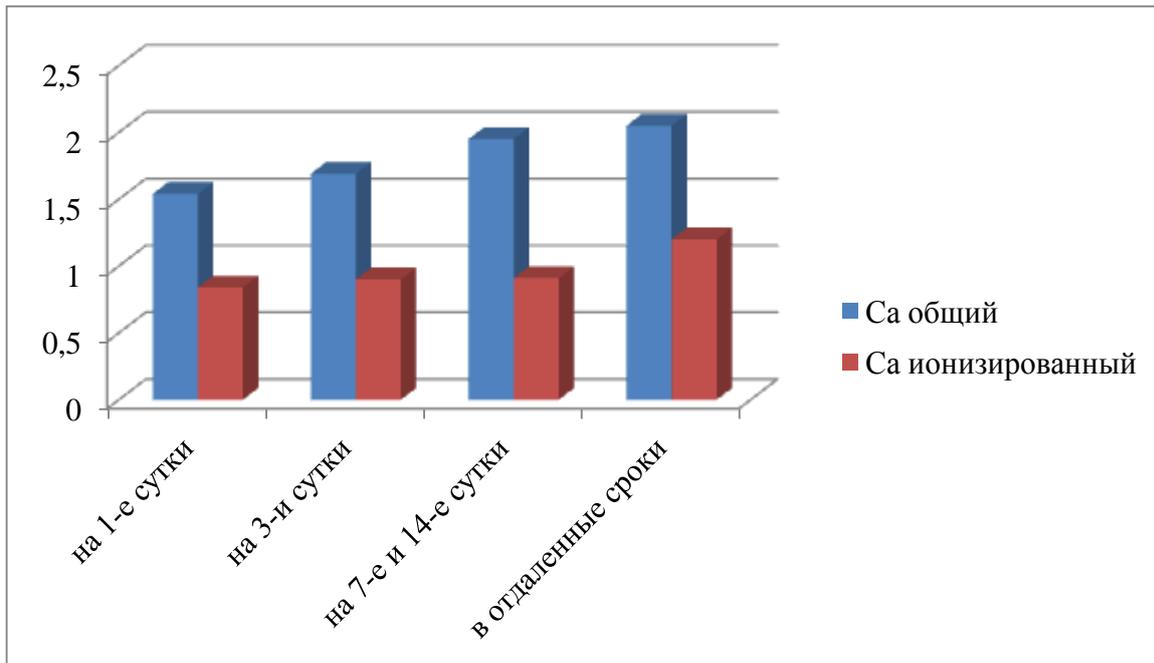


Рисунок 11 – Уровень общего и ионизированного Са после ТПТЭ

(в 1 группе n=13)

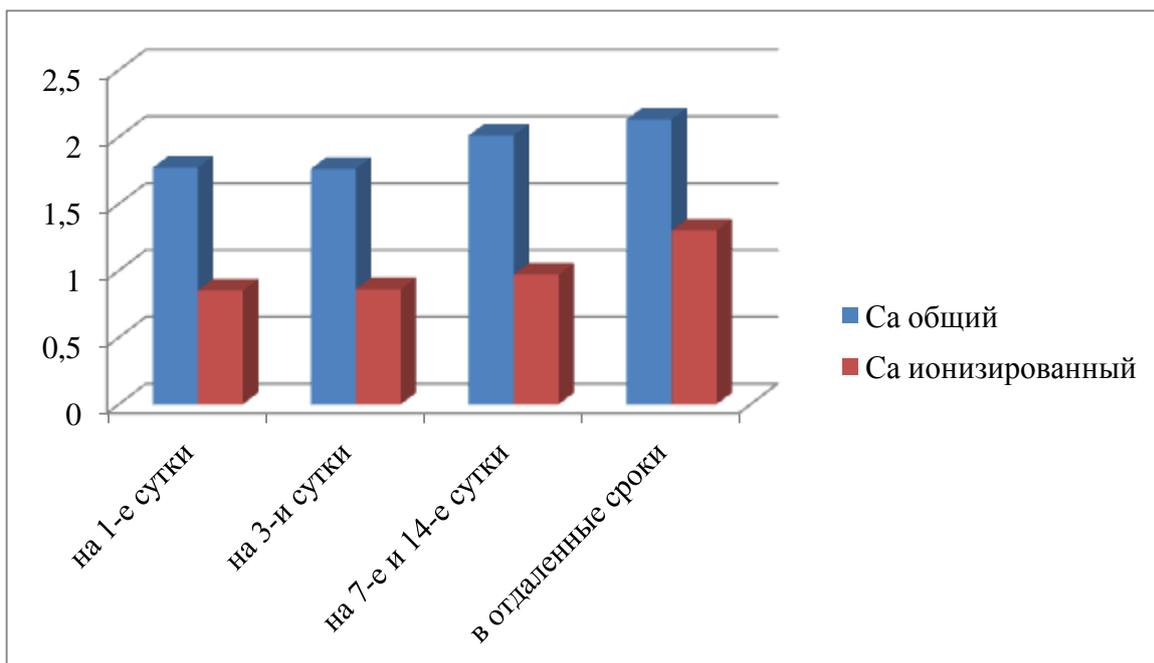


Рисунок 12 – Уровень общего и ионизированного Са после ТПТЭ+ЦЛД

(во второй группе n=39)

При выписке клинически и лабораторно у 38 (73%) больных синдром «голодной кости» был купирован. У 14 (27%) больных сохранялись легкие парестезии лица и конечностей. В течение 1-5 месяцев, помимо приема альфакальцидола по 0,5мкг 3-4 раза в сутки и карбоната кальция 5-20г в сутки, этим больным три раза в неделю после гемодиализа внутривенно вводили глюконат кальция 10% по 10мл.

В разные сроки после операции показатели общего кальция, фосфора и и-ПТГ в первой группе составили:  $2,05 \pm 0,12$  ммоль/л;  $1,89 \pm 0,26$  ммоль/л и  $79,38 \pm 32,94$  пг/мл; во второй группе –  $2,13 \pm 0,05$  ммоль/л;  $1,75 \pm 0,11$  ммоль/л и  $116,16 \pm 48,36$  пг/мл соответственно.

С помощью критерия Манна-Уитни мы сравнили средние значения общего и ионизированного кальция, фосфора, и-ПТГ и гемоглобина в исследуемых группах больных в разные сроки после оперативного лечения (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение средних значений лабораторных показателей в группах в ранние и в отдаленные сроки после операции

Показатель	Среднее значение в группе		Уровень значимости различий ( $p < 0,05$ )
	1 (n=13)	2 (n=39)	
Са общ. на 1-е сутки	1,5423	1,7747	0,016761
Са ион. на 1-е сутки	0,8408	0,8453	0,928433
Са общ. на 3-и сутки	1,6915	1,7600	0,333165
Са ион. на 3-и сутки	0,8969	0,8621	0,435496
Са общ. на 7-14 сутки	1,9477	2,0130	0,360826
Са ион. 7-14 сутки	0,9138	0,9722	0,213262
Са общ. в отдаленные сроки	2,0500	2,1320	0,464588
Р в отдаленные сроки	1,8900	1,7494	0,561950
и-ПТГ в отдаленные сроки	79,3750	116,1571	0,668418
Нв в отдаленные сроки	112,7500	111,6286	0,801294

Анализируя результаты, представленные в таблице 11, следует, что значимые различия в группах наблюдаются по уровню общего кальция в первые сутки после операции. Так во второй группе среднее значение этого показателя статистически значимо выше, чем в первой группе.

С помощью однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями оценивалось влияние объема операции и срока, прошедшего после ТПТЭ на уровни общего и ионизированного кальция.

Анализ результатов показал, что в первые сутки после операции уровень ионизированного кальция в двух группах одинаков и составлял  $0,84 \pm 0,05$  и  $0,85 \pm 0,03$  ммоль/л.

На третьи сутки данный показатель после ТПТЭ с ЦЛД практически не повышался ( $0,86 \pm 0,02$  ммоль/л), в то время как после ТПТЭ наблюдается значительное его повышение до  $0,90 \pm 0,04$  ммоль/л.

На момент выписки наиболее высокий уровень ионизированного кальция наблюдается во второй группе больных и составляет  $0,97 \pm 0,03$  ммоль/л, в то время как в первой – он существенно не изменяется ( $0,91 \pm 0,03$  ммоль/л).

Резюмируя, можно сказать, что достоверных различий в обеих группах не выявлено, за исключением наименьшего значения уровня общего кальция ( $1,54 \pm 0,101$  ммоль/л), который наблюдается у больных первой группы в первые сутки после операции (рисунки 13, 14).

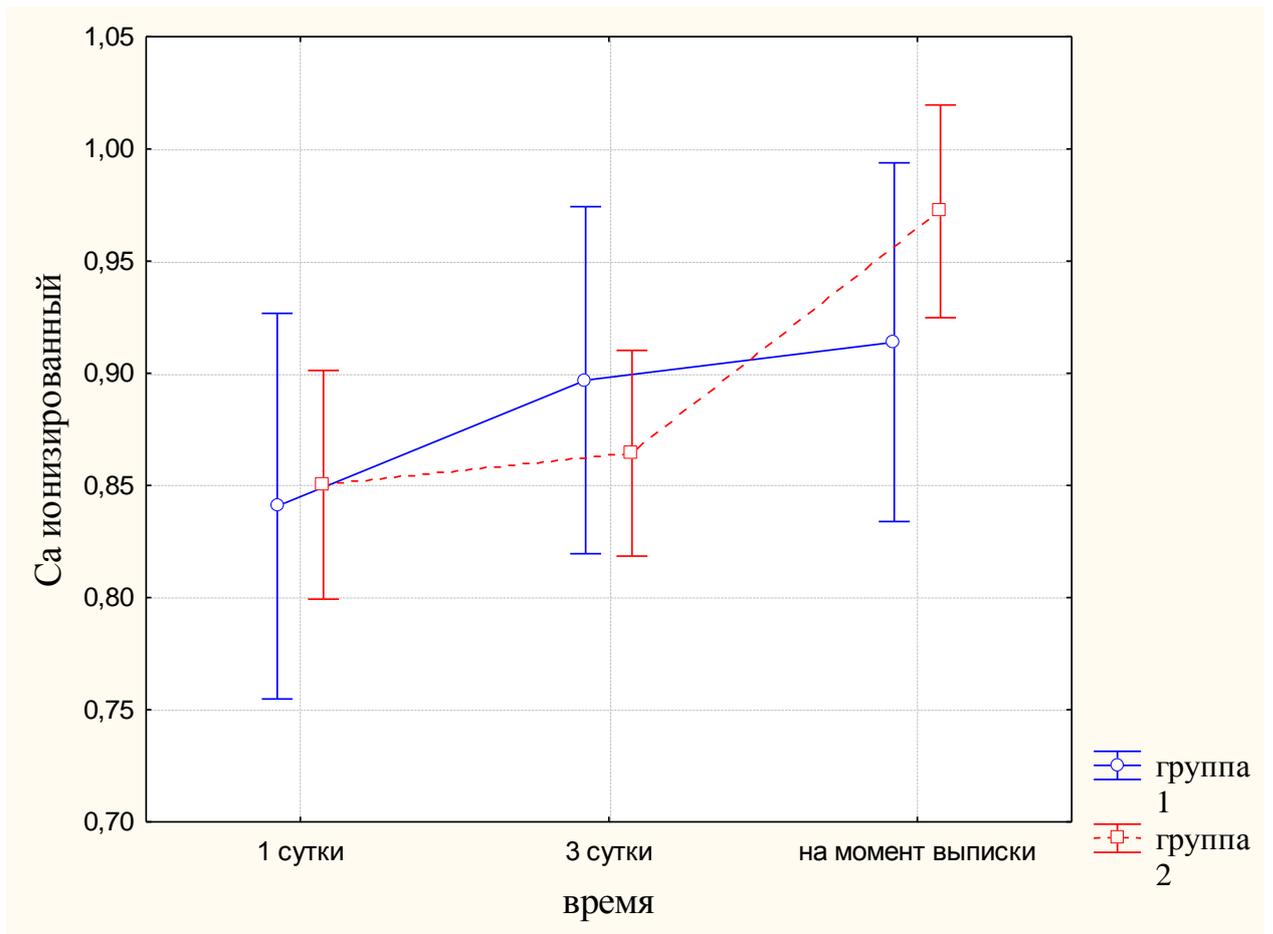


Рисунок 13 – Динамика средних значений ионизированного кальция в разные сроки послеоперационного периода

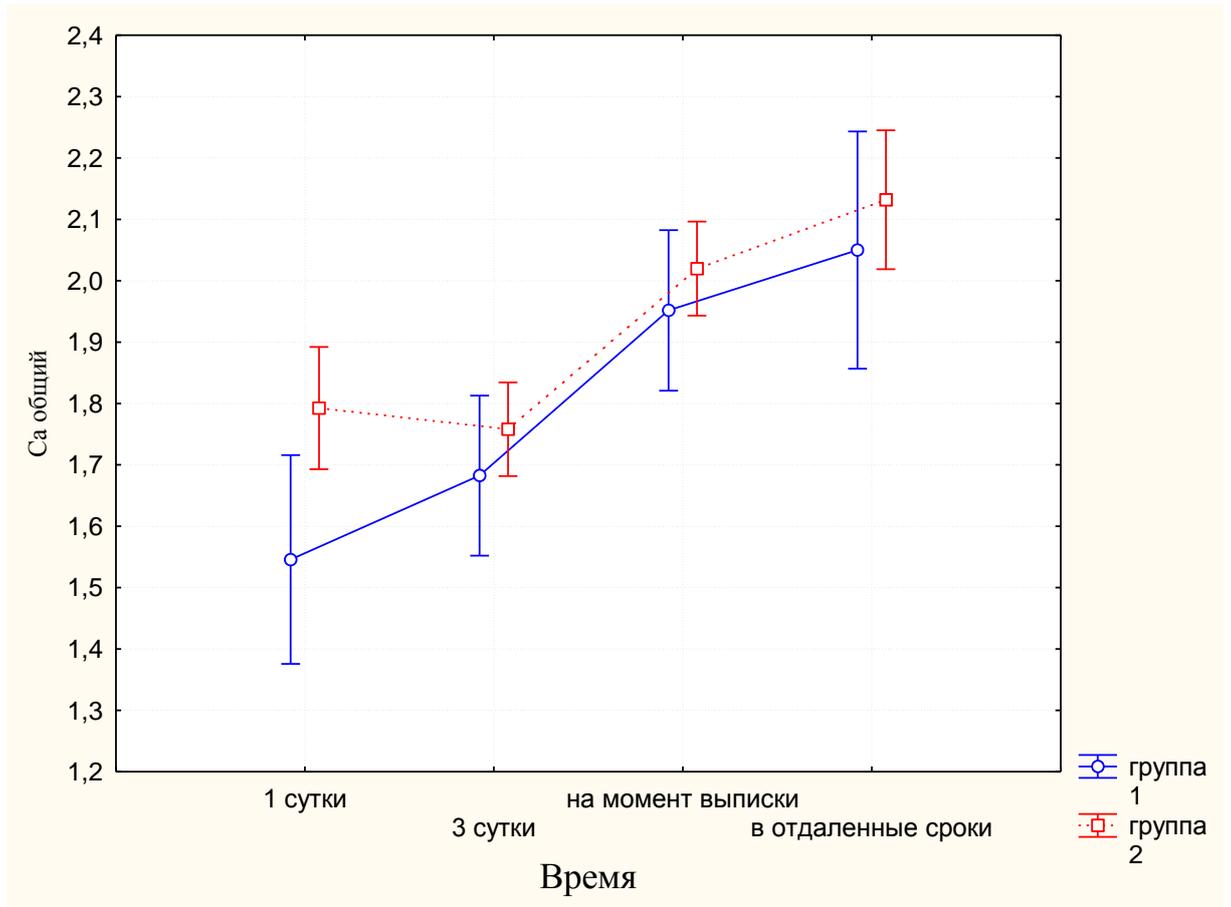


Рисунок 14 – Динамика средних значений общего кальция в разные сроки послеоперационного периода

На фоне коррегирующей терапии показатели общего и ионизированного кальция стабилизировались в сроки от 2 недель до 9 месяцев после операции.

Что касается послеоперационных осложнений, то у одной больной, с прослеженной в ходе операции (ТПТЭ с ЦЛД) целостностью обоих возвратных нервов, в первые 3-е суток имела место осиплость голоса вплоть до афонии. Пациентка неоднократно была осмотрена фономатром. Установлен диагноз: двусторонний нейрогенный парез гортани без клинически значимого стеноза. На фоне лечения (дексаметазон, снижение голосовых нагрузок, витамины группы В) фонация восстановилась через 1,5 месяца.

