

## Результаты хирургического лечения больных первичным гиперпаратиреозом, сочетанным с уролитиазом: динамика клинических проявлений, лабораторных показателей и риска камнеобразования

С.В. Сергийко, Д.С. Рогозин\*

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия

**Обоснование.** Удаление гиперфункционирующих околощитовидных желез – единственный радикальный метод лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), позволяющий устранить нарушения кальциево-фосфорного обмена, нивелировать клинические проявления, а также снизить риск камнеобразования у больных ПГПТ с уролитиазом. Однако не всеми специалистами признается существование изолированной почечной формы ПГПТ и эффективность хирургического лечения в отношении риска камнеобразования.

**Цель.** Оценить эффективность хирургического лечения больных ПГПТ с уролитиазом в отношении клинических, лабораторных проявлений, а также риска камнеобразования.

**Методы.** В проспективное наблюдательное контролируемое нерандомизированное моноцентровое исследование вошли больные ПГПТ, оперированные в период с 2012 по 2015 г. Анализировали динамику клинических и лабораторных проявлений ПГПТ и уролитиаза, в том числе суточную экскрецию кальция с мочой, и возникновение рецидивов уролитиаза в сроки от 1 до 3 лет.

**Результаты.** В исследование вошли 105 пациентов с ПГПТ, в том числе 35 (33,3%) – с уролитиазом. После операции концентрация кальция в крови снизилась в группе с 2,74 ммоль/л [2,56; 2,97] до 2,3 ммоль/л [2,2; 2,35] ( $p < 0,001$ ), нормализовавшись у всех пациентов. Содержание паратгормона снизилось с 206 пг/мл [123; 347] до 72,8 пг/мл [30; 113] ( $p < 0,001$ ). Клинические проявления ПГПТ после хирургического лечения регрессировали, их балльная оценка, по данным опросника, снизилась с 4 [3; 6] до 2 [1; 4] ( $p < 0,001$ ). Отмечено, что у больных ПГПТ с уролитиазом исходно клинические симптомы были выражены ярче и составляли 5 баллов [3; 7] против 4 баллов [3; 5] у больных без уролитиаза ( $p = 0,015$ ) и исчезали после оперативного лечения более значимо – балльная оценка снизилась на 3 балла [2; 4] и 2 балла [1; 3] соответственно. Суточная экскреция кальция снизилась после лечения с 11,4 ммоль/сут [8,9; 13,9] до 5,4 ммоль/сут [4,1; 6,8] ( $p < 0,001$ ). У 2 (5,7%) пациентов после операции отмечено прогрессирование уролитиаза. Возраст больных коррелировал с суточной экскрецией кальция после операции ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,028$ ).

**Заключение.** Своевременное хирургическое лечение ПГПТ нормализует содержание кальция и паратгормона в крови, позволяет достичь клинического улучшения и снизить риск камнеобразования.

**Ключевые слова:** гиперкальциурия, паратиреоидэктомия, первичный гиперпаратиреоз, уролитиаз.

## Effectiveness of surgical treatment of primary hyperparathyroidism with urolithiasis: correction of symptoms, laboratory parameters and stone-forming risk

Sergey V. Sergiyko, Dmitriy S. Rogozin\*

South-Ural State Medical University, Department of General Surgery

**Background.** Parathyroidectomy is the only effective method to improve the clinical and laboratory manifestations of the primary hyperparathyroidism (PHPT) and reduce the risk of urinary calculi formation. However, there are controversies about the existence of renal form of PHPT and about the effectiveness of surgery with regard to the risk of stone formation.

**Aims.** To evaluate the effectiveness of PHPT surgical treatment in relation to clinical, laboratory parameters, as well as the risk of stone formation.

**Materials and methods.** In a prospective single-arm observation one-center nonrandomized study we included patients with PHPT in whom parathyroidectomy was performed in 2012–2015. We analyzed clinical and laboratory parameters before and after surgery in a period from 1 to 3 years.

**Results.** The study included 105 patients, of whom 35 (33.3%) had urolithiasis. Blood calcium after the surgery decreased from 2.72 mmol/l [2.56; 2.97] to 2.3 mmol/l [2.2; 2.35],  $p < 0.001$ . Blood calcium concentration decreased to normal values in all patients. Parathyroid hormone level decreased from 206 pg/ml [123; 347] to 72.8 pg/ml [30; 113],  $p < 0.001$ . Clinical symptoms questionnaire estimation decreased from 4 points [3; 6] to 2 points [1; 4],  $p < 0.001$ . In patients with urolithiasis clinical symptoms before treatment were more pronounced – 5 points [3; 7] vs. 4 points [3; 5] ( $p = 0.015$ ) and decreased more significantly – by 3 points [2; 4] vs 2 points [1; 3]. The daily calcium urine excretion decreased from 11.4 mmol/day [8.9; 13.9] to 5.4 mmol/day [4.1; 6.8],  $p < 0.001$ . In 2 cases (5.7%; CI, 0.7–19.2%) we observed the progression of urolithiasis after surgery. The age of patients correlated with daily calcium urine excretion after surgery ( $r = 0.69$ ;  $p = 0.028$ ).

