

**Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан
Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт**

УДК:616.447 – 089 – 053.2

Рахимова Алина Эльдаровна

**Отдалённые результаты операционного лечения у детей
с первичным гиперпаратиреозом.**

5А 72 0102 – Эндокринология

Диссертация

написана для получения академической степени магистра.

Научный руководитель: асс., к.м.н. Узбеков К.К.

Ташкент 2010

Оглавление

Список сокращений	2
Введение	5
Глава I. Обзор литературы	8
1.1. Этиология и патогенез первичного гиперпаратиреоза у детей	8
1.2. Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза.....	10
1.3. Диагностика и лечение ПГПТ у детей.....	15
1.4. Ближайшие и отдалённые результаты операционного лечения ПГПТ.....	21
Глава II. Материалы и методы исследований	27
2.1. Клиническая характеристика больных	27
2.2. Исследование электролитного обмена и гормонов при ПГПТ	30
2.3. Антропометрические исследования.....	32
2.4. Инструментальные методы исследования.....	33
2.5. Заполнение таблицы PAS для оценки эффективности паратиреоидэктомии в отдалённых результатах.....	35
Глава III. Результаты собственных исследований	39
3.1. Оценка должноствующего роста и веса.....	39
3.2. Сравнительный анализ электролитов и ПТГ в группах пациентов до и после операции.....	40
3.3. Оценка минеральной плотности костной ткани у пациентов до операции и после паратиреоидэктомии	49
3.4. Оценка эффективности паратиреоидэктомии с учётом устранения наиболее выраженных симптомов при ПГПТ по таблице PAS.....	54
Заключение	57
Выводы	66
Практические рекомендации	67
Список публикаций	68
Список литературы	69
Приложение	77

Список сокращений

ААС	-	атомно-абсорбционная спектрофотометрия
ВДРР	-	витамин D резистентный рахит или фосфат-диабет
ВКЖ	-	внеклеточная жидкость
ГВ	-	губчатое вещество
ЗПР	-	задержка полового развития
ЗР	-	задержка роста
ЗФР	-	задержка физического развития
КВ	-	компактное вещество
КД	-	кранио-метафизарная дисплазия
КФ	-	костная форма
МПК	-	минеральная плотность кости
МКБ	-	мочекаменная болезнь
МЭН	-	множественная эндокринная неоплазия
НАА	-	нейтронно-активационный анализ
НЗ	-	наследственные заболевания
НО	-	несовершенный остеогенез
ОПН	-	острая почечная недостаточность
ОЩЖ	-	околощитовидная железа
ПГПТ	-	первичный гиперпаратиреоз
ПКА	-	почечный канальцевый ацидоз
ПТГ (РТН)	-	паратгормон
ПФ	-	почечная форма
СКФ	-	скорость клубочковой фильтрации
СФ	-	смешанная форма
ТГ	-	транзиторный гипопаратиреоз
ФД	-	фиброзная дисплазия
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ХПН	-	хроническая почечная недостаточность
ЩФ	-	щелочная фосфатаза

- PAS - Parathyroidectomy Assessment of Symptoms
таблица симптомов при ПГПТ для оценки
эффективности паратиреоидэктомии
- QOL - оценка качества жизни
- VAS - шкала визуализации.

Введение

Актуальность

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся повышенной выработкой в околощитовидных железах (ОЩЖ) паратгормона (ПТГ) и развитием синдрома гиперкальциемии. Возможны случаи ПГПТ с нормокальцемической формой, что значительно затрудняет диагностику ПГПТ. Встречаемость заболевания в популяции составляет 0,05-1 % [3, 28].

В развитых странах первичный гиперпаратиреоз рассматривается как одна из главных эндокринологических проблем наряду с сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы. Распространенность ПГПТ увеличивается с возрастом, но болезнь может затрагивать людей всех возрастов, включая детей. Последняя группа, является наименее изученной и наиболее уязвимой. В литературе до 2000 г. было описано не более 100 случаев аденом ОЩЖ у детей. Однако до настоящего времени во всех странах показатель регистрируемой заболеваемости ПГПТ не соответствовал истинной, что было связано с полиморфной клинической картиной этого заболевания и дефектами скрининга. Отсутствие адекватного и своевременно начатого лечения приводило к осложненному течению процесса, инвалидизации больных. Несомненно, все эти факторы отразились на группе пациентов детского возраста.

Проблеме ПГПТ у детей посвящены некоторые международные исследования. Так в США в 2005 г. Kollars J., van Heerden J. и др. изучали состояние детей в течении 5 лет после паратиреоидэктомии. В исследование были включены 52 пациента, в возрасте от 4-х до 18-и лет, прооперированные по поводу ПГПТ с 1970 по 2000 годы. В выводах исследования было подчеркнуто, что часто диагностирование ПГПТ у детей задерживается, показатели кальция в крови и ПТГ являются диагностическим критерием в 100% случаев, однако вопрос об эффективности паратиреоидэктомии оставался под сомнением. Также вопросу

диагностирования и течения ПГПТ у детей посвящена работа, опубликованная в 2010 г., учёными из Индии George J, Acharya SV и др., опыт которых был представлен пациентами в количестве 15 человек, в возрасте от 13 до 20 лет. Срок наблюдения составил 1 год.

Об исключительности заболевания ПГПТ у детей писали также наши коллеги из Франции. Работа была опубликована в 2007 г. Venail F., Nicollas R., и др..

Интерес представляет исследование Chesney R.W. из Университета штата Теннесси США, опубликованное в 2005 г. об отличительных особенностях течения ПГПТ у детей в сравнении с взрослыми.

Отдалённые результаты операционного лечения ПГПТ были освещены в работе американских учёных Rubin MR, McMahon DJ и др. в 2008 г. Срок наблюдения составил более 15 лет. Опыт наблюдения Японских учёных Nomura R, Sugimoto T, в 2004 г. составил 6 лет. Следует отметить, что последние две работы включали пациентов старше 20 лет.

В связи с вышеуказанным, считаем актуальным вопрос о диагностике, течении, наличии осложнений, а также подробное изучение ближайших и отдаленных результатов после оперативного вмешательства у детей. Несмотря на то, что ПГПТ крайне редок у детей, эта группа больных, в перспективе, представляет собой наибольшую ценность для общества, следовательно, вопрос о полноценности выздоровления и степени реконвалесценции очень важен.

Цель исследования:

Изучить отдаленные результаты хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза у детей.

Задачи исследования:

1. Оценить соматическое развитие пациентов в детстве перенесших операцию по поводу первичного гиперпаратиреоза.
2. Оценка показателей электролитного обмена, ПТГ и МПК в аспекте сравнения с предоперационным периодом.

3. Выявить эффективность паратиреоидэктомии в зависимости от наличия жалоб, осложнений и устранения их в отдалённых результатах постоперационного периода.

Научная новизна:

В работе получены следующие основные результаты, характеризующиеся научной новизной:

1. Произведена оценка эффективности паратиреоидэктомии у детей, с помощью анализа шкалы наиболее часто встречаемых симптомов при ПГПТ.
2. Оценены соматический статус и антропометрия пациентов, перенёвших паратиреоидэктомию в детском возрасте.
3. Произведён сравнительный анализ электролитного обмена и ПТГ, а также состояния минеральной плотности костной ткани у пациентов до операции и после (в среднем через 10 лет).

Практическая значимость работы:

Результаты исследований кальций-фосфорного обмена, гормонального статуса, минеральной плотности кости, а также оценка устранения наиболее выраженных симптомов при ПГПТ в отдалённом периоде после паратиреоидэктомии у детей, помогут определить процент успеха проводимой операции. Анализ этих данных позволит улучшить лечебно-диагностических мероприятия у детей с ПГПТ.

Объём и структура работы:

Диссертация изложена на 77 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 76 наименований и приложения. Диссертация содержит 12 таблиц и 1 диаграмму.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и патогенез ПГПТ у детей

Гиперпаратиреоз – эндокринное заболевание, характеризующееся повышенной выработкой в околощитовидных железах (ОЩЖ) полипептидного гормона паратирина, или паратгормона (ПТГ), состоящего из 84 аминокислотных остатков (активная форма). Это основной медиатор поддержания гомеостаза кальция в организме [1].

По различным данным распространенность гиперпаратиреоза в мире колеблется от 0,5 до 1% [35,36]. Пик заболеваемости приходится на 60-70 лет. Соотношение женщин и мужчин 4:1 [36].

По данным последнего исследования проведенного в Шотландии в 2009 г. частота встречаемости ПГПТ колеблется в пределах 3,18 – 8,82 на 10000 человек [35]. Тщательное обследование всего населения в Швеции показало, что встречаемость заболевания составляет 1:200. В США ПГПТ диагностируется лишь у 10% больных, действительно страдающих этим заболеванием [26, 14, 40, 78]. По данным литературы частота выявления ПГПТ в России колеблется от 50:100000 до 200:100000 населения. У детей ПГПТ встречается очень редко и по разным источникам составляет от 2 до 5 случаев на 100000 [16, 33, 38].

Причиной ПГПТ является единичная аденома ОЩЖ в 80-85% случаев. К остальным случаям ПГПТ относятся множественная гиперплазия всех ОЩЖ, что встречается примерно в 10% случаев, аденомы двух из них - в 4% случаев, а также паращитовидные карциномы - в 1% случаев.

Гиперпаратиреоз, сопровождающийся гиперплазией ОЩЖ или множественными аденомами, как правило, сочетается с наследственными синдромами: множественными эндокринными неоплазиями 1-го типа (МЭН-1), синдромом гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти, синдромом семейного изолированного гиперпаратиреоза и семейной гиперкальциурией [13, 26]. Что касается спорадических форм, то, помимо возраста и пола,

существенным фактором риска является облучение области шеи с диагностической или лечебной целью.

Аденомы ОЩЖ обычно доброкачественные. В соответствии с современными данными развитие аденомы ОЩЖ связано с двумя типами мутаций: I тип — мутация в митотическом контроле и II тип — мутация механизма конечного контроля секреции ПТГ кальцием. В данном случае развивается моноклональная аденома [22].

В других случаях под влиянием различных факторов (низкий уровень кальция или кальцитриола) возникает популяция быстро пролиферирующих клеток ОЩЖ, что может вызвать гиперплазию или гиперпластическую аденому. В таких случаях развивается поликлональная аденома [14].

Определенная роль в мутации гена, кодирующего ПТГ, принадлежит специфическому PRAD1-гену, относящемуся к протоонкогенам и локализуемому на плече хромосомы 11q13, на которой также локализуется ген, кодирующий ПТГ, — 11p15. В последующем было доказано, что онкоген PRAD1 относится к циклинам — регуляторам клеточного цикла. Циклин А участвует в регуляции S-фазы, а циклин В — в регуляции G2-M-фазы клеточного цикла. Ген белка PRAD1, или циклин D1, избыточно экспрессируется в аденомах ОЩЖ [36].

В последние годы установлено, что, помимо вышеприведенных факторов образования опухолей ОЩЖ, этому способствует микросателлитная нестабильность [55, 63]. Микросателлиты — это короткие tandemные повторы в полиморфных участках ДНК (обычно CA-повторы). Вариации количества tandemно повторяющихся нуклеотидов в опухолях, но не в нормальной ткани называют микросателлитной нестабильностью. Микросателлитную нестабильность ряд авторов определяли как маркер мутагенного фенотипа при раке [55]. Подтверждением этой концепции явилось исследование, в котором впервые было показано, что спорадическая большая аденома ОЩЖ, удаленная у девочки в возрасте 8,5 лет, содержала

нестабильность 4 динуклеотидных маркеров в трех различных локусах 1-й, 10-й и 11-й хромосомы [63].

Неонатальный гиперпаратиреоз связан с мутацией гена кальций-чувствительного рецептора человека, который расположен на хромосоме 3q21-q24 [53].

Секреция ПТГ регулируется непосредственно плазменной концентрацией ионизированного кальция. Действие ПТГ направлено на увеличение концентрации плазменного кальция путем стимуляции выхода кальция и фосфатов из костного матрикса, ускорения реабсорбции кальция в почках и увеличения почечной продукции метаболита витамина D3–1,25-дигидроксихолекальциферола (кальцитриола), который способствует всасыванию кальция в кишечнике.

Избыток паратгормона приводит к ускорению обмена в костной ткани, ускорению костной резорбции и костеобразования, но образование новой кости отстает от ее рассасывания, что приводит к генерализованному остеопорозу и остеодистрофии, вымыванию кальция из костных депо и гиперкальциемии, а также гиперкальциурии, способствующей повреждению эпителия почечных канальцев и образованию камней в почках. Нефрокальциноз, в свою очередь, ведет к снижению функции почек. В возникновении язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки важную роль играют гиперкальциемия с кальцификацией сосудов. В отношении возникновения самой аденомы есть мнение, что большие аденомы ОЩЖ происходят не из единственной клетки-прародительницы, а возникают вследствие слияния нескольких клонов меньшего размера, которые за все время заболевания успевают сделать 2-3 последовательных деления [16,60,61].

1.2. Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза.

Клинические проявления ПГПТ связаны, главным образом, с прямым или непрямым влиянием избыточного ПГПТ на скелет, почки и кишечник, что обусловлено резорбцией кальция и фосфора в костях, усиленной

абсорбцией кальция и фосфора в кишечнике, реабсорбцией кальция канальцами почек и гиперкальциурией [22].

Первичный гиперпаратиреоз чаще всего бывает спорадическим и развивается из-за солитарной аденомы ОЩЖ. Тем не менее, ПГПТ также может быть вариантом множественной эндокринной неоплазии I и II синдромов или семейной не МЭН, при этом причиной заболевания является

Симптоматика неспецифична и мало настораживает в отношении ПГПТ. Обследование может обнаружить мышечную слабость и депрессию. Артериальная гипертензия выявляется у 30-50% пациентов, но механизмы ее развития неизвестны. Гиперкальциемия наряду с повышением артериального давления создает предпосылки для формирования гипертрофии левого желудочка, функцию которого также ухудшают типичные для гиперпаратиреоза клапанные, коронарные и миокардиальные кальцинаты. Таким образом, гиперпродукция ПТГ приводит к развитию патологий опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, пищеварительной и нервной систем, а также к поражению почек [6].

Следует отметить, что за последние 50 лет клиническая картина этого заболевания претерпела существенные изменения [56]. В странах Западной Европы и Северной Америки к 1965 г. преобладали манифестные формы ПГПТ: 60% — патология почек, 25% — костной системы и только 2% — асимптомная форма ПГПТ [27]. К 1975 г. выявляли около 50% почечных форм, 15% — костных и 20% асимптомных или малосимптомных; к 1990 г. 18% составляла патология почек, костные проявления уменьшились до 2%, а доля асимптомных и мягких форм ПГПТ возросла до 80%. На территории Российской Федерации до 2000 года практически не выявляли и не лечили асимптомные и мягкие формы ПГПТ, в то время как манифестные, часто тяжелые формы ПГПТ диагностировались в 85–90% случаев. По предварительным данным, полученным в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, среди 340 пациентов, наблюдающихся по поводу ПГПТ, доля манифестных форм сопоставима с

долей малосимптомных. Таким образом, прослеживается тенденция в сторону увеличения удельного веса мягких и асимптомных форм ПГПТ и в России [20].

В тоже время, на территории Украины 90-95% выявляемых случаев ПГПТ являются симптомными и сопровождаются множественными осложнениями [21].

Различают несколько клинических (манифестных) форм ПГПТ:

- костную — остеопоротическую, фиброзно-кистозный остеит, педжетоидную;
- висцеропатическую (почечную)— с преимущественным поражением почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы;
- смешанную.