### ***3.8 Отдаленные результаты хирургического лечения больных с вторичным гиперпаратиреозом***

Поскольку по литературным данным отдаленные сроки наблюдения в большинстве своем составляют 3-5 лет, мы провели анализ результатов тотальной паратиреоидэктомии при вторичном гиперпаратиреозе у больных, сроки наблюдения за которыми превысили пять лет.

Отдаленные результаты хирургического лечения ВГПТ в сроки от 6 до 12 лет прослежены у 20 больных. Двое из них умерли через семь и восемь лет после ТПТЭ от острого нарушения мозгового кровообращения. Клинически и лабораторно в течение этих лет рецидива ВГПТ у них не было.

Всем больным была выполнена ТПТЭ, у четверых из них удалена пре-, паратрахеальная и верхняя медиастинальная клетчатка с рогами тимуса. Пациенты не делились на группы.

Средний возраст больных составил  $43,28 \pm 1,63$  лет, 6 мужчин и 12 женщин. У 15 пациентов ТХПН развилась на почве хронического гломерулонефрита, у трех – поликистоза почек. Продолжительность диализного периода до операции составила  $9,58 \pm 0,69$  лет, а к настоящему времени общий стаж гемодиализа –  $16,75 \pm 1,58$  лет.

Проводился мониторинг уровня и-ПТГ, фосфора, общего кальция, фосфорно-кальциевого произведения и гемоглобина за весь период наблюдения (таблица 12).

Таблица 12 – Лабораторные показатели и уровень АД пациентов в отдаленные сроки (6-12 лет) после операции

Показатель	Среднее (М)	Стандартное откл. (σ)	Ошибка среднего (m)
и-ПТГ (пг/мл)	60,80	84,09	21,71
Са общ. (ммоль/л)	2,08	0,23	0,05
Р (ммоль/л)	1,87	0,53	0,12
СахР ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	3,86	1,00	0,24
Нв (г/л)	113,11	16,42	3,87
АД сист. (мм.рт.ст.)	127,22	17,08	4,03
АД диаст. (мм.рт.ст.)	77,78	9,43	2,22

Средний суммарный вес удаленных ОЩЖ составлял  $6,1 \pm 0,58$  г (от 2,33 до 11,0 г). Гистологически у всех верифицирована аденоматозная гиперплазия и аденомы ОЩЖ. В удаленной пре-, паратрахеальной и медиастинальной клетчатке у одного больного выявлена эктопированная ОЩЖ, у трех – диагностирован паратиреоматоз.

Уровень и-ПТГ с дооперационного  $1784,3 \pm 225,67$  пг/мл на 7-14 сутки после ТПТЭ снизился до  $26,4 \pm 8,6$  пг/мл и к концу 2014 г. составляет  $60,8 \pm 21,71$  пг/мл.

Мы объясняем этот факт, что достаточный уровень ПТГ у этой категории больных может поддерживаться за счет возможным развитием паратиреоматоза.

Содержание сывороточного кальция и фосфора до операции составляло  $2,6 \pm 0,07$  и  $2,59 \pm 0,1$  ммоль/л, а фосфорно-кальциевое произведение –  $6,69 \pm 0,3$  ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup>; в отдаленные сроки после операции –  $2,08 \pm 0,05$ ;  $1,87 \pm 0,12$  ммоль/л и  $3,86 \pm 0,24$  ммоль<sup>2</sup>/л<sup>2</sup> соответственно.

Средний уровень гемоглобина в эти же сроки был равен  $96 \pm 4,38$  и  $113,1 \pm 3,87$  г/л.

Систолическое артериальное давление с  $204 \pm 9,78$  снизилось до  $127,2 \pm 4,03$ ; диастолическое – с  $108,89 \pm 4,19$  до  $77,78 \pm 2,22$  мм.рт.ст.

Практически нормальный уровень кальция сохраняется на фоне приема сравнительно небольших доз фосфатбиндеров и синтетических аналогов витамина D. На момент исследования 14 пациентов принимали карбонат кальция по 2-4г в сутки и альфаD3тева по 0,25-0,5 мкг в сутки, четверо – только карбонат кальция в дозе 2-4г в сутки. Две больные с тенденцией к гиперфосфатемии дополнительно получали ацетат кальция (нефродин) и ренагель.

У всех больных исчез кожный зуд, не зарегистрированы свежие патологические переломы, у большинства отсутствовали боли в костях и суставах. У пяти больных, спустя 6 лет после ТПТЭ – боли стали появляться эпизодически после физической нагрузки. Только у одной из них через 10 лет после операции боли в коленных суставах приобрели постоянный характер, что совпало с повышением уровня ПТГ до 335 пг/мл.

У одного больного М. 46 лет отмечен лабораторный рецидив ВГПТ после ТПТЭ с ЦЛД (удалены 4 ОЩЖ). Дооперационный стаж гемодиализа 12 лет, значение ПТГ до ТПТЭ – 900 пг/мл. После операции уменьшились боли в костях и суставах, восстановилась походка, снизилось АД до 120/80 мм.рт.ст., уменьшены дозы и количество гипотензивных препаратов (с трех до одного) и снижены дозы эритропоэтинов (по 2 тыс. 1 раз в неделю). При хорошем клиническом эффекте через два года после операции отмечено повышение уровня и-ПТГ до 866 пг/мл; еще через год – 1350, 1700 пг/мл. Появилась возможность

назначить этому пациенту кальцимиметик «мимпара» сначала по 60 мг, затем по 30мг в сутки в течение года.

В настоящий момент у пациента болевого костно-суставного синдрома нет, отмечает лишь редкие ноющие умеренные боли в плечевых суставах. Показатели фосфорно-кальциевого обмена не повышены. Последние значения общего кальция и фосфора 2,2 и 1,5 ммоль/л соответственно, уровень гемоглобина 132 г/л, артериальное давление 120/80 мм.рт.ст. Последние значения ПТГ 800 и 600 пг/мл на фоне консервативного лечения. Пациенту неоднократно проводилось УЗИ и сцинтиграфия органов шеи, при этом подтвердить наличие значимой по объему ткани ОЦЖ не удалось. За последние три месяца в связи с нормальными показателями гемоглобина и сывороточного железа отменены эпростимы и препараты железа. Пациент принимает метопролол по 50 мг 1 раз в сутки и нефродин по 1 капс. 2 раза в сутки.

### ***3.9 Группа больных после тотальной паратиреоидэктомии и аллотрансплантации кадаверных почек***

Группа больных с АТП после паратиреоидэктомии немногочисленна и представлена пятью пациентами, которым была проведена аллотрансплантация кадаверной почки спустя 3 недели, 1, 1,5, 2 и 3 года после ТПТЭ с ЦЛД. Две женщины и трое мужчин со средним возрастом  $36,2 \pm 3,9$  лет, терминальная стадия ХПН у четырех больных явилась исходом хронического гломерулонефрита, у одной – поликистоза почек. Диализный стаж колебался от 1 до 7 лет до ТПТЭ (в среднем составил  $4,2 \pm 0,98$  лет) и от 2 до 9 лет до АТП – ( $5,7 \pm 1,28$  лет).

Средние значения и-ПТГ перед АТП составляли  $160,14 \pm 39,47$  пг/мл, спустя месяц после нее –  $73,1 \pm 23,6$  пг/мл. Средний вес удаленных ранее ОЦЖ составлял  $3,93 \pm 0,3$  г. У троих обнаружены и удалены 4 ОЦЖ, у двоих – по 3 железы. При гистологическом исследовании у всех больных установлена аденоматозная

гиперплазия и/или аденомы ОЩЖ, в одном случае обнаружен фрагмент ОЩЖ в клетчатке – паратиреоматоз.

Уровень креатинина крови нормализовался к 4-5 суткам после АТП у троих больных, к 9-10 суткам – у двоих. Кризов отторжения трансплантата не было.

**3.10.1** Больному С. проведена АТП в короткие сроки – через 3 недели после ТПТЭ. Исходные показатели перед ТПТЭ были следующими: и-ПТГ 1798 пг/мл, общий кальций и фосфор – 2,6 и 2,86 ммоль/л соответственно, гемоглобин 77 г/л. После операции уровень и-ПТГ составил 116,7 пг/мл, а через 2 недели – 14,8 пг/мл, общий кальций и фосфор – 1,8 и 1,74 ммоль/л. Клинически и лабораторно у больного отмечалась гипокальциемия (тремор рук, парестезии, выраженная общая слабость), поэтому проводили ее коррекцию. На фоне приема 15г карбоната кальция и альфаD3тева по 0,5мг х 3 раза в сутки, а также внутривенного введения глюконата кальция 10%-10-20 мл, значение общего и ионизированного кальция составляли 1,7 и 0,88 ммоль/л.

Через 3 недели после ТПТЭ значения и-ПТГ было 11,3 пг/мл, показатели общего кальция и фосфора – 1,9 и 1,7 ммоль/л соответственно. После АТП отмечено снижение общего кальция на 1-е и 3-и сутки до 1,62 и 1,54 ммоль/л соответственно и ионизированного до 0,68 ммоль/л. Больному внутривенно вводили глюконат кальция 10%-10 мл с учетом уровня ионизированного кальция в сыворотке крови. К пятым суткам значение общего кальция составило 2,1 ммоль/л. Спустя две недели уровни общего и ионизированного кальция составили 2,4 и 1,29 ммоль/л, фосфора 0,71ммоль/л и через месяц 1,75, 0,89 и 1,7 ммоль/л соответственно. Показатель и-ПТГ снизился до 0 и не повышался за все время наблюдения (последнее значение и-ПТГ 10 пг/мл). У этого больного была выявлена непереносимость альфакальцидола, который в последующем был отменен.

Функция трансплантата первичная, уровень креатинина крови у больного нормализовался на девятые сутки, получает трехкомпонентную

иммуносупрессивную терапию (преднизолон, адваграф, селлсент). В связи с развитием вторичного иммунодефицита больному дважды проводилось лечение герпетической инфекции в стационаре. Пациент продолжал принимать кальций сандоз по 1000мг/сутки. Были отменены эпостимы, так как уровень гемоглобина выше 100 г/л; из гипотензивной терапии больной получает моноприл 15 мг/сутки и беталок 100 мг/сутки (уровень АД 120/80 мм.рт.ст). После АТП прошло 2,5 года, пациент наблюдается в центре трансплантации, клинических и лабораторных проявлений гипокальциемии нет. Дозы препаратов кальция снижены: кальций сандоз 500 мг/сутки.

**3.10.2** Больной С. 31 года на пятом году гемодиализной терапии проведена ТПТЭ. Исходные показатели составили: и-ПТГ 951 пг/мл, общий кальций и фосфор – 2,6 и 2,71 ммоль/л. На фоне приема карбоната кальция 2г в сутки и альфаD3тева по 0,5мг х 2 раза в сутки значение общего и ионизированного кальция были не ниже 2,2 и 1,06 ммоль/л, уровень и-ПТГ – 264 пг/мл, клинических проявлений гипокальциемии не было. В течение трех лет наблюдения значение и-ПТГ колебалось от 132 до 377 пг/мл. У больной сохранялась тяжелая артериальная гипертензия (АД 200/120 мм.рт.ст.), коррекция которой проводилась в стационаре подбором 4-5 гипотензивных препаратов разных групп, на фоне лечения АД снизилось до 140-130/90-80 мм.рт.ст.

Через 3 года после ТПТЭ была выполнена АТП, перед которой значение и-ПТГ составило 55,3 пг/мл, общего кальция и фосфора – 2,3 и 0,9 ммоль/л, гемоглобина – 124 г/л. Только в первые сутки после АТП зафиксировано снижение общего кальция до 1,81 ммоль/л. В течение трех недель наблюдения уровни общего и ионизированного кальция были на нижних границах нормы – 2,3 и 1,1 ммоль/л соответственно, фосфора 0,7 ммоль/л, через месяц – 2,35, 1,23 и 0,7 ммоль/л, и-ПТГ составил 63,5пг/мл, гемоглобин – 126 г/л.

Функция трансплантата первичная с нормализацией креатинина крови к четвертым суткам, на фоне приема трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии (метилпреднизолон, майфортик и програф). Послеоперационный период (1,5 года) протекает без осложнений, пациентка дополнительно получает: три гипотензивных препарата (альбарел, беталок, микардис), на фоне которых уровень АД 120/80 мм.рт.ст; альфаD3тева по 0,5мг в сутки, кальцийD3никомед по 1таб. х 1 раз в сутки, эпостимы отменены.

**3.10.3** Больная Ч. 50 лет, страдает поликистозом почек, ТХПН в течение 2 лет. Исходные показатели и-ПТГ 1245 пг/мл, общего кальция и фосфора – 2,64 и 1,98 ммоль/л до ТПТЭ. На фоне приема карбоната кальция 5г и альфаD3тева по 0,5мг х 3 раза в сутки значение общего и ионизированного кальция были 1,7 и 1,0 ммоль/л, уровень и-ПТГ – 173,9 пг/мл, отмечены клинические проявления гипокальциемии в течение 3 месяцев, которая коррегировалась пероральными препаратами. После паратиреоидэктомии были снижены дозы эпостимов до 1 раза в неделю по 2тыс. МЕ и проводилась коррекция артериальной гипертензии двумя препаратами. В течение года уровень и-ПТГ был от 139 до 453 пг/мл.

Больной была выполнена нефрэктомия справа, лапароскопическая холецистэктомия.

Через год после ТПТЭ больной проведена АТП, перед которой значение и-ПТГ составило 166,5 пг/мл, уровни общего кальция и фосфора – 2,56 и 1,8 ммоль/л, гемоглобина – 137 г/л. Только в раннем послеоперационном периоде в 1-е и 3-и сутки зафиксировано снижение  $Ca_{общ.}$  до 2,02 и 1,82 ммоль/л. Затем лабораторных отклонений кальция и фосфора не было, и через месяц после трансплантации уровни  $Ca_{общ.}$ ,  $Ca^{2+}$  и фосфора составили 2,4; 1,23 и 0,7 ммоль/л, значение и-ПТГ 106,3 пг/мл, уровень гемоглобина 131 г/л.

Функция трансплантата первичная с нормализацией креатинина крови к пятым суткам, на фоне трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии (програф, майфортик, медрол). На 7-е сутки больной проводилась ревизия и

дренирование послеоперационной раны по поводу гематомы. Пациентка получает два гипотензивных препарата (эгилок и альбарел), альфаD3тева по 0,25мг в сутки, кальцийD3никомед по 1таб. х 2 раза в сутки, эпостипы были отменены.

**3.10.4** Больному Б.2 на четвертом году гемодиализной терапии была выполнена ТПТЭ. Дооперационные показатели были следующими: и-ПТГ – 2273,6 пг/мл, общий кальций и фосфор – 2,5 и 2,52 ммоль/л, уровень гемоглобина 107г/л.

Гипокальциемия отмечена в течение одного месяца, она коррегировалась приемом альфаD3тева по 0,5 мг х 2-3 раза в сутки и карбоната кальция 4-6г в сутки. На фоне их приема значение общего и ионизированного кальция были от 1,7 до 2,26 и от 0,86 до 0,92 ммоль/л соответственно, уровень и-ПТГ – 251,3 и 70 пг/мл, гемоглобин 120 г/л. Коррекцию тяжелой артериальной гипертензии проводили сначала двумя, а затем 4-5 препаратами, на этом фоне уровень АД 140-130/90-80 мм.рт.ст. Анемия после операции уменьшилась, поэтому эпостимы были отменены.

Через 1,5 года после паратиреоидэктомии больному выполнена АТП с исходными показателями и-ПТГ 57 пг/мл, уровнями  $Ca_{общ}$  и фосфора – 2,24 и 0,8 ммоль/л, гемоглобина – 143 г/л. После АТП отмечено постепенное снижение  $Ca_{общ}$  уже в 1-е сутки до 1,63 ммоль/л, достигнув к 5-м суткам – 1,26 ммоль/л. В последствии на фоне проводимой коррекции уровень  $Ca_{общ}$  повысился до 1,7 ммоль/л в течение 3-4 недель. Через месяц и-ПТГ составил 63,4 пг/мл,  $Ca_{общ}$  – 1,9 ммоль/л, фосфор – 1,27 ммоль/л, гемоглобин – 117 г/л.

Функция трансплантата первичная с нормализацией креатинина крови на десятые сутки и на фоне трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии (преднизолон, майфортик и циклоспорин). Пациент получает альфаD3тева по 0,5мг х 2 раза в сутки, кальций сандоз по 1000 мг/сутки, из гипотензивных

препаратов (физиотенз, валз, эналаприл, нипертен, леркамен). После АТП прошло 5 месяцев.

Через два года после ТПТЭ выполнена еще одна АТП Больному Б.1, который будет рассмотрен ниже.