**Conclusions.** Parathyroidectomy normalizes blood calcium and parathyroid hormone, improves clinical symptoms and reduces the risk of stone formation.

**Key words:** hypercalciuria, parathyroidectomy, primary hyperparathyroidism, urolithiasis.

## Обоснование

Хирургическое удаление гиперфункционирующих околощитовидных желез (ОЩЖ) на данный момент является единственным радикальным методом лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). По данным разных авторов, эффективность паратиреоидэктомии довольно высока и составляет 92–98%, а частота осложнений не превышает 1–2% [1, 2].

После успешной операции нормализуются концентрации кальция и паратгормона крови, показатели минеральной плотности костной ткани [1, 2], а также наблюдается улучшение в области неврологической и психосоматической симптоматики, в частности облегчение таких симптомов, как утомляемость, нарушения сна, тревога, депрессия и когнитивные нарушения. Отмечается значительное улучшение параметров “общее самочувствие” и “качество жизни” по данным анкет и опросников [3].

Одним из наиболее распространенных висцеральных проявлений гиперпаратиреоза являются мочевые конкременты. Хирургическое лечение ПГПТ позволяет значительно снизить риск их формирования [4] и может полностью излечить пациента от уrolитиаза. Это имеет важнейшее значение, так как другие формы уrolитиаза вызваны метаболическими нарушениями, которые неустранимы хирургическим способом. Частота гиперпаратиреоза как причинного фактора в структуре мочекаменной болезни составляет от 2 до 8% [5]. Риск камнеобра-

зования после оперативного лечения ПГПТ снижается с 40 до 16% [4].

Однако некоторые авторы ставят под сомнение роль гиперпаратиреоза в камнеобразовании [6], а значит, и эффективность хирургического лечения в отношении риска дальнейшего формирования конкрементов. Предметом дискуссий остается и существование изолированной “почечной формы” ПГПТ. В то время как одни авторы описывают ПГПТ с почечными проявлениями как особую клиническую форму болезни [1], другие утверждают, что в данной ситуации имеет место лишь сочетание бессимптомного гиперпаратиреоза с самостоятельной почечной патологией [6]. Так, отмечается, что гиперкальциурия (основной фактор риска камнеобразования при ПГПТ) может сохраняться после успешной операции, почечная функция, частично утраченная на фоне ПГПТ, после операции не восстанавливается, а уrolитиаз может рецидивировать [7].

## Цель

Оценить эффективность хирургического лечения больных первичным гиперпаратиреозом с уrolитиазом в отношении клинических, лабораторных параметров, а также риска формирования мочевых конкрементов.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено обсервационное проспективное когортное исследование с участием больных первичным гиперпаратиреозом, опе-

рированных в Областном центре эндокринной хирургии г. Челябинска в 2013–2015 гг.

### Критерии соответствия

Критерием включения участников в исследование был лабораторно и инструментально подтвержденный диагноз первичного гиперпаратиреоза и установленные показания к хирургическому лечению. Диагноз первичного гиперпаратиреоза верифицировали:

- при повышении содержания кальция и паратгормона в крови;
- нормальной концентрации кальция в крови на фоне повышения концентрации паратгормона в сочетании с регистрацией очага в ОЦЖ при визуализирующих исследованиях.

Исключались из исследования больные, у которых на разных этапах наблюдения и лечения исключали диагноз ПГПТ.

### Условия проведения

Исследование проводили в Областном центре эндокринной хирургии на базе планового хирургического отделения МАУЗ ГКБ №1 г. Челябинска. Данный центр является единственным отделением эндокринной хирургии в Челябинской области и, таким образом, аккумулирует всех больных с первичным гиперпаратиреозом, требующих хирургического лечения.

### Продолжительность исследования

Больные включались в исследование с декабря 2012 г. по ноябрь 2015 г. Наблюдение осуществляли в течение 1–3 лет. Лабораторные показатели и клинические симптомы оценивали через 3 мес после операции. О наличии рецидива мочекаменной болезни судили по результатам телефонного опроса через год после хирургического вмешательства, а также через 2 и 3 года (если позволяли сроки).

