

На правах рукописи

РОГОЗИН ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА,
СОЧЕТАННОГО С УРОЛИТИАЗОМ**

14.01.17 –хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Сергийко Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Бритвин Тимур Альбертович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», отделение хирургической эндокринологии, руководитель отделения

доктор медицинских наук, профессор

Александров Юрий Константинович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней педиатрического факультета, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

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

Защита состоится 21.11.2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.psmu.ru, с авторефератом на сайтах www.psmu.ru и www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) - широко распространённое заболевание, которое занимает третье место по частоте в структуре эндокринологической патологии после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы [B.L. Clarke, 2013]. При этом, частота ПГПТ в России существенно недооценивается, что связано с отсутствием широкого скрининга заболевания на ранних субклинических стадиях. Скрининг гиперкальциемии не всегда проводится даже среди групп риска по гиперпаратиреозу, к которым относится и обширная популяция больных уролитиазом.

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

Клиническая картина ПГПТ разнообразна и неспецифична, что вызывает диагностические трудности и несвоевременную постановку диагноза. Так, наличие группы пациентов, у которых мочевые конкременты выступают единственным клиническим проявлением болезни, позволило говорить о наличии особой “почечной формы” ПГПТ [Н.Н. Голохвастов, 1995]. Другие исследователи не только отрицают наличие “почечной формы” ПГПТ, но и ставят под сомнение роль гиперпаратиреоза в камнеобразовании [A.D. Berger et al., 2009], а значит и эффективность хирургического лечения в отношении риска дальнейшего камнеобразования.

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

Степень разработанности темы исследования

Сведения об эпидемиологии ПГПТ в популяции весьма разноречивы. Частота заболевания значительно варьирует в зависимости от географии региона и дизайна проведённого исследования; от 0,03% в России [И.И. Дедов и соавт., 2011] до 0,86% в США [D.M. Press et al., 2013]. Существенные разночтения существуют и по вопросу о частоте нефролитиаза при ПГПТ и роли гиперкальциемии в формировании мочевых конкрементов. Так, по разным данным

гиперкальциемия среди больных уролитиазом встречается в 5 - 46,5% случаев [I. Ahmad et al., 2013; N. Nouri-Majalan et al., 2010].

По вопросу о частоте ПГПТ, как причины образования камней, единого мнения также не наблюдается. Этот показатель варьирует в пределах от 2 до 8% [С.У. Рак, 1991; J.S. Rodman and R.J. Mahler, 2000]. Ведущие отечественные авторы полагают, что ПГПТ, как причинный фактор уролитиаза встречается редко и характеризуется «тяжёлыми формами нефролитиаза» [О.Л. Тиктинский и В.П. Александров, 2000]. Зарубежные исследователи считают, что существование данной группы пациентов объясняется лишь сочетанием субклинического ПГПТ с другими причинами уролитиаза [A.D. Berger et al., 2009]. Нами не встречено сообщений относительно морфологических особенностей ОЦЖ при почечной форме ПГПТ.

Хирургическое лечение ПГПТ позволяет значительно снизить риск формирования мочевых конкрементов [С.L. Mollerup et al., 2002]. При этом некоторыми авторами отмечается, что гиперкальциурия и уролитиаз могут сохраняться после успешной операции [S. Palmieri et al., 2015].

Цель исследования - повысить эффективность диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом.

Задачи исследования

1. Оценить частоту гиперкальциемии и ПГПТ среди больных уролитиазом, а также клинические особенности уролитиаза, вызванного гиперпаратиреозом;
2. Изучить клинические и лабораторные особенности первичного гиперпаратиреоза при наличии уролитиаза;
3. Изучить морфологические и иммуногистохимические характеристики ткани околощитовидных желёз у больных ПГПТ;
4. Оценить результаты хирургического лечения ПГПТ, в том числе в отношении риска формирования мочевых конкрементов.

Научная новизна работы

1. Определена частота гиперкальциемии и первичного гиперпаратиреоза среди больных уролитиазом на Южном Урале, уточнена диагностическая ценность гиперкальциемии, как скринингового маркера гиперпаратиреоза;
2. Изучено влияние ПГПТ на клиническое течение уролитиаза, в частности на такие его аспекты: возраст дебюта, склонность к рецидивированию, частота множественных и коралловидных камней;

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

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

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

Практическая значимость

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

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

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

Методология и методы исследования

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – больные уролитиазом и первичным гиперпаратиреозом. Предмет исследования – эпидемиология гиперпаратиреоза и ассоциированного с ним уролитиаза, клинические особенности первичного гиперпаратиреоза, сочетанного с уролитиазом, результаты хирургического лечения больных первичного гиперпаратиреоза, в том числе в отношении его почечных проявлений.

Положения, выносимые на защиту

1. Первичный гиперпаратиреоз является распространённой причиной камнеобразования и может выявляться на ранней стадии путём скрининга гиперкальциемии среди больных уролитиазом;

2. Для первичного гиперпаратиреоза сочетанного с уролитиазом характерны особые гендерный и возрастной состав больных, нарушения кальциево-фосфорного обмена и клиническое течение заболевания;

3. Хирургическое лечение ПГПТ позволяет добиться нормализации показателей кальциево-фосфорного обмена, уменьшения выраженности клинических симптомов, снижения риска дальнейшего камнеобразования.

Внедрение результатов исследования

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

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

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

Связь работы с научными программами

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

Специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования представленной научной работы Rogozina Дмитрия Сергеевича являются изучение причин, механизмов развития и распространенности первичного гиперпаратиреоза; разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения первичного гиперпаратиреоза; обобщение интернационального опыта в отдельных странах, разных хирургических школ и отдельных хирургов; экспериментальная и клиническая разработка методов лечения первичного гиперпаратиреоза и их внедрение в клиническую практику; усовершенствование методов диспансеризации и профилактики первичного гиперпаратиреоза. Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.17 Хирургия.