Анализируя полученные результаты, установлена зависимость послеоперационной гипокальциемии после ТПТЭ и АТП. Так отмечено, что если после ТПТЭ снижение общего и ионизированного кальция было значительным (например, 1,5 и 0,6 ммоль/л), требующего внутривенного введения препаратов кальция, то подобное снижение этих показателей зафиксировано после АТП. И наоборот, если гипокальциемия была незначительной после ТПТЭ и корректировалась только таблетированными препаратами кальция, то и после АТП – отмечено умеренное снижение общего и ионизированного кальция до 1,8 и 0,9 ммоль/л только на первые или третьи сутки.

Пересадка почки больным после удаления ОЦЖ клинически значимых сдвигов фосфорно-кальциевого обмена не вызывала.

### ***3.10 Комплексная оценка состояния больных до и в разные сроки после тотальной паратиреоидэктомии***

Для того чтобы показать эффективность ТПТЭ нами проведена комплексная оценка состояния больных до и после операции, для проведения которой был вычислен интегральный показатель, представляющий собой взвешенную сумму показателей, характеризующих наличие различных симптомов у больного (методика вычисления представлена в главе 2, с. 39).

Как видно из таблицы 13, интегральный показатель, суммирующий основные симптомы ВГПТ у каждого больного, составил до операции 0,787 у большинства больных, а уже в раннем послеоперационном периоде он уменьшился в 6 раз и составил – 0,143 ( $p=0,0000001$ ).

Таблица 13 – Описательные статистические значения показателей, характеризующих комплексную оценку состояния больных до и в ранние сроки после операции

Показатель, характеризующий комплексную оценку состояния больного	Число больных	Среднее (M)	Границы 95% доверительного интервала		Миним.	Максим.	Стандартное откл. ( $\sigma$ )	Ошибка среднего (m)
			нижняя	верхняя				
до операции	52	0,787	0,737	0,836	0,31	1	0,17	0,025
после операции	50	0,143	0,108	0,177	0	0,47	0,12	0,017

Интегральный показатель к каждому симптому ВГПТ отражен графически на гистограммах частот. На рисунке 15 видно, что у троих больных данный показатель не превышал 0,5; и в абсолютном большинстве он доходил до 1,0; что соответствовало наличию симптомов ВГПТ у всех больных.

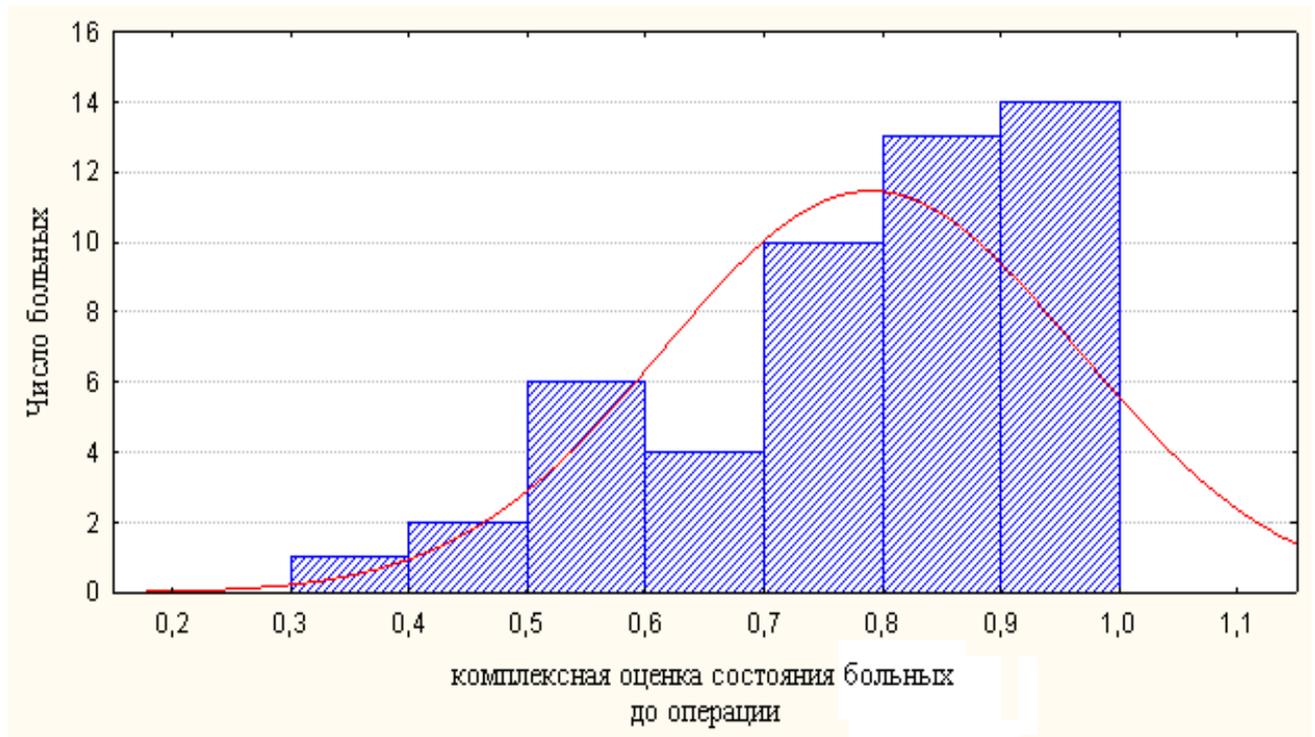


Рисунок 15 – Гистограмма частот показателя комплексной оценки состояния больных до операции

И, напротив, после тотальной ПТЭ, у 42 из 50 пациентов – он был равен или близок к 0, что означало исчезновение либо значительное уменьшение клинических проявлений болезни (рисунок 16).

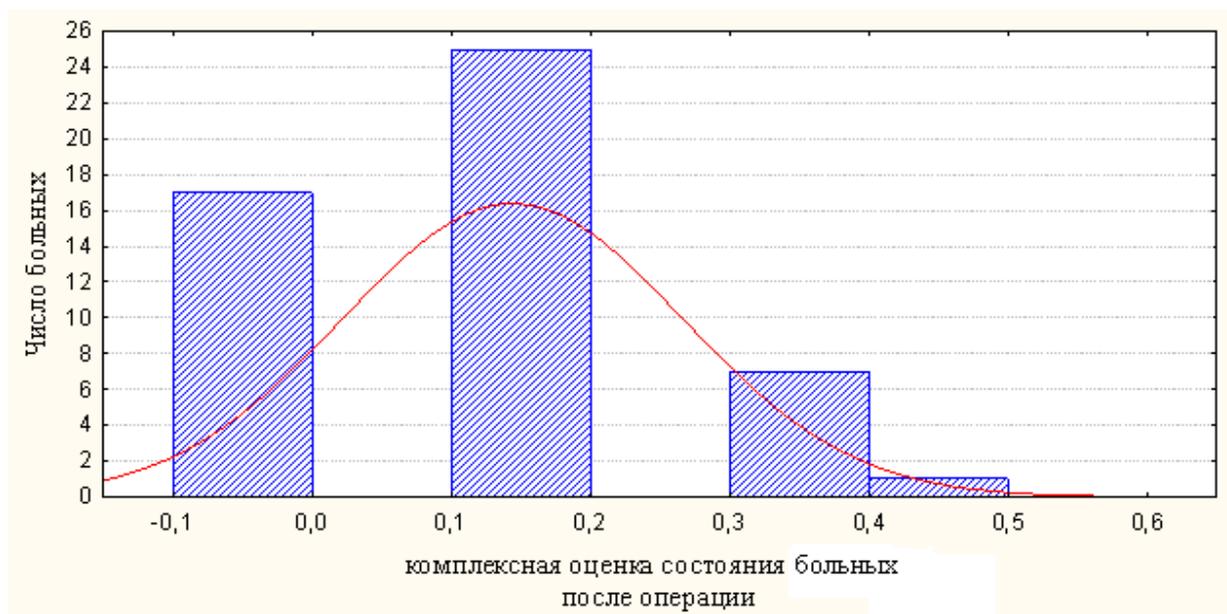


Рисунок 16 – Гистограмма частот показателя комплексной оценки состояния больных в ранние сроки после операции

Более наглядно эти результаты представлены в лингвистической шкале Харрингтона (таблица 14). Это позволило осуществить перевод значений показателей в лингвистическую шкалу, где, например, значение состояния больного равно 0,38, соответствует средней степени тяжести, а 0,82 – очень плохому состоянию.

Таблица 14 – Значения показателя комплексной оценки состояния больного по интервалам шкалы Харрингтона в группах больных до и в ранние сроки после операции

Лингвистическая шкала субъективной оценки состояния больного	Интервал значений функции Харрингтона	До операции (n=52)	После операции 7-14 дней (n=50)	Уровень значимости различий (p<0,05)
очень хорошее	0-0,2	0 (0%)	42 (84%)	0,00001
хорошее	0,2-0,37	1 (2%)	7 (14%)	0,0147
среднее	0,37-0,63	10 (19%)	1 (2%)	0,008
плохое	0,63-0,8	14 (27%)	0 (0%)	0,0002
очень плохое	0,8-1	27 (52%)	0 (0%)	0,00001

Согласно результатам, представленным в таблице 14, установлено, что абсолютное большинство больных (79%) до операции оценивали свое состояние как «плохое» и «очень плохое» и, напротив, после ТПТЭ 98% пациентов – как «хорошее» и «очень хорошее». И что представляется особенно значимым, оценка своего состояния как «хорошо» и «очень хорошо» сохраняется на протяжении многих лет.

Поскольку сроки наблюдения за больными значительно различались, мы сравнили средние значения показателей, характеризующих субъективную оценку больными своего состояния до ТПТЭ и спустя 2-3, 4-5 и 6-12 лет. С этой целью

использовали однофакторный дисперсионный анализ и представили его результаты графически (рисунок 17).

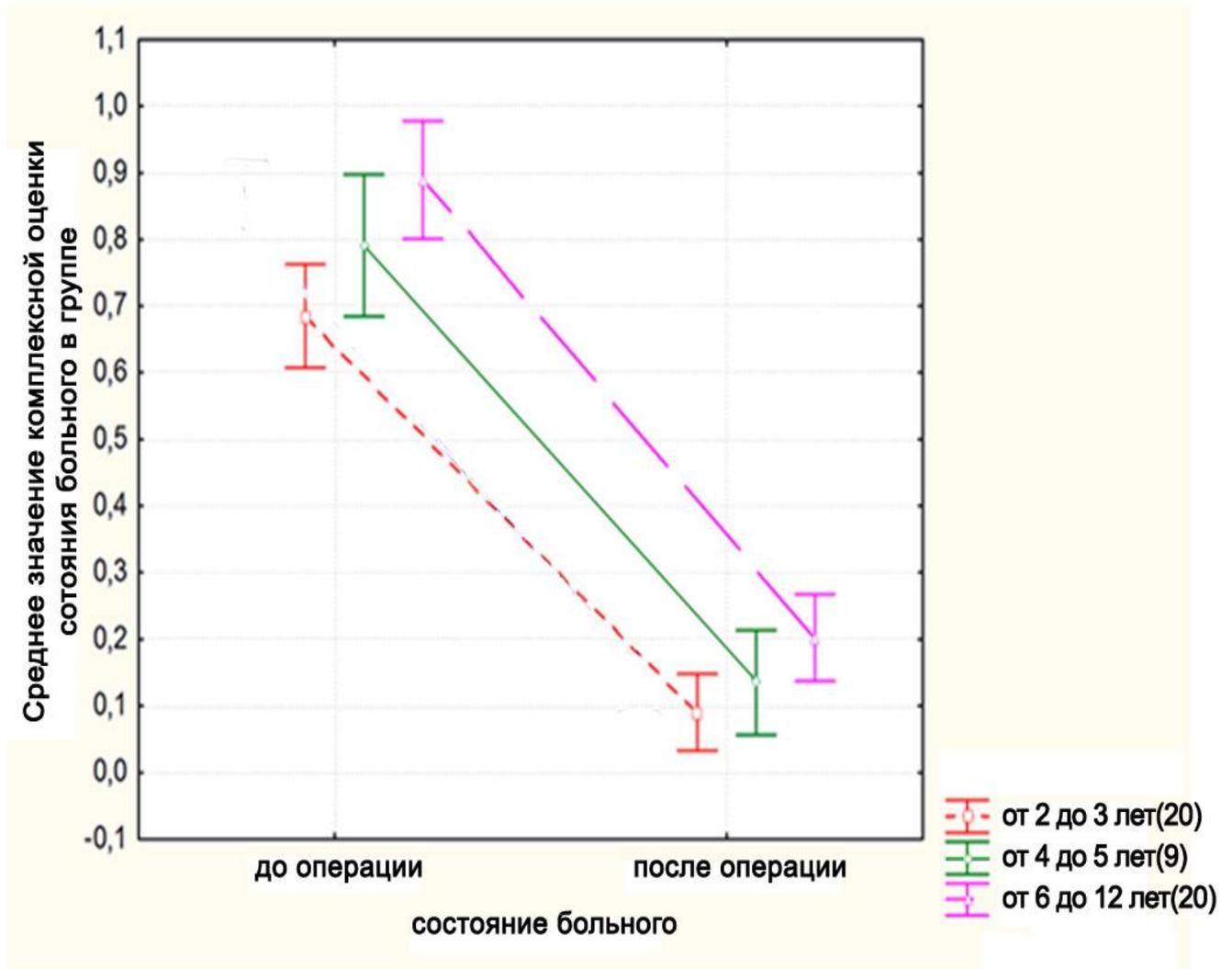


Рисунок 17 – График средних значений комплексной оценки состояния больных до и после ТПТЭ в группах с разным сроком после операции

Дисперсионный анализ показал, что эффективность ТПТЭ не зависит от срока наблюдения. Клинически все больные отмечали значительное улучшение состояния уже в раннем послеоперационном периоде, которое сохранялось на протяжении всего срока наблюдения.

**Клиническое наблюдение 1. Больной Б.1,** 26 лет, до 18 лет считал себя здоровым, в 2003г. был призван на воинскую службу, во время прохождения которой через 6 месяцев госпитализирован в госпиталь. Где был диагностирован хронический гломерулонефрит (мезангиопролиферативный вариант) и терминальная почечная недостаточность. С февраля 2005г. получает заместительную почечную терапию программным гемодиализом (стаж гемодиализа до ТПТЭ составил 7 лет). В 2006г. выявлено повышение уровня ПТГ до 830 пг/мл; при денситометрии впервые диагностирован остеопороз (потеря 59% костной плотности). Больной рекомендации по приему активных метаболитов витамина D и препаратов кальция не выполнял. Постепенно нарастали боли в тазобедренных и коленных суставах, изменилась походка по типу «утинной», деформировалась грудная клетка, появилась артериальная гипертензия до 220/120 мм.рт.ст. Ко времени поступления в клинику (06.02.2012г.) рост уменьшился на 12 см; уровень ПТГ достиг 5000 пг/мл, общего кальция 2,72 ммоль/л, ионизированного – 1,06 ммоль/л, фосфора 2,93 ммоль/л, гемоглобин 106 г/л. При УЗИ выявлены увеличенные четыре ОЩЖ с отложением кальция в одной из них. При мультиспиральной томографии выявлены: диффузная остеодистрофия в виде неравномерного утолщения костных структур (особенно лицевого черепа) с тенденцией к формированию Leontiasis Ossea «львиного лица»; снижение минеральной плотности всех исследованных костей, изменениями строения костей с потерей контрастности между «компактом» и «спонгиозой»; изменение структуры последней по типу «соль и перец», «матовое стекло» и начальными проявлениями «тунеллирования» (в нижней челюсти); незначительное уменьшение просветов придаточных пазух и полости орбит; обнаружены множественные мелкие кальцинаты артерий мелкого и крупного калибров (рисунки 18, 19).