### Описание медицинского вмешательства

Лечение больных осуществлялось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. Операции выполнялись по стандартной методике с использованием доступа, аналогичного доступу при операци-

ях на щитовидной железе. Проводилась ревизия зон типичного расположения ОЦЖ. После локализации поражения удалялась одна или несколько патологически измененных ОЦЖ. Экспериментального воздействия (лекарственного или иного) в ходе исследования участники не испытывали.

### Основной исход исследования

Оценивали динамику лабораторных и клинических параметров: содержание кальция и паратгормона в крови, сумму баллов по данным опросника на наличие клинических симптомов ПГПТ, суточную экскрецию кальция с мочой, а также прогрессирование уролитиаза (появление новых мочевого конкрементов) у больных ПГПТ с уролитиазом.

### Дополнительные исходы исследования

Оценивали наличие корреляционных связей между изученными параметрами, а также различия между собой больных ПГПТ с уролитиазом и без него.

### Анализ в подгруппах

Выраженность клинических симптомов ПГПТ была отдельно изучена среди больных уролитиазом и без него, для чего больных разделили на две группы по этому критерию.

### Методы регистрации исходов

Для объективной оценки субъективных жалоб пациентов разработан опросник, позволяющий оценить по сумме баллов динамику клинических симптомов до и после операции. Для его создания выбраны жалобы и симптомы, наиболее часто предъявляемые больными ПГПТ [8]. 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 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 считали за 1 балл, по сумме которых оценивали выраженность клинических симптомов по 12-балльной шкале до и после операции. Отдельно оценивали сумму баллов в каждом из трех разделов. До операции это также позволяло обоснованно определить клиническую форму болезни, которую устанавливали по преобладанию симптомов, относящихся к опорно-двигательной системе, мочевой системе, или общесоматических симптомов.

Нормализация концентрации кальция констатировалась при снижении ее до уровня  $<2,6$  ммоль/л (референсные значения лаборатории 2,1–2,55 ммоль/л). Нормализацию концентрации паратиреоидного гормона отмечали при снижении ее до уровня  $<75$  пг/мл. У больных с уролитиазом нормализацию суточной экскреции кальция с мочой констатировали при ее снижении до уровня  $<7,5$  ммоль/сут (референсные значения лаборатории 2,5–7,5 ммоль/сут). Для выявления прогрессирования уролитиаза проводили опрос (отхождение камней, обнаружение их при обследовании, госпитализации, операции) и УЗИ почек.

### Этическая экспертиза

Этическая экспертиза проведена 25.11.2016 в независимом этическом комитете ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России; заключение: разрешить проведение исследования, как не противоречащее принципам медицинской этики.

### Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки:* размер выборки предварительно не рассчитывался.

### Методы статистического анализа данных.

Статистический анализ полученных результатов производили с помощью программного комплекса STATISTICA 11 (StatSoft, США). Принадлежность распределения признаков к нормальному распределению определяли при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для описательной статистики при распределении, отличном от нормального, определяли медиану и интерквартильный размах – Me [Q25; Q75]. Для сравнения двух независимых выборок при распределении, отличном от нормального, применяли критерий Манна–Уитни. При сравнении двух зависимых (парных) выборок по признаку, распределение которого отличалось от нормального, применяли тест Вилкоксона. В отношении пропорций вычисляли 95%-й доверительный интервал (ДИ), для чего применяли z-тест (хи-квадрат), доверительную вероятность принимали за 0,95. Для сравнения пропорций бинарного признака в двух независимых группах применяли точный критерий Фишера двусторонний или, если он неприменим, критерий хи-квадрат, вычисляемые посредством четырехпольной  $2 \times 2$  таблицы. При небольшом количестве наблюдений для конкретной частоты (менее 10) критерий хи-квадрат применялся с поправкой Йетса на непрерывность. Для анализа взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ методом ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В исследование вошли 105 пациентов, из которых была 91 женщина (86,7%; ДИ 78,6–92,5%) и 14 мужчин (13,3%; ДИ 7,5–21,4%). Соотношение женщин к мужчинам составило 6,5:1. Средний возраст (медиана) больных составил 56,5 лет [48; 63]. Средний возраст женщин и мужчин составил 58 лет [49; 63] и 50 лет [45; 53] соответственно. Мужчины с ПГПТ оказались моложе женщин, однако это отличие не стало статистически значимым ( $p = 0,051$ ).