Поражение костной системы — один из постоянных симптомов гиперпаратиреоза [10, 18, 31, 32, 42, 65]. Костные потери в периферическом скелете сначала выявляются в концевых отделах трубчатых костей вследствие преобладания здесь губчатой кости. Эндостальная резорбция играет главенствующую роль при ПГПТ. Результатом этого процесса является расширение костномозгового канала с истончением кортикального слоя [10]. Ранее считалось, что одним из наиболее частых поражений костной системы при гиперпаратиреозе является генерализованный фиброзно-кистозный остеит, который наблюдали более чем у 50% больных [14]. В последние годы в связи с более ранней диагностикой заболевания эти поражения костной ткани выявляют реже (10–15%), и, хотя они являются патогномоничными, практически не влияют на частоту выявления ПГПТ.

Обычно, кисты и гигантоклеточные опухоли располагаются, как правило, в длинных трубчатых костях и обнаруживаются при рентгенографии. Кисты также находят в костях запястья, ребрах, костях таза. Гигантоклеточные опухоли на рентгенограммах имеют сетчатую структуру и характерный вид пчелиных сот.

При гистологическом исследовании поражений костной ткани выявляют уменьшение числа трабекул, увеличение многоядерных остеокластов и замещение клеточных и костномозговых элементов фиброваскулярной тканью [14]. Остеопоротический вариант характеризуется прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола и возраста, нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к повышенной хрупкости костей и увеличению риска их переломов от минимальной травмы и даже без таковой [13]. При ПГПТ часто фиксируют диффузное снижение минеральной плотности кости (МПК), которое бывает трудно отличить от возрастного или постменопаузального остеопороза. Считается, что более частое выявление остеопороза связано с более ранней диагностикой гиперпаратиреоза, когда процессы, характерные для фиброзно-кистозного остейта, сформировались еще не полностью. Эти данные отражают влияние невысокой концентрации ПТГ, вызывающего диффузный остеолитизис, а не локализованную остеокластическую пролиферацию. Наряду с этим у отдельных больных выявляют характерную субпериостальную резорбцию костной ткани, чаще всего локализирующуюся в фалангах пальцев кисти. При этом резорбция преобладает над остеобразованием, что находит свое отражение в изменении уровней маркеров костной резорбции [1].

В большинстве случаев у больных с ПГПТ происходят изменения в костях позвоночника, характеризующиеся различной степенью остеопороза от незначительной деформации позвонков до характерного «рыбьего позвонка», иногда с переломами тел позвонков [10]. В этих случаях больные указывают на уменьшение роста за время заболевания. У многих пациентов имеются жалобы на боли в спине, усиливающиеся после физической нагрузки, при длительном пребывании в одном положении (стоя или сидя). Нередко при ПГПТ наблюдают поражение суставов — хондрокальциноз (отложение кристаллов фосфатгидрата кальция).

Деформация длинных костей развивается рано у пациентов детского и юношеского возраста [15-17].

Почечная форма характеризуется наличием полиурии, полидипсии, нефролитиаза, который часто осложняется пиелонефритом; редко - нефрокальциноз с развитием почечной недостаточности. Почечная форма встречается более чем в 60% случаев первичного манифестного гиперпаратироза, иногда поражение почек может быть единственным его проявлением и чаще протекает в виде мочекаменной болезни [43, 58]. В 13–15% случаев выявляются одиночные камни, в 25–30% — множественные и в 30–32% случаев — конкременты в обеих почках. В случаях висцеральных проявлений гиперпаратиреоза, например, в виде мочекаменной болезни, хирургическое удаление камня не приводит к выздоровлению, конкременты могут образоваться и в другой почке, а нередко и в оперированной [53]. Однако прогноз мочекаменной болезни после удаления аденомы ОЩЖ благоприятный, если не развилась ХПН [81]. Конкременты в почках при гиперпаратиреозе состоят из оксалата или фосфата кальция [1, 14, 53].

Другие же симптомы гиперпаратиреоза связаны с гиперкальциемией как таковой и не относятся напрямую к гиперпаратиреозу. Они могут включать мышечную слабость, утомляемость, гиповолемию, тошноту и рвоту и в крайних случаях приводить к гиперосмолярной гиперкальциемической коме и смерти.[3-5]

Повышенная концентрация кальция в крови может увеличивать желудочную кислотную секрецию, выработку гастрина и способствовать развитию язвенной болезни. Развитие желчных конкрементов и панкреатита также связывают с гиперпаратиреозом у ряда пациентов. [10,15,12]

Обнаружение пальпируемых опухолевидных образований на шее маловероятно вследствие небольших размеров аденом, хотя в редких случаях пальпация помогает выявить рак околощитовидной железы (почти все случаи пальпируемых опухолей ОЩЖ оказываются злокачественными!). [17,18]

Психоневрологические расстройства при ПГПТ являются наиболее распространенными и могут включать нарушение памяти, снижение концентрации внимания, кожный зуд, депрессию, психозы, изменения сознания (от сумеречного сознания до комы), а также быструю утомляемость и весьма тонкие расстройства, которые часто не могут быть точно охарактеризованы пациентами.[6-8]

У некоторых больных с повышенным уровнем ПТГ концентрация общего кальция в сыворотке оказывается нормальной. Это состояние принято называть нормокальциемическим вариантом ПГПТ.

Причины нормокальциемического варианта ПГПТ [4]:

- почечная недостаточность (нарушение канальцевой реабсорбции кальция);
- нарушение всасывания кальция в кишечнике;
- авитаминоз D.

Чтобы отличить гиперпаратиреоз с авитаминозом D от изолированного авитаминоза D, проводят пробное лечение витамином D. На фоне заместительной терапии витамином D у больных с гиперпаратиреозом возникает гиперкальциемия, а у больных с изолированным авитаминозом D восстанавливается нормокальциемия [15].

1.3. Диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза у детей.

При жалобах на боли в трубчатых костях, стопах, переломах костей без серьезной травмы, расшатывании и выпадении зубов в первую очередь определяется уровень общего кальция в сыворотке крови.

Если уровень кальция не повышен, пациент обследуется на предмет выявления другой патологии. При повышении уровня кальция в сыворотке крови определяется уровень паратгормона. Отсутствие его повышения диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики.

Первичный гиперпаратиреоз у детей дифференцируют от ряда других заболеваний, сопровождающихся поражением костей: фиброзная дисплазия, несовершенного остеогенеза (синдром ван-дер-Хуве), почечная остеодистрофия. Фиброзная дисплазия является болезнью исключительно детского и юношеского возраста и затихает к периоду полового созревания. Общее состояние больных при фиброзной дисплазии вполне удовлетворительное. Несовершенный остеогенез (синдром ван-дер-Хуве) обычно диагностируется в детском возрасте. Сохраняется хорошее общее состояние больных. Для него характерны серовато-голубые склеры, нередко в сочетании с прогрессирующей тугоухостью, уродствами или дефектами развития (синдактилия, полидактилия, конская стопа), быстрое заживление переломов с образованием избыточной костной мозоли, нормальные показатели фосфорно-кальциевого обмена, нормальная экскреция 17-КС и 17-ОКС.

В отличие от гиперпаратиреоза почечная остеодистрофия развивается в детстве на почве пиелонефрита, хронического гломерулонефрита, поликистоза почек или их гипоплазии. При почечной остеодистрофии наблюдаются физическое и половое недоразвитие, снижение или нормальное содержание кальция в сыворотке крови, аминоацидурия, более высокое содержание кальция в венозной крови, чем в артериальной. О кишечной остеодистрофии (недостаточность всасывания кальция) свидетельствуют анамнез (колит, гастроэнтероколит, спру, хронический панкреатит, закупорка желчных путей), отсутствие камней в почках, нормальное или пониженное содержание кальция в сыворотке крови и моче, а также более высокое содержание кальция в венозной крови, чем в артериальной.

Проводят дифференциальную диагностику гиперпаратиреоза и мочекаменной болезни, не осложненной почечной недостаточностью. Диагноз почечнокаменной болезни позволяют поставить отсутствие полидипсии и полиурии, нормальные биохимические показатели крови,

отсутствие функциональных почечных расстройств, постоянная кислая реакция мочи и т. д. В ряде случаев первичный гиперпаратиреоз приходится отличать от гормональной спондилопатии, саркоидоза, щелочно-молочного синдрома Бюрне [1,6].

Критическим вариантом гиперкальциемии при ПГПТ является гиперпаратиреоидный криз. Гиперпаратиреоидный криз следует дифференцировать от имеющих сходные симптомы заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек и нервно-психической сферы (гипертонический криз, тяжелая пневмония или отек легких, приступ мочекаменной болезни, обострение панкреатита или язвенной болезни, желудочное кровотечение, острый психоз). Кроме того, необходимо помнить, что гиперкальциемия может также наблюдаться при тиреотоксическом кризе, гипотиреозе, терминальной стадии злокачественных опухолей, остром развившемся метаболическом ацидозе, миеломной болезни, лимфогранулематозе, костных метастазах опухолей, врожденных наследственных заболеваний у детей, таких как почечный канальцевый ацидоз, несовершенный остеогенез, синдром де Тони Дебре Фанкони, краниометафизарная дисплазия [3,5,28].

Гиперкальциемия должна быть зарегистрирована более чем однократно, прежде чем будет проведена дальнейшая диагностика. Для этого можно использовать как уровень **ионизированного (норма 1,12-1,30 ммоль/л)**, так и **общего кальция (норма 2,1-2,6 ммоль/л)** [2,7].

Уровень интактного (1-84) ПТГ является ключевым исследованием в диагностике. Повышенный уровень интактного ПТГ одновременно с увеличенной концентрацией ионизированного либо общего кальция сыворотки подтверждают диагноз ПГПТ. Для исключения паранеопластической гиперкальциемии, связанной с выделением ПТГ-подобных полипептидов различными злокачественными опухолями или их метастазами, необходимо исследовать именно интактный [1, 32] ПТГ, а не концевые фрагменты его, что позволит выяснить истинную концентрацию

гормона. При паранеопластической гиперкальциемии интактный ПТГ будет супрессирован.

Для определения уровня ПТГ используют иммунорадиометрический или иммунохемилюминисцентный методы (**норма 10,0-65,0 пг/мл**). Следует помнить, что период полувыведения ПТГ составляет всего 2-4 минуты, а сама молекула очень нестойкая. Поэтому важным моментом является правильный забор материала и быстрое замораживание плазмы для исключения распада ПТГ в пробе.

Суточная экскреция кальция с мочой: исследование необходимо для исключения семейной гипокальциурической гиперкальциемии. Если пациент имеет мочекаменную болезнь или зарегистрированные изменения костной системы, либо если диагноз ПГПТ очевиден, это исследование проводить не обязательно. Существенно повышенный уровень кальциурии может быть одним из показаний к операции. В некоторых случаях при ПГПТ этот показатель может быть в пределах нормы.

Гипофосфатемия выявляется у большей части больных, но не является специфичным показателем. Повышение активности щелочной фосфатазы и остеокальцина подтверждают нарушение метаболизма костной ткани, но не являются обязательными параметрами для постановки диагноза.

Определение витамина D и его метаболитов обосновано только при подозрении на гипер- или гиповитаминоз. При гиповитаминозе назначают пробное лечение витамином D, которое у больных с ПГПТ приводит к повышению уровня кальция крови, а при «чистом» гиповитаминозе – к восстановлению нормальных цифр кальциемии.

Провокационные пробы с тиазидными диуретиками, инсулином и прочими веществами на сегодняшний день не проводят.

При длительно текущем заболевании возможно наличие специфических изменений на рентгенограммах костей. Наиболее типичным признаком является субпериостальная резорбция концевых фаланг пальцев на рентгеновских снимках кистей и очаги резорбции в черепе («соль и

перец», «пробоины». Также наблюдается истончение кортикального слоя костей, наличие «бурых» опухолей. Кальцификаты мягких тканей наиболее характерны для вторичного и третичного гиперпарат. Применение остеоденситометрии помогает выявить остеопороз и остеопению и зачастую наталкивает врачей на мысль о ПГПТ. На ЭКГ можно увидеть укорочение интервала ST, нарушение синусового ритма [35].

Лучший первичный метод топической диагностики – сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI. Применение этого радиофармпрепарата в 90-х годах XX века произвело революцию в диагностике опухолей ОЩЖ. Это исследование эффективно более чем в 90% случаев одиночных аденом. Основной недостаток метода заключается в низкой способности диагностирования плюригландулярной болезни (гиперплазия, множественные аденомы). В этом случае чувствительность метода снижается до 55%. [19,36, 59].

Единственным радикальным лечением ПГПТ является хирургическая операция [70,75].

Национальным институтом здоровья США, касательно мониторинга и лечения ПГПТ (в том числе и бессимптомного), (J.T. Potts, 1991) к основным клиническим и лабораторным показателям, рассматриваемым как аргумент в пользу операции, были отнесены следующие.

Во время первого обследования пациента:

- повышение уровня кальция выше нормы на 0,25-0,4 ммоль/л и более;
- эпизоды в анамнезе угрожающего жизни повышения уровня кальция;
- уменьшение клиренса креатинина на 30%;
- наличие рентген-позитивных камней в почках;
- повышение суточной экскреции кальция с мочой >400 мг;
- уменьшение костной массы по результатам прямого исследования (>2SD ниже нормы);
- требование пациента провести операцию;
- проблематичность тщательного наблюдения за больным;

- наличие сопутствующих заболеваний, усложняющих лечение;
- возраст больных <50 лет.

Во время мониторинга пациентов:

- появление типичных для ПГПТ симптомов со стороны костей, почек, желудочно-кишечного тракта;
- постепенное повышение уровня кальция выше нормы на 0,25-0,4 ммоль/л;
- существенное ухудшение функции почек;
- появление нефролитиаза или увеличение кальциурии;
- существенное уменьшение костной массы;
- существенные нейромышечные или психические симптомы без других причин;
- неспособность или нежелание продолжать длительное медицинское наблюдение.

Выбор хирургического лечения

Стандартный подход к операции – полное исследование мест локализации ОЦЖ на шее с идентификацией всех желез и удалением патологически измененных. В случае гиперплазии всех четырех желез, выполняется субтотальная (3+1/2) паратиреоидэктомия. Приблизительно 50-70 мг ткани нормальной (наименее измененной) железы оставляется. Остаток помечается нерассасывающимся материалом (лигатурой, клипсой) для облегчения идентификации железы в случае повторной операции.

Для случаев семейной формы заболевания или МЭН-синдромов целесообразно выполнение тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией измельченной ткани одной железы в мышцы недоминантного предплечья и криопрезервацией некоторого количества ткани на случай плохого приживления аутотрансплантата [38].

Постоперационное лечение

Основная цель лечения детей с ПГПТ – сохранение и улучшение качества жизни ребенка. Поэтому в послеоперационном периоде, в комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию нарушений обмена

камнеобразующих веществ в организме, входят: диетотерапия, поддержание адекватного водного баланса, терапия травами и лекарственными средствами, терапия остеопороза, физиотерапевтические и бальнеологические процедуры, лечебная физкультура, санаторно-курортное лечение.

Успешное выздоровление может быть при условии, если оперативное лечение выполняет подготовленный хирург, так как осложнения, такие как повреждение возвратного нерва, кровотечение, гипопаратиреоз, а также рецидив ПГПТ являются достаточно грозными и могут причинить страдания ребенку. Таким образом, благодаря применению современных методов обследования стали возможными более ранняя диагностика ПГПТ и дооперационное выявление паратиреоаденом, что позволяет избежать повторных операций.

1.4. Ближайшие и отдаленные результаты операционного лечения первичного гиперпаратиреоза.

О ближайших и отдалённых результатах хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза сообщалось как зарубежными авторами, располагающими наиболее обширной базой данных многолетнего наблюдения [10-12, 20,22], так и некоторыми российскими исследователями [13-19]. Критериями эффективности операций по поводу ПГПТ чаще избирается частота достижения стойкой нормокальцемии (в 88-98,8 % наблюдений). А.П. Калинин и соавторы [12, 22], отмечали хороший результат в отдалённые сроки после операции в 71% наблюдений. В 88% случаев имеются стойкие положительные результаты в Швеции. Отличные и хорошие результаты (98,6 – 98,8%) – в центрах США [34,38,74], в которых придерживались тактики избирательного удаления изменённых паращитовидных желёз, предложенной O.Clark.