Степень достоверности и апробация работы

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании. УЗИ почек выполняли на аппарате Mindray DC-7 (Китай) конвексным датчиком с рабочей частотой 3,5-7 МГц. Определение уровня кальция, фосфора и мочевой кислоты выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе Сапфир-400 (Россия), паратгормона – на анализаторе IMMULITE-2000 (DPC, США). Иммуногистохимическое исследование выполнено на депарафинизированных срезах вручную с использованием моноклональных антител фирм Dako (Дания) и Cell Marque (США). Обработка материала осуществлена с использованием раствора Antigen Retrieval Buffer (Spring Biosciences) в водяной бане ULAB (UT-4311). Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей (М.Р. Rubin, 2008; Н.Г. Мокрышева, 2011; И.И. Дедов и соавт., 2011). Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике (С.Е. Black et al., 2013; С.У. Pak et al., 2009; D.M. Press et al., 2013). В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 10,0. Достаточный объем выборки, использование современных методов исследования на сертифицированном оборудовании и современных статистических программ подтверждают достоверность полученных результатов.

Личный вклад автора в исследование

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

Публикации

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

Объём и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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

В соответствии с целью и задачами исследование состояло из двух основных направлений, работа по которым проводилась в период с 2012 по 2015 годы. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

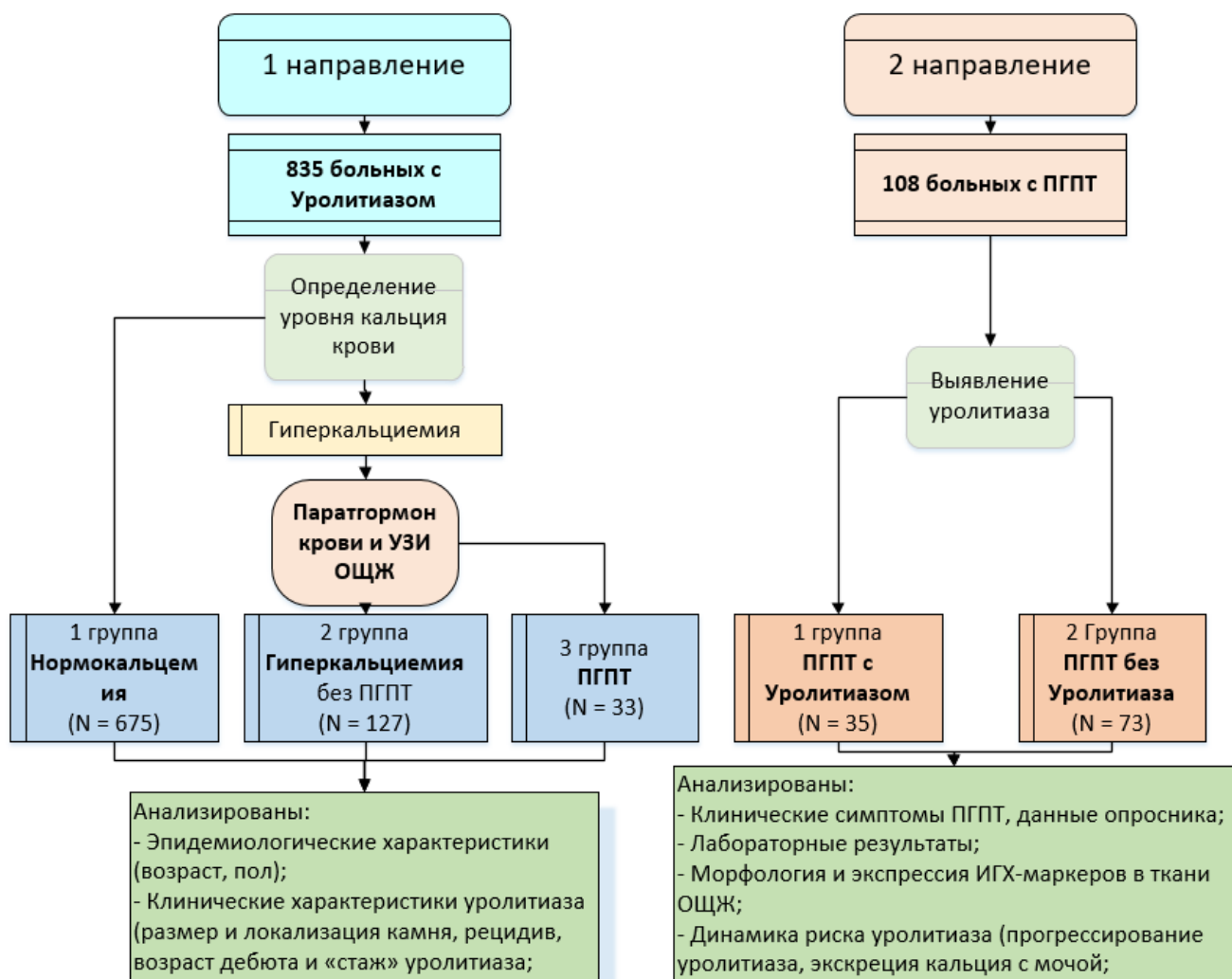


Рисунок 1. Дизайн исследования

Пациенты с уролитиазом

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

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

В исследование вошли 835 пациентов с уролитиазом, госпитализированные в урологическое отделение МАУЗ ОТКЗ ГKB №1 г. Челябинска с уролитиазом в период проведения исследования. При поступлении больных уточняли анамнез уролитиаза, в ходе лучевых методов исследования (УЗИ и в/в урография) устанавливали наличие конкрементов мочевых путей, их количество, размер и расположение.

В дальнейшем всем больным с уролитиазом определяли уровень общего кальция и фосфора крови. При выявлении гиперкальциемии (общий кальций $\geq 2,6$ ммоль/л) определяли уровень паратгормона и ионизированного кальция. При повышенном уровне паратгормона устанавливали диагноз ПГПТ, после чего проводили визуализирующие исследования ОЩЖ (УЗИ и, при необходимости, сцинтиграфия ОЩЖ). На этом этапе были оценены частота гиперкальциемии и ПГПТ среди больных уролитиазом. При выявлении ПГПТ переводили пациентов для оперативного лечения во II хирургическое отделение ГKB №1.