Клиническая форма заболевания была достоверно установлена у 88 пациентов.

При отсутствии клинических симптомов, когда диагноз ПГПТ ставили на основании биохимических анализов и визуализирующих методик, клиническая форма ПГПТ именовалась бессимптомной; она выявлена у 10 пациентов (11,4%; ДИ 4,5–16,4%). Костную форму устанавливали при наличии таких симптомов, как патологические переломы, снижение плотности костной ткани по данным денситометрии костей, рентгенологические признаки гиперпаратиреоза. Изолированная костная форма встречена у 3 пациентов (3,4%; ДИ 0,6–7,9%). У значительной части больных (30 человек, 34,1%; ДИ 19,6–37,2%) гиперпаратиреоз проявлял себя только общими проявлениями со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. У 21 пациента (23,9%; ДИ 12,5–28,2%) отмечалась смешанная симптоматика, т.е. обнаруживались симптомы, характерные для разных клинических форм.

У 24 больных (27,3%; ДИ 14,8–31,2%) имела место изолированная почечная форма, проявлявшая себя наличием мочевых конкрементов в анамнезе, по данным УЗИ и рентген-урологического исследования при отсутствии других симптомов ПГПТ. При этом уролитиаз имел место у 35 человек (33,3%; ДИ 24,4–43,2%). Если помимо проявлений со стороны мочевой системы имелись и другие симптомы, устанавливали смешанную клиническую форму болезни.

Для объективной оценки динамики клинических симптомов первичного гиперпаратиреоза применяли шкалу оценки симптомов, описанную ранее. Сумма баллов клинических симптомов перед операцией варьировала от 0 до 10, медиана составила 4 балла [3; 6]. Из этой суммы баллов медиана общесоматических симптомов составила 2 балла [1; 2], висцеральных симптомов – 2 балла [0; 2], психосоматических симптомов – 2 балла [1; 2].

Концентрация кальция в крови варьировала в пределах от 2,1 до 5,2 ммоль/л, в среднем по группе составляла 2,74 ммоль/л [2,56; 2,97]. Когда содержание кальция было <2,6 ммоль/л, устанавливали нормокальцемическую форму ПГПТ. Диагноз устанавливали на основании повышенного содержания паратгормона в крови и визуализиру-

ющих исследований (в ходе которых обнаруживали объемное образование ОЩЖ) при исключении возможных причин вторичного гиперпаратиреоза, который может сопровождаться аналогичными биохимическими отклонениями. Нормокальцемическая форма обнаружена у 25 человек (23,8%; ДИ 16–33,1%), среди которых было 22 женщины (24,2%; ДИ 15,8–34,3%) и 3 мужчин (21,4%; ДИ 4,7–50,8%).

Содержание паратгормона варьировало в широких пределах – от 55,5 до 2239 пг/мл и в среднем по группе составило 206 пг/мл [123; 347]. Суточная экскреция кальция у больных ПГПТ в сочетании с уролитиазом до операции варьировала от 5,9 до 16,2 ммоль/сут, в среднем по группе составляя 11,4 ммоль/сут [8,9; 13,9].

### Основные результаты исследования

После операции средняя концентрация кальция в крови снизилась до 2,3 ммоль/л [2,2; 2,35], в группе этот показатель варьировал от 1,4 до 2,55 ммоль/л. Данное снижение было статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Не было зарегистрировано ни одного случая, когда бы сохранялась гиперкальциемия после операции. Также было отдельно оценено значение, на которое снизилась концентрация кальция (разница между концентрацией кальция до операции и после нее). Средним (медиана) стало значение 0,6 ммоль/л [0,4; 0,9].

После проведенной операции медиана содержания паратгормона снизилась до значения 72,8 пг/мл [30; 113]. Концентрация паратгормона у пациентов после операции варьировала в пределах от 21 до 154 пг/мл. Данное снижение стало статистически значимым ( $p < 0,001$ ).

В отличие от концентрации кальция содержание паратгормона после операции у части пациентов осталось повышенным, что видно по дисперсии значений концентрации паратгормона после операции, при лабораторной норме содержания паратгормона <75 пг/мл. Концентрация паратгормона >75 пг/мл была отмечена у 9 пациентов (47,4%; ДИ 24,5–71,1%) из тех, у которых была известна концентрация паратгормона

после операции. Учитывая наличие больных с повышенной концентрацией паратгормона в послеоперационном периоде, мы также сочли целесообразным рассчитать значение, на которое снижалась концентрация паратгормона после операции. Этот показатель варьировал в широких пределах – от 33,5 до 2105 пг/мл, в среднем составив 143,9 пг/мл [89; 276].

