

ного заболевания занимает длительное время, цель такого ВПЧ-исследования – диагностировать группу риска, в которой на следующем этапе возможно выявление заболевания. Более широкое использование обязательного цитологического скрининга у 100% женщин при профилактических осмотрах, а также у всех женщин, обращающихся в женскую консультацию, улучшит диагностику предраковых патологических изменений шейки матки. Такая диагностика необходима в ранней стадии заболевания, а далее следуют своевременная кольпоскопия, своевременное лечение еще в период предракового состояния. Проведенный цервикальный скрининг эффективно снижает заболеваемость раком шейки матки если он охватывает 100% населения и включает при необходимости активный вызов пациенток на обследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21.
2. Комплексная борьба с раком шейки матки: Краткое практическое руководство. – ВОЗ, 2010. – 278 с.
3. Минкина Г. Н. Цервикальный скрининг: меняем идеологию // Status praesens. – 2013. – № 4. – С. 83–87.
4. Роговская С. И., Липова Е. В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: Руководство для практикующих врачей. – 2014. – С. 52–71.
5. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н., Бебнева Т. Н. и др. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – С. 85–86.
6. Amant F., Van Calsteren K. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: Guidelines of an International consensus meeting // Int. j. gynecol. cancer. – 2009. – Vol. 19. – P. 1–12.
7. Arbyn M., Martin-Hirsch P., Buntinx F. et al. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: meta-analyses of The HPV test positivity rate // J. cell. mol. med. – 2009. – № 13. – P. 648–659.
8. Bigras G. et al. J of lowe genital tract diseas. – 2003. – Vol. 7 (3). – P. 168–174.
9. Bosch F. X., Sanjose S. de. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer: burden and assessment of causality // J. natl. cancer inst. monogr. – 2003. – P. 3–13.
10. Bowditch R. C., Clarke J. M., Baird P. J. Results of an australian trial using surepath liquid-based cervical cytology // Diagn. cytopathol. – 2012. – Vol. 40 (12). – P. 1093–1099.
11. Cuzick J., Arbyn M. et. al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries // Vaccine. – 2008. – № 26 (suppl. 10). – P. 29–41.
12. Sankaranarayanan R., Gaffikin L., Jacob M. et al. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia // Int. j. gynecol. obstet. – 2005. – № 89. – P. 4–12.
13. World health organization (WHO). Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. – Geneva: WHO, 2006.

Поступила 09.11.2015

В. Ю. МИХАЙЛИЧЕНКО, Н. Э. КАРАКУРСАКОВ, К. А. МИРОШНИК

АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРОГРАММНЫМ ДИАЛИЗОМ

Кафедра общей хирургии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»
Министерства образования и науки Российской Федерации,
Россия, Республика Крым, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7;
тел. +79788347248. E-mail: pancreas1978@mail.ru

Статья посвящена исследованию эффективности хирургических методов лечения вторичного гиперпаратиреоза, рефрактерного к терапии активными метаболитами витамина D, у пациентов с хронической болезнью почек 5-й степени, получающих лечение программным гемодиализом. В ряде случаев при оперативном лечении запущенной стадии вторичного гиперпаратиреоза мы не наблюдали снижения паратгормона, но пациенты четко отмечали исчезновение и/или уменьшение болей в костях и суставах, а также нормализацию кальций-fosфорного обмена. Мы придерживаемся хирургической тактики, заключающейся в удалении увеличенных паращитовидных желез с последующей консервативной терапией цинакальцетом, что позволяет избежать послеоперационного гипопаратиреоза, нормализовать уровень паратгормона и улучшить качество жизни больных.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, гемодиализ, хирургическое лечение.

V. Yu. MYKHAYLICHENKO, N. E. KARAKURSAKOV, K. A. MIROSHNIK

ASPECTS OF THE SURGICAL TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ARE ON DIALYSIS REPLACEMENT THERAPY PROGRAM

General surgery chair Medical academy named after S. I. Georgievskiy, the Federal state autonomous educational establishment of higher education «Crimean federal university named after V. I. Vernadsky»

*Ministry of education and science of the Russian Federation,
Russia, Republic of Crimea, 295006, Simferopol, Lenin boulevard, 5/7;
tel. +79788347248. E-mail: pancreas1978@mail.ru*

The article is devoted to study of efficacy of surgical methods of treatment of secondary hyperparathyroidism which is refractory to therapy using active metabolites of D vitamin in patients with stage V chronic renal disease receiving treatment with program hemodialysis. In some cases the surgical treatment of the advanced stage of secondary hyperparathyroidism, PTH reduction was not observed, but patients reported clearly the disappearance or reduction of the pain in the bones and joints and also the normalization of calcium phosphorus metabolism. We are adhere to surgical treatment method consisting in removing of enlarged parathyroid glands with further conservative therapy that helps to avoid postoperative hypoparathyroidism, normalize the levels of parathyroid hormone and improves the quality of life of patients.