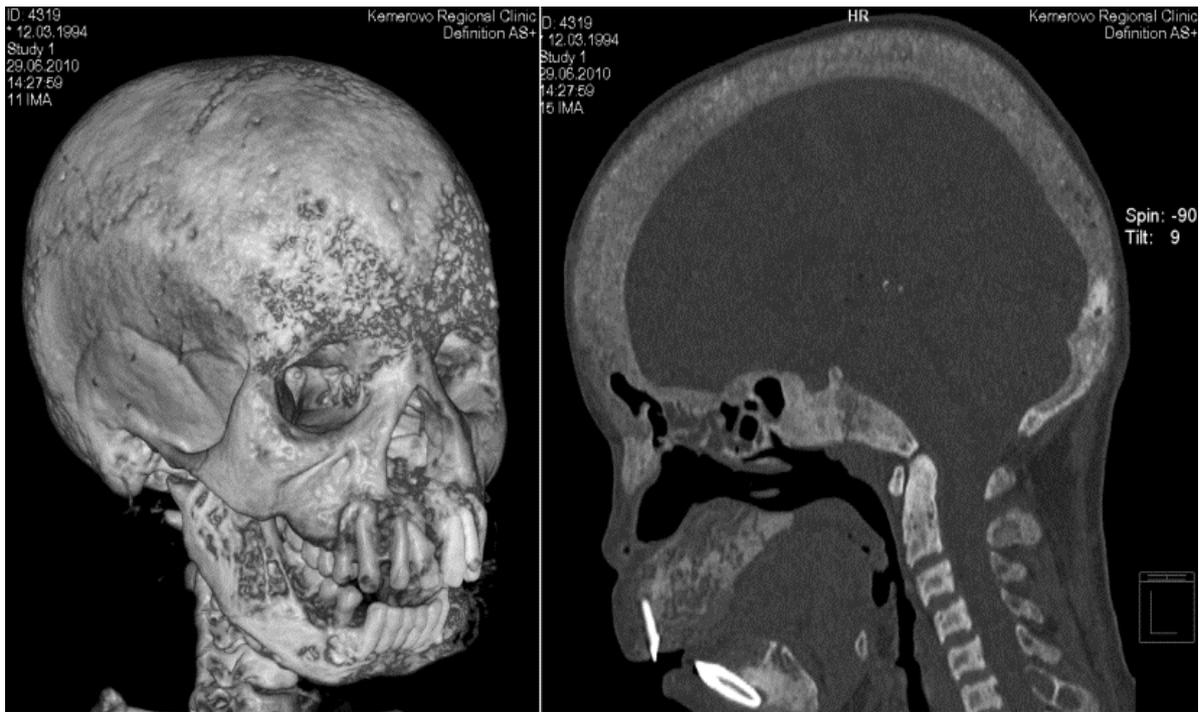


Рисунок 18 – КТ костей черепа больного Б.1, 26 лет

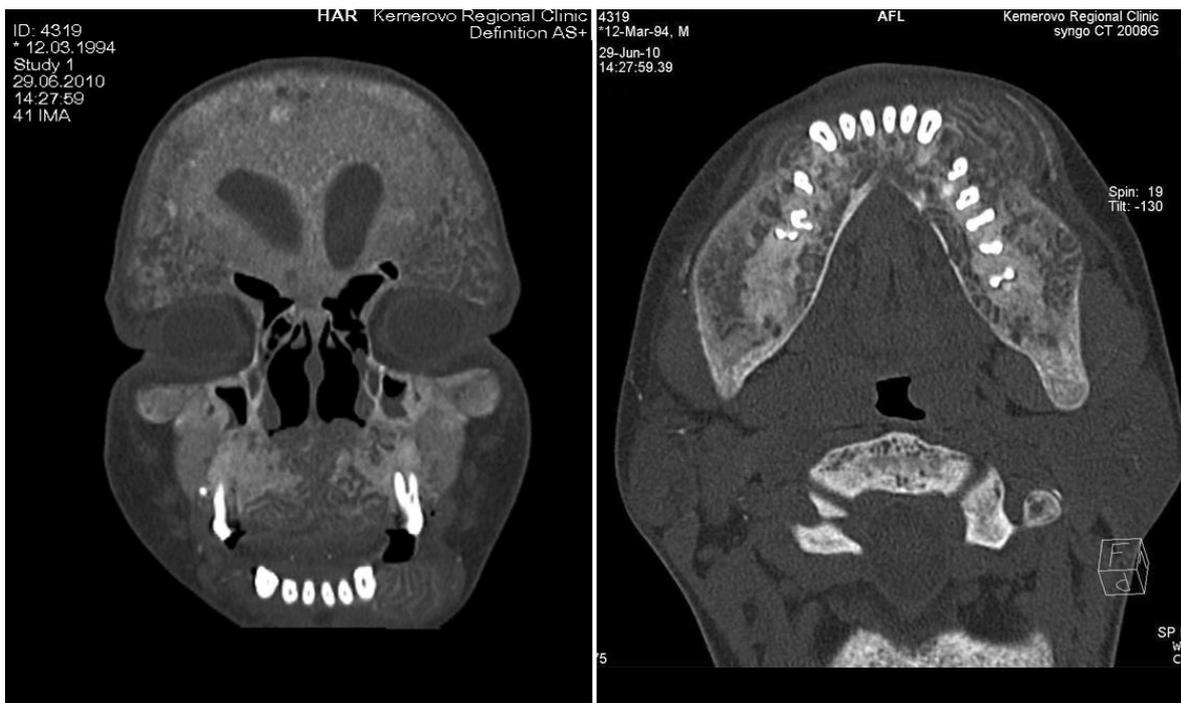


Рисунок 19 – КТ костей черепа больного Б.1, 26 лет

Массивные отложения кальция имеются во всех коронарных артериях (особенно в передней нисходящей ветви). Скоринг коронарного кальция более 3000, что означает значительное превышение значений половозрастной нормы). Уровень дооперационного гемоглобина и количество эритроцитов 108 г/л и

$3,46 \times 10^{12}/л$  при постоянном регулярном введении эритропоэтинов и препаратов железа.

07.02.2012г. больному была выполнена ТПТЭ с ЦЛД. Общий вес четырех удаленных ОЖЩ составил – 6,03г. Гистологически: левые ОЩЖ – аденоматозная гиперплазия; правые – представлены светло-клеточными аденомами.

В первые сутки после операции пациент отмечал жалобы на общую слабость, парестезии и тремор конечностей, уровень общего кальция 1,76 ммоль/л, ионизированного – 0,72 ммоль/л. На третьи сутки во время проведения диализа отмечены симптомы Хвостека, «рука акушера» и периодически появляются парестезии, уровень кальция при этом 1,67 ммоль/л. Состояние больного в течение первых 4-5 суток после операции средней степени тяжести.

Пациенту назначены: с первых суток альфаD3тева 1,5 мкг/сутки, с третьих суток 2,0-2,5 мкг/сутки; карбонат кальция – 10-12г перорально и 2-3г 10% кальция хлорида внутривенно капельно при парестезиях и по уровню кальция крови. На 11-е сутки после операции парестезии стали редко появляться, симптомов Хвостека и Труссо нет, уровень общего кальция 1,49 ммоль/л, ионизированного – 0,69 ммоль/л, фосфора 1,16 ммоль/л.

На 15-е сутки пациент выписан из клиники для продолжения диализной терапии по месту жительства, с уровнем общего кальция 1,55 ммоль/л, и-ПТГ 437,1 пг/мл. Рекомендован прием альфаD3тева 2,0мкг в сутки, карбоната кальция 10г/сутки, при парестезиях и судорогах введение по 10-20 мл. 10% хлористого кальция внутривенно. Через три месяца после ТПТЭ: общее состояние вполне удовлетворительное, болей в суставах, костях и мышцах нет, восстановилась походка, артериальное давление снизилось до 120/80 мм.рт.ст. Однако пациент не следовал данным рекомендациям и принимал лекарственные препараты эпизодически.

Послеоперационная гипокальциемия (периодические парестезии и общая слабость) сохранялась у больного в течение пяти месяцев, последние уровни кальция и фосфора на нижней границе нормы, и-ПТГ 150 пг/мл, гемоглобин 130 г/л. Были отменены эпостимы, препараты железа и гипотензивные средства (до операции – получал 4 препарата).

Через два года после ТПТЭ с ЦЛД, 19.03.14г. больному пересажена почка. Перед АТП исходные показатели были следующими: и-ПТГ 198 пг/мл, уровнями  $Ca_{\text{общ}}$  и фосфора – 2,0 и 1,1 ммоль/л, гемоглобина 125 г/л. На первые сутки после АТП отмечено снижение  $Ca_{\text{общ}}$  и  $Ca^{++}$  до 1,4 и 0,81 ммоль/л; в течение месяца после операции уровень общего кальция от 1,2 до 1,8 ммоль/л, фосфора 1,5 ммоль/л, значение и-ПТГ 89,4 пг/мл, гемоглобин 103 г/л. Клинические проявления гипокальциемии выражались в общей слабости, парестезиях. Больной получал альфаD3тева по 1,0 - 1,25мкг в 3 раза сутки, кальций сандоз 1000мг 2 раза в сутки. При парестезиях и судорогах вводили внутривенно по 10-20 мл. 10% хлористого кальция, через месяц последний был отменен.

Функция трансплантата первичная с нормализацией креатинина крови к четвертым суткам, диурез достаточный. На 9-е сутки диагностирована несостоятельность уретероцистостаномоза, поэтому больному проведена повторная операция в объеме неоуретероцистостомии и дренировании раны.

Спустя год после АТП, функция трансплантата удовлетворительная на фоне приема трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии (преднизолон, майфортик и програф). Также получает эгилек по 25мг х 3 раза в сутки, альфаD3тева по 1,5мг х 3 раза в сутки, кальций сандоз по 1000мг х 2 раза в сутки – длительно. В связи с анемией эпостимы были снова назначены в дозе по 2тыс. МЕ х 1-2 раза в неделю. Последние показатели общего и ионизированного кальция 2,05 и 0,9 ммоль/л соответственно, фосфора 1,45 ммоль/л, значение и-ПТГ 80 пг/мл, гемоглобин 106 г/л.

**Клиническое наблюдение 2. Больной В.,** 61 года. В возрасте 25 лет выставлен диагноз поликистоз почек и печени. С 2005г. отмечалось повышение уровней креатинина, мочевины крови, с 2006г. проводится регулярный гемодиализ. В 2008г. зафиксировано повышение уровня и-ПТГ – 656 пг/мл.

На 01.02.2012г.: кальций крови общий – 2,88 ммоль/л; ионизированный кальций – 1,09 ммоль/л; фосфор – 2,44 моль/л; фосфорно-кальциевое произведение - 7,03 (ммоль/л)<sup>2</sup>; и-ПТГ – 1206 пг/мл. УЗИ: гиперплазия нижних ОЦЖ. Рентгенография черепа: деструктивных или других изменений костной ткани не выявлено. Скоринг коронарного кальция – 2435, отмечен высокий риск развития острого коронарного «события» в ближайшие 3-5 лет. До операции отмечены: тяжелая артериальная гипертензия (уровень АД 180/110 мм.рт.ст), которая купировалась 2-3 препаратами; хроническая эритропоэтиндефицитная анемия (получал эпостимы в стандартных дозах по 2тыс. ЕД x 3 раза в неделю).

Госпитализирован 21.03.2012г. с жалобами на нарастание слабости в нижних конечностях, постоянный, нестерпимый зуд кожи, из-за которого не может спать и долго находиться в одежде. 23.03.2012г. удалены нижние ОЦЖ (общий вес – 3,2г) и выполнена центральная диссекции клетчатки шеи. Гистологически: правая нижняя ОЦЖ – аденоматозная гиперплазия, левая нижняя – светло-клеточная аденома с трабекулярными структурами, в паратрахеальной клетчатке выявлена ОЦЖ, в которой развилась тубулярная аденома. Верхние ОЦЖ во время операции не были найдены. Вероятнее за нижние ОЦЖ были приняты «опустившиеся» верхние, а удаленная из срединной клетчатки ОЦЖ является «опустившейся» нижней ОЦЖ. 24.03.2012г.: кальций крови общий – 2,18; ионизированный – 1,07 ммоль/л. 28.03 – ПТГ в крови не определяется, 30.03. кальций крови общий – 2,17, фосфор – 1,7 ммоль/л. На вторые сутки уменьшился, а на третьи прекратился кожный зуд, нормализовался сон, через неделю заметно уменьшилась слабость в ногах. Доза альфаD3тева после операции – 1 мкг/сутки; карбоната кальция – 2-3г/сутки. Через месяц: пациент активен, зуда нет, утроилась величина расстояния, которое он может

проходить без остановки. Прошло три года после операции: пациент жалоб не предъявляет, уровень и - ПТГ составил 0,6 пг/мл, отменены гипотензивные препараты и эпостимы, принимает альфаD3тева по 0,25мг x 1-2 раза в сутки и карбонат кальция 1г/сутки.

### **Резюме**

Вторичный гиперпаратиреоз со всей клинической симптоматикой был тяжелой и крайне тяжелой степени у 41 больного и средней степени у 11 пациентов. Тяжесть гиперпаратиреоза отражена в лабораторных исследованиях, подтвержденных крайне высокими значениями и-ПТГ, фосфорно-кальциевого произведения. Околощитовидные железы у всех больных претерпели аденоматозную трансформацию, что объясняет неэффективность консервативной терапии и диктует необходимость оперативного лечения.

Послеоперационная гипокальциемия наблюдалась у всех больных, коррегировалась индивидуальными дозами препаратов кальция и не несла фатальных последствий. Из 52 больных, перенесших тотальную паратиреоидэктомию, только в одном случае был зафиксирован лабораторный рецидив. Проведение аллотрансплантации почки в разные сроки после тотальной паратиреоидэктомии не приводило к выраженным сдвигам в фосфорно-кальциевом обмене.

Согласно проведенной комплексной оценке установлено, что абсолютное большинство больных (79%) до операции оценивали свое состояние как «плохое» и «очень плохое» и, напротив, после тотальной паратиреоидэктомии 98% пациентов – как «хорошее» и «очень хорошее». И что представляется особенно значимым, эффективность тотальной паратиреоидэктомии не зависит от срока наблюдения.

#### Глава 4. Обсуждение полученных результатов исследования

Опираясь на патогенетические механизмы развития вторичного гиперпаратиреоза, последний можно рассматривать как закономерное проявление прогрессирующей почечной недостаточности. И чем дольше больной страдает хронической почечной недостаточностью, тем ярче и отчетливее проявляется и нарастает его симптоматика. А поскольку в работу включены пациенты с длительным сроком хронической почечной недостаточности, то все они имели классические клинические и лабораторные проявления гиперпаратиреоза такие как костно-суставной болевой синдром (100%), уменьшение в росте (28,8%), миалгию (67,3%), нарушение походки (48,1%), кожный зуд (59,6%), артериальную гипертензию (80,8%) и даже патологические переломы костей (11,5%). Уровень ПТГ до операции был повышенным в 100% случаев.

Нам представляется достаточно условной классификации ВГПТ по степени тяжести в зависимости от уровня и-ПТГ [22], тем не менее, из 52 пациентов включенных в исследование при разбросе уровня паратгормона от 800 до 5000 пг/мл, только у 11 больных имел место средний ВГПТ, у 21 – тяжелый и у 20 – крайне тяжелый, не поддающийся консервативной терапии синтетическими аналогами витамина D и фосфатбиндерами.

В ходе операций у 52 больных удалено 189 ОЩЖ весом от 0,67 до 11,0г ( $6,1 \pm 0,58$ г). Гистологически во всех случаях верифицирована аденоматозная гиперплазия, в том числе у 13 – аденомы солидного и/или трабекулярного строения. Кроме того, из 39 пациентов, которым тотальная паратиреоидэктомия дополнена центральной шейной лимфодиссекцией, у 14 (35,9%) при микроскопическом исследовании в клетчатке выявлена внеорганный паратиреоидная ткань в виде мелких островков. В англоязычной литературе подобный феномен описан как паратиреоидоматоз, который может явиться причиной рецидива ВГПТ после паратиреоидэктомии [177; 185; 186; 187; 188; 218].

Первой пациенткой, у которой был выявлен паратиреоматоз, явилась больная с 11-летним стажем ЗПТ, у которой в 2006г были удалены четыре ОЦЖ массой 8,41г. В связи с выраженной клиникой ВГПТ (боли в костях и суставах, изменение походки, проксимальная миопатия, артериальная гипертензия, остеопороз бедренных и большеберцовых костей; уровень и-ПТГ – более 2820 пг/мл), было решено наряду с околощитовидными железами удалить пре-, паратрахеальную и верхнюю медиастинальную клетчатку – по типу центральной диссекции клетчатки шеи – в расчете на «унесение» эктопированной паратиреоидной ткани. Гистологически верифицирована нодозная гиперплазия обеих верхних ОЦЖ, аденомы из главных паратиреоцитов солидного строения (в левой нижней) и с трабекулярными структурами (в правой нижней). В жировой клетчатке обнаружены мелкие островки ткани ОЦЖ, что расценено нами как паратиреоматоз. В связи с этим удаление центральной клетчатки шеи стало обязательным этапом операции при почечном гиперпаратиреозе.

Сопоставляя патоморфологические находки с продолжительностью ХБП и диализной терапии, следует подчеркнуть, что данные гистологического исследования наглядно показывают реальность перехода вторичного гиперпаратиреоза в третичный при увеличении срока заместительной почечной терапии: от микро к макронодозной гиперплазии до формирования аденом солидного и/или трабекулярного строения.

Образно выражаясь, пациенты, у которых ОЦЖ подверглись аденоматозной трансформации, перешагнули так называемую «точку невозврата», когда медикаментозная терапия, включая кальцимитетики, неэффективна и больные нуждаются в оперативном лечении.