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

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

В сравниваемых группах анализированы:

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

Пациенты с первичным гиперпаратиреозом

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

В проспективное исследование включены 108 больных. Критериями включения были установленный диагноз ПГПТ и выставленные показания к хирургическому лечению. Критериями исключения – исключение ПГПТ в ходе обследования (выявление вторичного гиперпаратиреоза), отказ больного или отмена операции по любой причине. Обследование и хирургическое лечение проводили во II хирургическом отделении МАУЗ ОТКЗ ГKB №1 г. Челябинска (Областной центр эндокринной хирургии).

Больных разделили на две группы сравнения:

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

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

Перед операцией больным проводили следующие диагностические мероприятия:

1. Сбор анамнестических данных, при котором особое внимание уделяли наличию симптомов со стороны опорно-двигательной, мочевыделительной, сердечно-сосудистой и нервной систем; определение морфометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела);

2. Биохимические и гормональные исследования крови (общий и ионизированный кальций, фосфор, креатинин, паратгормон);

3. УЗИ почек выполняли на аппарате Mindray DC-7 конвексным датчиком с рабочей частотой 3,5-7 МГц;

4. Визуализация ОЩЖ:

1. УЗИ околощитовидных желёз выполняли на аппарате Mindray DC-7 линейным датчиком с рабочей частотой 5-12 МГц;

2. Сцинтиграфия околощитовидных желёз с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$;

5. Установление клинической формы ПГПТ на основании анамнестических данных в соответствии с существующей классификацией [Калинин А.П. и соавт., 1992]. Выделяли бессимптомную, костную, почечную и смешанную форму ПГПТ.

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

Световую микроскопию проводили с использованием окраски гематоксилин-эозин, в ходе чего определяли морфологический вариант ОЩЖ в соответствии с морфологической классификацией [Голохвастов Н.Н., 1995]: аденома ОЩЖ (из главных паратиреоцитов, оксифильная, светлоклеточная, темноклеточная, солидно-трабекулярная), гиперплазия ОЩЖ, карцинома ОЩЖ;

При ИГХ исследовании определяли экспрессию в ткани ОЩЖ следующих маркеров: Циклин Д1, p53, CD4, Vimentin, ki-67. ИГХ исследование выполнено с использованием моноклональных антител фирмы Dako (Дания) и Cell Marque (США). Обработку изучаемого материала проводили с использованием раствора Antigen Retrieval Buffer (Spring Biosciences). Выраженность экспрессии ИГХ-маркеров исследована в сравниваемых группах, а также при различных морфологических вариантах ОЩЖ (по данным световой микроскопии). Оценена

корреляция экспрессии ИГХ-параметров с лабораторными и клиническими количественными показателями у больных ПГПТ.

Оценку эффективности хирургического лечения проводили по лабораторным и клиническим параметрам. Лабораторные исследования проведены в сроки от 1 до 4 месяцев после операции у 27 пациентов. Оценивали динамику уровней кальция, фосфора, ПТГ крови до и после операции.

Динамика клинических проявлений оценена в сроки от 1 до 2 лет после хирургического вмешательства у 84 пациентов. С целью объективизации субъективных жалоб пациентов разработан опросник, позволяющий оценить по сумме баллов динамику клинических симптомов после операции. В отношении опросника подана заявка на патент №2016148999(078747) от 13.12.2016 – «Способ диагностики первичного гиперпаратиреоза при помощи опросника для оценки клинической симптоматики». Для создания опросника выбрали жалобы, наиболее часто предъявляемые больными с ПГПТ по данным литературы [Webb S.L. et al., 2013]. Итоговый опросник содержал следующие пункты:

1. Общесоматические симптомы:
 1. Я постоянно чувствую слабость;
 2. Сонливость после вставания утром;
 3. Мне трудно долго идти, я задыхаюсь, если мне приходится идти быстро;
 4. Мне трудно выполнять и приходится ограничивать свой досуг и домашние обязанности;
2. Висцеральные симптомы:
 1. Боль в пояснице;
 2. Боль/ломота в костях и суставах;
 3. Я постоянно испытываю жажду;
 4. Боль в животе, изжога, запор;
3. Психосоматические симптомы:
 1. Я чувствую раздражительность;
 2. У меня постоянно плохое настроение/депрессия;
 3. Из-за болезни я плохо сплю, просыпаюсь ночью;
 4. Мне трудно сконцентрироваться на работе;

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

Для оценки состояния почек и выявления новых мочевого конкрементов помимо опроса выполняли УЗИ почек. Для определения динамики риска камнеобразования у 10 пациентов с

ППТ и уrolитиазом определены показатели суточной экскреции кальция с мочой до операции и в сроки от 2 до 4 месяцев после операции.

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

Статистические методы исследования

Статистический анализ полученных результатов, а также построение диаграмм и графиков, иллюстрирующих результаты, производили с помощью программного комплекса STATISTICA 11. Принадлежность распределения признаков к нормальному распределению определяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для описательной статистики при нормальном распределении признака вычисляли его среднее значение и среднеквадратическое отклонение. При распределении, отличном от нормального определяли медиану и интерквартильный размах. В отношении пропорций вычисляли доверительный интервал, для чего применяли z-тест (хи-квадрат). Границы доверительного интервала устанавливали на уровне 0,95.

Сравнение двух независимых выборок по нормально распределённому признаку осуществляли при помощи t-критерия Стьюдента и сравнения доверительных интервалов. При распределении отличном от нормального применяли U-критерий Манна-Уитни. При сравнении двух зависимых (парных) выборок по признаку, распределение которого отличалось от нормального, применяли тест Вилкоксона. Для сравнения более двух независимых выборок, распределение признака в которых не соответствовало нормальному, применяли ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису.