Key words: hyperparathyroidism, hemodialysis, surgical treatment.

Значительные успехи в лечении вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) направлены на предотвращение прогрессирования заболевания или подавление активности околощитовидных желез с помощью активных метаболитов витамина D3, не исключают оперативного лечения. По статистическим данным, около 5% пациентов центров диализа нуждаются в паратиреоидэктомии. В литературе дискутируются показания к хирургическому лечению вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Так, в частности, Wissam Saliba et al. [5, 15] считают, что абсолютным показанием к хирургическому лечению данной патологии являются: экстракостная кальцификация, кальцифилаксия, разрушение костей, устойчивый к медикаментозной терапии кожный зуд, тяжелая гиперкальциемия, уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) выше 800 пг/мл. Инструментальное выявление значительно увеличенных околощитовидных желез (ОЩЖ) – более 1 см в любом сечении (рекомендации ERA/EDTA 2000) [1]. По данным некоторых авторов [11], показанием к паратиреоидэктомии являются: кальцифилаксия, желание пациента, медикаментозно не корригируемая гиперкальциемия, гиперкальциурия, ПТГ выше 800 пг/мл, остеопороз, гиперфосфатемия ($\text{calcium} \times \text{phosphorus} > 70$), боли в костях, кожный зуд, отложение кальция в сосудах. Tolga Özmen и соавт. [7, 13] считают, что показанием к хирургическому лечению гиперпаратиреоза являются медикаментозно устойчивые проявления ВГПТ, независимо от уровня ПТГ и кальциево-фосфорного обмена, появление таких осложнений, как

уровень ПТГ выше 800 пг/мл или резкое его повышение – более чем на 500 пг/мл, кальцифилаксия, анемия, не корригируемая медикаментозно, дилатационная кардиомиопатия, патологические переломы костей, костные кисты. В ряде случаев показанием к паратиреоидэктомии является парез голосового нерва за счет сдавления увеличенных парашитовидных желез [12].

После открытия кальций-чувствительного рецептора был создан новый класс препаратов для лечения ВГПТ — кальцимиметиков. С внедрением цинакальцета в клиническую практику стало возможным в некоторых случаях отказаться от проведения паратиреоидэктомии (ПТЭ). Однако данных об эффективности кальцимиметиков в обычной клинической практике недостаточно, особенно у пациентов, имеющих показания к паратиреоидэктомии.

В последнее время активно обсуждается эффективность применения цинакальцета, который является антипаратиреоидным препаратом, изначально применявшимся для лечения рака парашитовидных желез [6, 10]. Тем не менее, по данным японских и американских хирургов, считается, что гемипаратиреоидэктомия является более клинически и экономически эффективным препаратом, имеет смысл комбинации хирургического и медикаментозного лечения ВГПТ [6, 10, 16]. Ряд авторов [9] считают, что гемипаратиреоидэктомия является начальным этапом лечения запущенных форм гиперпаратиреоза с последующей коррекцией цинакальцетом. Таким образом, в литературе идут постоянные дискуссии, касающиеся хирургического и медикаментозно-

го лечения вторичного гиперпаратиреоза, четко установлены абсолютные показания к хирургическому лечению, обсуждаются возможности и рациональность их комбинации с применением медикаментозной терапии [3, 4, 8, 14]. Помимо прочего цинакальцет рекомендуется применять после рецидива хирургического лечения или когда по различным причинам паратиреоидэктомия невыполнима [2].

Цель исследования — изучить эффективность хирургических методов лечения вторичного гиперпаратиреоза, рефрактерного к терапии активными метаболитами витамина D, у пациентов с ХБП 5-й степени, получающих лечение программным гемодиализом.

Материалы и методы исследования

В отделении хирургии ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ № 7» оперативному лечению было подвергнуто 18 больных, длительность ХПН у которых составляла от 1 до 9 лет, а продолжительность лечения гемодиализом — от 12 до 74 месяцев.