С этих же позиций мы не рассматриваем предложение склерозировать гиперплазированные ОЦЖ [56], поскольку при почечном гиперпаратиреозе аденоматозную гиперплазию претерпевают все ОЦЖ. Трудно представить, что при введении склерозанта погибнут клетки всех микроаденом; следовательно,

рецидив неизбежен. Процедура может на какое-то время смягчить проявления ВГПТ при условии воздействия на все гиперплазированные околощитовидные железы.

До недавнего времени большинством отечественных авторов при ВГПТ предлагалось выполнять субтотальную паратиреоидэктомию, либо проводить паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией фрагмента ОЩЖ. Однако, уже априори можно полагать, что такой объем операции обрекает пациентов на рецидив, поскольку сохраняется как «субстрат» заболевания, так и условия, в которых оно развивается. Естественно, что в таких случаях оптимальным объемом операции следует считать тотальную паратиреоидэктомию. Более того, наличие мелких островков паратиреоидной ткани в жировой клетчатке, окружающей трахею, следует расценивать как морфологическую основу возможного рецидива, что является основанием для постановки вопроса о целесообразности удаления клетчатки по типу центральной шейной лимфодиссекции. И, как показало наше исследование, такая тактика себя полностью оправдала.

Что касается зарубежных авторов, то согласно практическим рекомендациям по хроническим заболеваниям почек США, методом выбора хирургического лечения ВГПТ, особенно тем больным, которым планируется аллотрансплантация почек, является субтотальная паратиреоидэктомия или тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией ткани ОЩЖ с целью профилактики серьезной гипокальцемии после пересадки почки [170; 225; 240].

В тоже время при этих вариантах операций наблюдается сравнительно большое число рецидивов (таблица 15).

Таблица 15 – Рецидивы после хирургического лечения ВГПТ (литературная справка)

Авторы, год (длительность наблюдения)	Общее количество больных	Количество оперированных больных (количество рецидивов)			
		ТПТЭ	ТПТЭ+АТ	Субтотальная ПТЭ	Неполная ПТЭ
Сморщок В.Н., 2001 (5 лет)	20	-	16 (3)	3 (2)	1 (1)
Самохвалова Н.В., 2009(7лет)	44	-	10 (3)	34 (5)	-
Егштян Л.В., 2012 (6 лет)	53	6 (1)	24 (9)	6 (3)	17 (14)
Писаренко А.М., Демидчик Ю.В., 2014 (2 года)	39	-	39 (2)	-	-
Schneider R., Slater E. et al., 2012 (5 лет)	606	32 (0)	504 (29)	21 (3)	49 (5)
Pulgar B.D., Jara C.A., 2015(4года)	54	-	54 (7)	-	-

В частности, немецкие авторы на самом крупном клиническом материале (606 ПТЭ) практически подтверждают наш посыл о нецелесообразности оставления паратиреоидной ткани в условиях продолжения заместительной почечной терапии. Ими подчеркнута, что ТПТЭ с АТ и субтотальная ПТЭ представляют большой риск рецидива гиперпаратиреоза за счет гиперфункции аутооттрансплантата и оставленной части ОЩЖ. При этом в 32 случаях тотальной паратиреоидэктомии рецидивов не наблюдалось [138].

Классический синдром «голодной кости», расценивающийся как тяжелое осложнение паратиреоидэктомии, заставляет большинство авторов воздержаться от тотального удаления ОЩЖ. По данным литературы он проявляется тяжелой

гипокальциемией (уровень общего кальция  $<1,87$  ммоль/л, ионизированного  $< 1,1$  ммоль/л); клинически - общей слабостью, головными болями, парестезиями и судорогами различных мышц. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается снижение артериального давления, нарушения сократимости и проводимости миокарда. В тяжелых случаях может развиваться тетания, спазм гортани, острая кишечная непроходимость, застойная сердечная недостаточность [138; 193]. Ни одного из тяжелых перечисленных осложнений в изучаемой группе мы не наблюдали, хотя послеоперационная гипокальциемия, которую можно рассматривать как показатель полноты удаления ОЩЖ, имела место практически у всех наших больных. Уровни общего и ионизированного кальция через сутки после тотальной паратиреоидэктомии составили  $1,54 \pm 0,10$  и  $0,84 \pm 0,05$  ммоль/л. В связи с этим в первые сутки после операции все больные получали альфаD3Тева и карбонат кальция в индивидуальных дозировках. Восемнадцати больным помимо перорального приема кальция в течение первых двух недель препараты кальция вводили внутривенно в дозировках, достаточных для купирования парестезий. На фоне лечения показатели кальция у большинства пациентов достигали нормальных величин к концу 1-2 недели. Зарубежные авторы также отмечают, что практически у всех пациентов гипокальциемия после ПТЭ может быть легко компенсирована пероральной и внутривенной поддержкой кальцием и витамином D [138].

В отличие от Schneider R. et al. [138], мы выполняем только тотальную паратиреоидэктомию, эффективность, которой прослежена не только в раннем, но и в отдаленном периодах.

Это касается 18 больных, срок наблюдения за которыми составил у 15 – 6-10 лет и у трех – 11-12 лет. В частности уровень ПТГ у них с дооперационного  $1784,3 \pm 225,67$  пг/мл в ранние сроки после ТПТЭ снизился до  $26,4 \pm 8,6$  пг/мл и в настоящее время составляет  $60,8 \pm 21,71$  пг/мл.

Практически нормальный уровень кальция сохраняется на фоне приема сравнительно небольших доз фосфатбиндеров и синтетических аналогов

витамина D. На момент исследования 14 человек принимают карбонат кальция (2-4г/сутки) и альфаД3тева (0,25-0,5мкг/сутки), четверо – только карбонат кальция в дозе 2-4г/сутки. Две больные с тенденцией к гиперфосфатемии дополнительно принимают ацетат кальция и ренагель.

После операции у пациентов исчез кожный зуд, не было свежих патологических переломов, у большинства отсутствовали боли в костях и суставах. У пяти больных спустя 5-6 лет после ПТЭ они стали появляться эпизодически после физической нагрузки. Только у одной из них через десять лет после операции боли в коленных суставах приобрели постоянный характер, что совпало с повышением уровня ПТГ до 335 пг/мл.

С учетом того, что общий диализный стаж у больных к настоящему времени достиг  $16,75 \pm 1,58$  лет, сохраняющееся в ряде случаев высокое артериальное давление, слабость, особенно после диализа, возврат к эпостимам, отмененным в первые годы после ПТЭ, мы не расцениваем как рецидив ВГПТ. Тем более что у абсолютного большинства больных уровень ПТГ, как показано выше, остается в пределах нормы.

Мы полагаем, что достаточный уровень ПТГ у этой категории больных может поддерживаться за счет паратиреоматоза, и с этих позиций последний можно рассматривать не только как источник рецидива гиперпаратиреоза, но и как субстрат, позволяющий организму поддерживать паратиреоидный гомеостаз. Мы позволяем себе предполагать, что отдельные паратиреоциты либо клетки APUD-системы с полипонтными возможностями присутствуют в клетчатке у большинства пациентов, а роль, которую они сыграют, будет зависеть от особенностей течения заболевания, реакции на заместительную почечную терапию, характера медикаментозной терапии. Разумеется, последнее предположение требует дальнейших исследований в этом направлении.

В отдаленные сроки отмечен один лабораторный рецидив ВГПТ, который описан в (главе 3, с. 70). Для выявления эктопированной железы или паратиреоматоза больному неоднократно проводилось УЗИ и сцинтиграфия органов шеи. Подтвердить наличие значимой по объему ткани ОЩЖ не удалось.

Поэтому полагаем, что имеющаяся паратиреоидная ткань у этого пациента еще не претерпела аденоматозной трансформации. Последний уровень и-ПТГ у него составил 600 пг/мл. В настоящее время больной принимает цинакальцет по 30 мг в сутки.

Главным аспектом нашей работы является комплексная оценка состояния пациентов до и после операции. Для ее выполнения был вычислен интегральный показатель, представляющий собой взвешенную сумму показателей, характеризующих наличие различных симптомов у больных. Согласно оценке, абсолютное большинство больных (79%) до операции оценивали свое состояние как «плохое» и «очень плохое» и, напротив, после тотальной паратиреоидэктомии 98% пациентов оценили его как «хорошее» и «очень хорошее». И что представляется особенно значимым, оценка своего состояния как «хорошее» и «очень хорошее» сохраняется на протяжении многих лет наблюдения.

Поскольку сроки наблюдения за больными значительно различались, мы сравнили средние значения показателей, характеризующих субъективную оценку больными своего состояния до ТПТЭ и спустя 2-3, 4-5 и 6-12 лет. С этой целью использовали однофакторный дисперсионный анализ, показавший, что эффективность тотальной паратиреоидэктомии не зависит от срока наблюдения. Все больные отмечали значительное улучшение своего состояния уже в раннем послеоперационном периоде, которое сохранялось на протяжении всего срока наблюдения.

Возвращаясь к оценке состояния больных после ТПТЭ, следует остановиться на пяти пациентах, которым была выполнена аллотрансплантация кадаверной почки спустя 3 недели, 12, 17, 24, 36 месяцев после ТПТЭ с ЦЛД. Диализный стаж у них до паратиреоидэктомии составил от 1 до 7 ( $4,2 \pm 0,98$ ) лет и от 2 до 9 ( $5,7 \pm 1,28$ ) лет до аллотрансплантации почки. У всех больных функция трансплантата первичная. Все они получали трехкомпонентную иммунодепрессивную терапию (метилпреднизолон, сандимун, майфортик). После аллотрансплантации у трех

больных уровень креатинина крови нормализовался к 4-5 суткам, у двух – к 9-10 суткам. Кризов отторжения трансплантата не было.

Перед трансплантацией почки уровень ПТГ у реципиентов колебался от 4,2 до 290 ( $208 \pm 67,14$ ) пг/мл (норма 15,0-68,3 пг/мл), спустя месяц после нее – от 10 до 166,5 ( $73,1 \pm 23,6$ ) пг/мл. Критического падения уровня кальция в ранние сроки после АТП у реципиентов не было. У трех больных гипокальциемия легко купирована пероральным приемом альфакальцидола и препаратов кальция, в двух случаях, когда гипокальциемия сопровождалась клиническими проявлениями (выраженной слабостью, парестезиями), потребовалось внутривенное введение последнего.

Срок наблюдения за больными после аллотрансплантации почки составил 8, 14, 22 (двое) и 28 мес. Уровень ПТГ у них составляет соответственно 63,4; 89,4; 63,5; 152,5; 10 пг/мл. Пациенты получают препараты кальция и альфакальцидол в индивидуальных дозировках. Клинически и лабораторно гипокальциемии нет.

Резюмируя, во-первых следует подчеркнуть, что, после тотальной паратиреоидэктомии у наших больных ни до, ни после пересадки почки рецидива ВГПТ не было, тогда как в работах Rathil M. et al, Wolf M. et al, отмечено, что после аллотрансплантации почки без предварительного оперативного лечения гиперпаратиреоза наблюдается его персистенция [67; 220]. Даже при проведении аллотрансплантации после паратиреоидэктомии по данным Tseng P. Y. et al. у 25% больных прослежен стойкий гиперпаратиреоз [155].

Во-вторых, пересадка почки в отдаленные сроки после удаления ОЩЖ клинически значимых сдвигов фосфорно-кальциевого обмена не вызывала. Более того, у двух больных уровень ПТГ после трансплантации снизился до диализной нормы, что мы связываем с ликвидацией дефицита кальцитриола.

Подводя итог, следует сказать, что тотальная паратиреоидэктомия в сочетании с центральной диссекцией клетчатки шеи является оптимальным вариантом хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза, позволяющим

получить хорошие результаты в отдаленные сроки, в том числе у больных, ожидающих трансплантацию почки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема вторичного гиперпаратиреоза у больных, длительно получающих программный гемодиализ, является актуальной в современной нефрологии и паратиреоидной хирургии. Почечный гиперпаратиреоз резко ухудшает качество жизни гемодиализных больных и приводит к их инвалидизации. Гиперпродукция паратиреоидного гормона «универсального уремического токсина» - вызывает грубые нарушения фосфорно-кальциевого обмена, приводя к тяжелой ренальной остеодистрофии; кальцификации мягких тканей и сосудов, в том числе коронарных; артериальной гипертензии; кожному зуду и так далее.

В нашем исследовании большинство больных страдало тяжелым почечным гиперпаратиреозом, резистентным к консервативной терапии. Последнее было обусловлено необратимыми изменениями околощитовидных желез, которые в условиях дефицита кальцитриола претерпели аденоматозную трансформацию. Единственным эффективным методом лечения данной категории больных является хирургический – в варианте паратиреоидэктомии.

В отличие от большинства авторов, мы не выполняем субтотальную резекцию околощитовидных желез или паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией ткани одной из околощитовидных желез, так как полагаем, что это неизбежно ведет к рецидиву. Более того, для профилактики последнего в ходе вмешательства мы удаляем клетчатку по типу центральной шейной диссекции, с унесением верхних рогов тимуса, поскольку более чем у трети оперированных (35,9%) в жировой клетчатке шеи был выявлен паратиреоматоз, который может служить морфологической основой рецидива гиперпаратиреоза.

С первых суток после операции больные получали альфаD3тева и препараты кальция. Наш опыт позволяет утверждать, что резкие изменения фосфорно-кальциевого обмена вслед за операцией контролируемы и не несут фатальных последствий. У всех пациентов отмечен хороший клинический

эффект. Уже через двое-трое суток у большинства пациентов значительно уменьшились боли в костях и суставах, повысилась двигательная активность, полностью исчез кожный зуд, улучшилась и восстановилась походка. В дальнейшем у половины больных нормализовалось артериальное давление, у остальных – гипертензия стала более курабельна. У 25% пациентов (из 49) были полностью отменены эпростимы и еще у 25% - их дозы снижены. После тотальной паратиреоидэктомии отмечено статистически значимое снижение уровней и-ПТГ, фосфора и фосфоро-кальциевого произведения.

Комплексная оценка состояния больных показала, что абсолютное большинство из них (79%) до операции оценивали свое состояние как «плохое» и «очень плохое» и, напротив, после тотальной паратиреоидэктомии 98% больных – как «хорошее» и «очень хорошее». Следует подчеркнуть, что такая оценка своего состояния пациентами сохраняется на протяжении всего периода наблюдения: от шести до двенадцати лет.

Ценными для практики являются наблюдения за больными, которым в разные сроки после тотальной паратиреоидэктомии с центральной шейной лимфодиссекцией была выполнена аллотрансплантация почки. По нашим данным пересадка почки после удаления околощитовидных желез клинически значимых сдвигов фосфорно-кальциевого обмена не вызывала.

Таким образом, наш опыт показывает, что тотальная паратиреоидэктомия с удалением центральной клетчатки шеи обоснована и технически выполнима у абсолютного большинства больных, включая крайне тяжелые случаи вторичного гиперпаратироза.

## ВЫВОДЫ

1. Основные клинико-лабораторные проявления вторичного гиперпаратиреоза, выявленные у наших больных: костно-суставной болевой синдром (100%); общая слабость (82,7%); артериальная гипертензия (80,8%); миалгия (67,3%); кожный зуд (59,6%); нарушение походки (48,1%); уменьшение роста (28,8%) и деформация скелета вплоть до формирования патологических переломов (11,5%); метастатическая кальцификация (19,2%); анемия (94,2%); высокий уровень паратиреоидного гормона  $1883,25 \pm 129,73$  пг/мл (100%).
2. При гистологическом исследовании всех 189 удаленных околощитовидных желез верифицирована аденоматозная гиперплазия и/или аденомы различного строения у 13 больных. Внеорганный паратиреоидный процесс (паратиреоидоматоз) в виде мелких островков выявлена у 14 (35,9%) из 39 пациентов.
3. В отдаленные сроки (6-12 лет) у больных после тотальной паратиреоидэктомии лабораторный рецидив отмечен у одного больного.
4. Согласно проведенной комплексной оценки на протяжении всего периода наблюдения состояния больных после тотальной паратиреоидэктомии как «хорошее» и «очень хорошее» сохраняется у 49 (98%) пациентов, «среднее» - у одного (2%). Аллотрансплантация почки после удаления околощитовидных желез клинически значимых сдвигов фосфорно-кальциевого обмена у наших больных не вызывала.
5. Тотальная паратиреоидэктомия в сочетании с центральной диссекцией клетчатки шеи является наиболее эффективным способом лечения вторичного гиперпаратиреоза у лиц с длительным сроком диализной терапии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Больным с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом, находящимся на гемодиализной терапии, в том числе пациентам, включенным в лист ожидания аллотрансплантации почки, показано выполнение тотальной паратиреоидэктомии в сочетании с удалением пре-, паратрахеальной и верхней медиастинальной клетчатки с рогами вилочковой железы.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александров, Ю. К. Значение витамина D в диагностике и лечении гиперпаратиреоза / Ю. К. Александров, С. Н. Пампутис, Е. Н. Лопатникова // Альманах клин. медицины. – 2014. – № 32. – С. 56–60.
2. Альфакальцидол в профилактике и лечении ренальной остеопатии у пациентов, получающих лечение постоянным перитонеальным диализом / О. Н. Ветчинникова, И. А. Иванов, В. А. Губкина и др. // Остеопороз и остеопатии. – 2004. – № 2. – С. 26–29.
3. Анатомия человека : учеб. литература / под ред. М. Г. Привеса. – М. : Медицина, 1985. – 672 с.
4. Анемия при вторичном гиперпаратиреозе / В. Ю. Неополитанский, В. Ю. Шило, Ю. К. Александров и др. // Анемия. – 2005. – № 4. – С. 25–29.
5. Балаболкин, М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний : рук. / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. – М. : Медицинское Информационное Агентство, 2008. – 752 с.
6. Барабанова, Т. А. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность / Т. А. Барабанова, Н. А. Пенчук // Нефрология. – 1998. – Т. 2, № 2, – С. 88–94.
7. Белобородов, В. А. Поздняя диагностика первичного гиперпаратиреоза / В. А. Белобородов, В. А. Маньковский, О. С. Олифирова // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы I Украинско-Рос. симп. – Киев, 2006. – С. 103–104.
8. Бикбов, Б. Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества) / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 6–85.