Основным фактором риска, приводящим к ранней послеоперационной смертности, считают длительность ПГПТ [12]. Однако часто невозможно установить продолжительность ПГПТ, хотя размер аденомы ОЩЖ может

быть соотнесён со временем её роста и, таким образом, определённой сроком течения ПГПТ. В тоже время имеется мнение согласно которому, деление клеток и рост аденомы уменьшается по мере его длительности. Но, по видимому, всё таки вес аденомы – более значимый прогностический фактор частоты смертности, чем уровень кальция.

ПГПТ персистирует или рецидивирует в 2-7% случаев, а рак ОЦЖ может рецидивировать даже через 30 лет. Поэтому больные ПГПТ должны находиться под наблюдением в течение длительного времени [6,9,13,15,17,19,21]. При рецидивирующем или персистирующем ПГПТ наблюдение необходимо не только в плане решения вопроса о повторной операции, но и в плане распознавания возможной множественной эндокринной неоплазии (МЭН) [16,18].

По результатам исследования А.П. Калинина и И.В. Котовой, проведённого в 2003 г. на базе МОНИКИ им. Владимирского, направленного на изучение ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза отмечалась гипокальцемия, являющиеся показателем радикальности операции у 129 из 161 больных, что было связано с «синдромом голодных костей» и в меньшей степени с гипоплазией или нарушением кровоснабжения оставшихся паращитовидных желёз. Восстановление функции гипоплазированных желёз происходило через 5-6 мес. Стойкой гипопаратиреоз наблюдался у больных с удалением 3-3,5 желёз в случае сохранения таковой по истечении 3-х месяцев. В отдалённых результатах умерло 8 больных по причине ХПН и сердечно-сосудистой недостаточности. В результате произведенного многомерного факторного анализа с целью выявления факторов, в наибольшей степени влияющих на тяжесть состояния и развития летальных исходов было установлено, что ведущая роль принадлежит не отдельным симптомам, а сочетанию нескольких факторов. В первую очередь это высокие уровни гиперкальциемии, ПТГ до операции более 600 пг/мл, ХПН, длительность ПГПТ более 10 лет. Не менее важны такие факторы как, большой вес

патологически изменённых ОЦЖ и морфологическая форма ПГПТ (аденома, рак ОЦЖ). Выявлена достоверная корреляционная связь ($p < 0,05$) между длительностью ПГПТ (более 10 лет) и ХПН.

Из результатов исследования проведенных Колумбийским университетом в США в 2008 году Rubin MR, McMahon DJ и др., целью которого явилось длительное наблюдение (более 15 лет) больных с ПГПТ, было выяснено, что в группе пациентов, которые были прооперированны, первостепенный эффект в повышении минеральной плотности кости сохранился и по истечении 15 лет. В группе не прооперированных пациентов, находившихся под наблюдением в течение того же времени, состояние костной ткани намного ухудшилось уже в конце 10 годичного периода, что составило уменьшение на 10% в области шейки бедренной кости и на 35% в дистальной части лучевой кости.

Исследование подобного рода проводилось и у детей группой ученых в США на базе Mayo Clinic and Foundation, Rochester, Minnesota в 2005 году, где наблюдались дети в количестве 52 человек, прооперированные по поводу первичного гиперпаратиреоза с 1970 по 2000 год. Возраст пациентов в среднем составил 16,8 лет (4-18,9), соотношение девочек и мальчиков 3:2. В 85% отмечалась подъём ПТГ выше нормы, в 15 % наблюдался неадекватно нормальный уровень ПТГ на фоне гиперкальциемии. Подъём кальция крови наблюдался у всех пациентов, исключение составили 2 пациента с МЭН ПА и один с не-МЭН, но подъём ПТГ отмечался в обоих случаях. Подъём уровня щелочной фосфатазы было намного выше у детей с подтверждённым вовлечением костей. У 41 (79%) больного наблюдалось симптоматическое течение ПГПТ, поражение органов-мишеней (нефрокальциноз, нефролитиаз, острый панкреатит и поражение костей) у 23 (44%) человек. Солитарная аденома диагностировалась у 34 (65%), гиперплазия у 16 (27%), у 57% диагностировалась МЭН I. В ближайших результатах транзиторная гипокальциемия наблюдалась у 29 пациентов (56%), транзиторный парез голосовых связок у 2 (4%). Отсутствие патологии в ОЦЖ во время операции

обнаружилось у 4(8%) пациентов. В отдалённых результатах перманентная гипокальциемия наблюдалась у 2-х (4%) пациентов. Полное устранение гиперкальциемии наблюдалось в 94% случаев. Количество наблюдаемых пациентов составило 98%, сроки наблюдения в среднем составили 13 лет.

В перечисленных исследованиях хорошо прослеживается уклон исследования направленный на биохимические показатели, а также на показатели минеральной плотности кости как в ближайших, так и в отдалённых результатах. Однако об успехе проводимой терапии в целом и степени восстановления пациентов, можно судить лишь с учётом оценки устранения симптоматики, которая ухудшала состояние пациентов до операции. В 2001 году представителями Международной Ассоциации Хирургов-Эндокринологов была опубликована статья, посвященная исследованию отдалённых результатов у пациентов, перенёсших оперативное лечение по поводу первичного гиперпаратиреоза [48].

Как было указано выше первичный гиперпаратиреоз это заболевание, характеризующиеся наличием неспецифических симптомов, по этому для того чтоб оценить эффективность терапии и степень восстановления пациента необходимым является не только нормализация биохимических показателей, но и устранение данной симптоматики или уменьшении её выраженности, относительно предоперационного периода.

До определённого времени с целью оценки эффективности паратиреоидэктомии использовалась шкала оценки качества жизни QOL, которая заполнялась при помощи опросников SF-36, но в 1994 году рядом западных учёных была разработана специальная таблица (PAS), именно для больных ПГПТ. Данная таблица использовалась для исследования результатов операции при ПГПТ и была опубликована в 2002 г. [48]

Вопросы таблицы представлены ниже:

- Боли в костях
- Быстрая утомляемость
- Лабильность настроения

- Депрессия
- Боли в животе
- Слабость
- Раздражительность
- Боли в суставах
- Забывчивость
- Трудность при вставании из положения сидя
- Головные боли
- Кожный зуд
- Жажда

Данные таблицы оценивались по шкале от 0 до 100, в зависимости от интенсивности, с вычислением медианы показателей отдельно для каждого симптома. В работе использовалась шкала визуализации (VAS).

Именно данный дизайн исследования лёг в основу нашей работы.

Таким образом, предметом нашего исследования явилось определение эффективности паратиреоидэктомии в отношении биохимических показателей, определения минеральной плотности кости и оценки устранения симптоматики первичного гиперпаратиреоза.

Президент Республики Узбекистан Ислам Абдуганиевич Каримов в своём докладе «НАША ГЛАВНАЯ ЗАДАЧА – ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ СТРАНЫ И ПОВЫШЕНИЕ БЛАГОСОСТОЯНИЯ НАРОДА» на заседании Кабинета Министров, посвященном итогам социально-экономического развития страны в 2009 году и важнейшим приоритетам экономической программы на 2010 год отметил: «Мы объявили 2010 год Годом гармонично развитого поколения. Мы ставим перед собой цель – создать необходимые возможности и условия для того, чтобы наши дети росли не только физически и духовно здоровыми, но и всесторонне и гармонично развитыми людьми, обладающими самыми современными интеллектуальными знаниями, людьми, в полной мере отвечающими требованиям XXI века, в котором им предстоит жить и трудиться.

Недавно принятая правительством Государственная программа по этому вопросу предусматривает мобилизацию имеющихся у нас ресурсов и возможностей, имея в виду все и государственные, и негосударственные источники для реализации поставленной цели.

На выполнение предусмотренного в программе комплекса мер намечено направить в 2010 году за счет всех источников финансирования около 8 триллионов сумов, в том числе 1,8 триллиона сумов – это средства государства, 3,3 триллиона – кредиты коммерческих банков и более 2,7 триллиона сумов – собственные средства ответственных исполнителей.

Думаю, что выражу общее наше мнение, мнение людей, живущих на благословенной земле Узбекистана, если скажу – реализация этой программы – это дело всех и каждого из нас. Главное – подойти к ее выполнению не формально, а с душой, с пониманием того, что через эту программу мы строим великое будущее своей страны».

Несомненные поставленные задачи, нашли отклик в нашей работе, направленной на своевременное выяснение изучаемой патологии среди детского населения, устранение её причин и последствий, а также скорейшее восстановление утраченного здоровья.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Клиническая характеристика больных

За период с 2008 по 2010 гг., были собраны и проанализированы данные 86 детей с ПГПТ (в возрасте от 1 до 15 лет), которые были прооперированы в хирургическом отделении РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз, за период с 1989 по 2004 гг.. Средний возраст больных составил $(10,8 \pm 0,9)$ лет. ПГПТ почечной формы диагностирован у 50 (средний возраст $9,1 \pm 1,2$ лет) детей, из них 16 девочек и 34 мальчика. Костная форма ПГПТ выявлена у 22 ($9,7 \pm 0,7$ лет) пациентов, среди них девочек – 10, мальчиков – 12. Смешанная форма ПГПТ установлена у 14 ($10,2 \pm 1,1$ лет) детей (девочек – 8, мальчиков – 6). Контрольную группу составили 10 детей без паратиреоидной патологии. Средний возраст – $7,8 \pm 0,6$ лет.

Период времени прошедший от первичного обращения в медицинское учреждение с симптоматикой, позволяющей заподозрить гиперпаратиреоз до постановки диагноза и проведение операции составил в среднем от 6 месяцев до 8 лет. Распределения пациентов на группы до момента операции представлены в таблице 1:

Таблица 1.

Распределение пациентов в зависимости от формы ПГПТ, пола и времени предоперационного периода.

Форма ПГПТ	Длительность заболевания, лет								Всего
	Мальчики (n=52)				Девочки (n=24)				
	0-1	2-3	4-6	6-8	0-1	2-3	4-6	6-8	
ПФ	14	10	8	2	7	6	3	-	50
КФ	6	4	2	-	3	5	2	-	22
СФ	2	3	1	-	2	3	2	1	14
ИТОГО	22	17	11	2	12	14	7	1	86

Рецидивный нефролитиаз наблюдался у 10 больных, односторонний нефролитиаз у 20 детей, 2-х сторонний - 34 пациентов. Таким образом, у обследованных нами детей с ПГПТ почечной и смешанной формы, чаще диагностирован 2-х сторонний нефролитиаз.

После подтверждения диагноза с уточнением клинической формы ПГПТ проводилась паратиреоидэктомия. Операция производилась под эндотрахеальным наркозом. Доступ осуществляется воротникообразным разрезом по Кохеру на передней поверхности шеи. В пределах 2 фасции шеи прошиваются и перевязываются передние яремные вены. Пресекаются грудино-подъязычные и грудино-щитовидные мышцы, и обнажается щитовидная железа. На обе доли щитовидной железы накладываются тонкие нити-держалки, т.е. обе доли прошиваются крест-накрест, швы не завязываются, а берутся на зажим Кохера и используется как держалка для лучшей мобилизации и подвижности ЩЖ. Этим самым облегчается поиск нормальных и патологически измененных ОЩЖ. После удаления патологически измененных ОЩЖ, послеоперационная рана послойно ушивается с оставлением резиновых выпускников.

После хирургического лечения проведено плановое гистологическое исследование удаленных патологически измененных ОЩЖ. Для окрашивания гистологических препаратов использовали гематоксилин и эозин.

Для определения варианта патологии ОЩЖ использовали Международную гистологическую классификацию опухолей и опухолеподобных образований ОЩЖ [11].

Тактика послеоперационной терапии больных-детей зависела от формы заболевания и обязательно включала мероприятия по профилактике рецидивов заболевания, а также восстановления МПКТ.

При почечной форме ПГПТ, дети после операции на ОЩЖ отправлялись в отделение хирургии детского возраста ТашМПИ для дальнейшего оперативного лечения по поводу нефролитиаза (камни свыше

0,7см). Детям с камнями до 0,6см, назначалась консервативная литолитическая терапия, проводилось динамическое наблюдение за процессом лизиса камней. Пациентам с костной формой ПГПТ после операции назначались препараты кальция и витамина Д с учетом массы тела, в течение 2-х лет. Проводился динамический контроль над состоянием костной ткани.

С целью изучения отдалённых результатов оперативного лечения ПГПТ и определения наличия или устранения осложнений данного заболевания, в период с 2008 по 2010 годы 35 пациентов, перенёвшие в детском возрасте операцию на ОЩЖ, были приглашены для повторной консультации и исследований в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз. К моменту обследования сроки послеоперационного периода варьировали от 10 до 15 лет. Группа пациентов включала в себя 24 человек мужского пола и 11 женского, со следующими диагнозами: ПГПТ костная форма – 14 человек, ПГПТ почечная форма – 16 человек, ПГПТ смешанная форма – 5 человека. Показатели лабораторных данных, общий соматический статус и степень устранения имевшихся осложнений были оценены, как относительно предоперационного состояния больных, так и по отношению к контрольной группе, которая составила 15 человек в возрасте соответствующем изучаемой группе больных. Добровольцами контрольной группы стали мужчины в возрасте от 17 до 27 лет (9 человек) из Высшей Милицейской Академии МВД РУз и женщины (6 человек) того же возраста, учащиеся ТашПМИ, с неотягощённым анамнезом по отношению каких-либо заболеваний ОЩЖ и на текущий момент являющиеся относительно здоровыми. Возраст пациентов на момент исследования составил в среднем (22.8 ± 3.7 лет).

Ниже приведена таблица 2, где показано распределение пациентов по возрасту и полу на текущий момент исследования с учётом анамнестической формы перенесенного ПГПТ. Послеоперационный период варьировал от 10 до 15 лет, в среднем 10 лет.

Распределение больных в зависимости от формы ПГПТ и пола.

Клиническая форма ПГПТ (из анамнеза)	Пол		Всего
	Мальчи ки	Девочки	
Почечная	11	3	14
Костная	9	8	17
Смешанная	4	-	4
ИТОГО	24	11	35

Следует отметить, что в предоперационном периоде у всех детей этой группы отмечалась задержка физического развития, с недостатком роста в пределах 4-11 см, и нехваткой веса от 2 до 6 кг. Задержка полового созревания отмечалась у одного пациента (2,8%), также как и задержка умственного развития, также отмечалась у одного пациента (2,8%).

2.2. Исследования электролитного обмена и гормонов.

Исследования проводили в биохимической и радиоиммунной лабораториях РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз.. Для биохимических анализов использовались стандартные тест-наборы фирмы Лахема «BIO – LA – TEST», Республика Чехия. Полученные результаты сравнивали с нормативными значениями [Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДПресс-информ, 2004. – 920 с.]

Определение общего кальция в сыворотке крови

Общий кальций в сыворотке крови определяли фотометрическим методом с использованием реакции, при которой кальций образует с гликосаль-бис-(2-оксианилом) в щелочной среде комплекс красного цвета. Содержание общего кальция крови в норме у детей в возрасте с 1 года до 12

лет 2,20 -2,70 ммоль/л, с 12 до 18 лет – 2,1-2,55 ммоль/л, с 18 до 60 лет -2,15 - 2,50 ммоль/л.

Определение неорганического фосфора в сыворотке крови

Неорганический фосфор определяли фотометрическим методом, когда фосфорная кислота взаимодействует в кислой среде с ванадатом и молибдатом аммония с образованием фосфорнованадиевомолибденовой кислоты желтого цвета. Концентрация неорганического фосфора в сыворотке крови определяли после осаждения белков. Уровень неорганического фосфора в сыворотке крови в норме составляет 0,81 – 1,48 ммоль/л, дети в возрасте от 24 месяцев до 12 лет 1,45 – 1,78 ммоль/л.