Для сравнения пропорций бинарного признака в двух независимых группах применяли точный критерий Фишера двусторонний или, если он неприменим - критерий хи-квадрат, вычисляемые посредством четырёхпольной 2x2 таблицы. При небольшом количестве наблюдений для конкретной частоты (менее 10) критерий хи-квадрат применялся с поправкой Йетса на непрерывность. Для проверки статистического различия трёх и более групп по качественному номинальному признаку строили таблицу сопряжённости, в результате анализа которой вычисляли критерий хи-квадрат Пирсона. Для анализа взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ методом ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Особенности клинического течения уролитиаза при гиперкальциемии и первичном гиперпаратиреозе

Среди 835 пациентов, включённых в исследование, средний уровень общего кальция крови равнялся 2,4 (ИР, 2,3 - 2,5) ммоль/л. У 675 пациентов (80,8%; ДИ 78,0-83,5%) уровень кальция был в пределах нормальных значений. У 160 (19,2%; ДИ 16,5-22,0%) имелась гиперкальциемия. Данная частота значительно превышает встречаемость гиперкальциемии в общей популяции, которая по данным разных авторов выявляется с частотой 0,7-3% [Мокрышева Н.Г., 2011; Lindner G. et al., 2013]. Таким образом, среди больных уролитиазом гиперкальциемия встречается в 6-27 раз чаще, чем в среднем в популяции.

Уровень ПТГ крови исследован у 105 из 160 пациентов с гиперкальциемией. У 26 из них (24,7%; ДИ 16,9-34,1%) выявлено повышение уровня ПТГ крови и установлен диагноз ПГПТ. Оценочная частота ПГПТ среди больных уролитиазом составила 4,7% (ДИ 1,6-10,8%), что свидетельствует о недооценке распространённости ПГПТ.

Практический интерес представляет частота выявления ПГПТ при разных уровнях кальциемии. Вероятность обнаружения ПГПТ среди больных уролитиазом с уровнем кальция менее 2,7 ммоль/л невелика и составляет 3,9% (ДИ 0,5-13,5), тогда как среди больных с уровнем кальция 2,8 ммоль/л и выше данная вероятность составляет 57,6% (ДИ 39,2-74,5).

Следующей задачей исследования было сравнение гендерных, возрастных характеристик, а также показателей клинического течения уролитиаза в зависимости от наличия и выраженности у больных системных нарушений кальциевого обмена. Для этого пациентов с уролитиазом разделили на три группы сравнения. Первую составили 675 пациентов с нормальным уровнем кальция, вторую - 127 больных с гиперкальциемией, а в третью вошли 33 пациента с уролитиазом, у которых был установлен диагноз ПГПТ.

В группе больных с установленным диагнозом ПГПТ преобладали женщины. Этим она отличалась, как от группы больных с нормокальциемией ($p < 0,001$), так и с гиперкальциемией ($p = 0,002$). В отношении частоты рецидивных камней, возраста дебюта и «стажа» уролитиаза значимых различий между группами сравнения не было ($p > 0,05$). Частота множественных камней была выше при ПГПТ, чем при нормокальциемии ($p = 0,004$). Коралловидные конкременты также чаще обнаруживались у больных уролитиазом с ПГПТ по сравнению с группой пациентов с уролитиазом и нормокальциемией ($p < 0,001$). Большая частота множественных и коралловидных камней среди больных ПГПТ, по нашему мнению, характеризует не особенности течения уролитиаза паратиреоидной этиологии, а отсутствие налаженного скрининга гиперпаратиреоза.

Клинико-морфологические особенности больных первичным гиперпаратиреозом

Вторым направлением исследования стало изучение группы больных, оперированных по поводу ПГПТ. Для этого анализированы общие характеристики пациентов ПГПТ, а также проведено сравнение больных ПГПТ в зависимости от наличия или отсутствия у них уролитиаза. В исследование вошли 108 пациентов с ПГПТ. Среди них было 94 (87%) женщины и 14 (13%) мужчин. Средний возраст больных составил 57 (ИР - 48-63) лет, у женщин - 58 (ИР, 49-63), у мужчин - 50 (ИР, 45-53) лет. Таким образом, мужчины с ПГПТ оказались значимо ($p=0,046$) моложе женщин.

Бессимптомная форма ПГПТ выявлена у 13,9% больных, костная форма - у 2,8%, изолированная почечная форма у 22,2%. Изолированная почечная форма ПГПТ чаще встречалась среди мужчин ($p=0,02$). У 61,1% больных отмечалась смешанная симптоматика - обнаруживались симптомы, характерные для разных клинических форм. Средний уровень общего кальция крови у больных ПГПТ составил 2,72 (ИР, 2,5 - 2,96) ммоль/л. У 25,9% больных имелась нормокальцемическая форма ПГПТ. Концентрация ПТГ крови при ПГПТ в среднем составила 202,3 (ИР, 118,4-347) пг/мл.

Для изучения клинических, лабораторных и морфологических особенностей больных почечной формой ПГПТ, были выделены две группы сравнения. В 1 группу вошли 35 (32,4%) пациентов, у которых ПГПТ сочетался с мочевыми конкрементами. Вторую группу составили 73 (67,6%) пациента с ПГПТ без уролитиаза. Среди больных ПГПТ в сочетании с уролитиазом было 77,1% женщин и 22,9% мужчин. Во второй группе было 91,8% женщин и 8,2% мужчин. Данное отличие стало статистически значимым ($p=0,034$). Соотношение женщин и мужчин в группе больных ПГПТ без уролитиаза составило 11:1, а в группе больных ПГПТ с уролитиазом - 3:1.

Уровень общего кальция крови в группе больных ПГПТ с уролитиазом составил 2,9 (ИР, 2,7-3,2) ммоль/л, в группе с ПГПТ без уролитиаза был существенно ниже и составил 2,68 (ИР, 2,39-2,8) ммоль/л ($p<0,001$). Нормокальцемическая форма ПГПТ выявлена у 11,4% (ДИ, 3,2-26,7%) больных ПГПТ с уролитиазом. У больных ПГПТ без мочевых конкрементов нормокальцемическая форма встречалась значительно чаще - у 32,9% (ДИ, 22,3-44,9%) пациентов ($p=0,03$). Концентрация ПТГ крови в группе больных ПГПТ с уролитиазом составила 240,5 (ИР, 149-500) пг/мл, в группе больных ПГПТ без мочевых конкрементов она составила 160,5 (ИР, 94,9-312,1) пг/мл. Таким образом, среди больных ПГПТ с уролитиазом уровень ПТГ крови был статистически значимо выше ($p=0,025$). Показатели кальциево-фосфорного обмена в группах сравнения обобщены в таб. 1.

