

# Проект клинических рекомендаций по хирургическому лечению первичного гиперпаратиреоза (краткая версия)

Составители:

к.м.н. Ким Илья Викторович

д.м.н., профессор Кузнецов Николай Сергеевич

Кузнецов Сергей Николаевич

д.м.н., профессор Мокрышева Наталья Георгиевна

## Актуальность проблемы

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – общая клиническая проблема для эндокринологов и хирургов, адекватным методом лечения которой является хирургия. Исторически хирургическое лечение этого заболевания на протяжении десятилетий претерпело значительные изменения. Первоначально оперативные пособия представляли собой поисковые и ревизионные операции. Причиной этому были неудовлетворительные возможности топической диагностики. На сегодняшний день, усовершенствование методов локальной диагностики, позволило перевести хирургическое лечение ПГПТ в фазу селективных и малоинвазивных оперативных вмешательств. Тем не менее сохраняется множество аспектов лечения данной патологии, потребовавшее создания подробных клинических рекомендаций.

## Цель

Разработать руководящие принципы адекватного, безопасного и эффективного хирургического лечения ПГПТ.

Рекомендации хирургического лечения ПГПТ не включают принципы, необходимые для доказательства существования заболевания, как такового. Последние подробно описаны в общих рекомендациях по ПГПТ, утвержденных Российской ассоциацией эндокринологов, 2016г. Рекомендации по хирургическому лечению ПГПТ должны позволить хирургу разобраться в выборе стратегии хирургического лечения ПГПТ, при установленном, биохимически доказанном заболевании.

## Определение и Диагноз

ПГПТ – эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной автономной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при повышенном или верхне-нормальном уровне кальция крови, вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ).

Диагноз ПГПТ является биохимическим. Клиническая картина неоднородна, от ярких манифестных клинических форм до малосимптомных и бессимптомных проявлений. Однако полнота клинической картины все еще продолжает проявляться. Одним из последних признанных форм этого заболевания является нормокальцемический вариант клинического течения ПГПТ, характеризующийся повышенным уровнем ПТГ при серологически нормальном уровне кальция.

## Этиология и патогенез

Автономная секреция ПТГ при ПГПТ, обусловленная гиперфункцией одной или несколькими ОЩЖ, может быть вызвана тремя патологическими состояниями: аденомой, гиперплазией и карциномой. В 80 – 85% случаев ПГПТ обусловлен поражением солитарной аденомой ОЩЖ, в 10 – 15% случаев – гиперплазией нескольких ОЩЖ; в 1% случаев обусловлен поражением карциномой ОЩЖ. В подавляющем большинстве случаев (90 – 95%) ПГПТ

является спорадическим заболеванием и около 5% случаев составляют наследственные формы, проявляющиеся как самостоятельное заболевание, так и в сочетании с другими патологиями.

Стратегия оперативного вмешательства при ПГПТ в обязательном порядке должна учитывать патологическое состояние вызвавшее заболевание, а также вероятность наличия наследственных форм.

### **Показания к оперативному лечению**

Паратиреоидэктомия является единственным эффективным методом лечения ПГПТ. Пациенты с манифестными проявлениями заболевания, после паратиреоидэктомии получают явные преимущества лечения. Тем не менее даже пациенты с бессимптомными проявлениями отмечают значимые улучшения показателей качества жизни.

**Рекомендация 1-1:** Паратиреоидэктомия показана всем пациентам с манифестным ПГПТ (1A)

- в случае превышения уровня общего кальция на 0,25 ммоль/л;
- в случае поражения почек, включающих: нефролитиаз, нефрокальциноз, при гиперкальциемии с высоким риском камнеобразования (суточная экскреция кальция более 10 ммоль/сут) или снижения скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин;
- больным с ПГПТ и остеопорозом, низкотравматичными переломами, в том числе компрессионными переломами позвоночника;

**Рекомендация 1-2:** Паратиреоидэктомия показана больным с ПГПТ моложе 50 лет независимо от наличия клинической симптоматики (1B)

**Рекомендация 1-3:** Паратиреоидэктомия предпочтительна для пациентов при невозможности адекватного наблюдения (1C)

**Рекомендация 1-4:** Хирургическое лечение ПГПТ наиболее эффективно и более рентабельно, по сравнению с динамическим наблюдением и фармакологическим лечением (1B)

### **Топическая диагностика**

Локальное анатомо-топографическое определение местонахождения патологически измененных ОЩЖ напрямую определяет эффективность хирургического лечения, позволяет выбрать доступ, способ и стратегический план оперативного вмешательства. Методы дооперационной топической диагностики подразделяются на:

- структурные, позволяющие «увидеть» патологически измененную ОЩЖ (УЗИ, КТ, МРТ),
- методы функциональной визуализации (сцинтиграфия, ОФЭКТ, ПЭТ),
- гибридные технологии (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ)
- другие (тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) со смывом на ПТГ, венозный забор крови на ПТГ)

Практически каждый метод топической диагностики может быть применен в качестве единственного метода локальной визуализации патологически измененных ОЩЖ. Сочетание нескольких методов дает лучшие результаты, но повышает стоимость обследования. На сегодняшний день, среди специалистов нет единого мнения в этапности использования методов топической диагностики, но есть руководящие принципы, позволяющие максимально эффективно достигнуть результата.