Определение щелочной фосфатазы

Щелочную фосфатазу определяли кинетическим методом по количеству освобожденного 4-нитрофенола. Уровень щелочной фосфатазы у здоровых лиц составляет в среднем 0,5 – 1,3 мкм/л.

Определение общего кальция в суточной моче

Общий кальций в суточной моче определяли фотометрическим методом с использованием реакции, при которой кальций образует с гликозаль-бис-(2-оксианилом) в щелочной среде комплекс красного цвета. Содержание общего кальция в суточной моче в норме - 2,5 – 7,5 ммоль/сут в любом возрасте.

Определение неорганического фосфора в суточной моче

Неорганический фосфор определяли фотометрическим методом, когда фосфорная кислота взаимодействует в кислой среде с ванадатом и молибдатом аммония с образованием фосфорнованадиевомолибденовой кислоты желтого цвета. Концентрация неорганического фосфора в суточной моче определяли после осаждения белков. В норме этот показатель в возрасте от 1 до 4-х лет составляет 1-25 ммоль/сут, с 4 до 7 лет - 10-30 ммоль/сут, с 7 до 14 лет – 15 -40 ммоль/сут, старше 14 – 12,9-40 ммоль/сут.

Определение ионизированного кальция

Ионизированный кальций (Ca⁺⁺) определяли на автоматическом анализаторе «Microlyte 6 Lon Selective Analyses», KONE Instruments.Finland. В норме на долю Ca⁺⁺ приходится 47-54% от уровня общего Ca сыворотки крови. Показатели нормы в возрасте от 0 до 90 лет 1,12-1,30 ммоль/л.

Нагрузочная проба для определения функции ОЩЖ (проба Кахана)

С учетом возраста и веса больного внутривенно вводится 10% р-р хлористого кальция. До введения кальция проводится забор крови для определения общего кальция в крови, затем проводится определение уровня кальция в крови после введения 10 % хлористого кальция через 15 минут и через 2 часа. В течение первых 15 минут выявляется гиперкальциемия. Через 2 часа если уровень кальция снижается до значений кальция до нагрузки и становится еще меньше, то проба считается отрицательной. Если же показатели кальция остаются высокими через два часа после нагрузки, то проба считается положительной и у больного имеется патология ОЩЖ.

Определение паратгормона

Уровень паратгормона проводили с помощью наборов фирмы «CIS Bio international» (Франция). Нормативные значения набора – 10,0 – 65,0 pg/ml. Дети в возрасте от 2 до 20 лет 9 – 52 pg/ml.

2.3. Антропометрические исследования

Для оценки соматического здоровья группы пациентов, в детстве перенесших вмешательство по поводу ПГПТ, проводилось измерение ростового показателя, с помощью индекса Кетле. Для сравнительного анализа также оценивался рост и вес пациентов до проведения операции, т.е. в детском возрасте с использованием таблиц Таннера (рис.1-2)

Определение ростового показателя (индекса Кетле)

Он вычисляется как отношение веса в килограммах к квадрату роста в метрах:

Индекс массы тела (индекс Кетле) = килограмм / метр².

Индекс массы тела равный 18,5-24,9 считается нормой. Значения в пределах 25,0-29,9 считается избыточной массой тела. Показатель менее 18,4 трактуется как дефицит массы тела.

2.4. Инструментальные виды исследований

Рентгенденситометрия кости.

Рентгенографию кистей рук с клинэталоном проводили на установке «EDR-750B» (Medicor-Будапешт. Венгрия), а затем минеральная плотность костной ткани определялась методом денситометрии рентгенограмм кистей рук с последующим расчетом концентрации содержания минеральных солей [11].

Рентгенограммы были получены при одних и тех же физико-технических условиях.

Для определения МПКТ производился одновременно на одной пленке снимок исследуемого объекта и алюминиевого клина, который имеет кривую поглощения и рассеивания R_x – лучей, как и фосфат кальция костей.

Каждой точке, отображенной на снимке, соответствует определенная толщина клина, которая дает идентичное почернение пленки. Для денситометрии мы использовали 10-ти ступенчатый алюминиевый клин, толщина которого изменялась от 1 до 10 мм. Определение степени МПКТ объекта проводилось с помощью микрофотометра. Для каждой рентгенограммы строился график характеристической кривой и график изменения оптической плотности почернения вдоль оси исследуемого объекта кости. Вторая зависимость позволяла определять места расположения компактного (КВ) и губчатого (ГВ) вещества по минимуму и максимуму по кривой.

Степень МПКТ определялась по формуле $P=(130*n)/(d*a)$, где – 130 мг/мм³ – эквивалентная плотность на 1 мм толщины алюминиевого клина; d – отношение толщины (b) к ширине (a) кости, n – эквивалентная толщина алюминиевого клина для точек ГВ и КВ в мм определенная с помощью характеристической кривой. Величина d определялась для участков губчатого и компактного вещества. Значение d определяли для группы здоровых лиц, которые составляли: $d_k = 0,66 \pm 0,03$; $d_r = 0,63 \pm 0,03$. Для определения значений d_k и d_r у детей этой группы исследуемый участок кости снимали в двух проекциях. При расчете минеральной насыщенности костной ткани из суммарной оптической плотности почернения исследуемого участка вычиталась оптическая плотность почернения мягкой ткани, для чего денситометрии подвергались участки мягкой ткани, прилежащие к области ГВ и КВ исследуемого участка кости. Таким образом, расчет позволял получить непосредственно минеральную насыщенность исследуемых участков кости.

Ультразвуковое исследование костной ткани (Эхоостеометрия).

Оценку минеральной плотности костной ткани определяли путем регистрации скорости прохождения ультразвука по определенному сегменту кости с помощью стационарного эхоостеометра ЭОМ-02 («RIMEDA», Литва). Расчет производился по формуле $V=(S:T) \times 10$, где V - скорость распространения ультразвука (м/с), S - длина исследуемого участка кости (м), T

– время прохождения ультразвука в исследуемом участке кости (мкс), 10 – коэффициент. На кожную поверхность, смазанную акустически контактным веществом (вазелиновым маслом или глицерином) продольно проекции исследуемой кости, на определенном расстоянии, устанавливали 2 датчика (один – излучатель ультразвуковых волн, другой – приемник). Скорость распространения ультразвука на участке кости, находящейся между излучателем и приемником регистрировалась автоматически и фиксировалась на электронном табло. Мы измеряли время прохождения ультразвука только по выбранному участку кости, исключая время прохождения импульса по мягким тканям. «Базой» служило расстояние между датчиками, которое выбиралось произвольно. Чем больше было расстояние между датчиками, тем меньше была погрешность в измерениях. Прибор регистрировал скорость прохождения УЗ по костям, выраженную в м/с.

Объектом исследования служили: нижняя челюсть, ключица, локтевая и большеберцовая кости. Погрешность измерения прибора колебалась в пределах 2,1 – 4%. По нашим данным скорость ультразвука у здоровых лиц в нижней челюсти составила $3293,3 \pm 15,4$ м/с; в ключице $3318,3 \pm 22,9$ м/с; в локтевой кости $3440,4 \pm 29,9$ м/с; в большеберцовой кости $3451,1 \pm 21,5$ м/с. Больные обследовались до и после оперативного лечения.

Анализ полученных данных проводили на персональном компьютере IBM по программе «EXEL». Достоверность различий определялась согласно критерию t-Стьюдента.

2.5. Заполнение таблицы PAS для оценки эффективности паратиреоидэктомии в отдалённых результатах.

Эффект паратиреоидэктомии у пациентов с ПГПТ был хорошо изучен благодаря таким анализам как, кальций крови, ПТГ и минеральная плотность кости, что во многих случаях явилось основанием к заключению об успешной операции. Несомненно, эти измерения очень важны для оценки исхода операции, однако они не могут служить единственным критерием в

решении об её эффективности [48]. В связи с чем, рядом авторов было произведено исследование, направленное на изучение размытых неспецифических симптомов, которые, тем не менее, наиболее часто являются следствием ПГПТ и чаще всего встречаются у пациентов с данной патологией, с целью эффективности хирургического вмешательства на процесс заболевания. Продуктом исследования стала таблица PAS, предназначенная специально для пациентов с ПГПТ, что подчёркивает её уникальность. Ранее использовавшиеся методы для оценки паратиреоидэктомии помимо физиологических показателей включали в себя: вопросник для оценки качества жизни (QOL) с помощью вопросника SF-36, оценка мышечной силы и выносливости, изучение общих нейро-психических показателей. Однако они не имели столь узкой направленности как таблица PAS.

Опубликованное в 2002 году [48] исследование на основании данной таблицы включало в себя пациентов ПГПТ в Канаде, США и Австралии разделенные на 3 группы А, В, С соответственно. Группа А включала в себя 27 человек в возрасте от 15 до 76 лет, группа В – 54, в возрасте 25-77, группа С -122 в возрасте 13-81. Контрольная группа была представлена пациентами с тиреоидной патологией в количестве 58 человек, в возрасте от 17 до 72 лет.

Вопросники заполнялись пациентами до операции, а также через 1 неделю, 3 месяца и 12 месяцев после операции.

Дизайн данного исследования стал основой нашей работы, с той разницей, что сроки наблюдения составили в среднем 10 лет. Для оценки состояния больных до операции использовались анамнестические данные из историй болезней и катамнез. С целью определения интенсивности того или иного симптома использовалась шкала визуализации VAS, которая прилагалась к каждому симптому с просьбой к пациенту оценить своё состояние, ориентируясь на данную шкалу от 0 до 100, где ноль приравнивался к отсутствию симптома, а 100 к наибольшей его выраженности. Пример приведён в таблице 3.

Таблица 3.

Пример оценки интенсивности симптома по шкале VAS*.

Наименование симптома	Оценка до операции	1 месяц после операции	10 лет после операции

Боли в костях.
Оцените, пожалуйста, данная жалоба...

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Отсутствует

Очень выражена

Наименование всех симптомов, которые были предложены для оценки, представлены в таблице 4.

* смотрите в приложении.

Таблица 4.

Оценочная таблица PAS

Боли в костях			
Быстрая утомляемость			
Лабильность настроения			
Депрессия			
Боли в животе			
Слабость			
Раздражительность			
Боли в суставах			
Забывчивость			
Трудность при вставании из положения сидя			
Головные боли			
Кожный зуд			
Жажда			

После заполнения вопросника, показатели каждой жалобы записывались в индивидуальную колонку с целью определения медианы. Именно значение медианы представлено в таблице PAS. Сумма каждого столбца представляет собой общий балл симптомов. Эти баллы сравнивались между собой.

Пример определения медианы представлен в таблице 5.

Боли в костях	
Номер	Показатель

Таблица 5.

пациента	шкалы VAS
1	50
2	45
3	50
4	30
5	40
6	55
7	30
8	60
9	20

Пример определения медианы.

← Медиана.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка долженствующего роста и веса

На момент операции возраст детей составил в среднем $9,9 \pm 3,1$ лет. Анализ клинических данных 86 детей с подтвержденным диагнозом ПГПТ позволил определить, что все дети на период до операции отставали в физическом и моторном развитии: ЗР – 15,9-18,5%, дефицит веса – 35,5-36,6%.

Задержка физического развития выявлена у 55 (64,0%) больных, двусторонний, множественный, рецидивный нефролитиаз у 38 (44,2%), деформация костей – 49 (56,0%), патологические переломы – 21 (24,4%), боли в костях и суставах – 47 (54,7%), выпадение волос (35) и ломкость ногтей (35) у 40,7% пациентов.

На момент обследования (2008-2010 год) возраст 35 пациентов составил $22,8 \pm 3,7$ лет. Ростовой показатель молодых людей в возрасте от 13 до 16 лет варьировал в пределах 149-165 см, что соответствует показателем нормы для данного возраста. Однако, в возрастных группах от 17 до 21 года и от 22 до 28 лет заметно отставание роста, как по отношению к нормативам, так и к контрольной группе молодых людей данного возраста. В среднем в возрастной группе от 17 до 21 лет рост составил 145-166,5 см; от 22 до 28 лет – 165-168 см., что в сравнении с контрольной группой 170-176 см можно оценить как низкорослость ($p < 0,05$).

Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе девочек. В возрасте от 13 до 16 лет рост пациенток составил в среднем 150 – 164 см. что соответствовало и нормативам и контрольной группе ($p < 0,05$). В возрастных группах от 17 до 21 лет и старше 21 года отмечалось отставание в росте 5-10%.

Для определения массы тела использовался индекс Кетле, норма которого имеет значение 18,5 -24,9. Дефицит массы тела отмечался у 15 больных (42,8%), включавших и мужчин и женщин и составивший по индексу Кетле в среднем 16,8 – 17,5. У 9 (25,7%) больных этот индекс определялся на нижней границе нормы, у 11 (31,4%) больных соответствовал нормальным показателям.

Задержка полового развития наблюдалась у одного пациента со смешанной формой ПГПТ. На момент операции мальчику было 14 лет, осмотр половых органов выявил следующее: penis – 4,5 см (в норме для данного возраста 7 ± 1 см), оба яичка в мошонке 3,0 X 2,0 см (в норме поперечный размер 2,5 см), Ax_1, P_{0-1} (в норме к данному возрасту Ax_2, P_2). Ребёнок не однократно лечился по поводу камней в почках, в связи с чем, перенёс оперативное вмешательство. Отмечалось также отставание в росте и недостаток веса. При норме по И. М. Воронцову, А. В. Мазурину $162,62 \pm 7,34$ рост пациента был 141,5 см, при норме веса $51,18 \pm 7,34$, вес пациента составлял 34 кг. В текущем исследовании было установлено, что индекс массы тела по Кетле соответствовал нижним границам нормы – 18,5. К 27 летнему возрасту, пациент женат не был. По показателям спермограммы, где количество сперматозоидов составило 10 млн., был выставлен диагноз – первичный гипогонадизм.

3.2. Сравнительный анализ электролитов и ПТГ в группах пациентов до и после операции.

Гиперкальциемия и гипофосфатемия, являются важными и ранними симптомами заболевания, хотя баланс кальция и фосфора иногда (в периоды так называемой компенсации) бывает нормальным или даже парадоксально

измененным. В начальной стадии болезни при нерезко выраженном ее течении отклонения от нормы в обмене общего кальция и неорганического фосфора могут быть минимальными или даже отсутствовать. Учитывая тот факт, что срок от предполагаемого начала заболевания до окончательной постановки диагноза имел широкие границы, а значения представлены в виде усредненного эквивалента, мы не можем отметить выраженной гиперкальциемии у пациентов в предоперационном периоде как по отношению к норме, так и по отношению к контрольной группе. Однако в отношении к постоперационному периоду отмечается разительная разница в показателях с тенденцией к гипокальциемии. ($p < 0,05$)

В этом аспекте большое значение имеет показатель ионизированного кальция. Показания повышенного ионизированного уровня сывороточного кальция подтверждают диагноз нормокальцемического или транзиторного гиперкальциемического ПГПТ. Уровень Ca^{++} у больных до операции составил 57% от общего кальция, что подтверждает гиперкальциемию. Тогда как, у больных в отдалённых результатах, данный показатель ниже границы нормы, что наводит на мысль об общем снижении кальция, возможно гипосостоянии ($p < 0,05$).