Показатели кальциево-фосфорного обмена в группах сравнения

Показатель	ПГПТ+Уролитиаз	ПГПТ без уролитиаза	Отличие (p)
Са общий (ммоль/л)	2,9 (ИР, 2,7-3,2)	2,68 (ИР, 2,39-2,8)	<0,001
Фосфат (ммоль/л)	0,8 (ИР, 0,7-1)	0,96 (ИР, 0,79-1,09)	0,03
Паратгормон (пг/мл)	240,5 (ИР, 149-500)	160,5 (ИР, 94,9-312,1)	0,025
Нормокальцемическая форма (%)	11,4 (ДИ, 3,2-26,7)	32,9 (ДИ, 22,3-44,9)	0,03

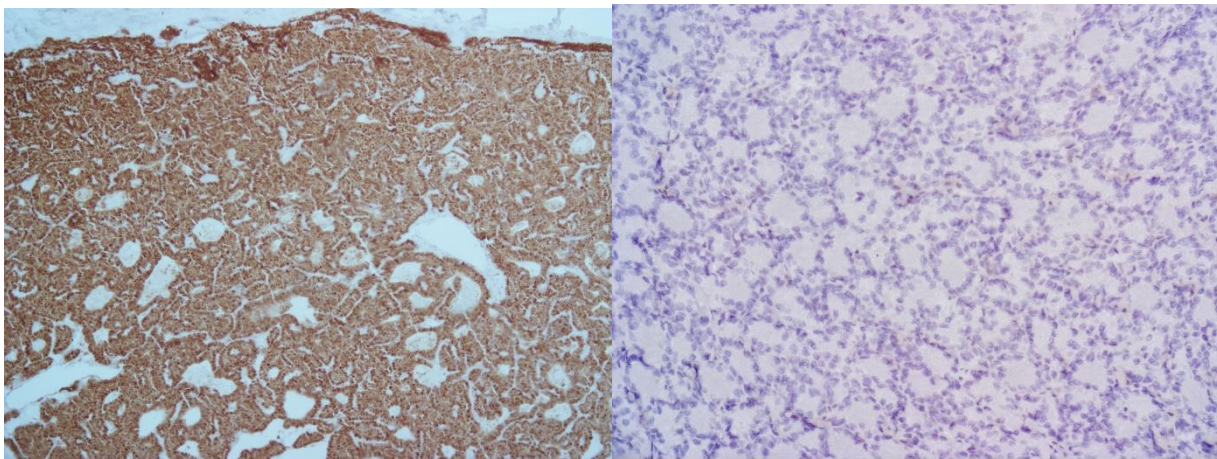
Примечание: сравнение средних величин проведено при помощи теста Манна-Уитни, пропорций – при помощи таблицы 2х2.

Всем больным с установленным диагнозом ПГПТ проведено хирургическое лечение, удаляли аденоматозно изменённые или гиперплазированные железы. Весь удалённый материал анализирован при помощи световой микроскопии. У 45 пациентов дополнительно проведено ИГХ-исследование ткани ОЩЖ.

По результатам световой микроскопии в 64,9% (ДИ, 53,2-75,5%) случаев выявлялась аденома из главных паратиреоцитов. Гиперплазия ОЩЖ диагностирована у 10,4% (ДИ, 4,6-19,5%) больных. Светлоклеточная аденома выявлена у 7,8% пациентов, темноклеточная аденома - у 1,3%, оксифильная аденома - у 2,6%, аденомы смешанного состава - у 10,4%, солидно-трабекулярные аденомы - у 2,6% больных. По частоте морфологических вариантов значимых различий между группами не было выявлено ($p>0,05$).

Для изучения молекулярно-генетического профиля ткани ОЩЖ определена экспрессия ИГХ-маркеров у 45 пациентов. Экспрессия Циклина Д1 в ткани ОЩЖ в среднем составила 70% (ИР, 25-80%). Экспрессия p53 равнялась 11%, (ИР, 1-30%). Экспрессия ki-67 составила 1%, (ИР, 0,2-2%). Маркер CD4 обнаружен в 10% (ИР, 0-31,5%) случаев. Экспрессия Виментина среди больных ПГПТ была распределена следующим образом: 1 степень - 6,7% (ДИ - 1,4-18,3%), 2 степень - 40% (ДИ - 25,7-55,7%), 3 степень - 51,1% (ДИ, 35,8-66,3%), 4 степень - 2,2% (ДИ, 0,06-11,8%). Значимых различий между группами по экспрессии ИГХ-маркеров обнаружено не было ($p>0,05$).

Также были изучены ИГХ характеристики ткани ОЩЖ при ПГПТ в зависимости от варианта её гистологического строения. Экспрессия циклина Д1 в ткани ОЩЖ при наличии аденомы из главных паратиреоцитов составила 80% (ИР, 40-90%), а при гиперплазии ОЩЖ - 1% (ИР, 0-2%), что стало статистически значимым отличием ($p=0,02$) (рис. 2) и может использоваться в качестве критерия дифференциальной диагностики между аденомой и гиперплазией ОЩЖ.



Аденома ОЩЖ

Гиперплазия ОЩЖ

Рисунок 2. Микроскопическая картина аденомы и гиперплазии ОЩЖ после окраски антителами к Циклину Д1

Экспрессия ki-67 при аденоме из главных паратиреоцитов была значимо выше, чем при светлоклеточной аденоме ($p=0,02$). Экспрессия виментина при аденоме из главных паратиреоцитов была значимо выше, чем при светлоклеточной аденоме ($p=0,047$).

