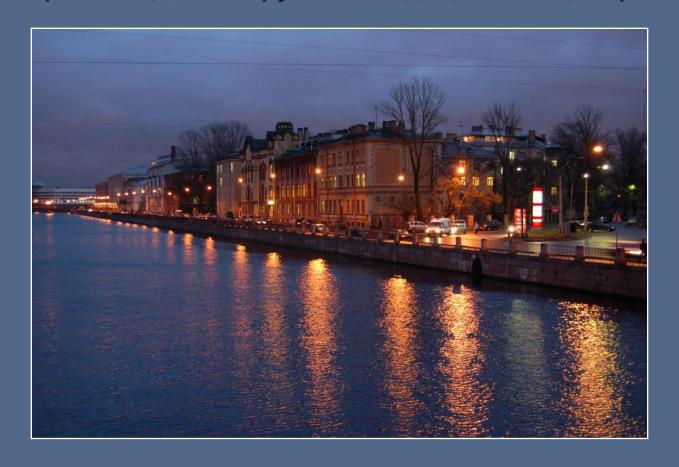
### ФГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр Росздрава»



Северо-Западный региональный эндокринологический центр Северо-Западный региональный центр по лечению гиперпаратиреоза

# Современные принципы диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза

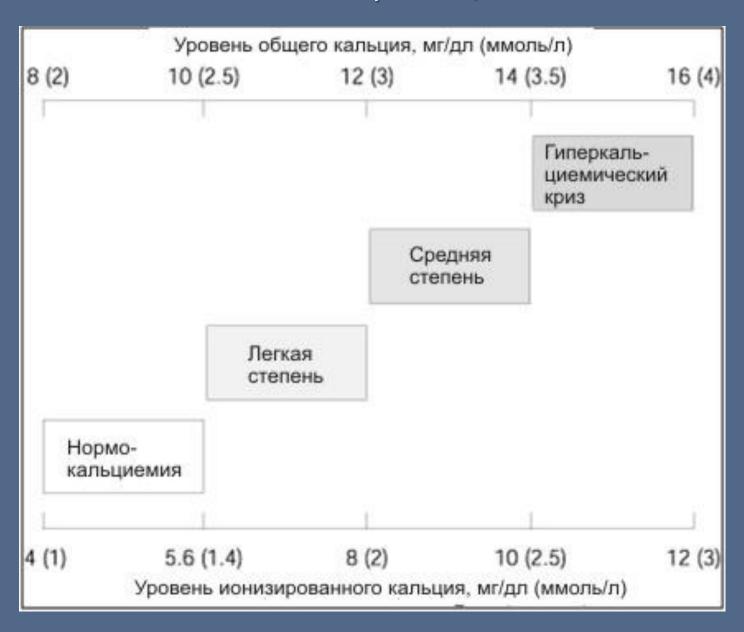
Слепцов И.В.

# Общие вопросы

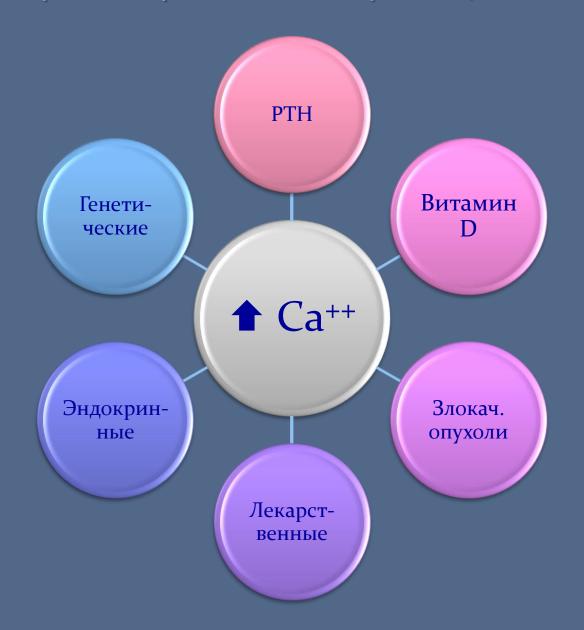
# Управление обменом кальция

Гормон	Эффект	Кость	Кишечник	Почки
ПТГ	↑ Ca ↓ Po4	Повышает активность остеокластов	Непрямой эффект (через витамин D)	Са - реабсорбция Ро4 - экскреция
Витамин D3	↑ Ca ↑ Po4	Нет прямого эффекта	↑ Са ↑ Ро4 абсорбция	Нет прямого эффекта
Кальци- тонин	↓ Ca ↓ Po4	Угнетение активности остеокластов	Нет прямого эффекта	Са & Ро4 экскреция

### Степени гиперкальциемии



# Причины развития гиперкальциемии



# Околощитовидные железы

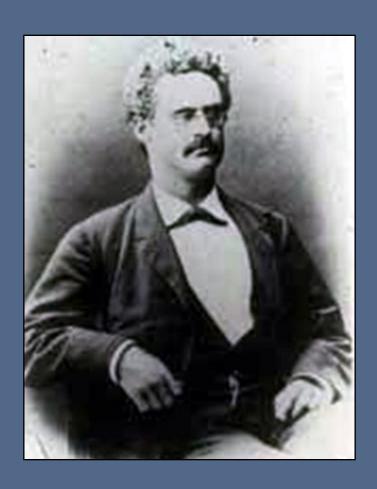
# Открытие околощитовидных желез





В 1850 году Richard Owen описал околощитовидные железы при аутопсии индийского носорога, умершего в зоопарке Лондона

## Открытие околощитовидных желез



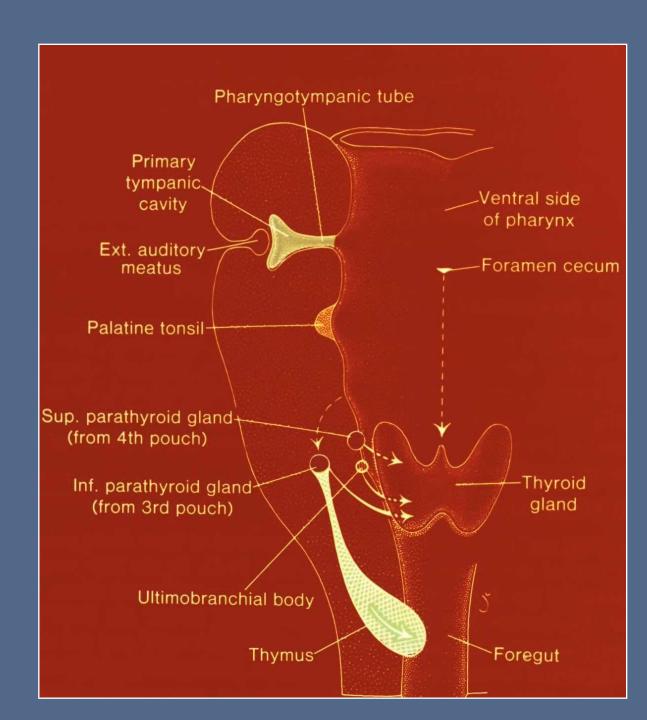
30 годами позднее, в 1880-м году, студент медицинского факультета из г. Уппсала, Ivar Sandstrom, описал околощитовидные железы у человека

В 1925 году, в Вене, Felix Mandl успешно удалил аденому околощитовидной железы у пациента с фиброзным остеитом