В отношении метаболизма фосфатов крови отмечена тесная обратная связь между концентрацией фосфата в плазме и его почечной реабсорбцией. Подавление реабсорбции неорганического фосфата сопровождается развитием фосфатурии, которая приводит к гипофосфатемии [23, 40]. Гипофосфатемия обнаружена у 78% больных. До операции среднее значение фосфора ($0,88 \pm 0,16$ ммоль/л) в крови детей этой группы значительно отличалось от контроля ($1,18 \pm 0,15$ ммоль/л). ($p < 0,05$) В отдалённых результатах в показателях для данного возраста отмечается невыраженная гипофосфатемия, среднее значение фосфора ($1,41 \pm 0,2$). Однако разница с контрольной группой не столь выражена. ($1,45 \pm 0,09$)

У большинства (77%) группы детей до операции выявлена гиперфосфатурия. Содержание фосфора ($19,1 \pm 1,7$ ммоль/сут; $p < 0,05$) в моче

достоверно превышало контрольные значения ($12,3 \pm 0,7$ ммоль/сут). В периоде после операции (10 лет спустя) показатели фосфора в моче были ниже контрольных ($p < 0,05$). Однако оба показателя находились в пределах нормы для данного возраста.

Уровень щелочной фосфатазы ($1,99 \pm 0,33$ мкм/л) до операции достоверно превышал таковую в контроле ($0,82 \pm 0,12$ мкм/л). ($p < 0,05$) В постоперационном периоде этот контраст сохранился, ($p < 0,05$) однако значения исследуемой группы не превышали верхнюю границу нормы. Результаты сравнительного анализа приведены в таблице 6.

Таблица 6.

Сравнительные показатели электролитного обмена и ЩФ до и после операции в отдалённом периоде.

Сроки наблюдения	До операции		Через 10 лет после операции	
	Контроль n=10	ПГПТ n=86	Контроль n=15	ПГПТ n=35
Са крови ммоль/л	$2,34 \pm 0,12$	$2,55 \pm 0,03^*$	$2,33 \pm 0,05$	$2,19 \pm 0,03$
Са мочи ммоль/сут	$2,46 \pm 0,45$	$4,32 \pm 0,42$	$3,25 \pm 0,36$	$3,5 \pm 0,5$
Р крови ммоль/л	$1,18 \pm 0,15$	$0,88 \pm 0,16^*$	$1,45 \pm 0,09$	$1,41 \pm 0,2$
Р мочи ммоль/сут	$12,3 \pm 0,7$	$18,58 \pm 1,18$	$23,63 \pm 4,01$	$20,28 \pm 2,46^{**}$
Са ⁺⁺ ммоль/л	$1,02 \pm 0,03$	$1,47 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,01$	$1,0 \pm 0,06^{**\prime}$
ЩФ мкм/л	$0,82 \pm 0,12$	$1,99 \pm 0,33^*$	$0,41 \pm 0,08$	$1,2 \pm 0,07^{\prime}$

Примечание: * достоверно по отношению к контролю до операции ($p < 0,05$)

** достоверно по отношению к контролю после операции ($p < 0,05$)

’ достоверно по отношению к группе до операции ($p < 0,05$)

Как было указано выше, основными диагностическими критериями ПГПТ является определение ПГПТ, а также определение нарушений кальциево-фосфорного гомеостаза.

Постоянным признаком гиперпаратиреоза является гиперкальциемия и менее устойчивым, гипофосфатемия. В период ремиссии или начальной стадии заболевания нарушения кальций-фосфорного обмена могут быть минимальными или даже отсутствовать.

Учитывая выше указанное замечание о невыразительной разнице в показателях общего кальция до операции и отмеченной тенденции к снижению, как в показателях общего кальция, так и Ca^{++} , приводим сравнительный анализ биохимических показателей, разделив пациентов на 3 группы. Биохимические показатели у больных детей ПГПТ почечной формы до и после операции отражены в таблице 7.

Таблица 7.

Биохимические показатели у больных детей ПГПТ почечной формы до и после операции в отдалённом периоде.

Сроки наблюдения	До операции		Через 10 лет после операции	
	Контроль n=10	ПФ n=50	Контроль n=15	ПФ n=14
Са сыв ммоль/л	2,34±0,12	2,59±0,04 [*]	2,33±0,05	2,24 ±0,12 [’]
Са мочи мг/сут	2,46±0,45	3,42±0,27	3,25±0,36	2,63±0,26 ^{**}
Р сыв ммоль/л	1,18±0,15	0,94±0,21	1,41±0,09	1,78±0,15
Р мочи ммоль/сут	12,3±0,7	19,1±1,7 [*]	23,63±4,01	11,3±1,2 ^{**’}
Ca ⁺⁺ ммоль/л	1,02±0,03	1,31±0,03	1,12±0,01	0,62±0,07
ЩФ мкм/л	0,82±0,12	1,13 ±0,08 [*]	0,41±0,08	1,06±0,28 ^{**}

Примечание: * достоверно по отношению к контролю до операции (p<0,05)

** достоверно по отношению к контролю после операции (p<0,05)

’ достоверно по отношению к группе до операции (p<0,05)

В данной группе больных в предоперационном периоде гиперкальциемии не отмечалось. Показатели общего кальция крови в постоперационном периоде у нижнего границы нормы.

Гиперкальциурия до операции выражена чётко лишь по отношению к контролю, ($p < 0,05$), а также в сравнении с показателями общего кальция крови на данный момент ($p < 0,05$).

Гипофосфатемия обнаружена у 78% больных. До операции среднее значение фосфора ($0,94 \pm 0,21$ ммоль/л) в крови детей этой группы достоверно не отличалось от контроля ($1,18 \pm 0,15$ ммоль/л) ($p < 0,05$).

В постоперационном периоде ситуация несколько меняется. В крови отмечается гиперфасфатемии $1,78 \pm 0,15$, в моче - выраженная гипофасфатурия $11,3 \pm 1,2$. В тоже время, низкий уровень фосфатов в моче наблюдался как в контрольной группе после операции, так и в исследуемой и контрольной группе до операции ($p < 0,05$).

У большинства (77%) детей данной группы до операции выявлялась гиперфосфатурия. Содержание фосфора ($19,1 \pm 1,7$ ммоль/сут) в моче превышало значения контрольной группы ($12,3 \pm 0,7$ ммоль/сут) ($p < 0,05$). В период после операции наблюдалось значимое снижение фосфора в моче ($11,1 \pm 1,3$ ммоль/сут) ($p < 0,05$).

По данным литературы повышения активности ЩФ считается признаком остеодистрофии, а ее уровень отражает выраженность процессов костеобразования, резорбции и деминерализации костей [27, 50].

У 60% детей с почечной формой гиперпаратиреоза обнаружена высокая активность ЩФ, а у 32% - низкая. Уровень щелочной фосфатазы ($1,13 \pm 0,08$ мкм/л) до операции достоверно превышал таковую в контроле ($0,82 \pm 0,12$ мкм/л). Следует отметить, что через 10 лет после операции повышение активности ЩФ не зарегистрировано, что составило ($1,06 \pm 0,28$ мкм/л) ($p < 0,05$).

Интересно то, характеристика показателей ЩФ в группе с почечной формой ПГПТ, отличалась от таковой в группе с костной формой. В случае последнего паратиреоидэктомия привела к достоверному снижению активности ЩФ, но она оставалась повышенной относительно нормы, даже спустя 10 лет ($p < 0,05$).

Также в группе с ПГПТ костной формы не отмечалось выраженной гиперкальциемии в отношении общего кальция. В предоперационный период этот показатель в контрольной группе ($2,34 \pm 0,12$ ммоль/л) и исследуемой ($2,48 \pm 0,04$ ммоль/л) не превышал показателей нормы ($p < 0,05$). В постоперационном периоде наблюдалась аналогичная ситуация, при показателях контрольной и исследуемой групп $2,33 \pm 0,05$ ммоль/л и $2,24 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). В нижеприведённой таблице 8 приведены биохимические показатели у больных детей ПГПТ костной формы до и после операции.

Таблица 8 .

Биохимические показатели у больных детей ПГПТ костной формы до и после операции в отдалённом периоде.

Срок наблюдения	До операции		Через 10 лет после операции	
	Контроль n=10	КФ n=22	Контроль n=15	КФ n=17
Са сыв ммоль/л	$2,34 \pm 0,12$	$2,48 \pm 0,04^*$	$2,33 \pm 0,05$	$2,22 \pm 0,05^{**}$
Са мочи мг/сут	$2,46 \pm 0,45$	$6,52 \pm 1,4^*$	$3,25 \pm 0,36$	$2,58 \pm 0,23^{***}$
P сыв ммоль/л	$1,18 \pm 0,15$	$0,88 \pm 0,23$	$1,41 \pm 0,09$	$1,92 \pm 0,13$
P мочи ммоль/сут	$12,3 \pm 0,7$	$17,5 \pm 2,3$	$23,63 \pm 4,01$	$11,7 \pm 1,2$

Ca ⁺⁺ ммоль/л	0,76±0,03	1,22±0,08	1,12±0,01	0,64±0,07
ЩФ мкм/л	0,82±0,12	3,48±1,02*	0,41±0,08	1,28±0,31**'

Примечание: * достоверно по отношению к контролю до операции (p<0,05)

** достоверно по отношению к контролю после операции (p<0,05)

' достоверно по отношению к группе до операции (p<0,05)

Хотим отметить, что наименьший показатель уровня общего кальция крови Наблюдался именно в этой группе пациентов, в постоперационном периоде, в сравнении с группами со смешанной и почечной формами.

В предоперационном периоде отмечалось существенная гиперкальциурия 6,52±1,4 мг/сут, по отношению к контролю 2,46±0,45 мг/сут, с достоверностью (p<0,05). В постоперационном периоде наблюдалась нормакальциурия.

Паратиреоидэктомия привела к достоверному снижению активности ЩФ (p<0,05), но она оставалась повышенной относительно нормы (p<0,05).

Анализ биохимических показателей детей со смешанной формой гиперпаратиреоза у большинства из них показал: гиперкальциемию (85,7%), гиперкальциурию (69,2%), гипофосфатемию (92,9%), гиперфосфатурию (92,9%), повышенный уровень Ca⁺⁺ (92,9%) и высокую активность ЩФ (78,6%) в предоперационном периоде. Биохимические показатели у больных детей ПГПТ смешанной формы до и после операции отражены в таблице 9.

Таблица 9.

Биохимические показатели у больных детей ПГПТ смешанной формы до и после операции в отдалённом периоде.

Сроки наблюдения	До операции		Через 10 лет после операции	
	Контроль n=10	СФ n=14	Контроль n=15	СФ n=4
Са сыв ммоль/л	2,34±0,12	2,75±0,07*	2,33±0,05	2,33 ±0,01**'
Са мочи	2,46±0,45	7,05±0,60*	3,25±0,36	2,09 ±0,37**

мг/сут				
Р сыв ммоль/л	1,18±0,15	1,72±0,52 [*]	1,41±0,09	1,20 ±0,06
Р мочи моль/сут	12,3±0,7	18,4±1,3 [*]	23,63±4,01	20,3 ±4,1
Ca ⁺⁺ ммоль/л	0,76±0,03	1,88±0,09 [*]	1,12±0,01	1,20 ±0,11 ^{**'}
ЩФ мкм/л	0,82±0,12	2,85±1,20 [*]	0,41±0,08	1,09 ±0,40

Примечание: * достоверно по отношению к контролю до операции (p<0,05)

** достоверно по отношению к контролю после операции (p<0,05)

' достоверно по отношению к группе до операции (p<0,05)

На момент текущего обследования был определен нормальный уровень общего кальция и ионизированного кальция, и составил 2,33 ммоль/л ±0,01 (p<0,05), и 2,09 ±0,37 мг/сут (p<0,05) соответственно.

Гиперкальциурия в предоперационном периоде наблюдалась по отношению к контрольной группе (p<0,05). В постоперационном периоде достоверно снижение кальция в моче по отношению к предоперационному периоду (p<0,05), и достижение показателей нормы.

Уровень щелочной фосфатазы, а также фосфатов сыворотки и мочи не превышал границ нормы.

Таким образом, выраженные изменения баланса кальция, фосфора и щелочной фосфатазы у детей со смешанной (в 85,7% случаев), почечной (78,0%) и костной (72,7%) формами первичного гиперпаратиреоза свидетельствуют о глубоких нарушениях в системе регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза. Проведенные анализы на текущий момент, в послеоперационном периоде показали позитивный эффект паратиреоидэктомии на кальций-фосфорный обмен.

Аналогичный вывод можно сделать и при анализе ПТГ. Следует учитывать, что именно ПТГ поддерживает постоянный уровень ионизированного кальция, влияет на обмен фосфора и магния, действует на кости, почки и кишечник. Регуляция ПТГ осуществляется по принципу обратной связи в зависимости от содержанием в крови кальция, снижение его

уровня стимулирует ПГ и наоборот. Кальцитонин же белковый гормон, состоящий из 32 аминокислот и вырабатываемый парафолликулярными клетками щитовидной железы (ЩЖ), в организме человека является слабым ингибитором активации остеокластов и оказывает слабое кальциурическое и фосфатурическое действие. Влияние кальцитонина на уровень кальция крови незначительно и даже при медуллярном раке ЩЖ, при которой уровень кальцитонина очень высок, гипокальциемии наблюдаются редко [18].

В связи с вышесказанным мы посчитали рациональным в отдалённых результатах и в сравнительном аспекте с предоперационным периодом учитывать только уровень ПТГ. В тоже время, считаем интересным наблюдение результатов в зависимости от формы ПГПТ. Сравнительный анализ гормонального статуса в отношении ПТГ до и после операции через 10 лет приведен в таблице 10.

Таблица 10.

Сравнительный анализ ПТГ в группах пациентов до и после операции через 10 лет в зависимости от формы ПГПТ

До операции		Через 10 лет после операции	
Число наблюдений	ПТГ пг/мл	Число наблюдений	ПГПТ пг/мл
КФ n=17	80,3±1,3*	КФ n=17	61,9±1,7 ^{**'}
ПФ n=14	81,7±1,0*	ПФ n=14	61,9±1,4 [']
СФ n=4	83,6±1,7*	СФ n=4	63,9±1,4 ^{**'}
Контроль n=10	51,9±1,4	Контроль n=10	61,6±3,1

Примечание: * достоверно по отношению к контролю до операции (p<0,05)

** достоверно по отношению к контролю после операции (p<0,05)

' достоверно по отношению к группе до операции (p<0,05)

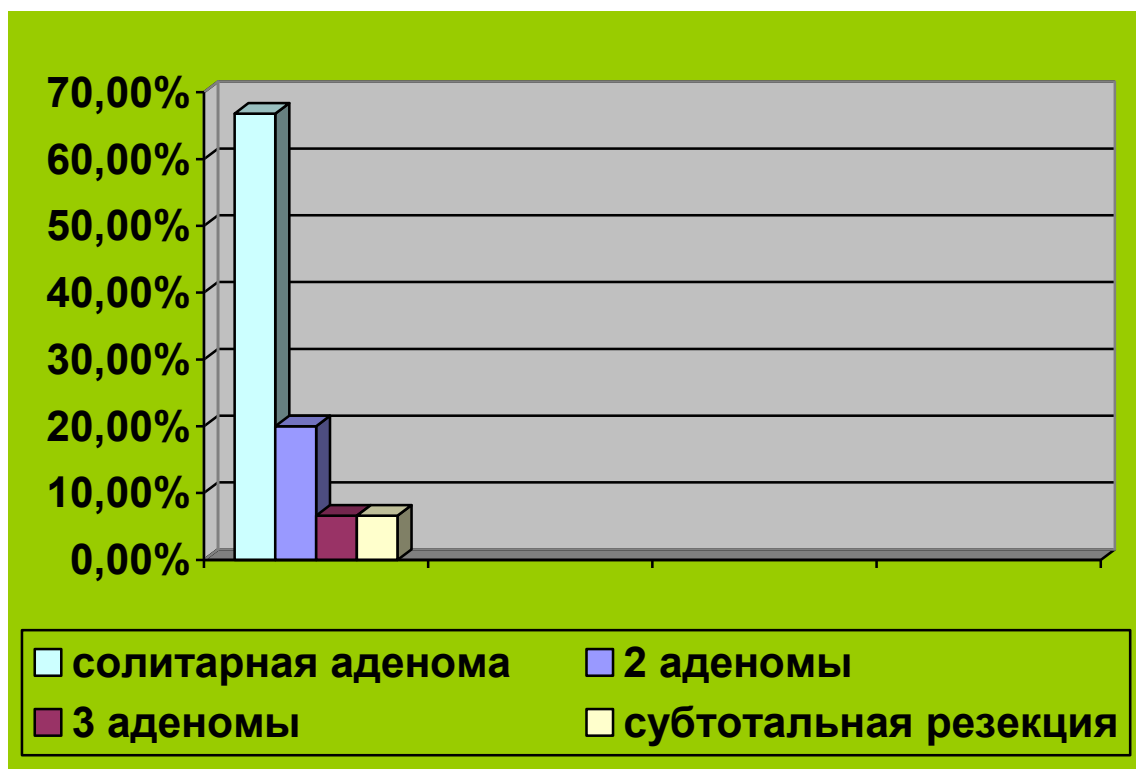
Радиоиммунологические показатели до операции были достоверно высокими по сравнению с контролем. Из архивных данных стало известно, что через 1 месяц после операции наблюдалась тенденция к снижению уровня ПТГ, а через год отмечалась его нормализация. В отдалённых

результатах показатели ПТГ достоверно не отличались от контрольной группы и варьировали в пределах нормы.