Выраженность клинической симптоматики по сумме баллов опросника после операции варьировала от 0 до 6 баллов, медиана оценки снизилась до 2 баллов [1; 4] ( $p < 0,001$ ). В среднем суммарная балльная оценка симптомов снизилась на 2 балла [1; 3].

- Медиана оценки общесоматических симптомов после операции составила 1 балл [0; 1], а ее снижение, по сравнению с оценкой до лечения, – 1 балл [0; 1]. При сравнении общесоматических симптомов до и после операции выявлено статистически значимое улучшение ( $p < 0,001$ ).

- Медиана балльной оценки психосоматических симптомов после операции составила 1 балл [0; 2], а ее снижение, по сравнению с оценкой до операции, составило 1 балл [0; 1]. При сравнении психосоматических симптомов до и после операции выявлено статистически значимое улучшение ( $p < 0,001$ ).

- Медиана оценки висцеральных симптомов после операции составила 0 баллов [0; 1], а ее снижение, по сравнению с оценкой до операции, – 1 балл [0; 1]. При сравнении висцеральных симптомов до и после операции выявлено статистически значимое улучшение ( $p < 0,001$ ).

Суточная экскреция кальция с мочой после операции варьировала от 3,6 до 7,8 ммоль/сут, медиана по группе составила 5,4 ммоль/сут [4,1; 6,8]. Данное снижение было статистически значимым ( $p = 0,005$ ).

Образование новых конкрементов в сроки от 1 до 3 лет отмечено у 1 больного, и еще у 1 больного зафиксирован рост (увеличение размера по данным УЗИ) ранее имевшегося конкремента почки. Таким образом, у 2 пациентов (5,7%; ДИ 0,7–19,2%) после операции отмечено прогрессирование мочекаменной болезни.

## Дополнительные результаты исследования

В ходе исследования обнаружена прямая умеренно выраженная корреляция между концентрацией кальция и паратгормона в крови ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ; ДИ 0,26–0,63).

При сравнении выраженности клинических симптомов в группах больных ПГПТ с уролитиазом и без него обнаружено, что у больных ПГПТ с уролитиазом сумма баллов варьировала от 1 до 10 баллов, медиана составила 5 баллов [3; 7], в то время как у больных без уролитиаза сумма баллов составляла от 0 до 8 баллов, медиана составила 4 балла [3; 5]. Таким образом, у больных с уролитиазом клинические симптомы ПГПТ были выражены более ярко ( $p = 0,015$ ).

Сумма баллов у больных с уролитиазом после операции в среднем снижалась на 3 балла [2; 4]. У больных без уролитиаза медиана снижения суммы балльной оценки симптомов составила 2 балла [1; 3]. Таким образом, у больных ПГПТ с уролитиазом хирургическое лечение приносило больший клинический эффект ( $p = 0,007$ ).

Общесоматические симптомы у больных ПГПТ с уролитиазом были менее выражены, чем у больных без уролитиаза ( $p = 0,03$ ), меньшим было у них и значение, на которое снижалась сумма баллов оценки общесоматических симптомов после операции ( $p = 0,01$ ).

У больных с уролитиазом до операции сумма балльной оценки висцеральных симптомов составляла 2 балла [2; 3] и снижалась после операции в среднем на 1 балл [1; 2]. У больных без уролитиаза данный показатель равнялся 0 баллов [0; 1] и снижался в среднем на 0 баллов [0; 1]. У больных ПГПТ с уролитиазом висцеральные симптомы были более выражены, чем у больных без уролитиаза ( $p < 0,01$ ); также большим было у них значение, на которое снижалась сумма баллов висцеральных симптомов после операции ( $p < 0,01$ ).

Выраженность клинических симптомов умеренно положительно коррелировала с концентрацией кальция в крови до операции ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,001$ ; ДИ 0,19–0,57) и слабо отрицательно коррелировала с содержанием неорганического фосфора в крови ( $r = -0,25$ ;

$p = 0,03$ ; ДИ  $-0,45$ — $-0,02$ ). При этом значимой корреляции балльной оценки выраженности симптомов с концентрацией паратгормона в крови до операции обнаружено не было ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,12$ ).