При анализе корреляций кальций крови ожидаемо коррелировал с уровнем паратгормона крови ($r=0,48$; $p<0,001$), и размером удалённой ОЩЖ ($r=0,33$; $p=0,002$). Выраженность экспрессии маркера CD4 коррелировала с уровнем паратгормона крови ($r=0,44$; $p=0,02$) до операции.

Результаты хирургического лечения больных первичным гиперпаратиреозом

В рамках исследования изучены результаты хирургического лечения 108 больных ПГПТ, из которых к 1 группе (ПГПТ с уролитиазом) относились 35 (32,4%) пациентов, ко 2 группе (ПГПТ без уролитиаза) - 73 (67,6%). Динамика лабораторных показателей после операции изучена у 56 больных. До операции средний уровень кальция крови среди всех больных ПГПТ составил 2,72 ммоль/л. После операции отмечено его снижение до нормальных цифр у всех больных с медианой 2,3 (ИР, 2,2-2,3) ммоль/л ($p<0,001$) (рис. 3). В 1 группе больных, где ПГПТ сочетался с уролитиазом послеоперационный уровень общего кальция крови снизился до 2,3 (ИР, 2,2-2,4) ммоль/л, у больных 2 группы (ПГПТ без уролитиаза) - до 2,25 (ИР, 2-2,3) ммоль/л. Статистически значимого отличия между группами по данному показателю обнаружено не было ($p=0,24$). В обеих группах сравнения не было ни одного пациента у которого бы сохранялась гиперкальциемия после операции.

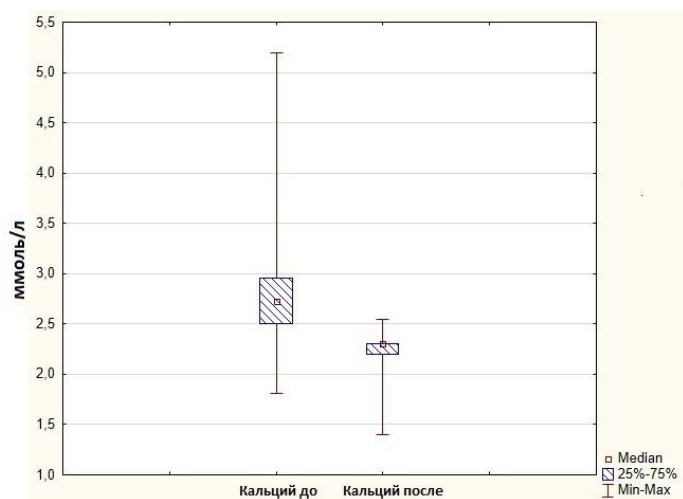


Рисунок 3. Динамика уровня кальция крови после хирургического лечения ПГПТ

Средняя концентрация ПТГ крови до хирургического лечения равнялась 202,3 пг/мл.

После операции уровень ПТГ значительно снизился до 83,4 (ИР, 38,5-111,5) пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 4).

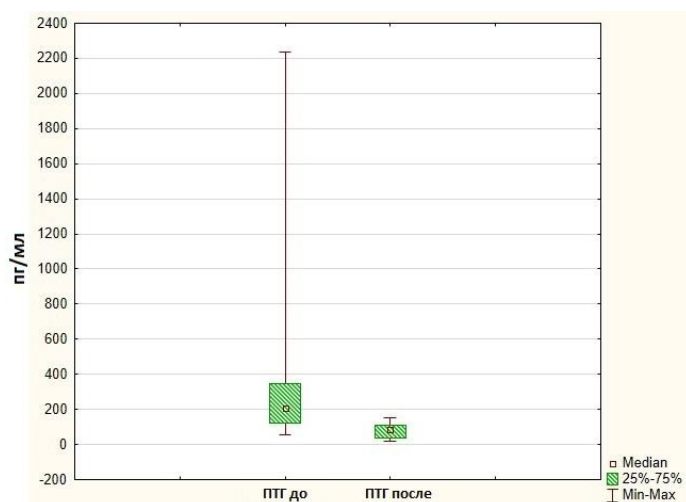


Рисунок 4. Динамика концентрации ПТГ крови после хирургического лечения ПГПТ

Статистически значимого различия между группами по уровню послеоперационного паратгормона обнаружено не было ($p=0,6$). Повышенный уровень ПТГ после операции сохранялся у 3 (15%) пациентов из 2 группы (ПГПТ без уrolитиаза). Послеоперационные значения паратгормона, несмотря на превышение нормы были у них значительно ниже дооперационных, отмечалась положительная динамика в отношении клинических симптомов.

Сумма баллов симптомов у больных ПГПТ перед операцией в среднем равнялась 4,5 (ИР, 3-6) баллов. У больных ПГПТ в сочетании с уrolитиазом сумма симптомов составляла 5 (ИР, 3-7) баллов, у больных ПГПТ без уrolитиаза - 4 (ИР, 3-5) балла. У больных с уrolитиазом симптомы ПГПТ были выражены более ярко ($p=0,018$). После операции сумма симптомов снизилась и в среднем составила 2 (ИР, 1-4) балла. Данное снижение стало статистически значимым ($p < 0,001$). В среднем сумма симптомов снижалась на 2 (ИР, 1-3) балла. У больных

ПГПТ с уролитиазом выраженность клинической симптоматики после операции уменьшилась сильнее и это отличие было статистически значимым ($p=0,005$).

До операции сумма общесоматических симптомов среди всех больных ПГПТ составляла 2 (ИР, 1-2) балла, висцеральных симптомов - 1,5 (ИР, 0-2) балла, психосоматических симптомов - 2 (ИР, 1-2) балла. После операции медиана общесоматических симптомов составила 1 (ИР, 0-1) балл и выявлено их статистически значимое снижение ($p<0,001$). У больных ПГПТ с уролитиазом общесоматические симптомы были менее выражены ($p=0,03$). Сумма висцеральных симптомов гиперпаратиреоза после операции снижалась и в среднем составила 0 (ИР, 0-1) баллов, что стало статистически значимым уменьшением ($p<0,001$). У больных ПГПТ с уролитиазом висцеральные симптомы были более выражены, чем у больных без уролитиаза ($p<0,001$) и сильнее снижались после операции ($p<0,001$), что можно видеть на рис. 5.