Из вышеприведённой таблицы можно извлечь следующие – оставшиеся железы находятся в адекватном состоянии и функционируют соответственно нормам. Об этом можно судить, опираясь не только на эупаратиреоидное состояние, но и на показатели электролитного метаболизма, показатели которые также соответствовали нормам. Распределение больных с учётом объёма операции указаны в диаграмме 1.

Оценка функции ОЩЖ в постоперационном периоде в сравнительном аспекте с предоперационным, также показала положительные результаты. Из 35 человек обследуемых больных 66,8 % перенесли операцию по удалению солитарной аденомы ОЩЖ, 6,6% по поводу наличия 3 аденом, также 6,6% перенесли субтотальную резекцию с оставлением $\frac{1}{2}$ части последней железы и 20 % по поводу аденом 2 парашитовидных желёз.

Распределение пациентов в зависимости от типа перенесённой операции.



Следует отметить, что в 40% случаев также была удалена гиперплазированная ткань.

3.3. Оценка минеральной плотности костной ткани паратиреоидэктомии.

Несомненно, очень важное место в диагностике гиперпаратиреоза занимают методы оценки минеральной плотности кости. Выявление признаков диффузного остеопороза заставляет искать причины этой патологии. На рентгенограммах у детей с ПГПТ выявляется характерная субпериостальная резорбция. Кроме того, было показано, что у детей со слабо выраженным ПГПТ отмечается сохранность губчатой ткани и трабекулярной сцепленности, но при этом, возникает значительная потеря кортикального слоя [144, 168]. Всем больным детям проводили рентгенографию кистей рук с клин-эталоном. При рентгенологическом исследовании определяли степень выраженности остеопороза, субпериостальной резорбции концевых фаланг кистей, фиброзно-кистозный остеит, деформации скелета.

Рентгенография используется с целью диагностики как самого остеопороза, так и его осложнений. Другой чрезвычайно важной задачей рентгенографии при остеопорозе является дифференциальная диагностика его с различными патологическими состояниями, сопровождающимися уменьшением содержания в костной ткани минеральных веществ (прежде всего с остеомалацией). Так как на рентгенограмме различные патологические процессы (остеопороз, остеомалация, гиперпаратиреоз, плазмоцитомы и др.) дают одинаковый рентгенологический симптом разрежения костной структуры и уменьшения радиационной плотности костей, то лучше для обозначения этого симптома не пользоваться привычным для лучевых диагностов термином “остеопороз”. При описании рентгеновского снимка и в заключении лучше пользоваться для обозначения повышенной прозрачности костей термином “остеопения”. Таким образом, исключается возможность ложных заключений по результатам исследования. Наиболее информативными областями исследования при распознавании и дифференциальной диагностике остеопороза являются грудной и поясничный отделы позвоночника в двух проекциях, обзорный снимок таза с

захватом проксимальных отделов бедренных костей, череп в прямой и боковой проекции и кисти в прямой проекции.

Стандартная рентгенография позволяет довольно надежно распознавать остеопороз и оценивать его выраженность в периферическом скелете, в диафизах трубчатых костей на основе такого объективного симптома, как истончение кортикального слоя, что приводит к изменению кортикального индекса - соотношения между диаметром кости и толщиной кортикального слоя. Однако, по мнению ряда авторов метод четко работает только при выраженном остеопорозе.[49,60] В тоже время по мнению Спужак М.И. субпериостальная резорбция является характерным и довольно ранним признаком ПГПТ, а диагностическое значение ее приравнивается к симптому гиперкальциемии. Истончение кортикального слоя ведет к опасным периферическим осложнениям остеопороза - переломам шейки бедра, ребер, плечевой и лучевой костей. [68] Перелом лучевой кости без значительной травмы должен расцениваться как ранний симптом остеопороза и повлечь за собой соответствующие исследования, так как риск последующего перелома шейки бедра повышается у этих пациентов на 50%. [22]

Значительно сложнее обнаружить остеопороз и оценить его тяжесть в губчатом костном веществе. Здесь остеопороз проявляется изменением рентгенопрозрачности кости, трабекулярного рисунка, истончением замыкательных пластинок суставных впадин, а в телах позвонков - повышенной контрастностью замыкательных пластинок. Вследствие исчезновения трабекулярного рисунка позвонки кажутся пустотелыми, а кортикальные структуры становятся более заметными (рамочная структура позвонка), подчеркнутыми становятся контуры корней дужек. Плотность тел позвонков и ребер становится одинаковой (в норме плотность тел позвонков выше). Более четкими указаниями на усиленную потерю костной массы являются изменения формы тел позвонков вследствие ползучей деформации или переломов - от слегка усиленной вогнутости нижней и верхней

замыкательных пластинок до более сильных деформаций в виде “рыбьих” и клиновидных позвонков.

- 1-я степень - пограничные изменения (подозрения на уменьшение костной плотности, редуцирование трабекул);
- 2-я степень - легкий остеопороз (отчетливое истончение трабекул, подчеркнутость замыкательных пластинок, уменьшение костной плотности);
- 3-я степень - умеренный остеопороз (дальнейшая убыль костной плотности, продавленность опорных площадок тел позвонков - двояковогнутость, клиновидная форма одного позвонка);
- 4-я степень - тяжелый остеопороз (тяжелая деминерализация, множественные “рыбьи” или клиновидные позвонки).

В нашем рентгенологическом исследовании детей с ПГПТ, системный остеопороз был выявлен в 30% случаев, субпериостальная резорбция ногтевых фаланг кистей рук – в 46,7%, истончение кортикального слоя обнаружено в 100 % случаев.

Кисты и бурые опухоли костей (специфический симптом для ПГПТ), не выявлены ни в одном случае ПГПТ у детей. Дефицит костного возраста составлял 3-4 года.

С целью определения изменений минеральной плотности костной ткани проводили ее количественную оценку двумя методами:

а) рентгенденситометрии

б) эхоостеометрии.

Следует отметить, что метод денситометрии позволяет оценивать поражение костей при потере не менее 3-5 % костного вещества. По данным рентгенденситометрии у больных детей ПГПТ остеопороз был

диагностирован в 80% случаев. Определение минеральной плотности костной ткани у больных ПГПТ методом R-денситометрии показало снижение КВ и ГВ на 69,2% и 89,7% соответственно.

В группе контроля показатели минеральной плотности губчатого вещества (ГВ) составляли $55,0 \pm 0,3$ мг/мм³, а компактного (КВ) $94,1 \pm 0,3$ мг/мм³.

При определении минеральной плотности КВ и ГВ в группе с почечной формой ПГПТ до операции отмечалось снижение соответственно у 72,0% и 82,0% детей. Значения в среднем минеральной плотности компактного вещества составили $91,7 \pm 0,4$ мг/мм³, губчатого - $51,2 \pm 0,6$ мг/мм³. На текущий момент исследования показатели КВ составили $93,8 \pm 0,8$ мг/мм³ и ГВ - $53,8 \pm 0,52$ мг/мм³.

Из чего следует, что состояние МПК на сегодняшний день по сравнению с состоянием до операции восстановилось до контрольных значений. Отмечается увеличение КВ на 2,25% и ГВ на 5% с оценкой достоверности $p < 0,05$ по отношению к уровню до операции.

Показатели минеральной плотности костной ткани у больных детей ПГПТ костной формы до операции в КВ и ГВ составили соответственно $91,3 \pm 0,4$ мг/мм³ и $51,3 \pm 0,4$ мг/мм³. К моменту исследования эти цифры составили для КВ $93,1 \pm 0,5$ мг/мм³ и для ГВ $53,8 \pm 0,5$ мг/мм³. Таким образом повышение МПК у оперированных больных представлено увеличением на 2% в КВ и на 4% в ГВ с оценкой достоверности $p < 0,05$ по отношению к уровню до операции. У 85,7% и 100% детей со смешанной формой ПГПТ обнаружено, соответственно, снижение минеральной плотности компактного и губчатого вещества в предоперационном периоде. В средних значениях это составило $91,7 \pm 0,4$ мг/мм³ и $51,2 \pm 0,6$ мг/мм³. На текущий момент значения КВ и ГВ составили $93,2 \pm 0,4$ мг/мм³ и $53,8 \pm 0,5$ мг/мм³ соответственно. В процентом соотношении отмечается увеличение в КВ на 1,6 % и в ГВ на 4,8%. Показатель достоверности $p < 0,05$ по отношению к уровню до операции.

Эхоостеометрия показала снижение скорости прохождения ультразвука у больных ПГПТ в предоперационном периоде во всех исследованных костях: большеберцовой кости, ключице, а также локтевой кости и нижней челюсти. После операции обнаружено восстановление структуры костей в 80-90% случаев относительно измерений в контрольных группах с достоверностью $p < 0,05$. Показатели скорости распространения ультразвука у больных детей ПГПТ до и после операции приведены в таблице 11.

Таблица 11.

Показатели скорости распространения ультразвука у больных детей ПГПТ до и после операции в отдалённом периоде.

Область исследования	До операции		Через 10 лет после операции	
	Контроль n=10	Больные n=34	Контроль n=15	Больные n=35
Нижняя челюсть м/с	3293,3±15,4	2810,5± 73,5*	3295,3±10,5	3230,6± 36,9'
Ключица м/с	3318,3±22,9	2852,11± 67,9*	3320,3±21,8	3237,7± 30,1'
Локтевая кость м/с	3440,4±29,9	3075,45± 34,9*	34,54±19,2	3377,7± 41,2'
Больше берцовая кость м/с	3451,0±21,5	3055,8± 66,4*	3454,0±11,5	3449,3± 25,8'

Примечание: * достоверно по отношению к контролю до операции ($p < 0,05$)

** достоверно по отношению к контролю после операции ($p < 0,05$)

' достоверно по отношению к группе до операции ($p < 0,05$)

Таким образом, наше обследование больных, в детстве перенёсших хирургическое удаление опухоли/опухолей ОЩЖ привело к стабилизации резорбтивных, деструктивных и репаративных процессов в костных структурах, при чём этот эффект сохранился и по истечению 10, а в некоторых случаях и 15 лет.

3.4. Оценка эффективности паратиреоидэктомии с учётом устранения наиболее выраженных симптомов ПГПТ по таблице PAS.

В ходе исследования больным были предложены вопросники, с просьбой оценить их состояние на текущий момент по шкале от 0 до 100. В

зависимости от интенсивности, показатели равные 0 оценивались как отсутствие симптомов, а показатели равные 100 приравнялись максимальной выраженности. Показатели указаны в таблице 12.

Таблица 12.

Оценка симптомов ПГПТ до и после операции.

Наименование симптома	Оценка до операции	1 месяц после операции	10 лет после операции
Боли в костях	40	35	20
Быстрая утомляемость	65	50	25
Лабильность настроения	15	15	5
Депрессия	30	25	20
Боли в животе	25	20	10
Слабость	35	35	15
Раздражительность	20	20	5
Боли в суставах	55	45	15
Забывчивость	20	20	10
Трудность при вставании из положения сидя	35	35	10
Головные боли	40	35	20
Кожный зуд	20	10	0
Жажда	45	25	0

Показатели данных до операции и 1 месяца после операции были произведены путём обработки архивных данных. Полученные данные рассчитывались индивидуально для каждого симптома, с последующим определением медианы, значения которой и представлены в таблице.

Опираясь на данные таблицы, хорошо заметна тенденция к уменьшению выраженности большинства симптомов. Значительно уменьшились интенсивность таких показателей, как боли в костях и лабильность настроения. Разница с предоперационным периодом составила 15 единиц. Произошло снижение на 5 единиц в следующих показателях: депрессия, боли в животе и головные боли. Отмечено снижение на 10 единиц в показателях интенсивности болей в суставах и кожном зуде. Наибольшую разницу в выраженности симптоматики, можно отметить в отношении жажды – уменьшения на 20 единиц. Без изменений остались такие показатели как, раздражительность, забывчивость и трудность при вставании из положения сидя.

Таким образом сумма симптомов в предоперационном периоде составила – 445, через 1 месяц после операции снизилась до 350, с достоверностью $p < 0,01$. Показатели суммы симптомов через 10 лет составили 155, что представляет собой разительную разницу в сравнении с предоперационным периодом ($p < 0,01$).

В отдалённых результатах, можно отметить значительное уменьшение интенсивности наиболее частых жалоб. Для некоторых показателей, таких как кожный зуд и жажда была отмечена нулевая оценка, что означает полное отсутствие данной жалобы, иначе говоря, свидетельствует о полном устранение данного симптома. Положительная оценка некоторых симптомов, по-видимому, объясняется их не специфичностью. В тоже время следует отметить, что такие оценки не поднимались выше 25, что можно расценить как положительный результат, учитывая, что максимальная оценка шкалы – 100.

Заключение.

Первичный гиперпаратиреоз – достаточно редко встречающаяся патология у детей. Тем не менее, в случаях поздней диагностики и, следовательно, отсрочки получения соответствующего лечения, вероятно возможность возникновения тяжелых осложнений и даже летального исхода. Не смотря на развитие и улучшение способов диагностики, в частности сцинтиграфии ^{99m}Tc – MIBI, [59] а также с прогрессом технического оборудования, в частности эндоскопической хирургии, [56] позволяющей расширить возможности оперативного лечения, многие вопросы, связанные с ПГПТ у детей, всё ещё остаются не ясными.

Особую проблему представляет собой наличие маски-заболевания: нефрокалькулез, холелитиаз, язва желудка или двенадцатиперстной кишки, остеопороз и др.[21], что осложняет дифференциальный диагноз, и вместе с этим усугубляет развитие осложнений, таких как хронические переломы и хроническая почечная недостаточность (ХПН).

О редкости встречаемости ПГПТ у детей говорят исследователи из Индии [George J, Acharya SV](#) и др. В 2010 г. ими было опубликовано ретроспективное (1993-2006 г.) исследование 15 детей и подростков, проходивших лечение на базе клиники КЕМ, Мумбай, Индия. Тем не менее, ими был поднят вопрос о более тщательном скрининге детей на наличие ПГПТ, во избежание неблагоприятных последствий.

Во многих работах, заключавшихся в наблюдении устранения симптоматики ПГПТ, в ближайшие сроки после паратиреоидэктомии, отмечалось значительное уменьшение симптоматики ПГПТ и улучшение состояния пациентов в целом. Однако в отдалённых результатах наблюдений у взрослых, в частности с костной формой ПГПТ, отмечалась тенденция к развитию остеопороза.[50]

По данным ряда авторов ПГПТ рецидивирует в 2-7 % случаев [60,61,64,68,], что во многом зависит от первичной диагностики, как например своевременное диагностирование МЭН, а также с учётом биопсии

ОЩЖ после операции. Некоторые авторы, даже рекомендуют срочное гистологическое исследование, в ходе операции, кажущийся не увеличенной ОЩЖ на той же стороне, где выявлено образование, или на противоположной стороне, если макроскопически выявляется паратиреоидаденома [11].