Показанием к оперативному лечению считали: рентгенологическую картину фибростеоклазии, возможно в сочетании с остеомаляцией, резистентной к лечению витамином D3;

гиперкальциемию выше 2,6 ммоль/л;

нарастание активности щелочной фосфатазы;

повышенный продукт Ca x P в сочетании с эктопической кальцификацией;

прогрессирование клинических симптомов вторичного гиперпаратиреоза (боли в костях и суставах) при повышении уровня паратормона свыше 800 пмоль/л;

упорный кожный зуд в сочетании с гиперкальциемией и (или) гиперпаратиреоидинемией выше 600 пмоль/л.

В исследование включены пациенты с показателем ПТГ 1460 ± 520 пг/мл, кальций общий — $2,2 \pm 0,5$ ммоль/л, фосфор — $2,1 \pm 0,3$ ммоль/л, коэффициент Ca*P — $5,9 \pm 0,4$ ммоль 2 /л 2 .

У 12 пациентов с ВГПТ с показаниями к паратиреоидэктомии проведена оценка чувствительности и специфичности дооперационных методов диагностики — УЗИ и сцинтиграфии в визуализации околощитовидных желез.

Уровень боли (рисунок) оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

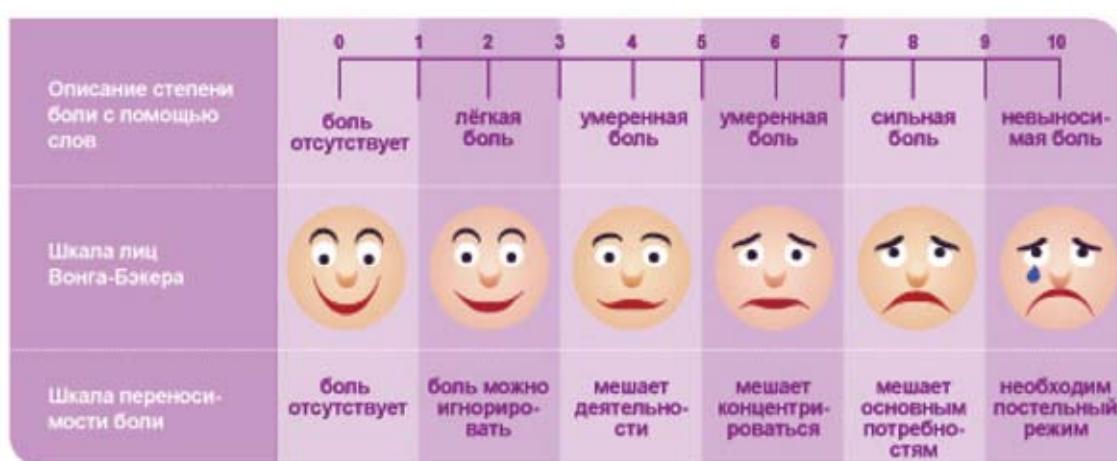
При УЗИ и сцинтиграфии области шеи 4 патологически измененных паращитовидных желез было обнаружено у 5 больных (27,8%), 3 — у 3 пациентов (16,7%), 2 железы — у 10 пациентов (55,5%).

Тотальная паратиреоидэктомия произведена 5 больным (1-я группа), удаление 3 паращитовидных желез — 4, а в 7 случаях объем операции был ограничен удалением 2 измененных паращитовидных желез (2-я группа). Эффективность оперативного лечения оценивалась через 1 неделю, 1 месяц, 6 месяцев после оперативного лечения по результатам клинических, биохимических исследований. Причем в 1-й и 2-й группах нами применялось только оперативное лечение, во 2-й — оперативное лечение и с первого послеоперационного дня назначали мимпару в дозе 60 мг в сутки.

Результаты и их обсуждение

Следует отметить, что у всех больных после оперативного лечения отмечалось значимое уменьшение костно-мышечной боли: в среднем с 7,9 балла до 4,1 балла. У 2 больных отмечалось полное исчезновение боли, а еще 5 пациентов отмечали уменьшение болевого компонента до уровня «боль можно игнорировать». Кроме этого прием НПВС больными, отмечавшими до операции «сильную» и «нестерпимую» боль, снизился в среднем в 2,3 раза, а уровень боли перешел в группу «умеренная боль».

После выполнения паратиреоидэктомии у пациентов были достигнуты следующие показатели: ПТГ — 370 ± 240 пг/мл, кальций общий — $1,65 \pm 0,8$ ммоль/л, фосфор — $1,42 \pm 0,4$ ммоль/л, коэффициент Ca*P — $2,5 \pm 0,6$ ммоль 2 /л 2 .