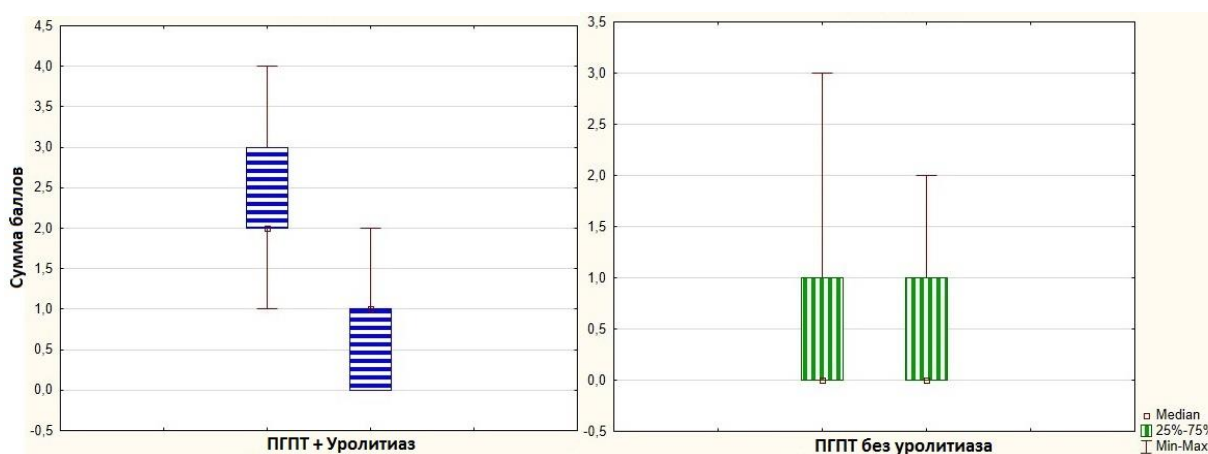


Рисунок 5. Динамика висцеральных симптомов ПГПТ после хирургического лечения

Сумма психосоматических симптомов ПГПТ после операции снизилась и в среднем составила 1 (ИР, 0-2) балл. Данное снижение стало статистически значимым ($p<0,001$). Выраженность клинических симптомов ПГПТ коррелировала с уровнем кальция ($r=0,34$, $p=0,001$) но не паратгормона крови до операции ($r=0,18$, $p=0,14$). При этом уровень кальция крови коррелировал с выраженностью только висцеральных симптомов ($r=0,56$; $p<0,001$).

Динамика риска камнеобразования после хирургического лечения ПГПТ

Эффект хирургического лечения ПГПТ в отношении риска уролитиаза оценивали по снижению суточной экскреции кальция с мочой, появлению новых и росту имевшихся конкрементов. До операции показатели суточной экскреции кальция с мочой у больных ПГПТ в среднем составляли 11,4 (ИР - 8,9-13,9) ммоль/сут. После операции суточная экскреция кальция с мочой значительно уменьшилась и составила 5,4 (ИР - 4,1-6,8) ммоль/сут, что стало статистически значимым ($p=0,005$) (рис. 6).

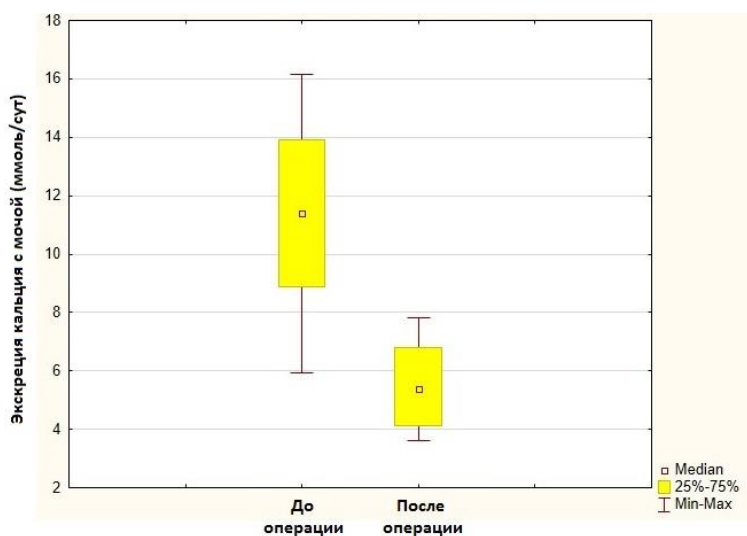


Рисунок 6. Динамика суточной экскреции кальция с мочой после операции

Также после операции оценивали динамику размеров существующих и частоту появления новых мочевого конкрементов. В сроки от 1 до 3 лет после операции у 2 (5,7%) больных отмечено прогрессирование уrolитиаза. У остальных 33 (94,3%) пациентов формирования новых или роста существовавших ранее мочевого конкрементов отмечено не было.

Возраст больных коррелировал с уровнем суточной экскреции кальция с мочой после операции ($r=0,69$; $p=0,028$) (рис. 7).

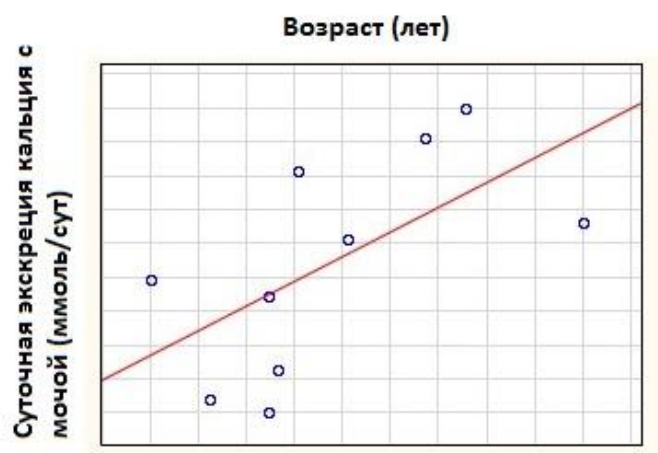


Рисунок 7. График рассеяния корреляционной зависимости между возрастом и уровнем суточной экскреции кальция после хирургического лечения

Это подчёркивает необходимость своевременного хирургического лечения и позволяет говорить о том, что с увеличением возраста и длительности заболевания эффективность хирургического лечения ППТ в отношении риска образования новых мочевого конкрементов снижается.