### **Принципы топической диагностики**

- Топическая диагностика не проводится при отсутствии лабораторного подтверждения ПГПТ

- Наличие топических данных не является поводом отбора на хирургическое лечение. Пациенты с отрицательными результатами остаются кандидатами на операцию
- Результаты топической диагностики являются определяющими в отношении выбора объема оперативного вмешательства
- Топическая диагностика при множественном поражении ОЩЖ менее чувствительна и специфична
- **Рекомендация 2-1:** Обследование кандидатов для хирургического лечения проводится в специализированном учреждении (учреждения здравоохранения III уровня) (1B)
- **Рекомендация 2-2:** Порядок использования методов топической диагностики определяет врач на основании знаний об эффективности каждого из них, при различных вариантах локализации ОЩЖ (1B)
- **Рекомендация 2-3:** УЗИ шеи выполненное опытным специалистом, является эффективным и наиболее рентабельным методом, позволяющим оценивать как ОЩЖ, так и патологию щитовидной железы (ЩЖ) (1C)
- **Рекомендация 2-4:** Использование сочетания УЗИ с ОФЭКТ/КТ или КТ-шеи с контрастным усилением, позволяет получить более точную локализацию ОЩЖ (1C)
- **Рекомендация 2-5:** Использование тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) ОЩЖ рекомендовано только в особенных случаях (интратиреоидное расположение) и только в сочетании со смывом на ПТГ (1C)
- **Рекомендация 2-6:** МРТ и венозный забор крови на ПТГ используется в редких случаях атипичных локализаций ОЩЖ или при противопоказаниях к методам с лучевой нагрузкой (2C)

### **Предоперационная подготовка**

Дооперационная подготовка направлена на снижение токсического влияния гиперкальцемии на организм. Это особенно важно в случаях развития гиперкальцемического криза. Во всех остальных случаях цель дооперационной подготовки – снизить поступление кальция в организм, устранение дефицита нативных форм витамина Д и адекватное ЛОР-обследование.

**Рекомендация 3-1:** Всем пациентам с манифестным ПГПТ рекомендована диета со сниженным потреблением кальция (1B)

**Рекомендация 3-2:** Безопасным является нормализация уровня 25-ОН-витД перед операцией (1C)

**Рекомендация 3-3:** В случаях нарушения голосовой функции или после любых операций на шее, несущих вероятность повреждения возвратного гортанного нерва (ВГН), обязательное дооперационное исследование подвижности голосовых связок (1C)

**Рекомендация 3-4:** В случае развития гиперкальцемического криза – интенсивная короткая подготовка в условиях ОРИТ с последующей паратиреоидэктомией в срочном порядке (1C)

### **Интраоперационный мониторинг ПТГ**

Интраоперационный мониторинг ПТГ позволяет оценить функцию ОЩЖ в реальном времени и оказывает непосредственное влияние на стратегию оперативного вмешательства. Использование интраоперационного мониторинга ПТГ позволяет успешно завершить оперативное вмешательство в 97 – 99% случаев.

**Рекомендация 4-1:** Рекомендуется интраоперационное исследование динамики ПТГ с целью оценки адекватности хирургического лечения ПГПТ (1B)

Точность динамики ПТГ зависит от используемого протокола. На сегодняшний день нет единого протокола динамического изменения ПТГ, используемого в хирургическом лечении ПГПТ. Наиболее часто используется протокол 50% снижения уровня ПТГ через 10-15 мин после паратиреоидэктомии, а в случае малосимптомного и нормокальцемиического ПГПТ – возвращение уровня ПТГ в границы референсных значений. Важно подчеркнуть, что хирургу необходимо использовать только тот протокол, который практичен, точен, воспроизводим и апробирован в данном лечебном учреждении. Также необходимо знать о потенциальных источниках его ошибок.