### Закладка ОЩЖ

Верхние ОЩЖ – из IV жаберной дуги

Нижние ОЩЖ – из III жаберной дуги, мигрируют вместе с тимусом



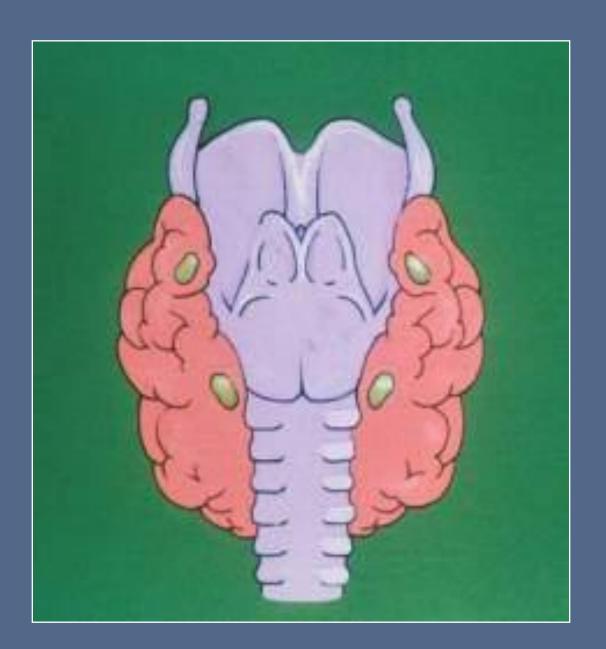
# Количество ОЩЖ

Обычно – 4 железы

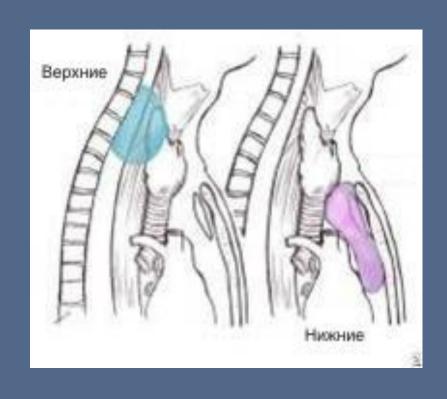
2-3 железы – у 10%

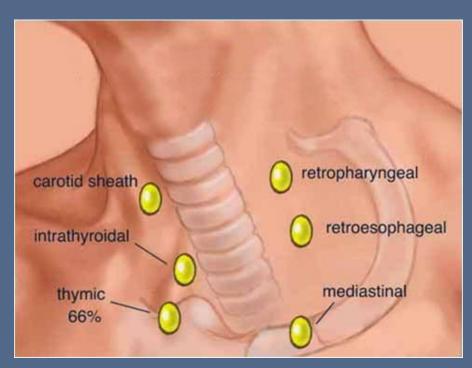
5 желез – у 5,2%

6 желез – у 0,2%

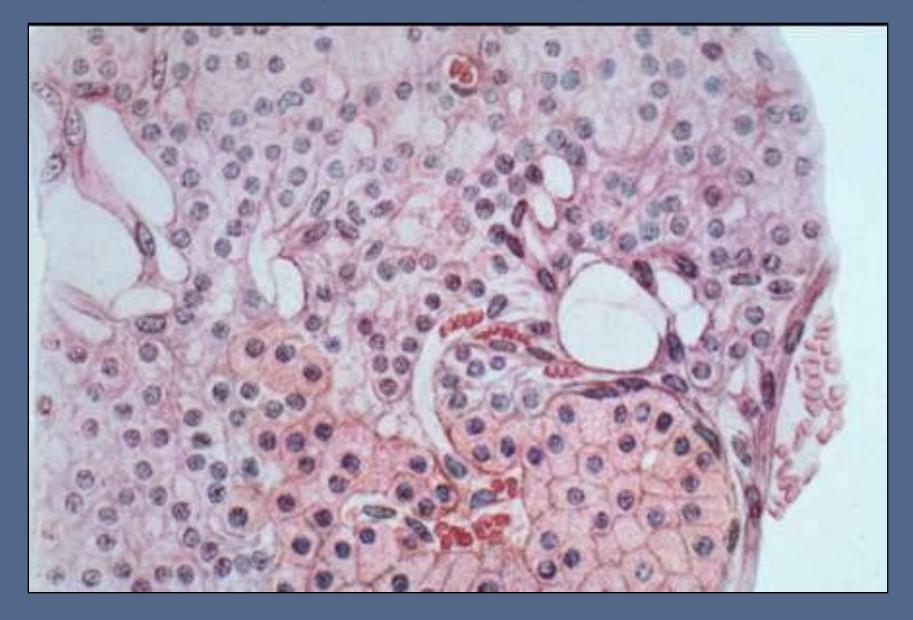


### Нетипичные места расположения ОЩЖ





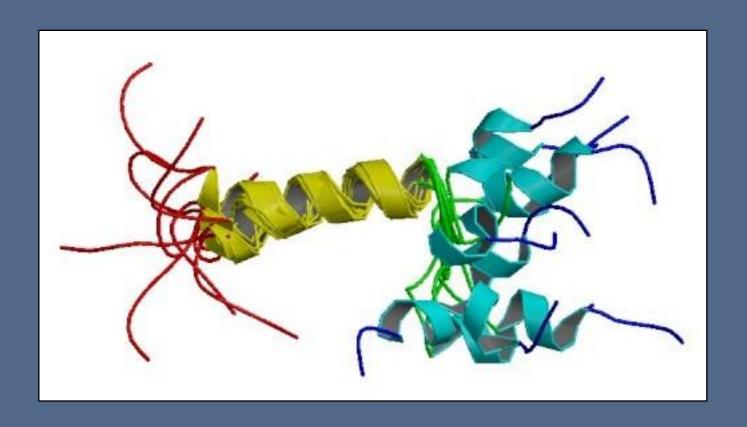
# Строение ткани ОЩЖ



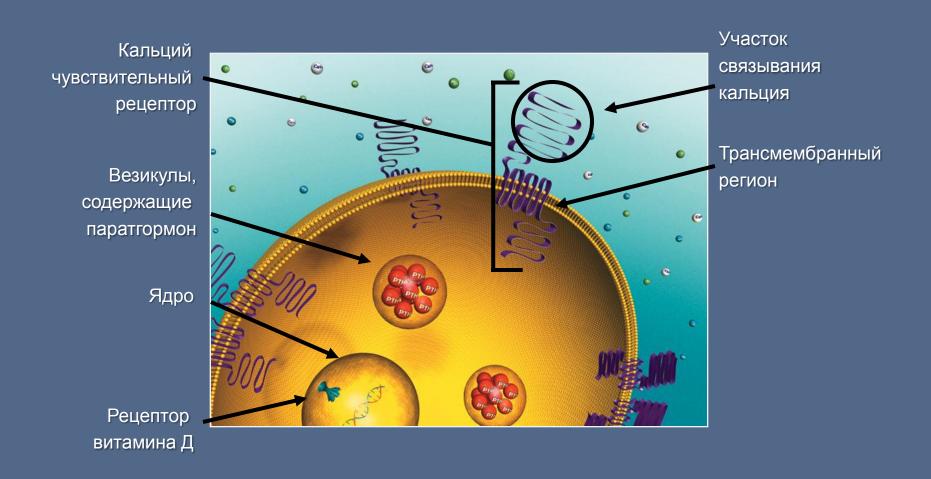
### Паратгормон

ПТГ (1-84)- активный гормон, который хранится и секретируется главными клетками паращитовидных желез

ПТГ 1-84 — молекула, идентифицируемая в коммерческих количественных анализах ПТГ

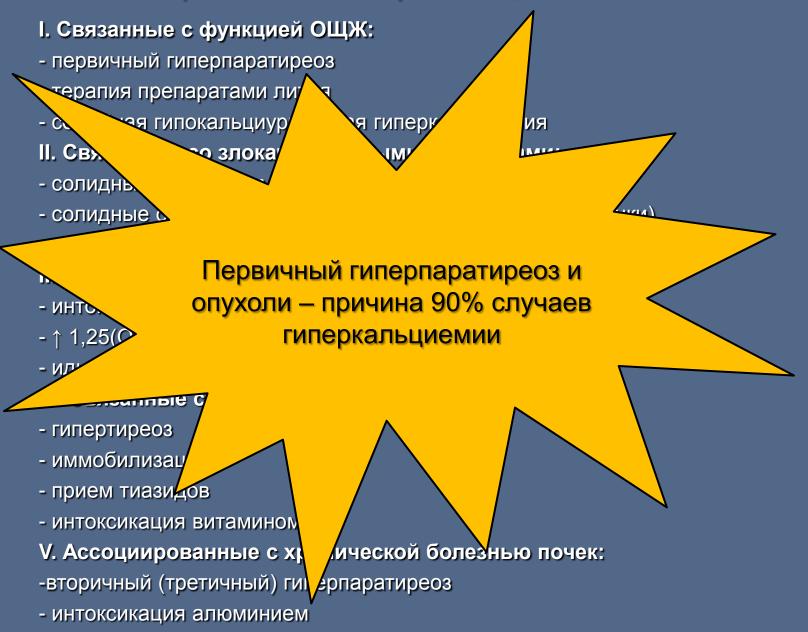


# Регуляция уровня паратгормона в клетках околощитовидных желез



# Первичный гиперпаратиреоз

# Причины гиперкальциемии



# Первичный гиперпаратиреоз

#### Распространенность:

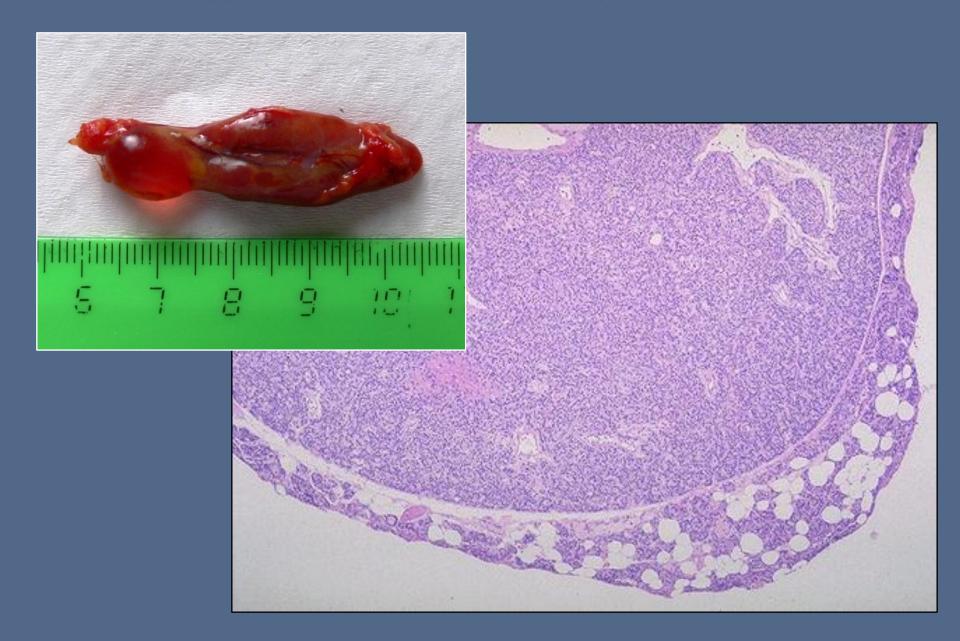
- 1 случай на 1000 мужчин
- 1 случай на 300-500 женщин
- частота повышается после 40 лет
- у женщин пик в возрасте 55 лет