Выводы

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

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

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

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

Практические рекомендации

1. Определение уровня общего кальция крови необходимо проводить всем больным с уролитоазом, т.к. частота гиперкальциемии (19%) и ПГПТ (4,7%) среди данной группы пациентов значительно превышает аналогичные показатели в общей популяции;

2. При выявлении у больных уролитоазом гиперкальциемии от 2,7 ммоль/л показано в обязательном порядке определение уровня паратгормона крови и визуализирующих ОЩЖ исследований, т.к. при таком уровне кальция крови вероятность выявления ПГПТ составляет более 50%;

3. При гиперкальциемии менее 2,7 ммоль/л или нормокальциемии проводится наблюдение, т.к. вероятность обнаружения ПГПТ невелика и не превышает 3,9%; при рецидиве уролитоаза определение уровня паратгормона необходимо ввиду существования нормокальцемической формы ПГПТ;

4. Для дифференциальной диагностики аденомы и гиперплазии ОЩЖ можно использовать измерение экспрессии циклина Д1 в ткани железы (при аденоме ОЩЖ экспрессия значительно выше). Низкое значение данного показателя или полное отсутствие его экспрессии может свидетельствовать об отсутствии аденоматозной ткани в анализируемом материале и служить прогностическим признаком эффективности хирургического лечения ПГПТ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки

1. Рогозин Д.С. Скрининг первичного гиперпаратиреоза у больных с уролитиазом / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко, А.А. Рогозина // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 4. – С. 56-58.
2. Рогозин Д.С. Клинические особенности первичного гиперпаратиреоза у больных с уролитиазом / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко, А.А. Рогозина // Вестник Южно-Уральского гос. унта (Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»). – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 37-43.
3. Рогозин Д.С. Особенности клинического течения первичного гиперпаратиреоза у больных с уролитиазом / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5-6. – С. 180-184.

Работы, опубликованные в других изданиях

5. Рогозин Д.С. Частота гиперкальциемии (маркера первичного гиперпаратиреоза) у больных с мочевыми конкрементами / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко, В.А. Привалов, А.А. Азаров // Сучасні медичні технології. – 2013. – № 3 (19). – С. 176-178.
6. Рогозин Д.С. Скрининг первичного гиперпаратиреоза среди больных мочекаменной болезнью / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко, В.А. Привалов, А.А. Азаров // Сплав науки и практического здравоохранения: междисциплинарный сб. науч.-практ. работ. – Челябинск, 2013. – С. 183-186.
7. Рогозин Д.С. Гиперкальциемия и первичный гиперпаратиреоз у больных мочекаменной болезнью / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко, В.А. Привалов, А.А. Азаров // Международный научный форум «Современные технологии в эндокринной хирургии»: материалы форума. – Санкт-Петербург, 2013. – 59-63.
8. Рогозин Д.С. Первичный гиперпаратиреоз и мочекаменная болезнь / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко, Е.С. Родина // Актуальные вопросы хирургии : сб. науч.-практ. работ / под ред. В. Н. Бордуновского. – Челябинск, 2014. – Вып. 10. – С. 157-159.
9. Рогозин Д.С. Скрининговый потенциал гиперкальциемии, как маркера первичного гиперпаратиреоза у больных с уролитиазом / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко, А.А. Рогозина // Материалы 22 (24) Российского симпозиума с международным участием «Эндокринная хирургия 2003-2014 гг.». – Санкт-Петербург, 2014. – С. 78-79.

10. Рогозин Д.С. Значение скрининга гиперкальциемии в ранней диагностике первичного гиперпаратиреоза / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко // Областная ежегодная научно-практическая конференция хирургов Челябинской области, 11 Уральская школа по хирургии «Ошибки, опасности и осложнения в хирургии». – Челябинск, 2014. – С. 32-34.

11. Рогозин Д.С. Особенности клинического течения первичного гиперпаратиреоза у больных с уролитиазом / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения». – Самара : Офорт, 2015. – С. 315-319.

12. Рогозин Д.С. Клинико-морфологические особенности «почечной формы» первичного гиперпаратиреоза / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко, А.А. Рогозина, П. Гошгарлы // Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра : сб. тез. VII Всероссийского конгресса эндокринологов. – Москва : УП Принт, 2016. – С. 398.

13. Рогозин Д.С. Динамика клинических и лабораторных показателей функции почек после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко // Актуальные вопросы хирургии : сб. науч.-практ. работ / под ред. В. Н. Бордуновского. – Челябинск, 2016. – Вып. 11. – С. 154-157.

14. Рогозин Д.С. Эффективность хирургического лечения в отношении почечных проявлений первичного гиперпаратиреоза / Д.С. Рогозин, С.В. Сергийко // Современные аспекты хирургической эндокринологии «Калининские чтения» : материалы XXVI Российского симпозиума с международным участием. – Ижевск, 2016. – С. 212-215.

Заявка на патент РФ

1. Рогозин Д.С., Сергийко С.В. «Способ диагностики первичного гиперпаратиреоза при помощи опросника для оценки клинической симптоматики» (заявка № 2016148999(078747) от 13.12.2016).

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

ДИ - Доверительный интервал

ИГХ - Иммуногистохимия, иммуногистохимический

ИР - Интерквартильный размах (Интерквартильное расстояние)

ОЩЖ - Околощитовидная железа

ПГПТ - Первичный гиперпаратиреоз

ПТГ - Паратиреоидный гормон

УЗИ - Ультразвуковое исследование