**Рекомендация 4-2:** Рекомендуется использовать протокол динамики интраоперационного ПТГ, апробированный и, имеющий адекватные результаты, в данном специализированном лечебном учреждении (1С)

### **Объем оперативного вмешательства**

Приблизительно в 85% случаев ПГПТ представлен солитарной аденомой, удаление которой приводит к выздоровлению. Отчетливая локализация заболевания позволило в большинстве случаев отойти от ревизионных операций, минимизировать операционную травму и ускорить выздоровление пациента.

**Рекомендация 5-1:** При доказанных топических данных за солитарную аденому рекомендована селективная паратиреоидэктомия (1А)

Эффективность селективной паратиреоидэктомии не зависимо от выбора операционного доступа составляет 97 – 99%.

**Рекомендация 5-2:** В случае верификации множественного поражения ОЩЖ, невозможности обнаружения ОЩЖ или отсутствия адекватной динамики снижения интраоперационного ПТГ рекомендована билатеральная ревизия с удалением пораженных ОЩЖ (1А)

Билатеральная ревизия – это стандарт эффективности и безопасности хирургического лечения ПГПТ. Эффективность билатеральной ревизии превышает 95%, а частота осложнений низка.

Билатеральная ревизия может быть изначально запланирована в случаях:

- множественном поражении ОЩЖ
- противоречивых результатов топического обследования
- атипичном расположении ОЩЖ
- на усмотрение хирурга

При техническом выполнении билатеральной ревизии существует главное правило – идентификация всех околощитовидных желез, все зависимости от их поражения и расположения.

**Рекомендация 5-3:** Для подтверждения удаления парааденомы может быть использовано:

- исследование динамики изменения интраоперационного ПТГ (1В)
- срочное гистологическое исследование замороженных срезов (2С)
- исследование уровня ПТГ в смыве при пункции удаленной ОЩЖ (2С)

### **Хирургическое лечение при синдромах МЭН**

У пациентов с синдромами МЭН, с множественным поражением околощитовидных желез и рецидивным характером гиперкальцемии, цели хирургического лечения значительно отличаются. Главная задача лечения – это достижение максимально долгой эукальцемии при

этом избежав тотального гипопаратиреоза и облегчения потенциальной последующей операции в случае рецидива.

**Рекомендация 6-1:** Пациентам с синдромом МЭН 1 рекомендована субтотальная паратиреоидэктомия или тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией (1В)

**Рекомендация 6-2:** Пациентам с синдромом МЭН 2а рекомендовано только удаление визуально измененных ОЩЖ (2С)

### **Хирургические приложения (дополнения)**

В качестве дополнительных методов интраоперационной визуализации околощитовидных желез могут использоваться:

- интраоперационное УЗИ
- методы радионавигации (γ-probe)
- методы флуоресцентного окрашивания ОЩЖ (ICG, аласенс)

**Рекомендация 7-1:** Использование нейромониторинга рекомендовано при рецидиве ПГПТ, а также целесообразно при запланированной билатеральной ревизии (2В)

### **Сочетание с операцией на щитовидной железе**

Сопутствующее заболевание щитовидной железы при ПГПТ встречается достаточно часто (12 – 67% случаев). Кроме того, параллельные операции на щитовидной и околощитовидных железах могут быть выполнены при подозрении на рак ОЩЖ, при интратиреоидной локализации ОЩЖ или для улучшения доступа к патологической ОЩЖ.

**Рекомендация 8-1:** Обязательная дооперационная оценка ЩЖ всем пациентам с ПГПТ (1В)

**Рекомендация 8-2:** Операции на ЩЖ проводятся параллельно операциям на ОЩЖ (1В)

**Рекомендация 8-3:** Объем оперативного вмешательства на ЩЖ у пациентов с ПГПТ должен соответствовать рекомендациям по данному заболеванию ЩЖ и не отличается от объема операции при изолированном поражении ЩЖ (1А)

### **Рак околощитовидной железы**

Частота рака ОЩЖ приблизительно 1% от всех случаев ПГПТ. Клиническая картина карциномы ОЩЖ, как правило, представлена крайне высокими показателями ПТГ и уровня кальция. Наибольшее число случаев гиперкальцемического криза обусловлено именно карциномой ОЩЖ. Паратиреоидэктомия является единственным эффективным методом лечения этой тяжелой патологии.