Визуальная аналоговая школа боли (F. Gaston-Johansson, M. Albert, E. Fagan et al., 1990)

В 1-й группе рецидив гиперпаратиреоза отмечен у 1 пациента (несмотря на то что наличие 4 желез было подтверждено гистологически). Во 2-й группе персистирование заболевания наблюдалось у 2 больных, но у всех больных, имевших резистентную к витамину D3 остеомаляцию, зарегистрирована положительная динамика с заметным приростом костной минеральной массы. В 3-й группе рецидив гиперпаратиреоза, несмотря на прием цинакальцета, отмечался у 2 больных, что потребовало увеличения дозы препарата без эффекта у 1 больного.

Анализ зависимости частоты рецидива от объема проведенной ПТЭ:

- после тотальной ПТЭ – у 1 (20%) из 5 пациентов через 6 месяцев;
- после удаления 3 ОЩЖ – у 3 (66,7%) из 3 через 6 месяцев;
- после удаления 2 ОЩЖ – у 2 (20%) из 10 больных через 6 месяцев.

Высокая частота и ранний рецидив (у 63,6%; в среднем через 6 мес.) связаны с недостаточным объемом операции (удаление менее 4 желез) в сравнении с тотальной ПТЭ (у 20%).

Послеоперационный стойкий гипопаратиреоз с уровнем иПТГ < 100 пг/мл за период наблюдения был диагностирован у 1 (6,25%) пациента из 1-й группы и 2 пациентов из 3-й группы, что потребовало во втором случае снизить или отменить дозу мимпары и, так как данное состояние сопровождалось выраженной гипокальциемией, значительно увеличить дозу применяемого кальция.

При гистологическом исследовании удаленных желез в 75% случаев выявлена гиперплазия из главных клеток, в 25% – аденоматозные изменения. В последнем случае отмечалась положительная корреляция с уровнем паратормона и активностью щелочной фосфатазы.

Послеоперационная гипокальциемия продолжительностью от 1 до 24 недель имеет отрицательную корреляцию с активностью щелочной фосфатазы до операции. Чаще встречалась при аденоматозных изменениях ОЩЖ (77%), чем при их гиперплазии (37%).

Несмотря на высокую частоту персистенции и рецидивов ВГПТ, в целом ПТЭ положительно влияет на показатели фосфорно-кальциевого обмена, значимо снижая уровни иПТГ, Са_{общ}, [Ca]•[P]. В нашем исследовании отмечалось снижение кальций-фосфорного отношения в среднем с 6,1 до 3,17 в течение 6 месяцев наблюдения.

Чувствительность УЗИ и сцинтиграфии, вычисленная по количеству обнаруженных визуализирующими методами и удаленных ОЩЖ, составила 93,75% и 43,75% соответственно. При сочетании двух методов визуализации чувствительность выросла незначительно — до 97%. В нашем исследовании не было ложноположи-

тельных результатов, следовательно, специфичность каждого метода составила 100%.

Учитывая первые результаты, полученные нами при хирургическом лечении вторичного гиперпаратиреоза, мы используем комплексное лечение в виде удаления увеличенных (гиперплазированных или аденомы) парашитовидных желез с последующим применением цинакальцета, что позволяет избежать послеоперационных осложнений в виде гипопаратиреоза и гипокальциемии, но, тем не менее, добиться нормализации показателей ПТГ. Следует отметить, что, естественно, наличие аденомы и гиперкальциемии является признаками третичного гиперпаратиреоза, но существуют переходящие формы вторичного в третичный, когда нельзя четко сказать, какой вид гиперпаратиреоза уже существует у пациента, именно эта группа является проблематичной в плане лечения. На наш взгляд, удаление гиперплазированных и аденоматозно-измененных парашитовидных желез, без удаления или резекции неизмененных, является наиболее физиологическим методом коррекции вторичного гиперпаратиреоза. В комплексе с применением цинакальцета данный вариант оперативного метода лечения ВГПТ позволяет достоверно снизить показатели фосфорно-кальциевого обмена.