В нашем исследовании из 86 прооперированных детей, пациентов с МЭН отдифференцировали и исключили ещё на ранних этапах. В текущем исследовании из 35 детей все прооперированные ОЩЖ были доброкачественными.

Отдалённые результаты, которые варьировали от 10 до 15 лет (в большинстве случаев 10) оценивались с учётом всех 3-х форм.

По антропометрическим показателям было выяснено, что в предоперационном периоде отмечалась задержка роста - 15,9-18,5%, дефицит веса – 35,5-36,6%. В отдалённых результатах, в группе прооперированной в дошкольном периоде и на момент обследования составляющих группу от 13 до 16 лет рост находился в пределах нормы. В группах пациентов, прооперированных в возрасте с 7 до 13 лет и старше, в отдалённых результатах отмечался недостаток роста $145,4 \pm 2,3$ см в сравнении с контрольной группой $168 \pm 3,2$ см ($p < 0,05$). В сравнении с нормой недостаток роста составил в среднем 7%.

По видимому, полученные результаты связаны с моментом диагностирования заболевания, временем течения заболевания и возрастом ребёнка. При устранение причины, вызывающей задержку роста у детей, а также учитывая то, что в более раннем возрасте зоны роста ещё не закрыты, за несколько лет дети успевают догнать своих сверстников. В тех группах, когда операция проводилась в более позднем возрасте, рост пациентов, хоть и увеличился, однако не достиг показателей контрольной группы.

В отношении показателя массы тела по индексу Кетле -у 9 (25,7%) больных этот индекс определялся на нижней границе нормы, у 11 (31,4%) больных соответствовал нормальным показателям.

ЗПР наблюдалась у 1 пациента, в отдалённых результатах был выставлен диагноз первичный гипогонадизм, но прямой связи с ПГПТ выявлено не было.

В нашем исследовании из 35 человек обследуемых больных 66,8 % перенесли операцию по удалению солитарной аденомы ОЦЖ, 6,6% по поводу наличия 3 аденом, также 6,6% перенесли субтотальную резекцию с оставлением $\frac{1}{2}$ части последней железы и 20 % по поводу аденом 2 паращитовидных желёз. В 40% случаев была удалена также гиперплазированная ткань.

В 100% случаев наблюдалось симптоматическое течение ПГПТ, поражение органов-мишеней отмечалось также в 100% случаев с распределением: 58,1% - почечная форма заболевания, 25,6% - костная форма, а смешанная – 16,3%.

Для сравнения отметим, что в исследовании клиники США [52], где из 52 детей и подростков ПГПТ солитарная аденома диагностировалась у 34 (65%), гиперплазия у 16 (27%), у 57% диагностировалась МЭН I.

У 41 (79%) больного наблюдалось симптоматическое течение ПГПТ, поражение органов-мишеней (нефрокальциноз, нефролитиаз, острый панкреатит и поражение костей) у 23 (44%) человек.

В биохимических показателях из 45,3% обследованных нами 86 детей с ПГПТ до операции определялась гиперкальциемия, гиперкальциурия – у 55,7%, гипофосфатемия – у 42,6%, гиперфосфатурия – у 60% пациентов. Повышенное содержание ионизированного кальция крови зарегистрировано – у 77,4%. У 83,5% детей с ПГПТ выявлен повышенный уровень ПТГ.

В исследовании Kollars J., в 85% отмечалась подъём ПТГ выше нормы, в 15 % наблюдался неадекватно нормальный уровень ПТГ на фоне гиперкальциемии. Подъём кальция крови наблюдался у всех пациентов, исключение составили 2 пациента с МЭН IIА и один с не-МЭН, но подъём ПТГ отмечался в обоих случаях.

В зависимости от формы ПГПТ в нашем исследовании было выявлено следующие:

До оперативного лечения у больных с **почечной формой** ПГПТ гиперкальциемия не определялась. Гиперкальциурия до операции выражена чётко лишь по отношению к контролю, ($p < 0,05$), а также в сравнении с показателями общего кальция крови на данный момент ($p < 0,05$).

Содержание фосфора ($19,1 \pm 1,7$ ммоль/сут) в моче до операции превышало значения контрольной группы ($12,3 \pm 0,7$ ммоль/сут) ($p < 0,05$). В период после операции наблюдалось значимое снижение фосфора в моче ($11,1 \pm 1,3$ ммоль/сут) ($p < 0,05$).

У 60% детей с почечной формой гиперпаратиреоза обнаружена высокая активность ЩФ, а у 32% - низкая. Уровень щелочной фосфатазы ($1,13 \pm 0,08$ мкм/л) до операции достоверно превышал таковую в контроле ($0,82 \pm 0,12$ мкм/л). Следует отметить, что через 10 лет после операции повышение активности ЩФ не зарегистрировано, что составило ($1,06 \pm 0,28$ мкм/л) ($p < 0,05$).

У детей с **костной формой** также не отмечалось выраженной гиперкальциемии в отношении общего кальция. В предоперационный период этот показатель в контрольной группе ($2,34 \pm 0,12$ ммоль/л) и исследуемой ($2,48 \pm 0,04$ ммоль/л) не превышал показателей нормы ($p < 0,05$). В постоперационном периоде наблюдалась аналогичная ситуация, при показателях контрольной и исследуемой групп $2,33 \pm 0,05$ ммоль/л и $2,24 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$).

В предоперационном периоде отмечалось существенная гиперкальциурия $6,52 \pm 1,4$ мг/сут, по отношению к контролю $2,46 \pm 0,45$ мг/сут, с достоверностью ($p < 0,05$). В постоперационном периоде наблюдалась нормакальциурия.

Паратиреоидэктомия привела к достоверному снижению активности ЩФ ($p < 0,05$), но она оставалась повышенной относительно нормы спустя 10 лет после операции ($p < 0,05$).

Анализ биохимических показателей детей со **смешанной формой** гиперпаратиреоза у большинства из них показал: гиперкальциемию (85,7%),

гиперкальциурию (69,2%), гипофосфатемию (92,9%), гиперфосфатурию (92,9%), повышенный уровень Ca^{++} (92,9%) и высокую активность ЩФ (78,6%) в предоперационном периоде.

На момент текущего обследования был определен нормальный уровень общего кальция и ионизированного кальция, и составил $2,33 \text{ ммоль/л} \pm 0,01$ ($p < 0,05$) по отношению к контролю к контролю и предоперационному показателю, и $2,09 \pm 0,37 \text{ мг/сут}$ ($p < 0,05$) соответственно.

Гиперкальциурия в предоперационном периоде наблюдалась по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$). В постоперационном периоде достоверно снижение кальция в моче по отношению к предоперационному периоду ($p < 0,05$), и достижение показателей нормы.

В отношении осложнений в ближайших результатах послеоперационного периода развитие транзиторного гипопаратиреоза (ТГ) мы отметили в 5 (5,81%) случаев, стойкий гипопаратиреоз развился у 2 (2,32%) больных, этим больным в сроки 1-6 месяцев была проведена отсроченная аутотрансплантация ОЩЖ. Первичное вмешательство привело к выздоровлению 79 (91,8%) больных, из них у 59 (68,6%) было отмечено полное выздоровление. Аутотрансплантация криоконсервированных ОЩЖ проведенная у 2 (5,81%) больных в сроки от 4 до 12 месяцев с развившимся перманентным гипопаратиреозом привела к выздоровлению еще 2 (3,48%). У 1 пациента симптомы гипопаратиреоза сохранялись в последующие годы (динамическое наблюдение до 5 лет).

В отдалённых результатах (в среднем 10 лет) у обследуемых пациентов составивших 41% (35 человек от первичных 86) нормокальциемия отмечается в 94,2%, у 2 человек (5,7%) отмечена гипокальциемия. Следует учитывать, что более характерным для ПГПТ является повышение концентрации ионизированного кальция (Ca^{++}), на долю которого приходится 47-54% от уровня общего Са сыворотки крови. Именно эта фракция сывороточного Са является биологически активной и регулируется

ПТГ. Наши показатели, свидетельствуют об обратном процессе, возможно наличие некоторой гипофункции у ряда больных, или, что, скорее всего, свидетельствует об алиментарном недостатке продуктов содержащих Са в рационе наблюдающихся. Отметим, что показатели ППТ находились в пределах нормы.

В сравнительном анализе результатов Kollars J. в ближайшем постоперационном периоде наблюдалась транзиторная гипокальциемия у 29 пациентов (56%), транзиторный парез голосовых связок у 2 (4%). Отсутствие патологии в ОЩЖ во время операции обнаружилось у 4(8%) пациентов.

В отдалённых результатах перманентная гипокальциемия наблюдалась у 2-х (4%) пациентов. Полное устранение гиперкальциемии наблюдалось в 94% случаев. Количество наблюдаемых пациентов составило 98%, сроки наблюдения в среднем составили 13 лет.

Мы также провели сравнительный анализ результатов нашего исследования с результатами других исследований [24,29] в отношении минеральной плотности кости.

Как показало клиническое перспективное рандомизированное трайл-исследование в 2007 году, организованное в Италии Ambrogeni E, Cetani F, и др., целью, которого являлось изучение успеха оперативного вмешательства у больных с ППТ в сравнении с консервативным ведением, больные в постоперациооном периоде отмечали значительное улучшение в сравнении с неоперированной группой. Успех операции был доказан основываясь на измерении МПК и оценки качества жизни с помощью вопросников SF-36. В результатах в оперированной группе увеличение МПК в поясничных позвонках $+ 4,16 \pm 1,13$ по отношению к не оперированной группе $- 1,12 \pm 0,71$, с достоверностью $p=0,0002$. Увеличение МПК в области бедренной кости составило $+2,61 \pm 0,71$ для оперированных больных по отношению к $-1,88 \pm 0,6$ в не оперированной группе, с достоверностью $p=0,0001$. Разницы в измерения МПК в нижней трети лучевой кости не отмечалось.

В одном из международных исследований [66] с длительностью наблюдения (более 15 лет) больных с ПГПТ, было выяснено, что в группе пациентов, которые были прооперированны, первостепенный эффект в повышении минеральной плотности кости сохранился и по истечении 15 лет

В нашем исследовании снижение скорости прохождения ультразвука у больных ПГПТ в предоперационном периоде было отмечено во всех исследованных костях: ключице, локтевой кости, большеберцовой кости и нижней челюсти. С достоверностью по отношению к контролю ($p < 0,05$) в двух последних областях измерения.

Показатели МПК в исследуемых областях в отдалённых результатах соответствовали в целом показателям группы контроля. С достоверностью по отношению к предоперационному периоду во всех исследуемых областях ($p < 0,05$). Незначительные колебания отмечались у ряда пациентов, а именно, у 1 пациента с длительным периодом (8 лет) прошедшим от того момента, когда впервые были зарегистрированы жалобы, позволяющие заподозрить ПГПТ до операции, а также у ребёнка с перенесённой в анамнезе нефроэктомией, в связи с рецидивирующим камнеобразованием. Оба пациента в настоящий момент имеют 1 группу инвалидности.

Уже в 1999 году Silverbrg SJ и др. в своём 10-летнем проспективном исследовании 20 пациентов ПГПТ с МКБ, разделившихся на группы перенёвших паратиреоидэктомию и не прооперированных, наблюдали отсутствие рецидивов камнеобразования у 12 пациентов после паратиреоидэктомии. У 6 из 8 пациентов, не подвергавшихся операции на ОЩЖ, отмечался рецидив камнеобразования.

Из 14 пациентов, наблюдавшихся нами больных с анамнестической почечной формой ПГПТ, после паратиреоидэктомии в отдалённых результатах рецидива нефролитиаза наблюдался у 4 пациентов, с последующей нефролитотомией.

Оценка эффективности паратиреоидэктомии с учётом устранения наиболее выраженных симптомов при ПГПТ по таблице PAS выявило достоверно

значимое уменьшение симптоматики и жалоб. Сумма симптомов в предоперационном периоде составила – 445, через 1 месяц после операции снизилась до 350, с достоверностью $p < 0,01$. Показатели суммы симптомов через 10 лет составили 155, что представляет собой разительную разницу в сравнении с предоперационным периодом ($p < 0,01$).

В подобном исследовании устранения симптомов по таблице PAS, проведённом западными учёными [48], были достигнуты похожие результаты. Исследование проводилось в 3-х центрах, из которых в 1 центре, при исследовании 27 пациентов с ПГПТ отмечалось достоверное уменьшение суммы симптомов с 510 до 209 ($p < 0,001$), спустя 3 месяца после операции. В 2 центре, при исследовании 54 пациентов наблюдалось снижение с 282 до 135,5; 57,5; и 0, для разных симптомов, с достоверностью ($p < 0,001$), спустя 1 год после операции. В центре 3, наблюдалось 122 пациентов и уменьшение суммы симптомов по таблице PAS произошло с 344 до 184 спустя год после операции, с достоверностью ($p < 0,01$).

Учитывая тот факт, что симптоматика и жалобы при ПГПТ, особенно на ранних этапах заболевания, часто бывают не строго специфичными и размытыми, в оценке эффективности паратиреоидэктомии и её результатов в отдалённых результатах, мы опирались на информацию, собранную из анамнестических данных архивного материала, для показателей до операционного периода. В послеоперационный период и в ходе текущего исследования, для оценки своего состояния пациенты пользовались шкалой визуализации (VAS).

При расшифровке полученных данных вопросников, стало очевидно значительное уменьшение жалоб и симптомов ПГПТ, что, несомненно, свидетельствует об эффективности операции. Такие жалобы как зуд кожи и жажда в постоперационном периоде не отмечались. В отдалённых результатах такие жалобы как быстрая утомляемость, лабильность настроения, боли в суставах и трудность при подъёме с положения сидя, уменьшились в 3 раза по сравнению с предоперационным периодом ($p < 0,05$).

Показатель раздражительности уменьшился в 4 раза ($p < 0,05$). Боли в костях, забывчивость, головные боли – уменьшились в 2 раза ($p < 0,05$).

Следует отметить, что изначально не один из симптомов в цифровом значении не превышал значения 50, что очередной раз подчёркивает их не специфичность. Однако в тоже время уменьшение их в постоперационном периоде, свидетельствует о причастности этих симптомов именно к ПГПТ. Последний факт подчёркивает ценности данного вопросника не только в плане оценки отдалённых результатов операции, но и в плане диагностики на ранних этапах ПГПТ.

Выводы.

1. Среди пациентов, перенёсших паратиреоидэктомию в раннем детском возрасте, по истечении 10 лет после операции, недостатка в росте не отмечалось. У пациентов, оперированных позже, в подростковом возрасте, на момент исследования отмечался недостаток роста в сравнении с контрольной группой 7% ($p < 0,05$).
2. В ближайших результатах из 86 пациентов паратиреоидэктомия привела к выздоровлению у 79 (91,8 %) больных. Транзиторный гипопаратиреоз отмечен в 5 (5,8%) случаев, стойкий гипопаратиреоз развился у 2 (2,3%) больных. Рецидив ПГПТ отмечен у одного больного. Летальный исход наступил у трех пациентов, на фоне прогрессирующей почечной недостаточности. В отдалённых результатах из 35 пациентов: 2 пациента (5,7%) имеют инвалидность 1 группы, у одного (2,85%) отмечен перманентный гипопаратиреоз, у 4-х (11,4 %) был отмечен рецидив камнеобразования. Полное выздоровление отмечено у 28 (80%) человек.
3. Нормализация показателей кальция - фосфорного обмена и ПТГ в отдалённых результатах в целом отмечена у 88,6% больных. Снижение уровня общего Са отмечается у 2-х (5,7%), ещё у 2-х (5,7%) гипопаратиреоз.
4. Оценка эффективности паратиреоидэктомии по таблице PAS выявила достоверно значимое уменьшение симптоматики и жалоб. Сумма симптомов в предоперационном периоде составила - 445, а через 10 лет -155 (уменьшение в 3 раза). Паратиреоидэктомия в целом оказала положительный эффект у детей, более того он сохраняется даже через 10 лет после своевременно проведённой операции.