**Рекомендация 9-1:** Диагноз рака ОЩЖ должен быть заподозрен при значительно высоком уровне ПТГ и тяжелой гиперкальцемии (1С)

**Рекомендация 9-2:** При подозрении на рак ОЩЖ требуется резекция единым блоком с прилежащей долей и смежными тканями. Избегание капсульного разрушения опухоли улучшает исходы лечения (1С)

**Рекомендация 9-3:** Целесообразность профилактической центральной и боковой лимфаденэктомии не доказана

**Рекомендация 9-4:** Гистологический диагноз рака ОЩЖ определяется по наличию сосудистой инвазии и/или наличию метастатического поражения (1В)

**Рекомендация 9-5:** Адьювантная лучевая терапия не используется в лечении рака ОЩЖ после операции и является методом паллиативного воздействия (1С)

**Рекомендация 9-6:** Пациенты с раком ОЩЖ требуют пожизненного регулярного наблюдения, с обязательным контролем уровня общего кальция и ПТГ (1С)

### **Аутоотрансплантация ОЩЖ**

Аутоотрансплантация – это самый надежный способ сохранения функции ОЩЖ, когда железа не может быть сохранена на своей сосудистой ножке. Хирургическая техника при билатеральной ревизии должна быть максимально бережной при поиске и выделении ОЩЖ.

**Рекомендация 10-1:** Аутоотрансплантация рекомендована только для нормальных ОЩЖ, которые скомпрометированы возможной деваскуляризацией при билатеральной ревизии (1С)

### **Послеоперационное ведение**

Цель послеоперационного ведения – коррекция гипокальцемии. Частота умеренной послеоперационной гипокальцемии варьирует от 5% до 47% случаев. После билатеральной ревизии частота и тяжесть гипокальцемии значительно выше. Стойкий гипопаратиреоз встречается крайне редко, его частота составляет 0 – 3,6%.

**Рекомендация 11-1:** После успешной паратиреоидэктомии рекомендована диета обогащенная кальцием (2С)

**Рекомендация 11-2:** В случае дефицита витамина Д необходима терапия метаболитами витамина Д в послеоперационном периоде (1В)

**Рекомендация 11-3:** Для лечения транзиторной гипокальцемии/гипопаратиреоза после операции рекомендовано использование препаратов кальция и активных метаболитов витамина Д (1В).

**Рекомендация 11-4:** Пациентам со стойким гипопаратиреозом, при невозможности адекватной коррекции, необходимо рассмотреть лечение рекомбинантным ПТГ (2С)

**Рекомендация 11-5:** Пациенты с нормокальцемией и повышенным уровнем ПТГ после паратиреоидэктомии должны лечиться по принципам лечения ВГПТ, а при отсутствии последнего необходим мониторинг за рецидивом заболевания (1С)

**Рекомендация 11-6:** Через 6 месяцев после паратиреоидэктомии проводится оценка хирургического лечения в отношении долгосрочного прогноза (1С)

### **Критерии эффективности хирургического лечения ПГПТ**

Показатели эффективности паратиреоидэктомии при спорадическом ПГПТ должны приближаться к 95 – 99%.

Эффективностью хирургического лечения ПГПТ является восстановление нормального гомеостаза кальция на протяжении не менее 6 месяцев после паратиреоидэктомии.

Эффективностью хирургического лечения при нормокальцемическом варианте ПГПТ является нормализация уровня ПТГ на протяжении более 6 месяцев после операции.

Персистенцией ПГПТ следует считать отсутствие нормокальцемии на протяжении 6 месяцев после паратиреоидэктомии.

Рецидивом ПГПТ следует считать появление гиперкальцемии после интервала нормокальцемии на протяжении не менее 6 месяцев.

### **Персистенция и рецидив ПГПТ**

При персистенции и рецидиве ПГПТ часто рекомендуется повторная операция для достижения биохимической ремиссии. Частота излечения при повторных операциях ниже (82 – 98%), чем при первичных, а риски осложнений гораздо выше, в связи с чем показания для

повторных операций более строгие, чем при первичной паратиреоидэктомии. Прежде всего необходима тщательная оценка биохимических данных и позитивные результаты топической диагностики.

**Рекомендация 12-1:** Оценка персистенции или рецидива ПГПТ должна включать лабораторное подтверждение диагноза с последующим определением показаний для повторного хирургического лечения на основании анализа предыдущих и вновь полученных данных, а также оценки функции голосовых связок (1С)

**Рекомендация 12-2:** Пациенты с персистирующим или рецидивным ПГПТ должны быть оценены наиболее опытным хирургом перед решением о повторной операции (1С)

**Рекомендация 12-3:** При повторных хирургических вмешательствах обязательное использование интраоперационного мониторинга ПТГ (1С)

Алгоритм оценки и тактики при персистенции и рецидиве ПГПТ представлен на Рисунке 1.

### **Заключение**

Хирургическое лечение ПГПТ за последнее время претерпело значительные изменения. Продуманные и обоснованные рекомендации являются руководящими принципами, позволяющими на современном этапе с максимальной эффективностью и безопасностью подойти к лечению этой распространенной эндокринной патологии.

Рисунок 1. Алгоритм оценки и тактики при персистенции и рецидиве ПГПТ