>80% случаев вызываются солитарной аденомой ОЩЖ Около 10% случаев вызываются т.н. «двойной» аденомой

#### Причины заболевания

- ✓ повышенная или неадекватно увеличенная секреция ПТГ при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция
- ✓ сниженная чувствительность клеток ОЩЖ к кальцию, обусловленна уменьшением количества функциональных Са-чувствительных рецепторов и/или увеличением массы паратиреоидных клеток

# Аденома околощитовидной железы



# Формы и течение первичного гиперпаратиреоза

- Асимптомная форма
- «Мягкая» форма остеопения, остеопороз без переломов, неспецифические симптомы
- Манифестные формы: костная, висцеральная, смешанная

# Первичный гиперпаратиреоз – клинические проявления



гипертония



нефролитиаз



изменения ПСИХИКИ



остеодистрофия



поражение ЖКТ

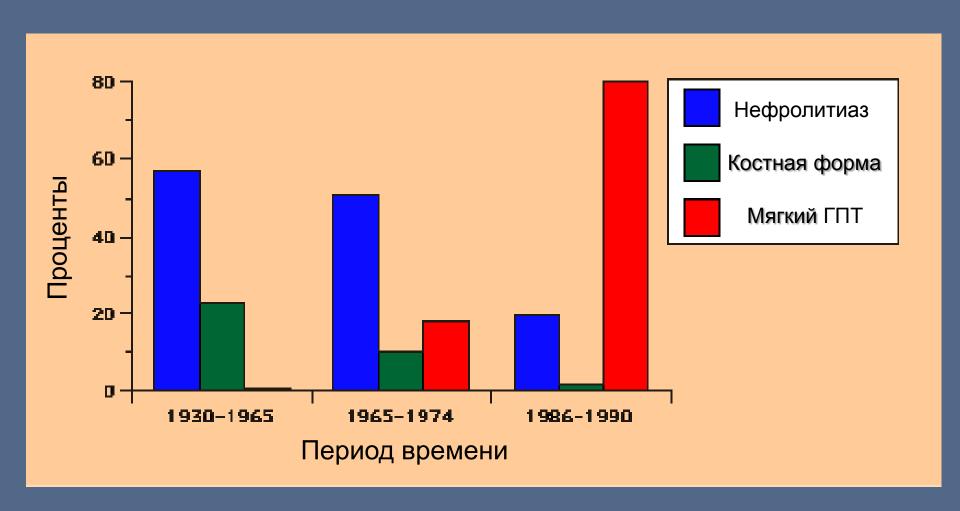


миопатия



инсипидарный синдром

# Первичный гиперпаратиреоз — эволюция клинических проявлений



### Первичный гиперпаратиреоз – клинические проявления

#### Симптомы:

- osteitis fibrosa cystica (паратиреоидная остеодистрофия)
- нефролитиаз
- патологические переломы
- нервно-мышечные симптомы
- гиперпаратиреодный криз
- язвенная болезнь

#### Бессимптомное течение:

- утомляемость
- мышечная слабость
- депрессия
- жажда
- полиурия
- запоры





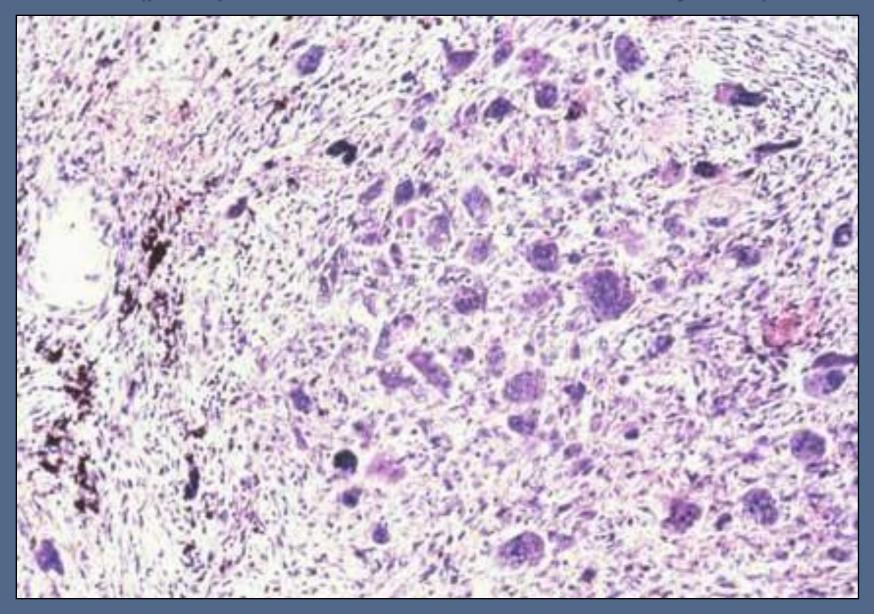
Паратиреоидная остеодистрофия (историческое изображение)



# Рентгенография плечевой кости



# «Коричневая» опухоль (репаративная гиганто-клеточная опухоль)



# Пабораторная диагностика первичного гиперпаратиреоза

# Диагностический минимум

- уровень ПТГ, электролитов, креатитина
- суточное выведение кальция с мочой
- остеоденситометрия
- УЗИ шеи
- при лабораторных признаках гиперпаратиреоза сцинтиграфия

# Лабораторные признаки гиперпаратиреоза

- гиперкальциемия: в норме содержание общего кальция в крови 2.25-2.75 ммоль/л, ионизированной фракции 1.03-1.29 ммоль/л
- гиперкальциурия (более 10 ммоль/сут, или 400 мг/сут)
- гипофосфатемия (менее 0.7 ммоль/л)
- повышение уровня ПТГ (более 76 пг/мл)
- повышение активности щелочной фосфатазы в крови (в 1.5-5 раз)
- повышение уровней костных маркеров



доверие к лаборатории – важнейшее условие успешной лабораторной диагностики...

# Визуализация пораженных околощитовидных желез



# Расположение аденом ОЩЖ

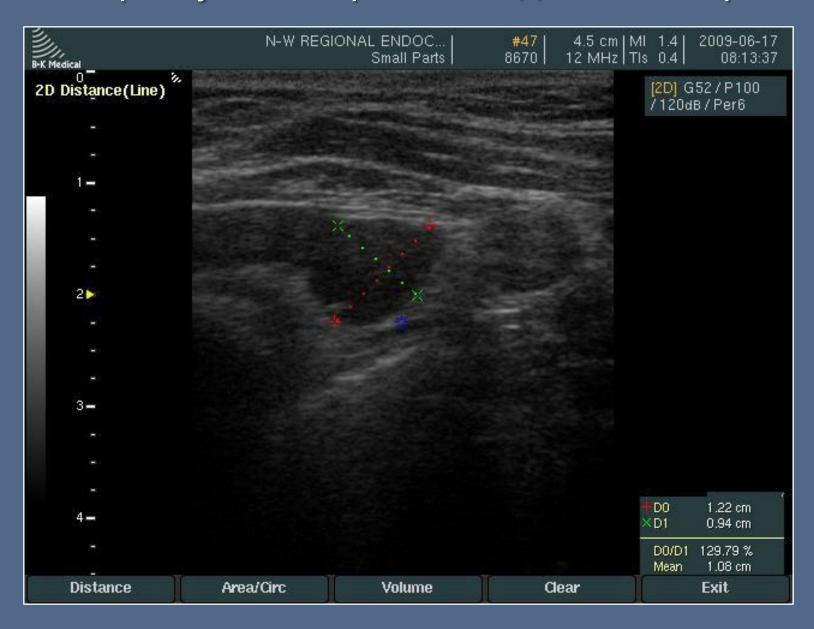
Нижние железы – 75%

Верхние – 15%

Аномально расположенные – 10%:

- медиастинальные 70%
- интратиреоидные 20%





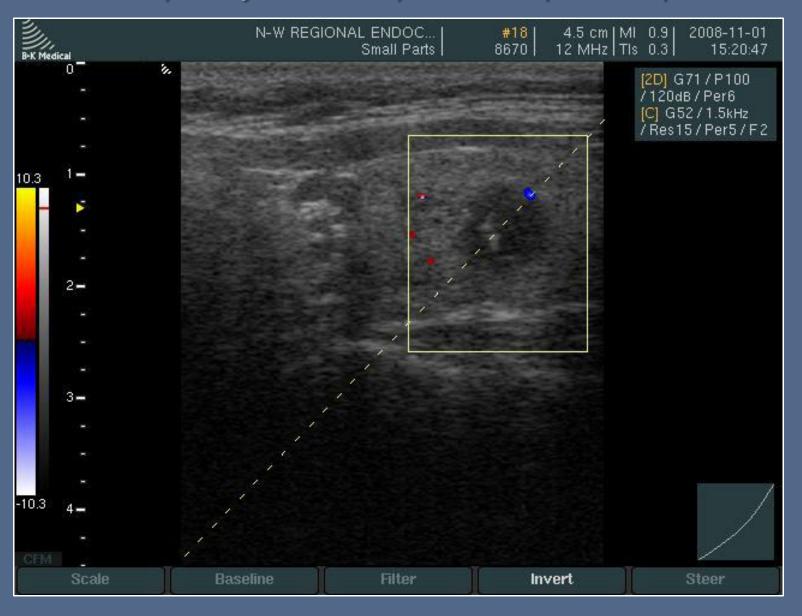




## Ультразвуковые признаки аденомы ОЩЖ



## Ультразвуковые признаки рака ЩЖ



## Пункция ОЩЖ





Дата: 29.10.09

Цитологическое исследование и результаты определения уровня ПТГ в пунктате

Ф.И.О.:

Дата рождения: 16.03.1955

#### Результаты УЗИ и тонкоигольной биопсии

#### Левая доля:

– узел размером до 13 мм, изоэхогенный, четкие контуры, тонкий halo, кровоток перинодулярный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Цитологическая картина фолликулярной опухоли

Врач УЗИ-диагностики: Успенская А. А. Врач-хирург: Тимофеева Н.И. Врач-морфолог: Воробьев С.Л.

#### ЗАО Северо Западный Центр доказательной медицины

г. Санкт-Петербург, ул. О.Дундича д.8/2. Телефоны (812) 324-66-91, 776-87-15, 974-36-23

Лицензия N 99-01-003265 от 8 декабря 2005 года Код в реестре международного контроля качества RIQAS 80580 Код в реестре внешнего контроля качества ФСВОК 10914

Дата рождения: 01.04.1959. Адрес: РФ Мурманск ул.Мира 10-7

Направил: Федотов Ю.Н. 29/10/2009. Паратгормон

Индивидуальный номер:4535729. Штрихкод:F19953751

N	Наименование теста	Результат	Норма
	Паратгормон, пмоль/л (анализатор	4300	1.83 - 7.73
	Liaison)		

Комментарий:

Пунктат.

Автор комментария: Гринжола Е Н

Выполнили: 14/10/2009 Гринжола Е.Н. Авторизация: Гринжола Е.Н.



## Сцинтиграфия ОЩЖ

- 99mTc 2-метил-изобутил-изонитрил (Tc-sestemibi)
- Российский аналог технетрил
- С 1984 года используется для проведения сцинтиграфии миокарда
- Значимость для локализации ОЩЖ была установлена в 1989 году (Coakley et al., Nucl Med Commun., 1989 "99Tcm Sestamibi--- A New Agent for Parathyroid Imaging")
- Концентрируется в тканях, богатых митохондриями:
  - сердце
  - слюнные железы
  - щитовидная железа
  - околощитовидные железы

## Сцинтиграфия ОЩЖ

- Чувствительность зависит от:
  - массы аденомы
  - уровня паратгормона
  - количества оксифильных клеток в аденоме (более 20% оксифильных клеток в препарате повышает вероятность получения положительного результата сканирования в 4 раза)
  - расположения аденомы (аденомы верхних ОЩЖ регистрируются хуже)
  - наличия узлов в щитовидной железе
- В 1998 году метаанализ результатов диагностики у 784 пациентов с первичным гиперпаратиреозом с использованием сцинтиграфии:
  - чувствительность 91%
  - специфичность 99%

## Виды сцинтиграфии ОЩЖ

### • Двухфазная

Используется один изотоп – технетрил. Оценка результатов производится на разных стадиях накопления изотопа

### • Двухизотопная

Используется раздельное сканирование с применением двух изотопов. На первом этапе производится сканирование щитовидной железы с технецием или йодом-123. На втором этапе – сканирование ОЩЖ с технетрилом. Затем производится компьютерная субтракция изображений.

## Сцинтиграфия ОЩЖ

• Преимущества

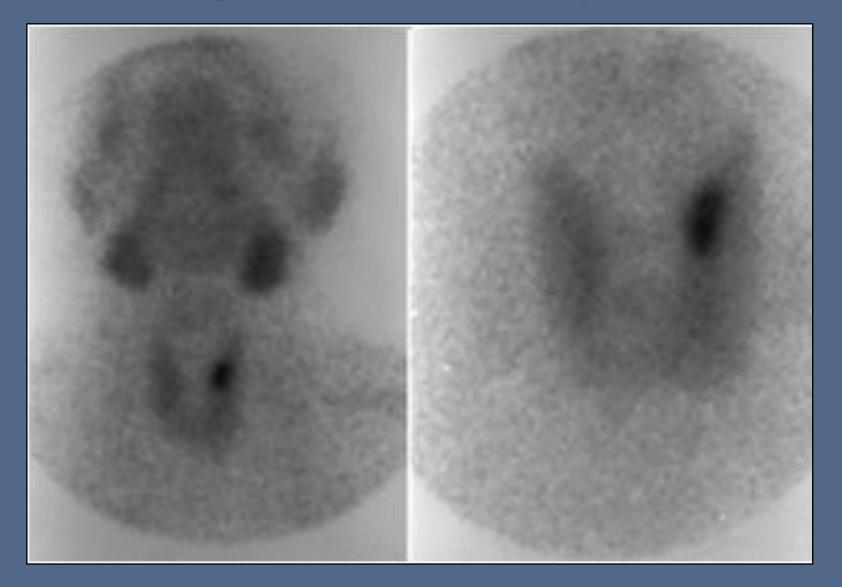
#### Быстрое проведение

- Безопасность
- Надежность
  - идентифицирует 90% солитарных аденом (чувствительность)
  - 98% выявленных аденом являются причиной развития ГПТ (специфичность)
- Выявляет эктопированные железы

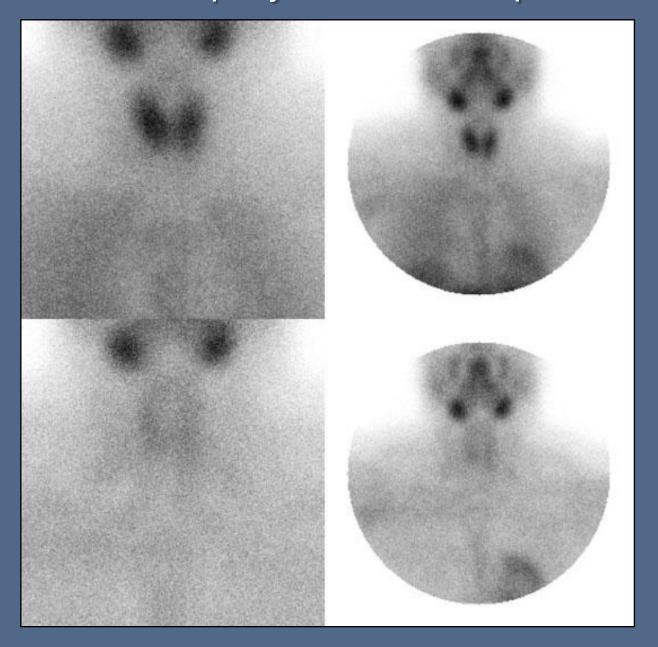
### • Недостатки

- «Пропускает» двойные аденомы (17%)
- «Пропускает» гиперплазированные железы
  - Не дает результатов в случае <u>гиперпла</u>зии всех 4-х желез

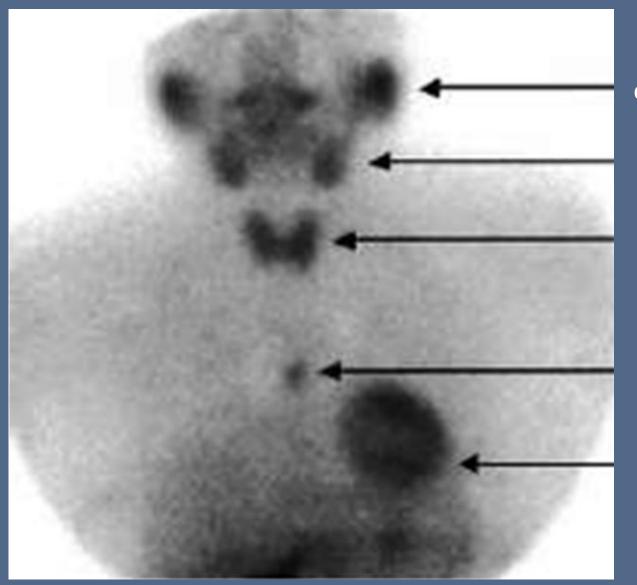
## Признаки аденомы ОЩЖ по результатам двухфазной сцинтиграфии