9. Бикбов, Б. Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 150–264.
10. Бондарь, И. А. Альфакальцидол в коррекции фосфорно-кальциевого обмена у больных с хронической болезнью почек / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, Е. А. Королева // Русский мед. журн. – 2008. – № 7. – С. 463–465.
11. Ванер, К. Метаболизм липидов при заболеваниях почек и почечной недостаточности / К. Ванер // Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности : сб. материалов междунар. нефролог. конф. – М., 1998. – С. 17–25.
12. Ветчинникова, О. Н. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек / О. Н. Ветчинникова // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2013. – Спец. вып. 44. – С. 26–39.
13. Ветчинникова, О. Н. Цинакальцет в лечении вторичного (почечного) гиперпаратиреоза / О. Н. Ветчинникова, А. В. Ватазин, Е. Ю. Полякова // Лечащий врач. – 2012. – № 1. – С. 54–58.
14. Волгина, Г. В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D / Г. В. Волгина // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 116–126.
15. Волгина, Г. В. Лечение вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью / Г. В. Волгина, Ю. В. Перепеченных // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 25–28.
16. Волгина, Г. В. Паратиреоидный гормон – универсальный уремический токсин / Г. В. Волгина, Ю. В. Перепеченных // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С. 75–78.
17. Волгина, Г. В. Роль паратиреоидного гормона и витамина D в развитии кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности / Г.

- В. Волгина, Ю. В. Перепеченых // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 3 – С. 131–138.
18. Волков, М. М. Уремический зуд у больных на заместительной почечной терапии / М. М. Волков, В. А. Добронравов // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 2, – С. 110–117.
19. Вторичный гиперпаратиреоз: частота, клинические проявления, лечение / А. Ф. Романчишен, К. М. Гринев, А. Ю. Земченков и др. // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2007. – Т. 166, № 5. – С. 78–81.
20. Гиперкальциемический криз / А. П. Калинин, И. В. Котова, Т. А. Бритвин и др. // Альманах клин. медицины. – 2014. – № 32. – С. 101–102.
21. Дедов, И. И. Болезни органов эндокринной системы : рук. для врачей / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, Е. И. Макарова – М. : Медицина, 2000. – 568 с.
22. Диагностика, коррекция и мониторинг дисфункции паращитовидных желез и ассоциированных минеральных и костных нарушений у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек : инструкция по применению [Электронный ресурс]/ Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, К. С. Комиссаров и др. – Минск, 2009. – URL: <http://med.by/methods/pdf/133-1108.pdf> (дата обращения 29.09.2015)
23. Егштян, Л. В. Медикаментозные методы лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек / Л. В. Егштян, Л. Я. Рожинская // Медицинский совет. – 2010. – № 1-2. – С. 61–66.
24. Егштян, Л. В. Эффективность терапевтического и хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Л. В. Егштян. – М., 2012. – 27 с.
25. Земченков, А. Ю. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация (обзор литературы) / А. Ю. Земченков, Р. П. Герасимчук // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 4, № 11. – С. 276–292.

26. Ильина, А. Н. Вторичный гиперпаратиреоз и остеопенический синдром у пациентов с хронической болезнью почек : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / А. Н. Ильина. – М., 2009. – 24 с.
27. К вопросу о гиперпаратиреозе, развившемся у больных, находящихся на регулярном гемодиализе / Т. Д. Евменова, В. И. Лотц, Л. Е. Осипов и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XII (XIV) Рос. симп. по хирург. эндокринологии с междунар. участием. – Ярославль, 2004. – С. 96–97.
28. Калинин, А. П. Хирургическая эндокринология : рук. / А. П. Калинин, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшев. – СПб. : Питер, 2004. – 960 с.
29. Карлович, Н. В. Нарушения функции паращитовидных желез и состояние фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Н. В. Карлович // Медицинский журн. – 2009. – № 2. – С. 58–62.
30. Клинико-морфологические ассоциации при вторичном (почечном) гиперпаратиреозе / О. Н. Ветчинникова, А. П. Калинин, И. А. Казанцева и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XX Рос. симп. с междунар. участием. – Казань, 2012. – С. 59–63.
31. Клиническая эндокринология : рук. / под ред. Н. Т. Старкова. – СПб. : Питер, 2002. – 576 с.
32. Клинические практические рекомендации K-DOQI по метаболизму кости и патологии скелета при хронических заболеваниях почек : пер. с англ. : [Электронный ресурс] / Национальный Почечный Фонд США. – 2003. – URL : <http://www.hd13.ru/library/1334/> (дата обращения: 22.03.2014).
33. Котова, И. В. Диагностика и хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.27 / И. В. Котова. – М., 2004. – 43 с.
34. Кузина, Н. Ю. Клинико-прогностическое значение вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Н. Ю. Кузина. – Иркутск, 2008. – 21 с.

35. Лечение вторичного гиперпаратиреоза, рефрактерного к альфакальцидолу, у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом / Л. В. Егштян, Л. Я. Рожинская, Н. С. Кузнецов, и др. // Эндокринная хирургия. – 2012. – № 2. – С. 27–41.
36. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия: рук. для врачей / под ред. А. П. Калинина. – М. : Издательский дом Видар, 2010. – 311 с.
37. Нефрология : рук. для врачей / под ред. И. Е. Тареевой. – М. : Медицина, 2000. – 688 с.
38. Нефрология : рук. для врачей : в 2-х тт. / под ред. И. Е. Тареевой. – М. : Медицина, 1995. – Т. 1. – 496 с.
39. Опыт диагностики и лечения больных с вторичным гиперпаратиреозом / М. Ф. Заривчацкий, С. А. Денисов, С.А. Блинов и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XX Рос. симп. с междунар. участием. – Казань, 2012. – С. 106–108.
40. Опыт хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у больных с терминальной почечной недостаточностью / Р. В. Мальцев, Т. Д. Евменова, Л. Е. Осипов и др. // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 275–276.
41. Паратиреоидная функция и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом / А. В. Борисов, А. И. Мордик, Е. В. Борисова и др. // Остеопороз и остеопатии. – 2004. – № 1. – С. 6–10.
42. Петриця, Р. П. Диагностика и хирургическое лечение вторичного и третичного гиперпаратиреоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / Р. П. Петриця. – Киев, 2006. – 20 с.
43. Петрова, Н. Н. Концепция качества жизни у больных на заместительной почечной терапии / Н. Н. Петрова // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 9–14.

44. Применение методов теории статистического вывода в психологических исследованиях : учеб. пособие / под ред. Е. С. Каган. – Кемерово : Кузбассвуиздат, 2005. – 113 с.
45. Рожинская, Л. Я. Вторичный гиперпаратиреоз и почечные остеопатии при хронической почечной недостаточности / Л. Я. Рожинская // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 241–247.
46. Рожинская, Л. Я. Миакальцик (синтетический кальцитонин лосося) в лечении и профилактике остеопороза / Л. Я. Рожинская, Е. И. Марова // Клин. фармакология и терапия. – 1996. – № 1. – С. 61–64.
47. Рожинская, Л. Я. Основные принципы и перспективы профилактики и лечения остеопороза / Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 36–38.
48. Рожинская, Л. Я. Патология костной системы при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на заместительной почечной терапии (гемодиализ) / Л. Я. Рожинская, Л. В. Егштян // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 2. – С. 18–22.
49. Рожинская, Л. Я. Системный остеопороз : практ. рук. для врачей / Л. Я. Рожинская. – М. : Издатель Мокеев, 2000. – 196 с.
50. Рожинская, Л. Я. Остеопороз : диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена / Л. Я. Рожинская // Клин. лаборатор. диагностика. – 1998. – № 5. – С. 25–32.
51. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза / С. С. Мирная, Е. А. Пигаева, А. В. Беляева и др. // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 3. – С. 32–36.
52. Ростомян, Л. Г. Кальцимитетики – новый класс препаратов для лечения гиперпаратиреоза / Л. Г. Ростомян, Л. Я. Рожинская, Л. М. Егштян // Остеопороз и остеопатии. – 2008. – № 2. – С. 29–37.

53. Рябов, С. И. Варианты коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных, получающих лечение регулярным гемодиализом / С. И. Рябов, В. Н. Спиридонов, Е. Д. Суглобова // Нефрология. – 2000. – № 2. – С. 82–86.
54. Самохвалова, Н. А. Паратиреоидэктомия как метод профилактики деструкции костей у больных вторичным гиперпаратиреозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.0027 / Н. А. Самохвалова. – СПб., 2009. – 19 с.
55. Самохвалова, Н. А. Паратиреоидэктомия как метод профилактики костных изменений у больных вторичным гиперпаратиреозом / Н. А. Самохвалова, А. Ф. Романчишен // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XVIII Рос. симп. с междунар. участием. – Ижевск, 2009. – С. 226–228.
56. Слепцов, И. В. Методы малоинвазивного лечения заболеваний щитовидной и околощитовидных желез : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.17 / И. В. Слепцов. – СПб., 2012. – 46 с.
57. Сморщок, В. Н. Хирургическое лечение больных с вторичным гиперпаратиреозом при хронической почечной недостаточности : дис. ... канд. мед. наук : 14.00. 27 / В. Н. Сморщок. – М., 2001. – 24 с.
58. Терапевтическая эффективность цинакальцета при вторичном гиперпаратиреозе (опыт одного центра) / О. Н. Ветчинникова, Р. С. Тишенина, И. А. Ващук и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы II Украинско-Рос. симп. с междунар. участием. – Харьков, 2011. – С. 68–72.
59. Три случая паратиреоматоза у больных, находящихся на программном гемодиализе / Т. Д. Евменова, Р. В. Мальцев, Н. М. Орлов и др. // Анналы хирургии. – 2007. – № 6. – С. 64–65.
60. Хирургия щитовидной и околощитовидной желез / под ред. А. Ф. Романчишен. – СПб. : Вести, 2009. – 648 с.

61. Цинакальцет при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов, находящихся на гемодиализе / Л. Я. Рожинская, Н. С. Кузнецов, А. М. Артемова и др. // *Врач.* – 2011. – № 6. – С. 66–71.
62. Черенько, С. М. К вопросу о хирургическом лечении вторичного гиперпаратиреоза у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / С. М. Черенько, А. С. Ларин, Р. П. Петрица // *Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XII (XIV) Рос. симп. по хирург. эндокринологии с междунар. участием.* – Ярославль, 2004. – С. 269–271.
63. Шестакова, М. В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек / М. В. Шестакова, И. И. Дедов. – М. : МИА, 2009. – 482 с.
64. Эндокринология : нац. рук. / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1072 с.
65. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia / E. Slatopolsky, J. Finch, P. Clay et al. // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58, N 2. – P. 753–761.
66. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation / M. Wolf, M. R. Weir, N. Kopyt et al. // *Transplantation.* – 2015. – Epub ahead of print.
67. A Retrospective Study of the Impact of Intraoperative Intact Parathyroid Hormone Monitoring During Total Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism: STARD Study / T. Hiramitsu, Y. Tominaga, M. Okada et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, N 29. – e1213.
68. A role of parathyroid hormone for activation of cardiac fibroblast in uremia / K. Amann, E. Ritz, G. Wiest et al. // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 1994. – Vol. 4, N 10. – P. 1814–1819.
69. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease / J. Bover, P. Ureña, V. Brandenburg et al. // *Semin. Nephrol.* – 2014. – Vol. 34, N 6. – P. 626–640.
70. Akerstrom, G. Surgical anatomy of human parathyroid glands / G. Akerstrom, J. Malmaeus, R. Bergstrom // *Surgery.* – 1984. – Vol. 95, N 1. – P. 14–21.

71. Andreades, D. Diagnosis of a maxillary brown tumor associated with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure – a case report / D. Andreades, M. Belazi, D. Antoniadis // *Oral. Health. Prev. Dent.* – 2004. – Vol. 2, N 2. – P. 143–147.
72. Apoptosis in parathyroid hyperplasia of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism / P. Zhang, P. Duchambon, J. Gogusev et al. // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57, N 2. – P. 437–445.
73. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease / G. M. London, C. Marty, S. J. Marchais et al. // *Am. Soc. Neph.* – 2004. – Vol. 15, N 7. – P. 1943–1951.
74. Association of elevated serum PO(4),  $\text{Ca} \times \text{PO}(4)$  product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients / S. Ganesh, A. Stack, N. Levin et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12, N 2. – P. 2131–2138.
75. Baloch, Z. W. Parathyromatosis as cause of recurrent secondary hyperparathyroidism : A cytological diagnosis / Z. W. Baloch, D. Fraker, V. A. LiVolsi // *Diagn. Cytopathol.* – 2001. – Vol. 25, N 6. – P. 403–405.
76. Block, G. A. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management / G. A. Block, F. K. Port // *Am. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35, N 6. – P. 1226–1237.
77. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in hemodialysis patients / G. Coen, P. Ballanti, E. Bonucci et al. // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 1998. – Vol. 13, N 9. – P. 2294–2302.
78. Brown, A. J. Vitamin D. // A. J. Brown, A. Dusso, E. Slatopolsky // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277, N 2, Pt. 2. – P. 157–175.
79. Brown, E. M. Calcium receptor and regulation of parathyroid hormone secretion / E. M. Brown // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2000. – Vol. 1, N 4. – P. 307–315.

80. Brown, E. M. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function / E. M. Brown, S. C. Hebert // *Bone*. – 1997. – Vol. 20, N 4. – P. 575303–575309.
81. Brown, E. M. Cloning and characterization of an extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor from bovine parathyroid / E. M. Brown, G. Gamba, D. Riccardi // *Nature*. – 1993. – Vol. 366, N 6455. – P. 575–580.
82. Cannata-Andia, J. B. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor – how to manage the problem / J. B. Cannata-Andia, M. Rodriguez-Garcia // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2002. – Vol. 17, suppl. 11. – P. 16–19.
83. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2002. – Vol. 39, N 4.–P. 695–701.
84. Cardiac valve calcification in hemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism / S. Ribeiro, A. Ramos, A. Brandao et al. // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 1998. – Vol. 13, N 8. – P. 2037–2040.
85. Cardiovascular complications caused by advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients; special focus on dilated cardiomyopathy / N. Goto, Y. Tominaga, S. Matsuoka et al. // *Clin. Exp. Nephrol*. – 2005. – Vol. 9, N 2. – P. 138–141.
86. Cardiovascular disease in chronic kidney failure: the role of VDR activators / J. R. Wu-Wong, J. Tian, M. Nakane et al. // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2006. – Vol. 7, N 3. – P. 206–213.
87. Carty, S. E. Prevention and management of complications in parathyroid surgery / S. E. Carty // *Otolaryngol. clin. North America*. – 2004. – Vol. 37, N 4. – P. 897–907.
88. Chen, J. Comparison Between Subtotal Parathyroidectomy and Total Parathyroidectomy with Autotransplantation for Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Renal Failure: A Meta-Analysis / J. Chen, Q. Y. Zhou, J. D. Wang // *Horm. Metab. Res*. – 2015. – Vol. 47, N 9. – P. 643–651.