Таким образом, паратиреоидэктомия является эффективным методом коррекции вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью. В ряде случаев при оперативном лечении запущенной стадии вторичного гиперпаратиреоза мы не наблюдали снижения паратормона, но пациенты четко отмечали исчезновение и/или уменьшение болей в костях и суставах, а также нормализацию кальций-фосфорного обмена. Мы придерживаемся хирургической тактики, заключающейся в удалении увеличенных парашитовидных желез с последующей консервативной терапией цинакальцетом, что позволяет избежать послеоперационного гипопаратиреоза и улучшить качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самохвалова Н. А., Романчишен А. Ф., Герасимчук Р. П. и др. Вторичный гиперпаратиреоз: частота, клинические проявления, лечение // Вестник хирургии. – 2007. – № 5. – С. 78–81.
2. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA117/chapter/1-Guidance>
3. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // Am. j. kidney. dis. – 2003. – Vol. 42. Suppl. 3. – P. 1–201.
4. Kazuo I., Reiki I. Tc-99m-MIBI scintigraphy for recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autograft // Annals of nuclear medicine. – 2003. – Vol. 17. № 4. – P. 315–320.
5. Kostakis A., Vaiopoulos G., Kostantopoulos K. et al. Parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure // Int. surg. – 1997. – Vol. 82. – P. 85–86.

6. Lomonte C., Antonelli M., Losurdo N. et al. Cinacalcet is effective in relapses of secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy // *Nephrol. dial. transplant.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2056–2062.
7. National kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am. j. kidney. dis.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1–202.
8. Schneider R., Kolios G., Koch B. M. et al. An economic comparison of surgical and medical therapy in patients with secondary hyperparathyroidism – the German perspective // *Surgery.* – 2010. – Vol. 148. – P. 1091–1099.
9. Shen W. T., Kebebew E., Suh I. et al. Two hundred and two consecutive operations for secondary hyperparathyroidism: has medical management changed the profiles of patients requiring parathyroidectomy? // *Surgery.* – 2009. – Vol. 146. № 2. – P. 296–299.
10. Silverberg S. J., Rubin M. R., Faiman C. et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma // *J. clin. endocrinol. metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 3803–3808.
11. Susan C. Pitt, Rebecca S. Sippel, Herbert Chen. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art
- surgical management // *Surg. clin. north. am.* – 2009. – Vol. 89. № 5. – P. 1227–1239.
12. Thomas W. T. Ho, Todd P. McMullen. Secondary hyperparathyroidism presenting with vocal cord paralysis // *World journal of endocrine surgery.* – 2011. – № 3. – P. 122–124.
13. Tolga Özmen, Manuk Manukyan, Semiha Şen et al. Is three-gland-or-less parathyroidectomy a clinical failure for secondary hyperparathyroidism? // *Turkish journal of surgery.* – 2014. – Cilt30. – Sayı4. – Sayfa: 201–206 / DOI: 10. 5152/UCD. 2014. 2154.
14. Tominaga Y., Matsuoka S., Uno N., Sato T. Parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the era of calcimimetics // *Ther. apher. dial.* – 2008. – Vol. 12. Suppl. 1. – P. 21–26.
15. Wissam Saliba, Boutros El-Haddad. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment // *JABFM.* – September-october. 2009. – Vol. 22. № 5. – P. 574–581.
16. Yoshihiro tominaga current status of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in Japan // *NDT.* – 2008. – Vol. 1. Suppl. 3. – P. 35–38.

Поступила 14.01.2016

A. Ю. МУРАТОВА¹, Т. П. БОНДАРЬ¹, А. Х. КАДЕ², А. А. ВЛАСОВ¹

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ПОЛИМОРФИЗМЕ А2 ГЕНА ГЛИКОПРОТЕИНА РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ IIb/IIIa

¹ Кафедра медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации Института живых систем ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», Россия, 355000, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1, корпус 3;
тел. +79624549042. E-mail: anna.murato@yandex.ru;

² кафедра общей и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Кубанский медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;
тел. +79882420477. E-mail: akh_kade@mail.ru

Изучена роль полиморфизма А2 гена гликопротеина рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa в развитии системной эндотелиальной дисфункции у беременных женщин. У пациенток с полиморфизмом А2 отмечаются повышение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, увеличение выработки провоспалительных цитокинов, усиление свободнорадикальных реакций, снижение антиоксидантной активности. Особенно это выражено в группе женщин, имеющих полиморфизм Р1^{A2}/Р1^{A2}.

Ключевые слова: тромбофилия, дисфункция эндотелия, полиморфизм генов.

A. Y. MURATOVA¹, T. P. BONDAR¹, A. H. KADE², A. A. VLASOV¹

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH THE A2 GENE POLYMORPHISM OF PLATELET GLYCOPROTEIN RECEPTORS IIb / IIIa

¹Department of medical biochemistry, clinical laboratory diagnostics and pharmacy living systems Institute FGAOU VPO «North Caucasian federal university», Russia, 355000, Stavropol, str. Pushkin 1, block 3;
tel. +79624549042. E-mail: anna.murato@yandex.ru;