Исходная концентрация кальция в крови статистически значимо коррелировала с выраженностью балльной оценки висцеральных симптомов ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ; ДИ  $0,38$ — $0,69$ ), слабо коррелировала с балльной оценкой выраженности психосоматических симптомов ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,03$ ; ДИ  $0,02$ — $0,44$ ) и не коррелировала с балльной оценкой общесоматических симптомов ( $r = 0,02$ ;  $p = 0,86$ ). Исходная концентрация кальция в крови также коррелировала со значением, на которое снижалась общая сумма баллов ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,02$ ; ДИ  $0,05$ — $0,48$ ) и сумма баллов оценки висцеральных симптомов ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,001$ ; ДИ  $0,25$ — $0,62$ ). Концентрация паратгормона до операции не коррелировала значимо ни с одной из групп симптомов.

Обратил на себя внимание тот факт, что возраст больных выраженно положительно коррелировал с суточной экскрецией кальция с мочой после операции у больных ПГПТ с уролитиазом ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,028$ ; ДИ  $0,10$ — $0,91$ ).

### Нежелательные явления

В ходе исследования не зарегистрированы.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

Результаты исследования продемонстрировали, что хирургическое удаление гиперфункционирующей околощитовидной железы у больных ПГПТ позволяет в большинстве случаев добиться нормализации показателей кальция и выраженного снижения уровня паратгормона крови, а также достичь клинического улучшения, в особенности в отношении висцеральных симптомов, являющихся более специфичными по отношению к гиперпаратиреозу. Селективная паратиреоидэктомия позволяет снизить риск камнеобразования у больных с уроли-

тиазом паратиреоидного происхождения за счет выраженного снижения суточной экскреции кальция с мочой после операции.

### Обсуждение основного результата исследования

До недавнего времени было принято считать, что первичный гиперпаратиреоз является нечастым заболеванием и проявляет себя главным образом проявлениями со стороны опорно-двигательной системы. Между тем исследованиями последних десятилетий была показана более широкая распространенность ПГПТ, который занимает третье место в структуре эндокринной патологии. В России показатели частоты ПГПТ существенно недооценены, диагноз устанавливают при наличии выраженных клинических симптомов, от начала болезни до момента установления диагноза проходит зачастую более 10 лет. Частота мягких форм ПГПТ, преобладающих в общей структуре заболевания, в России невелика [1].

В нашем исследовании бессимптомная форма ПГПТ выявлена у 11,4% больных. Данные показатели значительно ниже, чем приводимые в зарубежной литературе, согласно которым частота бессимптомного первичного гиперпаратиреоза составляет 50–82% [9], но соответствуют данным отечественных исследователей, которые сообщают о частоте бессимптомных форм от 4,3 до 20% [1, 10]. Объяснение этому кроется как в недостаточно эффективном амбулаторном скрининге гиперпаратиреоза, так и в дизайне нашего исследования, включавшего главным образом больных, госпитализированных в стационар для хирургического лечения ПГПТ.

Изолированная почечная форма выявлена в 27,3% случаев. В отношении данной частоты изучаемая популяция находится посередине между развивающимися странами (отсутствует широкий скрининг ПГПТ), где она достигает 40–70% [11], и западными странами, где она не превышает 15% [12]. Данная находка подчеркивает необходимость широкого скрининга гиперпаратиреоза, что позволяет снизить частоту развития почечного синдрома и, в частности, нефролитиаза. Частота уролитиаза среди больных

ПГПТ составила 32,4%. Полученный показатель несколько превышает данные литературы, согласно которым он составляет 15–25% [13].

Уровень кальция крови у больных ПГПТ в среднем составил 2,74 ммоль/л. Наши данные соответствуют литературным, согласно которым средний уровень кальция при ПГПТ составляет 2,7 ммоль/л [14]. Медиана концентрации паратгормона, установленная нами (206 пг/мл), значительно превышала литературные данные, свидетельствующие о средней концентрации паратгормона при ПГПТ в размере 106 пг/мл [14].

При анализе динамики лабораторных показателей после операции мы обнаружили, что показатели кальциемии достоверно снижаются до нормальных значений у всех оперированных пациентов с ПГПТ. Уровень паратгормона также статистически значимо снижался после операции. У 47% больных уровень паратгормона снизился более чем в 2 раза, но сохранялось умеренное его повышение. Следует отметить, что, несмотря на данный факт, у этой группы пациентов отмечена нормализация уровня кальция крови и клиническое улучшение по данным опросника.