## Негативные результаты сканирования



## Медиастинальная аденома ОЩЖ



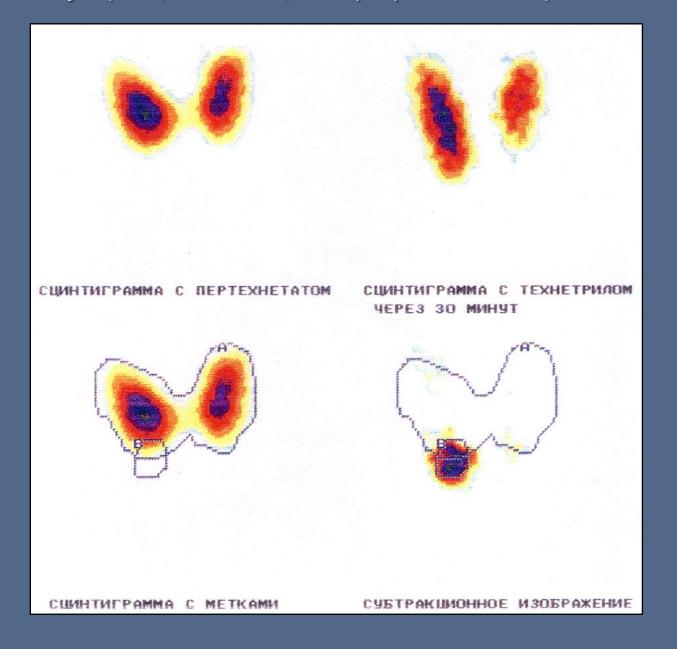
околоушная железа

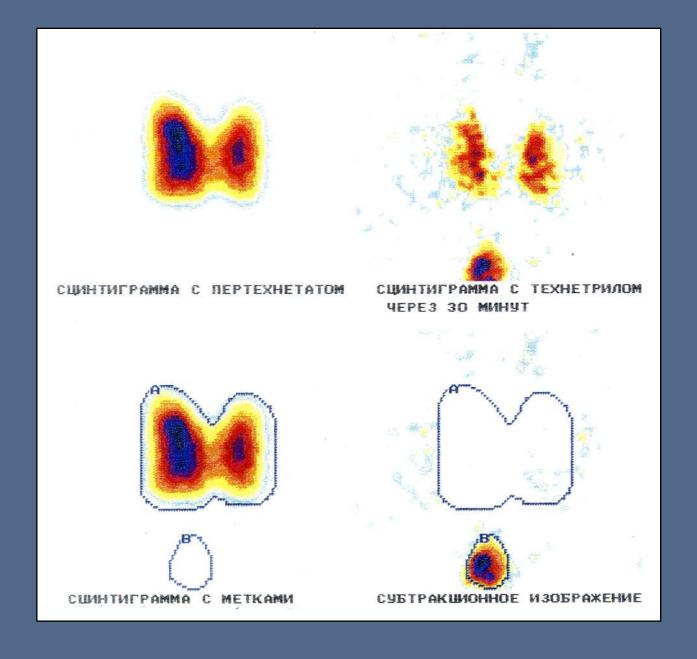
подчелюстная железа

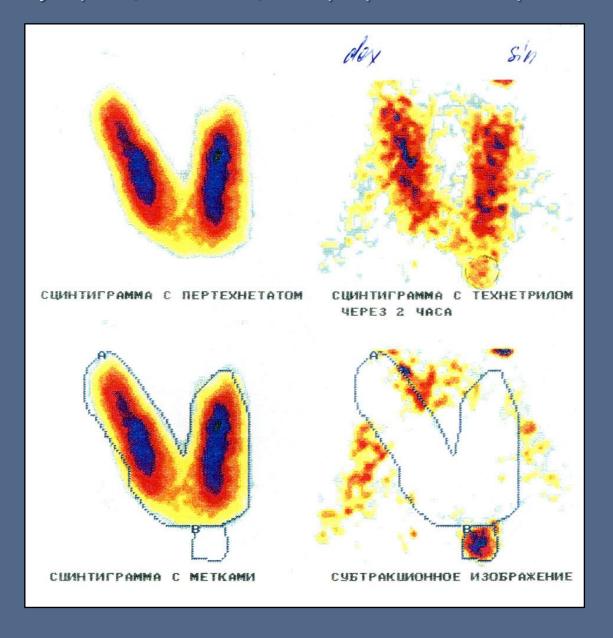
щитовидная железа

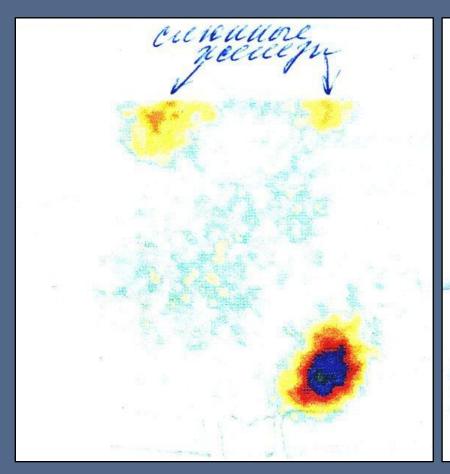
аденома ОЩЖ

сердце

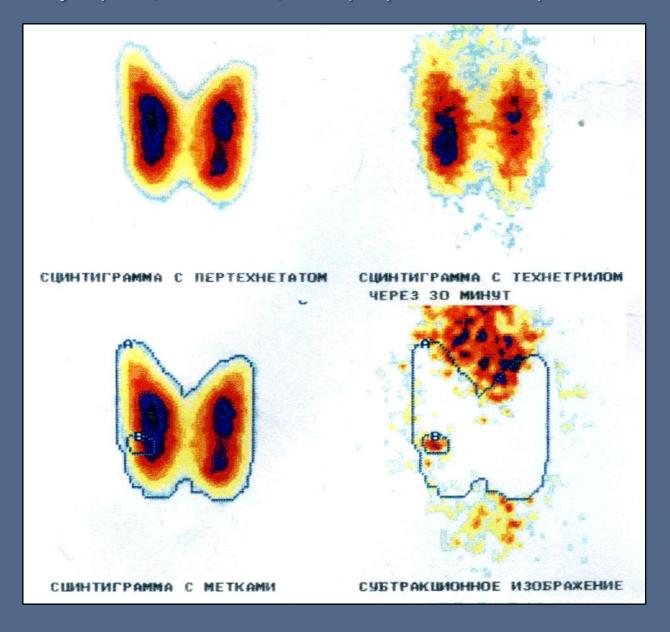


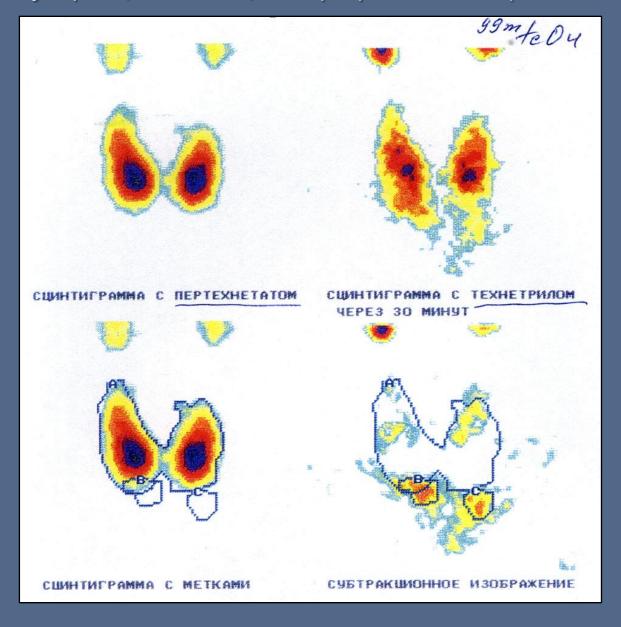




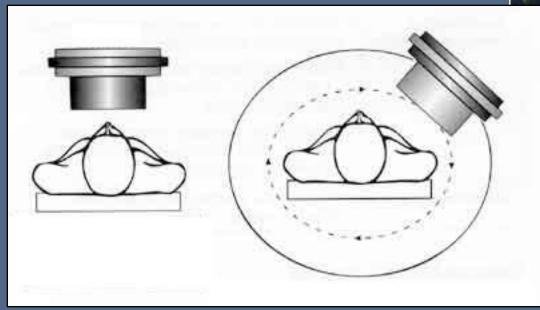






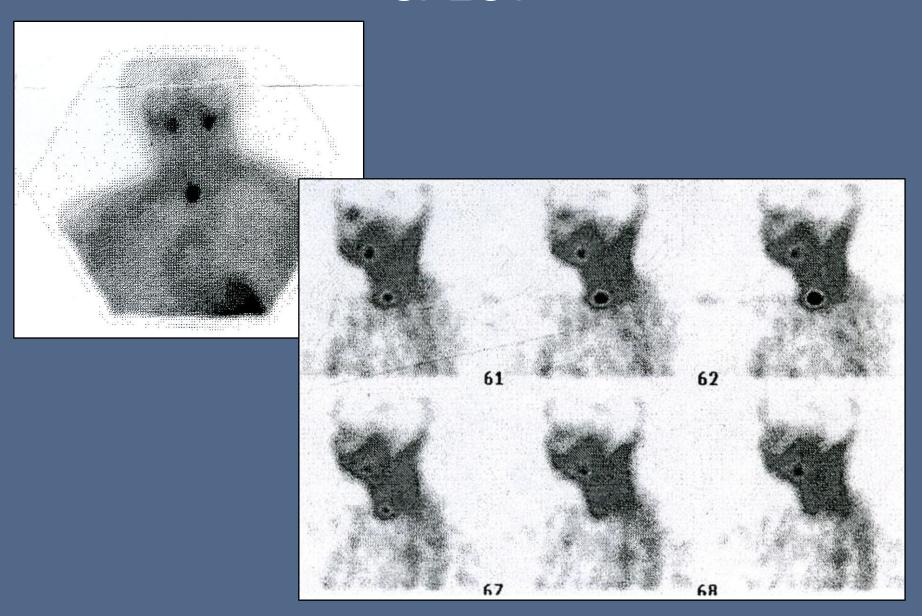


## SPECT

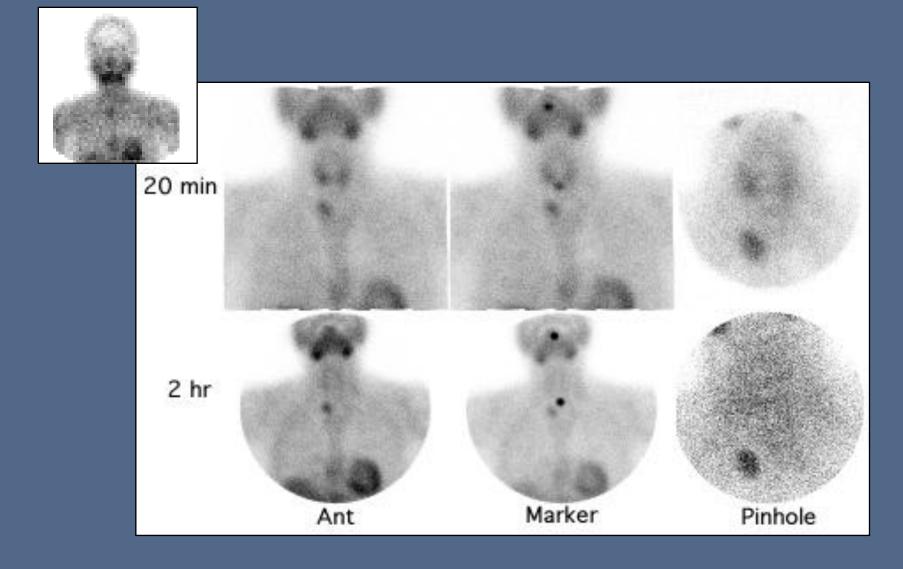




## SPECT



## SPECT



## SPECT/CT



## SPECT/CT

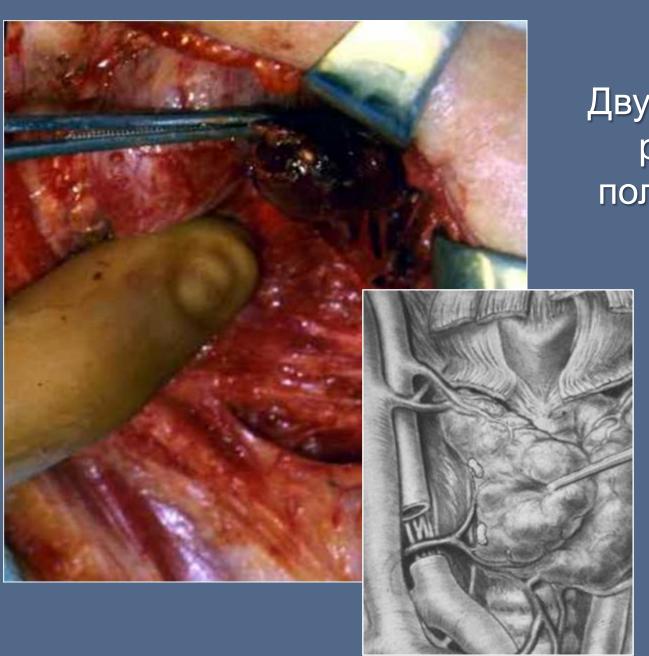
- Комбинация SPECT с MIBI и компьютерной томографии
- · 2D/3D изображение
- Высокая чувствительность при поиске эктопических аденом ОЩЖ
  - Krauz, et al. World J Surg., 2006



## Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза

## Методики оперативного лечения первичного гиперпаратиреоза

- Двусторонняя ревизия полости шеи
- Унилатеральная паратиреоидэктомия (оперативное удаление аденомы околощитовидной железы с интраоперационной ревизией второй околощитовидной железы на стороне операции)
- Селективная паратиреоидэктомия (удаление одиночной аденомы ОЩЖ без ревизии ипсилатеральной ОЩЖ)



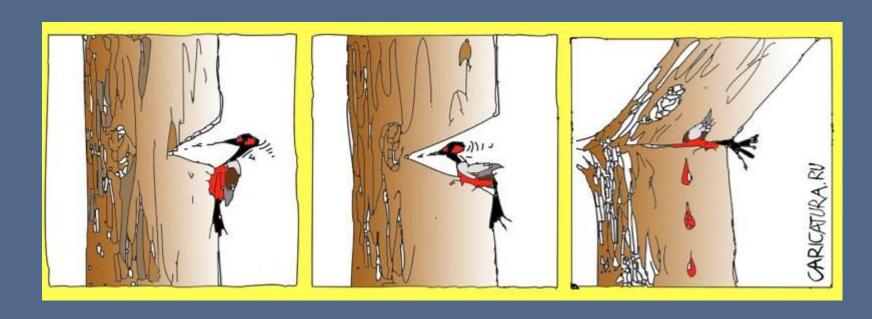
# Двусторонняя ревизия полости шеи

## Двусторонняя ревизия полости шеи

• Позволяет добиться нормализации уровня кальция более чем у 90% пациентов

#### • HO:

- травматична, сопровождается большим числом осложнений по сравнению с остальными методиками
- длительна
- вызывает образование рубца в зоне операции, что затрудняет повторное вмешательство в случае рецидива заболевания



стремление к хирургической агрессии должно быть разумным...

## Односторонняя ревизия полости шеи

• Уровень излечения сопоставим с результатами использования двусторонней ревизии полости шеи

#### • HO:

- менее травматична (ниже риск послеоперационной гипокальциемии, уровень послеоперационной боли)
- менее длительна
- вызывает образование послеоперационного рубца только на одной стороне шеи

## Преимущества селективной паратиреоидэктомии

- Высокий процент излечения