Практические рекомендации.

1. Не смотря на редкость данной патологии, с целью ранней диагностики и предупреждения нежелательных осложнений рекомендуем скрининг детей на гиперкальциемию. В случае обнаружения последней, рекомендуем проверить ионизированный кальций крови и ПТГ.
2. Рекомендуем использовать вопросник для таблицы PAS как в амбулаторных условиях, так и в стационарах. Собранные таким образом жалобы позволят заподозрить ПГПТ.
3. В случае подозрения на ПГПТ полный курс обследования непременно должен включать инструментальные методы: рентген кисти с клин эталоном, УЗИ почек, эхоosteометрию (или денситометрию). Для подтверждения диагноза – показана сцинтиграфия ОЩЖ с ^{99m}Tc – MIBI.
4. Паратиреоидэктомия – несомненно, является наиболее эффективным видом лечения ПГПТ для детей на сегодняшний день.
5. Раннее обнаружение патологии ОЩЖ и операционное вмешательство, являются залогом скорейшего восстановления пациентов и их хорошего самочувствия.

Список публикаций

1. Рахимова А.Э. Отдалённые результаты операционного лечения у детей с первичным гиперпаратиреозом../VIII Медицинская научно-практическая конференция резидентов магистратуры и клинических ординаторов. ТашПМИ, Ташкент-2010; С. 91
2. Рахимова А.Э. Вторичный остеопороз на фоне первичного гиперпаратиреоза у женщин климактерического периода РУз./ VIII Медицинская научно-практическая конференция резидентов магистратуры и клинических ординаторов. ТашПМИ, Ташкент-2010; С. 92

Список литературы

1. Балаболкин М.И., Дедов И.И., Марова Е.И. и др.: Болезни органов эндокринной системы/ Руководство для врачей.- М.: Медицина, 2000.- 568 с.
2. Беляева А.Б., Рожинская Л.Я. «Лечение гиперкальциемии и гиперкальциемического криза», Журнал доказательной медицины для практикующих врачей, Том 08/N 9/2006.
3. Богомольский М.Р., Этиология, патогенез, клиника и диагностика ЛОР-органов у детей: Обзор: научное издание/ М.Р. Богомольский, Е.Н. Котова// вестн. Оториноларингологии. – М., 2004.-№5. –С.60-63
4. Валдина Е.А., Заболевания щитовидной железы: Краткое руководство. - СПб: Питер, 2001.- 397с.
5. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Практика.М.: 2002.
6. Голохвастов Н.Н., Некоторые проблемы диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Лекции XI (XIII) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии.– СПб.: WELCOME, 2003. – Т.2. - С.69-95.
7. Демин В., Нарушения фосфорно-кальцевого обмена у детей раннего возраста: Конспект врача: научное издание / В.Демин// медицинская газета. – М., 2004 - №13 (20 февраля) – С.8-9.
8. Исмаилов С.И., Насиров А.А.. Болаларда гиперпаратиреозидизманг буйрак шакли ва унинг клиник тавсифи // Узб. Тибб. Журнали. – 1999-№1 – С.32-34
9. Исмаилов С.И., Носиров А.А., Узбеков К.К. и др. Болаларда бирламчи гиперпаратиреозидизманг буйрак шаклини хирургик даволаш., Педиатрия - 2000. - № 4. – С. 75-78.
10. Исмаилов С.И., О.Н. Рахимжанов, К.К. Узбеков. Показатели кальций-регулирующих гормонов крови у детей с первичным гиперпаратиреозом до и после операции. – Самарканд. 2005. – 32 –С.27-29

11. Калинин А.П. Ближайшие и отдалённые результаты хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза /Анналы хирургии. – 2003. - №3. – С.58-62.
12. Калинин А.П. и др. Ошибки и трудности в хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза // Анналы хирургии. – 2007. - №6.-С.5-7.
13. Котова И.В., Повторные операции при первичном гиперпаратиреозе .- Хирургия.- М., 2004.-№7 – С.32-35.
14. Кузьмичев А.С., Чухловина М.Л., маркочев А.Б., Глазанова Т.В.,Метахромные опухоли паращитовидной и вилочковых желёз у юной пациентки /Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2000. –Том 159.-№2. – С.82-83.
15. Носиров А.А., Болалар буйрак-тош кассалда бирламчи гиперпаратиреоз ташхиси: научное издание / А.А. Насиров// актуальные вопросы современной медицины (патогенез, диагностика, лечение): материала научно-практической конференции. –Т., 2002 –С.123.
16. Носиров А.А., Болаларда бирламчи гиперпаратиреоз ташхиси ва бу касаликни жаррох'лик йули Билан даволаш натижалари /А.А. Носиров //Педиатрия (узб.) – Ташкент, 2003 - №1. – С.86-90.
17. Носиров А.А.. Болаларда бирламчи гиперпаратиреоидизминг буйрак шакли ташхиси синамаларининг ретроспектив тахлили / А.А. Носиров // Патология. – Т., 2000. - №4. – С.76-78.
18. Рожинская Л.Я., Беляева А.В., Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва/Лечение гиперкальциемии и гиперкальциемического криза/Журнал доказательной медицины для практикующих врачей-2006 -Том 08 -№9 –С.9
19. Струкова О.Н., Струков Д.А., «Первичный гиперпаратиреоз», Научный практический медицинский журнал «Врач-Аспирант», 2006 г.
20. Струков Д.А.Разработка инструментов управления медицинской помощью больным спервичным гиперпаратиреозом, автореферат,

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж 2008.- С.3.

21. Черенько С.М. Современное состояние проблемы диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Лекции XI (XIII) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – СПб.: WELCOME, 2003. – Т.2. - С.121-128.

22. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: современный взгляд на распространенность, диагностику и хирургическое лечение/“Здоровье Украины”№22/1, стр.50-51,53,ноябрь,2007.

23. Шидловский В.А. Первичный гиперпаратиреоз. Клиника, диагностика, лечение//Современные аспекты хирургической эндокринологии: Лекции XI (XIII) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. – СПб.: WELCOME, 2003. – Т.2. - С.121-128.

24. [Ambrogini E](#), [Cetani F](#), [Cianferotti L](#), [Vignali E](#), [Banti C](#), [Viccica G](#), [Oppo A](#), [Miccoli P](#), [Berti P](#), [Bilezikian JP](#), [Pinchera A](#), [Marcocci C](#). Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. [J Clin Endocrinol Metab](#). 2007 Aug;92(8):3114-21

25. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease — a review. *Eur Heart J* 2004; 25 (N 20): 1776–87.

26. Arici C, Cheah WK, Ituarte PHG, et al. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 2001;129:720-729.

27. Arts CH, Bax NM, Jansen M, Lips CJ, Vroom TM, van Vroonhoven TJ. Prophylactic total thyroidectomy in childhood for multiple endocrine neoplasia type 2A: preliminary results. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1999 Jan 9;143(2):98-104. Dutch.

28. Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan GEN, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism. A perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-5361

29. Bilezikian JP, Siverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J med* 2004;350:1746-1751.
30. Carlin T, Kindmark A, Hellman P, et al. Vitamin D receptor genotypes in primary hyperparathyroidism. *Nat Med* 2000; 1:1309-1311
31. Carroll M, Schade D. A Practical Approach to Hypercalcemia. *Am Family Physician* 2003 may; 23–6.
32. Casara D, Rubello D, Pelizzo MR, et al. Clinical role of 99m Tc04/MIBI scan, ultrasound and intra-operative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur.J. Nucl.Med.*2001;28:1409-1420.
33. [Chesney RW](#). Primary hyperparathyroidism in pediatric patients: clear-cut differences from adult patients. [Pediatrics](#). 2005 Apr;115(4):1073.
34. Christian H, Helmut S, et al. Quality of life and patient satisfaction after reoperation for primary hyperparathyroidism: analysis of Long-term results. *World J Surg*. 2002;26:1029-1036
35. Dackiw APB, Suusman JJ, Frishe HA, et al. Relative contributions of technetium TC 99m sestamibi scintigraphy, intraoperative gamma probe detection, and the rapid parathyroid hormone assay to the surgical management of hyperparathyroidism. *Arch. Surg*. 2000;135:550-557.
36. Dhillon KS, Cohan P, Darwin C, et al. Elevated serum parathyroid hormone concentration in patients after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism and its relationship to vitamin D profile. *Metabolism* 2004; 53: 1101-1106
37. Eigelberger MS, Cheah WK, Ituarte PH, et al. The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism, are they too limited? *Ann Surg* 2004; 239: 528-535.
38. Fausto F, Mark S. Et al. Parathyroid Autotransplantation during total thyroidectomy –does the number of glands transplanted affect outcome? *World J.Surg*. 2005;29:629-631
39. Feng J, Gohara M, Lazova R, Antaya RJ. [Fatal childhood calciphylaxis in a 10-year-old and literature review](#). *Pediatr Dermatol*. 2006 May-Jun;23(3):266-72.

Review.

40. Fiaschi-Taesch NM, Stewart AF. Minireview: Parathyroid Hormone-Related Protein as an Intracrine Factor—Trafficking Mechanisms and Functional Consequences. *Endocrinology* – 2003; 144(2): 407–11.
41. Flynn MB, Bumpous JM, Schill K, et al. minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *J Am. Coll. Surg.* 2000; 191;24-31.
42. Gauger P, Argawal G, England B, et al. intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: a two institutions experience {abstract}. *Surgery* 2001;130:1005-1007.
43. [George J](#), [Acharya SV](#), [Bandgar TR](#), [Menon PS](#), [Shah NS](#). [Indian J Pediatr](#). Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. 2010 Feb;77(2):175-8.
44. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, et al. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann.Surg.* 2000;231:732-742.
45. Gross P , Detlev M. Intensive Care Nephrology . *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: S1–S2.
46. [Gul K](#), [Ozdemir D](#), [Korukluoglu B](#), [Ersoy PE](#), [Aydin R](#), [Ugras SN](#), [Ersoy R](#), Cakir B. Preoperative and postoperative evaluation of thyroid disease in patients undergoing surgical treatment of primary hyperparathyroidism. [Endocr Pract.](#) 2010 Jan-Feb;16(1):7-13.
47. Jaber S, Suzan I, et al. The outcome of cervical exploration for asymptomatic and symptomatic patients with primary hyperparathyroidism. *World J. Surg.* 2005;30:69-75.
48. Janice L, Luise L, et al. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J.Surg.*2002; 26:942-949.
49. Kantorovich V, Gacad MA, Seger LL, et al. Bone mineral density increases with vitamin D in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3541-3543.

50. [Karagulle E](#), [Yildirim S](#), [Karakayali F](#), [Turk E](#), [Moray G](#). Malignancy rates in operated patients with hyperthyroidism in an area of endemic goiter. [Int Surg](#). 2009 Oct-Dec;94(4):325-9.
51. Kiewiet RM et al., Ventricular fibrillation in hypercalcemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Netherlands J Med* 2004; 62(3): 94–6.
52. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, Moir C, Ishitani M, Rodeberg D. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):974-80.
53. Lawson ML, Miller SF, Ellis G, Filler RM, Kooh SW. [Primary hyperparathyroidism in a pediatric hospital](#). *QJM*. 1996 Dec;89(12):921-32.
54. Lee NC, Norton JA. Multiple gland disease in primary hyperparathyroidism: a function of operative approach? *Arch Surg* 2002; 137:896-899.
55. [Lowe H](#), [McMahon DJ](#), [Rubin MR](#), [Bilezikian JP](#), [Silverberg SJ](#). Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. [J Clin Endocrinol Metab](#). 2007 Aug;92(8):3001-5. Epub 2007 May 29.
56. Lumashi J, Ermani M, Basso S, et al. localization of parathyroid tumors in the minimally invasive era: which technique should be chosen? *Endocr. Relat. Cacer* 2001;8:63-69
57. Major P, Lortholary A, Hon J et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 9: 558–67.
58. Maruani G, Hertig A, Paillard M, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4641-4648.
59. Moka D, Voth E, Dietlein M, et al. Technetium 99m-MIBI-SPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas/ Surgery 2001;128:29-35.

60. Parfitt AM, Wang Q, Palnitkar S. rates of cell proliferation in adenomatous, suppressed, and normal parathyroid tissue: implications for pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 83,863-869.
61. Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. *Treat Endocrinol* 2003; 2(4): 273–92.
62. Prenentza OA, yang S, KaroJJ, et al. pre-operative ultrasonography guiding minimal, selective surgical approach in primary hyperparathyroidism. *Int. Surg.* 2000;85:99-104.
63. Raef H, Ingemansson S, Sobhi S, et al. The effect of vitamin D status on the severity of bone disease and on the other features of primary hyperparathyroidism in vitamin D deficient region.
J Endocrinol Invest 2004; 27: 807-812
64. Rao SD, honasoge M, Divie GW, et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1054-1058
65. Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, et al. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *J Bone miner res* 2002; 17: (suppl 2) 75-80.
66. [Rubin MR](#), [Bilezikian JP](#), [McMahon DJ](#), [Jacobs T](#), [Shane E](#), [Siris E](#), Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. [J Clin Endocrinol Metab.](#) 2008 Sep;93(9):3462-70. Epub 2008 Jun 10.
67. Schlosser K, Schmitt CP, Bartholomaeus JE, Suchan KL, Buchler MW, Rothmund M, Weber T. Parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism in children and adolescents. *World J Surg.* 2008 May;32(5):801-6.
68. Silverberg SJ, Bilezikian JP. “Incipient” primary hyperparathyroidism: a “forme fruste” of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5348-5352.
69. Sokoll LJ, Wians FH, Remaley Jr Remaley AT. Rapid Intraoperative Immunoassay of Parathyroid Hormone and Other Hormones: A New Paradigm for

- Point-of-Care Testing. Clin Chemistry 2004; 50: 1126–35.
70. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, Roman SA. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Aug;93(8):3058-65. Epub 2008 Jun 3.
71. Takami H, Ikeda Y, Wada N. surgical management of primary hyperparathyroidism. Biomed. Pharmacgicother. 2000;54:17-20.
72. Udelsman R. Is unilateral neck exploration for parathyroid adenoma appropriate? Adv. Surg.2003; 34:319-329.
73. Venail F, Nicollas R, Morin D, Mackle T, Garnier JM, Triglia JM, Mondain M. Solitary parathyroid adenoma: a rare cause of primary hyperparathyroidism in children. Laryngoscope 2007 May;117(5):946-9.
74. Vibe G, Charlotte L. Primary hyperparathyroidism: renal Calcium excretion in patients with and without renal stone disease before and after parathyroidectomy. World J.Surg. 2002; 26: 532-535.
75. Wada S, Yasuda S, Nagai T et al. Regulation of calcitonin receptor by glucocorticoid in human osteoclast-like cells prepared in vitro using receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and macrophage colony-stimulating factor. Endocrinology 2001; 142 (4): 1471–8.
76. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, et al. Vitamin D status in Japanese patients with hyperparathyroidism: seasonal changes and effect of clinical presentation. World J Surg 2002: 49-50.

Приложение

Шкала VAS (шкала визуализации) – Оценочная шкала для измерения субъективного восприятия, используется для наглядного пособия с целью характеристики интенсивности проявления того или иного симптома.

Пример:

Боли в костях.

Если соотнести интенсивность ваших болей с данной шкалой, где «0» означает, что вы не испытываете болей, а «100» - нестерпимые боли, ваши ощущения можно сравнить? (отметьте необходимую цифру).