Для объективной оценки динамики риска камнеобразования после оперативного лечения ПГПТ оценивали суточную экскрецию кальция с мочой, повышение которой большинство авторов считают главным фактором риска камнеобразования при ПГПТ [15]. Снижение потерь кальция с мочой является одной из целей хирургического лечения таких пациентов и должно существенно снизить риск дальнейшего камнеобразования. Другие метаболические факторы риска, такие как цитрат, оксалат, урат, рН и цитрат, по данным литературы, значимо не изменялись при уролитиазе, вызванном ПГПТ [16], и не изучались в данном исследовании. Полученные результаты показали уменьшение риска камнеобразования за счет значимого снижения суточной экскреции кальция с мочой. Эти результаты опровергают ранее опубликованные данные о том, что выраженность гиперкальциемии у таких больных не зависит от наличия гиперпаратиреоза [6].

У 2 пациенток после операции отмечено прогрессирование мочекаменной болезни. Лабораторные показатели, характеризующие гиперпаратиреоз (кальций и паратгормон крови), у данных пациенток пришли в норму. Суточная экскреция кальция с мочой у них изначально была в пределах нормы и претерпела незначительное снижение. У обеих пациенток с большой долей вероятности имеет место не уролитиаз паратиреоидной этиологии, а сочетание двух самостоятельных нозологий – первичного гиперпаратиреоза и мочекаменной болезни.

Ряд находок был обнаружен при анализе корреляций между анализированными показателями. Обнаруженная предсказуемая корреляция между уровнями кальция и паратгормона на практике наблюдается не всегда. Критические показатели кальция могут наблюдаться у больных с невысоким уровнем паратгормона, и, наоборот, при крайне высоком уровне паратгормона показатели кальциемии могут лишь незначительно превышать нормальные значения или вовсе быть нормальными.

Повышение концентрации кальция в крови сопровождается усилением выраженности симптомов, главным образом висцеральных, что подтверждает тезис о большей специфичности висцеральных симптомов по отношению к ПГПТ. В то же время дальнейшее повышение концентрации паратгормона, по всей видимости, приводит к снижению чувствительности тканевых рецепторов к паратгормону, а не к усилению клинических симптомов. Из этого можно сделать вывод, что в конечном итоге клиническая картина обусловлена гиперкальциемией и ее выраженностью, а не уровнем паратгормона.

При этом у больных с исходно более высокими значениями кальциемии хирургическое лечение оказывалось клинически более эффективным, в особенности в отношении висцеральных симптомов. Кальций крови сильнее снижался у пациентов с более высоким уровнем креатинина (что более характерно для почечной формы ПГПТ). Данная зависимость может свидетельствовать о большей эффективности (в отношении кальциемии) хирургического вмешательства среди больных с почечной формой ПГПТ.

В поддержку тезиса о необходимости своевременного хирургического лечения свидетельствует корреляция суточной экскреции кальция с мочой после операции с возрастом больных. Учитывая, что гиперкальциурия – основной фактор риска камнеобразования при ПГПТ, можно заключить, что у молодых пациентов с ПГПТ хирургическое лечение эффективнее в отношении снижения риска образования новых мочевого конкремента.

### Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести тот факт, что в исследование включались больные, поступавшие в стационар для хирургического лечения. Данные пациенты, как правило, имели выраженные клинические симптомы и биохимические сдвиги. Между тем есть основания предполагать наличие большой когорты больных ПГПТ с бессимптомной и нормокальцемической формами, включение которых могло бы изменить полученные результаты.

### Заключение

Удаление гиперфункционирующих околощитовидных желез представляет собой единственный радикальный способ лечения ПГПТ, эффективность которого составляет 92–98%. Хирургическое лечение ПГПТ позволяет снизить риск формирования мочевого конкремента и может полностью излечить пациента от уролитиаза, причиной которого гиперпаратиреоз выступает в 2–8% случаев. Полученные данные показали, что после хирургического лечения ПГПТ приходят в норму показатели кальциево-фосфорного обмена и уровень паратгормона крови. Снижается выраженность клинических симптомов, в особенности за счет висцеральных проявлений, что подчеркивает их большую специфичность по отношению к гиперпаратиреозу. Кроме того, значительно снижается суточная экскреция кальция с мочой, что существенно снижает риск камнеобразования, причем оперативное лечение оказывается эффективнее в ранние сроки. Эти находки подтверждают роль гиперпаратиреоза как причины уролитиаза и подчеркивают необходимость раннего выявления ПГПТ.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование проведено на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы (References)

1. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дис. ... д-ра мед. наук. – М.: 2011. [Mokrysheva NG. *Pervichnyy giperparatireoz. Epidemiologiya, klinika, sovremennyye principy diagnostiki i lecheniya* [dissertation]. Moscow; 2011. (In Russ.)]
2. Kuo LE, Wachtel H, Fraker D, Kelz R. Reoperative parathyroidectomy: who is at risk and what is the risk? *J Surg Res.* 2014;191(2):256-261. doi: 10.1016/j.jss.2014.05.073.
3. Cheng SP, Lee JJ, Liu TP, et al. Quality of life after surgery or surveillance for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(23):e931. doi: 10.1097/MD.0000000000000931.
4. Mollerup CL. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ.* 2002;325(7368):807-807. doi: 10.1136/bmj.325.7368.807.
5. Rodman JS, Mahler RJ. Kidney stones as a manifestation of hypercalcemic disorders. *Urol Clin North Am.* 2000;27(2):275-285. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70257-3.
6. Berger AD, Wu W, Eisner BH, et al. Patients with primary hyperparathyroidism – why do some form stones? *J Urol.* 2009;181(5):2141-2145. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.028.
7. Palmieri S, Eller-Vainicher C, Cairolì E, et al. Hypercalciuria may persist after successful parathyroid surgery and it is associated with parathyroid hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2734-2742. doi: 10.1210/jc.2014-4548.
8. Webb SM, Puig-Domingo M, Villabona C, et al. Development of a new tool for assessing health-related quality of life in patients with primary hyperparathyroidism. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:97. doi: 10.1186/1477-7525-11-97.
9. Usta A, Alhan E, Cinel A, et al. A 20-year study on 190 patients with primary hyperparathyroidism in a developing country: Turkey experience. *Int Surg.* 2015;100(4):648-655. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00094.1.
10. Рожинская Л.Я. Современные представления об этиологии, клинической картине, диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза. // Лечащий врач. – 2009. – №3. – С. 22–27. [Rozhinskaya LY. *Sovremennyye predstavleniya ob etiologii, klinicheskoy kartine, diagnostike i lechenii pervichnogo giperparatireoza.* *Lechaschiy vrach.* 2009;(3):22-27. (In Russ.)]
11. Gopal RA, Acharya SV, Bandgar T, et al. Clinical profile of primary hyperparathyroidism from western India: a single

- center experience. *J Postgrad Med.* 2010;56(2):79-84. doi: 10.4103/0022-3859.65279.
12. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, et al. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6):1093-1100. doi: 10.1530/EJE-12-0032.
13. Алаев Д.С., Котова И.В. Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе. // Альманах клинической медицины. – 2013. – №28. – С. 58–60. [Alaev DS, Kotova IV. Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism. *Almanac of clinical medicine.* 2013;(28):58-60. (In Russ.)]
14. Norman J, Goodman A, Politz D. Calcium, parathyroid hormone, and vitamin D in patients with primary hyperparathyroidism: normograms developed from 10,000 cases. *Endocr Pract.* 2011;17(3):384-394. doi: 10.4158/EP09346.OR.
15. Black CE, Berg RL, Urquhart AC. 24-hour urinary calcium in primary hyperparathyroidism. *Clin Med Res.* 2013;11(4):219-225. doi: 10.3121/cm.2013.1164.
16. Sorensen MD, Duh QY, Grogan RH, et al. Differences in metabolic urinary abnormalities in stone forming and nonstone forming patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2012;151(3):477-483. doi: 10.1016/j.surg.2011.07.039.

## Информация об авторах (Authors info)

**\*Рогозин Дмитрий Сергеевич**, ассистент кафедры [Dmitriy S. Rogozin, MD, assistant lecturer]; адрес: 454020, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 60 [address: 60, Vorovskogo street, 454020 Chelyabinsk, Russia]; тел.: +7 (351) 728-48-64; email: rogozin.dmi@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6199-2141>; eLibrary SPIN-код: 6403-5345.

**Сергийко Сергей Владимирович**, д.м.н., доцент [Sergey V. Sergiyko, MD, PhD, assistant professor]; email: ssv\_1964@mail.ru; e-library SPIN-код: 5558-1362; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6694-9030>

## Как цитировать (To cite this article)

Сергийко С.В., Рогозин Д.С. Результаты хирургического лечения больных первичным гиперпаратиреозом, сочетанным с уролитиазом: динамика клинических проявлений, лабораторных показателей и риска камнеобразования // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №4. – С. 191–200. doi: 10.14341/serg8800

Sergiyko SV, Rogozin DS. Effectiveness of surgical treatment of primary hyperparathyroidism with urolithiasis: correction of symptoms, laboratory parameters and stone-forming risk. *Endocrine Surgery.* 2017;11(4):191-200. doi: 10.14341/serg8800

**Рукопись получена:** 01.07.2017.

**Рукопись одобрена:** 14.02.2018.

**Received:** 01.07.2017.

**Accepted:** 14.02.2018.