- Небольшая длина кожного разреза, косметичность
- Низкий уровень послеоперационной боли
- Отсутствие потребности в дренировании раны
- Возможность быстрой выписки
- При видеоассистированных и эндоскопических операциях возможность визуализации гортанного нерва с использованием увеличения эндоскопа

## Варианты доступов при проведении селективной паратиреоидэктомии

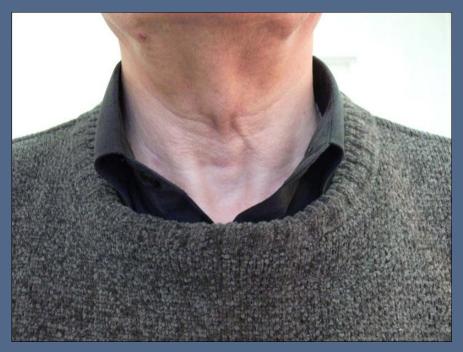
- Все доступы считаются минимально инвазивными
- Операция может быть проведена:
- открытым доступом (срединным, боковым)
- видеоассистированным путем (без инсуффляции газа)
- полностью эндоскопическим путем (с инсуффляцией газа)

# Косметический результат видеоассистированных операций (латеральный доступ)





# Косметический результат видеоассистированных операций (срединный доступ)





## Показания к проведению малоинвазивных операций

- Совпадающие между собой результаты предоперационных визуализирующих исследований (УЗИ, субтракционной сцинтиграфии)
- Четкая лабораторная картина гиперпаратиреоза
- Отсутствие данных о перенесенных ранее операциях на шее
- Возможность срочного интраоперационного определения уровня паратгормона крови

## Интраоперационный мониторинг уровня паратгормона

- Время полужизни паратгормона от 1,68 до 21,5 минут
- Определяется уровень ПТГ:
  - до операции
  - перед перевязкой сосудов аденомы
  - через 5 минут
  - через 10 минут
  - через 30 минут
- Показано только при малоинвазивных операциях (односторонней ревизии полости шеи, селективной паратиреоидэктомии)
- Показано при повторных операциях по поводу гиперпаратиреоза (взятие крови из яремных вен для определения стороны поражения)

## Интраоперационный мониторинг уровня паратгормона

- Должно произойти снижение уровня ПТГ более чем на 50%
- Чувствительность 96%
- Специфичность 100%
- Вероятность сохранения нормально уровня кальция в послеоперационном периоде при снижении уровня более чем на 50% 97%

## Оборудование для проведения срочного теста на ПТГ







точность диагностики является основой успеха минимально инвазивных операций по поводу первичного гиперпаратиреоза...