89. Chou, F. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism / F. Chou, H. Huang, S. Sheen-Chen // *J. Am. Coll. Surg.* – 2000. – Vol. 190, N 1. – P. 65–70.
90. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis / G. A. Block, K. J. Martin, A. L. de Francisco et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, N 15. – P. 516–525.
91. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients / G. A. Block, D. Zaun, G. Smits et al. // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 78, N 6. – P. 578–589.
92. Clinical and Practical Use of Calcimimetics in Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism / J. Bover, P. Ureña, C. Ruiz-García et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Epub ahead of print.
93. Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis / A. Ishani, J. Liu, J. B. Wetmore et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 90–97.
94. Coen, G. Adynamic bone disease: an update and overview / G. Coen // *J. Nephrol.* – 2005. – Vol.18, N 2.–P. 117–122.
95. Collins, A. J. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States / A. J. Collins, B. Kasiske, C. Herzog et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42, N 6. – P. 5-7.
96. Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients / M. E. Solal, J. L. Sebert, B. Boudailliez et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – Vol. 73, N 3.– P. 516–524.
97. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who undergoing dialysis/ W. G.Goodnein, J.Golding, B. Kuizon et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, N 20. – P. 1478–1483.

98. Cozzolino, M. Paricalcitol and outcome: A manual on how a vitamin D receptor activator (VDRA) can help us to get down the «U» / M. Cozzolino, V. Branderburg // *Clin. Nephrol.* – 2009. – Vol. 71, N 6. – P. 593–601.
99. Cunningham, J. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism / J. Cunningham, M. Danese, K. Olson et al. // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68, N 4. – P. 1793–1800.
100. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy / T. Coates, G. S. Kirkland, R. B. Dymock et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 32, N 3. – P. 384–391.
101. Damasiewicz, M. J. Vitamin D therapy in chronic kidney disease: back to the future? / M. J. Damasiewicz, P. G. Kerr, K. R. Polkinghorne // *Clin. Nephrol.* – 2015. – Vol. 84, N 8. – P. 65–74.
102. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate / A. J. Brown, C. Ritter, J. Fineh et al. // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 55, N 4. – P. 1284–1292.
103. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / S. Moe, T. Drueke, J. Cunningham et al. // *Kidney Intern.* – 2006. – Vol. 69, N 11. – P. 1945–1953.
104. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice / F. Perwad, N. Azam, M. Y. Zhang et al. // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146, N 12. – P. 5358–5364.
105. Drüeke, T. B. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure / T. B. Drüeke // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11, N 6. – P. 1141–1152.
106. Drüeke, T. B. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure / T. B. Drüeke // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 48, N 1. – P. 259–272.

107. Dusso, A. S. Vitamin D / A. S. Dusso, A. J. Brown, E. Slatopolsky // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2005. – Vol. 289, N 1. – P. F8–F28.
108. Dussol, B. Influence of Parathyroidectomy on Mortality in Hemodialysis Patients: A Prospective Observational Study / B. Dussol, P. Morand, C. Martinat // *Ren. Failure.* – 2007. – Vol. 29, N 5. – P. 579–586.
109. Edwards, R. M. Disorders of phosphate metabolism in chronic renal disease / R. M. Edwards // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 2, N 2. – P. 171–176.
110. Effect of 22-oxacalcitriol on calcium metabolism in rats with severe hyperparathyroidism / M. Kubrusly, E. R. Gagne, T. B. Drueke et al. // *Kidney Int.* – 1993. – Vol. 44, N 3. – P. 551–556.
111. Effect of parathyroid hormone on random migration of human polymorphonuclear leucocytes / C. C. Doherty, P. LaBelle, J. F. Collins et al. // *Am. J. Nephrol.* – 1988. – Vol. 8, N 3. – P. 212–219.
112. Effects of Denosumab and Calcitriol on Severe Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients With Low Bone Mass / C. L. Chen, N. C. Chen, H. L. Liang et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, N 7. – P. 2784–2792.
113. Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) is related to the number of parathyroid glands in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism / F. Koiwa, T. Kakuta, R. Tanaka et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2007. – Vol. 122, N 2. – P. 522–528.
114. Emerging drugs for secondary hyperparathyroidism / M. Cozzolino, J. Tomlinson, L. Walsh et al. // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* – 2015. – Vol. 20, N 2. – P. 197–208.
115. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease / P. Kurz, M. C. Monier-Faugere, B. Bognar et al. // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46, N 3. – P. 855–861.

116. Facial disfigurement due to osteitis fibrosa cystica or brown tumor from secondary hyperparathyroidism in patients on dialysis: A systematic review and an illustrative case report / R. M. Baracaldo, D. Bao, P. Iampornpipopchai et al. // *Hemodial Int.* – 2015. – Epub ahead of print.
117. Ferreria, M. A. Diagnosis of renal osteodystrophy, when and how to use biochemical markers and non-invasive methods, when bone biopsy is needed / M. A. Ferreria // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, suppl 5. – P. 8–14.
118. Fluorescence-guided minimally invasive parathyroidectomy: a novel surgical therapy for secondary hyperparathyroidism / R. L. Prosst, J. Garhlen, P. Schnuelle et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48, N 2. – P. 327–331.
119. Fouque, D. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults / D. Fouque, M. Laville, J. P. Boissel // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 19, N 2. – CD001892.
120. Four gland parathyroidectomy without reimplantation in patients with chronic renal failure / R. N. Saunders, R. Karoo, M. S. Metcalfe et al. // *Postgrad. Med. J.* – 2005. – Vol. 81, N 954. – P. 255–258.
121. Frequency of ectopic and supernumerary intrathyroid parathyroid gland in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 461 patient undergoing initial parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy / R. Shneider, J. Waldmann, A. Ramaswamy et al. // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35, N 6. – P. 1260–1265.
122. Friedman, E. A. Consequences and management of hyperphosphatemia in patients with renal insufficiency / E. A. Friedman // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 65, suppl. – P. S1–S7.
123. Fukagawa, M. Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism / M. Fukagawa, J. J. Kazama, K. Kurokawa // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – N 17, suppl 10. – P. 2–5.

124. Fukagawa, M. With or without the kidney: The role of FGF23 in CKD / M. Fukagawa, J. J. Kazama // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20, N 7. – P. 1295–1298.
125. Gilmour, J. R. The gross anatomy of parathyroid glands / J. R. Gilmour // *J. Pathol.* – 1938. – Vol. 46, N 2. – P. 133–149.
126. Gomes, E. M. Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patient with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease / E. M. Gomes, R. C. Nunes, P. G. Lacativa et al. // *Acta. Cir. Bras.* – 2007. – Vol. 22, N 3. – P. 105–109.
127. Graczyk, M. Secondary hyperparathyroidism - treatment review / M. Graczyk // *Wiad Lek.* – 2015. – Vol. LXVIII, N 2. – P. 179–182.
128. Herrera, M. F. Parathyroid embryology, anatomy and pathology / M. F. Herrera, A. Gamboa-Domingues // *Textbook of endocrine surgery* / eds O. H. Clark, Q.Y. Duh. – Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1997. – Ch. 34. – P. 277–283.
129. High phosphate level directly stimulates parathyroid, hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro / Y. Almadén, A. Hernandez, V. Torregrosa et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 1845-1852.
130. Horl, W. H. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes / W. H. Horl // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19, suppl. 5. – P.V2–V8.
131. Hsu, C. H. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure / C. H. Hsu // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol. 29, N 4. – P. 641–649.
132. Human parathyroid cell proliferation in response to calcium, NPS R-467, calcitriol and phosphate / M. C. Roussanne, M. Lieberherr, J. C. Souberbielle et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 31, N 7. – P. 610–616.
133. Hyperthyroidism after parathyroid exploration / M. T. Stang, J. H. Yim, S. M. Challinor et al. // *Surgery.* – 2005. – Vol. 138, N 6. – P. 1058–1064.

134. Indications and efficacy of parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure: our experience / R. Cotelleso, F. Mariano, R. Costantini et al. // *Chir. Ital.* – 2004. – Vol. 56, N 1. – P. 47–53.
135. Impact of cinacalcet pre-transplantation on mineral metabolism in renal transplant recipients / A. K. Sharma, R. Masterson, S. G. Holt et al. // *Nephrology (Carlton)*. – 2015. – Epub ahead of print.
136. Incidence of parathyroid glands located in thymus in patients with renal hyperparathyroidism / N. Uno, Y. Tominaga, S. Vatsuoka et al. // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32, N 11. – P. 2516–2519.
137. Inhibition of immunoglobulin production by PTH: implication in chronic renal failure / Z. Graciong, J. M. Alexiewicz, M. Lincer-Israeli et al. // *Kidney Int.* – 1991. – Vol. 40, N 1. – P. 96–106.
138. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism / R. Schneider, E. Slater, E. Karakas et al. // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 35, N 2. – P. 318–326.
139. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data / E. Hedgeman, L. Lipworth, K. Lowe et al. // *Int. J. Nephrol.* – 2015. – 184321.
140. Jamal, S. A. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis / S. A. Jamal, J. A. Hayden, J. Beyene // *Amer. J. Kidney. Dis.* – 2007. – Vol. 49, N 5. – P. 674–681.
141. Joy, M. S. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment / M. S. Joy, P. C. Karagiannis, F. W. Peyerl // *J. Manag. Care Pharm.* – 2007. – Vol. 13, N 5. – P. 397–411.
142. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) / *Kidney*

Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group // *Kidney Int Suppl.* – 2009. – N 113. – P. S1-S130.

143. Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines and parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism / S. C. Oltmann, T. M. Madkhali, R. S. Sippel et al. // *J. Surg. Res.* – 2015. – Epub ahead of print.

144. Kitagawa, W. Endocrine surgery: the tenth report. Diagnosis, surgical indications and operative strategy of renal hyperparathyroidism / W. Kitagawa, K. Shimizu, H. Akasu // *J. Nippon Med. Sch.* – 2003. – Vol. 70, N 3. – P. 278–282.

145. Korcor, A. B. Reduced binding of  $^3\text{H}$ .  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  in the parathyroid glands of patient with renal failure / A. B. Korcor // *N. England. J. Med.* – 1987. – Vol. 316, N 25. – P. 1573–1577.

146. Left ventricular hypertrophy in early renal failure / R. C. Thuraisingham, B. Tucker, G. W. Lipkin et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1994. – N 7. – P. 859–860.

147. Levin, A. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease / A. Levin, G. L. Bakris, M. Molitch // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71, N 1. – P. 31–38.

148. Lien, Y. H. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism / Y. H. Lien, A. L. Silva, D. Whittman // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20, N 6. – P. 1232–1237.

149. Lindberg, J. S. Calcimimetics: a new tool for management of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in patients with chronic kidney disease / J. S. Lindberg // *Kidney int.* – 2005. – N 95. – P. S33–S36.

150. Llach, F. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: Pathogenic and clinic all aspects / F. Llach, F. Velasquez Forero // *Am. J. Kid. Dis.* – 2001. – Vol. 38, N 5, suppl 5. – P. S20–S33.

151. Localization of parathyroid adenomas by sonography and technetium tc 99m sestamibi single-photon emission computed tomography before minimally invasive

parathyroidectomy: are both studies really needed? / M. E. Tublin, D. A. Pryma, J. H. Yim et al. // *J. Ultrasound in Med.* – 2009. – Vol. 28, N 2. – P. 183–190.

152. Locatelli, F. The importance of early detection of chronic kidney disease / F. Locatelli, L. Del Vecchio, P. Pozzoni // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 7, suppl. 11. – P. 2–7.

153. Long-term effectiveness of localization studies and intraoperative parathormone monitoring in patients undergoing reoperative parathyroidectomy for persistent or recurrent hyperparathyroidism / P. P. Parikh, J. C. Farra, B. J. Allan et al. // *Am. J. Surg.* – 2015. – Vol. 210, N 1. – P. 117–122.

154. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of hemodialysis patients / G. M. Chertow, M. Dillon, S. K. Burke et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14, N 12. – P. 2907–2914.

155. Long-term Outcomes of Parathyroidectomy in Kidney Transplant Recipients with Persistent Hyperparathyroidism / P. Y. Tseng, W. C. Yang, C. Y. Yang et al. // *Kidney Blood Press. Res.* – 2015. – Vol. 40, N 4. – P. 386–394.

156. Long-term Outcomes of Total Parathyroidectomy With or Without Autoimplantation for Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis / X. Jia, R. Wang, C. Zhang et al. // *Ther Apher Dial.* – 2015. – Epub ahead of print.

157. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients / N. Rayes, D. Seehofer, R. Schindler et al. // *Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 143, N 8. – P. 756–761.

158. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism / M. Meola, I. Petrucci, G. Barsotti // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2009. – Vol. 24. - P. 982-989.

159. Loss of calcium responsiveness in cultured bovine parathyroid cells is associated with decreased calcium: receptor expression / A. J. Brown, M. Zhong, C. Ritter et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – Vol. 212, N 3. – P. 861–867.
160. Makoto, K. Cloth in chronic kidney disease What's new? / K. Makoto // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, N 6. – P. 1705–1708.
161. Malluche, H. H. Aluminium and bone disease in chronic renal failure / H. H. Malluche // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17, suppl 2. – P. 21–24.
162. Management of calcium and bone abnormalities in hemodialysis patients / H. Morii, T. Inoue, T. Nishijima et al. // *Semin. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24, N 5. – P. 446–448.
163. Massry, S. G. Is parathyroid hormone a uremic toxin? / S. G. Massry // *Nephron.* – 1977. – Vol. 19, N 3. – P. 125–130.
164. Maxillofacial brown tumors in secondary hyperparathyroidism: A case report and literature review / N. Jafari-Pozve, M. Ataie-Khorasgani, S. Jafari-Pozve et al. // *J. Res. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 19, № 11. – P. 1099–1102.
165. Meng, L. Practical use of sevelamer in chronic kidney disease patients on dialysis in People's Republic of China / L. Meng, B. Fu // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2015. – N 11. – P. 705–712.
166. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis / G. A. Block, P. S. Klassen, J. M. Lazarus et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, N 8. – P. 2208–2218.
167. Mircescu, G. B. Surgical or medical therapy for sever hyperparathyroidism of chronic kidney disease? An appraisal of current practice; guidelines / G. B. Mircescu, B. Stanescu // *Acta Endocrin. (Buc).* – 2010. – Vol. VI, N 4. – P. 541–576.
168. Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of HPT. An analysis of other possible risk factors / M. J. Fernandez-Reyes, M. Auxiladora Bajo, P. Robles et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1995. – Vol. 10, N 11. – P. 2090–2095.

169. More than 1000 cases of total parathyroidectomy with forearm for renal hyperparathyroidism / Y. Tominaga, K. Uchida, T. Haba et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 38, N 4, suppl 1. – P. 168–171.
170. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease / National Kidney Foundation // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42, N 4, suppl. 3. – P. S1–S201.
171. New technique of parathyroidectomy to prevent parathyromatosis and hypoparathyroidism / L. Pérez-Ruiz, A. Betriu, A. Pelayoel et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14, N 6. – P. 1553–1555.
172. Neyer, U. Parathyroidectomy in renal hyperparathyroidism Department of Nephrology and Dialysis / U. Neyer, H. Hörandner // *Progress in Hemodialysis - From Emergent Biotechnology to Clin. Pract.* Edit. By Prof. – 2011. – P. 331-348. – URL: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/21286.pdf> (дата обращения 20.04.2013).
173. Ockert, S. Total parathyroidectomy without autotransplantation as a standard procedure in the treatment of secondary hyperparathyroidism / S. Ockert, F. Willeke, A. Richter // *Langenbecks Arch Surg.* – 2002. – Vol. 386, N 5/6. – P. 204–209.
174. Ogg, C. S. Total parathyroidectomy in treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism / C. S. Ogg // *Br. Med. J.* – 1967. – Vol. 4, N 5575. – P. 331–334.
175. Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients / C. Dotzenrath, K. Cupisti, E. Goretzki et al. // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2003. – Vol. 387, N 9/10. – P. 348–354.
176. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: is there an optimal management? / M. Richards, J. Wormuth, J. Bingener et al. // *Surgery.* – 2006. – Vol. 139, N 2. – P. 174–180.
177. Parathyroidectomy: Whom and When? / R. Jofre, J. M. Lopez Gomez, J. Menarguez et al. // *Kidney Int. Suppl.* – 2003. – N 85. – P. S97-S100.

178. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? / G. G. Fernandez-Ranvier, E. Khanafshar, K. Jensen et al. // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110, N 2. – P. 255–264.
179. Parathyroid enlargement et dialysis initiation in patient with chronic kidney diseases / K. Nakai, H. Fyji, K. Kono et al. // *J. Therapeutic Aphaeresis and Dialysis*. – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 24–29.
180. Parathyroid function as adeterminant of the response to calcitriol treatment in the hemodialysis patient / M. Rodriguez, F. Caravaca, E. Fernandez et al. // *Kidney Int*. – 1999. – Vol. 56, N 1. – P. 306–317.
181. Parathyroid surgery: correlation between pre-operative localization studies and surgical outcomes / Y. Ebner, Y. Garti-Gross, A. Margulis et al. // *Clin. Endocrinol*. – 2015. – Epub ahead of print.
182. Parathyroidectomy improves fracture nonunion in hyperparathyroidism / F. Lee, J. J. Lee, T. P. Liu et al. // *Am. Surg*. – 2015. – Vol. 81, № 1. – P. E36–E37.
183. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study / F. Malberti, D. Marcelli, F. Conte et al. // *J. Am. Soc. Nephrol*. – 2001. – Vol. 12, N 2. – P. 1242–1248.
184. Parathyroidectomy Is Associated with Reduced Mortality in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism / T. L. Ma, P. H. Hung, I. C. Jong et al. // *BioMed Research International*. – 2015. – URL : <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/639587/cta/> (дата обращения 28.09.2015).
185. Parathyromatosis and recurrent hyperparathyroidism / E. J. Lentsch, K. P. Withrow, D. Ackermann et al. // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. – 2003. – Vol. 129, N 8. – P. 894–896.
186. Parathyromatosis and the challenge of treatment / E. Daphnis, K. Stylianou, I. Katsipi et al. // *Amer. J. kidney diseases*. – 2006. – Vol. 48, N 3. – P. 502–505.

187. Parathyromatosis: a cause for recurrent hyperparathyroidism. *Endocrine practice: official / P. C. Lee; R. B. Mateo, M. R. Clarke et al. // Endocr. Pract. – 2001. – Vol. 7, N 3. – P. 189–192.*
188. Parathyromatosis: A rare yet important cause of persistent or recurrent hyperparathyroidism / C. F. Kollmorgen, M. R. Aust, J. A. Ferreiro et al. // *Surgery. – 1994. – Vol. 116, N 1. – P. 111–115.*
189. Park, C. W. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism / C. W. Park, Y. S. Oh, Y. S. Shin // *Am. J. Kidney Dis. – 1999. – Vol. 33, N 1. – P. 73–81.*
190. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HC1 / E. F. Nemeth, W. H. Heaton, M. Miller et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2004. – Vol. 308, N 2. – P. 627–635.*
191. Phosphate levels and blood pressure in incident hemodialysis patients: a longitudinal study / C. X. Huang, L. C. Plantinga, N. E. Fink et al. // *Adv. Chronic Kidney Dis. – 2008. – Vol. 15, N 3. – P. 321–331.*
192. Phosphorus restriction reverses secondary hyperparathyroidism independent of changes in Ca<sup>2+</sup> and calcitriol / S. Lopex-Hilker, A. S. Dusso, N. S. Rapp et al. // *Am. J. Physiol. – 1990. – Vol. 259, N 3, pt. 2. – P. 432–437.*
193. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism in renal origin / M. Goldfarb, S. Gondek, S. Lim et al. // *World J. Surg. – 2012. – Vol. 36, N 6. – P. 1314–1319.*
194. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study / E. W. Young, J. M. Albert, S. Satayathum et al. // *Kidney Int. – 2005. – Vol. 67, N 3. – P. 1179–1187.*
195. Prevalence of secondary hyperparathyroidism in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease seen in internal medicine / J. C. Bureo, J. C. Arévalo, J. Antón et al. // *Endocrinol. Nutr. – 2015. – Vol. 62, N 7. – P. 300-305.*

196. PTH inhibits B cell proliferation: implication in chronic renal failure / J. M. Alcxiewicz, M. Klinger, S. M. Pitt et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1990. – Vol. 1, N 3. – P. 236–244.
197. Qunibi, W. Y. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD) / W. Y. Qunibi // *Kidney Int. Suppl.* – 2004. – N 90. – P. S8–S12.
198. Radioguided parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism / Y. R. Somnay, E. Weinlander, A. Alfhefdi et al. // *J. Surg. Res.* – 2015. – Vol. 195, N 2. – P. 406–411.
199. Raggi, P. Detection and quantification of cardiovascular calcifications with electron beam tomography to estimate risk in hemodialysis patients / P. Raggi // *Clin. Nephrol.* – 2000. – Vol. 54. – P. 325-333.
200. Rashed, A. Effectiveness of surgical parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in renal dialysis patients in Qatar / A. Rashed, M. Fahmi, E. Sayed // *Transplant. Proc.* – 2004. – Vol. 36, N 6. – P. 1815–1817.
201. Recurrent hyperparathyroidism and forearm parathyromatosis after total parathyroidectomy / A. L. Melck, E. C. Sally, R. S. Raja et al. // *Surgery.* – 2010. – Vol. 148, N 4. – P. 867–873.
202. Reduced immunostaining for the extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism / O. Kifor, F. D. Jr. Moore, P. Wang et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81, N 4. – P. 1589–1606.
203. Regulatory Subunit in Nodular Hyperplasia of Parathyroid in Patients with Chronic Renal Failure / Y. Hibi, F. Kambe, Y. Tominaga et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, N 2. – P. 563–568.
204. Relapsing secondary hyperparathyroidism due to multiple nodular formations after total parathyroidectomy with autograft / L. Falvo, A. Catania, S. Sorrenti et al. // *Am. Surg.* – 2003. – Vol. 69, N 11. – P. 998–1002.

205. Relationship between parathyroid mass and parathyroid hormone level in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism / L. Fang, B. Tang, D. Hou et al. // *BMC Nephrol.* – 2015. – Vol. 16, N 18. – P. 1–7.
206. Re-operation for secondary hyperparathyroidism / F. Debruyne, G. Geuens, V. V. Poorten et al. // *J. Laryngol. and Otol.* – 2008. – Vol. 122, N 9. – P. 942–947.
207. Risk factors for decreased total body and regional bone mineral density in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism / P. G. Lacativa, L. M. de Mendonca, P. J. de Mattos Patricio Filho et al. // *J. Clin. Densitom.* – 2005. – Vol. 8, N 3. – P. 352–361.
208. Risk factors for severe hypocalcemia after parathyroidectomy in prevalent dialysis patients with secondary hyperparathyroidism / W. C. Tsai, Y. S. Peng, Y. L. Chiu et al. // *Int. Urol. Nephrol.* – 2015. – Vol. 47, N 7. – P. 1203-1207.
209. Ritz, E. The role of the parathyroid glands in the uremic syndrome / E. Ritz, A. Stefanski, M. Rambašek // *Am. J. Kidney Dis.* – 1995. – Vol. 26, N 5. – P. 808–813.
210. Rob, P. M. Dementia in patients undergoing long-term dialysis: aetiology, differential diagnoses, epidemiology and management / P. M. Rob, C. Niederstadt, E. Reusche // *CNS Drugs.* – 2001. – Vol. 15, N 9. – P. 691–699.
211. Rodríguez, M. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism / M. Rodríguez, E. Nemeth, D. Martin // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, N 2. – P. F253–F264.
212. Rodríguez, M. Advances in pharmacotherapy for secondary hyperparathyroidism / M. Rodríguez, M. E. Rodríguez-Ortiz // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2015. – Vol. 16, N 11. – P. 1703–1716.
213. Sagliker syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism and chronic renal failure: Case report / P. A. Mejía, M. L. Aguilera, H. J. Meléndez et al. // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2015. – P. 127–130.
214. Salusky, I. B. Adynamic renal osteodystrophy: is there a problem? / I. B. Salusky, W. G. Goodman // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12, N 9. – P. 1978–1985.

215. Sancho, J. J. Metabolic complications for patients with secondary hyperparathyroidism / J. J. Sancho, A. Sitges-Serra // Textbook of endocrine surgery / O. H. Clark, Q. Y. Duh. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997. – Ch.49. – P.394–401.
216. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: Causes of Recurrent Disease After 446 Parathyroidectomies / G. Gasparri, M. Camandona, Abbona G. et al. // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 233, N 1. – P. 65–69.
217. Secondary hyperparathyroidism and the immune system in CRF / S. G. Massry, J. M. Alexiewicz, Z. Gaciong et al. // Semin. Nephrol. – 1991. – Vol. 11, N 2. – P. 186–201.
218. Secondary hyperparathyroidism complicated by parathyromatosis / C. Stehman-Breen, N. Muirhead, D. Thorning et al. // Amer. J. Kidney Dis. – 1996. – Vol. 28, N 4. – P. 502–507.
219. Seibert, E. Immunomodulating effects of vitamin D analogs in hemodialysis patients / E. Seibert, N. Levin, M. Kuhlmann / Hemodial. Int. – 2005. – N 9, suppl 1. – P. P25–P29.
220. Sequential changes in bone biochemical parameters and bone mineral density after renal transplant / M. Rathi, D. Kumar, S. K. Bhadada et al. // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2015. – Vol. 26, N 4. – P. 671–677.
221. Sequential changes in plasma intact and whole parathyroid' hormone levels during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism / H. Yamashita, T. Cantor, S. Uchino et al. // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29, N 2. – P. 169–173.
222. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease / B. Kestenbaum, J. N. Sampson, K. D. Rudser et al. // J. Am. Soc Nephrol. – 2005. – Vol. 16, N 2. – P. 520–528.
223. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate, a autografting with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients / E. R. Gagne,

P. Urena, T. B. Drueke et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1992. – Vol.3, N 4. – P. 1008–1017.

224. Silver, J. Mechanisms, of secondary hyperparathyroidism / J. Silver, R. Kilav, T. Naveh-Many // *Am. J. Physiol. Renal. Physio.* – 2002. – Vol. 283, N 3. – P. F367–F376.

225. Skinner, K. A. Recurrent secondary hyperparathyroidism. An argument for total parathyroidectomy / K. A. Skinner, L. Zuckerbraun // *Arch. Surg.* – 1996. – Vol. 131, № 7. – P. 724–727.

226. Slatopolsky, E. A. RenaGel, a non-absorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group / E. A. Slatopolsky, S. K. Burke, M. A. Dillon // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 55, N 1. – P. 299–307.

227. Slatopolsky, E. Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> and 1 α-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> on calcium and phosphorus in normal and uremic rats / E. Slatopolsky, M. Cozzolino // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, N 4. – P. 1277–1284.

228. Slatopolsky, E. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism / E. Slatopolsky, J. Delmez // *Nephrol. Dial Transplant.* – 1996. – Vol. 11, suppl 3. – P. 130–136.

229. Slatopolsky, E. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism / E. Slatopolsky, A. Brown, A. Dusso // *Kidney Int. Suppl.* – 1999. – Vol. 73. – P. S14–S19.

230. Slatopolsky, E. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism / E. Slatopolsky, A. Brown, A. Dusso // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 37, N 1, suppl 2. – P. S54–S57.

231. Spontaneous remission of severe hyperparathyroidism with normalization of the reversed whole PTH/intact PTH ratio in a hemodialysis patient / H. Zomaba, Y. Takeda, T. Abe et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, N 5. – P. 1760–1762.

232. Stanbury, S. W. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism / S. W. Stanbury, G. A. Lumb, W. F. Nicholson // *Lancet.* – 1960. – Vol. 1, N 7128. – P. 793–799.

233. Stehman-Breen, C. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease / C. Stehman-Breen, D. Sherrard, A. Alem et al. // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58, N 5. – P. 2200–2205.
234. Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism / M. Numano, Y. Tominaga, K. Uchida et al. // *World J. Surg.* – 1998. – Vol. 22, N 10. – P. 1098–1103.
235. Surgical treatment of recurrent secondary hyperparathyroidism / J. Jimeno, M. Pérez, J. A. Pereira et al. // *Cir Esp.* – 2006. – Vol. 79, N 1. – P. 70–71.
236. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Experience in 71 patients / B. D. Pulgar, C. A. Jara, V. G. González et al. // *Rev. Med. Chil.* – 2015. – Vol. 143, N 2. – P. 190–196.
237. Surgical Treatment Results of Secondary Hyperparathyroidism with Parathyroid Autotransplantation application / A. M. Pisarenko, Y. E. Demidchik, O. V. Ilyinchyk et al. // *Transplantology.* – 2014. – Vol. 22, N 5. – P. 582–588.
238. The calcimimetic R568 lowers blood pressure, but not total body sodium content, in rats / T. R. E. Odenwald, F. Roesch, F. Schaefer et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 279.
239. The impact of office neckultrasonography on reducing unnecessary thyroid surgery in patients undergoing parathyroidectomy / M. Milas, A. Mensah, M. Alghoul et al. // *Thyroid.* – 2005. – Vol. 15, N 9. – P. 1055–1059.
240. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure / I. Martinez, R. Saracho, J. Montenegro et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol. 29, N 4. – P. 496–502.
241. The risk factors and associations of coronary artery calcification in hemodialysis patients / G. Asci, R. Savas, S. Duman et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – N 22. – P. 149.
242. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease / I. H. De

Boer, I. Gorodetskaya, B. Young et al. // *J. Am Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13, N 11. – P. 2762–2769.

243. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure - an evolving disorder / D. J. Sherrard, G. Hercz, Y. Pei et al. // *Kidney Int.* – 1993. – Vol. 43, N 2. – P. 436–442.

244. The Use of Calcimimetics for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism: A 10 Year Evidence Review / M. Rodríguez, W. G. Goodman, V. Liakopoulos et al. // *Semin Dial (Seminars in Dialysis)*. – 2015. – Vol. 28, N 5. – P. 497–507.

245. Therapeutic strategies for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients / H. Ogata, F. Koiwa, H. Ito et al. // *Ther. Apher. Dial.* – 2006. – Vol. 10, N 4. – P. 355–363.

246. Tominaga, Y. Mechanism of parathyroid tumorigenesis in uremia / Y. Tominaga // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14, suppl 1. – P. 63–65.

247. Total parathyroidectomy combined with partial autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism / Q. Zou, H. Wang, J. Zhou et al. // *Chin. Med. J.* – 2007. – Vol. 120, N 20. – P. 1777.

248. Total parathyroidectomy with autotransplantation in patients with renal hyperparathyroidism: indications and surgical approach / S. Gourgiotis, P. Moustafellos, C. Stratopoulos et al // *Hormones (Athens)*. – 2006. – Vol. 5, N 4. – P. 270–275.

249. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: experience with a qPTH-controlled protocol / K. Lorenz, J. Ukkat, C. Sekulla et al. // *World J. Surg.* – 2006. – Vol. 30, N 5. – P. 743–751.

250. Total parathyroidectomy without autotransplantation for secondary hyperparathyroidism / M. Shyh, Q. Duh, C. Hsieh et al. // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33, N 2. – P. 248–254.

251. Tublin, M. E. Recurrent hyperparathyroidism secondary to parathyromatosis: clinical and imaging findings / M. E. Tublin, J. H. Yim, S. E. Carty // *J. Ultrasound Med.* – 2007. – Vol. 26, N 6. – P. 847–851.

252. Two Years of Cinacalcet Hydrochloride Treatment Decreased Parathyroid Gland Volume and Serum Parathyroid Hormone Level in Hemodialysis Patients With Advanced Secondary Hyperparathyroidism / S. Yamada, M. Tokumoto, M. Taniguchi et al. // *Ther Apher Dial.* – 2015. – Vol. 19, N 4. – P. 367–377.
253. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism/ A. Giangrande, A. Castiglioni, L. Solbiati et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1992. – Vol. 7, N 5. – P. 412–421.
254. Unbehaun, R. Successful use of cinacalcet HCl in a patient with end-stage renal failure and refractory secondary hyperparathyroidism due to parathyromatosis / R. Unbehaun, W. Lauerwald // *Clin. Nephrol.* – 2007. – Vol. 67, N 3. – P. 188–192.
255. Vascular changes in chronic renal disease patients with secondary hyperparathyroidism / L. A. Bortotolotto, V. Costa-Hong, V. Jorget et al. // *J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 20, N 1. – P. 66–72.
256. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study / E. A. González, A. Sachdeva, D. A. Oliver et al. // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24, N 5. – P. 503–510.
257. Wang, C. The anatomic basis of parathyroid surgery / C. Wang // *Ann. Surg.* – 1976. – Vol. 183, N 3. – P. 271–275.
258. Yajima, A. Bone formation by minimodeling is more active than remodeling after parathyroidectomy / A. Yajima, M. Inaba, Y. Tominaga // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 74, N 6. – P. 775–781.
259. Zitt, E. Management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients / E. Zitt, U. Neyer // *Progress in Hemodialysis – From Emergent Biotechnology to Clin. Pract.* Edit. By Prof. – 2011. – P. 331–348. – URL: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/21286.pdf> (дата обращения 28.09.2015).