### Интраоперационная визуализация околощитовидных желез

# Оборудование для фотодинамической визуализации околощитовидных желез

KARL STORZ
D-Light C



### Интраоперационная фотодинамическая визуализация околощитовидных желез – видеоассистированная паратиреоидэктомия



### Консервативное лечение первичного гиперпаратиреоза

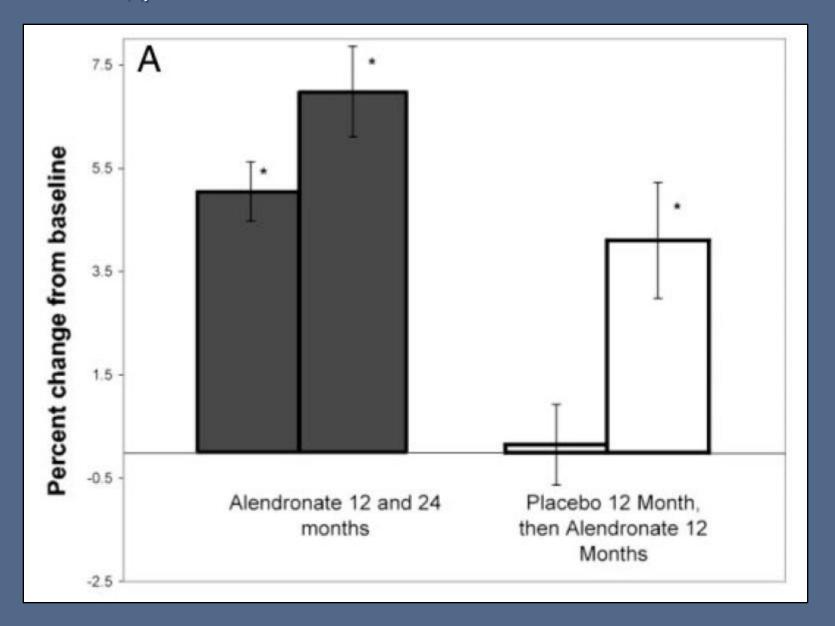
### Показания к консервативному лечению первичного гиперпаратиреоза

- Пациенты, не имеющие описанных выше критериев
- Пациенты, оперированные ранее по поводу гиперпаратиреоза
- Наличие противопоказаний к проведению операции или наркоза
- Нарушения свертывания крови
- Иммуносупрессия
- Отказ пациента от операции
- Подготовка к операции пациентов с тяжелой гиперкальциемией

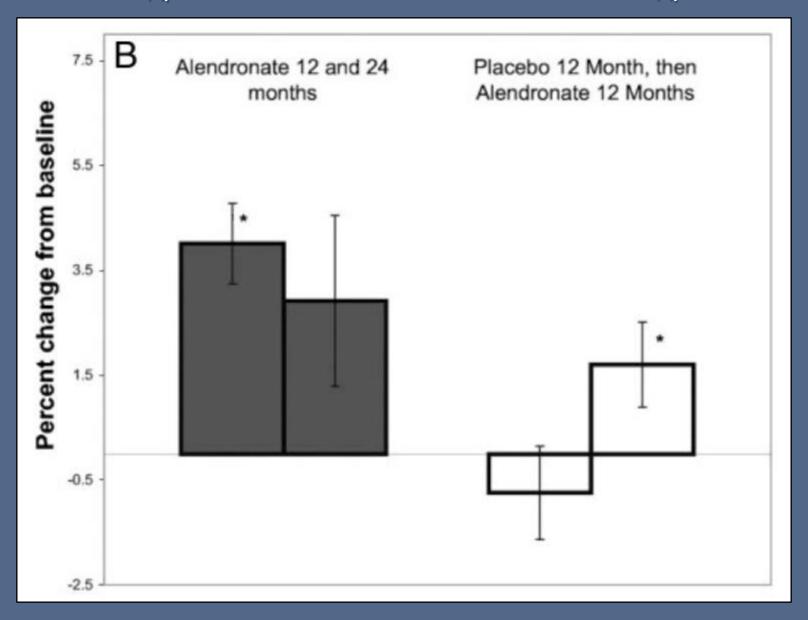
#### Медикаментозное лечение гиперпаратиреоза

- препараты, влияющие на последствия гиперкальциемии
- антирезорбтивные средства(уменьшают выход кальция из скелета)
  - эстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
  - кальцитонин
  - бисфосфонаты
- препараты, снижающие уровень ПТГ и кальция (взаимодействие с Са-связывающим рецептором)
  - кальцимиметики (цинакальцет)

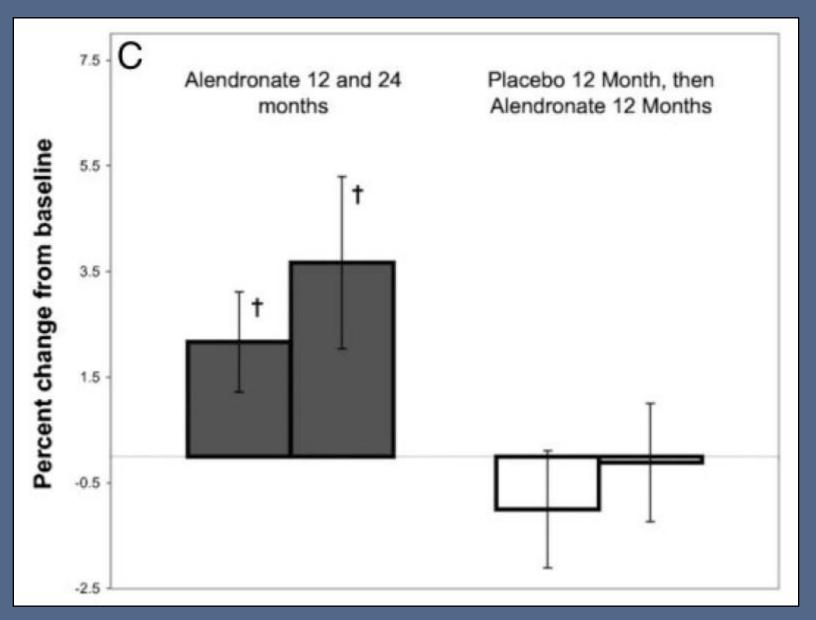
#### Влияние алендроната на плотность костной ткани – поясничные позвонки



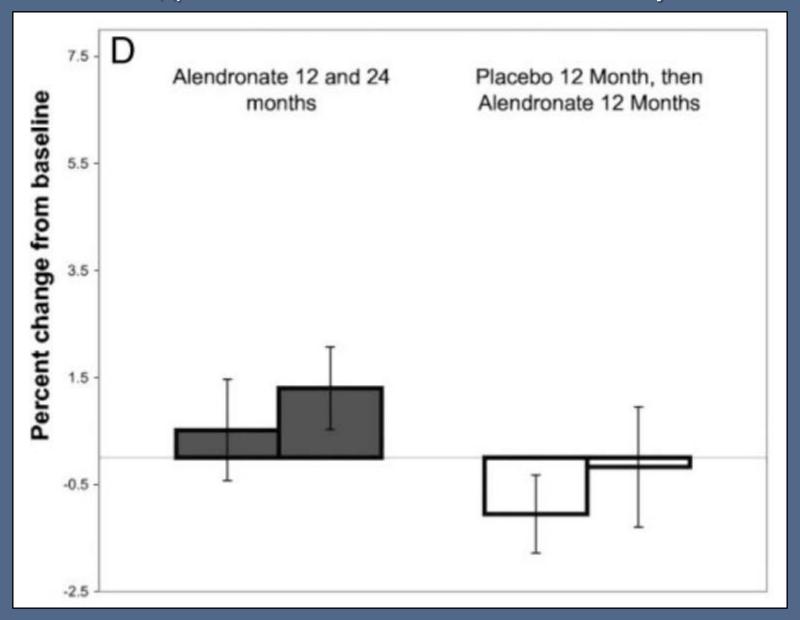
#### Влияние алендроната на плотность костной ткани – бедренная кость



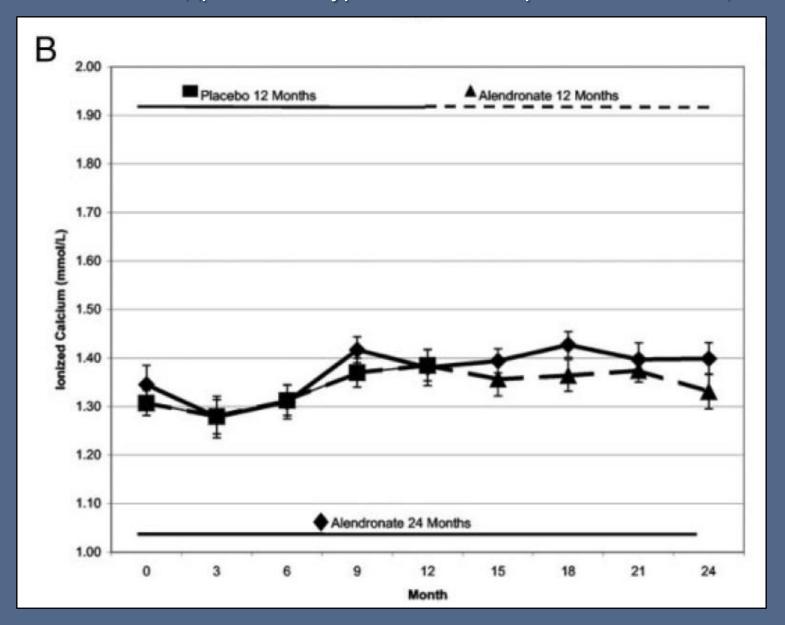
#### Влияние алендроната – шейка бедренной кости



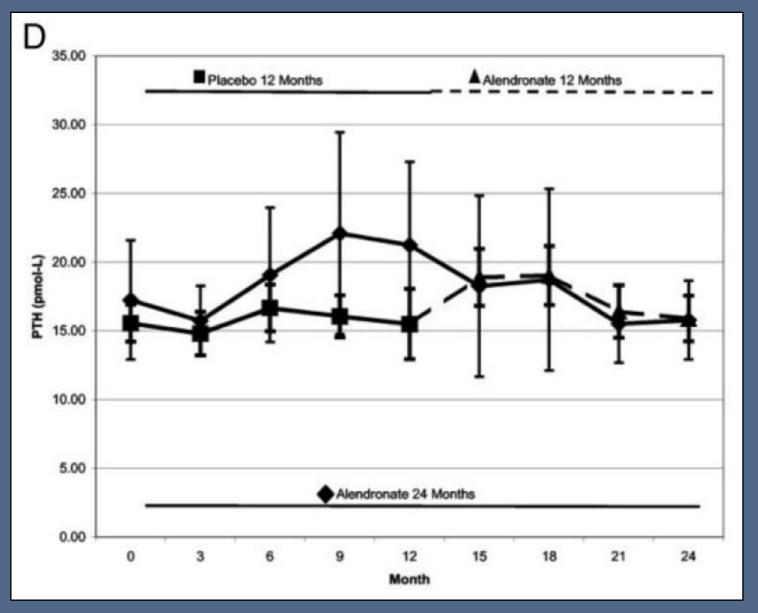
#### Влияние алендроната на плотность костной ткани – лучевая кость



#### Влияние алендроната на уровень ионизированного кальция

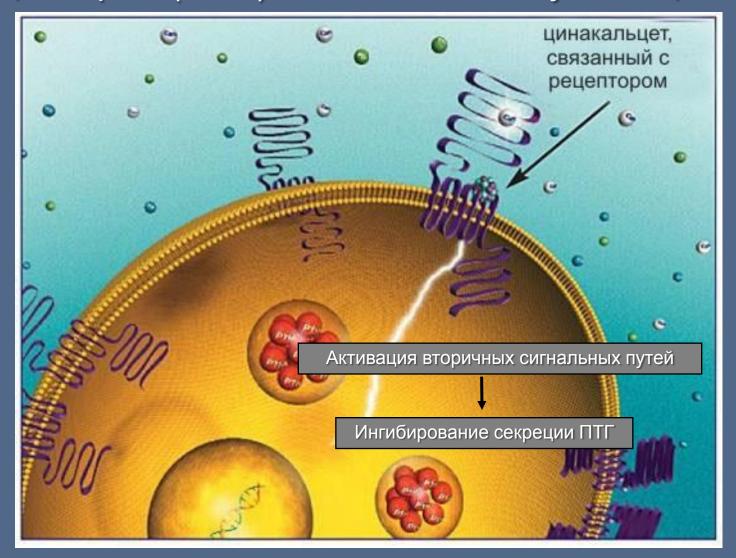


#### Влияние алендроната на уровень паратгормона

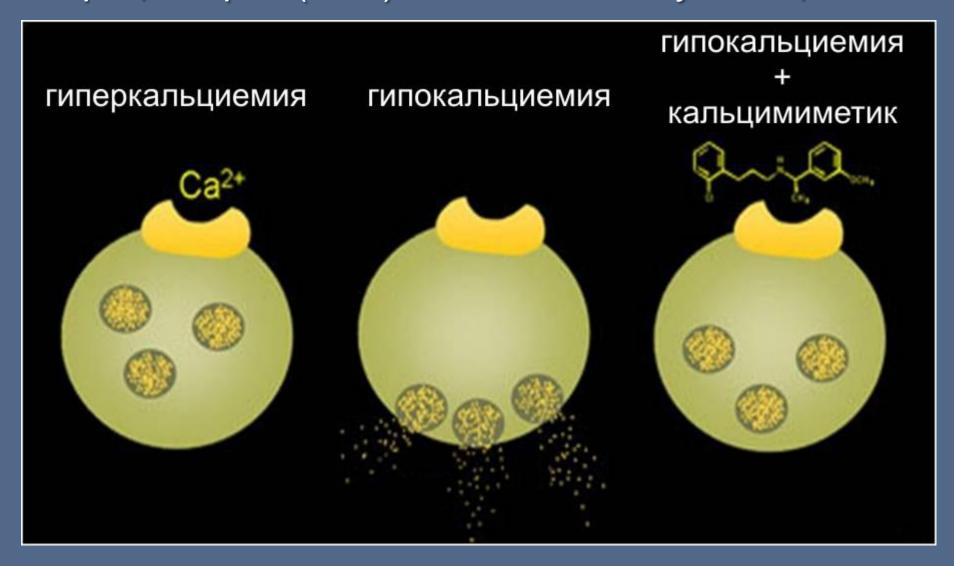


Khan et al., JCEM, 2004

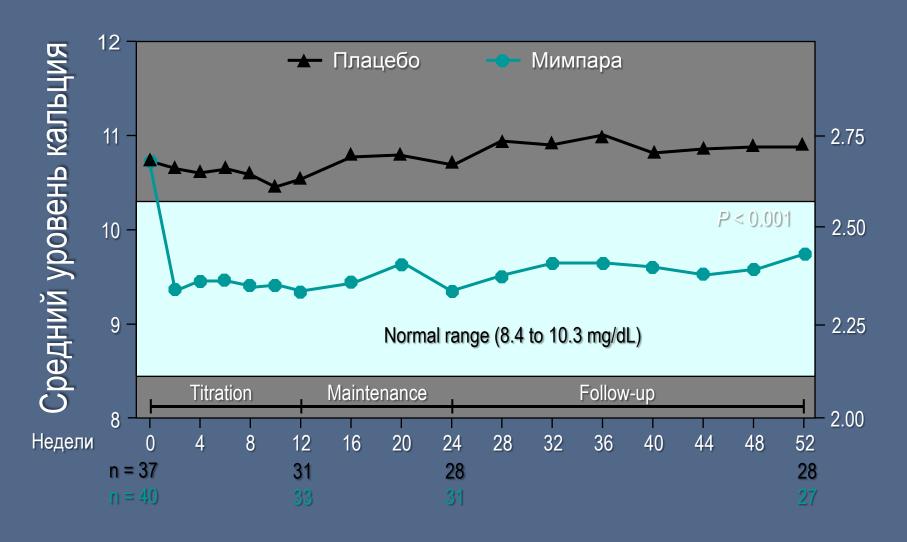
# Кальцимиметики повышают чувствительность рецепторов (CaR) к внеклеточному кальцию



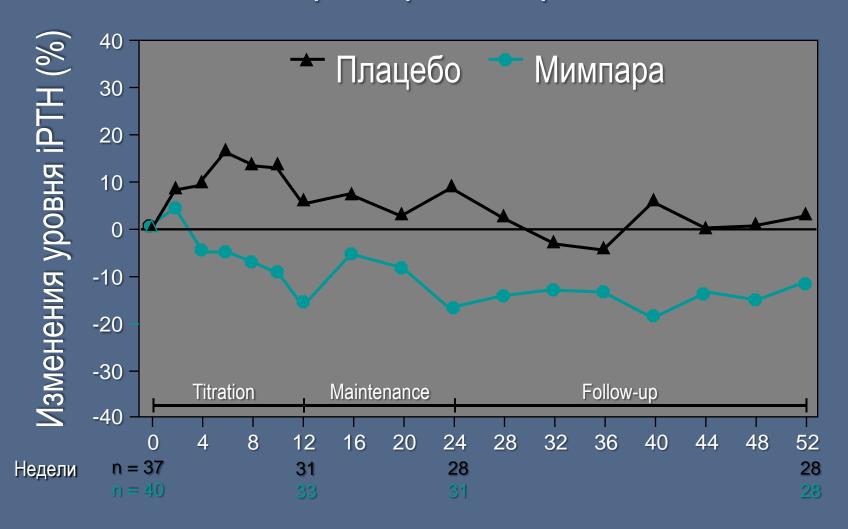
# Кальцимиметики повышают чувствительность рецепторов (CaR) к внеклеточному кальцию



#### Цинакальцет снижает уровень кальция крови



#### Цинакальцет снижает уровень паратгормона крови



#### Показания к использованию кальцимиметиков

- Подготовка к операции пациентов с тяжелой гиперкальциемией
- Лечение пациентов с аденомами неизвестной локализации
- Необходимость длительного медикаментозного лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом (в комплексе с бисфосфонатами)

# Международный научный форум «Заболевания околощитовидных желез: современные принципы диагностики и лечения

- Первичный гиперпаратиреоз
- Вторичный, третичный гиперпаратиреоз
- Синдромы множественной эндокринной неоплазии
- Гипопаратиреоз

Санкт-Петербург, гостиница «Парк Инн Пулковская», 29-30 мая 2010 г.

www.endocrinecongress.com

#### Северо-Западный региональный эндокринологический центр



Спасибо за внимание!